

**Synthese und Anwendung Kohlenhydrat-basierter
NHC-Gold-Komplexe
und
Darstellung Kohlenhydrat-basierter ^{19}F -SiFA-Verbindungen**

DISSERTATION

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Naturwissenschaften
(Dr. rer. Nat.)

Technische Universität Dortmund
Fakultät Chemie und Chemische Biologie

Vorgelegt von
M.Sc. Anja Wiegand
aus Dortmund

Dortmund, 2018

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 2014 bis September 2017 am Lehrstuhl für Organische Chemie der Technischen Universität Dortmund unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Norbert Krause erstellt.

Referent: Prof. Dr. Norbert Krause

Korreferent: Prof. Dr. Klaus Jurkschat

Eingereicht am: 23.05.2018

Eidesstattliche Versicherung (Affidavit)

Name, Vorname (Surname, first name)

Matrikel-Nr. (Enrolment number)

Belehrung:

Wer vorsätzlich gegen eine die Täuschung über Prüfungsleistungen betreffende Regelung einer Hochschulprüfungsordnung verstößt, handelt ordnungswidrig. Die Ordnungswidrigkeit kann mit einer Geldbuße von bis zu 50.000,00 € geahndet werden. Zuständige Verwaltungsbehörde für die Verfolgung und Ahndung von Ordnungswidrigkeiten ist der Kanzler/die Kanzlerin der Technischen Universität Dortmund. Im Falle eines mehrfachen oder sonstigen schwerwiegenden Täuschungsversuches kann der Prüfling zudem exmatrikuliert werden, § 63 Abs. 5 Hochschulgesetz NRW.

Die Abgabe einer falschen Versicherung an Eides statt ist strafbar.

Wer vorsätzlich eine falsche Versicherung an Eides statt abgibt, kann mit einer Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft werden, § 156 StGB. Die fahrlässige Abgabe einer falschen Versicherung an Eides statt kann mit einer Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder Geldstrafe bestraft werden, § 161 StGB.

Die obenstehende Belehrung habe ich zur Kenntnis genommen:

Official notification:

Any person who intentionally breaches any regulation of university examination regulations relating to deception in examination performance is acting improperly. This offence can be punished with a fine of up to EUR 50,000.00. The competent administrative authority for the pursuit and prosecution of offences of this type is the chancellor of the TU Dortmund University. In the case of multiple or other serious attempts at deception, the candidate can also be unenrolled, Section 63, paragraph 5 of the Universities Act of North Rhine-Westphalia.

The submission of a false affidavit is punishable.

Any person who intentionally submits a false affidavit can be punished with a prison sentence of up to three years or a fine, Section 156 of the Criminal Code. The negligent submission of a false affidavit can be punished with a prison sentence of up to one year or a fine, Section 161 of the Criminal Code.

I have taken note of the above official notification.

Ort, Datum (Place, date)

Unterschrift (Signature)

Titel der Dissertation (Title of the thesis):

Synthese und Anwendung Kohlenhydrat-basierter NHC-Gold-Komplexe und Darstellung Kohlenhydrat-basierter ¹⁹F-SiFA-Verbindungen

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe angefertigt habe. Ich habe keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie wörtliche und sinngemäße Zitate kenntlich gemacht.

Die Arbeit hat in gegenwärtiger oder in einer anderen Fassung weder der TU Dortmund noch einer anderen Hochschule im Zusammenhang mit einer staatlichen oder akademischen Prüfung vorgelegen.

I hereby swear that I have completed the present dissertation independently and without inadmissible external support. I have not used any sources or tools other than those indicated and have identified literal and analogous quotations.

The thesis in its current version or another version has not been presented to the TU Dortmund University or another university in connection with a state or academic examination.*

*Please be aware that solely the German version of the affidavit ("Eidesstattliche Versicherung") for the PhD thesis is the official and legally binding version

Ort, Datum (Place, date)

Unterschrift (Signature)

Danksagungen

Zunächst möchte ich mich bei Herrn *Prof. Dr. Norbert Krause* für die Ermöglichung dieser Arbeit und das Überlassen dieses spannenden Promotionsthemas bedanken. Seine Hilfsbereitschaft und sein Interesse haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Des Weiteren danke ich Herrn *Prof. Dr. Klaus Jurkschat* für die Übernahme des Korreferats für diese Dissertation. Zudem möchte ich mich für die Möglichkeit zur Durchführung unseres gemeinsamen Projektes bedanken.

Der NMR-Abteilung unter der Leitung von Herrn *Prof. Dr. Wolf Hiller* danke ich für die NMR-spektroskopischen Messungen. Zudem danke ich *Silvia Marzian, Christiane Heitbrink* und *Tanja Bojarzyn* für die Durchführung der massenspektroskopischen Analysen. Mein Dank gilt außerdem *Stephanie Schulz* für die Hilfe bei der Durchführung der HPLC-Messungen.

Für die Unterstützung in allen organisatorischen Bereichen möchte ich mich herzlich bei *Silvia Lessing, Heidi Auer* und *Kerstin Hammerschmidt-Aßmann* bedanken.

Besonderer Dank gilt auch *Dr. Alexandra Behler* und *Dr. Ljuba Iovkova-Berends* für die Unterstützung und hilfreichen Ratschläge bei der Bearbeitung des doch teilweise sehr frustrierenden Zuckerthemas und den SiFA-Verbindungen.

Zudem möchte ich mich bei *Katja Weber, Andreas Hammer* und *Claudia God* für ihre herzliche Unterstützung bedanken.

Besonderer Dank gilt natürlich auch meinen aktuellen Kollegen *Hülya Sak, Katharina Müller, Indre Versinskaite, Kim Alexander Vogt, Justin Schieven, Martin Körner, Yang Zhang, Johannes Rath* und *Maximilian Düser* sowie meinen ehemaligen Kollegen *Linda Lempke, Bernd Wagner, Katrin Belger, Eray Akpinar* und *Marcus Niehaus*. Hierbei möchte ich mich vor allem bei meiner ehemaligen Kollegin *Linda Lempke* für die angenehme Zeit im Labor, das gute Arbeitsklima und die Unterstützung während dieser Zeit bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Azubis und Laboranten *Ines Kaiser, Fabian Kahl* und *Andrea Krause* für ihre tatkräftige Unterstützung bei dieser Arbeit bedanken. Auch meinen Bachelorstudenten *Christoph Basner, Vera Wiese, Emre Civelek, Laura Sassenscheidt* und *David Ocklenburg* gebührt besonderer Dank für ihr Interesse an meiner Forschung und ihre Unterstützung. Zudem möchte ich mich bei allen meinen Praktikanten *Katharina Müller, Indre Versinskaite, Evelyn Grochulski, Michael Terhorst, Simon Schumann, Justin Wieland, Johannes Kleinheider, Lena Knauer, Lukas Zibula* und

Maximilian Lympius für ihre Unterstützung bedanken. Ich hoffe ich habe jetzt keinen vergessen, es waren ja schon recht viele in den letzten Jahren.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Freunden und Kollegen *Ceren Karayel*, *Valeska von Kiedrowski* und *Ann-Christin Schmidt* aus der Arbeitsgruppe *Hiersemann* für die Unterstützung und die schöne Zeit bedanken.

Ganz besonders danke ich meiner Mutter *Melanie Wiegand* und meinen Großeltern *Erika Wiegand* und *Hans-Dieter Wiegand*, die mich schon seit ich denken kann unterstützt haben. Ohne ihre Hilfe wäre ich nie so weit gekommen.

Zu guter Letzt möchte ich mich noch bei meinen Freunden, die mich auf meinem Weg durch das Studium begleitet haben, danken. Hierbei gilt besonderer Dank *Sabine Sito*, *Paulina Sito*, *Ryszard Sito* und *Halina Sito*, die mich immer unterstützt haben.

Erläuterungen

Im Text hochgestellte arabische Ziffern in eckigen Klammern bezeichnen Literaturverweise. Nummern von Verbindungen sind im Text und in den Formelzeichnungen fett gedruckt. Die im experimentellen Teil verwendeten Abkürzungen (AW-...) stehen für die Versuchsnummern im Laborjournal.

Im Text und in den Formelzeichnungen wurden folgende Abkürzungen verwendet:

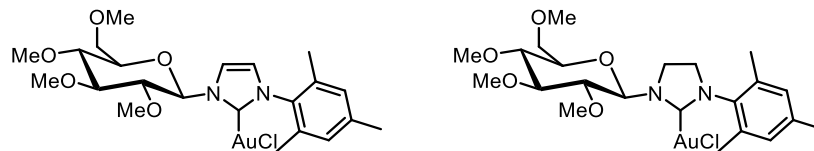
[M]	Metall	dest.	destilliert
°C	Grad Celsius	DFT	Dichtefunktionaltheorie
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift	DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
abs.	absolut	DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
Ac	Acetyl	DMSO	Dimethylsulfoxid
Ad	Adamantyl	E	Energie
aq.	wässrig	ee	Enantiomerenüberschuss
Asn	Asparagin	eq.	Äquivalente
Bn	Benzyl	<i>et al.</i>	<i>et alii, et aliae, et alia</i>
BnOH	Benzylalkohol	Et	Ethyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	EtOAc	Ethylacetat
cod	1,5-Cyclooctadien	EtOH	Ethanol
Cp*	Pentamethylcyclopentadien	eV	Elektronenvolt
CSA	Camphersulfonsäure	g	Gramm
Cy	Cyclohexyl	GC	Gaschromatographie
CyOH	Cyclohexanol	ges.	gesättigt
d	Tag	Glc	Glucose
DC	Dünnschichtchromatographie	h	Stunde
DCM	Dichlormethan	HCl _(g)	gasförmige Salzsäure

HMDS	Hexamethyldisilazan	M-Effekt	mesomerer Effekt
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	MeOH	Methanol
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry	Mes	Mesityl
Hz	Hertz	mg	Milligramm
ⁱ Bu, <i>i</i> -Bu	<i>iso</i> -Butyl	min	Minute
I-Effekt	induktiver Effekt	mL	Milliliter
ⁱ Pr, <i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl	mmol	Millimol
IR	Infrarot	MS	Massenspektrometrie
kat.	katalytisch	ⁿ Bu, <i>n</i> -Bu	normal Butyl
Kcal	Kilokalorien	NHC	<i>N</i> -heterocyclisches Carben
keV	Kiloelektronenvolt	nm	Nanometer
kJ	Kilojoule	NMR	Nuclear Magnetic Resonance
konz.	konzentriert	PEG	Polyethylenglycol
L	Ligand	PET	Positronen-Emissions- Tomographie
LCMS	Liquid Chromatography Mass Spectrometry	Ph	Phenyl
LFP	Laser-Blitzlichtphotolyse	PhOH	Phenol
Lsg.	Lösung	pm	Pikometer
M	molar	ppm	parts per million
M ⁺	Molekülkation	<i>p</i> -TsCl	<i>para</i> -Toluolsulfonsäurechlorid
MAO-B	Monoamin Oxidase Typ-B	<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
Me	Methyl	quant.	Quantitativ
MeCN	Acetonitril	R	Rest
		RT	Raumtemperatur
		SiFA	Silicium-basierte Fluorid-Akzeptoren

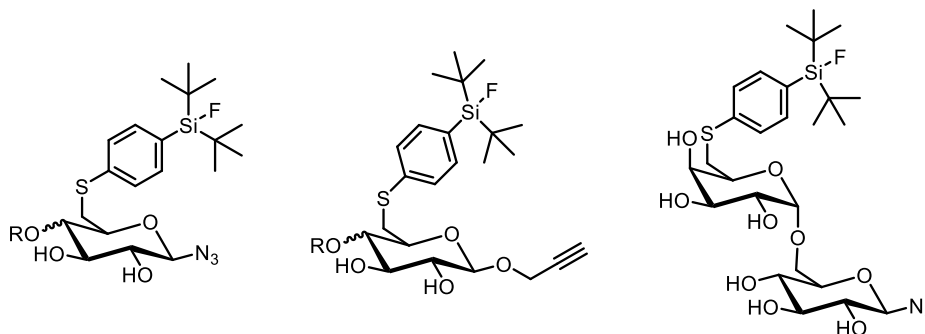
Smp.	Schmelzpunkt	TMAF	Tetramethylammoniumfluorid
SPE	Solid Phase Extraction	Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonyl
TBAB	Tetrabutylammoniumbromid	Tyr	Tyrosin
^t Bu, <i>t</i> -Bu	tertiär Butyl	ü.N.	über Nacht
<i>tert</i>	<i>tertiär</i>	UV	Ultraviolett
Tf	Trifluormethansulfonyl	w%	Gewichtsprozent
TFA	Trifluoressigsäure	μL	Mikroliter
THF	Tetrahydrofuran	μs	Mikrosekunde

Kurzfassung

Homogene Gold-Katalysatoren spielen eine wichtige Rolle in der modernen Übergangsmetall-Katalyse. So sind sie in der Lage, als weiche, carbophile Lewis-Säuren C-C-Mehrfachbindungen zu aktivieren, wodurch sie die Bildung neuer C-C- oder C-Heteroatom-Bindungen über inter- oder intramolekulare nucleophile Angriffe an die aktivierten Substrate ermöglichen. Hierbei sind vor allem NHC-Gold-Komplexe als homogene Gold-Katalysatoren von Interesse. *N*-heterocyclischen Carbene stellen auf Grund ihrer starken σ -Donor- und schwachen π -Akzeptor-Eigenschaften eine alternative zu den Phosphin-Liganden dar. Besonders im Hinblick auf die Nachhaltigkeit organischer Synthesen ist es von Interesse, Katalysatoren zu entwickeln, welche sich von den Produkten abtrennen und wiederverwenden lassen. Eine Möglichkeit hierzu stellt die Synthese Kohlenhydrat-basierter Liganden dar, da Kohlenhydrate eine hohe Wasserlöslichkeit aufweisen. Zudem besitzen sie eine hohe strukturelle Vielfalt und sind leicht kommerziell erhältlich. Die Kombination aus Kohlenhydrat-basierten NHC-Vorläufern und Gold als Übergangsmetall ermöglicht die Synthese hoch reaktiver, wasserlöslicher NHC-Gold-Komplexe, welche in der nachhaltigen Übergangsmetall-Katalyse eingesetzt werden können.



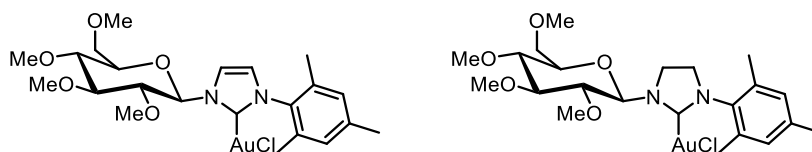
Im Rahmen dieser Arbeit wird die Synthese verschiedener Kohlenhydrat-basierter NHC-Gold-Komplexe ausgehend von α -D-Glucose und deren Anwendung in der Übergangsmetall-Katalyse beschrieben. Zudem befasst sich diese Arbeit mit der Synthese von Kohlenhydrat-basierten ^{19}F -SiFA-Verbindungen, welche als Vorläufer in der Radiosynthese von ^{18}F -haltigen Radiotraccern dienen.



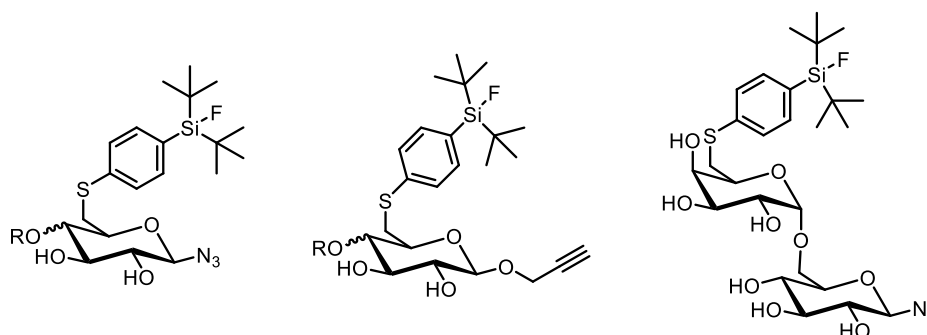
R = H, Glucose, Galactose

Abstract

Homogeneous gold catalysts play an important role in modern transition metal catalysis. They show a unique ability to activate carbon-carbon multiple bonds as soft, carbophilic Lewis acids, whereby they allow the formation of new C-C- or C-heteroatom bonds by inter- and intramolecular attack of nucleophiles at the activated substrates. In particular, NHC-gold-complexes as homogeneous gold catalysts are of interest. *N*-heterocyclic carbenes are an alternative to phosphine ligands due to their strong σ -donating and their poor π -accepting properties. Especially with regard to the sustainability of organic syntheses, it is of interest to develop catalysts that can be separated from the products and reused. One possibility for this is the synthesis of carbohydrate-based ligands, since carbohydrates show a high water solubility. In addition, carbohydrates exhibit a great structural variety and are commercially available. The combination of NHC precursors bearing a carbohydrate moiety and gold leads to highly reactive, water soluble NHC-gold-complexes, which can be used in the sustainable transition metal catalysis.



In this work, the synthesis of various carbohydrate-based NHC-gold-complexes starting from α -D-glucose and their application in transition-metal catalysis is described. In addition, this work deals with the synthesis of carbohydrate-based ^{19}F -SiFA-compounds, which serve as precursors in the radiosynthesis of ^{18}F -containing radiotracers.



R = H, glucose, galactose

Inhaltsverzeichnis

Kapitel 1 - Einleitung	- 1 -
1.1 Carbene	- 3 -
1.1.1 Die Historie der Carbene	- 3 -
1.1.2 Struktur und Eigenschaften der Carbene	- 5 -
1.2 <i>N</i> -heterocyclische Carbene	- 10 -
1.2.1 Die Historie der <i>N</i> -heterocyclischen Carbene	- 10 -
1.2.2 Struktur und Eigenschaften der <i>N</i> -heterocyclischen Carbene	- 14 -
1.2.3 Synthese <i>N</i> -heterocyclischer Carbene	- 16 -
1.2.4 Metallkomplexe der <i>N</i> -heterocyclische Carbene	- 20 -
1.3 Kohlenhydrate	- 23 -
1.3.1 Struktur von Kohlenhydraten	- 23 -
1.3.2 Monosaccharide	- 24 -
1.3.3 Auf- und Abbau von Kohlenhydraten	- 28 -
1.3.4 Disaccharide	- 32 -
Kapitel 2 - Synthese Glucose-basierter NHC-Gold-Komplexe	- 35 -
2.1 Grundlagen	- 37 -
2.1.1 Kohlenhydrate als Liganden in der Übergangsmetallkatalyse	- 37 -
2.2 Zielstellung	- 43 -
2.3 Ergebnisse und Diskussion	- 45 -
2.3.1 Synthese eines ungesättigten Glucose-basierten NHC-Gold-Komplexes	- 45 -
2.3.2 Synthese eines gesättigten Glucose-basierten NHC-Gold-Komplexes	- 47 -
2.4 Zusammenfassung und Ausblick	- 54 -
2.5 Experimenteller Teil	- 57 -
2.5.1 Vorbemerkungen	- 57 -
2.5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften	- 60 -
2.5.3 Arbeitsvorschriften und analytische Daten	- 62 -
Kapitel 3 - Synthese von Propargylaminen durch Gold-katalysierte	
A³-Kupplung von Aldehyden, Alkinen und Aminen	- 81 -
3.1 Grundlagen	- 83 -
3.1.1 Propargylamine	- 83 -
3.1.2 Synthese von Propargylaminen	- 85 -
3.2 Zielstellung	- 89 -
3.3 Ergebnisse und Diskussion	- 91 -
3.3.1 Optimierungreaktionen	- 91 -
3.3.2 Variation der Aldehyde, Alkine und Amine	- 96 -
3.3.3 Untersuchungen zum Katalysatorrecycling	- 105 -
3.3.4 Studien zur enantioselektiven Synthese von Propargylaminen	- 106 -
3.4 Zusammenfassung und Ausblick	- 108 -
3.5 Experimenteller Teil	- 110 -

3.5.1 Vorbemerkungen	- 110 -
3.5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften	- 110 -
3.5.3 Arbeitsvorschriften und analytische Daten	- 111 -

Kapitel 4 - Studien zur Tandem-Cycloisomerisierung-Hydroalkoxylierung

von Bis-Homopropargylalkoholen- 137 -

4.1 Grundlagen	- 139 -
4.1.1 Gold-katalysierte Hydroalkoxylierung von Alkinen	- 139 -
4.2 Zielstellung	- 145 -
4.3 Ergebnisse und Diskussion	- 147 -
4.3.1 Synthese der Pent-4-in-1-ol-Derivate über <i>Sonogashira</i> -Kupplung	- 147 -
4.3.2 Gold-katalysierte Cycloisomerisierung Aryl-substituierter Pent-4-in-1-ol-Derivate	- 148 -
4.3.3 Gold-katalysierte Tandem-Cycloisomerisierung-Hydroalkoxylierung von Pent-4-in-1-ol-Derivaten	- 149 -
4.4 Zusammenfassung und Ausblick	- 157 -
4.5 Experimenteller Teil	- 159 -
4.5.1 Vorbemerkungen	- 159 -
4.5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften	- 159 -
4.5.3 Arbeitsvorschriften und analytische Daten	- 161 -

Kapitel 5 - Darstellung Kohlenhydrat-basierter ¹⁹F-SiFA-Verbindungen ...- 189 -

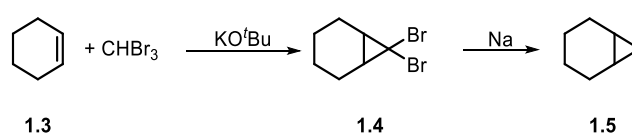
5.1 Grundlagen	- 191 -
5.1.1 Positronen-Emissions-Tomographie	- 191 -
5.1.2 ¹⁸ F-markierte Radiotracer-moleküle in der Positronen-Emissions-Tomographie	- 193 -
5.1.3 Silicium-basierte Fluorid-Akzeptoren (SiFA-Verbindungen)	- 197 -
5.2 Zielstellung	- 204 -
5.3 Ergebnisse und Diskussion	- 206 -
5.3.1 Darstellung von ¹⁹ F-SiFA-Verbindungen auf Basis von α -D-Glucose	- 206 -
5.3.2 Darstellung von ¹⁹ F-SiFA-Verbindungen auf Basis von Disacchariden	- 209 -
5.4 Zusammenfassung und Ausblick	- 222 -
5.5 Experimenteller Teil	- 226 -
5.5.1 Vorbemerkungen	- 226 -
5.5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften	- 226 -
5.5.3 Arbeitsvorschriften und analytische Daten	- 229 -

Kapitel 6 - Zusammenfassung- 273 -

Kapitel 1

Einleitung

Basierend auf den vorhergegangenen Arbeiten untersuchten *Staudinger* und *Kupfer* Anfang des 20. Jahrhunderts die Bildung von Methylenderivaten^[6] und Diazomethanen^[7]. Gut 80 Jahre nach den ersten Arbeiten von *Geuther* und *Hermann* wurde zwischen den 1920er und 1930er Jahren die Existenz der freien Radikale anerkannt^[8] und Carbene wurden als Diradikale angesehen^[9]. Das Methylencarben wurde zu dieser Zeit als eine lineare Spezies mit zwei entarteten p-Orbitalen im Triplett-Zustand gesehen.^[10] Zu Beginn der 1950er Jahre erlebte die Carbenchemie eine neue Hochperiode mit den Arbeiten von *Doering* und *Knox*, welche 1953 die Synthese von Tropolonen über die Addition von Methylen an substituierte Benzole vorstellten.^[11] Später gelang *Doering et al.* zudem die erste Cyclopropanierung durch Addition von Bromoform an Alkene, womit sie die Existenz eines Dibromomethylen-Intermediats beweisen konnten (Schema 1.2).^[12]



Schema 1.2: Cyclopropanierung nach *Doering*.^[12]

Neben den praktischen Arbeiten zu dieser Zeit untersuchten *Lennard-Jones* und *Pople* 1951 die geometrische Struktur und die Eigenschaften von Molekülen mittels quantenchemischer Rechnungen.^[13] Hierbei nahmen sie für das Methylencarben zwei mögliche Grundzustände an. Zum einen den Singulett-Zustand, welcher eine dreieckige Geometrie aufweist, bei der drei Orbitale gefüllt mit zwei gepaarten Elektronen und ein leeres Orbital vorliegen und zum anderen den Triplett-Zustand. Der Triplett-Zustand besitzt eine lineare Geometrie mit zwei Orbitalen, welche mit ungepaarten Elektronen gefüllt sind, und zwei Orbitalen, welche mit gepaarten Elektronen gefüllt sind. Ihnen gelang es jedoch zu der damaligen Zeit nicht festzustellen, welcher Zustand der mit der geringsten Energie war.^[13,14] Zwei Jahre später konnten *Duscheene* und *Burnelle* beweisen, dass das Difluorcarben ($:\text{CF}_2$) einen Singulett-Grundzustand besitzt, der eine sp^2 -Hybridisierung aufweist und das Orbital, welches das nichtbindende Elektronenpaar enthält, einen s-Charakter hat.^[15] Anfang der 1960er Jahre vermuteten *Zimmerman et al.*, dass die sterische Abschirmung die Stabilität der Carbene erhöht. Hierzu synthetisierten sie das Dimesitylmethylen, welches sie jedoch nicht isolieren konnten. Die

^[6] H. Staudinger, O. Kupfer, *Ber. Dt. Chem. Ges.* **1911**, 44, 2194 - 2197.

^[7] H. Staudinger, O. Kupfer, *Ber. Dt. Chem. Ges.* **1912**, 45, 501 - 509.

^[8] P. de Frémont, N. Marion, S. P. Nolan, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 862 - 892.

^[9] W. Kirmse, *Carbene Chemistry*, Academic Press, New York & London, **1964**, 5.

^[10] R. S. Mulliken, *Rev. Mod. Phys.* **1932**, 4, 1 - 86.

^[11] W. von E. Doering, L. H. Knox, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 297 - 303.

^[12] W. von E. Doering, A. K. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 6162 - 6165.

^[13] J. Lennard-Jones, J. A. Pople, *Discuss. Faraday Soc.* **1951**, 10, 9 - 18.

^[14] A. D. Walsh, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2260 - 2266.

^[15] J. Duchesne, L. Burnelle, *J. Chem. Phys.* **1953**, 21, 2005 - 2008.

Analyse der Umlagerungsprodukte des Dimethylmesitylens wiesen jedoch auf einen Triplett-Zustand des Carbens hin, der unerwarteter Weise eine nicht-lineare Geometrie aufwies.^[16] Im Jahre 1968 gelang es *Hoffmann et al.* die Mindestaufspaltungsenergie zwischen den beiden möglichen Grundzuständen zu bestimmen, welche für Methylen mit einem Singulett-Grundzustand erforderlich ist. Hierbei nahmen sie an, dass der Singulett-Grundzustand bevorzugt ist, wenn es zur π -Überlappung zwischen dem p-Orbital des Carbens und den Substituenten in α -Position kommt.^[17] Zwischen den 1970er und 1980er Jahren sind viele theoretische Arbeiten unter Verwendung von *ab-initio*-Berechnungen publiziert worden, welche die elektronische Struktur und Geometrie einiger Methylenderivate, wie zum Beispiel :CH_2 , :CHF , :CHBr , :CF_2 und :CCl_2 , aufklären sollten.^[8] 1992 gelang es *Goddard et al.* erfolgreich, die Grundzustands-Konfiguration einiger Carbene des Typs :CXY ($X, Y = \text{H}, \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{SiH}_3$) unter Verwendung quantenchemischer Rechnungen aufzuklären.^[18] Die Aufklärung des elektronischen Grundzustandes von Carbenen ist besonders wichtig in Hinsicht auf ihre Stabilität und Reaktivität.^[8]

1.1.2 Struktur und Eigenschaften der Carbene

Die Geschichte der Carbene zeigt, dass es ein langer Weg von der Anerkennung ihrer Existenz bis zur Aufklärung ihrer Geometrie und elektronischen Struktur war. Heute ist bekannt, dass es sich bei Carbenen um Elektronenmangelverbindungen handelt, welche nicht mehr nur als reaktive Intermediate in Reaktionen vorliegen, sondern auch isolierbar sind.

Bei der Betrachtung der möglichen Geometrie der Carbene wird deutlich, dass diese stark abhängig von der Spinmultiplizität und dem elektronischen Grundzustand des Carbens ist.^[2] So können Carbene sowohl linear als auch gewinkelt vorliegen. Besitzt ein Carben eine lineare Struktur, so ist das Carben-Kohlenstoffatom sp -hybridisiert und besitzt zwei entartete nichtbindende p-Orbitale (p_x , p_y).^[1] Die lineare Struktur ist hierbei ein Extremfall, welcher nur beim Triplett-Grundzustand und angeregten Singulett-Zuständen auftritt.^[2] In der Regel weisen Carbene eine gewinkelte Struktur auf, bei der das Carben-Kohlenstoffatom sp^2 -hybridisiert ist. Die Lage des p_π -Orbitals ändert sich beim Übergang vom sp - zum sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatom praktisch nicht, wohingegen das neu gebildete sp^2 -Hybridorbital, welches als σ -Orbital bezeichnet wird, partiellen s-Charakter erhält, wodurch es eine Stabilisierung relativ zum ehemals vorhandenen p-Orbital erfährt.^[1] Neben der Geometrie ist vor allem

^[16] H. E. Zimmerman, D. H. Paskovich, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2149 - 2160.

^[17] a) R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1475 - 1485; b) R. Hoffmann, G. D. Zeiss, G. W. van Dine, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1485 - 1499.

^[18] K. K. Irikura, W. A. Goddard III, J. L. Beauchamp, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 48 - 51.

die Multiplizität des elektronischen Grundzustands der Carbene entscheidend für ihre Reaktivität und Eigenschaften.^[19] Es wird hierbei zwischen zwei möglichen Grundzuständen unterschieden, welche sich in der Lage ihrer Elektronen innerhalb der Orbitale unterscheiden (Abbildung 1.1).

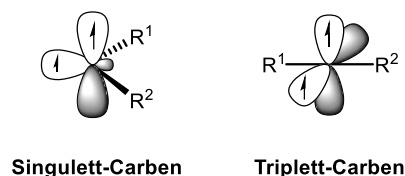


Abbildung 1.1: Singulett- und Triplet-Carben.

Besetzen beide nichtbindenden Elektronen die beiden leeren Orbitale mit parallelem Spin, liegt der Triplet-Grundzustand mit einer $\sigma^1 p_\pi^1$ -Konfiguration vor welche auch als 3B_1 bezeichnet wird. Besetzen beide Elektronen das σ -Orbital mit antiparallelem Spin und das p-Orbital bleibt gleichzeitig leer, liegt der Singulett-Grundzustand mit einer $\sigma^2 p_\pi^0$ -Konfiguration vor welche als 1A_1 bezeichnet wird. Daneben gibt es noch einen weiteren weniger stabilen Singulettzustand mit einer $\sigma^0 p_\pi^2$ -Konfiguration (1A_1) und einen angeregten Singulettzustand mit antiparalleler Besetzung der p_π - und σ -Orbitale mit einer $\sigma^1 p_\pi^1$ -Konfiguration (1B_1), welche aber energetisch ungünstig sind und für weitere Betrachtungen keine Rolle spielen. Die drei möglichen Konfigurationen sind zur Veranschaulichung in Abbildung 1.2 in einem Energiediagramm dargestellt.

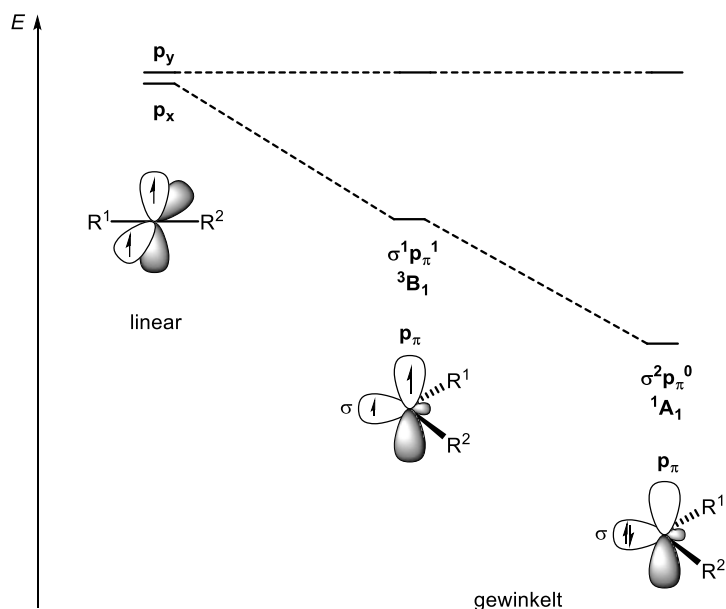


Abbildung 1.2: Mögliche Elektronenkonfiguration von Carben-Kohlenstoffatomen.^[1]

Da die Multiplizität des Grundzustandes die Eigenschaften der Carbene bestimmt, weisen Singulett-Carbene ambiphile Eigenschaften auf, wohingegen Triplet-Carbene als Diradikale betrachtet werden

^[19] G. B. Schuster, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1986**, 22, 311 - 361.

können.^[1] Die Multiplizität des Grundzustandes wird hierbei durch die Energie der σ - und p_{π} -Orbitale bestimmt. Ist der Energieunterschied zwischen den Orbitalen groß, so wird ein Singulett-Grundzustand beobachtet. Rechnungen zeigten, dass ein Energieunterschied von ca. 2.0 eV nötig ist, um den Singulett-Zustand zu etablieren. Liegt der Energieunterschied bei weniger als 1.5 eV, wird der Triplett-Grundzustand bevorzugt.^[17b] Die Multiplizität des Grundzustandes wird hierbei vor allem durch die elektronischen und sterischen Effekte der Substituenten am Carbenzentrum bestimmt.^[1] So zeigt sich, dass σ -elektronenziehende Substituenten, also Substituenten, die einen -I-Effekt ausüben, das nichtbindende σ -Orbital energetisch absenken, wobei die Lage des p_{π} -Orbitals unverändert bleibt, was zu einer Stabilisierung des Singulett-Grundzustandes führt.^[20] σ -elektronenschiebende Substituenten verringern hingegen den Energieabstand zwischen dem σ - und p_{π} -Orbital, wodurch der Triplett-Grundzustand stabilisiert wird.^[1] Neben dem induktiven Effekt spielt der mesomere Effekt eine wichtige Rolle.^[17b, 21] Hierbei werden die Substituenten am Carbenzentrum in drei Kategorien unterteilt:

1. Substituenten, die einen +M-Effekt ausüben und somit π -Elektronen zur Verfügung stellen (**X**).
2. Substituenten, die einen -M-Effekt ausüben und π -Elektronen vom Carbenzentrum abziehen (**Y**).
3. Kohlenstoffatome, die Teil eines konjugierten Systems sind (**C**).^[22]

Carbene des ersten Typs ($:CX_2$) sind meist stark gewinkelte Singulett-Carbene, in denen die π -Elektronenpaare der Substituenten stark mit dem p_{π} -Orbital am Carben-Kohlenstoffatom wechselwirken, was zu einer energetischen Anhebung des p_{π} -Orbitals führt. Die Lage des σ -Orbitals bleibt hierbei praktisch unverändert, wodurch sich der σ - p_{π} -Energieabstand vergrößert, was zu einer weiteren Stabilisierung des gewinkelten Singulett-Grundzustandes führt. Diese Wechselwirkung führt zur Bildung eines Vier-Elektronen-Drei-Zentren- π -Systems, in dem die C-X-Bindungen teilweise einen Mehrfachbindungscharakter erhalten.^[1] Beispiele hierfür sind Dimethoxy^[23]- und Dihalogencarbene^[24], sowie die *N*-heterocyclischen Carbene^[1]. Die an das Carbenzentrum gebundenen Heteroatom-

^[20] a) J. F. Harrison, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4112 - 4119; b) C. W. Bauschlicher Jr., H. F. Schaefer III, P. S. Bagus, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7106 - 7110; c) J. F. Harrison, R. C. Liedtke, J. F. Liebman, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7162 - 7168; d) D. Feller, W. T. Borden, E. R. Davidson, *Chem. Phys. Lett.* **1980**, *71*, 22 - 26.

^[21] N. C. Baird, K. F. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1333 - 1338.

^[22] I. Fleming, *Frontier Orbitals and organic Chemical Reactions*, Wiley, New York, **1976**.

^[23] a) R. A. Moss, M. Włostowski, S. Shen, K. Krogh-Jespersen, A. Matro, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4443 - 4444;

b) X.-M. Du, H. Fan, J. L. Goodman, M. A. Kesselmayr, K. Krogh-Jespersen, J. A. LaVilla, R. A. Moss, S. Shen, R. S. Sheridan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1920 - 1926.

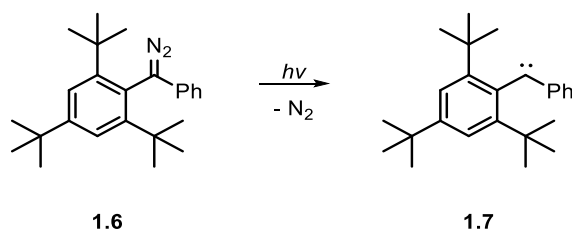
^[24] a) R. A. Mitsch, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 758 - 761; b) R. A. Moss, C. B. Mallon, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 344 - 347; c) S. Koda, *Chem. Phys. Lett.* **1978**, *55*, 353 - 357.

Donorgruppen bewirken hierbei eine Erhöhung der Nucleophilie des Kohlenstoffatoms und der thermodynamischen Stabilität.^[2]

Die meisten Carbene des zweiten Typs (:CY₂) liegen im Singulett-Grundzustand vor und sind meist linear oder annähernd linear gebaut.^[1,25] Die Substituenten Y können hier beispielsweise Li, BH₂ oder BeH sein. Die Kombination des ersten und zweiten Typs (:CXY) führt zu nahezu linear gebauten Carbenen.^[1] Beispiele hierfür sind Bertrands Phosphinosilylcarbene^[26], Phosphinophosphonio-carbene^[27] oder auch Trifluorethylidinschwefeltrifluorid^[28].

Zum dritten Typ zählen Kohlenstoffatome, die zwei Substituenten tragen, welche Teil eines konjugierten Systems sind, wie zum Beispiel Alkene, Alkine oder Arylgruppen. Sie bilden recht stabile Triplett-Carbene mit Halbwertszeiten von wenigen µs bis zu 9 Minuten. Die Stabilität ist hierbei stark abhängig von der Art der Substituenten und ihrer Größe. Zudem ist es wichtig, dass eine schnelle Reaktion mit elementarem Sauerstoff verhindert wird.^[1,16,29]

Da Triplettcarbene nicht über thermodynamische Effekte stabilisiert werden, müssen diese durch sterische Abschirmung in ihrer Reaktivität abgeschwächt werden.^[2] Große Fortschritte konnten hierbei Tomioka *et al.* machen. Ihnen gelang die Stabilisierung von Diphenylcarbenen durch Alkyl- oder Halogensubstituenten in ortho-Position. Hierbei bildeten sie das Carben durch Laser-Blitzlichtphotolyse (LFP) von Phenyl(2,4,6-tris-tert-butylphenyl)diazomethan in Gegenwart des Triplett-Stabilisators Benzophenon (Schema 1.3).^[30]



Schema 1.3: Stabilisiertes Triplett-Carben nach Tomioka.^[30]

^[25] a) W. W. Schoeller, *J. Am. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 124 - 125; b) L. Pauling, *J. Am. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 688 - 689.

^[26] A. Igau, H. Grützmacher, A. Baceiredo, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6463 - 6466.

^[27] M. Soleilhavoup, A. Baceiredo, O. Treutler, R. Ahlrichs, M. Nieger, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10959 - 10961.

^[28] a) B. Pötter, K. Seppelt, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 138; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 150;

b) R. Gerhardt, T. Grelbig, J. Buschmann, P. Luger, K. Seppelt, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1592 - 1594; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1534 - 1536.

^[29] a) W. Sander, G. Bucher, S. Wierlacher, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1583 - 1621; b) H. Tomioka, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 315 - 321; c) W. Kirmse, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2165 - 2167; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2117 - 2119.

^[30] K. Hirai, K. Komatsu, H. Tomioka, *Chem. Lett.* **1994**, *23*, 503 - 506.

Zudem gelang ihnen 1995 die Synthese eines in glasartigem und flüssigem 2-Methyltetrahydrofuran stabilen Tripletcarbens durch Photolyse. Kristallin war das Carben bei Raumtemperatur unzerstört lagerbar.^[31]

Bei den Singulettcarbenen liefert vor allem die Kombination zweier Stickstoffatomen als Substituenten kristalline isolierbare Carbene.^[2] Diese können heutzutage vor allem in Form von stabilen *N*-heterocyclischen Carbenen erhalten werden, auf die im Folgenden Kapitel 1.2 detaillierter eingegangen wird.

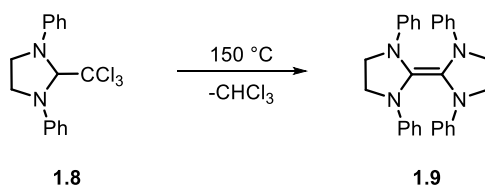
^[31] H. Tomioka, T. Watanabe, K. Hirai, K. Furukawa, T. Takui, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6376 - 6377.

1.2 *N*-heterocyclische Carbene

Wie bereits in Kapitel 1.1.2 erwähnt können sehr stabile Singulettcarbene erhalten werden, wenn Substituenten, welche π -Elektronen zur Verfügung stellen, an das Carbenzentrum gebunden sind. Hierbei sind besonders die heterocyclischen Carbene hervorzuheben, die sich von fünfgliedrigen Heterocyclen ableiten und Schwefel, Phosphor oder Stickstoff enthalten.^[1] Schon seit Beginn der 1960er Jahre besteht ein großes Interesse an der Chemie der *N*-heterocyclischen Carbene und deren Isolierung.

1.2.1 Die Historie der *N*-heterocyclischen Carbene

Bereits zu Beginn der 1960er Jahre wurden *N*-heterocyclische Carbene (NHC's) von *Wanzlick* als reaktive Zwischenstufen studiert.^[32] Zu dieser Zeit untersuchte *Wanzlick* die Eigenschaften der gesättigten und ungesättigten NHC's vergleichend, legte seinen Schwerpunkt jedoch zunächst auf die gesättigten Ringe.^[2,33] Erste Erfolge auf diesem Gebiet hatte *Wanzlick* mit der α -Eliminierung von Chloroform aus 1,3-Diphenyl-2-trichloroimidazolidin (Schema 1.4).^[32]

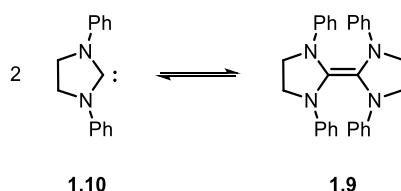


Schema 1.4: Darstellung des *Wanzlick*-Dimers.^[32]

Zu dieser Zeit postulierte *Wanzlick*, dass das erhaltene Dimer, ein Entetraamin, im Gleichgewicht mit dem nucleophilen Carben stehen muss, da das Dimer nur *in situ* aus dem Carben entstehen konnte (Schema 1.5).^[32] Um seine Theorie zu untermauern, untersuchte *Wanzlick* die Reaktivität der erhaltenen Verbindung gegenüber Sauerstoff, Wasser, Nitromethan und Cyclopentanon. Diese Untersuchungen bestätigten den nucleophilen Charakter der fälschlich als monomer formulierten Verbindung.^[2]

^[32] H. W. Wanzlick, E. Schikora, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2389 - 2393.

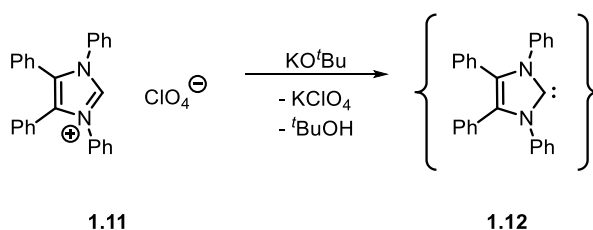
^[33] H. W. Wanzlick, E. Schikora, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 494.



Schema 1.5: Wanzlick-Gleichgewicht.^[32]

Später durchgeführte Kreuzkupplungsexperimente mit unterschiedlich substituierten Dimeren zeigten jedoch, dass das Gleichgewicht der Reaktion vollständig auf Seiten des Dimeres liegt und der vermutete Zerfall zum Monomer nicht beobachtet werden konnte.^[34]

Bereits 1960 war bekannt, dass ungesättigte heterocyclische Azoliumionen basenkatalysiert unter H,D-Austausch reagieren.^[35] Dies führte zu der Vermutung, dass die Delokalisierung der 6π -Elektronen in solchen Derivaten zur Stabilisierung des intermediär gebildeten Carbens beiträgt. Basierend auf diesem Wissen untersuchte Wanzlick die Darstellung freier NHC's ausgehend von ungesättigten N-heterocyclischen Fünfringen.^[1, 36] Hierbei sollte das freie Carben durch Deprotonierung von Tetraphenylimidazoliumperchlorat mit KO^tBu als Base dargestellt werden (Schema 1.6).



Schema 1.6: Deprotonierung von Tetraphenylimidazoliumperchlorat mit KO^tBu nach Wanzlick.^[36]

Wanzlick konnte jedoch erneut nicht das freie Carben isolieren, sondern das Produkt lediglich indirekt durch die Produkte von Abfangreaktionen mit Wasser und Quecksilber(II)-acetat nachweisen.^[36]

Zu diesem Zeitpunkt scheiterten jegliche Versuche zur Isolierung der freien Carbene und es konnten lediglich Olefine isoliert werden, die durch Dimerisierung entstanden. Es war jedoch bereits möglich, ungesättigte Imidazolin-2-ylidene als Metallkomplexe zu stabilisieren.^[1] Die Synthese erster stabiler NHC-Komplexe erfolgte hierbei bereits 1968 durch Wanzlick^[37] und Öfele^[38] durch

^[34] H. W. Wanzlick, *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 129 - 134; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 75 - 80.

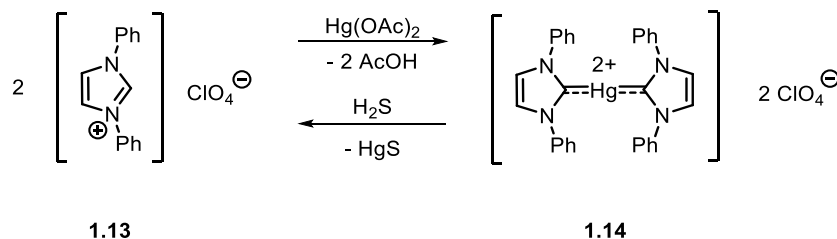
^[35] a) R. A. Olofson, W. R. Thompson, J. S. Michelman, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1865 - 1866; b) H. A. Staab, M.-T. Wu, A. Mannschreck, G. Schwalbach, *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 845 - 848; c) H. Quast, S. Hünig, *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 989 - 990; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 800 - 801; d) H. Quast, S. Hünig, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 2017 - 2038.

^[36] H. J. Schönherr, H. W. Wanzlick, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1970**, *731*, 176 - 179.

^[37] H. W. Wanzlick, H. J. Schönherr, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 154; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 141 - 142.

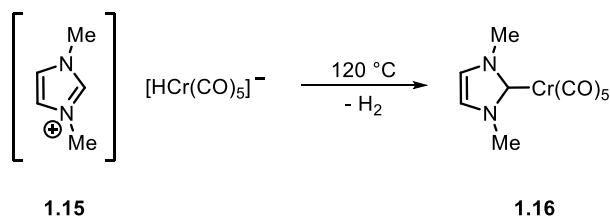
^[38] K. Öfele, *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, P42 - P43.

in-situ-Deprotonierung von Imidazoliumsalzen in Gegenwart geeigneter Metallkomplexe. Hierbei fungiert ein Ligand des Metallsalzes als Base zur Deprotonierung des Imidazoliumsalzes. *Wanzlick* beschrieb 1968 die Darstellung eines Komplexes mit NHC-Liganden durch Umsetzung von Diphenylimidazolium-perchlorat mit Quecksilber(II)-acetat (Schema 1.7).^[37,39]



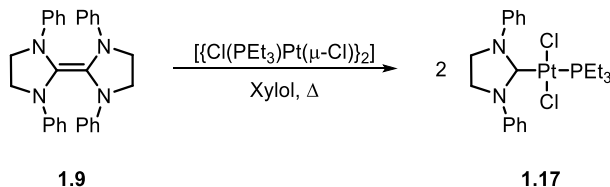
Schema 1.7: Darstellung von Bis(1,3-diphenylimidazolio)quecksilber-diperchlorat nach *Wanzlick*.^[37]

Öfele gelang im selben Jahr die Synthese eines NHC-Metallkomplexes durch Erhitzen von 1,3-Dimethylimidazoliumhydridopentacarbonylchromat(-II) im Hochvakuum (Schema 1.8).^[38]



Schema 1.8: Synthese eines NHC-Chrom-Komplexes nach *Öfele*.^[38]

Einige Zeit später gelang auch die Stabilisierung des gesättigten Imidazolidin-2-ylidens als Metallkomplex durch *Lappert*. Hierzu setzten *Lappert et al.* die bereits von *Wanzlick* beschriebenen Entetraamine mit Übergangsmetallkomplexen des Platins zu den entsprechenden NHC-Metallkomplexen um (Schema 1.9).^[40,41,42]



Schema 1.9: Synthese eines NHC-Platin-Komplexes nach *Lappert*.

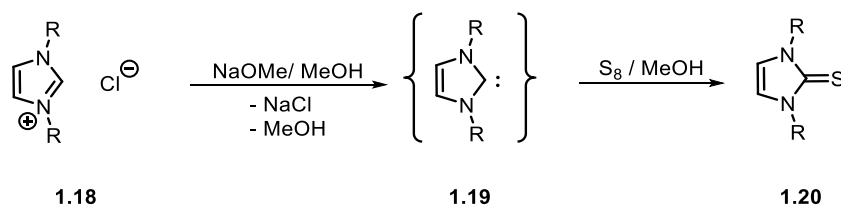
^[39] H. J. Schönherr, H. W. Wanzlick, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 1037 - 1046.

^[40] D. J. Cardin, B. Cetinkaya, P. Dixneuf, M. F. Lappert, *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 545 - 574.

^[41] D. J. Cardin, B. Cetinkaya, M. F. Lappert, L. Manojlović-Muir, K. W. Muir, *Chem. Commun.* **1971**, 400 - 401.

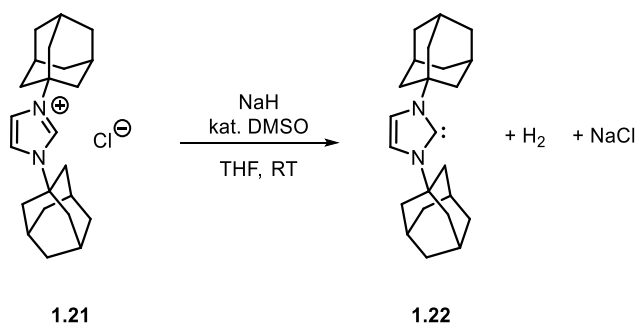
^[42] M. F. Lappert, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5467 - 5473.

Nach den Arbeiten von *Wanzlick* und *Öfele* blieb es lange Zeit ruhig auf dem Gebiet der *N*-heterocyclischen Carbene, bis *Arduengo et al.* 1991 der Durchbruch mit der Synthese und Isolierung des ersten freien, stabilen *N*-heterocyclischen Carbens gelang.^[43] Zu dieser Zeit untersuchten *Arduengo et al.* die Entwicklung von Vernetzern für wasserlösliche Autolacke, für die Imidazolin-2-thione benötigt wurden (Schema 1.10).^[1]



Schema 1.10: Allgemeine Darstellung von Imidazolin-2-thionen.^[1]

Diese sollten durch Deprotonierung von Imidazoliumsalzen und die anschließende Reaktion mit Schwefel dargestellt werden. Unter der Annahme, dass das intermediär gebildete Imidazolin-2-yliden hochreaktiv ist, wurden zunächst Testreaktionen im Labormaßstab unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. Es zeigte sich, dass die erhaltenen Ergebnisse auch im industriellen Maßstab ohne strikte Inertgasbedingungen reproduzierbar waren, was darauf schließen ließ, dass das intermediär gebildete Carben weniger reaktiv ist als zunächst angenommen.^[1, 44] Basierend auf diesen Ergebnissen begannen *Arduengo et al.* mit ihren Studien zur Deprotonierung von Imidazoliumsalzen. Hierzu wurde zunächst das sperrige *N,N'*-Diadamantylimidazoliumsalz **1.21** mit Natriumhydrid und katalytischen Mengen DMSO in THF umgesetzt (Schema 1.11).



Schema 1.11: Synthese des *Arduengo*-Carbens.^[43]

Die Reaktion lieferte eine farblose THF-Lösung, welche beim Einengen farblose Kristalle abscheidet. Die Untersuchung der Kristalle mittels Einkristallstrukturanalyse zeigte, dass sich das Carben **1.22** gebildet hatte.^[43] *Arduengo* gelang somit die Isolierung und Strukturaufklärung des ersten stabilen *N*-heterocyclischen Singulettcarbens. Dies war der Beweis, dass Carbene nicht zwangsläufig nur

^[43] A. J. Arduengo III, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361 - 363.

^[44] A. J. Arduengo III, R. Krafczyk, *Chem. Unserer Zeit* **1998**, *32*, 6 - 14.

reaktive, instabile Intermediate sind und führte in den folgenden Jahren zur Synthese einer Vielzahl von stabilen *N*-heterocyclischen Carbenen und Komplexen mit NHC-Liganden, die teils bemerkenswerte katalytische Eigenschaften aufweisen.^[1] Daneben gelang es *Arduengo et al.* 1998 das schon von *Wanzlick* untersuchte 1,3,4,5-Tetraphenylimidazol-2-yliden **1.12** unter leicht veränderten Reaktionsbedingungen zu synthetisieren und kristallographisch zu untersuchen.^[45]

1.2.2 Struktur und Eigenschaften der *N*-heterocyclischen Carbene

Bei *N*-heterocyclischen Carbenen handelt es sich um elektronenreiche, gesättigte oder ungesättigte heterocyclische Verbindungen, welche sich vom Imidazol, Pyrazol oder 1,2,4-Triazol ableiten lassen (Abbildung 1.3).^[1,46]

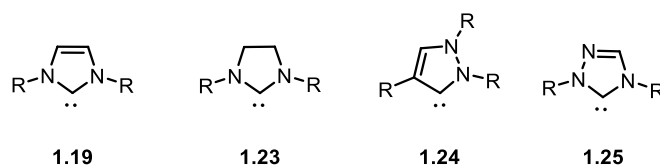


Abbildung 1.3: Typen *N*-heterocyclischer Carbene.^[46]

Neben reinen *N*-heterocyclischen Carbenen gibt es mittlerweile auch eine Reihe von Variationen, in denen eines der Stickstoffatome durch ein Kohlenstoff-, Schwefel-, Phosphor- oder Sauerstoffatom ersetzt wurde. Zudem existieren auch *N*-heterocyclische Carbene, die eine Sechsringstruktur aufweisen (Abbildung 1.4).^[47]

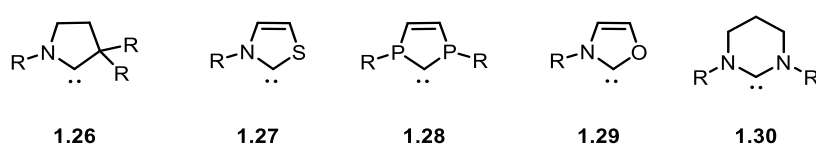


Abbildung 1.4: Strukturen *N*- und *P*-heterocyclischer Carbene.^[1,47]

Die umfangreichste Gruppe der stabilen NHC's bilden die ungesättigten Imidazolin-2-ylidene, welche ein Imidazol-Grundgerüst aufweisen.^[1] Sie besitzen unter allen divalenten Kohlenstoffverbindungen mit ca. 85 kcal/mol die höchste Energiedifferenz zwischen dem Singulett- und Triplettgrundzustand.^[48] Zudem zeigen sie im Gegensatz zu ihren gesättigten Analoga keine Tendenz zur Dimerisierung nach

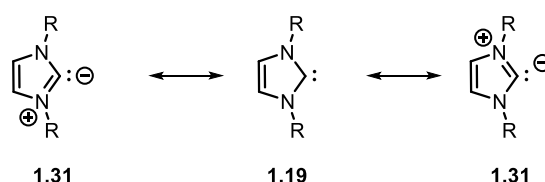
^[45] A. J. Arduengo III, J. R. Goerlich, R. Krafczyk, W. J. Marshall, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2062 - 2064; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1963 - 1965.

^[46] W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1342 - 1363; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290 - 1309.

^[47] S. Díez-González, N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612 - 3676.

^[48] D. A. Dixon, K. D. Dobbs, A. J. Arduengo III, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8782 - 8785.

der Deprotonierung und liegen als monomere Ylid-Verbindungen vor. Bei ihren gesättigten Analoga ist zudem die Energiedifferenz zwischen dem Singulett- und Triplettgrundzustand geringer. Dies lässt sich damit begründen, dass sie keine Fünf-Zentren-Sechs-Elektronen- π -Delokalisierung als stabilisierenden Faktor besitzen.^[2] Alle *N*-heterocyclischen Carbene sind nucleophile Singulettcarbene, da die Stickstoffatome in Nachbarschaft zum Carbenzentrum den Singulett-Zustand stark stabilisieren. Hierbei spielt sowohl der induktive, als auch der mesomere Effekt der benachbarten Stickstoffatome eine wichtige Rolle. Durch den -I-Effekt der Stickstoffatome, bedingt durch die Elektronegativitätsdifferenz zwischen Kohlenstoff und Stickstoff, wird das σ -Orbital energetisch abgesenkt. Gleichzeitig sorgt der +M-Effekt der Stickstoffatome für π -Resonanzwechselwirkungen über das unbesetzte p-Orbital, wobei die Stickstoffatome freie Elektronenpaare an das Carben-Kohlenstoffatom donieren. Die *N*-heterocyclischen Carbene sind also in der Lage Ylid-Ylen-Grenzstrukturen auszubilden, welche zu einer Stabilisierung des Singulett-Zustands beitragen (Schema 1.12).^[49]



Schema 1.12: Ylid-Ylen-Grenzstrukturen der *N*-heterocyclischen Carbene.^[49]

Das Entgegenwirken des σ -elektronenziehenden -I-Effekts und des π -elektronendonierenden +M-Effekts wird auch als „Push-Pull-Effekt“ bezeichnet.^[50,51] Zusätzlich trägt auch noch die sterische Hinderung der Substituenten zur Stabilisierung bei, wobei die elektronischen Verhältnisse im Carben entscheidend für die Stabilisierung des Singulett-Zustandes sind.^[2]

N-heterocyclische Carbene zeigen besonders in Hinsicht auf ihre Koordinationschemie, Ligandeneigenschaften und Metallkomplex-Synthese eine starke Analogie zu den Trialkylphosphanen.^[46, 52] Im Gegensatz zu den Trialkylphosphanen bilden NHC's jedoch stärkere Bindungen zu Übergangsmetallen aus, was zu elektronenreicheren Metallzentren führt.^[46] Spektroskopische Untersuchungen zeigen, dass beide starke σ -Donatoren sind und sich wie typische σ -Donor-Liganden verhalten, wobei bei *N*-heterocyclischen Carbenen diese Eigenschaften noch

^[49] W. Kirmse, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1799 - 1801; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1767 - 1769.

^[50] E. A. Carter, W. A. Goddard, *J. Phys. Chem.* **1986**, *90*, 998 - 1001.

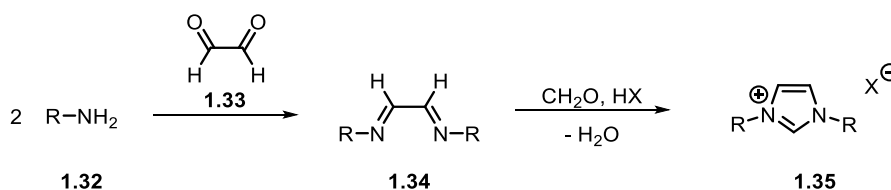
^[51] S. S. Krishnamurthy, *Curr. Sci.* **1991**, *60*, 619 - 620.

^[52] a) W. A. Herrmann, D. Mihailios, K. Öfele, P. Kiprof, F. Belmedjahed, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1795 - 1799; b) K. Öfele, W. A. Herrmann, D. Mihailios, M. Elison, E. Herdtweck, W. Scherer, J. Mink, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *459*, 177 - 184; c) W. A. Herrmann, K. Öfele, M. Elison, F. E. Kühn, P. W. Roesky, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *480*, C7 - C9.

ausgeprägter sind als bei den meisten Phosphin-Liganden.^[52b,52c,53] C-C-gesättigte *N*-heterocyclische Carbene sind zudem noch stärkere σ -Donor-Liganden als ihre ungesättigten Analoga. Im Gegensatz zu den Trialkylphosphanen sind NHC'S schwächere π -Akzeptoren, wodurch die Bindungen zum Metall stärker sind. Zudem ist die Metall-Carben-Bindung in NHC-Metallkomplexen mit >210 pm recht lang, wodurch es nucleophilen *N*-heterocyclischen Carbenen möglich ist, je nach sterischer Situation, um die Metall-Kohlenstoff-Achse zu rotieren.^[46] Bei den Phosphane sind die Substituenten weiter vom Metallzentrum entfernt, was dazu führt, dass die Phosphane weniger effektiv mit dem Metallzentrum interagieren können. In den NHC-Liganden erfolgt die Ausrichtung der Substituenten in Richtung des Metallzentrums, was die Interaktion begünstigt.^[54] Zudem bieten NHC-Liganden den Vorteil, dass ihre Übergangsmetallkomplexe häufig temperatur- und oxidationsstabiler sind als die der Phosphankomplexe.^[46]

1.2.3 Synthese *N*-heterocyclischer Carbene

Zur Synthese von *N*-heterocyclischen Carbenen müssen zunächst die entsprechenden Vorläufer erzeugt werden. Hierzu wurden in den letzten Jahren viele verschiedene Methoden entwickelt, mit denen es möglich ist, NHC-Vorläufer ausgehend von einfachen Edukten zu synthetisieren.^[1,46] Da in dieser Arbeit lediglich Imidazol- und Imidazolin-basierte *N*-heterocyclische Carben-Komplexe synthetisiert wurden, wird im Folgenden nur auf die Synthese von diesen eingegangen. Am einfachsten gelingt hierbei die Synthese *N*-heterocyclischer Carbene abgeleitet vom Imidazol, da die benötigten Vorläufer über verschiedene Wege leicht zugänglich sind. Symmetrische Imidazole können durch eine Eintopfsynthese ausgehend von einem primären Amin mit Glyoxal und Formaldehyd erzeugt werden (Schema 1.13).^[55]



Schema 1.13: Darstellung ungesättigter, symmetrischer Imidazoliumsalze nach *Nolan*.^[55]

Bei dieser Reaktion wird zunächst das Amin unter Säurekatalyse mit Glyoxal zum entsprechenden Diimin umgesetzt, welches dann durch Zugabe von Formaldehyd zum Imidazol-Derivat cyclisiert wird.

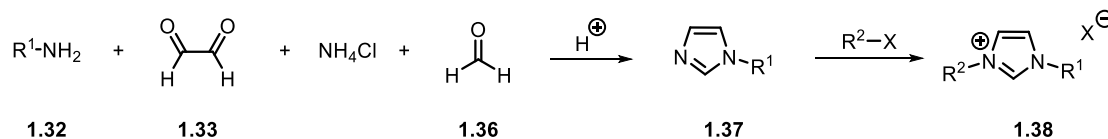
^[53] a) W. A. Herrmann, O. Runte, G. R. J. Artus, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 501, C1 – C4; b) K. Öfele, W. A.

Herrmann, D. Mihailios, M. Elison, E. Herdtweck, T. Priermeier, P. Kiprof, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 498, 1 - 14.

^[54] R. H. Crabtree, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5451 - 5457.

^[55] L. Jafarpour, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 606, 49 - 54.

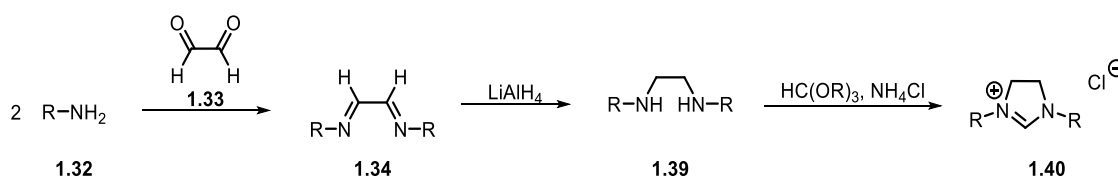
Durch leichte Variation der Synthese ist es möglich, unsymmetrische Imidazoliumsalze zu erhalten (Schema 1.14).^[56]



Schema 1.14: Darstellung ungesättigter, unsymmetrischer Imidazoliumsalze.^[56]

Hierbei wird zunächst ein *N*-Alkylimidazoliumsalz durch Umsetzung des Amins mit Glyoxal, Ammoniumchlorid und Formaldehyd erzeugt. Dieses wird anschließend in einer nucleophilen Substitution am Stickstoffatom mit einem Halogenalkan zum entsprechenden Imidazoliumsalz umgesetzt.^[1]

Die Synthese symmetrischer Imidazoline kann nach einer von *Arduengo et al.* entwickelten Vorschrift durchgeführt werden, bei der zunächst wie bei dem ungesättigten Analogon das Diimin gebildet wird (Schema 1.15).^[57]

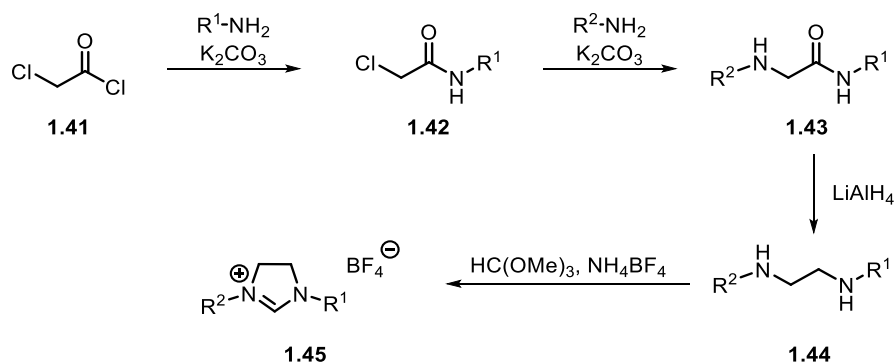


Schema 1.15: Darstellung gesättigter, symmetrischer Imidazoliumsalze nach *Arduengo*.^[57]

Anschließend wird das Diimin zum entsprechenden Diamin reduziert und der Ringschluss in Gegenwart eines Orthoesters durchgeführt. Diese Methode erlaubt die Synthese symmetrischer Imidazoliumsalze in guten Ausbeuten.^[57] Unsymmetrische Imidazoliumsalze lassen sich nach einer von *Kotschy et al.* entwickelten Synthese herstellen. Hierbei gibt es zwei Möglichkeiten, die zu den unsymmetrischen Imidazolin führen. Beide Methoden basieren auf dem Einsatz von Chloracetylchlorid, dessen unterschiedliche Reaktivität der enthaltenen elektrophilen Zentren ausgenutzt wird, um als Zwischenstufe die entsprechenden 2-Chloracetamide zu erzeugen. Bei der ersten Methode wird zunächst das 2-Chloracetamid durch Umsetzung von Chloracetylchlorid mit einem primären Amin erzeugt und dieses im Anschluss mit einem weiteren primären Amin umgesetzt (Schema 1.16).

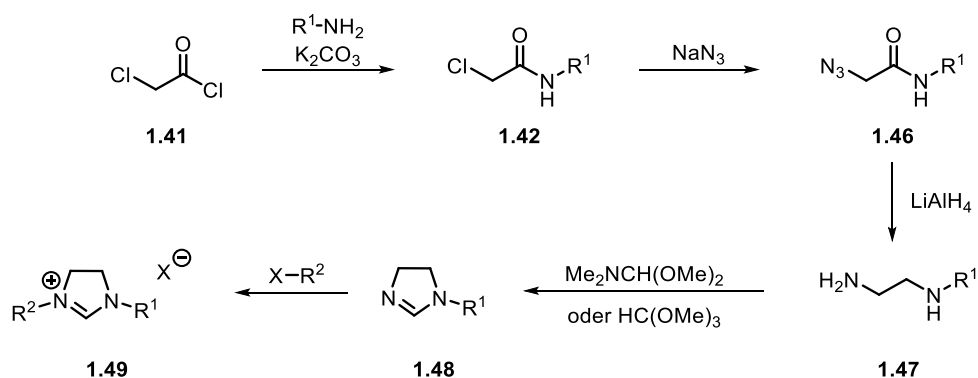
^[56] S. Warsink, I.-H. Chang, J. J. Weigand, P. Hauwert, J.-T. Chen, C. J. Elsevier, *Organometallics* **2010**, *29*, 4555 - 4561.

^[57] A. J. Arduengo III, R. Krafczyk, R. Schmutzler, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14523 - 14534.



Schema 1.16: Synthese gesättigter, unsymmetrischer Imidazoliumsalze nach *Kotschy* (Methode 1).^[58]

Das Produkt wird dann im Folgenden durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zum entsprechenden Diamin umgesetzt, welches dann mit Hilfe eines Orthoesters cyclisiert wird. Bei der zweiten Methode wird ähnlich wie bei der Synthese unsymmetrischer Imidazole zunächst ein *N*-Alkylimidaliniumsalz erzeugt (Schema 1.17).



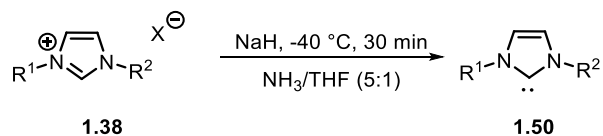
Schema 1.17: Synthese gesättigter, unsymmetrischer Imidazoliumsalze nach *Kotschy* (Methode 2).^[58]

Hierzu wird das gebildete 2-Chloracetamid mit Natriumazid umgesetzt und das Azid **1.46** anschließend reduziert, wodurch das Diamin erzeugt wird. Nach anschließendem Ringschluss mit einem Orthoester entsteht das *N*-Alkylimidazoliumsalz, welches dann über eine nucleophile Substitution am Stickstoffatom zum gewünschten unsymmetrisch substituierten Produkt **1.49** umgesetzt werden kann.^[58]

Ausgehend von dem, über die hier vorgestellten Methoden, erhaltenen Vorläufer, können die entsprechenden freien Carbene über verschiedene Methoden synthetisiert werden. Eine klassische Methode ist hierbei die bereits von *Arduengo* verwendete Methode durch Deprotonierung der Vorläufer mit starken Basen. Häufig werden hierzu Basen wie Natriumhydrid, Kalium-*tert*-Butanolat, KHMDS oder LiHMDS in organischen Lösungsmitteln eingesetzt.^[57,43,46] Ein Nachteil hierbei ist jedoch, dass die eingesetzten Lösungsmittel unter den verwendeten Reaktionsbedingungen nicht vollständig

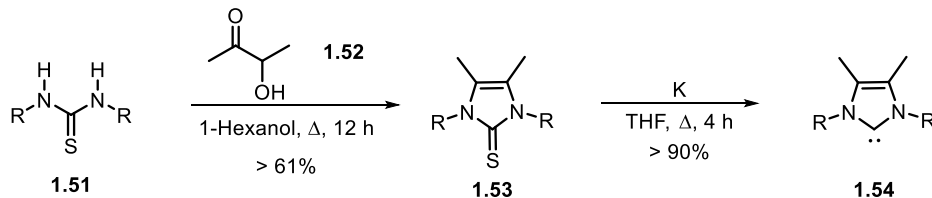
^[58] A. Paczal, A. C. Bényei, A. Kotschy, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5969 - 5979.

inert gegenüber den freien Carbenen sind. Deshalb beschrieben *Herrmann et al.* 1996 eine Methode zur Darstellung der freien Carbene in flüssigem Ammoniak, die „Ammoniak-Methode“. Bei dieser Methode wird das freie Carben in einer Mischung aus Ammoniak und THF, im Verhältnis 5:1, als Lösungsmittel unter Verwendung von Natriumhydrid als Base dargestellt (Schema 1.18).^[59]



Schema 1.18: Darstellung N-heterocyclischer Carbene über die „Ammoniak-Methode“ nach *Herrmann*.^[59]

Die Methode bietet den Vorteil, dass sie eine schonende und quantitative Deprotonierung der eingesetzten Imidazoliumvorläufer erlaubt. Zudem können neben Metallhydriden auch Metallamide, -alkoxyde und -carboxylate als Deprotonierungsreagenzien verwendet werden. Der flüssige Ammoniak bietet zudem den Vorteil einer erhöhten Löslichkeit der eingesetzten Imidazoliumsalze, des Weiteren können die Carbene so auch in größerem Maßstab hergestellt werden.^[46] Es ist jedoch zu beachten, dass bestimmte Hydride das Imidazol-Rückrad angreifen, wodurch Imidazolidine erzeugt werden.^[60] Daneben können die freien Carbene auch noch nach einer von *Kuhn et al.* entwickelten Methode über die Desulfurierung von Thioharnstoffen erzeugt werden (Schema 1.19).



Schema 1.19: Darstellung N-heterocyclischer Carbene nach *Kuhn*.^[61]

Bei dieser Methode werden die Thioharnstoffe **1.53**, welche zunächst durch Kondensation von α -Hydroxyketonen **1.52** mit N,N'-substituierten Thioharnstoffderivaten **1.51** dargestellt werden, durch metallisches Kalium reduziert. Dies bietet den Vorteil, dass das anfallende Kaliumsulfid lediglich abfiltriert werden muss.^[61]

^[59] W. A. Herrmann, C. Köcher, L. J. Gooßen, G. R. J. Artus, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1627 - 1636.

^[60] H. A. Craig, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, M. Unverzagt, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14523 - 14534.

^[61] N. Kuhn, T. Kratz, *Synthesis* **1993**, 561 - 562.

1.2.4 Metallkomplexe der *N*-heterocyclische Carbene

Seit den Anfängen in der NHC-Metallkomplex-Synthese durch *Wanzlick* und *Öfele* sind zahlreiche NHC-Metallkomplexe synthetisiert worden. Heutzutage existieren NHC-Metallkomplexe aller Übergangsmetalle^[2,46,62] und zahlreiche Komplexe mit Hauptgruppenelementen^[63] sind bekannt. Zudem sind auch Komplexe einiger Lanthanoide^[64], des Urans^[65] sowie des radioaktiven Technetium-Isotops ⁹⁹Tc^[66] bekannt (Abbildung 1.5).

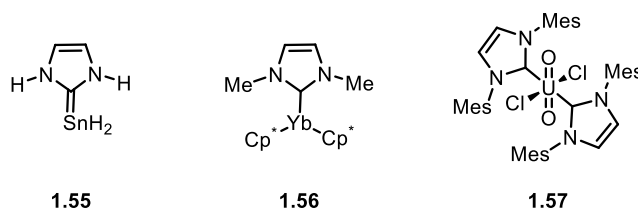


Abbildung 1.5: Beispiele für NHC-Komplexe der Hauptgruppenelemente, Lanthanoide und des Urans.^[63,64a,65]

Anwendung finden NHC-Metallkomplexe in vielen bekannten Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen, wie der C-C-Kreuzkupplungen^[46,67] oder auch der Olefinmethathese^[68,69]. Das wohl bekannteste Beispiel hierfür stellt hierbei der *Grubbs*-Katalysator der zweiten Generation dar, welcher ein *N*-heterocyclisches Carben als Liganden trägt. Im Vergleich zu dem phosphinhaltigen Katalysator der ersten Generation zeigt dieser eine wesentlich höhere Aktivität in der Metathese von Olefinen (Abbildung 1.6).^[69a]

^[62] a) T. Weskamp, V. P. W. Böhm, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *600*, 12 - 22; b) C. M. Crudden, D. P. Allen, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2247 - 2273; c) F. A. Glorius, *Top. Organomet. Chem.* **2007**, *21*, 1 - 20.

^[63] N. Kuhn, A. Al-Sheikh, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 829 - 857.

^[64] a) H. Schumann, M. Glanz, J. Winterfeld, H. Hemling, N. Kuhn, T. Kratz, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1829 - 1830; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1733 - 1734; b) A. J. Arduengo III, M. Tamm, S. J. McLain, J. C. Calabrese, F. Davidson, W. J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7927 - 7928; c) P. L. Arnold, S. T. Liddle, *Chem. Commun.* **2006**, 3959 - 3971.

^[65] W. J. Oldham, Jr, S. M. Oldham, B. L. Scott, K. D. Abney, W. H. Smith, D. A. Costa, *Chem. Commun.* **2001**, 1348 - 1349.

^[66] H. Bradband, T. I. Kückmann, U. Abram, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5421 - 5429.

^[67] a) A. C. Hillier, G. A. Grasa, M. S. Viciu, M. Lee, C. Yang, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 69 - 82; b) E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brian, M. G. Organ, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2824 - 2870; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2768 - 2813; c) W. A. Herrmann, C. P. Reisinger, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *557*, 93 - 96.

^[68] a) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140 - 3172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012 - 3043; b) S. J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1944 - 1968; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900 - 1923; c) H. Clavier, K. Grela, A. Kirschning, M. Mauduit, S. P. Nolan, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6906 - 6922; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6786 - 6801.

^[69] a) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18 - 29; b) A. K. Chatterjee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *11*, 1751 - 1753.

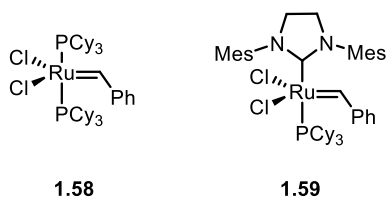
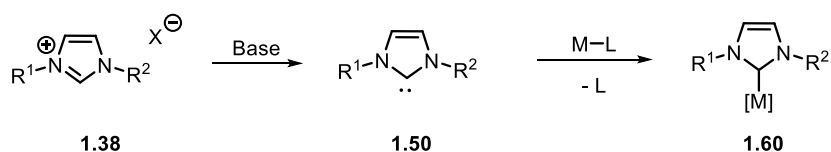


Abbildung 1.6: Grubbs-Katalysatoren der ersten und zweiten Generation.^[69b]

Die einfachste Methode zur Darstellung von NHC-Metallkomplexen ist die Synthese durch Ligandensubstitution, bei der das freie Carben mit geeigneten Metallkomplexen reagiert. Hierbei wird das Carben *in situ* durch Zusatz einer Base, wie zum Beispiel KO^tBu , NaH, NaOAc, MHMDS ($\text{M} = \text{Li}, \text{Na}, \text{K}$) erzeugt (Schema 1.20).^[1]



Schema 1.20: Darstellung von NHC-Metallkomplexen über Ligandensubstitution.^[1]

Anstatt einer Base kann auch das basische Anion des Metallkomplexes zur Deprotonierung des Liganden genutzt werden. Dies ist zum Beispiel bei der Verwendung von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ^[70] oder $[(\text{cod})\text{Ir}(\mu\text{-OR}_2)\text{Ir}(\text{cod})]$ ^[71] als Metallkomplex der Fall.

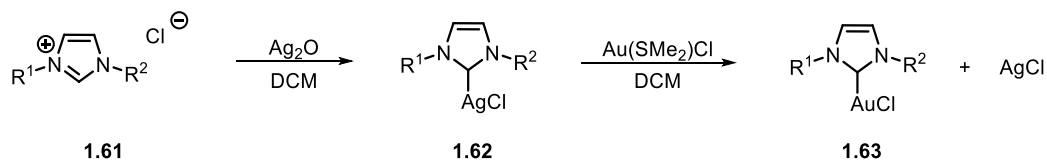
Eine weitere gängige Methode zur Darstellung von NHC-Metallkomplexen verläuft über die Transmetallierung mit Silber-NHC-Komplexen. Hierbei wird zunächst durch die Reaktion des Azoliumsalzes mit Silber(I)-Oxid der entsprechende Silber-NHC-Komplex gebildet, welcher anschließend durch Zusatz eines Metallsalzes durch Transmetallierung zum eigentlichen NHC-Metallkomplex reagiert. Der Vorteil dieser Methode liegt darin, dass keine zusätzliche Base notwendig ist und das weitere im Azoliumsalz vorhandene acide Protonen nicht reagieren.^[1] Diese Methode wird besonders bei der Synthese von NHC-Gold-Komplexen nach *Nolan* eingesetzt.^[72] Die Synthese von NHC-Gold-Komplexen wird im Folgenden genauer betrachtet, da sie Bestandteil dieser Arbeit ist. Die Synthese von NHC-Gold-Komplexen und deren Chemie blieb lange Zeit relativ unerforscht, da die direkte Synthese der Komplexe durch Umsetzung der freien Carbene mit Gold(I)-Chlorid meist keine zufriedenstellenden Ergebnisse lieferte. Hierbei konnten die gewünschten

^[70] a) F. E. Hahn, M. Foth, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *585*, 241 - 245; b) W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Köcher, G. R. J. Artus, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2602 - 2605; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2371 - 2374; c) W. A. Herrmann, C. P. Reisinger, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *557*, 93 - 96; d) F. E. Hahn, C. Holtgrewe, T. Pape, *Z. Naturforsch. B* **2004**, *59*, 1051 - 1053.

^[71] a) F. E. Hahn, C. Holtgrewe, T. Pape, M. Martin, E. Sola, L. A. Oro, *Organometallics* **2005**, *24*, 2203 - 2209; b) C. Köcher, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *532*, 261 - 265.

^[72] P. de Frémont, N. M. Scott, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **2005**, *24*, 2411 - 2418.

Monocarben-Komplexe nur mit schlechten Ausbeuten und unter Bildung von Bis(NHC)-Gold-Komplexen als Nebenprodukt erhalten werden. 2005 gelang *Nolan et al.* der Durchbruch in der NHC-Gold-Komplex-Synthese durch die Verwendung einer Methode, die nicht über das freie Carben zur Ausbildung des Gold-Komplexes führt (Schema 1.21).



Schema 1.21: Darstellung von NHC-Gold-Komplexen nach *Nolan*.^[72]

Die Synthese verläuft hierbei wie oben beschrieben über die *in-situ*-Bildung eines NHC-Silber-Komplexes, der dann durch Zugabe von Chlorodimethylsulfidgold(I) zu dem entsprechenden Gold-Komplex transmetalliert wird. Über diese Methode gelang es, die gewünschten Monocarben-Komplexe in moderaten bis hohen Ausbeuten darzustellen.^[72]

1.3 Kohlenhydrate

Kohlenhydrate machen den Hauptbestandteil von Biomasse aus^[73] und sind die am häufigsten auf der Erde vorkommenden Biomoleküle. Neben ihrer Aufgabe als physiologische Energieträger sind sie auch Teil von Signal- und Erkennungsprozessen in Organismen.^[74] Hierbei spielen sie eine wichtige Rolle in Bezug auf die physikalischen, chemischen und biologischen Eigenschaften ihrer Trägermoleküle.^[75] Auf Grund ihrer großen strukturellen Vielfalt und guten Verfügbarkeit eignen sich Kohlenhydrate hervorragend als Bausteine für die Synthese biologisch aktiver Verbindungen.^[74] Da Kohlenhydrate in der Natur enantiomerenrein gewonnen werden können, eignen sie sich zudem besonders gut als chirale Auxiliare in der asymmetrischen Synthese.^[76]

1.3.1 Struktur von Kohlenhydraten

Kohlenhydrate sind polyfunktionelle Verbindungen, die formal als hydratisierte Kohlenstoffe angesehen werden können, wodurch sich eine allgemeine Summenformel von $C_n(H_2O)_n$ ergibt.^[77] Kohlenhydrate enthalten kein freies Wasser, wie die Summenformel andeuten könnte, vielmehr sind sie Polyalkohole, welche eine hohe Hydrophilie aufweisen.^[78] Bei den einfachsten Kohlenhydraten handelt es sich um Zucker, die auch als Saccharide bezeichnet werden. Kohlenhydrate kommen in der Natur als enantiomerenreine Verbindungen vor, weshalb mit steigender Kettenlänge auch die Anzahl an asymmetrischen Kohlenstoffatomen im Molekül zunimmt, wodurch es zu einer Vielzahl an möglichen Stereoisomeren kommt.^[77] Allgemein lässt sich die Klasse der Kohlenhydrate je nach Anzahl ihrer Monomereinheiten in verschiedene Unterklassen einteilen. Hierbei wird in der Regel zwischen Mono-, Oligo- und Polysacchariden unterschieden. Ist in dem Molekül nur eine Monomereinheit vorhanden, handelt es sich um ein Monosaccharid. Ein Beispiel hierfür ist die Glucose (Abbildung 1.7). Bei Kohlenhydraten, die zwischen 2 und 9 Monomereinheiten besitzen, handelt es sich um Oligosaccharide, wie zum Beispiel bei der in Abbildung 1.7 gezeigten Raffinose, welche aus drei

^[73] A. Behr, D. W. Agar, J. Jörsson, *Einführung in die Technische Chemie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **2010**, 219 - 223.

^[74] F. Tewes, A. Schlecker, K. Harms, F. Glorius, *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 4593 - 4602.

^[75] K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 1624 - 1672; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1576 - 1624.

^[76] M. Diéguez, O. Pàmies, A. Ruiz, Y. Diaz, S. Castellón, C. Claver, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2165 - 2192.

^[77] K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, 1257 - 1290.

^[78] H. P. Latscha, U. Kazmaier, H. A. Klein, *Organische Chemie Chemie Basiswissen II*, Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg, **2015**, 415 - 426.

Monomeren gebildet wird. Ab einer Kettenlänge von 10 Monomereinheiten wird das Kohlenhydrat als Polysaccharid bezeichnet. Ein Beispiel für ein Polysaccharid ist Cellulose (Abbildung 1.7), die aus mehreren hunderten bis zehntausend Glucose-Molekülen besteht.^[79]

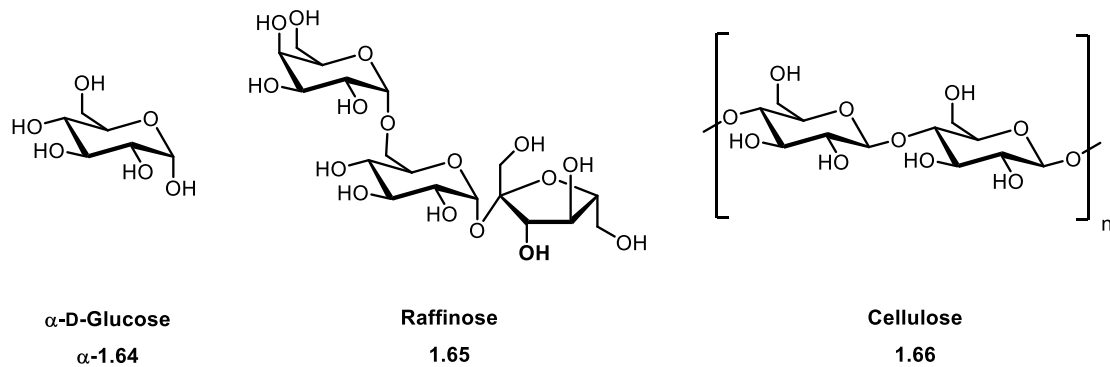


Abbildung 1.7: Beispiele für Saccharide.

1.3.2 Monosaccharide

Bei Monosacchariden handelt es sich um Aldehyde oder Ketone, welche mindestens zwei Hydroxygruppen aufweisen. Die einfachsten Vertreter der Monosaccharide sind hierbei der Glycerinaldehyd (2,3-Dihydroxypropanal) und das 1,3-Dihydroxyacetone (1,3-Dihydroxypropanon), welche in Abbildung 1.8 dargestellt sind.^[77]

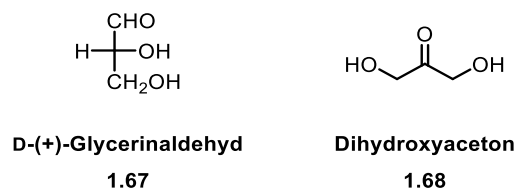


Abbildung 1.8: Einfachste Vertreter der Monosaccharide.^[77]

Enthält das Monosaccharid, wie im Fall des Glycerinaldehyds, eine Aldehydfunktion, wird dieses als Aldose bezeichnet. Ist eine Ketogruppe im Molekül vorhanden, handelt es sich bei dem Zucker um eine Ketose. Klassische Beispiele dafür sind die D-(+)-Glucose, welche eine Aldose darstellt, und die dazu isomere D-(-)-Fructose, bei der es sich um eine Ketose handelt (Abbildung 1.9).^[79]

^[79] R. Ebermann, I. Elmadfa, *Lehrbuch Lebensmittelchemie und Ernährung*, Springer Verlag, Wien, 2011, 21 - 40.

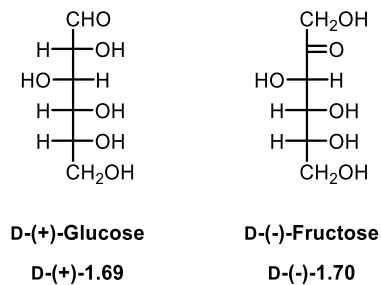


Abbildung 1.9: D-(+)-Glucose und D-(-)-Fructose als Beispiel für eine Aldose und eine Ketose.^[79]

Neben der Einteilung in Aldosen und Ketosen werden Kohlenhydrate noch nach ihrer Kettenlänge klassifiziert. Es wird hierbei zwischen Triosen (3 Kohlenstoffatome), Tetrosen (4 Kohlenstoffatome), Pentosen (5 Kohlenstoffatome) und Hexosen (6 Kohlenstoffatome) unterschieden. Einige Beispiele dafür finden sich in Abbildung 1.10.^[77]

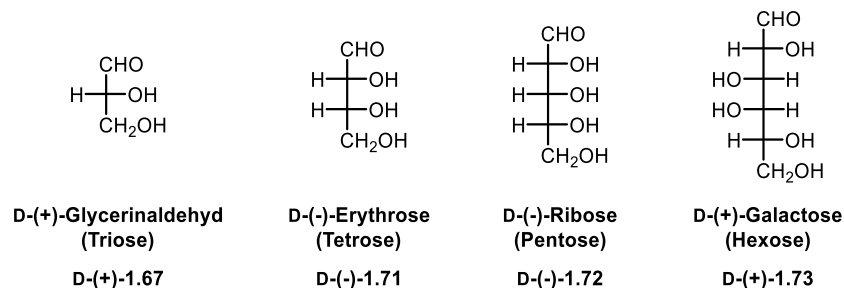


Abbildung 1.10: Beispiele zur Klassifizierung von Kohlenhydraten nach Kettenlänge.

Wie einleitend bereits erwähnt, handelt es sich bei Kohlenhydraten um in der Natur enantiomerenrein vorkommende Verbindungen. Mit Ausnahme des 1,3-Dihydroxyacetons handelt es sich bei allen Kohlenhydraten um chirale und optisch aktive Verbindungen, wobei der einfachste chirale Zucker das 2,3-Dihydroxypropanal mit einem asymmetrischen Kohlenstoffatom ist. Das rechtsdrehende Enantiomer hat hierbei die *R*-Konfiguration und das linksdrehende die *S*-Konfiguration. Im Gegensatz zu anderen chiralen Molekülen erfolgt die Benennung der Enantiomere bei Zuckern nicht nach der *R/S*-Nomenklatur. Vielmehr wird hier ein älteres Nomenklatorsystem, die *D/L*-Nomenklatur, verwendet. Diese stammt noch aus einer Zeit, in der es nicht möglich war, die absolute Konfiguration der Zucker zu bestimmen. Hierbei wird die Konfiguration eines Zuckers mit der der Enantiomere des 2,3-Dihydroxypropanals in Beziehung gesetzt. Es wird dabei das am weitesten von der Aldehyd- oder Ketogruppe entfernteste Chiralitätszentrum betrachtet und anschließend mit der absoluten Konfiguration des 2,3-Dihydroxypropanals verglichen.^[77]

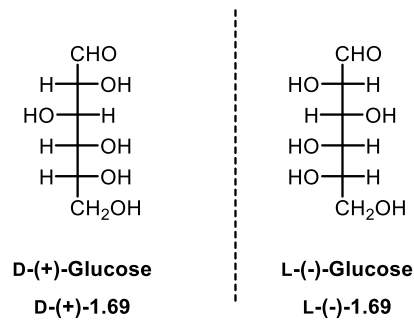
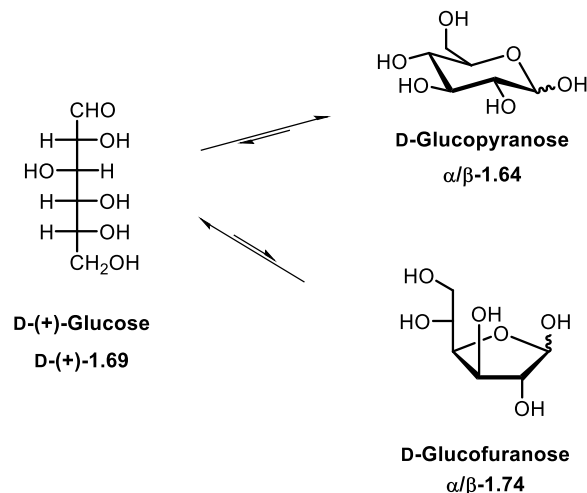


Abbildung 1.11: Mögliche Enantiomere der Glucose.^[77]

Auf Grund der hohen Anzahl an möglichen Stereozentren in komplexeren Zuckermolekülen wird bei der Benennung von Kohlenhydraten meist auf Trivialnamen zurückgegriffen, da eine systematische Benennung wegen der hohen Molekülkomplexität zu lang und unhandlich wäre.^[77]

Wie sich den Fischer-Projektionen der in diesem Kapitel gezeigten Kohlenhydrate entnehmen lässt, handelt es sich bei Zuckern um Hydroxycarbonylverbindungen, welche in der Lage sind, cyclische Halbacetale zu bilden (Schema 1.22).^[78]

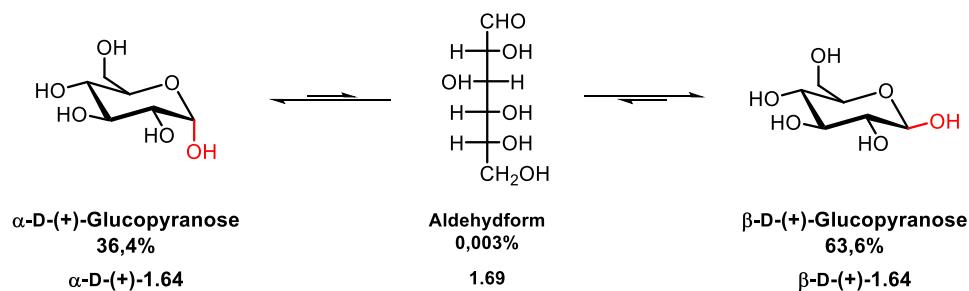


Schema 1.22: Intramolekulare Halbacetalbildung bei Zuckern am Beispiel der D-(+)-Glucose.^[77]

Aus dem Schema lässt sich erkennen, dass bei diesem Prozess ein Gleichgewicht zwischen der offenkettigen und der cyclischen Halbacetalform besteht, wobei dieses stark auf Seiten der Halbacetalform liegt. Hierbei ist sowohl die Ausbildung von Fünf- als auch von Sechsringen möglich, wobei die Bildung des Sechsrings bevorzugt ist. Handelt es sich bei dem gebildeten Halbacetal um einen Fünfring, wird dieses als Furanose bezeichnet. Der Name leitet sich hierbei von dem entsprechenden Sauerstoffheterocyclus, dem Furan, ab. Wird der Sechsring gebildet, wird dieser als Pyranose, abgeleitet vom Pyran, bezeichnet. Bei der Ausbildung der Halbacetale wird an der Stelle, an der sich das ehemalige Carbonylkohlenstoffatom befand, ein neues Chiralitätszentrum gebildet (Schema 1.12). Dies führt zur Ausbildung zweier Diastereomere, welche sich in der Konfiguration des

Acetal-Kohlenstoffatome unterscheiden. Das neu gebildete Chiralitätszentrum wird hierbei als anomeres Zentrum bezeichnet und die beiden entstandenen Isomere dementsprechend als Anomere. Besitzt das neue Chiralitätszentrum die *S*-Konfiguration, handelt es sich um das α -Anomer, bei dem die Hydroxygruppe am anomeren Zentrum im Sechsring in axialer Position steht. Besitzt es die *R*-Konfiguration liegt das β -Anomer vor, welches die Hydroxygruppe in äquatorialer Position trägt. Diese Art von Diastereomerenbildung findet sich nur bei Zuckern.^[77]

Während in kristalliner Form die Zucker in der α -Form vorliegen, beobachtet man in Lösung ein Gleichgewicht zwischen den Formen. Wird beispielsweise kristalline α -D-Glucose in Wasser gelöst und im Anschluss die spezifische Drehung gemessen, zeigt sich, dass der Anfangswert von $[\alpha]_D^{25\text{ °C}} = +112^\circ$ mit der Zeit auf einen Wert von $+52.7^\circ$ abnimmt und dann konstant bleibt. Diese Drehwertänderung kann durch Zugabe von Säuren und Basen zur Lösung sogar noch beschleunigt werden. Die Änderung der spezifischen Drehung ergibt sich hierbei durch die schnelle Einstellung eines Gleichgewichts zwischen der α -Form und der offenkettigen Form der Glucose, welche einen Ringschluss zur β -Form eingeht (Schema 1.23).^[77]



Schema 1.23: Mutarotation der Glucose.^[77]

Da die spezifische Drehung der β -Form mit $[\alpha]_D^{25\text{ °C}} = +18.7^\circ$ wesentlich kleiner ist als die der α -Form nimmt der beobachtete Drehwert der Lösung im gesamten ab. Diesen Prozess der Änderung der spezifischen Drehung bei Einstellung des Gleichgewichts zwischen den Anomeren wird als Mutarotation (lat. *mutare*, verändern, verwandeln) bezeichnet. Dieser Effekt tritt bei allen Zuckern auf, die in der Lage sind, cyclische Halbacetale zu bilden. Wie sich aus Schema 1.23 erkennen lässt liegt das Gleichgewicht stark auf Seiten des β -Anomers mit einem Anteil von 63.6%. Zudem ist der Anteil an offenkettiger Form mit 0.003% zu vernachlässigen. Die β -Form wird bevorzugt, da es in der α -Form zu ungünstigen 1,3-diaxialen Wechselwirkungen kommt.^[77,78]

Bei Zucker-Derivaten, die am anomeren Zentrum einen anderen Substituenten als eine Hydroxygruppe tragen, zeigt sich, dass in einigen Fällen die sterisch weniger günstige axiale Position bevorzugt ist und sich somit eher das α -Anomer ausbildet.^[80] Dies lässt sich über den anomeren Effekt erklären, bei dem

^[80] N. S. Zefirov, N. M. Shekhtman, *Russ. Chem. Rev.* **1971**, *40*, 315 - 329.

bei Vorliegen zweier elektronegativer Substituenten an einem Kohlenstoffatom die synclinale Anordnung gegenüber der antiperiplanaren Anordnung bevorzugt wird.^[81] Dieser stereoelektronische Effekt lässt sich über zwei Ansätze erklären. Hierbei basiert die einfachere Erklärung für diesen Effekt auf der klassischen Physik, welche besagt, dass sich die Dipole zweier Heteroatome in der äquatorialen Position in einer Ebene befinden und sich somit stärker abstoßen. Die andere Erklärung beruht auf der Quantenmechanik und besagt, dass es zwischen dem freien Elektronenpaar des Heteroatoms und dem σ^* -Orbital der C-X-Bindung zur negativen Hyperkonjugation kommt, was energetisch günstig ist (Abbildung 1.12).^[81,82]

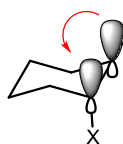


Abbildung 1.12: Negative Hyperkonjugation zwischen dem freien Elektronenpaar des Heteroatoms und dem σ^* -Orbital der C-X-Bindung (Die Atombezeichnung des Sauerstoffatoms und sein zweites freies Elektronenpaar wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen).^[82]

1.3.3 Auf- und Abbau von Kohlenhydraten

Durch Kettenverlängerungs- und -verkürzungsreaktionen können kürzere Zucker in längere und umkehrt umgewandelt werden. Über solche Reaktionen ist es möglich, verschiedenste Saccharide aneinander zu koppeln und möglichst komplexe Strukturen zu erzeugen.^[77] Eine klassische Methode zur Kettenverlängerung ist dabei die von *Heinrich Kiliani*^[83] und *Emil Fischer*^[84, 85] Ende des 19. Jahrhunderts entwickelte Kiliani-Fischer-Synthese. Hierbei handelt es sich um eine schrittweise Verlängerung der Kohlenstoffkette eines Kohlenhydrats um jeweils ein Kohlenstoffatom.^[77] Der Mechanismus der Kiliani-Fischer-Synthese am Beispiel der Synthese von D-Glucose und D-Mannose ausgehend von D-Arabinose ist in Schema 1.24 dargestellt.

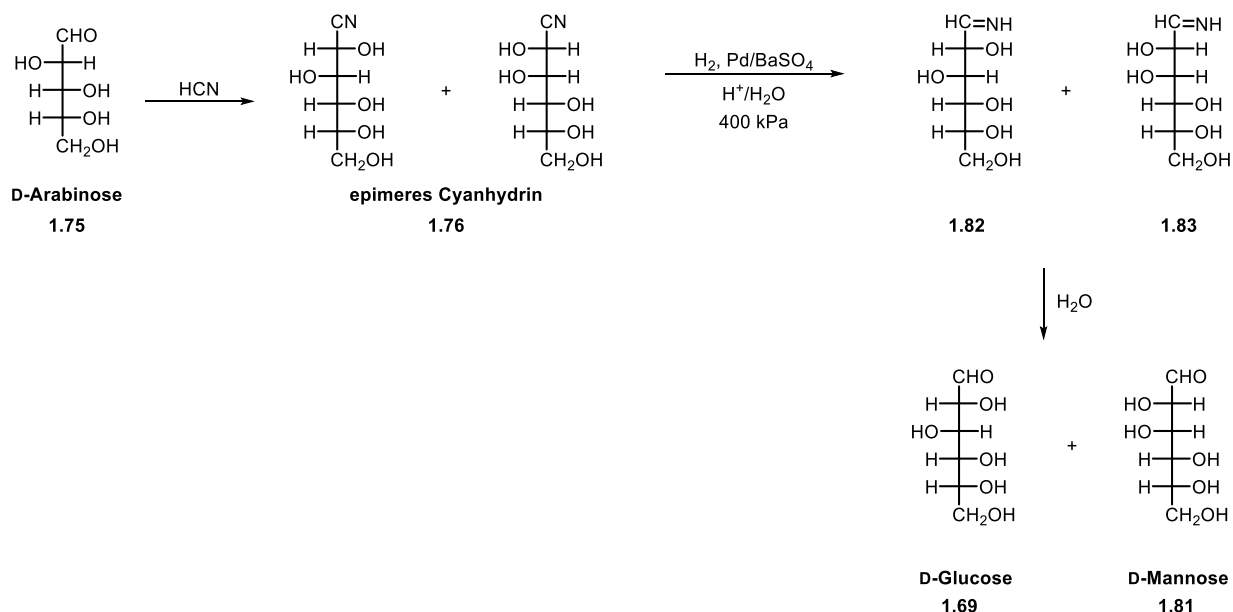
^[81] E. Juaristi, G. Cuevas, *Tetrahedron* **1992**, 24, 5019 - 5087.

^[82] P. Y. Bruice, *Organic Chemistry*, Pearson Education International, London, **2007**, 999.

^[83] H. Kiliani, *Ber. Dt. Chem. Ges.* **1887**, 20, 2710 - 2716.

^[84] E. Fischer, *Ber. Dt. Chem. Ges.* **1889**, 22, 2204 - 2205.

^[85] E. Fischer, *Ber. Dt. Chem. Ges.* **1890**, 23, 2611 - 2624.

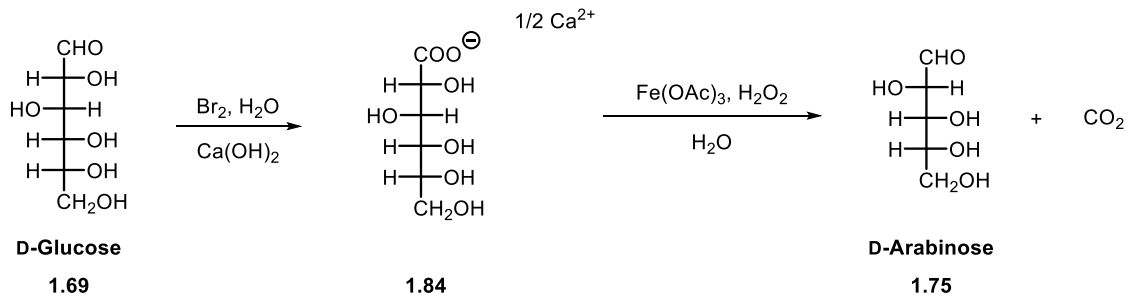


Schema 1.25: Vorgeschlagener Mechanismus zur Kettenverlängerung von D-Arabinose nach *Kuhn*.^[77,86]

Bei dieser Methode wird auch wieder zunächst aus der D-Arabinose mit Blausäure das entsprechende epimere Cyanhydrin gebildet. Anschließend erfolgt jedoch nicht die Bildung der Aldonsäuren, sondern das Cyanhydrin wird mittels reduktiver Hydrierung, unter Verwendung eines teilvergifteten Palladiumkatalysators, in Wasser zum Imin umgesetzt. Hierbei dient der teilvergiftete Katalysator dazu, die vollständige Reduktion zum Alkohol zu unterbinden. Das entstandene Imin hydrolysiert unter den gegebenen Reaktionsbedingungen sofort zum Aldehyd und es bilden sich die kettenverlängerten Aldosen D-Glucose und D-Mannose als Produkt.^[77]

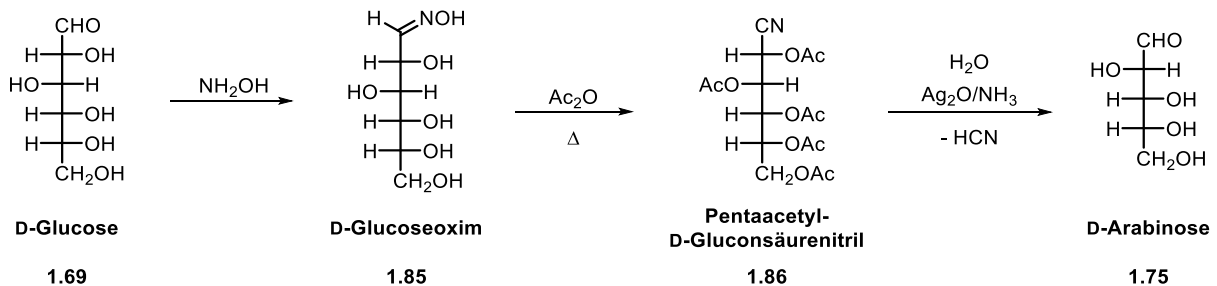
Analog zum stufenweisen Aufbau höherer Zucker können sie auch analog dazu zu niedrigeren Zuckern abgebaut werden. Hierbei erfolgt der Abbau ganz analog zum Aufbau um jeweils ein Kohlenstoffatom der Kette.^[77,78] Eine der bekanntesten Methoden zum stufenweisen Abbau von Zuckern ist der *Ruff-Abbau*, welcher Ende des 19. Jahrhunderts von *Otto Ruff* entwickelt wurde.^[87] Bei dieser Methode wird durch oxidative Decarboxylierung die Carbonylgruppe der Aldose zunächst abgespalten und das benachbarte Kohlenstoffatom wird in die Aldehydfunktion des neu gebildeten Zuckers überführt. Der Mechanismus des *Ruff-Abbaus* ist am Beispiel des Abbaus von D-Glucose zu D-Arabinose in Schema 1.26 dargestellt.^[77]

^[87] O. Ruff, *Ber. Dt. Chem. Ges.* **1899**, 32, 550 - 560.



Schema 1.26: Vorgeschlagener Mechanismus zum *Ruff*-Abbau.^[77,78]

Im ersten Schritt erfolgt die Oxidation der Aldehydgruppe mit wässriger Bromlösung zu der entsprechenden Carbonsäure. Hierbei wird diese durch Zusatz von Calciumhydroxid als Calciumsalz der Gluconsäure gewonnen. Im Anschluss erfolgt die Abspaltung der Carboxylgruppe mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart von Eisen(III)-Acetat und das neue endständige Kohlenstoffatom wird zum Aldehyd oxidiert. Es bildet sich D-Arabinose als kettenverkürzter Zucker und CO₂ wird freigesetzt.^[77] Eine weitere Methode zur Kettenverkürzung von Kohlenhydraten wurde 1893 von *Alfred Wohl*^[88,89,90] vorgestellt. Er untersuchte zu dieser Zeit den Abbau des Traubenzuckers zur D-Arabinose.^[88] Im Gegensatz zu der von *Ruff* entwickelten Methode wird beim *Wohl*-Abbau der Zucker zunächst in das entsprechende Aldoxim überführt. Der Mechanismus dazu ist in Schema 1.27 am Beispiel des Abbaus der D-Glucose zu D-Arabinose gezeigt.^[78]



Schema 1.27: Vorgeschlagener Mechanismus zum *Wohl*-Abbau.^[78]

Ausgehend von D-Glucose wird zunächst aus dem Aldehyd durch Zugabe von Hydroxylamin das D-Glucoseoxim gebildet. Dieses wird anschließend so lange mit Essigsäureanhydrid erhitzt, bis sich das vollständig acetylierte Pentaacetyl-D-Gluconsäurenitril bildet. Hierbei wird das Oxim zur Cyano-Gruppe dehydratisiert. Die anschließende Hydrolyse der Acetylgruppen durch Erwärmen mit Silberoxid in wässriger ammoniakalischer Lösung liefert den um ein Kohlenstoffatom verkürzten Zucker

^[88] A. Wohl, *Ber. Dt. Chem. Ges.* **1893**, 26, 730 - 744.

^[89] A. Wohl, E. List, *Ber. Dt. Chem. Ges.* **1897**, 30, 3101 - 3108.

^[90] A. Wohl, *Ber. Dt. Chem. Ges.* **1899**, 32, 3666 - 3672.

D-Arabinose unter Freisetzung von Blausäure.^[78] Es zeigt sich also, dass es durch verschiedene Methoden möglich ist, längere Zucker in kürzere zu überführen und umgekehrt.

Wie eingangs erwähnt, können Kohlenhydrate in verschiedene Unterklassen eingeteilt werden. Nicht jedes Kohlenhydrat liegt als Monosaccharid vor. Vielmehr handelt es sich bei einem Großteil der natürlich vorkommenden Zucker um Dimere, Trimere oder Polymere, wobei die enthaltenen Monomereinheiten nicht identisch sein müssen.

1.3.4 Disaccharide

Disaccharide bestehen aus zwei Monomereinheiten zusammen, die über eine glycosidische Bindung miteinander verknüpft sind. Besteht ein Disaccharid aus zwei identischen Monomereinheiten wird dieses als Homoglycan bezeichnet. Sind die Monosaccharide unterschiedlich handelt es sich um ein Heteroglycan.^[78] In der Natur kommen nur wenige Disaccharide vor, wobei ihre bedeutendsten und bekanntesten Vertreter die Saccharose (Rohrzucker), die Lactose (Milchzucker) und die Maltose (Malzzucker) sind (Abbildung 1.13).^[77]

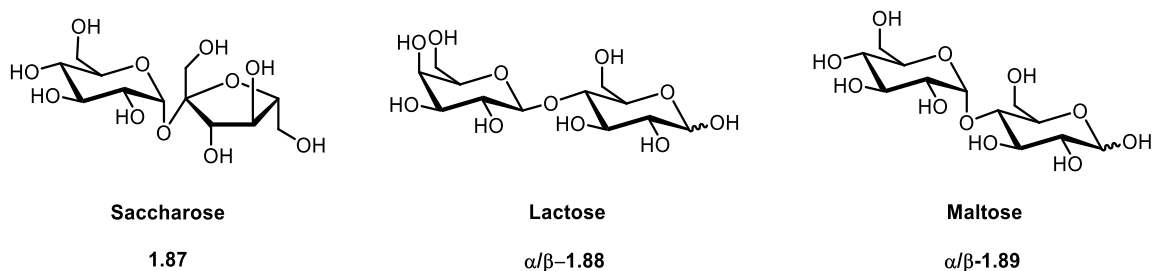
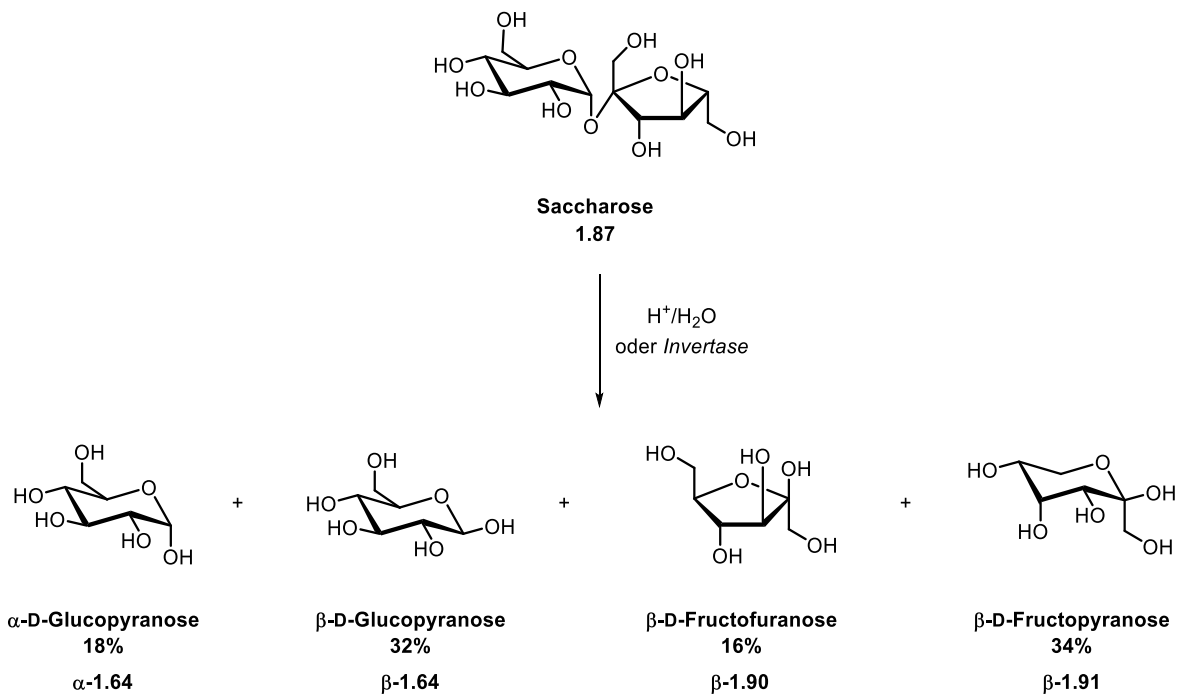


Abbildung 1.13: Beispiele für Disaccharide.^[5]

Es ist möglich, die Glycoside mit Säuren oder Enzym-katalysiert mittels Hydrolyse in ihre einzelnen Monosaccharide zu spalten. Dieser Prozess wird als Glycosidspaltung bezeichnet. Auf Grund der hohen Anzahl an Hydroxygruppen in den Zuckermolekülen, sind bei der Entstehung von höheren Sacchariden verschiedene Verknüpfungsarten möglich. Es wird hierbei je nach Art der Verknüpfung zwischen reduzierenden und nicht-reduzierenden Zuckern unterschieden. Der Begriff reduzierender bzw. nicht-reduzierender Zucker ergibt sich hierbei aus der Fähigkeit eines Zuckers, in klassischen Oxidationstests mit der Fehlingschen-Lösung oder dem Tollens-Reagenz eine positive Reaktion zu geben.^[78] Monosacchariden sind generell reduzierende Zucker, wobei bei den Aldosen die Aldehydgruppe oxidiert wird und es bei den Ketosen zur Oxidation des α -Hydroxysubstituenten kommt. Bei der Oxidation von Aldosen entstehen hierbei Aldonsäuren, bei der Oxidation der Ketosen kommt es zur Ausbildung von α -Dicarbonylverbindungen.^[77,78] Im Gegensatz zu Monosacchariden sind nicht alle

Disaccharide in der Lage, reduzierend zu wirken. Je nach Art der Verknüpfung der beiden Monomereinheiten entscheidet sich, ob es sich bei einem Disaccharid um einen reduzierenden oder nicht-reduzierenden Zucker handelt. Ist ein Disaccharid ein reduzierender Zucker, wie zum Beispiel die Maltose oder Lactose, liegt im Zucker die Halbacetalstruktur vor. Die glycosidische Bindung besteht also zwischen dem anomeren Zentrum des einen Monosaccharids und einer alkoholischen Hydroxygruppe des zweiten Monosaccharids. Reduzierende Zucker weisen wie Monosaccharide Mutarotation auf, da eines der anomeren Zentren im Disaccharid nicht an der Bindungsbildung beteiligt ist. Im Gegensatz dazu liegt bei nicht-reduzierenden Zuckern, z.B. Saccharose, eine Vollacetalstruktur vor. Die glycosidische Bindung ist hierbei über die anomere Hydroxygruppe beider Monomereinheiten geknüpft. Da beide anomere Hydroxygruppen an der Bindung beteiligt sind, zeigen diese Disaccharide keine Mutarotation.^[78] Vielmehr kann bei der Saccharose ein ähnliches Phänomen wie die Mutarotation beobachtet werden. Dieses wird als Rohrzucker-Inversion bezeichnet und beschreibt den Prozess der Änderung der spezifischen Drehung einer Saccharose-Lösung bei Zugabe von verdünnten Säuren oder dem Enzym *Invertase*. Der Prozess der Rohrzucker-Inversion ist in Schema 1.28 gezeigt.^[77]



Schema 1.28: Rohrzucker-Inversion.^[77]

Wie aus Abbildung 1.13 zu erkennen ist, ist das Saccharosemolekül aus der Pyranoseform der α -D-Glucose und der Furanoseform der β -D-Fructose aufgebaut. Wird die spezifische Drehung der Saccharose gemessen, ergibt sich ein Wert von $[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = +66.5^\circ$. Unter Zugabe verdünnter Säuren kommt es zum Abfall dieses Wertes auf $[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = -20.0^\circ$. Ähnlich zur Mutarotation von Monosacchariden kommt es zu einer Veränderung der spezifischen Drehung mit der Zeit. Der dabei

ablaufende Prozess der Rohrzucker-Inversion lässt sich in drei Einzelschritte aufteilen. Zunächst kommt es zur hydrolytischen Spaltung der glycosidischen Bindung, wobei beide Monosaccharide entstehen. Im Anschluss kommt es sowohl zur Mutarotation der entstandenen Glucose, als auch zu Mutarotation der Fructose in ihre etwas stabilere Pyranoseform. Es ergibt sich ein negativer Drehwert für die Gesamtlösung, da der spezifische Drehwert der β -D-Fructose mit $[\alpha]_D^{25\text{ °C}} = -92.0^\circ$ negativ ist. Da das Vorzeichen des Drehwerts der Stammlösung umgedreht, also invertiert wird, wird der Prozess als Rohrzucker-Inversion bezeichnet.^[77]

Auf Grund ihrer hohen Anzahl an freien Hydroxygruppen und der damit einhergehenden Hydrophilie, eignen sich Disaccharide besonders gut als Bausteine für die Synthese wasserlöslicher Verbindungen.

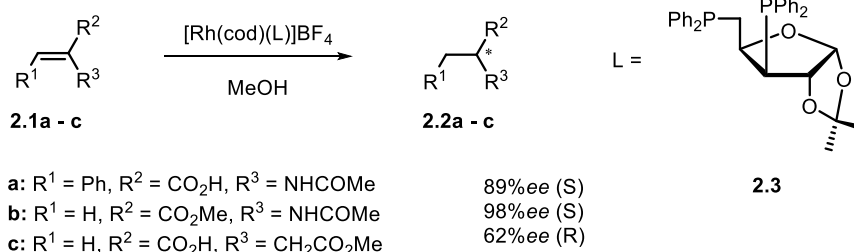
Kapitel 2

*Synthese Glucose-basierter
NHC-Gold-Komplexe*

2.1 Grundlagen

2.1.1 Kohlenhydrate als Liganden in der Übergangsmetallkatalyse

Wie bereits in Kapitel 1.3 erwähnt, handelt es sich bei Kohlenhydraten um natürlich vorkommende, enantiomerenreine Verbindungen, welche eine interessante stereochemische Vielfalt aufweisen.^[74] Neben ihrer Rolle in vielen biologischen Prozessen sind sie zudem wichtige chirale Auxilliare in der enantioselektiven organischen Synthese. Hierbei ist vor allem ihr Einsatz als Liganden in der Übergangsmetallkatalyse von besonderem Interesse, da sie leicht verfügbar sind und auf Grund ihrer hohen Funktionalisierung leicht in ihren sterischen und elektronischen Eigenschaften modifiziert werden können.^[76] Dies ermöglicht die Synthese sehr aktiver und enantioselektiver Liganden für die asymmetrische Übergangsmetallkatalyse. Die Kohlenhydrate in den Liganden sind hierbei meist an starke Donoratome wie Phosphor, Stickstoff oder Schwefel gebunden, welche stabile Komplexe mit Übergangsmetallen bilden. Hierbei sind bis heute eine Reihe von kohlenhydrathaltigen Phosphinliganden bekannt, welche erfolgreich in der asymmetrischen Synthese eingesetzt werden können.^[76,91] Ein Beispiel hierfür ist der 2000 von *Claver et al.* vorgestellte Diphosphinligand **2.3**, welcher in der asymmetrischen Hydrierung von α,β -ungesättigten Carbonsäuren und Carbonsäureestern angewendet wurde (Schema 2.1).^[92,93]



Schema 2.1: Asymmetrische Hydrierung von α,β -ungesättigten Carbonsäuren nach *Claver*.^[92]

Der verwendete kohlenhydratbasierte Diphosphin-Rhodium-Komplex lieferte hierbei die Produkte selektiv mit Enantiomerenüberschüssen von bis zu 99%ee.^[92]

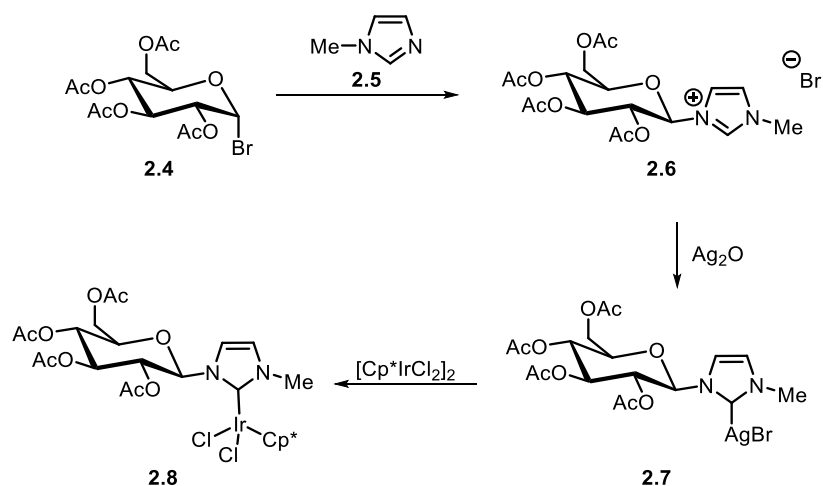
Im Gegensatz zur Funktionalisierung von Phosphinliganden mit Kohlenhydraten ist die Funktionalisierung von *N*-heterocyclischen Carbenen bis zum heutigen Zeitpunkt noch relativ unerforscht. Besonders im Hinblick auf die asymmetrische Übergangsmetallkatalyse gibt es in diesem

^[91] M. Diéguez, O. Pàmies, C. Claver, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3189 - 3216.

^[92] O. Pàmies, G. Net, A. Ruiz, C. Claver, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 2011 - 2016.

^[93] M. Diéguez, O. Pàmies, A. Ruiz, S. Castillón, C. Claver, *Tetrahedron: Asymmetrie* **2000**, *11*, 4701 - 4708.

Bereich nur wenige Beispiele für kohlenhydrathaltige NHC-Übergangsmetall-Komplexe.^[94] Erste Arbeiten zur Darstellung kohlenhydratbasierter NHC-Übergangsmetallkomplexe erschienen 2007 von *Nishioka et al.*, welche ein Imidazoliumsalz mit acetylierten β -D-Glucopyranose-Substituenten gebunden an eines der Stickstoffatome des Carbens publizierten. Ausgehend von diesem Liganden stellten sie zunächst den entsprechenden NHC-Silber-Komplex her, welcher im Anschluss durch Transmetallierung zum NHC-Iridium-Komplex **2.8** umgesetzt wurde (Schema 2.2).^[95]



Schema 2.2: Darstellung eines NHC-Iridium-Komplexes nach *Nishioka*.^[95]

Untersuchungen zur Koordinationsgeometrie und den Bindungsparametern des Metallzentrums zeigten, dass diese ähnlich sind zu denen in NHC-Iridium-Komplexen, welche keinen Kohlenhydratsubstituenten tragen. Dies ließ darauf schließen, dass die Eigenschaften des Metallzentrums und des NHC-Liganden, inklusive seiner σ -Donorstärke nicht durch das Kohlenhydrat beeinflusst werden. Die katalytische Aktivität des Komplexes wurde in dem H/D-Austausch von 2-Propanol und Cyclohexanol in D₂O in Gegenwart von AgOTf untersucht. Studien zum Einsatz des Katalysators in der asymmetrischen Synthese erfolgten jedoch nicht.^[95]

Im selben Jahr stellten *Glorius et al.* die Synthese eines NHC-Silber- und eines NHC-Palladium-Komplexes ausgehend von einem glucosebasierten Imidazoliumsalz vor (Abbildung 2.1).

^[94] W. Zhao, V. Ferro, M. V. Baker, *Coord. Chem. Rev.* **2017**, 339, 1 - 16.

^[95] T. Nishioka, T. Shibata, I. Kinoshita, *Organometallics* **2007**, 26, 1126 - 1128.

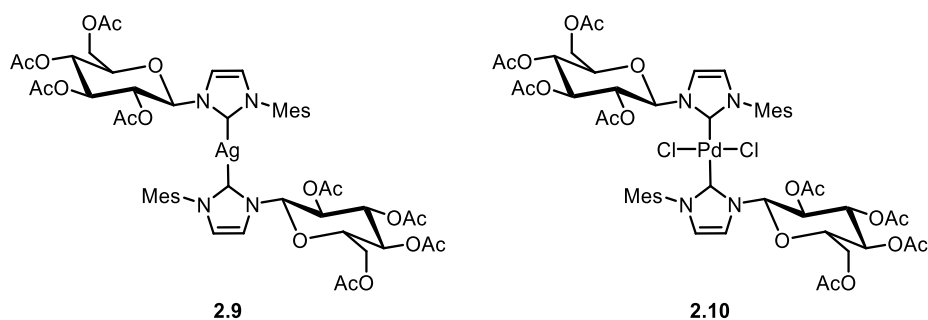


Abbildung 2.1: Glucosebasierte NHC-Silber- und NHC-Palladiumkomplexe nach *Glorius*.^[74]

Hierbei untersuchten sie zwar die katalytische Aktivität des *N*-heterocyclischen Carbens in der organokatalysierten konjugierten Umpolung von α,β -ungesättigten Aldehyden zur Synthese von γ -Butyrolactonen, jedoch nicht die Anwendbarkeit der Übergangsmetallkomplexe in der asymmetrischen Synthese.^[74]

Des Weiteren berichteten 2007 *Shi et al.* über die Synthese eines chiralen NHC-Liganden abgeleitet von einem Kohlenhydrat und dessen Rhodium-Komplexes (Abbildung 2.2).

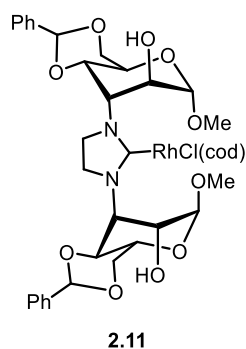


Abbildung 2.2: Chiraler NHC-Rhodium-Komplex nach *Shi*.^[96]

Hierbei befinden sich die Glucopyranosideinheiten an beiden Stickstoffatomen eines gesättigten *N*-heterocyclischen Carbens. Auch in diesem Fall wurde jedoch der Einsatz des Komplexes in der asymmetrischen Synthese nicht untersucht.^[96]

2010 publizierten *Keitz und Grubbs* die Synthese von kohlenhydrathaltigen Ruthenium-Komplexen, welche Analog zu dem *Grubbs*-Katalysator der zweiten Generation aufgebaut waren. Als Kohlenhydratsubstituent dienten hierbei acetylierte β -D-Glucopyranose und β -D-Galactopyranose (Abbildung 2.3).

^[96] J.-C. Shi, N. Lei, Q. Tong, Y. Peng, J. Wie, L. Jia, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 2221 - 2224.

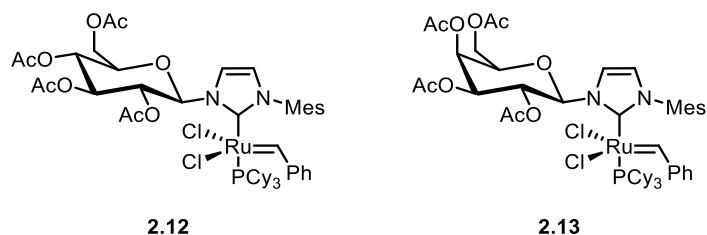
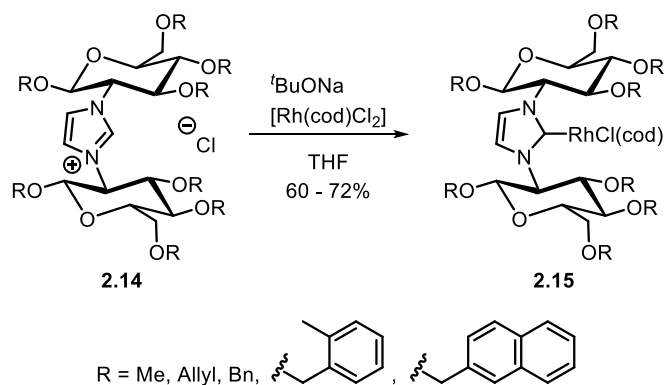


Abbildung 2.3: Kohlenhydratsubstituierte NHC-Rutheniumkomplexe nach *Keitz* und *Grubbs*.^[97]

Hierbei wurden die dargestellten NHC-Ruthenium-Komplexe hinsichtlich ihrer katalytischen Aktivität und Enantioselektivität in der ringöffnenden Metathese-Polymerisation (ROMP), Ringschluss-Metathese (RCM), Kreuzmetathese und asymmetrischen Ringöffnungs-Kreuzmetathese untersucht und die Ergebnisse mit denen der *Grubbs*-Katalysatoren der ersten und zweiten Generation verglichen. Es zeigte sich, dass die Katalysatoraktivität der Komplexe **2.12** und **2.13** ähnlich der der *Grubbs*-Katalysatoren der ersten und zweiten Generation ist. Auffällig war, dass die katalytische Aktivität in der ringöffnenden Metathese-Polymerisation wesentlich höher war als die des *Grubbs*-Katalysators der ersten Generation. Zudem zeigte sich, dass unter Verwendung der kohlenhydratbasierten Komplexe in der Kreuzmetathese wesentlich schlechtere *E/Z*-Selektivitäten erhalten wurden.^[97]

Weitere Untersuchungen zur asymmetrischen Synthese unter Verwendung von kohlenhydratbasierten NHC-Übergangsmetall-Komplexen wurden 2014 von *Bower* und *Galan* durchgeführt. Sie erzeugten die Imidazolium- und Imidazoliniumsalze hierbei über eine Route ausgehend von 2-Amino-2-Deoxyzuckern, welche über die C2-Position und nicht das anomere Zentrum an den Ring gebunden waren. Ausgehend von diesen Vorläufern synthetisierten sie NHC-Rhodium-Komplexe (Schema 2.3) als Katalysatoren für die Reduktion von Ketonen mit Diphenylsilanen.



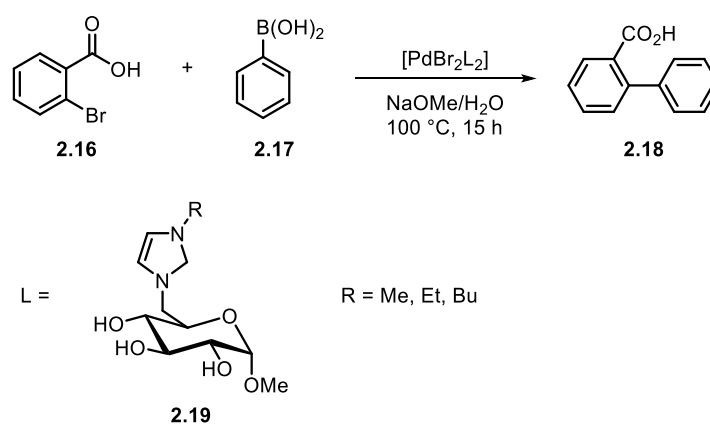
Schema 2.3: NHC-Rhodium-Komplexe nach *Bower* und *Galan*.^[98]

^[97] B. K. Keitz, R. H. Grubbs, *Organometallics* **2010**, *29*, 403 - 408.

Die Reduktion unsymmetrischer Ketone gelang hierbei mit Ausbeuten von bis zu 96% und moderaten Enantiomerenüberschüssen von maximal 62%*ee*. Es zeigte sich, dass keine signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen zu den Reaktionen mit NHC-Komplexen ohne Kohlenhydratsubstituent erhalten werden konnten. Zudem führte die Verwendung von größeren Substituenten am Kohlenhydratgerüst zu einer Verringerung der erhaltenen Enantiomerenüberschüsse. Dies ließ darauf schließen, dass das Kohlenhydrat zu weit vom Metallzentrum entfernt ist, um für eine chirale Induktion zu sorgen.^[98]

Die bis heute publizierten Veröffentlichungen in diesem Bereich zeigen, dass unter Einsatz von kohlenhydratbasierten NHC-Übergangsmetall-Komplexen ähnliche Aktivitäten wie in NHC-Komplexen ohne Kohlenhydratsubstituenten beobachtet werden und zudem bis *dato* nur moderate Enantiomerenüberschüsse erhalten werden können.^[94]

Neben ihrer Chiralität bieten Kohlenhydrate besonders den Vorteil, dass sie sehr gut wasserlöslich sind. Der Einbau von Kohlenhydraten in Übergangsmetallkomplexe ist ein sehr guter Weg, um die Hydrophilie der Komplexe zu erhöhen und somit wasserlösliche NHC-Übergangsmetall-Komplexe zu erhalten.^[94, 99] Erste Arbeiten dazu wurden 2010 von *Lin et al.* publiziert, welche wasserlösliche NHC-Palladium-Komplexe, die einen Glucosesubstituenten tragen, in der *Suzuki-Miyaura*-Kupplung von *ortho*-Brombenzoesäure mit Phenylboronsäure in Wasser einsetzten (Schema 2.4).



Schema 2.4: *Suzuki-Miyaura*-Kupplung mit einem wasserlöslichen NHC-Palladium-Komplex nach *Lin*.^[100]

Hierbei zeigte der Vergleich des eingesetzten Katalysators mit Pd(OAc)₂, dass unter Einsatz des kohlenhydratbasierten NHC-Palladium-Komplexes eine wesentlich höhere katalytische Aktivität in Wasser zu beobachten war. So konnte unter Verwendung von nur 0.05 mol-% des Katalysators eine Produktausbeute von bis zu 95% erhalten werden. Zudem konnten *Lin et al.* zeigen, dass ein Recycling

^[98] A. S. Henderson, J. F. Bower, M. C. Galan, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9180 - 9183.

^[99] L. A. Schaper, S. J. Hock, W. A. Herrmann, F. E. Kühn, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 284 - 304; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 270 -289.

des Katalysators möglich ist, wobei die Katalysatorstabilität durch den Zusatz von TBAB noch erhöht werden kann.^[100]

Ähnliche Ergebnisse erhielten *Nishioka et al.* 2014 bei der Durchführung der *Suzuki-Miyaura*-Kupplung unter Verwendung ihres kohlenhydratsubstituierten NHC-Palladium-Komplexes **2.20** (Abbildung 2.4).

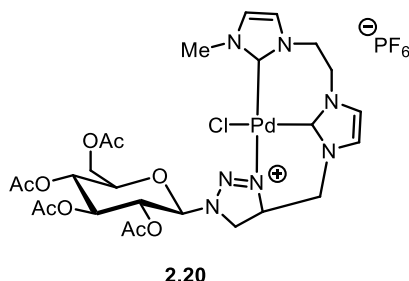


Abbildung 2.4: NHC-Palladium-Komplex für die *Suzuki-Miyaura*-Kupplung nach *Nishioka*.^[110]

Als Ligand diente ihnen ein Komplex bestehend aus zwei Imidazolbasierten NHC's und einem Triazol-Substituenten, welcher das Kohlenhydrat an einem seiner Stickstoffatome trägt und mittels „Click-Chemie“ synthetisiert wurde. Bei Verwendung des daraus gebildeten Palladium-Komplexes konnten in der *Suzuki-Miyaura*-Kupplung von Phenylboronsäure mit 4-Bromo- oder 4-Chloroacetophenon in Wasser sehr gute Ausbeuten von bis zu 98% erhalten werden.^[101]

Es zeigt sich, dass besonders im Hinblick auf die Wasserlöslichkeit der Kohlenhydrate sehr gute Ergebnisse bei der Durchführung von Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen erhalten werden können, wenn kohlenhydratbasierte NHC-Übergangsmetall-Komplexe als Katalysatoren eingesetzt werden.

^[100] C.-C. Yang, P.-S. Lin, F.-C. Liu, I. J. B. Lin, *Organometallics* **2010**, 29, 5959 - 5971.

^[101] Y. Imanaka, H. Hashimoto, I. Kinoshita, T. Nishioka, *Chem. Lett.* **2014**, 43, 687 - 689.

2.2 Zielstellung

Wie in Kapitel 2.1 gezeigt, sind bis zu dem heutigen Zeitpunkt nur wenige kohlenhydratbasierte NHC-Übergangsmetall-Komplexe bekannt. Zudem handelt es sich bei diesen Komplexen größtenteils um Komplexe des Palladiums, Rutheniums oder Rhodiums. Entsprechende kohlenhydratbasierte NHC-Komplexe des Goldes sind bis zum heutigen Zeitpunkt nicht bekannt. Des Weiteren ist die Anwendung solcher Übergangsmetall-Komplexe in der asymmetrischen Synthese bis jetzt kaum untersucht und auch der Einsatz als wasserlösliche Katalysatoren beschränkt sich auf die Anwendung in der Palladium-katalysierten *Suzuki-Miyaura*-Kupplung.

Im Zuge dessen war das Ziel dieser Arbeit die Synthese verschiedener unsymmetrischer kohlenhydratbasierter NHC-Gold-Komplexe, welche im Anschluss in verschiedenen Reaktionen auf ihre katalytische Aktivität, Wiederverwendbarkeit und den Einsatz in der asymmetrischen Synthese untersucht werden sollten. Während die Anwendbarkeit der dargestellten Katalysatoren in den folgenden Kapiteln 3 und 4 genauer beschrieben wird, befasst sich dieses Kapitel mit der Synthese der NHC-Gold-Komplexe.

Ziel war es zwei verschiedene NHC-Gold-Komplexe auf Basis der α -D-Glucose darzustellen, wobei der erste ein ungesättigter NHC-Gold-Komplex sein sollte und der zweite das entsprechende gesättigte Analogon dazu (Abbildung 2.5).

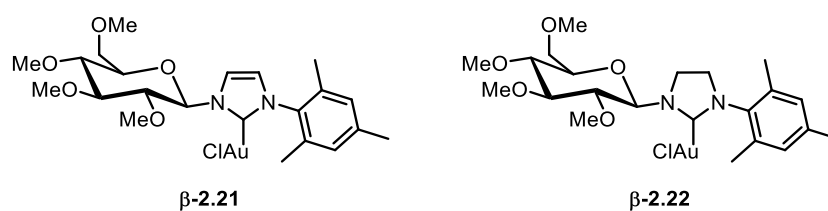


Abbildung 2.5: Zielmoleküle.

Für die Synthese der NHC-Gold-Komplexe **2.21** und **2.22** sollen zunächst die entsprechenden Imidazolium- und Imidazolium-Vorläufer ausgehend von α -D-Glucose erzeugt werden, welche dann im Anschluss zu den Gold-Komplexen umgesetzt werden sollen. Das Kohlenhydrat soll hierbei mit Methoxygruppen substituiert sein, um eine Wasserlöslichkeit der Katalysatoren zu gewährleisten. Vorherige Untersuchungen zu Synthese von kohlenhydratbasierten NHC-Gold-Komplexen mit freien Hydroxygruppen an dem Kohlenhydratsubstituenten zeigten, dass auf Grund der hohen Polarität des Moleküls eine Synthese der NHC-Gold-Komplexe nicht möglich ist, weshalb in dieser Arbeit ein Methoxy-substituiertes Kohlenhydrat eingesetzt wurde.^[14] Neben dem Kohlenhydratsubstituenten

sollte sich an dem zweiten Stickstoffatom des Fünfringes ein Mesityl-Substituent befinden. Hierbei fiel die Entscheidung auf einen Mesityl-Substituenten, da zuvor dargestellte kohlenhydratbasierte NHC-Gold-Komplexe mit einem Methylsubstituenten am Stickstoffatom eine geringere Reaktivität im Vergleich zu dem Mesityl-substituiertem Komplex in den durchgeführten Katalysereaktionen aufwiesen.^[102]

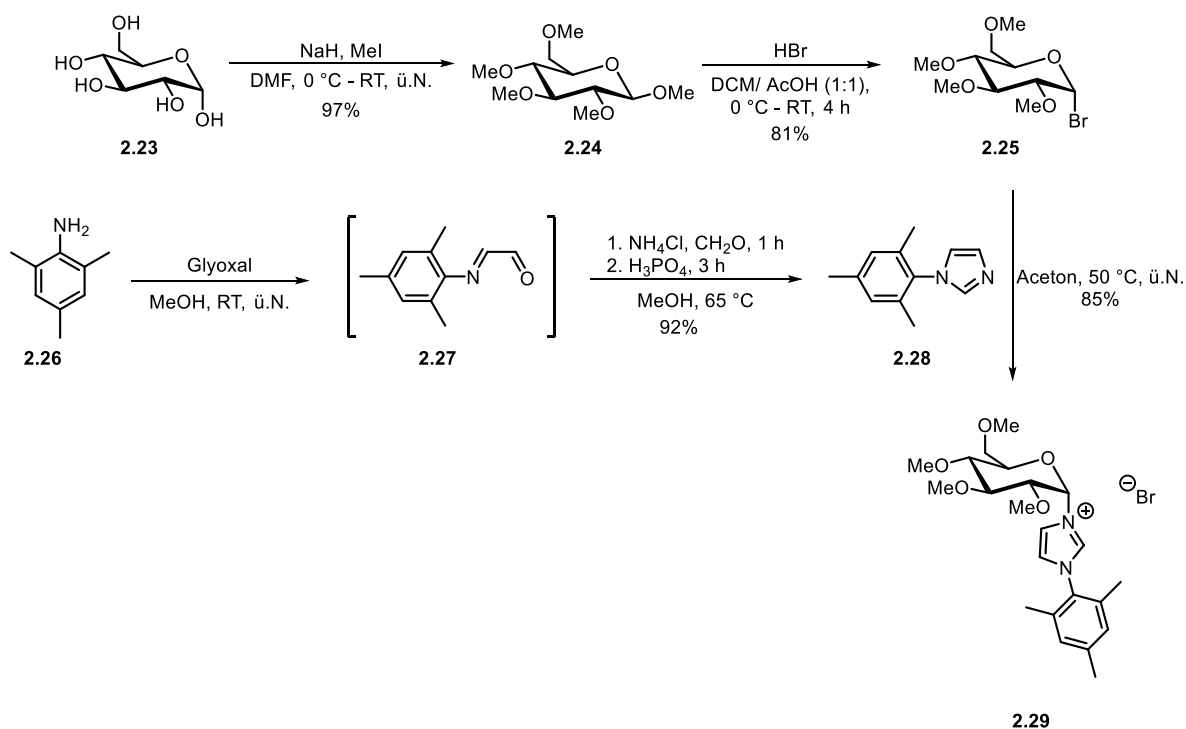
Neben dem ungesättigten NHC-Gold-Komplex sollte zusätzlich auch der gesättigte Katalysator-Komplex dargestellt werden, um im Folgenden eventuelle Unterschiede in der Reaktivität zu untersuchen.

^[102] A. Wiegand, *Masterarbeit – Synthese kohlenhydratverknüpfter NHC-Gold-Komplexe*, TU Dortmund, **2014**, S. 39 - 50.

2.3 Ergebnisse und Diskussion

2.3.1 Synthese eines ungesättigten Glucose-basierten NHC-Gold-Komplexes

Zur Synthese des ungesättigten NHC-Gold-Komplexes **2.21** wurde zunächst das entsprechende Imidazoliumsalz **2.29** in einer vierstufigen Synthese ausgehend von α -D-Glucose und 2,4,6-Trimethylanilin dargestellt. Die Synthese ist in Schema 2.5 gezeigt.

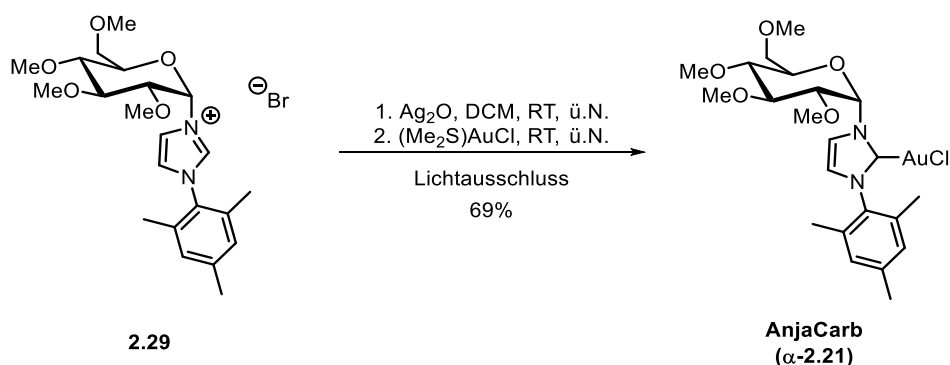


Schema 2.5: Darstellung des *N*-heterocyclischen Carbenvorläufers **2.29** ausgehend von α -D-Glucose.

Im ersten Schritt der Synthese wurden die freien Hydroxygruppen der α -D-Glucose in einer Williamson-Ethersynthese mit Natriumhydrid und Iodmethan methyliert. Hierbei konnte das Produkt **2.24** in einer Ausbeute von 97% erhalten werden. Im Anschluss erfolgte die Bromierung der Glucose am anomeren Zentrum. Hierbei wurde die dort befindliche Methoxygruppe durch ein Bromid ersetzt, um eine bessere Abgangsgruppe für die nachfolgende nucleophile Substitution zu erhalten. Die Bromierung erfolgte unter Einsatz von HBr in einem Gemisch aus DCM und Essigsäure im Verhältnis 1:1. Hierbei konnte das gewünschte Produkt **2.25** in einer Ausbeute von 81% als reines α -Anomer erhalten werden. Bei dieser Reaktion bildet sich ausschließlich das α -Anomer des Produktes, da besonders Halogenide sehr stark von dem anomeren Effekt beeinflusst werden, wodurch diese bevorzugt die axiale Konfiguration einnehmen. Zur Darstellung des Liganden musste neben der Zuckerkomponente zudem noch das Imidazolgrundgerüst aufgebaut werden. Hierzu wurde Mesitylimidazol ausgehend von

2,4,6-Trimethylanilin und Glyoxal wie in der Literatur^[103] beschrieben dargestellt. Das Mesitylimidazol **2.28** konnte hierbei in einer sehr guten Ausbeute von 92% erhalten werden. Anschließend erfolgte die Kopplung des Mesitylimidazols mit dem bromierten Glucose-Derivat **2.25** in einer nach Grubbs^[104] beschriebenen S_N2-Reaktion, wobei das Produkt **2.29** in einer Ausbeute von 85% erhalten werden konnte. Bei dieser Reaktion kam es ausschließlich zur Bildung des α -Anomers, weshalb im Folgenden auch das α -Anomer des angestrebten NHC-Gold-Komplexes **2.21** synthetisiert wurde. Das α -Anomer des Produktes erhalten werden konnte, lässt sich über die Produktisolierung erklären. Hierbei wird das Produkt aus Et₂O ausgefällt und der erhaltene Feststoff im Anschluss getrocknet. Es ist hierbei davon auszugehen, dass nur das α -Anomer des Zuckers auskristallisiert, weshalb auch nur dieses als Produkt erhalten wird.

Die Synthese des NHC-Gold-Komplexes erfolgte nach einer von Nolan^[72] beschriebenen Vorschrift ausgehend von dem synthetisierten *N*-heterocyclischen Carbenvorläufer **2.29** (Schema 2.6).



Schema 2.6: Synthese des NHC-Gold-Komplexes α -2.21.

Bei dieser Reaktion erfolgte zunächst die Bildung des NHC-Silber-Komplexes und nach anschließender Transmetallierung mit Au(SMe₂)Cl konnte der NHC-Gold-Komplex **2.21** als α -Anomer mit einer guten Ausbeute von 69% erhalten werden. Für den so dargestellte Komplex wurde die Bezeichnung **AnjaCarb** gewählt und dieser wird in den folgenden Kapiteln so bezeichnet.

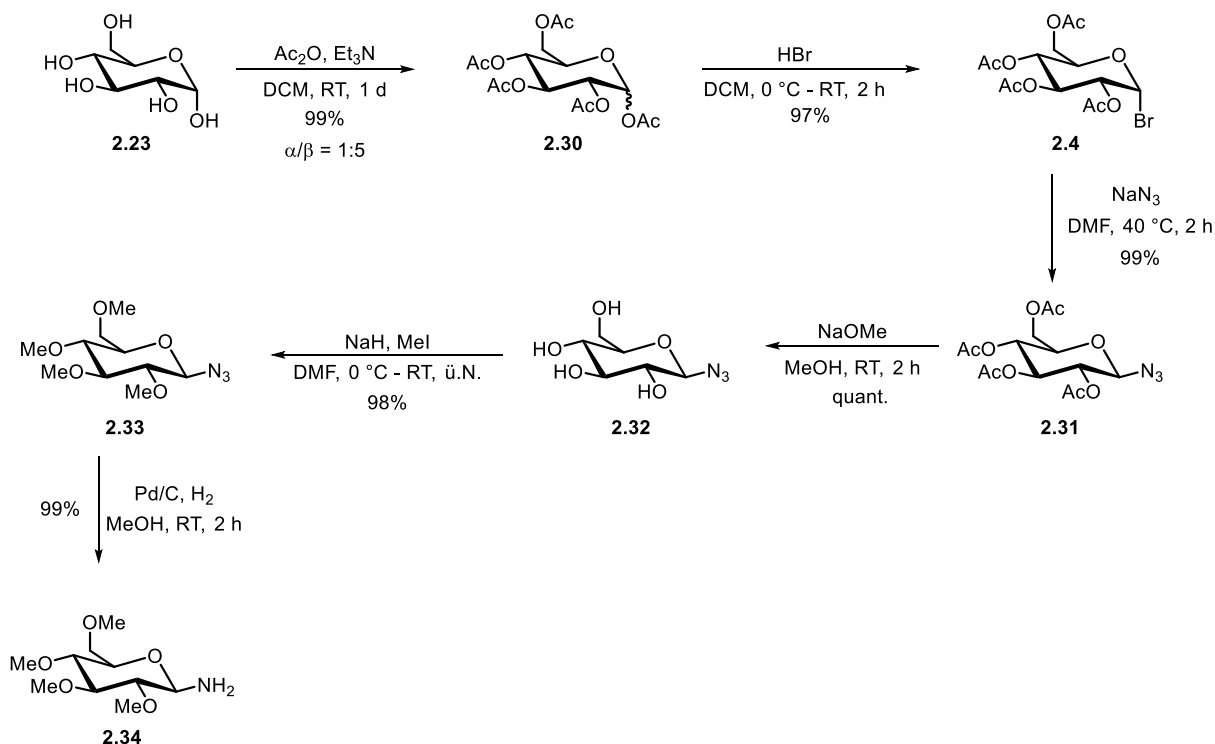
Es war möglich, den in dieser Arbeit angestrebten ungesättigten Glucose-basierten NHC-Gold-Komplex über insgesamt fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 46% zu synthetisieren. Hierbei wurde nur das α -Anomer des Komplexes erhalten. Die Synthese des gesättigten NHC-Gold-Komplexes ist im Folgenden dargestellt.

^[103] X.-D. Yang, X.-H. Zeng, Y.-L. Zhang, C. Qing, W.-J. Song, L. Li, H.-B. Zhang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1892 – 1895.

^[104] J. P. Gallivan, J. P. Jordan, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2577 – 2580.

2.3.2 Synthese eines gesättigten Glucose-basierten NHC-Gold-Komplexes

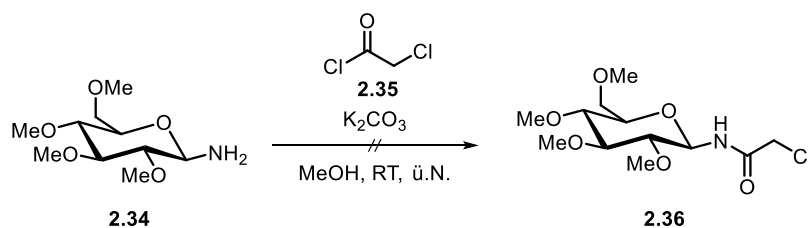
Die Synthese des gesättigten NHC-Gold-Komplexes **2.22** sollte wie die des ungesättigten Katalysators **2.21** ausgehend von α -D-Glucose erfolgen. Diese wurde zunächst in 6 Stufen zu dem Amin **2.34** umgesetzt (Schema 2.7).



Schema 2.7: Synthese des Glucose-Amins **2.34**.

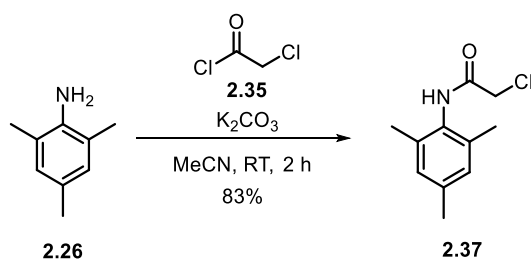
Im ersten Schritt der Synthese wurden die freien Hydroxygruppen der α -D-Glucose mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von Triethylamin Acetyl-geschützt. Die Reaktion gelang mit einer Ausbeute von 99%, wobei das Produkt **2.30** in einem Anomerenverhältnis von $\alpha/\beta = 1:5$ erhalten wurde. Es wurde auf eine Trennung der Anomere verzichtet, da im nachfolgenden Schritt auf Grund des anomeren Effekts nur das α -Anomer entsteht. Im Folgenden wurde das anomere Zentrum des Zuckers mit HBr bromiert, wobei das eingeführte Bromid als Abgangsgruppe für die nachfolgende Reaktion dient. Das Produkt **2.4** konnte in einer Ausbeute von 97% als α -Anomer erhalten werden. Anschließend sollte das Bromid am anomeren Zentrum durch ein Azid substituiert werden. Hierzu wurde Verbindung **2.4** mit Natriumazid in DMF umgesetzt und das Produkt **2.31** konnte in einer Ausbeute von 99% erhalten werden. In diesem Schritt kommt es zur Inversion der Konfiguration am anomeren Zentrum und als Produkt wird ausschließlich das β -Anomer gebildet. Dies lässt sich durch den Nachbargruppeneffekt der Acetylschutzgruppe am C2-Atom erklären. Dabei wird durch das Carbonylsauerstoffatom die α -Position so stark abgeschirmt, dass es ausschließlich zur Ausbildung des β -Anomers im Produkt kommt. Im Anschluss erfolgte die Entschützung des Azids **2.31** mit

Natriummethanolat in Methanol. Hierbei konnte das Produkt **2.32** in einer quantitativen Ausbeute erhalten werden. Das Azid wurden dann in einer Williamson-Ethersynthese mit Natriumhydrid und Iodmethan umgesetzt, wobei der methylierte Zucker **2.33** in einer Ausbeute von 98% erhalten wurde. Im letzten Schritt wurde das Azid mit Wasserstoff und Pd auf Kohlenstoff als Katalysator zum Amin **2.34** reduziert und das Produkt konnte in einer Ausbeute von 99% isoliert werden. Das in sechs Stufen synthetisierte Amin **2.34** diente im Folgenden als Ausgangssubstanz für die Kopplung mit dem Mesitylsubstituenten. Es sollte zunächst das Amin mit Chloracetylchlorid nach einer Vorschrift von Kotschy^[58] gekoppelt werden und das Produkt im Anschluss an 2,4,6-Trimethylanilin gebunden werden, welches zur Einführung des Mesityl-Substituenten in das Molekül dient (Schema 2.8).



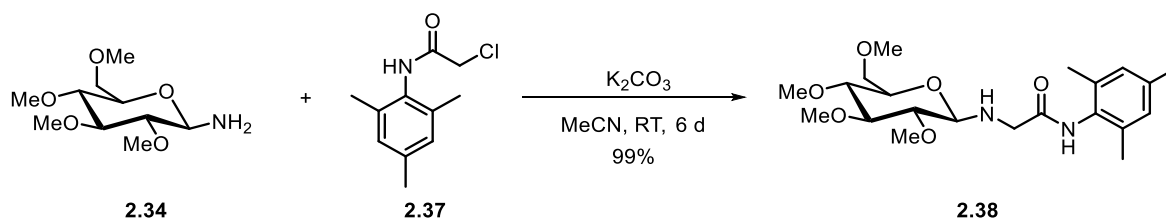
Schema 2.8: Darstellung von **2.36**.

Bei der Umsetzung des Amins **2.34** mit Chloracetylchlorid **2.35** konnte jedoch nach Rühren über Nacht kein Umsatz der Edukte beobachtet werden. Auch eine Verlängerung der Reaktionszeit um mehrere Tage zeigte keinen Umsatz. So wurde versucht zunächst das 2,4,6-Trimethylanilin mit dem Chloracetylchlorid umzusetzen und das Produkt **2.37** im Anschluss an das Amin **2.34** zu koppeln (Schema 2.9).



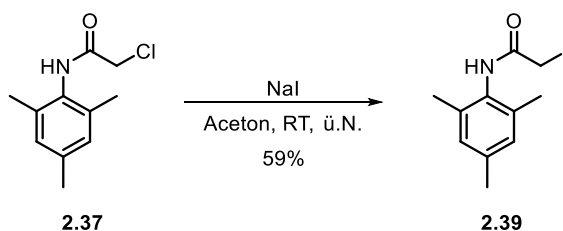
Schema 2.9: Synthese des 2-Chloracetamids **2.37**.

Das gewünschte Produkt **2.37** konnte hierbei nach einer Reaktionszeit von 2 h mit einer Ausbeute von 83% erhalten werden. Auch die Kopplung mit dem Amin (Schema 2.10) erfolgte mit einer sehr guten Ausbeute von 99%.



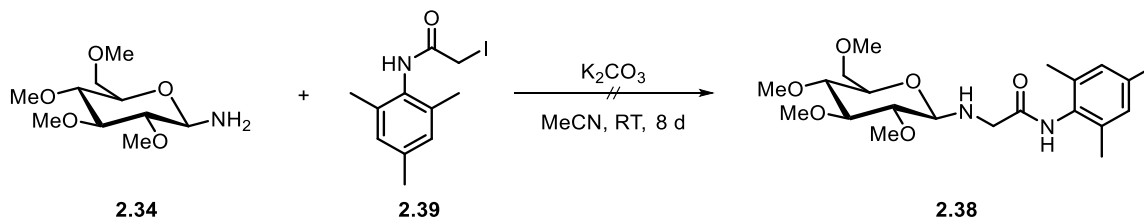
Schema 2.10: Kopplung des Amins **2.34** mit dem 2-Chloracetamid **2.37**.

Es zeigte sich jedoch, dass die Reaktion mit einer Reaktionszeit von 6 d nur sehr langsam abläuft, weshalb versucht wurde, diese zu reduzieren. Hierzu wurde zunächst **2.37** in einer *Finkelstein*-Reaktion mit NaI zu **2.39** umgesetzt (Schema 2.11).



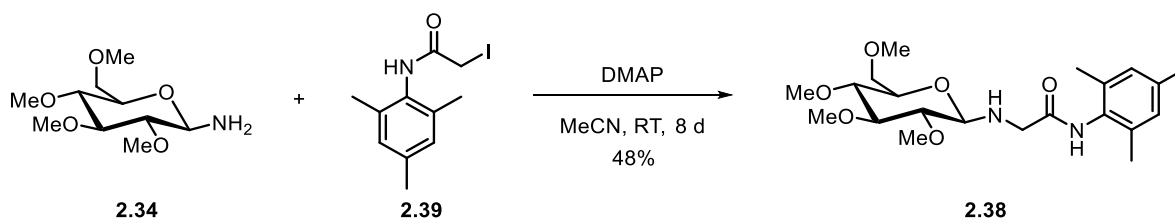
Schema 2.11: *Finkelstein*-Reaktion zum 2-Iodacetamid **2.39**.

Hierbei sollte durch die Substitution des Chloratoms durch ein Iodatome eine bessere Abgangsgruppe im Molekül erzeugt werden, wodurch die Umsetzung mit dem Amin **2.34** beschleunigt werden sollte (Schema 2.12).



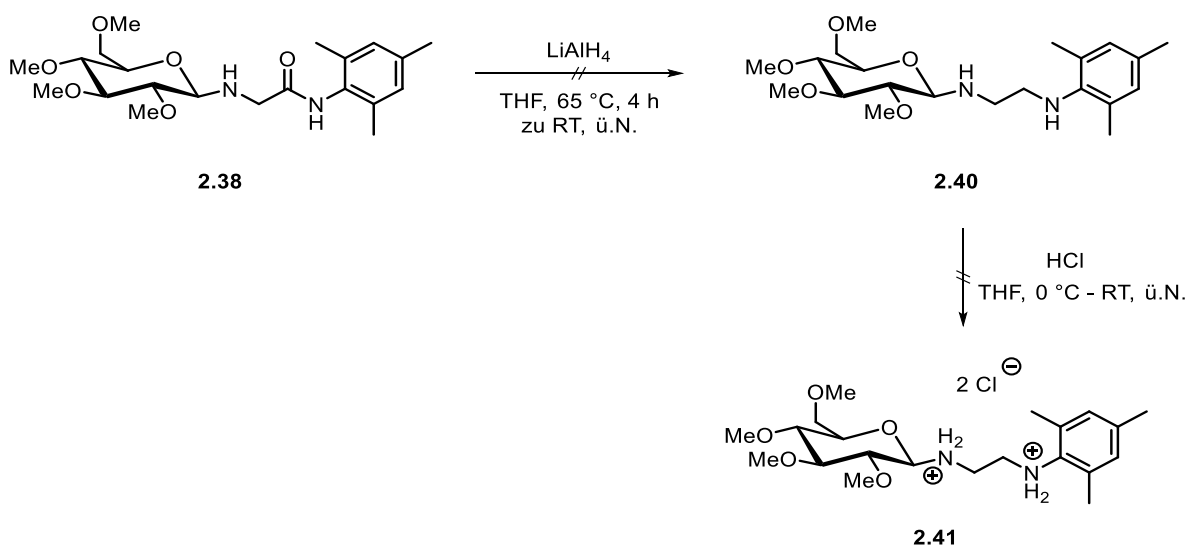
Schema 2.12: Kopplung des Amins **2.34** mit dem 2-Iodacetamid **2.39**.

Bei der Reaktion zeigte sich jedoch, dass auch nach einer Reaktionszeit von 8 d kein Umsatz der Startmaterialien beobachtet werden konnte. Auch eine erneute Durchführung der Reaktion bei 60 °C führte zu keiner Produktbildung und so wurde in einem letzten Schritt versucht, das in der Reaktion eingesetzte Kaliumcarbonat durch DMAP zu ersetzen (Schema 2.13).



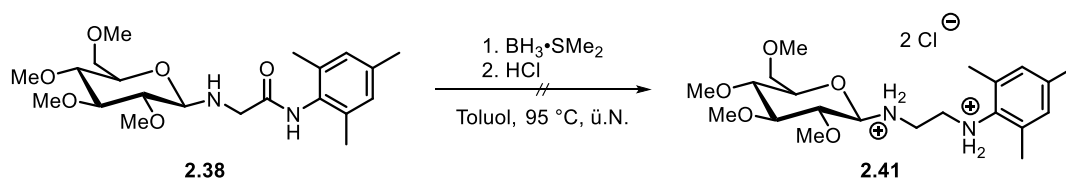
Schema 2.13: Synthese von **2.38** unter Einsatz von DMAP.

Durch Zusatz von DMAP konnte das gewünschte Produkt **2.38** mit einer Ausbeute von 48% erhalten werden, führte jedoch zu keiner Verbesserung der Reaktionszeit, vielmehr verlängerte sich diese auf 8 d. Zudem halbierte sich die Ausbeute an Produkt im Vergleich zur Umsetzung des Amins mit dem entsprechenden 2-Chloracetamid. Da durch die Kupplung des Amins **2.34** mit **2.37** das gewünschte Produkt erhalten wurde, wurde nun die anschließende Reduktion zum Diamin untersucht und es wurde auf weitere Optimierungen für die Reaktion verzichtet. Erste Versuche zur Reduktion wurden unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt (Schema 2.14).



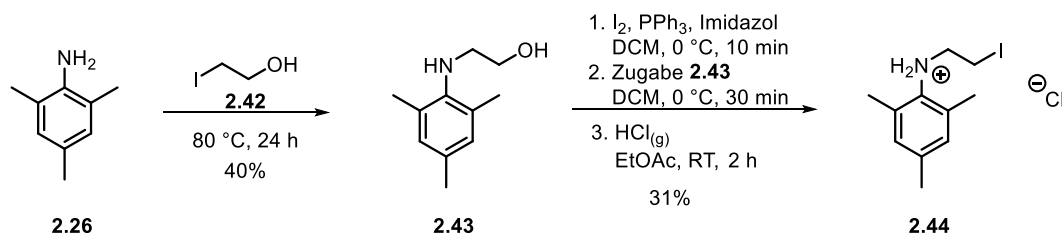
Schema 2.14: Darstellung des Diamins mit Lithiumaluminiumhydrid und anschließende Umsetzung zum Chloridsalz **2.41**.

Hierbei sollte zunächst die Carbonylgruppe reduziert werden und anschließend sollte das Diamin unter Zusatz von HCl zum entsprechenden Chloridsalz umgesetzt werden. Es zeigte sich jedoch, dass die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zu keiner Produktbildung führte. So wurde das Reduktionsmittel gewechselt und es wurde versucht, das Diamin durch Reduktion mit $\text{BH}_3\cdot\text{S}(\text{Me})_2$ darzustellen und dieses anschließend mit HCl zum entsprechenden Salz umzusetzen (Schema 2.15).



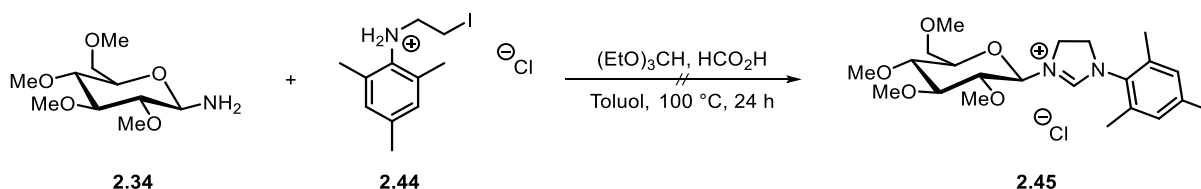
Schema 2.15: Darstellung des Diamins mit $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ und anschließende Umsetzung zum Chloridsalz **2.41**.

Analog zur Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid konnte auch bei dieser Reaktion keine Produktbildung beobachtet werden. Da schon die Synthese der Vorstufe **2.38** mit vielen Problemen belastet war und auch die Reduktion zum Diamin nicht das gewünschte Produkt lieferte, wurde diese Syntheseroute zur Bildung des gesättigten NHC-Gold-Komplexes verworfen und es wurde eine neue Methode erarbeitet. Hierbei sollte die Synthese des *N*-heterocyclischen Carbenvorläufers analog zu einer von Gilbertson *et al.*^[105] vorgestellten Eintopfsynthese für unsymmetrische NHC-Liganden erfolgen, welche von der Arbeitsgruppe erfolgreich für die Synthese arylsubstituierter NHC-Liganden eingesetzt wurde. Hierzu wurde zunächst wie in der Literatur^[105] beschrieben das *N*-(2-Iodoethyl)arylammin-Salz **2.44** ausgehend von 2,4,6-Trimethylanilin in zwei Stufen synthetisiert (Schema 2.16).



Schema 2.16: Synthese des *N*-(2-Iodoethyl)aryl Amin Salzes **2.44**.

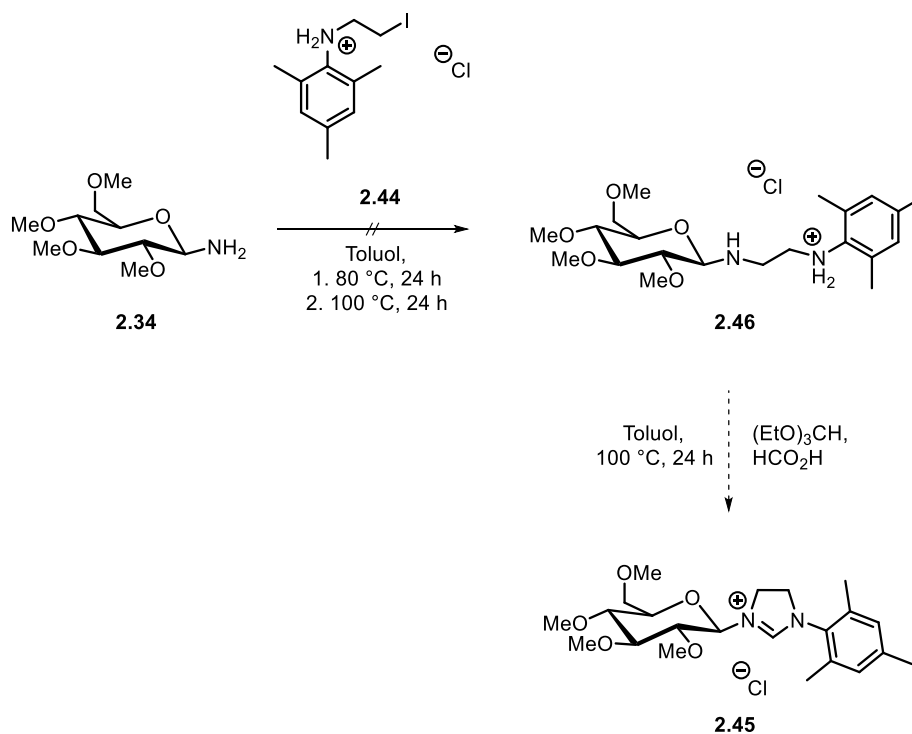
Im ersten Schritt erfolgt die Umsetzung des 2,4,6-Trimethylanilins mit 2-Iodethanol, wobei sich durch Substitution des Iodids zunächst das Produkt **2.43** bildet. Dieses wird im Anschluss mit Iod und Triphenylphosphin zum Aminoiodid umgesetzt, welches direkt unter Zufuhr von gasförmiger Salzsäure in das entsprechenden Salz **2.44** umgewandelt wird. Dieses Salz dient als Edukt für die Eintopfsynthese des Imidazoliumsalzes (Schema 2.17).



Schema 2.17: Eintopfsynthese des gesättigten Imidazoliumsalzes **2.45**.

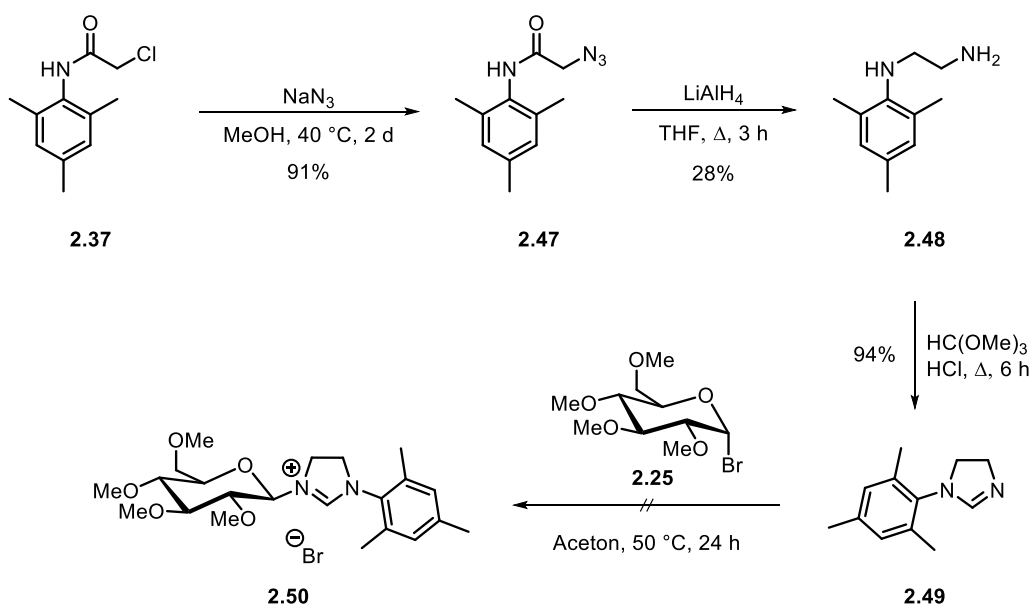
^[105] B. A. B. Prasad, S. R. Gilbertson, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3710 – 3713.

Die Umsetzung desamins **2.34** mit dem *N*-(2-Iodoethyl)arylammin-Salz **2.44** lieferte nicht das gewünschte Produkt. Da die eingesetzte Eintopfsynthese aus zwei Schritten besteht, bei denen zunächst die Kupplung desamins mit dem Salz und anschließend der Ringschluss erfolgt, wurde versucht, die Reaktion in zwei Einzelschritten durchzuführen (Schema 2.18).



Schema 2.18: Zwei-Stufen-Synthese von **2.45**.

Zunächst sollte in der ersten Stufe das Amin **2.34** mit dem *N*-(2-Iodoethyl)arylammin-Salz **2.44** gekoppelt werden und im Anschluss sollte nach Isolierung des Zwischenproduktes der Ringschluss erfolgen. Es zeigte sich jedoch, dass bereits beim ersten Schritt der Synthese kein Umsatz der Edukte zu beobachten war. Auch eine mehrfache Durchführung der Reaktion führte nicht zur Bildung des gewünschten Produktes **2.46**, weshalb die Syntheseroute verworfen wurde und stattdessen eine Synthese analog zu der Darstellung des ungesättigten NHC-Liganden **2.29** angestrebt wurde. Die Synthese ist in Schema 2.19 dargestellt und entspricht der Darstellung gesättigter, unsymmetrischer Imidazoliumsalze nach Kotschy^[58] (Kapitel 1.2.3).



Schema 2.19: Darstellung des *N*-heterocyclischen Carbenvorläufers **2.50**.

Es sollte analog zur Synthese von **2.29** zunächst das 2-Imidazolin-Derivat **2.49** dargestellt werden, welches im Anschluss durch eine nucleophile Substitution mit dem Glucose-Bromid **2.25** gekoppelt werden sollte. Die Darstellung erfolgt hierbei in 4 Stufen ausgehend von dem zuvor dargestellten 2-Chloracetamid **2.37**. Hierbei wurde dieses zunächst in einer nucleophilen Substitution mit Natriumazid zum entsprechenden Azid **2.47** umgesetzt. Das Produkt konnte in einer Ausbeute von 91% erhalten werden. Im Anschluss erfolgte die Reduktion der Carbonylgruppe und des Azids zum Amin **2.48** mit einer moderaten Ausbeute von 28%. Aus Zeitgründen wurde auf eine Optimierung der Reaktion verzichtet und zunächst mit den erhaltenen Mengen weitergearbeitet. Das Amin wurde dann im Folgenden einer Ringschlussreaktion unter Verwendung von Orthoameisensäuretrimethylester und katalytischen Mengen Salzsäure unterzogen, wobei sich das gewünschte 2-Imidazolin-Derivat **2.49** mit einer sehr guten Ausbeute von 94% bildete. Der letzte Schritt der Synthese ist dann die Kupplung mit dem Glucose-Derivat **2.25** nach einer analogen Vorschrift zur Synthese des Liganden **2.29**. Hierbei konnte jedoch für den gesättigten NHC-Liganden kein Produkt isoliert werden. Ein Grund dafür könnte in der Isolierung des Produktes liegen, da es nicht möglich ist, das Produkt säulenchromatographisch zu trennen und sich auch ein Ausfällen des Produktes als schwierig erwies. Aus Zeitgründen wurde auf weitere Versuche zur Isolierung des Produktes verzichtet. Dies sollte aber in Zukunft weiter untersucht werden, da die hier angewendete Route zur Synthese des NHC-Liganden sehr vielversprechend erscheint.

2.4 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieses Projektes sollten zwei unsymmetrische kohlenhydratbasierte NHC-Gold-Komplexe ausgehend von α -D-Glucose dargestellt werden. Hierbei sollte sowohl ein ungesättigter als auch ein gesättigter NHC-Gold-Komplex synthetisiert werden. Diese sollten neben dem Glucose-Substituenten an einem der Stickstoffatome einen Mesitylsubstituenten an dem anderen Stickstoffatom tragen. Die angestrebten Komplexe sind in Abbildung 2.6 noch einmal zur Veranschaulichung dargestellt.

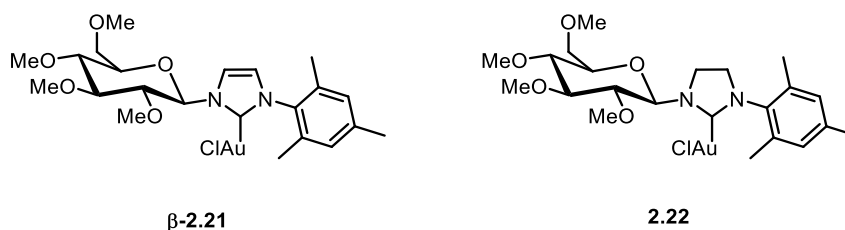


Abbildung 2.6: Angestrebte NHC-Gold-Komplexe.

Bei der Synthese des ungesättigten NHC-Gold-Komplexes zeigte sich, dass der Komplex ausschließlich als α -Anomer erhalten werden konnte. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass ausschließlich das α -Anomer des Komplexes bei der Isolierung auskristallisiert (Abbildung 2.7).

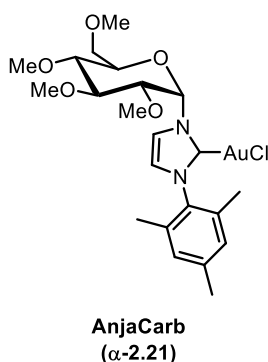
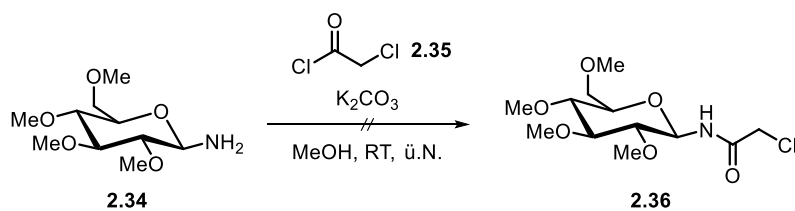


Abbildung 2.7: α -Anomer des NHC-Gold-Komplexes **2.21**.

Die Synthese des ungesättigten Komplexes **α -2.21**, ausgehend von α -D-Glucose und 2,4,6-Trimethylanilin konnte über fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 46% realisiert werden.

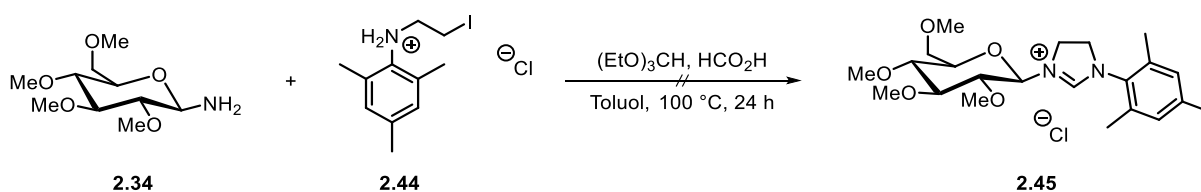
Die Darstellung des analogen gesättigten NHC-Gold-Komplexes erwies sich als schwieriger. Hierbei war bereits die Synthese des 2-Chloroacetamids **2.36** ausgehend von dem Glucose-Amin nicht zielführend, weshalb auch die angestrebte Kopplung mit dem 2,4,6-Trimethylanilin nicht realisiert werden konnte (Schema 2.20).



Schema 2.20: Darstellung von **2.36**.

W\u00e4hrend die Synthese des ben\u00f6tigtenamins noch gelang, konnte die anschließende Kopplung mit Chloracetylchlorid nach den Bedingungen von *Kotschy et al.*^[58] nicht realisiert werden. Eine leichte Abwandlung der Synthese, bei der zun\u00e4chst das 2-Chloracetamid durch Umsetzung des 2,4,6-Trimethylanilin mit Chloracetylchlorid dargestellt wurde und dieses anschlie\u00dfend an das Glucose-Amin gebunden wurde, f\u00fchrte dann schlie\u00dflich zur Bildung des gew\u00fcnschten Produktes. Jedoch zeigte sich hierbei, dass die Reaktion nur sehr langsam abl\u00e4uft und eine Reaktionszeit von 6 d ben\u00f6tigt wird. Eine Optimierung der Reaktion unter Verwendung des entsprechenden 2-Iodoacetamids, welches eine bessere Abgangsgruppe aufweist, sowie der Einsatz einer anderen Base lieferten nicht das gew\u00fcnschte Ergebnis. Vielmehr kam es noch zu einer Verl\u00e4ngerung der Reaktionszeit, weshalb auf weitere Optimierungen zun\u00e4chst verzichtet wurde. Die Durchf\u00fchrung der anschlie\u00dfenden Reduktion zum Diimin konnte auch unter Verwendung verschiedener Reduktionsmittel nicht realisiert werden, weshalb diese Syntheseroute zur Darstellung des *N*-heterocyclischen Carbenvorl\u00e4ufers verworfen wurde und im Folgenden eine Synthesestrategie nach *Gilbertson et al.*^[105] verfolgt wurde.

Bei dieser Syntheseroute sollte der *N*-heterocyclische Carbenvorl\u00e4ufer in einer Eintopfsynthese zwischen dem Glucose-Amin **2.34** und dem *N*-(2-Iodoethyl)arylammin-Salz **2.44** hergestellt werden (Schema 2.21).

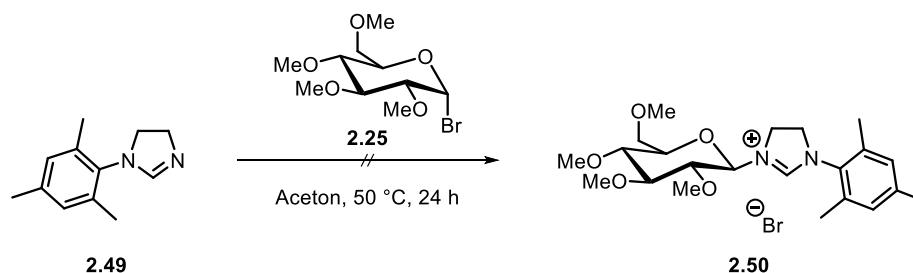


Schema 2.21: Eintopfsynthese zur Bildung des *N*-heterocyclischen Carbenvorl\u00e4ufers **2.45**.

Hierbei zeigte sich jedoch, dass das gew\u00fcnschte Produkt nicht erhalten werden konnte, und auch die Durchf\u00fchrung der Eintopfsynthese in Einzelschritten f\u00fchrte nicht zu dem gew\u00fcnschten Ergebnis, weshalb auch diese Syntheseroute verworfen wurde.

Um den gew\u00fcnschten *N*-heterocyclischen Carbenvorl\u00e4ufer dennoch zu erhalten, wurde dann eine weitere von *Kotschy et al.* entwickelte Methode zur Darstellung von unsymmetrischen Imidazoliumsalzen eingesetzt. Die Methode verl\u00e4uft dabei analog zu der bereits erfolgreich

eingesetzten Synthese ungesättigter *N*-heterocyclischer Carbenvorläufer. Hierbei konnte das benötigte 2-Imidazolin-Derivat zwar hergestellt werden, jedoch war eine anschließende Kupplung mit dem Glucose-Derivat **2.25** durch eine nucleophile Substitution nicht erfolgreich (Schema 2.22).



Schema 2.22: Darstellung des gesättigten Imidazoliumsalzes **2.50** über nucleophile Substitution.

Es zeigte sich, dass besonders die Isolierung des gewünschten Produktes problematisch ist. Jedoch kann festgestellt werden, dass diese Syntheseroute am vielversprechendsten ist und weiter verfolgt werden sollte. Gelingt die Isolierung des Produktes, ist dies eine gute Methode zur Darstellung des gewünschten *N*-heterocyclischen Carbenvorläufers. Wenn die Synthese des Vorläufers gelingt, muss im Anschluss noch die Darstellung des NHC-Gold-Komplexes erfolgen, welcher dann in Hinsicht auf seine katalytische Aktivität untersucht und mit seinem ungesättigten Analogon verglichen werden kann.

Insgesamt zeigte sich, dass es zwar nicht möglich war, den gesättigten NHC-Gold-Komplex **2.22** darzustellen, die Synthese des ungesättigten Komplexes **2.21** jedoch mit einer guten Ausbeute möglich ist. Der hier dargestellte ungesättigte NHC-Gold-Komplex **AnjaCarb** wurde im Folgenden hinsichtlich seiner katalytischen Aktivität, Wiederverwendbarkeit und eines möglichen Einsatzes in der asymmetrischen Katalyse untersucht.

2.5 Experimenteller Teil

2.5.1 Vorbemerkungen

Präparative Verfahren

Reaktionen mit luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Verbindungen wurden in ausgeheizten Glasapparaturen unter Argon als Schutzgas durchgeführt. Die Zugabe der Reagenzien erfolgte mittels Injektion mit PE-Spritzen durch ein Septum oder im Argon-Gegenstrom. Während der Reaktionen wurde stets ein geringer Argon-Überdruck gewährleistet. Die trockenen Lösungsmittel THF, Et₂O, DCM und MeCN wurden einem Lösungsmittel-trocknungssystem des Typs MB-SPS-800 der Firma *M. Braun* entnommen. Die Entnahme der Lösungsmittel erfolgte über eine Vorlage, die dreimal evakuiert und mit Stickstoff geflutet wurde. Absolutes MeOH, Pyridin und DMF wurden von der Firma *Acros Organics* bezogen und über Molsieb gelagert.

Die eingesetzten Chemikalien wurden von folgenden Firmen bezogen: *ABCR*, *Acros Organics*, *Sigma Aldrich*, *Alfa Aesar* und *TCl*. Filtration über Celite erfolgte mit Hyflo Super Gel der Firma *Sigma Aldrich*, sowie der Firma *Carl Roth*.

Chromatographie

Zur Überprüfung des Reaktionsverlaufs wurden Dünnschichtchromatogramme angefertigt. Hierzu wurden DC-Fertigplatten der Firma *Merck* (Kieselgel 60 auf Aluminiumplatten, Fluoreszenzindikator F254), sowie DC-Fertigplatten der Firma *Macherey-Nagel* (Kieselgel 60 auf Aluminiumplatten, Fluoreszenzindikator F254) verwendet. Die Detektion erfolgte über UV-Licht (254 oder 366 nm) und durch Anfärben mit Anfärbereagenzien auf Ammoniummolybdat-, Kaliumpermanganat- oder Anisaldehydbasis.

Ammoniummolybdat-Lösung: 2 g Ce(SO₄)₂·4H₂O, 4.2 g (NH₄)Mo₇O₂₄·4H₂O, 20 mL konz. H₂SO₄, 200 mL dest. H₂O.

Kaliumpermanganat-Lösung: 9 g KMnO₄, 12.6 g K₂CO₃, 15 mL 5%ige aq. NaOH, 900 mL dest. H₂O.

Anisaldehyd-Lösung: 12.8 mL *p*-Anisaldehyd, 4.8 mL Eisessig, 13.2 mL konz. H₂SO₄, 440 mL EtOH.

Die Reinigung der Produkte erfolgte mittels Flash-Säulenchromatographie. Hierzu wurde Kieselgel 60 M (Korngröße 40-63 μm) der Firma *Macherey-Nagel* als stationäre Phase eingesetzt. Als Eluent dienten Gemische aus Cyclohexan/Ethylacetat, Dichlormethan/Methanol, Ethylacetat/Methanol und *n*-Pentan/Ether.

NMR-Spektroskopie

^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren wurden an FT-NMR-Geräten der Firma *Bruker* des Typs Acance III HD (400, 500, 600 und 700 MHz Geräte) sowie des Typs DRX-300 (300 MHz), DRX-400 (400 MHz) und DRX-500 (500 MHz) aufgenommen. Die chemische Verschiebung δ wird in ppm angegeben. Als interner Standard für die ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren dient das Signal von deuteriertem Chloroform ($\delta = 7.26$ für ^1H -NMR, $\delta = 77.0$ für ^{13}C -NMR), deuteriertem Methanol ($\delta = 3.35$ für ^1H -NMR, $\delta = 49.3$ für ^{13}C -NMR), deuteriertem DMSO ($\delta = 2.50$ für ^1H -NMR, $\delta = 39.5$ für ^{13}C -NMR), deuteriertem Aceton ($\delta = 2.05$ für ^1H -NMR, $\delta = 29.8$ und 206.0 für ^{13}C -NMR) bzw. deuteriertem Benzol ($\delta = 7.16$ für ^1H -NMR, $\delta = 128.0$ für ^{13}C -NMR). Alle ^{13}C -NMR-Spektren wurden unter ^1H -Breitbandentkopplung gemessen. Die Kopplungskonstante J wird in Hz angegeben.

Die Spinmultiplizitäten in den ^1H -NMR-Spektren werden wie folgt gekennzeichnet:

br s	breites Singulett	q	Quartett
d	Dublett	quin	Quintett
dd	Dublett vom Dublett	s	Singulett
ddd	Dublett vom Dublett vom Dublett	spt	Septett
dt	Dublett vom Triplet	t	Triplet
m	Multiplet	td	Triplet vom Dublett

Die Zuordnung der in den ^{13}C -NMR-Spektren gebundenen Protonen erfolgt über die Aufnahme von DEPT-Spektren unter Verwendung der folgenden Abkürzungen:

s	$\text{C}_{\text{quatär}}$	t	CH_2
d	CH	q	CH_3

IR-Spektroskopie

Die Messung der IR-Spektren erfolgte mit einem FT-IR-Spektrometer Spectrum Two UATR der Firma *PerkinElmer*. Die Bandenintensitäten sind wie folgt gekennzeichnet:

s	strong	w	weak
m	medium	br	broad

Massenspektrometrie

LCMS-ESI-Messungen wurden mit einem Massenspektrometer des Typs TSQ der Firma *Thermo Fisher Scientific* durchgeführt. Als Lösungsmittel wurde Acetonitril oder Methanol (HPLC-Grade) der Firma *Fisher Scientific* verwendet.

HPLC-ESI-Messungen wurden mit dem Massenspektrometer LTQ Orbitrap gekoppelt mit dem Accela HPLC-System der Firma *Thermo Electron* durchgeführt. Hochaufgelöste Massenspektren wurden, wenn möglich, vom Molpeak der Verbindung angefertigt.

Schmelzpunktbestimmung

Die Bestimmung von Schmelzpunkten erfolgte mit dem Gerät Melting Point B 540 der Firma *Büchi Labortechnik*.

2.5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 2.1: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Methylierung von Monosacchariden

Das Monosaccharid (1 eq.) wird in abs. DMF (10 mL/mmol) gelöst und bei 0 °C mit NaH (60%ig in Mineralöl, 5.5 eq.) versetzt. Die Lösung wird bei 0 °C gerührt, bis die Gasentwicklung abklingt und anschließend mit MeI (5.5 eq.) versetzt. Es wird langsam auf RT erwärmt und die Reaktion wird über Nacht gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird die Lösung bei 0 °C mit H₂O hydrolysiert und die aq. Phase mit DCM (3x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (1x 50 mL) und ges. aq. NaCl-Lösung (1x 50 mL) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 2.2: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Bromierung von Zuckern

Der Zucker (1 eq.) wird in abs. DCM (3.4 mL/mmol) gelöst. Es wird Essigsäure (3.4 mL/mmol) zugegeben und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird HBr (33%ig in AcOH, 0.68 mL/mmol) zugegeben und es wird für 4 h bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung mit Eis versetzt und anschließend mit DCM (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (3x 20 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Das Produkt wird unter Lichtausschluss gelagert.

AAV 2.3: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Acetylierung von Monosacchariden

Das Monosaccharid (1 eq.) wird in abs. DCM (10 mL/mmol) gelöst. Bei RT werden Ac₂O (10 eq.) und Et₃N (12 eq.) zugegeben und die Lösung wird für 24 h gerührt. Anschließend wird die organische Phase mit ges. aq. NaHCO₃-Lsg. (2x 30 mL) und ges. aq. NaCl-Lsg. (2x 30 mL) gewaschen. Es wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

AAV 2.4: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Azidbildung an Zuckern

Der Zucker (1 eq.) wird in abs. DMF (3 mL/mmol) gelöst und bei RT mit NaN₃ (3 eq.) versetzt. Nach Rühren für 2 h bei 40 °C wird die Lösung mit H₂O versetzt und anschließend mit CHCl₃ (3x 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. aq. NaHCO₃-Lsg. (3x 60 mL) und ges.

aq. NaCl-Lsg. (1x 60 mL) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 2.5: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Entschützung von Monosacchariden

Der geschützte Zucker (1 eq.) wird in abs. MeOH (2 mL/mmol) gelöst und mit NaOMe (0.5 M in MeOH, 0.08 eq.) versetzt. Es wird für 2 h gerührt und anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

AAV 2.6: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Bildung ungesättigter und gesättigter Imidazoliumsalze

Zu dem Imidazol (1 eq.) in abs. Aceton (6.5 mL/mmol) wird bei RT der bromierte Zucker (1.5 eq.) zugegeben und die Lösung wird über Nacht bei 50 °C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Produkt in Et_2O ausgefällt und anschließend im Hochvakuum getrocknet.

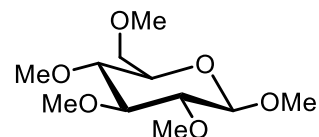
AAV 2.7: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Aminoamiden

Zu einer Mischung aus dem Amin (1 eq.) und K_2CO_3 in abs. MeCN (3 mL/mmol) wird das 2-Chloracetamid (2 eq.) zugegeben und die Lösung wird bei RT bis zum vollständigen Umsatz des Amins gerührt. Das K_2CO_3 wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der entstandene Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

2.5.3 Arbeitsvorschriften und analytische Daten

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2,3,4,5-Tetramethoxy-6-(methoxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran (2.24)

(AW-98)



Gemäß **AAV 2.1** wurde α -D-Glucose (500 mg, 2.78 mmol, 1 eq.) in abs. DMF (30 mL) gelöst. Nach Zugabe von NaH (612 mg, 60%ig in Mineralöl, 15.3 mmol, 5.5 eq.) bei 0 °C wurde die Lösung für 1 h gerührt, bis es zu keiner Gasentwicklung mehr kam. Anschließend wurde bei 0 °C MeI (0.95 mL, 15.3 mmol, 5.5 eq.) zugegeben, die Lösung wurde langsam auf RT aufgetaut und bei RT über Nacht gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 3:1) wurde **2.24** (675 mg, 2.7 mmol, 97%) als gelbe, hochviskose Flüssigkeit erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.60.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.15 (d, J = 7.8 Hz, 1 H, β -H₁), 3.65 (d, J = 2 Hz, 1 H), 3.62 (s, 3 H, OCH₃), 3.57 (s, 3 H, OCH₃), 3.55 – 3.53 (m, 1 H), 3.53 (d, J = 3.4 Hz, 6 H, OCH₃), 3.41 (s, 3 H, OCH₃), 3.29 – 3.25 (m, 1 H), 3.16 – 3.14 (m, 2 H), 3.00 – 2.96 (m, 1 H).

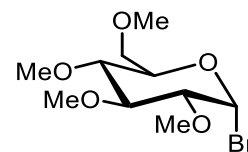
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 104.2 (d, OCHOCH₃), 86.5, 83.6, 79.4, 74.5 (4d, CH), 71.3 (t, CH₂OCH₃), 60.8, 60.5, 60.4, 59.4, 57.0 (5q, OCH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[106]

^[106] Y.-C. Lai, C.-H. Luo, H.-C. Chou, C.-J. Yang, L. Lu, C.-S. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 2474 – 2477.

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-Bromo-3,4,5-trimethoxy-6-(methoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran (2.25)

(AW-681)



Gemäß **AAV 2.2** wurde **2.24** (1 g, 4 mmol, 1 eq.) in abs. DCM (13.6 mL) gelöst und mit Essigsäure (13.6 mL) versetzt. Nach Zugabe von HBr (2.7 mL, 33%ig in Essigsäure, 0.68 mL/mmol) bei 0 °C wurde die Lösung für 4 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und **2.25** (972.8 mg, 3.25 mmol, 81%) wurde als weißer Feststoff erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.62.

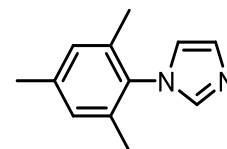
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.55 (d, J = 3.8 Hz, 1 H, α -H₁), 3.91 (dt, J_1 = 10.1 Hz, J_2 = 2.6 Hz, 1 H), 3.67 – 3.66 (m, 1 H), 3.65 (s, 3 H, OCH₃), 3.60 – 3.57 (m, 1 H), 3.56 (s, 3 H, OCH₃), 3.53 – 3.51 (m, 1 H), 3.49, 3.41 (2s, 3 H, OCH₃), 3.35 – 3.31 (m, 1 H), 3.18 (dd, J_1 = 9.3 Hz, J_2 = 3.7 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 91.1 (d, CHBr), 83.4, 81.7, 77.7, 74.9 (4d, CH), 70.1 (t, CH₂OCH₃), 61.1, 60.7, 59.2, 58.4 (4q, OCH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[107]

1-Mesityl-1H-imidazol (2.28)

(AW-003)



Es wurde 2,4,6-Trimethylanilin (5 mL, 35.5 mmol, 1 eq.) in abs. MeOH (50 mL) gelöst. Nach Zugabe von Glyoxal (5.15 mL, 40% in H₂O, 35.5 mmol, 1 eq.) wurde die Lösung über Nacht bei RT gerührt. Zu der Lösung wurden NH₄Cl (3.8 mg, 71 mmol, 2 eq.) und Formaldehyd (5.76 mL, 37%ig in H₂O, 71 mmol, 2 eq.) in abs. MeOH (30 mL) gegeben und es wurde für 1 h bei 65 °C gerührt. Nach Zugabe von H₃PO₄ (5 mL, 0.14 mL/mmol) wurde die Lösung für weitere 3 h bei 65 °C gerührt. Im Anschluss wurde das

^[107] R. P. Spencer, L. C. Cavallaro, J. Schwartz, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3987 – 3995.

Lösungsmittel im Vakuum eingengt und es wurde Eis zugegeben. Der pH-Wert der Lösung wurde mit NaOH auf pH = 9 eingestellt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Et₂O (3x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (1x 20 mL) und ges. aq. NaCl-Lösung (1x 20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 10:1) wurde **2.28** (6.1 g, 32.76 mmol, 92%) als orange-brauner Feststoff erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 3:1) = 0.18.

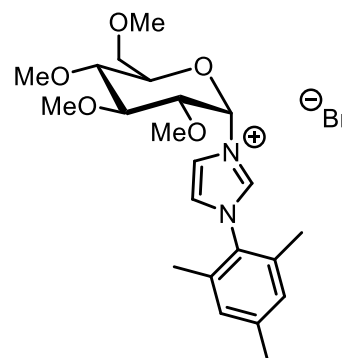
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.47 (s, 1 H, NCHN), 7.00 (s, 2 H, Ar-H), 6.93 (s, 1H, NCHCH), 6.80 (s, 1 H, NCHCH), 2.38 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.03 (s, 6 H, Ar-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 138.8 (s, Ar), 137.4 (s, Ar), 135.4 (d, NCHN), 133.4, 129.4 (2d, Ar), 128.9, 128.8 (2s, Ar), 121.8 (d, NCHCH), 120.0 (d, NCHCH), 20.9, 17.5, 17.2 (3q, Ar-CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[108]

1-Mesityl-3-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trimethoxy-6-(methoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-imidazol-3-iumbromid (**2.29**)

(AW-LS-18C)



Gemäß **AAV 2.6** wurde **2.28** (125 mg, 0.67 mmol, 1 eq.) in abs. Aceton (5 mL) mit **2.25** (300 mg, 1 mmol, 1.5 eq.) versetzt und für 20 h bei 50 °C gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum eingengt. Nach Ausfällen in Et₂O wurde **2.29** als brauner Feststoff (276 mg, 0.57 mmol, 85%) erhalten.

^[108] S. Warsink, I.-H. Chang, J. J. Weigand, P. Hauwert, J.-T. Chen, C. J. Elsevier, *Organometallics* **2010**, *29*, 4555 - 4561.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 9.96 (s, 1 H, NCHN), 8.62 (s, 1 H, NCHCH), 8.32 (s, 1 H, NCHCH), 7.19 (s, 2 H, Ar-H), 6.69 (d, J = 4 Hz, 1 H, α -H₁), 4.94 (t, J = 4.2 Hz, 1 H), 4.06 – 4.02 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H, OCH₃), 3.61 – 3.53 (m, 1 H), 3.49, 3.47, 3.40 (3s, 3 H, OCH₃), 3.26 (dd, J_1 = 9.1 Hz, J_2 = 2.7 Hz, 1 H), 2.36 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.02 (s, 6 H, Ar-CH₃).

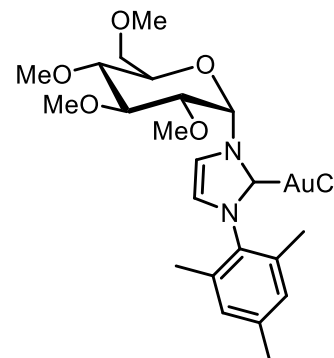
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 141.6 (s, Ar), 136.4 (s, Ar), 134.3 (d, NCHN), 122.6, 122.3 (2d, Ar), 122.1 (d, NCHCH), 120.8 (d, NCHCH), 84.4 (d, CHN), 78.9, 77.6, 75.8, 74.7 (4d, CH), 72.4 (t, CH₂OCH₃), 59.4, 59.3, 59.1, 58.4 (4q, OCH₃), 21.1, 17.6, 17.4 (3q, Ar-CH₃).

IR: ν_{\max} = 2924 (br), 2827 (br), 1742 (w), 1698 (w), 1608 (w), 1539 (w), 1486 (w), 1448 (w), 1378 (w), 1340 (w), 1297 (w), 1240 (w), 1191 (m), 1143 (m), 1095 (s), 992 (m), 952 (w), 890 (w), 854 (m), 761 (w), 731 (w), 671 (w), 625 (w), 577 (w), 553 (w) cm⁻¹.

ESI-HRMS: m/z : berechnet für C₂₂H₃₃O₅N₂ [M-Br]⁺: 405.2348; gefunden: 405.2378.

(1-Mesityl-3-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trimethoxy-6-(methoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-2,3-dihydro-1H-imidazol-2-yl)goldchlorid (2.21)

(AW-430)



Es wurde **2.29** (200 mg, 0.41 mmol, 1.7 eq.) in abs. DCM (20 mL) mit Ag₂O (56 mg, 0.24 mmol, 1 eq.) versetzt und unter Lichtausschluss bei RT über Nacht gerührt. Die Lösung wurde unter Schutzgas über Celite filtriert und anschließend mit Au(SMe₂)Cl (114 mg, 0.39 mmol, 1.6 eq.) versetzt. Es wurde erneut unter Lichtausschluss bei RT über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Aktivkohle beendet, die Lösung über Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Ausfällen in *n*-Pentan und Trocknen im Hochvakuum wurde **2.21** (181.2 mg, 0.28 mmol, 69%) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.83 (d, J = 2 Hz, 1 H, NCHCH), 7.55 (d, J = 1.8 Hz, 1 H, NCHCH), 7.09 (s, 2 H, Ar-H), 6.37 (d, J = 5 Hz, 1 H, α -H₁), 4.02 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 3.87 – 3.82 (m, 2 H), 3.57 – 3.54 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H, OCH₃), 3.51 – 3.47 (m, 1 H), 3.43 (s, 3 H, OCH₃), 3.28 (s, 6 H, OCH₃), 3.27 – 3.25 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H, Ar-CH₃), 1.97 (d, J = 7.9 Hz, 6 H, Ar-CH₃).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 170.2 (C Carben), 139.1 (s, Ar), 135.1 (s, Ar), 134.5, 134.4, 129.1, 129.1 (4d, Ar), 122.8 (d, NCHCH), 121.4 (d, NCHCH), 83.6 (d, CHN), 79.6, 78.6, 77.8, 73.4 (4d, CH), 71.2 (t, CH₂OCH₃), 58.6, 58.4, 58.4, 58.3 (4q, OCH₃), 20.7, 17.3, 17.2 (3q, Ar-CH₃).

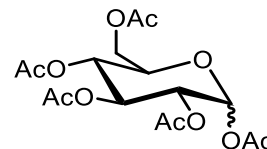
IR: ν_{\max} = 3122 (br), 2999 (w), 2921 (w), 1608 (w), 1518 (w), 1436 (w), 1422 (w), 1412 (w), 1319 (w), 1191 (w), 1098 (w), 1033 (w), 994 (m), 954 (w), 854 (w), 736 (w), 695 (w), 579 (w) cm⁻¹.

ESI-HRMS: m/z: berechnet für C₂₂H₃₃O₅N₂AuCl [M+H]⁺: 637.1742 ; gefunden: 637.1738.

Smp.: 55.6 °C.

(3R,4S,5R,6R)-6-(Acetoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2,3,4,5-tetraacetat (2.30)

(AW-IV-01)



Gemäß **AAV 2.3** wurde α -D-Glucose (10 g, 55.51 mmol, 1 eq.) in abs. DCM (150 mL) gelöst und bei RT mit Ac₂O (53 mL, 555 mmol, 10 eq.) und Et₃N (92 mL, 666 mmol, 12 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 24 h gerührt und das Produkt **2.30** ($\alpha/\beta \approx 1:5$, 21.66 g, 55.48 mmol, quant.) wurde nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum als weißer Feststoff erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.41.

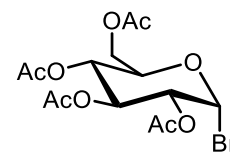
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 6.34 (d, J = 3.7 Hz, 1 H, α -H₁), 5.73 (d, J = 8.3 Hz, 1 H, β -H₁), 5.26 (t, J = 9.5 Hz, 1 H), 5.16 – 5.12 (m, 2 H), 4.30 (dd, J_1 = 12.6 Hz, J_2 = 4.5 Hz, 1 H), 4.12 (dd, J_1 = 12.4 Hz, J_2 = 2 Hz, 3.86 – 3.83, 1 H) (m, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.04 (s, 6 H), 2.02 (s, 3 H).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 170.6, 170.1, 169.4, 169.2, 169.0 (5s, C=O), 91.7 (OCHOAc), 72.8, 72.7, 70.2, 67.7 (4d, CH), 61.4 (t, CH₂OAc), 20.8, 20.7, 20.5 (3q, O=CCH₃).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[106]

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(Acetoxymethyl)-6-bromotetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyltriacetat (2.4)

(AW-046)



Gemäß **AAV 2.2** wurde **2.30** (5.2 g, 13.33 mmol, 1 eq.) in abs. DCM (50 mL) gelöst und bei 0 °C mit HBr (5 mL, 33%ig in Essigsäure, 0.4 mL/mmol) versetzt. Die Lösung wurde für 1 h bei 0 °C und 1 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde **2.4** (5.3 g, 12.89 mmol, 97%) als farbloses Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.63.

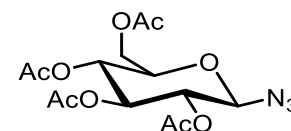
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.62 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H, α-*H*₁), 5.56 (t, *J* = 9.7 Hz, 1 H), 5.17 (t, *J* = 9.8 Hz, 1 H), 4.84 (dd, *J*₁ = 10 Hz, *J*₂ = 4 Hz, 1 H), 4.35 – 4.28 (m, 2 H), 4.14 – 4.12 (m, 1 H), 2.11 (d, *J* = 2.2 Hz, 6 H), 2.06 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 170.5, 169.9, 169.8, 169.5 (4s, C=O), 86.5 (d, CHBr), 72.1 (d, CHCH₂), 70.5, 70.1, 67.1 (3d, CHOAc), 60.9 (t, CH₂OAc), 20.6, 20.5 (2q, O=CCH₃).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[109]

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(Acetoxymethyl)-6-azidotetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyltriacetat (2.31)

(AW-119)



Gemäß **AAV 2.4** wurde **2.4** (4.23 g, 10.29 mmol, 1 eq.) in abs. DMF (30 mL) gelöst und bei RT mit NaN₃ (2 g, 30.87 mmol, 3 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 2 h bei 40 °C gerührt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 3:1) wurde das Produkt **2.31** (3.82 g, 10.23 mmol, 99%) als weißer Feststoff erhalten.

^[109] G. J. L. Bernardes, J. P. Marston, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, B. G. Davis, *Chem. Commun.* **2007**, 3145 – 3147.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.56.

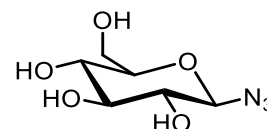
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.23 (t, J = 9.6 Hz, 1 H), 5.12 (t, J = 9.8 Hz, 1 H), 4.97 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 4.67 (d, J = 8.9 Hz, 1 H, β -H₁), 4.28 (dd, J_1 = 12.4 Hz, J_2 = 4.7 Hz, 1 H), 4.18 (dd, J_1 = 12.5 Hz, J_2 = 2.1 Hz, 1 H), 3.82 – 3.79 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 2.02 (s, 3 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 170.6, 170.1, 169.3, 169.2 (4s, C=O), 87.9 (d, CHN₃), 74.0 (d, CHCH₂), 72.5, 70.6, 67.8 (3d, CHOAc), 61.6 (t, CH₂OAc), 20.7, 20.6, 20.5 (3q, O=CCH₃).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[110]

(2R,3R,4S,5S,6R)-2-Azido-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (2.32)

(AW-514)



Gemäß **AAV 2.5** wurde **2.31** (3.07 g, 8.22 mmol, 1 eq.) in abs. MeOH (10 mL) gelöst und mit NaOMe (1.33 mL, 0.5 M in MeOH, 0.66 mmol, 0.08 eq.) versetzt. Nach Rühren für 2 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt **2.32** (1.68 g, 8.21 mmol, quant.) als weißer Feststoff erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:4): 0.12.

¹H-NMR (600 MHz, Methanol-d₄): δ = 4.51 (d, J = 8.7 Hz, 1 H, β -H₁), 3.89 (dd, J_1 = 12.1 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1 H), 3.69 (dd, J_1 = 12.1 Hz, J_2 = 5.7 Hz, 1 H), 3.39 – 3.35 (m, 2 H), 3.15 (t, J = 8.8 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-d₄): δ = 92.2 (d, CHN₃), 80.3 (d, CHCH₂), 78.2, 74.9, 71.3 (3d, CHOH), 62.7 (t, CH₂OH).

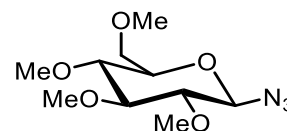
Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[111]

^[110] A. K. Jha, N. Jain, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4738 – 4741.

^[111] F. Liu, P. Tang, R. Ding, L. Liao, L. Wang, M. Wang, J. Wang, *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 7515 – 7522.

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-Azido-3,4,5-trimethoxy-6-(methoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran (2.33)

(AW-VW-56)



Gemäß **AAV 2.1** wurde **2.32** (2 g, 9.78 mmol, 1 eq.) in abs. DMF (98 mL) gelöst und bei 0 °C mit NaH (1.71 g, 60%ig in Mineralöl, 42.9 mmol, 4.4 eq.) versetzt und für 1 h gerührt, bis die Gasentwicklung stoppte. Es wurde MeI (2.68 mL, 42.9 mmol, 4.4 eq.) bei 0 °C zugegeben, die Lösung wurde langsam auf RT aufgetaut und anschließend bei RT über Nacht gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 3:1) wurde **2.33** (2.49 g, 9.53 mmol, 98%) als gelblicher Feststoff erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.66.

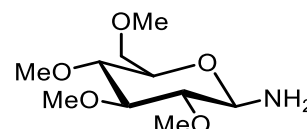
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 4.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, β -H₁), 3.51 (s, 3 H, OCH₃), 3.47 (s, 3 H, OCH₃), 3.41 (s, 3 H, OCH₃), 3.28 (s, 3 H, OCH₃), 3.20 (t, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 3.05 – 3.00 (m, 1 H), 2.85 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 88.3 (d, CHN₃), 85.6 (d, CHCH₂), 82.7, 78.7, 75.7 (3d, CHOCH₃), 70.7 (t, CH₂OCH₃), 60.0, 59.8, 59.7, 58.5 (4q, OCH₃).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[112]

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-Trimethoxy-6-(methoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-amin (2.34)

(AW-095)



Es wurde **2.33** (1 g, 3.83 mmol, 1 eq.) in abs. MeOH (20 mL, 5 mL/mmol) bei RT mit Pd/C (96 mg, 25 mg/mmol) versetzt und unter Zufuhr von H₂ für 3 h gerührt. Anschließend wurde die Lösung über

^[112] J.-P. Praly, D. Senni, R. Faure, G. Descotes, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1697 – 1708.

Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **2.34** (896 mg, 3.81 mmol, 99%) wurde als grünliches Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.53.

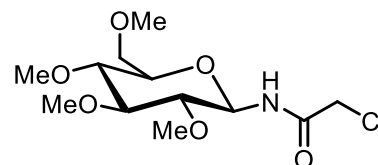
¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.79 (d, J = 8.3 Hz, 1 H, β -H₁), 3.48 (s, 3 H, OCH₃), 3.45 (s, 3 H, OCH₃), 3.39 (s, 3 H, OCH₃), 3.25 (s, 3 H, OCH₃), 3.21 – 3.19 (m, 1 H), 3.06 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 2.91 (dd, J_1 = 9.8 Hz, J_2 = 9 Hz, 1 H), 2.68 (t, J = 8.8 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-d₆): δ = 86.6 (d, CHNH₂), 85.4 (d, CHCH₂), 84.7, 79.5, 74.2 (3d, CHOCH₃), 71.5 (t, CH₂OCH₃), 59.8, 59.5, 59.5, 58.4 (4q, OCH₃).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[113]

2-Chloro-N-((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trimethoxy-6-(methoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)acetamid (2.36)

(AW-VW-54)



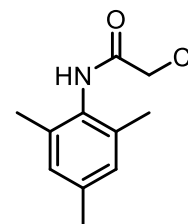
Es wurde **2.34** (1.36 g, 5.78 mmol, 1.2 eq.) in abs. MeOH (24 mL, 5 mL/mmol) gelöst und bei RT langsam Chloracetylchlorid (0.38 mL, 4.82 mmol, 1 eq.) zugetropft. Nach Zugabe von K₂CO₃ (1.33 g, 9.62 mmol, 2 eq.) wurde die Lösung über Nacht bei RT gerührt. Das K₂CO₃ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Die NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte keine Produktbildung.

^[113] M. Goebel, I. Ugi, *Synthesis* **1991**, 1095 – 1098.

2-Chloro-*N*-mesitylacetamid (2.37)

(AW-633)



2,4,6-Trimethylanilin (3.13 mL, 22.2 mmol, 1 eq.) wurde in abs. MeCN (60 mL, 2.8 mL/mmol) gelöst und mit K_2CO_3 (6.14 g, 44.4 mmol, 2 eq.) versetzt. Nach Zugabe von Chloracetylchlorid (2.12 mL, 26.6 mmol, 1.2 eq.) wurde die Lösung für 2 h bei RT gerührt. Das K_2CO_3 wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Umkristallisieren aus DCM/Cyclohexan wurde **2.37** (3.91 g, 18.47 mmol, 83%) als weißer Feststoff erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.84.

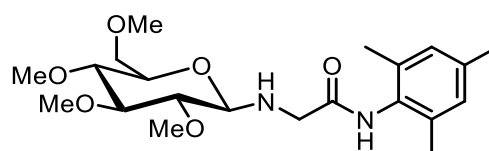
1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.52 (s, 1 H, Ar-NH), 6.88 (s, 2 H, Ar-H), 4.25 (s, 2 H, CH_2Cl), 2.22 (s, 3 H, Ar- CH_3), 2.09 (s, 6 H, Ar- CH_3).

^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 164.7 (s, C=O), 135.7, 134.8 (2s, Ar), 131.7, 128.3 (2d, Ar), 42.7 (t, CH_2Cl), 20.5, 17.8 (2q, CH_3).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[58]

***N*-Mesityl-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-trimethoxy-6-(methoxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)amino)acetamid (2.38)**

(AW-VW-27)



Gemäß **AAV 2.7** wurde **2.34** (100 mg, 0.43 mmol, 1 eq.) in abs. MeCN (1.3 mL) gelöst und mit K_2CO_3 (117 mg, 0.85 mmol, 2 eq.) versetzt. Es wurde **2.37** (180 mg, 0.85 mmol, 2 eq.) zugegeben und die Lösung wurde für 6d bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde **2.38** (172.4 mg, 0.42 mmol, 99%) als weißer Feststoff erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.15.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.56 (s, 1 H), 6.88 (s, 2 H), 3.80 (d, J = 8.7 Hz, 1 H, β -H₁), 3.48 (s, 3 H, OCH₃), 3.45 (s, 3 H, OCH₃), 3.44 – 3.42 (m, 1 H), 3.39 (s, 3 H, OCH₃), 3.32– 3.30 (m, 1 H), 3.25 (s, 3 H, OCH₃), 3.22 – 3.18 (m, 1 H), 3.06 (t, J = 8.9 Hz, 1 H), 2.91 (t, J = 9.5 Hz, 1 H), 2.68 (t, J = 8.9 Hz, 1 H), 2.22 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.09 (s, 6 H, Ar-CH₃).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 164.8 (s, C=O), 135.8, 134.8 (2s, Ar), 131.7, 128.4 (2d, Ar), 86.6 (d, Glu-NH), 85.9 (d, CHCH₂), 84.7, 79.5, 74.2 (3d, CHOCH₃), 71.5 (t, CH₂OCH₃), 59.9, 59.5, 58.4 (3q, OCH₃), 42.8 (t, CH₂NH), 20.5, 17.9 (2q, Ar-CH₃).

IR: ν_{\max} = 3209 (br), 3034 (w), 2998 (w), 2945 (w), 2919 (w), 1691 (w), 1669 (m), 1535 (m), 1448 (m), 1369 (m), 1239 (m), 1201 (w), 973 (w), 844 (w), 705 (m), 602 (w), 543 (w) cm⁻¹.

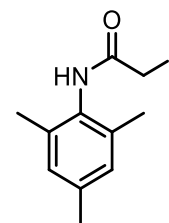
ESI-HRMS: m/z: berechnet für C₂₁H₃₅N₂O₆ [M+H]⁺: 411.2490; gefunden: 411.2489.

m/z: berechnet für C₂₁H₃₄N₂O₆Na [M+Na]⁺: 433.2309; gefunden: 433.2309.

Smp.: 178 °C.

2-Iodo-*N*-mesitylacetamid (2.39)

(AW-IV-14)



Zu einer Lösung aus **2.37** (2 g, 9.45 mmol, 1 eq.) in abs. Aceton (50 mL, 5.3 mL/mmol) wurde NaI (2.12 g, 14.17 mmol, 1.5 eq.) gelöst in abs. Aceton (50 mL, 5.3 mL/mmol) zugegeben und es wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde filtriert, das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der entstandene Feststoff mit dest. H₂O gewaschen. Nach Umkristallisieren aus EtOAc wurde **2.39** (1.69 g, 5.56 mmol, 59%) als weißer Feststoff erhalten.

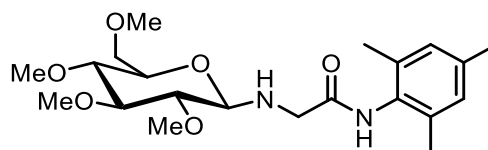
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.55 (s, 1 H, Ar-NH), 6.85 (s, 2 H, Ar-H), 3.80 (s, 2 H, CH₂I), 2.21 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.10 (s, 6 H, Ar-CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 166.4 (s, C=O), 135.6, 135.0 (2s, Ar), 131.7, 128.4 (2d, Ar), 20.5, 17.7 (2q, CH_3), 0.2 (t, CH_2).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[114]

***N*-Mesityl-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-trimethoxy-6-(methoxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)amino)acetamid (2.38)**

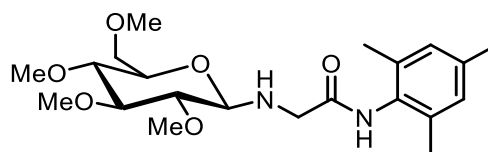
(AW-IV-15)



Gemäß **AAV 2.7** wurde **2.34** (50 mg, 0.21 mmol, 1 eq.) in abs. MeCN (2 mL) gelöst und mit K_2CO_3 (59 mg, 0.43 mmol, 2 eq.) versetzt. Es wurde **2.39** (129 mg, 0.42 mmol, 2 eq.) zugegeben und die Lösung wurde für 8d bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und NMR-spektroskopischer Analyse konnte keine Produktbildung nachgewiesen werden.

***N*-Mesityl-2-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-trimethoxy-6-(methoxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)amino)acetamid (2.38)**

(AW-IV-20)



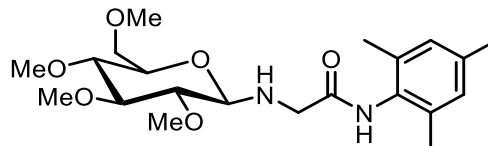
Gemäß **AAV 2.7** wurde **2.34** (50 mg, 0.21 mmol, 1 eq.) in abs. MeCN (2 mL) gelöst und mit K_2CO_3 (59 mg, 0.43 mmol, 2 eq.) versetzt. Es wurde **2.39** (129 mg, 0.42 mmol, 2 eq.) zugegeben und die Lösung wurde für 24 h bei 60 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, EtOAc → EtOAc + 1% MeOH + 1% Et_3N) konnte lediglich das Edukt **2.34** zurückgewonnen werden.

Die NMR-spektroskopische Analyse zeigte keine Produktbildung.

^[114] E. M. Leito, S. R. Dubberley, W. E. Piers, Q. Wu, R. McDonald, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11565 – 11572.

N-Mesityl-2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trimethoxy-6-(methoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)amino)acetamid (2.38)

(AW-IV-23)



Der Zucker **2.34** (200 mg, 0.85 mmol, 1 eq.) wurde in abs. DCM (15 mL) gelöst, mit **2.39** (515 mg, 1.7 mmol, 2 eq.) und einer Spatelspitze DMAP versetzt und für 8 d bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit 1 M NaOH (30 mL) hydrolysiert, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit DCM (3x 20 mL) extrahiert. Es wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, EtOAc → EtOAc + 1% Et₃N) wurde **2.38** (169 mg, 0.41 mmol, 48%) als weißer Feststoff erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.15.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.56 (s, 1 H), 6.88 (s, 2 H), 3.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, β-*H*₁), 3.48 (s, 3 H, OCH₃), 3.45 (s, 3 H, OCH₃), 3.44 – 3.42 (m, 1 H), 3.39 (s, 3 H, OCH₃), 3.32– 3.30 (m, 1 H), 3.25 (s, 3 H, OCH₃), 3.22 – 3.18 (m, 1 H), 3.06 (t, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 2.91 (t, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 2.68 (t, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 2.22 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.09 (s, 6 H, Ar-CH₃).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 164.8 (s, C=O), 135.8, 134.8 (2s, Ar), 131.7, 128.4 (2d, Ar), 86.6 (d, Glu-NH), 85.9 (d, CHCH₂), 84.7, 79.5, 74.2 (3d, CHOCH₃), 71.5 (t, CH₂OCH₃), 59.9, 59.5, 58.4 (3q, OCH₃), 42.8 (t, CH₂NH), 20.5, 17.9 (2q, Ar-CH₃).

IR: ν_{max} = 3209 (br), 3034 (w), 2998 (w), 2945 (w), 2919 (w), 1691 (w), 1669 (m), 1535 (m), 1448 (m), 1369 (m), 1239 (m), 1201 (w), 973 (w), 844 (w), 705 (m), 602 (w), 543 (w) cm⁻¹.

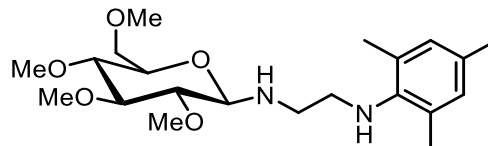
ESI-HRMS: m/z: berechnet für C₂₁H₃₅N₂O₆ [M+H]⁺: 411.2490; gefunden: 411.2489.

m/z: berechnet für C₂₁H₃₄N₂O₆Na [M+Na]⁺: 433.2309; gefunden: 433.2309.

Smp.: 178 °C.

***N*¹-Mesityl-*N*²-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-trimethoxy-6-(methoxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)ethan-1,2-diamin (2.40)**

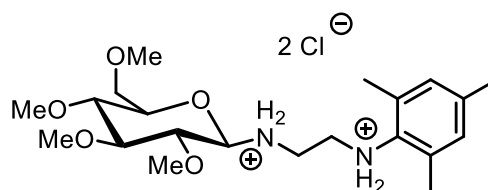
(AW-VW-29)



Es wurde **2.38** (172 mg, 0.42 mmol, 1 eq.) in abs. THF (20 mL, 48 mL/mmol) gelöst mit LiAlH₄ (63 mg, 1.66 mmol, 4 eq.) und für 2 h refluxiert. Anschließend wurde die Lösung bei RT über Nacht gerührt und am nächsten Tag für weitere 2 h refluxiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels und NMR-spektroskopischer Analyse konnte keine Produktbildung nachgewiesen werden.

***N*¹-Mesityl-*N*²-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-trimethoxy-6-(methoxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)ethan-1,2-diaminiumdichlorid (2.41)**

(AW-VW-60)

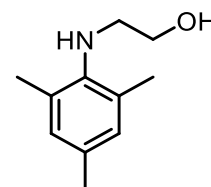


2.38 (500 mg, 1.22 mmol, 1 eq.) wurde in abs. Toluol (11 mL, 9 mL/mmol) gelöst und es wurde langsam BH₃·SMe₂ (2.68 mL, 2 M in THF, 5.36 mmol, 4.4 eq.) bei RT zugetropft. Die Lösung wurde bei 95 °C über Nacht gerührt und anschließend auf RT abgekühlt. Es wurde 1 M HCl zugegeben, bis sich ein pH-Wert von pH = 3 einstellte, und die Lösung wurde erneut über Nacht gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde filtriert und mit Wasser und einem Gemisch aus Et₂O und 5 wt% Aceton gewaschen. Anschließend wurde der Feststoff im Vakuum getrocknet.

Die NMR-spektroskopische Analyse zeigte keine Produktbildung.

2-(Mesitylamino)ethan-1-ol (2.43)

(AW-506)



2,4,6-Trimethylanilin (1.04 mL, 7.4 mmol, 1 eq.) wurde mit 2-Iodoethanol (0.39 mL, 4.96 mmol, 0.67 eq.) versetzt und bei 80 °C für 24 h gerührt. Der entstandene Feststoff wurde in EtOAc (40 mL) gelöst und die organische Phase mit 2 M aq. NaOH (3x 20 mL) und ges. aq. NaCl-Lösung (1x 20 mL) gewaschen. Es wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/EtOAc = 3:1) wurde **2.43** (526.3 mg, 2.94 mmol, 40%) als weißer Feststoff erhalten.

R_f (*n*-Pentan/Et₂O = 3:2): 0.41.

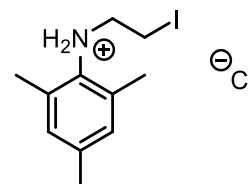
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.85 (s, 2 H, Ar-H), 3.78 (t, *J* = 5.2 Hz, 2 H), 3.10 (t, *J* = 5.2 Hz, 2 H), 2.86 (br s, 1 H, CH₂OH), 2.30 (s, 6 H, Ar-CH₃), 2.26 (s, 3 H, Ar-CH₃).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 142.7 (s, Ar), 131.8, 130.2 (2s, Ar), 129.4, 129.4 (2d, Ar), 62.1 (t, CH₂OH), 50.4 (t, CH₂NH), 20.5, 18.2 (2q, Ar-CH₃).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[105]

N-(2-Hydroxyethyl)-2,4,6-trimethylbenzylaminiumchlorid (2.44)

(AW-508)



Zu einer Lösung aus Triphenylphosphin (1.16 g, 4.41 mmol, 1.5 eq.) in abs. DCM (20 mL) wurden Iod (1.12 g, 4.41 mmol, 1.5 eq.) und Imidazol (300 mg, 4.41 mmol, 1.5 eq.) bei 0 °C gegeben und die Lösung wurde für 10 min gerührt. Anschließend wurde **2.43** (526 mg, 2.94 mmol, 1 eq.) gelöst in abs. DCM (10 mL) zugegeben und die Lösung wurde bei 0 °C für 30 min gerührt. Nach Zugabe von ges. aq.

Na₂S₂O₃-Lösung (40 mL) wurden die Phasen getrennt und die organische Phase wurde mit ges. aq. NaCl-Lösung (2x 20 mL) gewaschen. Das Produkt wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der entstandene Feststoff wurde in Et₂O (20 mL) aufgenommen, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Diese Prozedur wurde viermal wiederholt, um das überschüssige Triphenylphosphin zu entfernen. Anschließend wurde der Feststoff in EtOAc (40 mL) gelöst und für 2 h mit *in situ* aus NH₄Cl und H₂SO₄ generierter HCl begast. Der entstandene Feststoff wurde filtriert, mit EtOAc und Et₂O gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt **2.44** (296.8 mg, 0.91 mmol, 31%) wurde als gelblicher Feststoff erhalten.

R_f (*n*-Pentan/Et₂O = 3:2): 0.71.

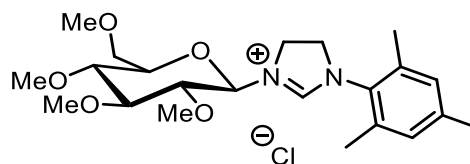
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.84 (s, 2 H, Ar-H), 3.34 (s, 4 H), 2.32 (s, 6 H, Ar-CH₃), 2.24 (s, 3 H, Ar-CH₃).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 132.1, 132.0, 130.1, 129.7 (4s, Ar), 128.5, 128.4 (2d, Ar), 58.0 (t, CH₂l), 50.6 (t, CH₂NH₂), 20.6, 18.6 (2q, Ar-CH₃).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[105]

1-Mesityl-3-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-trimethoxy-6-(methoxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-iumchlorid (**2.45**)

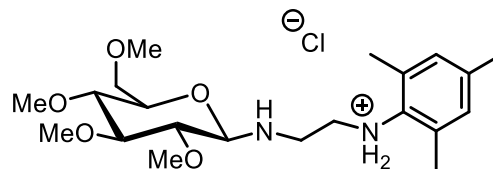
(AW-SLS-13)



Der Zucker **2.34** (79 mg, 0.31 mmol, 1 eq.) wurde in abs. Toluol (3 mL, 10 mL/mmol) gelöst und mit **2.44** (100 mg, 0.31 mmol, 1 eq.), Triethyl orthoformat (0.1 mL, 0.62 mmol, 2 eq.) und Ameisensäure (0.1 mL, 0.031 mmol, 10 mol-%) versetzt. Die Lösung wurde für 24 h bei 100 °C gerührt, wobei sich nach der Reaktionszeit ein Feststoff bilden sollte. Da die Bildung eines Feststoffes ausblieb, wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt NMR-spektroskopisch untersucht. Hierbei zeigte sich keine Produktbildung.

2,4,6-Trimethyl-N-(2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trimethoxy-6-(methoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)amino)ethyl)benzoliniumchlorid (2.46)

(AW-SLS-14)

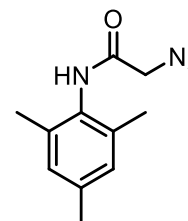


Der Zucker **2.34** (47 mg, 0.2 mmol, 1 eq.) wurde in abs. Toluol (2 mL, 10 mL/mmol) gelöst und mit **2.44** (6 mg, 0.2 mmol, 1 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 24 h bei 80 °C und anschließend für weitere 24 h bei 100 °C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 20:1 → EtOAc).

Die NMR-spektroskopische Analyse zeigte keine Produktbildung.

2-Azido-N-mesitylacetamid (2.47)

(AW-632)



2.37 (672 mg, 3.18 mmol, 1 eq.) wurde in abs. MeOH (20 mL) gelöst und mit NaN₃ (413 mg, 6.35 mmol, 2 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 2 d bei 40 °C gerührt und anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in DCM (30 mL) aufgenommen, die anorganischen Bestandteile wurden filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt **2.47** (628.7 mg, 2.88 mmol, 91%) wurde als weißer Feststoff erhalten.

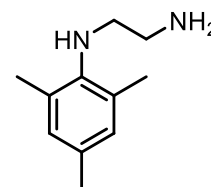
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.55 (br s, 1 H, NH), 6.92 (s, 2 H, Ar-H), 4.19 (s, 2 H, CH₂N₃), 2.28 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.19 (s, 6 H, Ar-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 165.1, 137.5, 135.0, 130.0 (4s, Ar), 129.0 (d, Ar), 52.8 (t, CH₂N₃), 20.9, 18.2 (2q, Ar-CH₃).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[58]

2-Amino-N-mesitylacetamid (2.48)

(AW-AK-01)



2.47 (812 mg, 3.72 mmol, 1 eq.) wurde in abs. THF (30 mL, 8 mL/mmol) gelöst und bei RT mit LiAlH₄ (722 mg, 10.03 mmol, 5 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 3 h refluxiert und anschließend auf -10 °C abgekühlt. Nach langsamer Zugabe von H₂O (1 mL), 2 N NaOH (2 mL) und erneut H₂O (2 mL) wurde die Lösung in Et₂O aufgenommen und für 1 h bei RT gerührt. Die entstandenen Salze wurden abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, DCM/MeOH = 30:1) wurde **2.48** (183.2 mg, 1.03 mmol, 28%) als gelbes Öl erhalten.

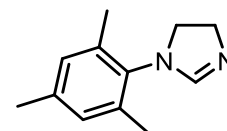
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 6.83 (s, 2 H, Ar-H), 3.00 – 2.98 (m, 2 H), 2.92 – 2.90 (m, 2 H), 2.29 (s, 6 H, Ar-CH₃), 2.24 (s, 3 H, Ar-CH₃).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 143.5, 131.3, 129.8 (3s, Ar), 129.4 (d, Ar), 51.3 (t, CH₂NH₂), 42.6 (t, CH₂NH), 20.5, 18.3 (2q, Ar-CH₃).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[58]

1-Mesityl-4,5-dihydro-1H-imidazol (2.49)

(AW-656)



Es wurde **2.48** (183 mg, 1.03 mmol, 1 eq.) mit Trimethyl orthoformat (2.25 mL, 20.55 mmol, 20 eq.) und 3 Tropfen konz. HCl versetzt. Die Lösung wurde für 6 h refluxiert. Anschließend wurde der Rückstand in Et₂O aufgenommen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **2.49** (182 mg, 0.97 mmol, 94%) wurde als gelber Feststoff erhalten.

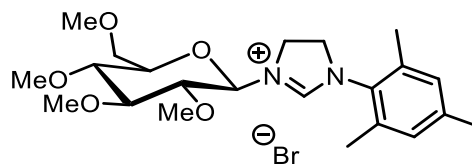
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.99 (s, 1 H, HC=N), 6.96 (s, 2 H, Ar-H), 4.30 (t, J = 10.4 Hz, 2 H), 4.03 (t, J = 10.3 Hz, 2 H), 2.30 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.25 (s, 6 H, Ar-CH₃).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 143.5, 131.3, 129.8 (3s, Ar), 129.4 (d, Ar), 51.3 (t, CH₂), 42.6 (t, CH₂), 20.5, 18.3 (2q, Ar-CH₃).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[58]

1-Mesityl-3-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-trimethoxy-6-(methoxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-iumbromid (2.50)

(AW-694)



Gemäß **AAV 2.6** wurde der Zucker **2.25** (300 mg, 1 mmol, 1.5 eq.) in abs. Aceton (6.5 mL, 6.5 mL/mmol) gelöst und mit **2.49** (126 mg, 0.67 mmol, 1 eq.) versetzt. Es wurde über Nacht bei 50 °C gerührt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Ausfällen in Et₂O zeigte die NMR-spektroskopische Analyse keine Produktbildung.

Kapitel 3

*Synthese von Propargylaminen durch
Gold-katalysierter A³-Kupplung von
Aldehyden, Alkinen und Aminen*

3.1 Grundlagen

3.1.1 Propargylamine

Propargylamine sind synthetisch wertvolle Verbindungen, welche sich leicht durch die Addition terminaler Alkine an Imine oder Iminium-Ionen darstellen lassen.^[115] Ihre allgemeine Struktur ist in Abbildung 3.1 gezeigt.

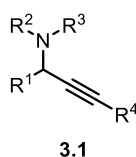
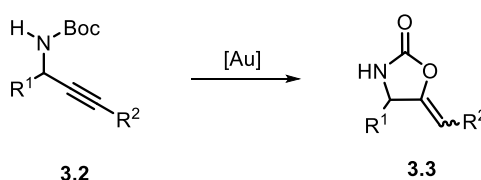


Abbildung 3.1: Allgemeine Struktur von Propargylaminen.

Das Amin kann sowohl primär, wie im klassischen Propargylamin, als auch sekundär oder tertiär sein. Die Reste R^2 und R^3 sind hierbei meist ein Proton oder aliphatisch. Die Substituenten R^1 und R^4 können sowohl aromatisch, als auch aliphatisch sein.

Bei den Propargylaminen handelt es sich um wichtige Bausteine für die Synthese stickstoffhaltiger heterocyclischer Verbindungen^[116], wie zum Beispiel Pyrrolen^[117], Pyrrolidinen^[118], Pyrrolophanen^[119] oder auch Oxazolidinonen^[120] (Schema 3.1).



Schema 3.1: Synthese von Oxazolidinonen ausgehend von Propargylaminen.^[120]

Zudem dienen Propargylamine als Intermediate in der Synthese biologisch aktiver Verbindungen. Ein Beispiel hierfür ist die Synthese von (+)-PS-5, einem *trans*-Carbapenem-Antibiotikum, welches aktiv gegen gram-positive und gram-negative Bakterien ist.^[121] Daneben stellen Propargylamine auch wichtige Intermediate in der Naturstoffsynthese dar. So publizierten *Jiang* und *Xu* 2004 eine Synthese

^[115] D. Seidel, C. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4650 – 4653.

^[116] K. Park, Y. Heo, S. Lee, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3322 – 3325.

^[117] Y. Yamamoto, H. Hayashi, T. Saigoku, H. Nishiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10804 – 10805.

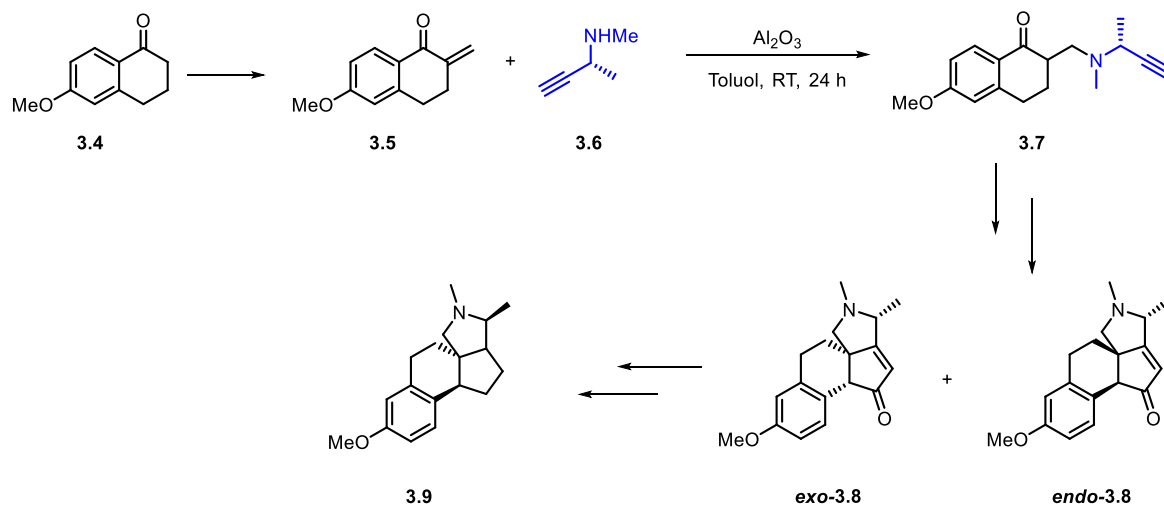
^[118] F. D. Harvey, D. M. Sigano, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2268 – 2272.

^[119] A. Fürstner, H. Szillat, F. Stelzer, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6785 – 6786.

^[120] E.-S. Lee, H.-S. Yeom, J.-H. Hwang, S. Shin, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3503 – 3507.

^[121] M. Shibasaki, Y. Ishida, G. Iwasaki, T. Iimori, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3489 – 3491.

für den Aufbau des tetracyclischen Pyrrolidin-Systems des (+)-Conessins, einem Steroid-Alkaloid, welches als Histamin-Antagonist fungiert, wobei das Schlüsselintermediat ausgehend von einem Propargylamin synthetisiert wurde (Schema 3.2).^[122]



Schema 3.2: Darstellung des tetracyclischen Pyrrolidin-Systems des (+)-Conessins über ein Propargylamin.^[122]

Das Propargylamin wurde hierbei durch eine Aluminium-katalysierte *Michael*-Addition des Amins **3.6** und des Enons **3.5** synthetisiert. Die weitere Umsetzung dieses Propargylamins führte dann zur Bildung der Schlüsselintermediate *exo*-**3.8** und *endo*-**3.8**.

Besonders in der Pharmazie finden Propargylamine Anwendung, da sie zu einer Klasse von Verbindungen zählen, die selektiv und irreversibel das Enzym Monoamin-Oxidase Typ-B (MAO-B) inhibieren können. Diese Verbindungen finden Einsatz in der Behandlung der Parkinson-Krankheit. Beispiele hierfür sind das Selegilin, ein MAO-B-Inhibitor der ersten Generation, oder auch das Rasagilin, ein MAO-B-Inhibitor der zweiten Generation (Abbildung 3.2).^[123, 124]

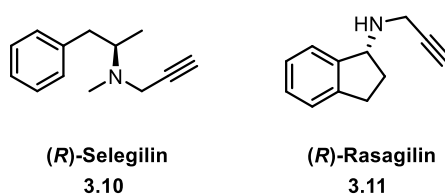


Abbildung 3.2: (*R*)-Selegilin und (*R*)-Rasagilin.^[123,124]

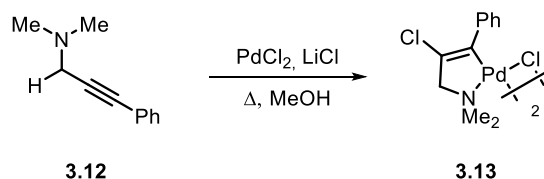
Neben ihrer Anwendung in biologisch aktiven Substanzen können Propargylamine auch als Katalysator-Precursor in der Übergangsmetallkatalyse eingesetzt werden. So publizierten *Dupont et al.*

^[122] B. Jiang, M. Xu, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2597 – 2600; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2543 – 2546.

^[123] I. A. Sayyed, A. Sudalai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3111 – 3116.

^[124] J. J. Chen, D. M. Swope, *J. Clin. Pharmacol.* **2005**, *45*, 878 – 894.

im Jahre 2003 die Anwendung eines chloropalladierten Propargylamins als Katalysator-Precursor in der Heck-Reaktion (Schema 3.3).^[125]

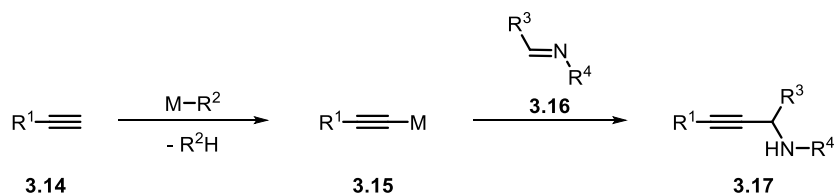


Schema 3.3: Synthese eines chloropalladierten Katalysator-Precursors.^[125]

3.1.2 Synthese von Propargylaminen

3.1.2.1 Klassische Darstellung von Propargylaminen

Die klassische Darstellungsmethode für Propargylamine ist die Addition von Metallacetylen an Imine (Schema 3.4).^[126]



Schema 3.4: Darstellung von Propargylaminen durch Addition von Metallacetylen an Imine.^[126]

Bei dieser Methode wird das Alkin durch Zusatz starker Basen, wie zum Beispiel *n*-Butyllithium, deprotoniert, um zunächst ein Metallacetylid **3.15** zu bilden, welches im Anschluss mit dem zuvor synthetisierten Imin **3.16** reagiert.^[127, 128, 129] Alternativ kann das Propargylamin auch durch Umsetzung des Imins mit Grignard-Reagenzien synthetisiert werden.^[130] Ein großer Nachteil dieser Methoden ist, dass hierbei immer stöchiometrische Mengen an der Organometallverbindung benötigt werden. Zudem sind diese Verbindungen sehr luft- und feuchtigkeitsempfindlich, weshalb eine praktikablere und atomökonomischere Methode entwickelt wurde. Die Idee war hierbei, das terminale Alkin Übergangsmetall-katalysiert an ein Imin oder Enamin zu addieren (Schema 3.5).^[126]

^[125] C. S. Consorti, M. L. Zanini, S. Leal, G. Ebeling, J. Dupont, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 983 – 986.

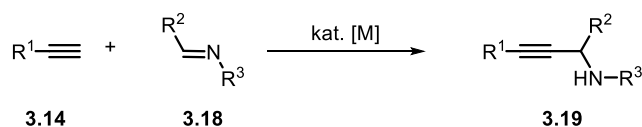
^[126] V. A. Peshkov, O. P. Pereshivko, E. V. Van der Eycken, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3790 – 3807.

^[127] M. Martinelli, T. Milcent, S. Onger, B. Crousse, *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*.

^[128] Y. Ma, E. Lobkovsky, D. B. Collum, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2335 – 2337.

^[129] K. B. Aubrecht, M. D. Winemiller, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11084 – 11089.

^[130] C. W. Ryan, C. Ainsworth, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1547 – 1550.

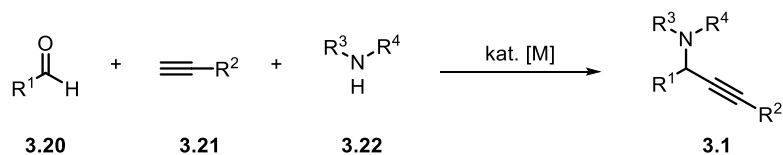


Schema 3.5: Übergangsmetall-katalysierte Darstellung von Propargylaminen.^[126]

Hierbei wird das Alkin mit dem zuvor gebildeten Imin oder Enamin in Gegenwart eines Übergangsmetall-Katalysators, z.B. des Kupfers^[131] oder Iridiums^[132], zum entsprechenden Propargylamin umgesetzt. Aus der Idee, ein Imin oder ein Iminium-Ion *in situ* aus einem Aldehyd und einem Amin zu generieren und dieses mit einem Alkin in Gegenwart eines Übergangsmetall-Katalysators umzusetzen, ergab sich die A³-Kupplung.

3.1.2.2 Darstellung von Propargylaminen durch A³-Kupplung

Die A³-Kupplung ist eine Drei-Komponenten-Kupplungsreaktion zwischen einem Aldehyd, einem Amin und einem Alkin (Schema 3.6).^[126]



Schema 3.6: Allgemeine Reaktionsgleichung einer A³-Kupplung zur Darstellung von Propargylaminen.^[126]

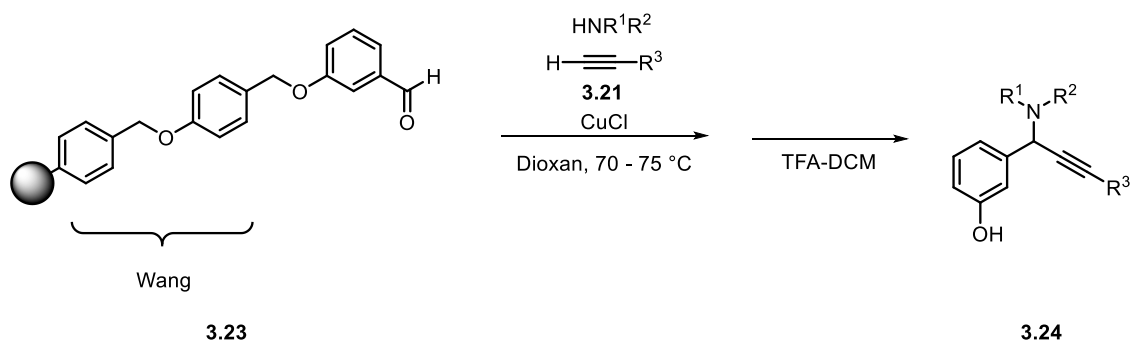
Bei der Reaktion werden meist Übergangsmetall-Katalysatoren eingesetzt, wobei mittlerweile auch metallfreie Methoden publiziert wurden, welche anstatt terminaler Alkine Alkenylcarbonsäuren einsetzen und diese über Decarboxylierung an das Imin binden.^[116]

Das erste Beispiel für eine Übergangsmetall-katalysierte A³-Kupplung stammt aus dem Jahre 1998. *Dax et al.* publizierten eine Cu(I)-katalysierte Festphasensynthese von Propargylaminen durch eine Drei-Komponenten-Kupplung von Aldehyden, Aminen und Alkinen (Schema 3.7). Hierbei konnte sowohl der Aldehyd, als auch das Amin an die Festphase gebunden sein.^[133]

^[131] K. C. Brannock, R. D. Burpitt, J. G. Thweatt, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1462 – 1464.

^[132] C. Fischer, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4319 – 4321.

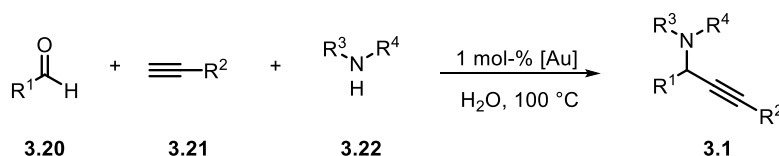
^[133] J. J. McNally, M. A. Youngman, S. L. Dax, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 967 – 970.



Schema 3.7: Festphasensynthese von Propargylaminen.^[133]

Seit diesen ersten Arbeiten von *Dax et al.* wurden viele Übergangsmetall-katalysierte A³-Kupplungen entwickelt, welche nicht an der festen Phase ablaufen. Hierbei dienen sowohl Cu(I)^[134, 135, 136], Ag(I)^[137], Zn-Staub^[138] oder auch Katalysatorsysteme aus Cu/Ru^[139] als Katalysatoren.

Viele der heute bekannten A³-Kupplungen stammen aus der Arbeitsgruppe um *Li*, welche einen großen Einfluss auf die Entwicklung dieser Reaktion hatte und auch im Jahre 2002 erstmals den Begriff „A³-Kupplung“ einführte.^[126,137] Im Jahre 2003 publizierten *Li et al.* auch die erste Gold-katalysierte A³-Kupplung zur Darstellung von Propargylaminen. Hierbei stellten sie tertiäre Propargylamine ausgehend von Aldehyden, sekundären Aminen und terminalen Alkinen unter Verwendung verschiedener Gold(III)- und Gold(I)-Salze dar (Schema 3.8).^[140]



Schema 3.8: Gold-katalysierte A³-Kupplung nach *Li*.^[140]

Hierbei war herausragend, dass die Reaktion nicht nur mit einer geringen Katalysatorbeladung von 1 mol-% abläuft, sondern, dass als Reaktionsmedium Wasser ohne den Zusatz organischer Lösungsmittel verwendet wurde. Die von *Li et al.* durchgeführten Testreaktionen in organischen Lösungsmitteln, wie THF, DMF oder Toluol zeigten sogar wesentlich schlechtere Umsätze und die Bildung von Nebenprodukten. Allerdings ist auch anzumerken, dass die Reaktion unter den von *Li*

^[134] L. W. Bieber, M. F. da Silva, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8281 – 8283.

^[135] Y. Ju, C.-J. Li, R. S. Varma, *QSAR Comb. Sci.* **2004**, *23*, 891 – 894.

^[136] J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, V. Naveenkumar, R. S. Rao, K. Nagaiah, *New. J. Chem.* **2004**, *28*, 335 – 337.

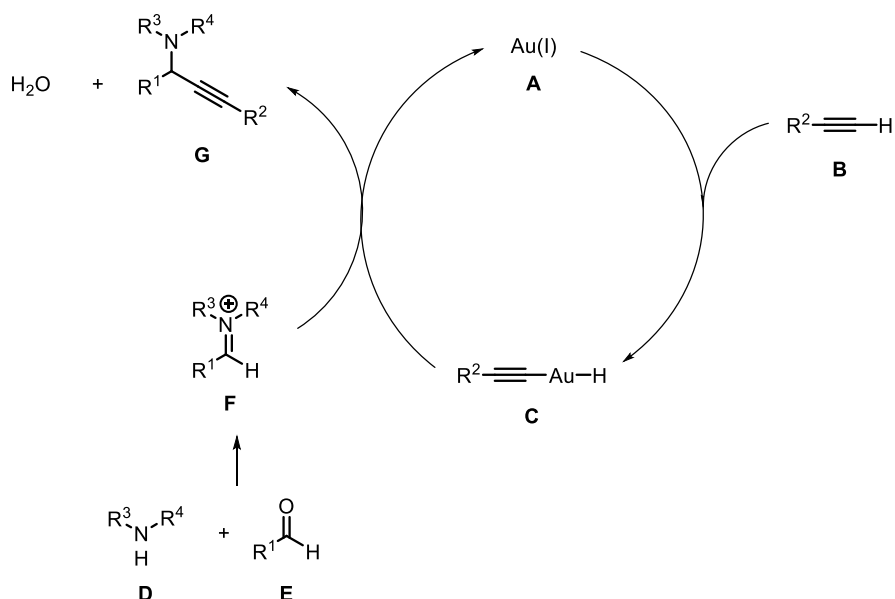
^[137] L. Li, C. Wie, L. Chen, R. S. Varma, C.-J. Li, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2443 – 2446.

^[138] M. L. Kantam, V. Balasubrahmanyam, K. B. S. Kumar, G. T. Venkanna, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7332 – 7334.

^[139] C.J. Li, C. Wie, *Chem. Commun.* **2002**, 268 – 269.

^[140] C. Wei, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9584 – 9585.

eingesetzten Bedingungen auf den Einsatz von sekundären Aminen limitiert ist. Im Rahmen ihrer Studien publizierten *Li et al.* auch einen Mechanismus, welcher in Schema 3.9 dargestellt ist.^[140]



Schema 3.9: Vorgeschlagener Katalysezyklus zur Gold-katalysierten A³-Kupplung nach *Li*.^[140]

Bei dem Mechanismus wird zunächst das Alkin **B** durch die Gold(I)-Spezies **A** aktiviert und es bildet sich der Komplex **C**. Bei Einsatz von Au(III)-Salzen als Katalysator werden diese zunächst durch das Alkin reduziert und die Gold(I)-Spezies wird *in situ* gebildet. Gleichzeitig wird ein Iminium-Ion **F** *in situ* durch die Reaktion des Aldehyds **E** mit dem sekundären Amin **D** gebildet. Dieses Iminium-Ion reagiert nun mit der Gold-Acetylid-Spezies **C** zum Propargylamin **G**, wobei der Katalysator **A** wieder zurückgewonnen wird.^[140]

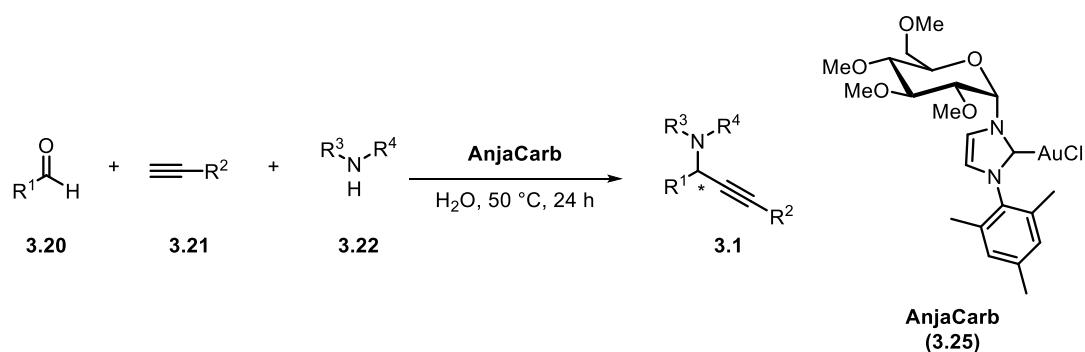
Basierend auf diesen Arbeiten von *Li et al.* sind in der Folge weitere Gold-katalysierte A³-Kupplungen publiziert worden. Hierbei werden z.B. Gold(III)-Salen-Komplexe^[141] oder auch Gold-Nanopartikel^[142] als Katalysatoren eingesetzt.

^[141] V. K.-Y. Lo, Y. Liu, M.-K. Wong, C.-M. Che, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1529 – 1532.

^[142] M. Kidwai, V. Bansal, A. Kumar, S. Mozumdar, *Green Chem.* **2007**, *9*, 742 – 745.

3.2 Zielstellung

Anhand der Gold-katalysierten A³-Kupplung von Aldehyden, Alkinen und Aminen zur Synthese von Propargylaminen in Wasser sollte die katalytische Aktivität des in Kapitel 2.3 dargestellten Glucose-basierten NHC-Gold-Komplexes **3.25** untersucht werden (Schema 3.10).



Schema 3.10: Allgemeine Reaktionsgleichung zur Synthese von Propargylaminen.

Diese Reaktion ist besonders gut für den Einsatz des Katalysators **3.25** geeignet, da dieser auf Grund seines Glucose-Substituenten am NHC-Liganden eine hohe Löslichkeit und Stabilität in dem Reaktionsmedium Wasser aufweist.

Es sollen hierbei zunächst einige Optimierungen durchgeführt werden, um die Reaktionsbedingungen an den Katalysator anzupassen. Es sollen sowohl die Äquivalente an eingesetzten Edukten, als auch die Reaktionstemperatur angepasst werden. Des Weiteren soll die Möglichkeit untersucht werden, die eingesetzte Katalysatormenge weiter zu reduzieren. Auch soll gezeigt werden, dass sich dieser Katalysator besonders gut für die A³-Kupplung in Wasser eignet, weshalb ein Vergleich mit anderen Gold(I)- und Gold(III)-Katalysatoren durchgeführt werden soll.

Das Ziel ist es, mit den optimierten Reaktionsbedingungen unterschiedliche Propargylamine auf Basis verschiedenster Aldehyde, Alkine und Amine zu synthetisieren. Hierbei soll im Besonderen auch die Synthese von Propargylaminen unter Einsatz primärer Amine untersucht werden, da diese in der Literatur^[140] als inert für die Reaktion gelten.

Da es sich bei dem in Kapitel 2.3 dargestellten Katalysator um einen wasserlöslichen NHC-Gold-Komplex handelt, wird die in diesem Kapitel vorgestellte Reaktion auch dazu genutzt, die Wiederverwendbarkeit des Katalysators **3.25** zu untersuchen. Hierbei soll gezeigt werden, ob ein Recycling prinzipiell möglich ist und wie stark die Aktivität des Katalysators im Laufe der durchgeführten Katalysezyklen abnimmt.

Zudem dient die Reaktion der Überprüfung einer möglichen enantioselektiven Synthese. Da es sich bei dem Glucose-Substituenten um einen chiralen, enantiomerenreinen Substituenten handelt, wird vermutet, dass dieser seine Chiralität auf das in der Reaktion gebildete Produkt übertragen kann. Hierzu soll zunächst das Racemat mit Hilfe eines achiralen Gold-Salzes erzeugt werden. Die erhaltenen Produkte sollen dann mittels chiraler HPLC untersucht werden.

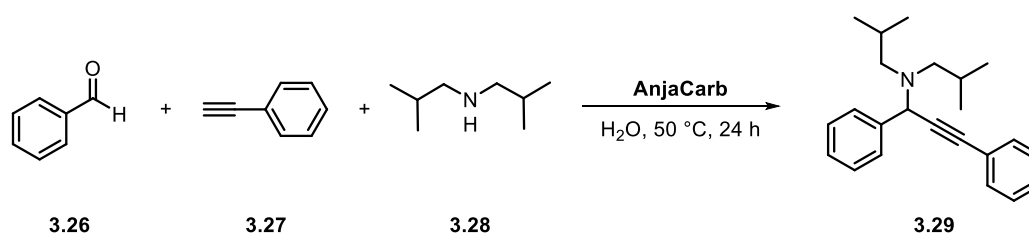
3.3 Ergebnisse und Diskussion

Der in Kapitel 2.3 dargestellte Glucose-basierte NHC-Gold-Komplex **3.25** wurde zur Synthese verschiedener Propargylamine via A³-Kupplung von Aldehyden, Alkinen und Aminen eingesetzt. Zunächst wurden einige Optimierungen durchgeführt, bei denen die Reaktionsbedingungen an den Katalysator angepasst wurden. Als Modellsubstanzen wurden hierbei Benzaldehyd, Phenylacetylen und Diisobutylamin eingesetzt. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind im Folgenden dargestellt.

3.3.1 Optimierungreaktionen

Da sich zu Beginn der Studien an diesem Thema zeigte, dass die in der Literatur^[140] vorgestellten Reaktionsbedingungen nur moderate Ausbeuten bei Verwendung des NHC-Gold-Komplexes **3.25** lieferten, wurden einige Optimierungsreaktionen hinsichtlich der eingesetzten Äquivalente an Aldehyd, Alkin und Amin durchgeführt. Es wurde wie in der Literatur^[140] beschrieben stets ein Überschuss an Alkin eingesetzt. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden alle Reaktionen bei 50 °C über einen Zeitraum von 24 h und einer Katalysatorbeladung von 1 mol-% durchgeführt. Die Reaktionszeit über 24 h wurde für alle in diesem Kapitel durchgeführten Reaktionen beibehalten. Die Ergebnisse der Optimierung der eingesetzten Äquivalente an den Edukten sind in Tabelle 3.1 dargestellt.

Tabelle 3.1: Ergebnisse der Optimierung der eingesetzten Äquivalente.



Eintrag	Aldehyd	Alkin	Amin	Ausbeute [%]
1	0.8	1.5	1.0	23
2	1.0	2.0	1.0	– ^[a]
3	1.0	1.5	0.8	85
4	1.0	1.8	0.8	73
5	1.0	2.0	0.8	13

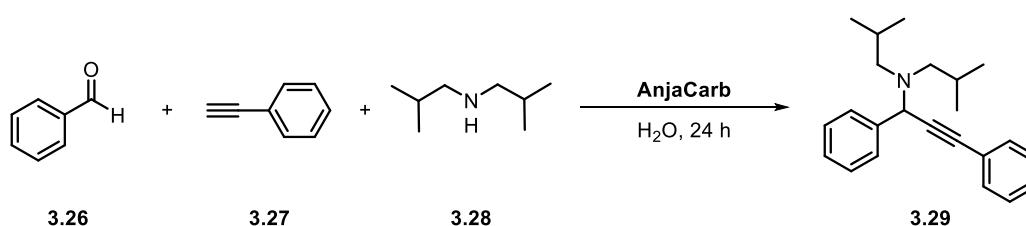
^[a] Spuren des Produktes.

Wie in Eintrag 1 zu erkennen ist, wurde zunächst versucht, die Reaktion mit einem Überschuss an Amin durchzuführen. Hierbei ergab sich jedoch nur eine Ausbeute von 23%. Der Einsatz äquivalenter

Mengen an Aldehyd und Amin (Eintrag 2) lieferte das gewünschte Produkt lediglich in Spuren. Da angenommen wurde, dass ein zu hoher Anteil an Amin im Reaktionsgemisch den Katalysator deaktiviert, wurde das Amin als Mindermengenkomponekte eingesetzt (Eintrag 3). Bei Verwendung von 1 eq. Aldehyd, 1.5 eq. Alkin und 0.8 eq. Amin konnte das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von 85% erhalten werden. Es zeigte sich, dass die Menge an eingesetztem Amin einen großen Einfluss auf die katalytische Aktivität des NHC-Gold-Komplexes **3.25** hat. Da die eingesetzten Äquivalente an Aldehyd und Amin passend waren, wurde im Folgenden versucht, eine Steigerung der Ausbeute durch einen größeren Überschuss an Alkin zu erzielen, da das Alkin zusammen mit dem Katalysator wie im Mechanismus nach Li^[140] beschrieben, die aktive Gold-Spezies in der Reaktion bildet (Eintrag 4 und 5). Es zeigte sich jedoch, dass eine Erhöhung der eingesetzten Äquivalente an Alkin nur zu einer schlechteren Ausbeute von 73% bzw. 13% führten. Da die Reaktionsbedingungen, wie unter Eintrag 3 beschrieben, ein gutes Ergebnis brachten, wurden die nachfolgenden Reaktionen jeweils mit 1 eq. Aldehyd, 1.5 eq. Alkin und 0.8 eq. Amin durchgeführt.

Neben dem Einfluss der Äquivalente auf die Produktbildung wurde zudem der Einfluss der Temperatur untersucht. Die zuvor gezeigten Reaktionen wurden alle bei 50 °C durchgeführt, da mildere Temperaturen für die Stabilität des Katalysators besser sind. Trotzdem stellte sich die Frage, ob nicht doch eine Erhöhung der Temperatur zu einer höheren Produktausbeute führt. Außerdem wurde die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt, da in Hinblick auf eine mögliche enantioselektive Synthese bei RT bessere Enantiomerenüberschüsse erhalten werden könnten. Tabelle 3.2 zeigt die Ergebnisse des Temperatur-Screenings.

Tabelle 3.2: Ergebnisse des Temperatur-Screenings.



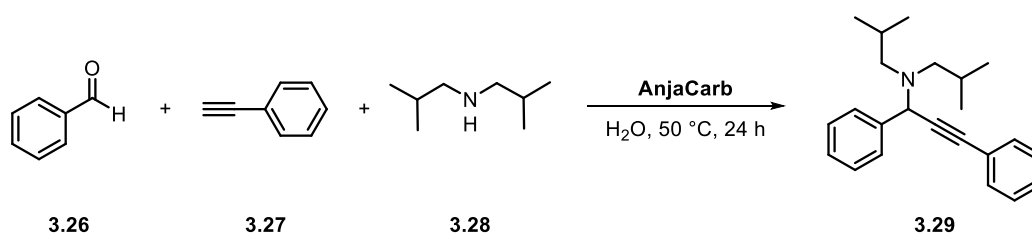
Eintrag	T [°C]	Ausbeute [%]
1	50	85
2	100	54
3	RT	3

Wie in Eintrag 1 zu erkennen ist, konnten bei 50 °C bereits gute Ausbeuten für die Reaktion erzielt werden. Eine Erhöhung der Temperatur auf die in der Literatur^[140] beschriebenen 100 °C (Eintrag 2) brachte keine Verbesserung. Vielmehr wurde hierbei nur eine Ausbeute von 54% erhalten. Ein Grund

hierfür ist, dass der eingesetzte Katalysator bei zu hohen Temperaturen nicht stabil ist. Wie Eintrag 3 zeigt, ist eine Durchführung der Reaktion bei Raumtemperatur nicht möglich. Hierbei wurde nach einer Reaktionszeit von 24 h lediglich eine Ausbeute von 3% erhalten. Auf Grund dieser Ergebnisse wurde die Reaktion weiterhin bei einer Temperatur von 50 °C durchgeführt.

Neben den eingesetzten Äquivalenten und der Temperatur wurde auch die Katalysatorbeladung untersucht. Hierbei sollte überprüft werden, ob eine Verringerung der Katalysatorbeladung möglich ist. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.3 gezeigt.

Tabelle 3.3: Ergebnisse des Screenings zur Katalysatorbeladung.



Eintrag	Mol-% Katalysator	Ausbeute [%]
1	1	85
2	0.5	52
3	0.3	45
4	0.1	41

Wie der Tabelle zu entnehmen ist, wurde zunächst versucht, die eingesetzte Menge an Katalysator zu halbieren. Bei Verwendung von 0.5 mol-% an Katalysator (Eintrag 2) wurde jedoch direkt ein starker Abfall der Ausbeute beobachtet. Das Selbe zeigte sich auch beim Einsatz von 0.3 mol-% (Eintrag 3) und 0.1 mol-% (Eintrag 4) Katalysator. Die Ergebnisse zeigen, dass die Reaktion auch mit sehr geringen Mengen an Katalysator abläuft, wobei sich jedoch die Ausbeute annähernd halbiert. Die folgenden Reaktionen wurden daher weiterhin mit jeweils 1 mol-% an Katalysator durchgeführt.

Im letzten Teil der Voruntersuchungen wurde noch ein Katalysator-Screening durchgeführt. Hierbei wurden verschiedene Gold(I)- und Gold(III)-Katalysatoren unter den optimierten Bedingungen eingesetzt. Es wurden sowohl klassische Gold-Salze, als auch Phosphin-Gold-Komplexe und NHC-Gold-Komplexe eingesetzt. Die verwendeten Gold-Katalysatoren sind in Abbildung 3.3 gezeigt.

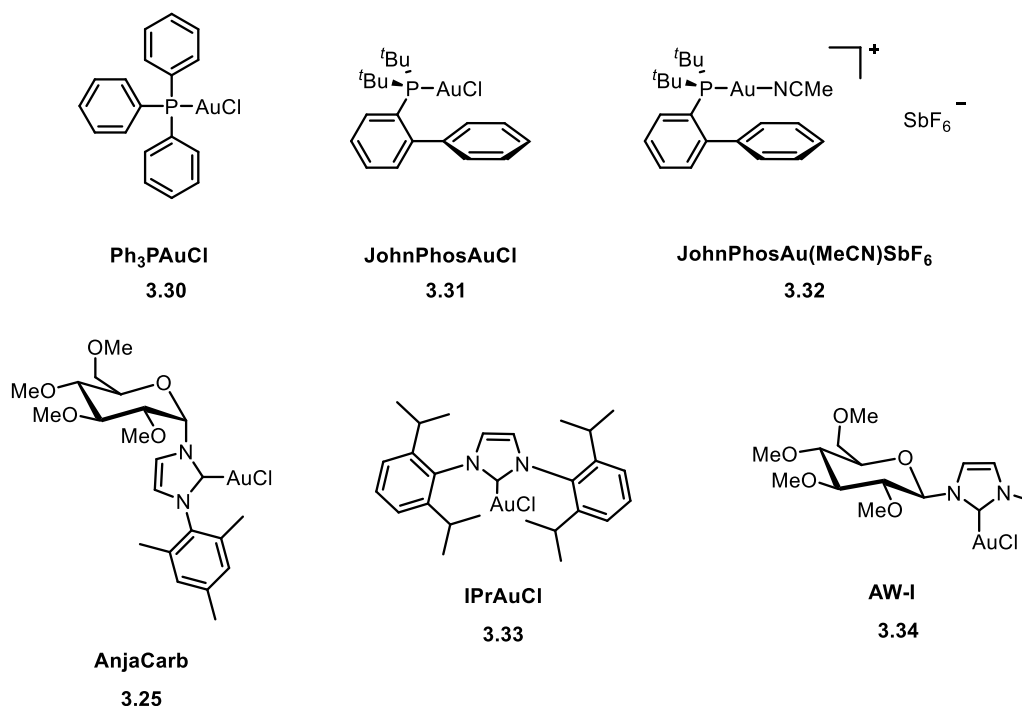
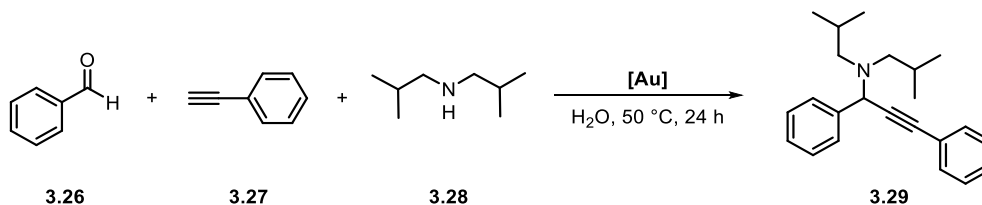


Abbildung 3.3: Eingesetzte Gold-Katalysatoren.

Tabelle 3.4 zeigt die Ergebnisse des Katalysator-Screenings.

Tabelle 3.4: Ergebnisse des Katalysator-Screenings.



Eintrag	[Au]	Ausbeute [%]
1	AnjaCarb (3.25)	85
2	Ph ₃ PAuCl (3.30)	3
3	Ph ₃ PAuCl (3.30) + AgOTf	– ^[a]
4	JohnPhosAuCl (3.31)	2
5	JohnPhosAu(MeCN)SbF ₆ (3.32)	2
6	IPrAuCl (3.33)	– ^[a]
7	IPrAuCl (3.33) + AgOTf	– ^[a]
8	AW-I (3.34)	50
9	AuCl	57
10	AuCl ₃	– ^[a]
11	AuBr ₃	56

^[a] Kein Umsatz.

Der Vergleich der verschiedenen Gold-Katalysatoren wurde durchgeführt, da in der Literatur^[140] hauptsächlich Gold-Salze zum Einsatz kamen und die besten Ergebnisse mit AuBr₃, einem Gold(III)-Salz, erzielt wurden. Wie der Tabelle zu entnehmen ist, liefert der in dieser Arbeit synthetisierte NHC-Gold-Komplex (**3.25**) unter den verwendeten Reaktionsbedingungen das beste Ergebnis (Eintrag 1). Bei Einsatz von Ph₃PAuCl (Eintrag 2) mit oder ohne Zusatz eines Silbersalzes (Eintrag 3) konnte lediglich eine Ausbeute von 3% erhalten werden. Auch die Verwendung der JohnPhos-Katalysatoren (Eintrag 4 und 5) lieferte nur eine Ausbeute von 2%. Die Durchführung der Reaktion mit IPrAuCl, einem NHC-Gold-Komplex, lieferte sowohl ohne den Zusatz eines Silber-Salzes (Eintrag 6), als auch mit Silber-Zusatz (Eintrag 7) keinen Umsatz der Edukte. Der in vorhergehenden Arbeiten^[143] dargestellte Glucose-basierte NHC-Gold-Komplex AW-I lieferte in der Reaktion das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 50%. Unter Verwendung von Gold(I)-Chlorid als Katalysator konnte unter den gewählten Reaktionsbedingungen eine Ausbeute von 57% erzielt werden. Bei Betrachtung der Ergebnisse der eingesetzten Gold(III)-Salze (Eintrag 10 und 11) wird deutlich, dass diese unter den gewählten Reaktionsbedingungen schlechtere Ergebnisse erzielen als der in dieser Arbeit synthetisierte Gold-Komplex. So konnte bei der Verwendung von AuCl₃ nach 24 h kein Umsatz der Edukte beobachtet werden. Auch der Einsatz von AuBr₃ brachte lediglich eine Ausbeute von 56%. Die in der Tabelle gezeigten Ergebnisse lassen sich durch die Verwendung von Wasser als Reaktionsmedium erklären. Bei der Betrachtung der Ergebnisse der eingesetzten Phosphin-haltigen Gold-Komplexe wird deutlich, dass die verwendeten Katalysatoren durch ihren Mangel an Stabilität in Wasser nicht in der Lage sind, die Reaktion zu katalysieren. Dies gilt auch für den eingesetzten NHC-Gold-Komplex IPrAuCl. Der Vergleich der beiden Glucose-basierten NHC-Gold-Komplexe zeigt, dass der Gold-Komplex **3.25** bessere Ergebnisse liefert. Dies zeigte sich auch schon bei Untersuchungen zur Katalysatoraktivität in einer früheren Arbeit.^[143] Der Unterschied in der Reaktivität der Katalysatoren ergibt sich hierbei aus ihren strukturellen Eigenschaften. So ist der Katalysator **3.25** durch den am Imidazol gebundenen Mesitylsubstituenten wesentlich stabiler und reaktiver. Die schlechten Ergebnisse unter Verwendung von Gold(III)-Salzen im Vergleich mit der Literatur^[140] lassen sich dadurch erklären, dass dort zum einen ein anderes Amin zum Einsatz kam und zum anderen höhere Temperaturen verwendet wurden. Es zeigt sich also, dass im Vergleich mit anderen Gold-Komplexen mit dem in dieser Arbeit synthetisierten Gold-Katalysator unter den gegebenen Reaktionsbedingungen die besten Ergebnisse erzielt werden. Dies ist vor allem durch die hohe Wasserlöslichkeit des Katalysators auf Grund des Glucosesubstituenten gegeben, der auch die Stabilität des Komplexes in Wasser gewährleistet.

^[143] A. Wiegand, *Masterarbeit – Synthese kohlenhydratverknüpfter NHC-Gold-Komplexe*, TU Dortmund, **2014**, S. 25 - 28.

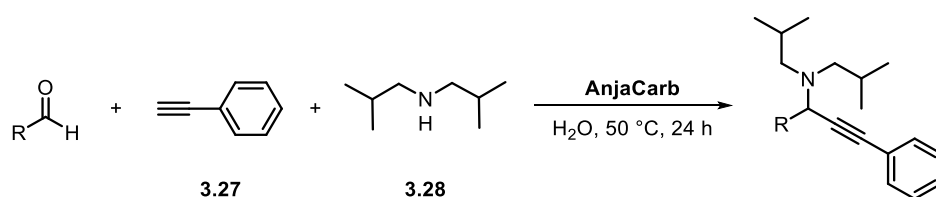
3.3.2 Variation der Aldehyde, Alkine und Amine

Nach den Voruntersuchungen wurden unter den optimierten Bedingungen verschiedene Propargylamine auf Basis unterschiedlicher Aldehyde, Alkine und Amine synthetisiert. Die Ergebnisse sind im Folgenden dargestellt.

3.3.2.1 Aldehyd-Screening: Aromatische Aldehyde

Da unter Verwendung von Benzaldehyd als Aldehyd-Quelle sehr gute Ergebnisse in der Propargylamin-Synthese erhalten werden konnten, wurden zunächst verschiedenen aromatische Aldehyde in der A³-Kupplung getestet. Als Alkin diente weiterhin Phenylacetylen und als Amin wurde Diisobutylamin bei allen Reaktionen eingesetzt. Tabelle 3.5 zeigt die Ergebnisse des Screenings.

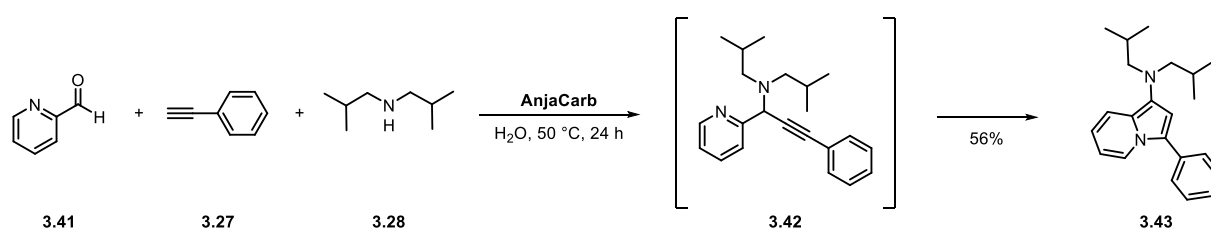
Tabelle 3.5: Synthese von Propargylaminen unter Verwendung verschiedener aromatischer Aldehyde.



Eintrag	Aldehyd	Edukt	Ausbeute [%]	Produkt
1		3.26	85	3.28
2		3.35	90	3.36
3		3.37	99	3.38
4		3.39	20	3.40
5		3.41	_[a]	-

[a] Bildung des entsprechenden Indolizin-Derivats.

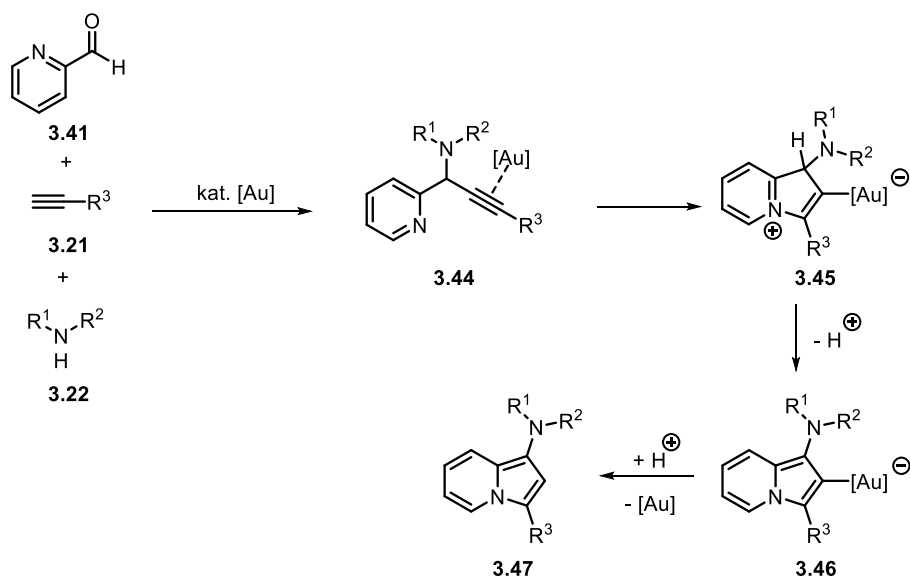
Wie sich der Tabelle entnehmen lässt, können unter Verwendung aromatischer Aldehyde sehr gute Ausbeuten für die entsprechenden Propargylamine erhalten werden. Es zeigt sich, dass der Einsatz von aromatischen Aldehyden, mit elektronenziehenden Substituenten am Ringsystem, zu einer Steigerung der Produktausbeute führt. Dabei konnten Ausbeuten von 90% (Eintrag 2) bis zu 99% (Eintrag 3) erhalten werden. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass durch die elektronenziehenden Substituenten am Aromaten die Reaktivität der Aldehyde gesteigert wird. Bei Verwendung eines Aldehyds mit einem Fluorsubstituenten am Aromaten konnte lediglich eine Ausbeute von 20% erzielt werden (Eintrag 4). Dies lässt sich damit erklären, dass bei der säulenchromatographischen Aufreinigung des Produktes dieses nur schlecht von den überschüssigen Edukten abgetrennt werden konnte. Insgesamt zeigte sich, dass unter Einsatz aromatischer Aldehyde in der A³-Kupplung die gewünschten Propargylamine in Ausbeuten bis zu 99% erhalten werden konnten. Unter Verwendung von Pyridin-2-carbaldehyd als Aldehyd (Eintrag 5) zeigt sich, dass nicht das Propargylamin, sondern vielmehr das entsprechende Indolizin-Derivat **3.43** als Hauptprodukt gebildet wird (Schema 3.11).



Schema 3.11: Synthese eines Indolizin-Derivats.

Hierbei kommt es durch eine Tandem-A³-Kupplung-Cycloisomerisierung zur Bildung des Indolizin-Derivates, wobei zunächst Gold-katalysiert das Propargylamin gebildet wird, welches dann im Folgenden nucleophil von dem im Ring befindlichen Stickstoffatom angegriffen werden kann. Ein Mechanismus zu dieser Reaktion wurde im Jahre 2007 von *Yan* und *Liu* vorgestellt (Schema 3.12).^[144]

^[144] B. Yan, Y. Liu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4323 – 4326.



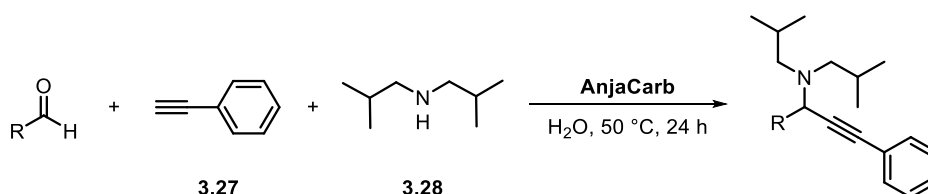
Schema 3.12: Vorgeschlagener Mechanismus der Gold-katalysierten Synthese von Indolizin-Derivaten.^[144]

Im ersten Schritt koordiniert der Gold-Komplex an die Dreifachbindung des Alkins im Propargylamin, wodurch sich der π -Komplex **3.44** ausbildet. Durch die Koordination des Goldes wird die Elektrophilie des Alkins erhöht und es kommt zu einem nucleophilen Angriff des Stickstoff-Atoms an die Dreifachbindung, wodurch der σ -Komplex **3.45** gebildet wird. Es folgt eine Deprotonierung unter Bildung des Komplexes **3.46** und nach anschließender Protodeaurierung wird das Indolizin-Derivat **3.47** als Produkt gebildet und der Katalysator wird zurückgewonnen.

3.3.2.2 Aldehyd-Screening: Aliphatische Aldehyde

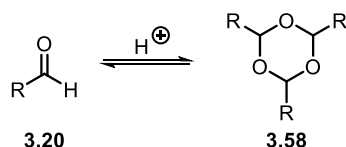
Neben aromatischen Aldehyden wurden auch verschiedene aliphatische Aldehyde in der Synthese von Propargylaminen eingesetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.6 dargestellt.

Tabelle 3.6: Synthese von Propargylaminen unter Verwendung verschiedener aliphatischer Aldehyde.



Eintrag	Aldehyd		Ausbeute [%]	Produkt
1		(3.48)	86	3.49
2		(3.50)	77	3.51
3		(3.52)	84	3.53
4		(3.54)	79	3.55
5		(3.56)	61	3.57

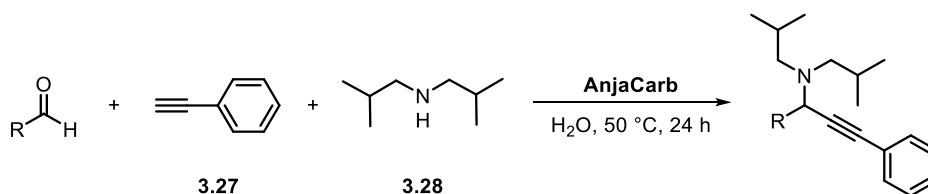
Auch unter Verwendung aliphatischer, enolisierbarer Aldehyde konnten die entsprechenden Propargylamine in guten Ausbeuten dargestellt werden. Unter Einsatz des cyclischen Cyclohexancarbaldehyd konnte das entsprechende Produkt mit einer Ausbeute von 86% (Eintrag 1) erhalten werden. Auch die Verwendung von offenkettigen Aldehyden wie Butyraldehyd (Eintrag 2) oder auch Capronaldehyd (Eintrag 3) lieferte gute Ergebnisse. Es war auch möglich, verzweigte Aldehyde (Eintrag 4) oder Formaldehyd (Eintrag 5) in der Reaktion umzusetzen. Der Vergleich mit dem Einsatz von aromatischen Aldehyden zeigt jedoch, dass es bei den aliphatischen Aldehyden zu etwas geringeren Ausbeuten kommt. Dies lässt sich auf die Trimerisierung der Aldehyde zurückführen (Schema 3.13).^[140]


Schema 3.13: Säurekatalysierte Trimerisierung aliphatischer Aldehyde.^[145]

Hierbei kommt es zu einer säurekatalysierten Addition der aliphatischen Aldehyde unter Bildung cyclischer Trimere.^[145 a] Zudem besteht die Möglichkeit, dass es unter Verwendung aliphatischer Aldehyde zu einer Gold-katalysierten *Aldol*-Reaktion kommt.^[145b]

3.3.2.3 Aldehyd-Screening: Ungesättigte Aldehyde

Neben den aromatischen und aliphatischen Aldehyden wurden noch zwei ungesättigte Aldehyde in der A³-Kupplung untersucht (Tabelle 3.7).

Tabelle 3.7: Synthese von Propargylaminen unter Verwendung ungesättigter Aldehyde.


Eintrag	Aldehyd	Ausbeute [%]	Produkt
1		25	3.60
2		– ^[a]	3.62

^[a] Kein Umsatz.

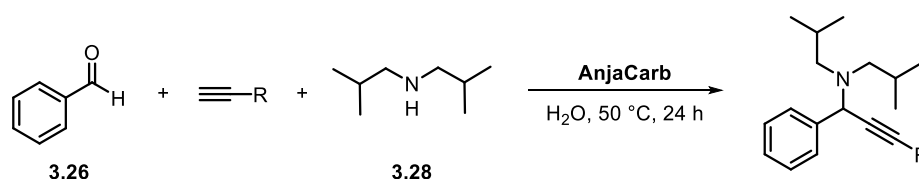
Bei der Verwendung ungesättigter Aldehyde zeigte sich, dass die gewünschten Produkte nur in einer Ausbeute von 25% (Eintrag 1) bis gar nicht (Eintrag 2) erhalten werden konnten.

^[145] a) C. Noller, *Lehrbuch der organischen Chemie*, 2. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, **1960**, 218; b) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180 – 3211.

3.3.2.4 Alkin-Screening

Neben den Aldehyden wurden auch die in der Reaktion eingesetzten Alkine variiert. Hierbei kamen neben aromatischen Alkinen auch aliphatische sowie Silyl-geschützte Alkine zum Einsatz. Bei den durchgeführten Reaktionen wurden jeweils Benzaldehyd als Aldehyd und Diisobutylamin als Amin eingesetzt. Die Ergebnisse des Alkin-Screenings finden sich in Tabelle 3.8.

Tabelle 3.8: Synthese von Propargylaminen unter Verwendung unterschiedlicher Alkine.



Eintrag	Alkin		Ausbeute [%]	Produkt
1		(3.27)	85	3.29
2		(3.63)	99	3.64
3		(3.65)	20	3.66
4		(3.67)	59	3.68
5		(3.69)	15	3.70
6	$\text{Me}_3\text{Si}-\equiv$	(3.71)	19	3.72
7	$i\text{Pr}_3\text{Si}-\equiv$	(3.73)	24	3.74

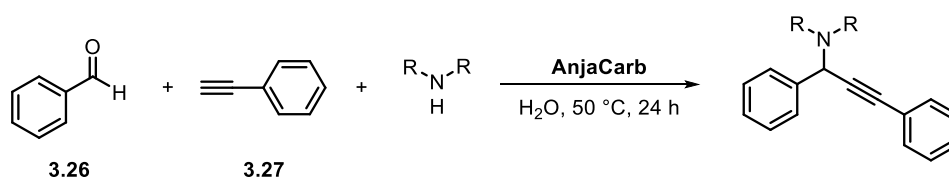
Es zeigt sich, dass unter Einsatz von 4-Ethynylanisol als Alkin-Komponente (Eintrag 2) die Ausbeute der Reaktion noch weiter gesteigert werden konnte. So wurde das entsprechende Propargylamin in einer Ausbeute von 99% erhalten. Dies lässt sich durch den +M-Effekt des Methoxysubstituenten am Ring erklären, welcher sein freies Elektronenpaar für die Mesomerie zur Verfügung stellen kann. Hierdurch kommt es zu einer Erhöhung der Elektronendichte im mesomeren System, wodurch die Reaktivität des Alkins gesteigert wird. Bei der Verwendung aliphatischer Alkine (Eintrag 3 bis 5) zeigt sich, dass die Ausbeuten an gewünschtem Produkt abnehmen. Hierbei können nur noch Ausbeuten zwischen 15% und 59% erhalten werden. Dies ergibt sich durch den +I-Effekt der Alkylsubstituenten, welcher zu einer geringeren Säurestärke des Moleküls führt, wodurch die Abstraktion des Alkin-Protons erschwert wird und dadurch die Bildung der Gold-Acetylid-Spezies verlangsamt wird. Bei Verwendung von

Silyl-geschütztem Acetylen als Alkin (Eintrag 6 und 7) konnte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 19% bzw. 24% erhalten werden.

3.3.2.5 Amin-Screening: Sekundäre Amine

Im Folgenden wurde die Synthese von Propargylaminen unter Einsatz verschiedener sekundärer Amine untersucht. Tabelle 3.9 zeigt die Ergebnisse des Amin-Screenings.

Tabelle 3.9: Synthese von Propargylaminen unter Verwendung verschiedener sekundärer Amine.



Eintrag	Amin	Edukt	Ausbeute [%]	Produkt
1		3.28	85	3.29
2		3.75	_[a]	3.76
3		3.77	14	3.78
4		3.79	10	3.80
5		3.81	8	3.82
6		3.83	87	3.84
7		3.85	_[a]	3.86
8		3.87	_[a]	3.88
9		3.89	_[a]	3.90

^[a] Kein Umsatz.

Es wurden verschiedenen offenkettige und cyclische Dialkylamine eingesetzt. Das Augenmerk bei lag hierbei auf der Verwendung offenkettiger Dialkylamine, da in der Literatur unter Verwendung von

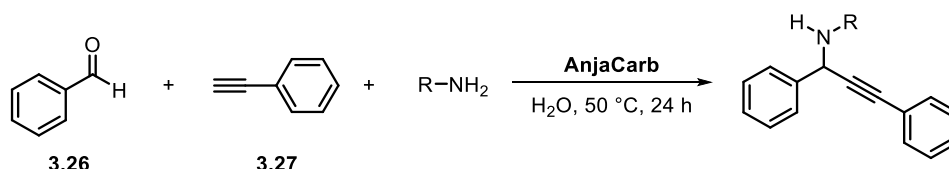
Gold-Katalysatoren meist nur cyclische Dialkylamine zum Einsatz kommen.^[140-142] Bei den Reaktionen wurde jeweils Benzaldehyd als Aldehyd und Phenylacetylen als Alkin verwendet.

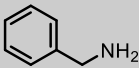
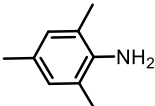
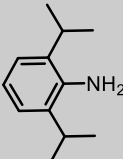
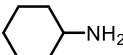
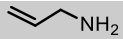
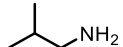
Es zeigt sich, dass bei Variation der sekundären Amine nur sehr schlechte Ausbeuten an Produkt erhalten werden konnten. Lediglich unter Verwendung der Modells substanz Diisobutylamin (Eintrag 1) und Piperidin (Eintrag 6) konnten Ausbeuten von 85% bzw. 87% erhalten werden. Unter Einsatz von Diisopropylamin (Eintrag 2) konnte keine Produktbildung beobachtet werden. Auch die Verwendung unverzweigter Dialkylamine (Eintrag 3 – 5) lieferte das entsprechende Propargylamin nur in Ausbeuten zwischen 8% und 14%. Bei Einsatz cyclischer Dialkylamine, wie Pyrrolidin oder Morpholin oder L-Prolin (Eintrag 7 bis 9) kam es zu keiner Produktbildung. Dies ist verwunderlich, da in der Literatur unter Gold-Katalyse bei der Verwendung von Pyrrolidin und Morpholin die Propargylamine in Ausbeuten zwischen 82% und 97% erhalten werden konnten.^[141,142] Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass der in dieser Arbeit verwendete Katalysator **3.25** nicht stabil gegenüber den eingesetzten Aminen ist und durch sie deaktiviert wird.

3.3.2.6 Amin-Screening: Primäre Amine

Neben den sekundären Aminen wurden auch verschiedene primäre Amine in der Gold-Katalysierten A³-Kupplung untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.10 gezeigt.

Tabelle 3.10: Synthese von Propargylaminen unter Verwendung verschiedener primärer Amine.



Eintrag	Amin	Ausbeute [%]	Produkt
1	 (3.91)	18	3.92
2	 (3.93)	_[a]	3.94
3	 (3.95)	_[a]	3.96
4	 (3.97)	_[a]	3.98
5	 (3.99)	_[a]	3.100
6	 (3.101)	_[a]	3.102

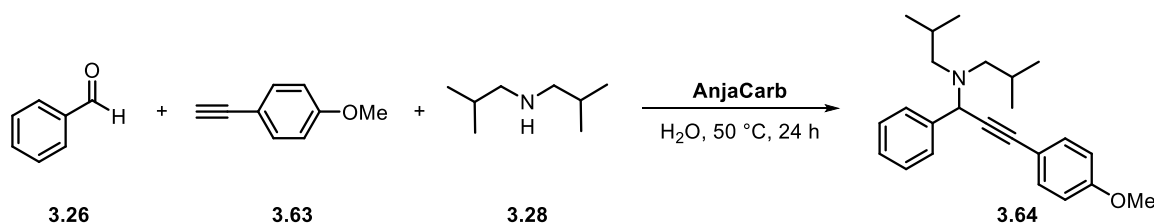
[a] Kein Umsatz.

Wie der Tabelle zu entnehmen ist, konnte die Synthese von Propargylaminen unter Verwendung von primären Aminen nur mit Benzylamin (Eintrag 1) realisiert werden. Hierbei bildete sich das Produkt jedoch nur in einer Ausbeute von 18%. Bei Einsatz anderer primärer Amine (Eintrag 2 bis 6) konnte kein Umsatz der Edukte beobachtet werden. Dieses Ergebnis wurde auch schon in der Literatur beobachtet. So beschrieben *Li et al.*, dass die Gold-Katalysierte Synthese von Propargylaminen auf die Verwendung von sekundären Amine limitiert ist.^[140]

3.3.3 Untersuchungen zum Katalysatorrecycling

Nachdem verschiedene Propargylamine durch Variation der eingesetzten Aldehyde, Alkine und Amine synthetisiert werden konnten, wurde ein Katalysatorrecycling durchgeführt. Die Gold-katalysierte A³-Kupplung bietet sich sehr gut als Testreaktion für ein mögliches Recycling des in dieser Arbeit dargestellten Glucose-basierten NHC-Gold-Komplex an, da sie in Wasser als Reaktionsmedium abläuft. Außerdem lassen sich das Produkt und die im Überschuss eingesetzten Edukte leicht durch Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel abtrennen. Das Katalysatorrecycling wurde hierbei unter Verwendung von Benzaldehyd, 4-Ethynylanisol und Diisobutylamin durchgeführt, da mit diesen drei Komponenten bei den zuvor durchgeführten Reaktionen die höchste Produktausbeute erzielt wurde. Die Reaktion wurde unter den zuvor beschriebenen optimierten Bedingungen unter Einsatz von 1 mol-% Gold-Katalysator durchgeführt. Nach einem Zeitraum von 24 h wurde die Lösung jeweils mit *n*-Pentan extrahiert und so das Produkt von der wässrigen Katalysatorlösung abgetrennt. Nach jedem Zyklus wurde das Produkt durch Säulenchromatographie gereinigt und die Katalysatorlösung wurde erneut mit Aldehyd, Alkin und Amin versetzt. Die Ergebnisse des Katalysatorrecyclings sind in Tabelle 3.11 dargestellt.

Tabelle 3.11: Ergebnisse des Katalysatorrecyclings.

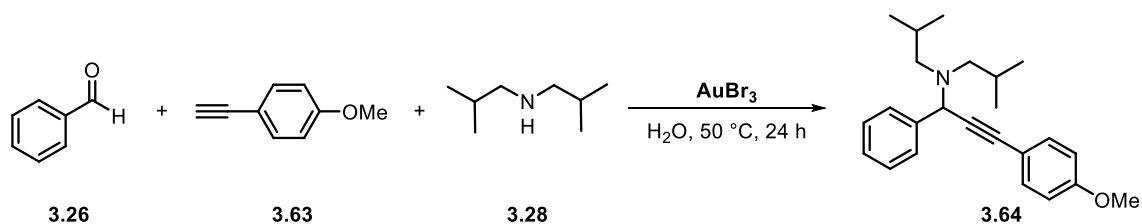


Eintrag	t [h]	Ausbeute [%]
1	24	99
2	48	93
3	72	85
4	96	72

Bei der Durchführung des Katalysatorrecyclings zeigte sich, dass es nach 48 h Reaktionszeit zu einer Verringerung der Ausbeute auf 93% kommt (Eintrag 2), auch nach 72 h bzw. 96 h (Eintrag 3 und 4) verringert sich die Ausbeute an Propargylamin. Es zeigt sich, dass es mit der Zeit zu einem Aktivitätsverlust des Katalysators kommt. Ein erfolgreiches Recycling des in dieser Arbeit dargestellten wasserlöslichen NHC-Gold-Komplexes ist jedoch unter Ausbeuteverlust möglich.

3.3.4 Studien zur enantioselektiven Synthese von Propargylaminen

Neben der Wiederverwendbarkeit des Katalysators wurde auch eine mögliche enantioselektive Synthese unter Verwendung des Gold-Komplexes **AnjaCarb** untersucht. Hierbei wurde zunächst das Propargylamin **3.64** als Racemat unter Verwendung von AuBr₃ als achiraler Katalysator dargestellt (Schema 3.14).



Schema 3.14: Synthese von **3.64** unter Verwendung von AuBr₃.

Anschließend wurde das Produkt mittels chiraler HPLC untersucht. Das hierbei gebildete Racemat diente als Vergleich für das mit dem Glucose-basierten NHC-Gold-Komplex **AnjaCarb** dargestellte Produkt. Abbildung 3.4 zeigt das Chromatogramm der racemischen Verbindung.

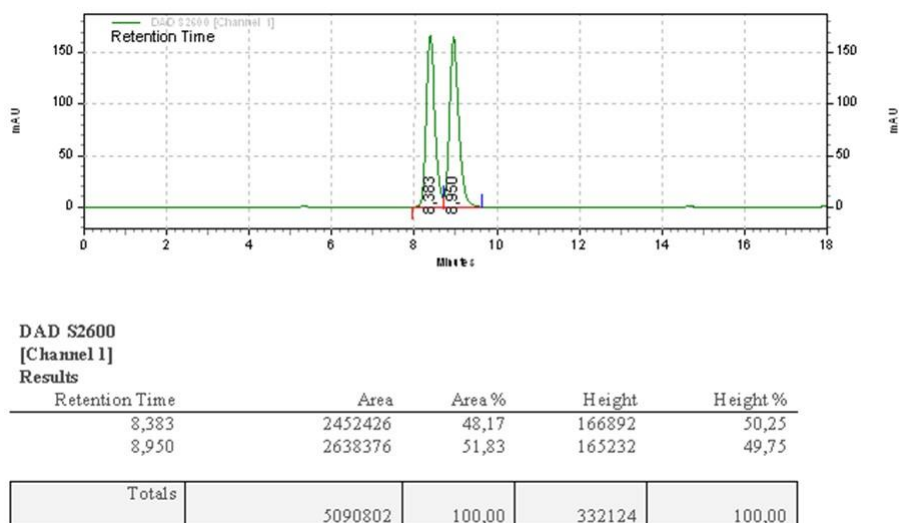
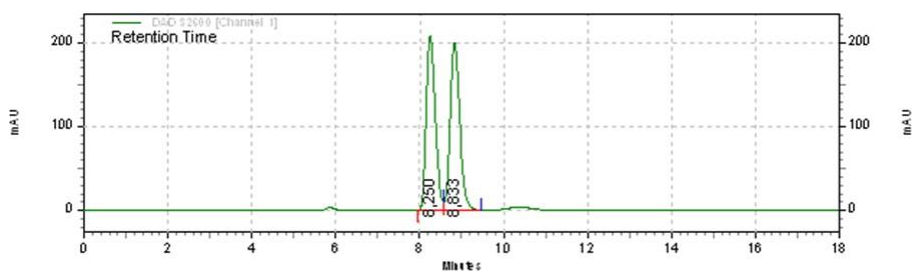


Abbildung 3.4: Chromatogramm des Propargylamins **3.64** unter Verwendung von AuBr₃.

Wie aus der Abbildung zu erkennen ist, wurde das Produkt wie erwartet in einem 50:50 Gemisch der beiden möglichen Enantiomere gebildet. Anschließend wurde das mit dem Katalysator **AnjaCarb** synthetisierte Propargylamin **3.64** mittels HPLC untersucht. Das erhaltene Chromatogramm ist in Abbildung 3.5 dargestellt.



DAD S2600

[Channel 1]

Results

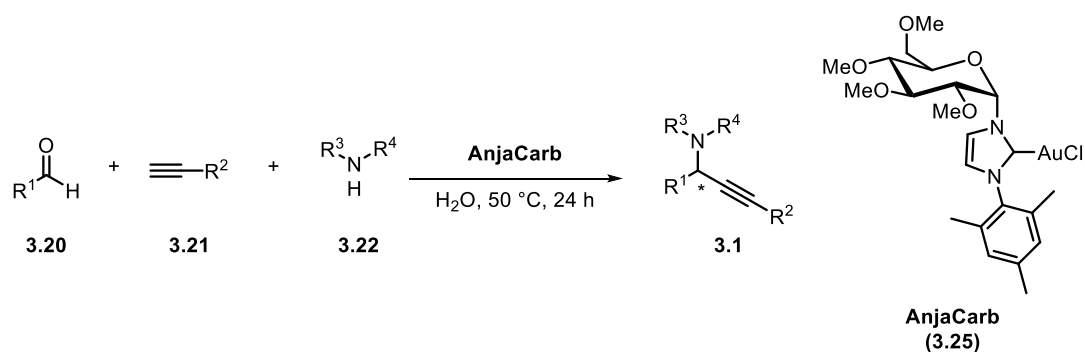
Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
8,250	3061710	49,24	208586	51,17
8,833	3156728	50,76	199063	48,83
Totals	6218438	100,00	407649	100,00

Abbildung 3.5: Chromatogramm des Propargylamins **3.64** unter Verwendung des Katalysators **3.25**.

Der Vergleich der beiden Chromatogramme (Abbildung 3.4 und 3.5) zeigt, dass sich auch unter Verwendung des Katalysators **AnjaCarb** ein Racemat bildet. Dies zeigt, dass unter den hier gewählten Reaktionsbedingungen mit diesem Katalysator keine enantioselektive Synthese möglich ist. Zudem bestätigen die hier gezeigten Ergebnisse, die bereits in der Literatur^[98] beschriebenen Ergebnisse zur Untersuchung einer möglichen enantioselektiven Synthese unter Verwendung Kohlenhydrat-haltiger NHC-Übergangsmetall-Komplexe.

3.4 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieses Projektes wurde die katalytische Aktivität des in Kapitel 2 dargestellten Glucose-basierten NHC-Gold-Komplexes **AnjaCarb** untersucht und seine Anwendbarkeit in der organischen Synthese gezeigt. Hierzu wurde die Gold-katalysierte A³-Kupplung von Aldehyden, Alkinen und Aminen in Wasser zur Synthese von Propargylaminen untersucht.



Schema 3.15: Allgemeine Reaktionsgleichung zur Synthese von Propargylaminen.

Es zeigte sich, dass zunächst einige Optimierungen nötig waren, um die Reaktionsbedingungen auf die Anwendbarkeit des Katalysators zu optimieren. Hierbei wurden vor allem die eingesetzten Äquivalente an Edukten sowie die Reaktionstemperatur optimiert. Zudem konnte gezeigt werden, dass prinzipiell ein Absenken der eingesetzten Katalysatorbeladung von 1 mol-% auf bis zu 0.1 mol-% möglich ist, jedoch zu Ausbeuteverlusten bei der Reaktion führt. In weiteren Untersuchungen war es möglich zu zeigen, dass der in dieser Arbeit synthetisierte Katalysator unter den optimierten Reaktionsbedingungen weitaus bessere Ergebnisse in der Synthese von Propargylaminen liefert, als andere Gold(I)- bzw. Gold(III)-Katalysatoren. Es zeigte sich hierbei besonders, dass die durch den Glucose-Substituenten am NHC-Liganden begünstigte Wasserlöslichkeit des Katalysators einen großen Vorteil in der Durchführung dieser Reaktion bringt. Zudem begünstigt die Stabilität des Katalysators in Wasser die Produktbildung.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, eine Vielzahl verschiedener Aldehyde, Alkine und Amine in der Gold-katalysierten A³-Kupplung umzusetzen. Hierbei konnten besonders bei der Verwendung aromatischer Aldehyde, mit elektronenziehenden Substituenten am Ringsystem, sehr gute Ausbeuten von bis zu 99% erhalten werden. Auch der Einsatz aliphatischer Aldehyde war mit guten bis sehr guten Ausbeuten realisierbar. Einzig der Umsatz mit ungesättigten Aldehyden lieferte nur moderate bis schlechte Ergebnisse. Insgesamt war es jedoch möglich, eine Vielzahl von

verschiedenen Propargylaminen durch Variation der verwendeten Aldehyde zu synthetisieren. Auch eine Variation der eingesetzten Alkine war möglich und konnte mit guten Ausbeuten realisiert werden. Auch hierbei zeigte sich, dass die Verwendung aromatischer Alkine zu besonders hohen Ausbeuten führte. Zudem konnte gezeigt werden, dass auch der Einsatz Silyl-geschützter Alkine in der Reaktion möglich ist. Leider lieferte die Variation der eingesetzten sekundären Amine nur unbefriedigende Ergebnisse, wenn nicht Diisobutylamin oder Piperidin als Amin eingesetzt wurden. Auch der Einsatz von primären Aminen lieferte nur in einem Fall das gewünschte Produkt. Dies zeigt, dass die Reaktion immer noch stark bei der Wahl der eingesetzten Amine limitiert ist. Trotzdem konnte an Hand der durchgeführten Screenings gezeigt werden, dass der Katalysator eine breite Spanne an Edukten zulässt, wodurch eine hohe Produktvielfalt erzeugt werden kann. Diesbezüglich sollte die Reaktion in Zukunft noch weiter untersucht werden, da in dieser Arbeit jeweils nur eine Komponente variiert wurde. So kann die Variation mehrere Edukte gleichzeitig zu einer noch größeren Produktpalette führen.

Des Weiteren wurde in diesem Kapitel die Wiederverwendbarkeit des wasserlöslichen NHC-Gold-Komplexes **AnjaCarb** untersucht. Hierbei zeigte sich, dass es zwar mit der Zeit zu einem Abfall der Reaktivität des Katalysators kommt, trotzdem jedoch noch sehr gute Produktausbeuten auch nach einer Zeitspanne von 4 d erzielt werden können. Besonders im Hinblick auf das Recycling sollte diese Reaktion noch weiter untersucht werden. Hierbei wäre interessant zu sehen, wie viele weitere Katalysezyklen erreicht werden können, bis die Aktivität des Katalysators vollständig abgenommen hat.

Neben dem Katalysatorrecycling wurde die hier dargestellte Reaktion auch genutzt, um eine mögliche enantioselektive Synthese unter Verwendung des NHC-Gold-Komplexes **AnjaCarb** zu untersuchen. Hierfür wurde zunächst ein racemisches Propargylamin unter Verwendung eines achiralen Gold-Salzes hergestellt. Die beiden dargestellten Propargylamine wurden anschließend mittels chiraler HPLC untersucht. Es zeigte sich jedoch, dass auch unter Einsatz des Glucose-basierten Katalysators ein Racemat gebildet wird.

3.5 Experimenteller Teil

3.5.1 Vorbemerkungen

Die Vorbemerkungen zum experimentellen Teil finden sich auf Seite 57 - 59 in Kapitel 2.5.

Folgende Methoden wurden zusätzlich in diesem Kapitel verwendet:

HPLC-Messungen:

Enantiomerenüberschüsse wurden über chirale HPLC mit einem Gerät der Smartline-Reihe der Firma *Knauer* durchgeführt. Als Stationäre Phase wurden eine Cellulose-1-Säule der Firma *Phenomenex* verwendet. Es wurde zunächst ein Lösungsmittelgemisch aus *n*-Heptan/*i*PrOH/Diethylamin = 99:1:0.05 hergestellt. Als Eluent für die Messungen diente eine Mischung aus *n*-Heptan und dem zuvor erzeugten Lösungsmittelgemisch in einem Verhältnis von 90:10. Alle Proben wurden zuvor in *n*-Heptan mit einer Konzentration von 1 mg/mL gelöst und diese Lösung wurde wiederum in einer Konzentration von 0.1 mL/mL in dem zuvor hergestellten Eluentengemisch gelöst. Die Messungen wurden alle bei Raumtemperatur und einem Flow von 0.7 mL/min durchgeführt. Das Einspritzvolumen entsprach 20 µL. Die Detektion der Signale erfolgte bei einer Wellenlänge von 270 nm. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit der Software *Chromgate V 3.1.6*.

3.5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

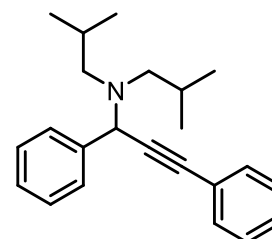
AAV 3.1: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Propargylaminen via A³-Kupplung von Aldehyden, Alkinen und Aminen

Der frisch destillierte Aldehyd (1 eq.), das Alkin (1.5 eq.) und das Amin (0.8 eq.) werden bei RT in H₂O gelöst. Nach Zugabe des Gold-Katalysators (1 mol-% bezogen auf die eingesetzte Menge an Aldehyd) wird die Lösung für 24 h bei 50 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird mit *n*-Pentan (5x 1 mL) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

3.5.3 Arbeitsvorschriften und analytische Daten

***N,N*-Diisobutyl-1,3-diphenylprop-2-in-1-amin (3.29)**

(AW-455)



Gemäß **AAV 3.1** wurden frisch destillierter Benzaldehyd (20 mg, 0.188 mmol, 1 eq.), Phenylacetylen (29 mg, 0.282 mmol, 1.5 eq.) und Diisobutylamin (20 mg, 0.151 mmol, 0.8 eq.) in dest. H₂O (1 mL) gelöst und mit **AnjaCarb** (1.2 mg, 1.9·10⁻³ mmol, 1 mol-%) versetzt. Es wurde für 24 h bei 50 °C gerührt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O = 20:1) wurde **3.29** (40.8 mg, 0.13 mmol, 85%) als gelbliches Öl erhalten.

Die allgemeine Durchführung der A³-Kupplungen aus den Tabellen 3.1 bis 3.4 ist in **AAV 3.1** beschreiben. Die Experimente aus Tabelle 3.1 finden sich unter den Laborjournaleinträgen AW-284, AW-285, AW-294 und AW-295.

Die Experimente aus Tabelle 3.2 sind unter den Laborjournaleinträgen AW-417A und AW-417E zu finden.

Die Experimente aus Tabelle 3.3 sind unter den Laborjournaleinträgen AW-462A bis AW-462C zu finden.

Die Experimente aus Tabelle 3.4 finden sich unter den Laborjournaleinträgen AW-417B und AW-417C, AW-686, AW-747, AW-429B bis AW-429F.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 3:1): 0.77.

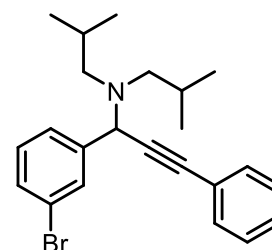
¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.69 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H, Ar-*H*), 7.58-7.55 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.42 - 7.36 (m, 5 H, Ar-*H*), 7.31 – 7.27 (m, 1 H, Ar-*H*), 5.07 (s, 1 H, CHN), 2.47 (dd, *J*₁ = 12.7 Hz, *J*₂ = 4.4 Hz, 2 H, NCH₂), 2.11 (dd, *J*₁ = 12.7 Hz, *J*₂ = 10.3 Hz, 2 H, NCH₂), 1.86 – 1.76 (m, 2 H, CH(CH₃)₂), 0.85 (dd, *J*₁ = 6.8 Hz, *J*₂ = 1 Hz, 12 H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (75 MHz, Aceton-d₆): δ = 140.5, 135.2 (2s, Ar), 132.8, 132.6, 130.3, 130.0, 129.8, 129.6, 129.5, 129.2, 128.8, 128.2 (10d, Ar), 88.6, 86.4 (2s, C \equiv C), 60.6 (t, NCH₂), 57.5 (d, NCH), 27.0 (d, CH(CH₃)₂), 20.5, 20.1 (2q, CH(CH₃)₂).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[146]

1-(3-Bromophenyl)-*N,N*-diisobutyl-3-phenylprop-2-in-1-amin (3.36)

(AW-350)



Gemäß **AAV 3.1** wurden frisch destillierter 3-Brombenzaldehyd (20 mg, 0.11 mmol, 1 eq.), Phenylacetylen (17 mg, 0.16 mmol, 1.5 eq.) und Diisobutylamin (11 mg, 0.088 mmol, 0.8 eq.) in dest. H₂O (1 mL) gelöst. Nach Zugabe von **AnjaCarb** (0.7 mg, 1.1·10⁻³ mmol, 1 mol-%) wurde die Lösung bei 50 °C für 24 h gerührt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O = 20:1) und **3.36** (32.3 mg, 0.080 mmol, 90 %) wurde als braunes Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 3:1): 0.74.

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.85 (s, 1 H, Ar-H), 7.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, Ar-H), 7.58 – 7.56 (m, 2 H, Ar-H), 7.50 – 7.48 (m, 1 H, Ar-H), 7.42 – 7.40 (m, 3 H, Ar-H), 7.31 – 7.34 (m, 1 H, Ar-H), 5.10 (s, 1 H, NCH), 2.48 (dd, *J*₁ = 12.7 Hz, *J*₂ = 4.1 Hz, 2 H, NCH₂), 2.12 – 2.07 (m, 2 H, NCH₂), 1.86 – 1.80 (m, 2 H, CH(CH₃)₂), 0.88 – 0.85 (m, 12 H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (75 MHz, Aceton-d₆): δ = 143.2 (s, Ar), 132.4, 132.2, 131.0, 130.6, 129.3, 129.2, 128.3 (7d, Ar), 123.6, 122.3 (2s, Ar), 88.7, 85.2 (2s, C \equiv C), 60.4 (t, NCH₂), 57.8 (d, NCH), 26.7 (d, CH(CH₃)₂), 21.1, 20.9 (2q, CH(CH₃)₂).

IR: ν_{\max} = 2953 (w), 2926 (w), 2867 (w), 2817 (w), 1670 (w), 1594 (w), 1569 (w), 1489 (w), 1466 (w), 1420 (w), 1387 (w), 1279 (w), 1182 (w), 1089 (w), 1060 (w), 910 (w), 818 (w), 781 (w), 754 (m), 689 (m), 627 (w), 525 (w) cm⁻¹.

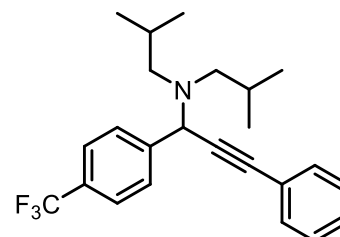
^[146] B. R. Buckley, A. N. Khan, H. Heaney, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3855 – 3858.

ESI-HRMS: m/z: berechnet für C₂₃H₂₉NBr [M+H]⁺: 398.14779; gefunden: 398.14791;

m/z: berechnet für C₂₃H₂₉N⁸¹Br [M+H]⁺: 400.14574; gefunden: 400.14573.

***N,N*-Diisobutyl-3-phenyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-in-1-amin (3.38)**

(AW-424)



Gemäß **AAV 3.1** wurden frisch destillierter 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd (20 mg, 0.11 mmol, 1 eq.), Phenylacetylen (18 mg, 0.17 mmol, 1.5 eq.) und Diisobutylamin (11 mg, 0.088 mmol, 0.8 eq.) in dest. H₂O (1 mL) gelöst, mit **AnjaCarb** (0.7 mg, 1.1 · 10⁻³ mmol, 1 mol-%) versetzt und für 24 h bei 50 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O = 20:1) wurde **3.38** (33.8 mg, 0.087 mmol, 99%) als farbloses Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 5:1): 0.74.

¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.94 – 7.92 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H, Ar-*H*), 7.61 – 7.58 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.43 – 7.40 (m, 3 H, Ar-*H*), 5.17 (s, 1 H, NCH), 2.51 (dd, *J*₁ = 12.7 Hz, *J*₂ = 4 Hz, 2 H, NCH₂), 2.12 – 2.07 (m, 2 H, NCH₂), 1.89 – 1.79 (m, 2 H, CH(CH₃)₂), 0.87 (dd, *J*₁ = 6.5 Hz, *J*₂ = 3.9 Hz, 12 H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (100 MHz, Aceton-d₆): δ = 145.4 (s, Ar), 132.7, 130.4, 129.5, 129.4, 125.8, 125.7 (6d, Ar), 123.9 (s, Ar), 89.3, 85.4 (2s, C≡C), 60.8 (t, NCH₂), 58.3 (d, NCH), 27.0 (d, CH(CH₃)₂), 21.4, 21.1 (2q, CH(CH₃)₂).

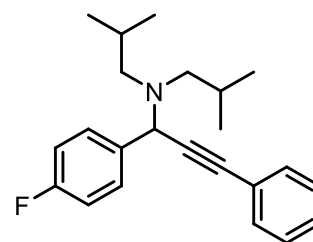
¹⁹F-NMR (565 MHz, Aceton-d₆): δ = -62.8.

IR: ν_{max} = 2955 (w), 2870 (w), 2819 (w), 1619 (w), 1598 (w), 1489 (w), 1464 (w), 1412 (w), 1389 (w), 1365 (w), 1323 (s), 1278 (w), 1162 (m), 1124 (s), 1086 (w), 1066 (m), 1018 (m), 974 (w), 914 (w), 858 (w), 830 (w), 807 (w), 754 (m), 690 (m), 673 (w), 631 (w), 596 (w), 527 (w) cm⁻¹.

ESI-HRMS: m/z: berechnet für C₂₄H₂₉F₃N [M+H]⁺: 388.22466; gefunden: 388.22534.

1-(4-Fluorophenyl)-N,N-diisobutyl-3-phenylprop-2-in-1-amin (3.40)

(AW-LS-35)



Gemäß **AAV 3.1** wurden frisch destillierter 4-Fluorbenzaldehyd (20 mg, 0.161 mmol, 1 eq.), Phenylacetylen (25 mg, 0.242 mmol, 1.5 eq.) und Diisobutylamin (17 mg, 0.129 mmol, 0.8 eq.) in dest. H₂O (1 mL) gelöst und mit **AnjaCarb** (1.0 mg, 1.6·10⁻³ mmol, 1 mol-%) versetzt. Es wurde für 24 h bei 50 °C gerührt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O = 15:1) wurde **3.40** (8.9 mg, 0.026 mmol, 20%) als farbloses Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 3:1): 0.87.

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.72 – 7.69 (m, 2 H, Ar-H), 7.57 – 7.56 (m, 2 H, Ar-H), 7.42 – 7.40 (m, 3 H, Ar-H), 7.17 – 7.13 (m, 2 H, Ar-H), 5.06 (s, 1 H, NCH), 2.46 (dd, *J*₁ = 12.7 Hz, *J*₂ = 4.1 Hz, 2 H, NCH₂), 2.09 – 2.07 (m, 2 H, NCH₂), 1.85 – 1.77 (m, 2 H, CH(CH₃)₂), 0.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 12 H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-d₆): δ = 136.7 (s, Ar), 132.7, 131.5, 129.5, 129.3, 115.5, 115.4 (6d, Ar), 88.8, 86.1 (2s, C≡C), 60.6 (t, NCH₂), 27.0 (d, CH(CH₃)₂), 21.4, 32.1 (2q, CH(CH₃)₂).

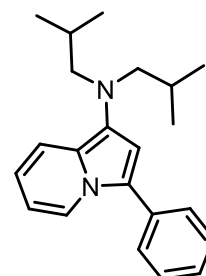
¹⁹F-NMR (377 MHz, Aceton-d₆): δ = -117.1.

IR: ν_{max} = 2953 (w), 2868 (w), 2816 (w), 1602 (w), 1505 (m), 1490 (w), 1463 (w), 1410 (w), 1388 (w), 1364 (w), 1320 (w), 1223 (m), 1155 (w), 1090 (w), 1052 (w), 1016 (w), 974 (w), 913 (w), 853 (w), 819 (w), 786 (w), 754 (m), 690 (m), 637 (w), 585 (w), 524 (w) cm⁻¹.

ESI-HRMS: m/z: berechnet für C₂₃H₂₉NF [M+H]⁺: 338.22785; gefunden: 338.22792.

***N,N*-Diisobutyl-3-phenylindolizin-1-amin (3.43)**

(AW-LS-49)



Nach **AAV 3.1** wurden frisch destillierter Pyridine-2-carbaldehyd (20 mg, 0.187, 1 eq.), Phenylacetylen (29 mg, 0.280 mmol, 1.5 eq.) und Diisobutylamin (19 mg, 0.149 mmol, 0.8 eq.) in dest. H₂O (1 mL) gelöst und mit **AnjaCarb** (1.2 mg, 1.9·10⁻³ mmol, 1 mol-%) versetzt. Es wurde für 24 h bei 50 °C gerührt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O = 50:1) wurde **3.43** (27 mg, 0.084 mmol, 56%) als gelbes Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 3:1): **0.83**.

¹H-NMR (600 MHz, Aceton-d₆): δ = 8.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H, Ar-*H*), 7.60 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H, Ar-*H*), 7.54 (d, *J* = 9 Hz, 1 H, Ar-*H*), 7.48 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, Ar-*H*), 7.34 – 7.32 (m, 1 H, Ar-*H*), 6.89 (s, 1 H, N-C=CH), 6.63 – 6.61 (m, 1 H, Ar-*H*), 6.49 – 6.47 (m, 1 H, Ar-*H*), 2.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 4 H, NCH₂), 1.70 – 1.64 (m, 2 H, CH(CH₃)₂), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 12 H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (150 MHz, Aceton-d₆): δ = 132.6, 129.7 (2s, Ar), 129.0, 127.5, 126.8, 121.7, 117.7, 115.3, 110.77, 108.4 (8d, Ar), 66.1 (t, NCH₂), 26.8 (d, CH(CH₃)₂), 20.3 (q, CH(CH₃)₂).

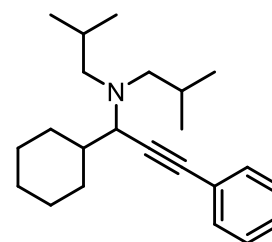
IR: ν_{max} = 2949 (w), 2866 (w), 2801 (w), 1601 (w), 1551 (w), 1512 (w), 1465 (w), 1364 (w), 1344 (w), 1303 (w), 1249 (w), 1173 (w), 1120 (w), 1072 (w), 1003 (w), 983 (w), 920 (w), 821 (w), 739 (m), 723 (w), 697 (m), 661 (w), 588 (w) cm⁻¹.

ESI-HRMS: m/z: berechnet für C₂₂H₂₈N₂ [M]⁺: 320.22525; gefunden: 320.22486;

m/z: berechnet für C₂₂H₂₉N₂ [M+H]⁺: 321.23253; gefunden: 321.23253.

1-Cyclohexyl-N,N-diisobutyl-3-phenylprop-2-yn-1-amin (3.49)

(AW-296)



Gemäß **AAV 3.1** wurden frisch destillierter Cyclohexancarbaldehyd (20 mg, 0.178 mmol, 1 eq.), Phenylacetylen (27 mg, 0.267 mmol, 1.5 eq.) und Diisobutylamin (18 mg, 0.143 mmol, 0.8 eq.) in dest. H₂O (1 mL) gelöst, mit **AnjaCarb** (1.1 mg, 1.8·10⁻³ mmol, 1 mol-%) versetzt und für 16 h bei 50 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O = 20:1) wurde **3.49** (37.6 mg, 0.116 mmol, 86%) als gelbes Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 5:1): 0.80.

¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.44 – 7.42 (m, 2 H, Ar-H), 7.35 – 7.33 (m, 3 H, Ar-H), 3.31 (d, *J* = 10.3 Hz, 1 H, NCH), 2.36 (dd, *J*₁ = 12.8 Hz, *J*₂ = 4 Hz, 2 H, NCH₂), 2.15 (dd, *J*₁ = 12.8 Hz, *J*₂ = 10.4 Hz, 2 H, NCH₂), 1.79 – 1.66 (m, 5 H), 1.59 -1.51 (m, 1 H), 1.34 – 1.18 (m, 4 H), 0.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 6 H, CH₂(CH₃)₂), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 6 H, CH₂(CH₃)₂).

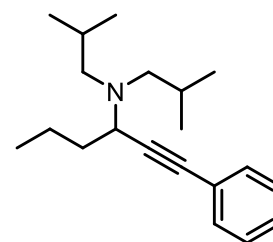
¹³C-NMR (100 MHz, Aceton-d₆): δ = 132.5, 129.4, 128.8 (3d, Ar), 124.8 (s, Ar), 88.6, 86.5 (2s, C≡C), 61.6 (t, NCH₂), 61.3 (d, NCH), 40.8 (d, CHCHN), 32.1, 31.9, 27.5 (3t, CH₂), 27.3 (d, CH(CH₃)₂), 27.1, 26.7 (2t, CH₂), 21.5, 21.3 (2q, CH(CH₃)₂).

IR: ν_{max} = 2927 (m), 2852 (w), 2813 (w), 1598 (w), 1489 (w), 1455 (w), 1364 (w), 1317 (w), 1271 (w), 1219 (w), 1169 (w), 1083 (w), 1049 (w), 985 (w), 913 (w), 890 (w), 854 (w), 822 (w), 754 (m), 690 (m), 635 (w), 616 (w), 526 (w) cm⁻¹.

ESI-HRMS: m/z: berechnet für C₂₃H₃₆N [M+H]⁺: 326.28423; gefunden: 326.28467.

***N,N*-Diisobutyl-1-phenylhex-1-in-3-amin (3.51)**

(AW-460)



Gemäß **AAV 3.1** wurden frisch destillierter Butyraldehyd (20 mg, 0.277 mmol, 1 eq.), Phenylacetylen (43 mg, 0.416 mmol, 1.5 eq.) und Diisobutylamin (27 mg, 0.222 mmol, 0.8 eq.) in dest. H₂O (1 mL) gelöst, mit **AnjaCarb** (1.8 mg, 2.8·10⁻³ mmol, 1 mol-%) versetzt und für 24 h bei 50 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O = 20:1) wurde **3.51** (48.3 mg, 0.169 mmol, 77%) als farbloses Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 3:1): 0.88.

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.43 – 7.41 (m, 2 H, Ar-H), 7.36 – 7.31 (m, 3 H, Ar-H), 3.64 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H, NCH), 2.35 (dd, *J*₁ = 12.9 Hz, *J*₂ = 4.3 Hz, 2 H, NCH₂), 2.16 (dd, *J*₁ = 12.8 Hz, *J*₂ = 10.1 Hz, 2 H, NCH₂), 1.76 – 1.69 (m, 2 H), 1.68 – 1.61 (m, 2 H), 1.59 – 1.51 (m, 2 H), 0.97 – 0.93 (m, 9 H, CH₂CH₃), 0.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 6 H, CH₂CH₃).

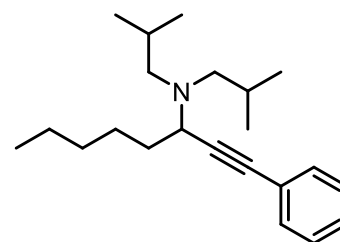
¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-d₆): δ = 132.5, 129.3, 128.8 (3d, Ar), 124.7 (s, Ar), 89.7, 85.0 (2s, C≡C), 61.4 (t, NCH₂), 54.5 (d, NCH), 37.3 (t, CHCH₂), 27.3 (d, CH(CH₃)₂), 21.4, 21.2 (2q, CH(CH₃)₂), 20.7 (t, CH₂CH₃), 14.3 (CH₂CH₃).

IR: ν_{max} = 2953 (m), 2868 (w), 2814 (w), 1598 (w), 1489 (w), 1463 (w), 1384 (w), 1363 (w), 1318 (w), 1278 (w), 1174 (w), 1112 (w), 1073 (w), 1029 (w), 940 (w), 912 (w), 823 (w), 753 (m), 690 (m), 629 (w), 591 (w), 526 (w) cm⁻¹.

ESI-HRMS: m/z: berechnet für C₂₀H₃₂N [M+H]⁺: 286.25293; gefunden: 286.25334.

***N,N*-Diisobutyl-1-phenyloct-1-in-3-amin (3.53)**

(AW-330)



Gemäß **AAV 3.1** wurden frisch destillierter Capronaldehyd (20 mg, 0.1997 mmol, 1 eq.), Phenylacetylen (31 mg, 0.2995 mmol, 1.5 eq.) und Diisobutylamin (21 mg, 0.1597 mmol, 0.8 eq.) in dest. H₂O (1 mL) gelöst und mit **AnjaCarb** (1.3 mg, 2.0·10⁻³ mmol, 1 mol-%) versetzt. Es wurde für 24 h bei 50 °C gerührt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O = 20:1) wurde **3.53** (42.3 mg, 0.1349 mmol, 84%) als farbloses Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 5:1): 0.72.

¹H-NMR (600 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.43 – 7.41 (m, 2 H, Ar-H), 7.34 – 7.32 (m, 3 H, Ar-H), 3.63 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H, NCH), 2.35 (dd, *J*₁ = 12.8 Hz, *J*₂ = 4.3 Hz, 2 H, NCH₂), 2.17 (dd, *J*₁ = 12.8 Hz, *J*₂ = 10.2 Hz, 2 H, NCH₂), 1.76 – 1.63 (m, 4 H), 1.59 – 1.50 (m, 2 H), 1.36 – 1.33 (m, 4 H), 0.95 (d, *J* = 6.5 Hz, 6 H, CH(CH₃)₂), 0.92 – 0.91 (m, 3 H, CH₂CH₃), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 6 H, CH(CH₃)₂).

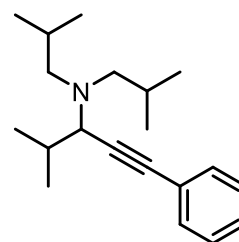
¹³C-NMR (150 MHz, Aceton-d₆): δ = 132.5, 129.4, 128.8 (3d, Ar), 124.7 (s, Ar), 89.8, 85.1 (2s, C≡C), 61.4 (t, NCH₂), 54.8 (d, NCH), 35.1, 32.4 (2t, CH₂), 27.4 (d, CH(CH₃)₂), 27.2, 23.4 (2t, CH₂), 21.4, 21.2 (2q, CH(CH₃)₂), 14.4 (q, CH₂CH₃).

IR: ν_{max} = 2944 (m), 2866 (w), 2814 (w), 1598 (w), 1489 (w), 1463 (w), 1463 (w), 1384 (w), 1364 (w), 1324 (w), 1278 (w), 1170 (w), 1117 (w), 1078 (w), 912 (w), 823 (w), 754 (m), 690 (m), 593 (w), 531 (w) cm⁻¹.

ESI-HRMS: m/z: berechnet für C₂₂H₃₆N [M+H]⁺: 314.28423; gefunden: 314.28423.

***N,N*-Diisobutyl-4-methyl-1-phenylpent-1-in-3-amin (3.55)**

(AW-314)



Gemäß **AAV 3.1** wurden frisch destillierter Isobutyraldehyd (20 mg, 0.277 mmol, 1 eq.), Phenylacetylen (42 mg, 0.416 mmol, 1.5 eq.) und Diisobutylamin (29 mg, 0.222 mmol, 0.8 eq.) in dest. H₂O (1 mL) gelöst, mit **AnjaCarb** (1.8 mg, 2.8·10⁻³ mmol, 1 mol-%) versetzt und für 24 h bei 50 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O = 20:1) wurde **3.55** (50.3 mg, 0.176 mmol, 79%) als gelbes Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 5:1): 0.72.

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.44 – 7.42 (m, 2 H, Ar-H), 7.36 – 7.31 (m, 3 H, Ar-H), 3.17 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H, NCH), 2.35 (dd, *J*₁ = 12.8 Hz, *J*₂ = 4 Hz, 2 H, NCH₂), 2.14 (dd, *J*₁ = 12.8 Hz, *J*₂ = 10.4 Hz, 2 H, NCH₂), 1.87 – 1.81 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 1.80 – 1.71 (m, 2 H, CH(CH₃)₂), 1.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.09 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 6 H, CH(CH₃)₂), 0.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂).

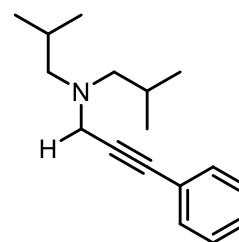
¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-d₆): δ = 132.5, 129.4, 128.7 (3d, Ar), 124.7 (s, Ar), 88.8, 86.2 (2s, C≡C), 62.7 (t, NCH₂), 61.5 (d, NCH), 31.6 (d, CH(CH₃)₂), 27.2 (d, CH(CH₃)₂), 21.5, 21.3 (2q, CH(CH₃)₂), 20.8 (q, CH(CH₃)₂).

IR: ν_{max} = 2952 (m), 2868 (w), 2814 (w), 1598 (w), 1489 (w), 1464 (w), 1384 (w), 1365 (w), 1326 (w), 1268 (w), 1174 (w), 1079 (w), 1057 (w), 989 (w), 918 (w), 865 (w), 816 (w), 753 (m), 690 (m), 637 (w), 556 (w), 524 (w) cm⁻¹.

ESI-HRMS: *m/z*: berechnet für C₂₀H₃₂N [M+H]⁺: 286.25293; gefunden: 286.25336.

***N,N*-Diisobutyl-3-phenylprop-2-in-1-amin (3.57)**

(AW-465)



Gemäß **AAV 3.1** wurden Formaldehyd (20 mg, 35%ig in H₂O, 0.666 mmol, 1 eq.), Phenylacetylen (102 mg, 0.999 mmol, 1.5 eq.) und Diisobutylamin (68 mg, 0.533 mmol, 0.8 eq.) in dest. H₂O (1 mL) gelöst und mit **AnjaCarb** (4.2 mg, 6.6·10⁻³ mmol, 1 mol-%) versetzt. Es wurde für 24 h bei 50 °C gerührt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O = 20:1) wurde **3.57** (78.1 mg, 0.321 mmol, 61%) als farbloses Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.93.

¹H-NMR (600 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.43 – 7.42 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.36 – 7.34 (m, 3 H, Ar-*H*), 3.57 (s, 2 H, NCH₂), 2.29 (d, *J* = 7.3 Hz, 4 H, CH₂CH), 1.80 – 1.73 (m, 2 H, CH(CH₃)₂), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 12 H, CH(CH₃)₂).

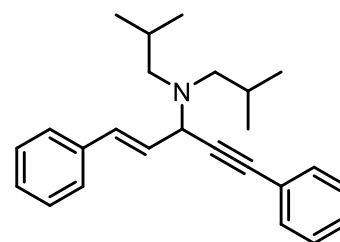
¹³C-NMR (150 MHz, Aceton-d₆): δ = 132.4, 129.4, 128.9 (3d, Ar), 124.6 (s, Ar), 86.1, 85.4 (2s, C≡C), 63.6 (t, CH₂CH), 43.9 (t, NCH₂), 27.0 (d, CH(CH₃)₂), 21.1 (q, CH(CH₃)₂).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[147]

^[147] H. Nakamura, M. Ishikura, T. Sugiishi, T. Kamakura, J.-F. Biellmann, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1471 – 1477.

(E)-N,N-Diisobutyl-1,5-diphenylpent-1-en-4-in-3-amin (3.60)

(AW-297)



Gemäß **AAV 3.1** wurden frisch destillierter Zimtaldehyd (20 mg, 0.151 mmol, 1 eq.), Phenylacetylen (23 mg, 0.227 mmol, 1.5 eq.) und Diisobutylamin (16 mg, 0.121 mmol, 0.8 eq.) in dest. H₂O (1 mL) gelöst. Nach Zugabe von **AnjaCarb** (1.0 mg, 1.5 · 10⁻³ mmol, 1 mol-%) wurde die Lösung bei 50 °C für 24 h gerührt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O = 20:1) und **3.60** (10.1 mg, 0.029 mmol, 25 %) wurde als gelbes Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 5:1): 0.83.

¹H-NMR (700 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.54 – 7.53 (m, 2 H, Ar-H), 7.50 (d, *J* = 7.4 Hz, 2 H, Ar-H), 7.41 – 7.38 (m, 3 H, Ar-H), 7.36 – 7.33 (m, 2 H, Ar-H), 7.27 – 7.25 (m, 1 H, Ar-H), 6.94 (dd, *J*₁ = 16 Hz, *J*₂ = 1.7 Hz, 1 H, HC=CH), 6.35 (dd, *J*₁ = 16 Hz, *J*₂ = 4.7 Hz, 1 H, HC=CH), 4.61 (dd, *J*₁ = 4.6 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, NCH), 2.43 (dd, *J*₁ = 12.8 Hz, *J*₂ = 4.8 Hz, 2 H, NCH₂), 2.25 (dd, *J*₁ = 12.8 Hz, *J*₂ = 9.8 Hz, 2 H, NCH₂), 1.82 – 1.78 (m, 2 H, CH(CH₃)₂), 0.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 6 H, CH(CH₃)₂), 0.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 6 H, CH(CH₃)₂).

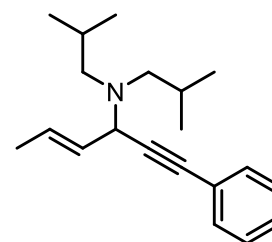
¹³C-NMR (176 MHz, Aceton-d₆): δ = 137.9 (s, Ar), 132.7, 132.7 (2d, HC=CH), 130.2, 129.6, 129.5, 129.2, 128.5, 127.4 (6d, Ar), 124.3 (s, Ar), 87.9, 86.8 (2s, C≡C), 61.2 (t, NCH₂), 56.6 (d, NCH), 27.4 (d, CH(CH₃)₂), 21.4, 21.2 (2q, CH(CH₃)₂).

IR: ν_{max} = 3028 (w), 2951 (m), 2867 (w), 2815 (w), 1598 (w), 1490 (w), 1461 (w), 1386 (w), 1364 (w), 1311 (w), 1165 (w), 1091 (w), 1054 (w), 967 (w), 913 (w), 812 (w), 754 (m), 726 (w), 690 (m), 632 (w), 566 (w), 524 (w).

ESI-HRMS: *m/z*: berechnet für C₂₅H₃₂N [M+H]⁺: 346.25293; gefunden: 346.25372.

(E)-N,N-Diisobutyl-1-phenylhex-4-en-1-in-3-amin (3.62)

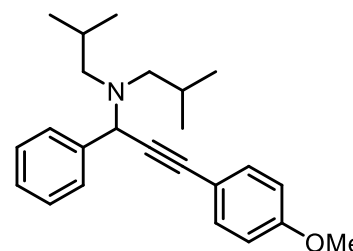
(AW-312)



Gemäß **AAV 3.1** wurden frisch destillierter Crotonaldehyd (20 mg, 0.285 mmol, 1 eq.), Phenylacetylen (42 mg, 0.428 mmol, 1.5 eq.) und Diisobutylamin (30 mg, 0.228 mmol, 0.8 eq.) in dest. H₂O (1 mL) gelöst und mit **AnjaCarb** (1.8 mg, 2.8·10⁻³ mmol, 1 mol-%) versetzt. Es wurde für 24 h bei 50 °C gerührt. Die NMR-spektroskopische Analyse zeigte keine Produktbildung.

N,N-Diisobutyl-3-(4-methoxyphenyl)-1-phenylprop-2-in-1-amin (3.64)

(AW-441)



Gemäß **AAV 3.1** wurden frisch destillierter Benzaldehyd (20 mg, 0.188 mmol, 1 eq.), 4-Ethynylanisol (37 mg, 0.282 mmol, 1.5 eq.) und Diisobutylamin (20 mg, 0.151 mmol, 0.8 eq.) in dest. H₂O (1 mL) gelöst und mit **AnjaCarb** (1.2 mg, 1.9·10⁻³ mmol, 1 mol-%) versetzt. Es wurde für 24 h bei 50 °C gerührt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O = 20:1) wurde **3.64** (52.0 mg, 0.148 mmol, 99%) als gelbliches Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 5:1): 0.63.

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.69 – 7.67 (m, 2 H, Ar-H), 7.51 – 7.48 (m, 2 H, Ar-H), 7.38 – 7.35 (m, 2 H, Ar-H), 7.30 – 7.27 (m, 1 H, Ar-H), 6.96 – 6.94 (m, 2 H, Ar-H), 5.03 (s, 1 H, NCH), 3.83 (s, 3 H, OCH₃), 2.45 (dd, *J*₁ = 12.7 Hz, *J*₂ = 4.2 Hz, 2 H, NCH₂), 2.11 – 2.07 (m, 2 H, NCH₂), 1.84 – 1.75 (m, 2 H, CH(CH₃)₂), 0.84 (dd, *J*₁ = 6.6 Hz, *J*₂ = 2.6 Hz, 12 H, CH(CH₃)₂).

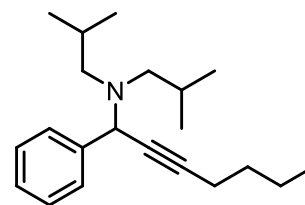
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 160.7, 140.7$ (2s, Ar), 134.0, 129.6, 128.7, 128.2 (4d, Ar), 116.2 (s, Ar), 115.0 (d, Ar), 88.5, 84.6 (2s, $\text{C}\equiv\text{C}$), 60.6 (t, NCH_2), 58.4 (d, NCH), 55.7 (q, OCH_3), 27.0 (d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 21.4, 21.1 (2q, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

IR: $\nu_{\text{max}} = 2952$ (w), 2868 (w), 2819 (w), 1606 (w), 1508 (m), 1461 (w), 1387 (w), 1364 (w), 1323 (w), 1289 (w), 1246 (s), 1172 (w), 1090 (w), 1034 (m), 973 (w), 830 (m), 744 (w), 701 (w), 615 (w), 534 (w) cm^{-1} .

ESI-HRMS: m/z: berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{ON}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 350.24784; gefunden: 350.24846.

***N,N*-Diisobutyl-1-phenylhept-2-in-1-amin (3.66)**

(AW-458)



Gemäß **AAV 3.1** wurden frisch destillierter Benzaldehyd (20 mg, 0.188 mmol, 1 eq.), 1-Hexin (23 mg, 0.282 mmol, 1.5 eq.) und Diisobutylamin (20 mg, 0.151 mmol, 0.8 eq.) in dest. H_2O (1 mL) gelöst und mit **AnjaCarb** (1.2 mg, $1.9 \cdot 10^{-3}$ mmol, 1 mol-%) versetzt. Es wurde für 24 h bei 50 °C gerührt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/ Et_2O = 20:1) wurde **3.66** (8.8 mg, 0.029 mmol, 20%) als gelbliches Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/ EtOAc = 3:1): 0.79.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 7.61 - 7.60$ (m, 2 H, Ar-*H*), 7.34 – 7.31 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.26 – 7.24 (m, 1 H, Ar-*H*), 4.79 (s, 1 H, NCH), 2.28 -2.33 (m, 4 H, NCH_2), 1.99 (dd, $J_1 = 12.7$ Hz, $J_2 = 10.3$ Hz, 2 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.75 – 1.72 (m, 2 H), 1.59 – 1.50 (m, 4 H), 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 0.82 (d, $J = 6.7$ Hz, 12 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

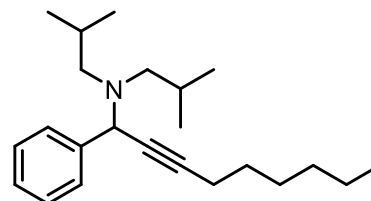
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 141.2$ (s, Ar), 129.7, 128.6, 128.0 (3d, Ar), 88.6, 76.2 (2s, $\text{C}\equiv\text{C}$), 60.6 (t, NCH_2), 58.0 (d, NCH), 32.1 (t, CH_2), 27.0 (d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.7 (t, CH_2), 21.4, 21.1 (2q, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.9 (t, CH_2), 13.9 (q, CH_2CH_3).

IR: $\nu_{\text{max}} = 2953$ (m), 2931 (m), 2868 (w), 2816 (w), 1492 (w), 1460 (w), 1385 (w), 1364 (w), 1324 (w), 1168 (w), 1089 (w), 1051 (w), 924 (w), 735 (w), 697 (m), 623 (w) cm^{-1} .

ESI-HRMS: m/z: berechnet für C₂₁H₃₄N [M+H]⁺: 300.26858; gefunden: 300.26895.

***N,N*-Diisobutyl-1-phenylnon-2-in-1-amin (3.68)**

(AW-423)



Gemäß **AAV 3.1** wurden frisch destillierter Benzaldehyd (20 mg, 0.188 mmol, 1 eq.), 1-Octin (39 mg, 0.282 mmol, 1.5 eq.) und Diisobutylamin (20 mg, 0.151 mmol, 0.8 eq.) in dest. H₂O (1 mL) gelöst und mit **AnjaCarb** (1.2 mg, 1.9·10⁻³ mmol, 1 mol-%) versetzt. Es wurde für 24 h bei 50 °C gerührt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O = 20:1) wurde **3.68** (28.9 mg, 0.088 mmol, 59%) als gelbliches Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 5:1): 0.89.

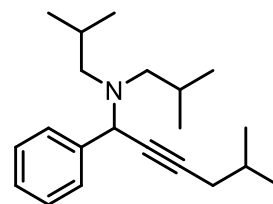
¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H, Ar-*H*), 7.36 – 7.29 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.26 – 7.23 (m, 1H, Ar-*H*), 4.79 (s, 1 H, NCH), 2.39 – 2.33 (m, 4H, NCH₂), 2.29 – 2.18 (m, 2 H), 2.02 – 1.97 (m, 2 H, CH(CH₃)₂), 1.79 – 1.70 (m, 2 H), 1.62 – 1.46 (m, 6 H), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₂CH₃), 0.82 (d, *J* = 6.7 Hz, 12 H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (100 MHz, Aceton-d₆): δ = 141.2 (s, Ar), 129.7, 128.6, 128.0 (3d, Ar), 88.7, 76.3 (2s, C≡C), 60.6 (t, NCH₂), 58.0 (d, NCH), 32.2, 30.0, 29.3 (3t, CH₂), 27.0 (d, CH(CH₃)₂), 23.4 (t, CH₂), 21.5, 21.1 (2q, CH(CH₃)₂), 19.2 (t, CH₂), 14.4 (q, CH₂CH₃).

IR: ν_{max} = 2952 (w), 2928 (w), 2863 (w), 2816 (w), 1492 (w), 1460 (w), 1385 (w), 1364 (w), 1324 (w), 1271 (w), 1168 (w), 1089 (w), 1051 (w), 1029 (w), 923 (w), 822 (w), 733 (w), 698 (w), 623 (w) cm⁻¹.

***N,N*-Diisobutyl-5-methyl-1-phenylhex-2-yn-1-amin (3.70)**

(AW-418)



Gemäß AAV 3.1 wurden frisch destillierter Benzaldehyd (20 mg, 0.188 mmol, 1 eq.), 4-Methyl-1-pentin (43 mg, 0.282 mmol, 1.5 eq.) und Diisobutylamin (20 mg, 0.151 mmol, 0.8 eq.) in dest. H₂O (1 mL) gelöst, mit **AnjaCarb** (1.8 mg, 2.8·10⁻³ mmol, 1 mol-%) versetzt und für 24 h bei 50 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O = 20:1) wurde **3.70** (6.9 mg, 0.023 mmol, 15%) als gelbes Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 5:1): 0.82.

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H, Ar-*H*), 7.35 – 7.32 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.26 – 7.24 (m, 1 H, Ar-*H*), 4.81 (s, 1 H, NCH), 2.36 (dd, *J*₁ = 12.7 Hz, *J*₂ = 4.1 Hz, 2 H, NCH₂), 2.27 (dd, *J*₁ = 6.4 Hz, *J*₂ = 2.1 Hz, 2 H, NCH₂), 1.99 (dd, *J*₁ = 12.8 Hz, *J*₂ = 10.4 Hz, 2 H, C≡C-CH₂), 1.92 – 1.85 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 1.78 – 1.71 (m, 2 H, CH(CH₃)₂), 1.05 (dd, *J*₁ = 6.7 Hz, *J*₂ = 0.9 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 0.82 (d, *J* = 6.7 Hz, 12 H, CH(CH₃)₂).

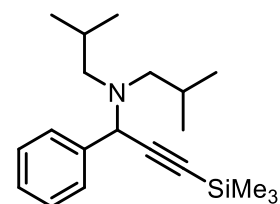
¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-d₆): δ = 141.2 (s, Ar), 129.6, 128.6, 128.0 (3d, Ar), 87.4, 77.1 (2s, C≡C), 60.6 (t, NCH₂), 58.0 (d, NCH), 29.2 (t, C≡C-CH₂), 28.4, 26.9 (2d, CH(CH₃)₂), 22.3, 21.4, 21.1 (3q, CH(CH₃)₂).

IR: ν_{max} = 2954 (w), 2927 (w), 2868 (w), 1461 (w), 1385 (w), 1271 (w), 1089 (w), 1052 (w), 736 (w), 698 (w) cm⁻¹.

ESI-HRMS: m/z: berechnet für C₂₁H₃₄N [M+H]⁺: 300.26858; gefunden: 300.26867.

***N,N*-Diisobutyl-1-phenyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-in-1-amin (3.72)**

(AW-338)



Gemäß **AAV 3.1** wurden frisch destillierter Benzaldehyd (20 mg, 0.188 mmol, 1 eq.), Ethynyltrimethylsilan (28 mg, 0.282 mmol, 1.5 eq.) und Diisobutylamin (20 mg, 0.151 mmol, 0.8 eq.) in dest. H₂O (1 mL) gelöst, mit **AnjaCarb** (1.8 mg, 2.8·10⁻³ mmol, 1 mol-%) versetzt und für 24 h bei 50 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O = 20:1) wurde **3.72** (9.1 mg, 0.029 mmol, 19%) als braunes Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 5:1): 0.74.

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.61 – 7.59 (m, 2 H, Ar-H), 7.37 – 7.33 (m, 2 H, Ar-H), 7.29 – 7.26 (m, 1 H, Ar-H), 4.83 (s, 1 H, NCH), 2.37 – 2.33 (m, 2 H, NCH₂), 2.03 – 1.98 (m, 2 H, NCH₂), 1.80 – 1.71 (m, 2 H, CH(CH₃)₂), 0.83 – 0.81 (m, 12H, CH(CH₃)₂), 0.24 (s, 6 H, SiCH₃).

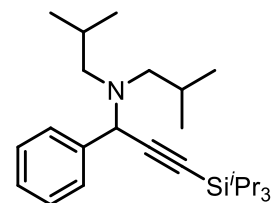
¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-d₆): δ = 140.2 (s, Ar), 129.6, 128.7, 128.2 (3d, Ar), 102.9, 92.6 (2s, C≡C), 60.5 (t, NCH₂), 58.6 (d, NCH), 26.9 (d, CH(CH₃)₂), 21.4, 21.0 (2q, CH(CH₃)₂), 0.43 (q, Si(CH₃)₃).

IR: ν_{max} = 2954 (w), 2869 (w), 2817 (w), 2162 (w), 1493 (w), 1460 (w), 1388 (w), 1365 (w), 1250 (w), 1090 (w), 1053 (w), 999 (w), 845 (w), 759 (w), 742 (w), 699 (w), 631 (w) cm⁻¹.

ESI-HRMS: m/z: berechnet für C₂₀H₃₄NSi [M+H]⁺: 316.24550; gefunden: 316.24565.

***N,N*-Diisobutyl-1-phenyl-3-(triisopropylsilyl)prop-2-in-1-amin (3.74)**

(AW-420)



Gemäß **AAV 3.1** wurden frisch destillierter Benzaldehyd (10 mg, 0.094 mmol, 1 eq.), Ethynyltriisopropylsilan (26 mg, 0.141 mmol, 1.5 eq.) und Diisobutylamin (10 mg, 0.076 mmol, 0.8 eq.) in dest. H₂O (1 mL) gelöst, mit **AnjaCarb** (1.8 mg, 2.8·10⁻³ mmol, 1 mol-%) versetzt und für 24 h bei

50 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O = 20:1) wurde **3.74** (7.2 mg, 0.018 mmol, 24%) als neon-grünes Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 5:1): 0.90.

¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H, Ar-*H*), 7.38 – 7.34 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.29 – 7.26 (m, 1 H, Ar-*H*), 4.92 (s, 1 H, NCH), 2.42 (dd, *J*₁ = 12.6 Hz, *J*₂ = 4 Hz, 2H, NCH₂), 2.08 – 2.07 (m, 2 H, NCH₂), 1.81 – 1.73 (m, 2 H, CH(CH₃)₂), 1.16 (s, 18 H, SiCH(CH₃)₃), 1.11 – 1.09 (m, 3 H, SiCH(CH₃)₃), 0.84 (dd, *J*₁ = 6.5 Hz, *J*₂ = 3.7 Hz, 12 H, CH(CH₃)₂).

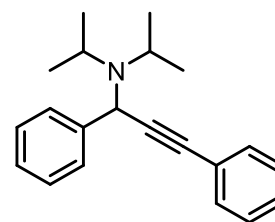
¹³C-NMR (100 MHz, Aceton-d₆): δ = 140.4 (s, Ar), 129.6, 128.8, 128.3 (3d, Ar), 104.8, 88.5 (2s, C≡C), 60.7 (t, NCH₂), 58.7 (d, NCH), 26.9 (d, CH(CH₃)₂), 21.4, 21.0 (2q, CH(CH₃)₂), 19.2 (q, SiCH(CH₃)₃), 18.9 (d, SiCH(CH₃)₃).

IR: ν_{max} = 2945 (m), 2865 (m), 2159 (w), 1492 (w), 1461 (w), 1386 (w), 1365 (w), 1322 (w), 1266 (w), 1089 (w), 1054 (w), 998 (m), 882 (m), 744 (w), 704 (m), 669 (m), 613 (w), 505 (w) cm⁻¹.

ESI-HRMS: *m/z*: berechnet für C₂₆H₄₆NSi [M+H]⁺: 400.33940; gefunden: 400.33852.

***N,N*-Diisopropyl-1,3-diphenylprop-2-in-1-amin (3.76)**

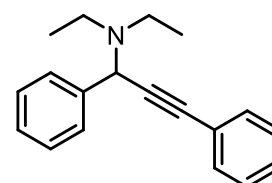
(AW-290)



Gemäß **AAV 3.1** wurden frisch destillierter Benzaldehyd (20 mg, 0.188 mmol, 1 eq.), Phenylacetylen (29 mg, 0.282 mmol, 1.5 eq.) und Diisopropylamin (15 mg, 0.151 mmol, 0.8 eq.) in dest. H₂O (1 mL) gelöst und mit **AnjaCarb** (1.2 mg, 1.9·10⁻³ mmol, 1 mol-%) versetzt. Es wurde für 24 h bei 50 °C gerührt. Die NMR-spektroskopische Analyse zeigte keine Produktbildung.

***N,N*-Diethyl-1,3-diphenylprop-2-in-1-amin (3.78)**

(AW-307)



Gemäß **AAV 3.1** wurden frisch destillierter Benzaldehyd (20 mg, 0.188 mmol, 1 eq.), Phenylacetylen (29 mg, 0.282 mmol, 1.5 eq.) und Diethylamin (11 mg, 0.151 mmol, 0.8 eq.) in dest. H₂O (1 mL) gelöst und mit **AnjaCarb** (1.2 mg, 1.9·10⁻³ mmol, 1 mol-%) versetzt. Es wurde für 24 h bei 50 °C gerührt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O = 20:1) wurde **3.78** (5.5 mg, 0.021 mmol, 14%) als gelbliches Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.94.

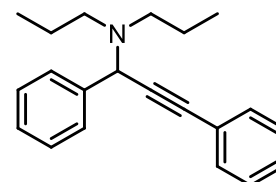
¹H-NMR (600 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.70 – 7.69 (m, 2 H, Ar-H), 7.55 – 7.53 (m, 2 H, Ar-H), 7.40 – 7.36 (m, 5H, Ar-H), 7.30 – 7.28 (m, 1 H, Ar-H), 5.10 (s, 1 H, NCH), 2.67 – 2.61 (m, 2 H, NCH₂), 2.57 – 2.52 (m, 2 H, NCH₂), 1.06 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, CH₂CH₃).

¹³C-NMR (150 MHz, Aceton-d₆): δ = 141.0 (s, Ar), 132.6, 129.5, 129.2, 129.1, 129.0, 128.2 (6d, Ar), 124.3 (s, Ar), 88.3, 86.9 (2s, C≡C), 57.8 (d, NCH), 45.3 (t, NCH₂), 14.1 (q, CH₂CH₃).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[148]

1,3-Diphenyl-*N,N*-dipropylprop-2-in-1-amin (3.80)

(AW-308)



Gemäß **AAV 3.1** wurden frisch destillierter Benzaldehyd (20 mg, 0.188 mmol, 1 eq.), Phenylacetylen (29 mg, 0.282 mmol, 1.5 eq.) und Dipropylamin (15 mg, 0.151 mmol, 0.8 eq.) in dest. H₂O (1 mL) gelöst und mit **AnjaCarb** (1.2 mg, 1.9·10⁻³ mmol, 1 mol-%) versetzt. Es wurde für 24 h bei 50 °C gerührt und

^[148] H. Zhang, P. Zhang, M. Jiang, H. Yang, H. Fu, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1016 – 1019.

nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O = 20:1) wurde **3.80** (4.4 mg, 0.015 mmol, 10%) als gelbes Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.97.

¹H-NMR (600 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.70–7.69 (m, 2 H, Ar-H), 7.56–7.54 (m, 2 H, Ar-H), 7.40–7.36 (m, 5 H, Ar-H), 7.30–7.28 (m, 1 H, Ar-H), 5.07 (s, 1 H, NCH), 2.56–2.52 (m, 2 H, NCH₂), 2.48–2.43 (m, 2 H, NCH₂), 1.55–1.44 (m, 4 H, CH₂CH₃), 0.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 6 H, CH₂CH₃).

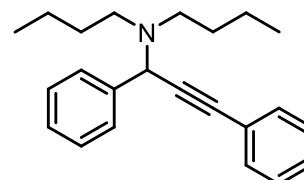
¹³C-NMR (150 MHz, Aceton-d₆): δ = 140.9 (s, Ar), 132.6, 129.5, 129.3, 129.2, 128.9, 128.2 (6d, Ar), 124.3 (s, Ar), 88.4, 86.8 (2s, C≡C), 58.3 (d, NCH), 53.7, 22.1 (2t, CH₂), 12.2 (q, CH₂CH₃).

IR: ν_{max} = 2958 (w), 2931 (w), 2870 (w), 2817 (w), 1599 (w), 1489 (w), 1452 (w), 1381 (w), 1323 (w), 1273 (w), 1170 (w), 1065 (w), 1027 (w), 968 (w), 914 (w), 754 (s), 722 (m), 691 (s), 623 (w), 527 (w) cm⁻¹.

ESI-HRMS: m/z: berechnet für C₂₁H₂₆N [M+H]⁺: 292.20598; gefunden: 292.20612.

***N*-Butyl-*N*-(1,3-diphenylprop-2-in-1-yl)butan-1-amin (3.82)**

(AW-309)



Gemäß **AAV 3.1** wurden frisch destillierter Benzaldehyd (20 mg, 0.188 mmol, 1 eq.), Phenylacetylen (29 mg, 0.282 mmol, 1.5 eq.) und Dibutylamin (19 mg, 0.151 mmol, 0.8 eq.) in dest. H₂O (1 mL) gelöst und mit **AnjaCarb** (1.2 mg, 1.9·10⁻³ mmol, 1 mol-%) versetzt. Es wurde für 24 h bei 50 °C gerührt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O = 20:1) wurde **3.82** (3.8 mg, 0.012 mmol, 8%) als gelbes Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.91.

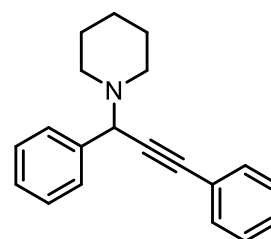
¹H-NMR (600 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.70–7.68 (m, 2 H, Ar-H), 7.56–7.55 (m, 2 H, Ar-H), 7.42–7.36 (m, 5 H, Ar-H), 7.30–7.28 (m, 1 H, Ar-H), 5.09 (s, 1 H, NCH), 2.54 (t, *J* = 6.7 Hz, 4 H, NCH₂), 1.51–1.45 (m, 4 H), 1.42–1.34 (m, 2 H), 1.29–1.22 (m, 2 H), 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 6 H, CH₂CH₃).

¹³C-NMR (150 MHz, Aceton-d₆): δ = 140.9 (s, Ar), 132.6, 129.5, 129.3, 129.2, 128.9, 128.2 (6d, Ar), 124.3 (s, Ar), 88.5, 86.7 (2s, C \equiv C), 58.2 (d, NCH), 51.3, 31.2, 21.1 (3t, CH₂), 14.3 (q, CH₂CH₃).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[149]

1-(1,3-Diphenylprop-2-in-1-yl)piperidin (3.84)

(AW-287)



Gemäß **AAV 3.1** wurden frisch destillierter Benzaldehyd (25 mg, 0.236 mmol, 1 eq.), Phenylacetylen (36 mg, 0.354 mmol, 1.5 eq.) und Piperidin (16 mg, 0.188 mmol, 0.8 eq.) in dest. H₂O (1 mL) gelöst und mit **AnjaCarb** (1.2 mg, 1.9·10⁻³ mmol, 1 mol-%) versetzt. Es wurde für 24 h bei 50 °C gerührt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O = 20:1) wurde **3.84** (45.3 mg, 0.164, 87%) als gelbes Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 10:1): 0.50.

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.66 – 7.64 (m, 2 H, Ar-H), 7.56 – 7.54 (m, 2 H, Ar-H), 7.42 – 7.36 (m, 5 H, Ar-H), 7.31 – 7.28 (m, 1 H, Ar-H), 4.88 (s, 1 H, NCH), 2.58 – 2.53 (m, 4 H), 1.63 – 1.51 (m, 4 H), 1.45 – 1.41 (m, 2 H).

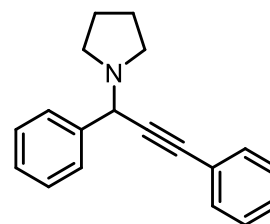
¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-d₆): δ = 139.9 (s, Ar), 132.6, 129.5, 129.2, 129.1, 129.0, 128.3 (6d, Ar), 124.2 (s, Ar), 88.9, 86.6 (2s, C \equiv C), 62.8 (d, NCH), 27.0, 25.3 (2t, CH₂).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[140]

^[149] G. Bosica, J. Gabarretta, *RCS Adv.* **2015**, 5, 46074 – 46087.

1-(1,3-Diphenylprop-2-in-1-yl)pyrrolidin (3.86)

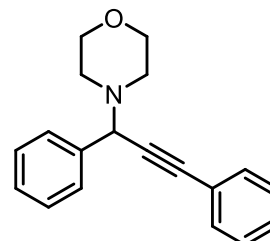
(AW-336)



Gemäß **AAV 3.1** wurden frisch destillierter Benzaldehyd (20 mg, 0.188 mmol, 1 eq.), Phenylacetylen (29 mg, 0.282 mmol, 1.5 eq.) und Pyrrolidin (11 mg, 0.151 mmol, 0.8 eq.) in dest. H₂O (1 mL) gelöst und mit **AnjaCarb** (1.2 mg, $1.9 \cdot 10^{-3}$ mmol, 1 mol-%) versetzt. Es wurde für 24 h bei 50 °C gerührt. Die NMR-spektroskopische Analyse zeigte keine Produktbildung.

4-(1,3-Diphenylprop-2-in-1-yl)morpholin (3.88)

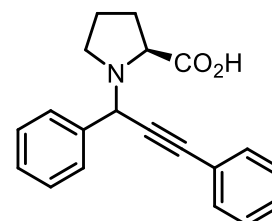
(AW-311)



Gemäß **AAV 3.1** wurden frisch destillierter Benzaldehyd (20 mg, 0.188 mmol, 1 eq.), Phenylacetylen (29 mg, 0.282 mmol, 1.5 eq.) und Morpholin (13 mg, 0.151 mmol, 0.8 eq.) in dest. H₂O (1 mL) gelöst und mit **AnjaCarb** (1.2 mg, $1.9 \cdot 10^{-3}$ mmol, 1 mol-%) versetzt. Es wurde für 24 h bei 50 °C gerührt. Die NMR-spektroskopische Analyse zeigte keine Produktbildung.

(1,3-Diphenylprop-2-in-1-yl)-L -prolin (3.90)

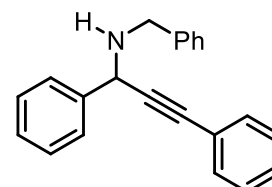
(AW-310)



Gemäß **AAV 3.1** wurden frisch destillierter Benzaldehyd (20 mg, 0.188 mmol, 1 eq.), Phenylacetylen (29 mg, 0.282 mmol, 1.5 eq.) und L-Prolin (17 mg, 0.151 mmol, 0.8 eq.) in dest. H₂O (1 mL) gelöst und mit **AnjaCarb** (1.2 mg, 1.9·10⁻³ mmol, 1 mol-%) versetzt. Es wurde für 24 h bei 50 °C gerührt. Die NMR-spektroskopische Analyse zeigte keine Produktbildung.

N-Benzyl-1,3-diphenylprop-2-in-1-amin (3.92)

(AW-LS-54)



Gemäß **AAV 3.1** wurden frisch destillierter Benzaldehyd (20 mg, 0.188 mmol, 1 eq.), Phenylacetylen (29 mg, 0.282 mmol, 1.5 eq.) und Benzylamin (16 mg, 0.151 mmol, 0.8 eq.) in dest. H₂O (1 mL) gelöst und mit **AnjaCarb** (1.2 mg, 1.9·10⁻³ mmol, 1 mol-%) versetzt. Es wurde für 24 h bei 50 °C gerührt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O = 10:1) wurde **3.92** (8.1 mg, 0.027 mmol, 18%) als gelbliches Öl erhalten.

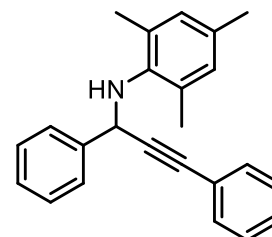
¹H-NMR (500 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H, Ar-*H*), 7.52 – 7.50 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.45 – 7.43 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.40 – 7.37 (m, 5 H, Ar-*H*), 7.34 – 7.29 (m, 3 H, Ar-*H*), 7.28 – 7.23 (m, 1 H, Ar-*H*), 4.83 (s, 1 H, NCH), 3.98 (s, 2 H, NCH₂).

¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-d₆): δ = 141.9, 141.4 (2s, Ar), 132.5, 129.4, 129.2, 129.1, 128.6, 128.4, 127.7, 126.1 (8d, Ar), 124.3 (s, Ar), 90.7, 86.0 (2s, C≡C), 54.3 (t, NCH₂), 51.6 (d, NCH).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[150]

***N*-(1,3-Diphenylprop-2-in-1-yl)-2,4,6-trimethylanilin (3.94)**

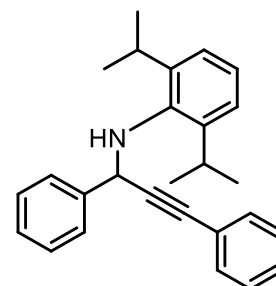
(AW-316)



Gemäß **AAV 3.1** wurden frisch destillierter Benzaldehyd (20 mg, 0.188 mmol, 1 eq.), Phenylacetylen (29 mg, 0.282 mmol, 1.5 eq.) und 2,4,6-Trimethylanilin (21 mg, 0.151 mmol, 0.8 eq.) in dest. H₂O (1 mL) gelöst und mit **AnjaCarb** (1.2 mg, 1.9·10⁻³ mmol, 1 mol-%) versetzt. Es wurde für 24 h bei 50 °C gerührt. Die NMR-spektroskopische Analyse zeigte keine Produktbildung.

***N*-(1,3-Diphenylprop-2-in-1-yl)-2,6-diisopropylanilin (3.96)**

(AW-317)

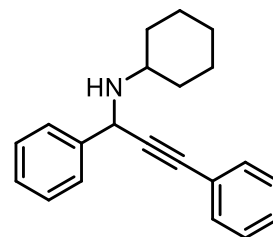


Gemäß **AAV 3.1** wurden frisch destillierter Benzaldehyd (20 mg, 0.188 mmol, 1 eq.), Phenylacetylen (29 mg, 0.282 mmol, 1.5 eq.) und 2,6-Diisopropylanilin (27 mg, 0.151 mmol, 0.8 eq.) in dest. H₂O (1 mL) gelöst und mit **AnjaCarb** (1.2 mg, 1.9·10⁻³ mmol, 1 mol-%) versetzt. Es wurde für 24 h bei 50 °C gerührt. Die NMR-spektroskopische Analyse zeigte keine Produktbildung.

^[150] A. Ranjan, R. Yerande, P. B. Wakchaure, S. G. Yerande, D. H. Dethe, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5788 – 5791.

N-(1,3-Diphenylprop-2-in-1-yl)cyclohexanamin (3.98)

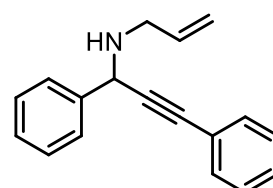
(AW-LS-40)



Gemäß **AAV 3.1** wurden frisch destillierter Benzaldehyd (20 mg, 0.188 mmol, 1 eq.), Phenylacetylen (29 mg, 0.282 mmol, 1.5 eq.) und Cyclohexylamin (15 mg, 0.151 mmol, 0.8 eq.) in dest. H₂O (1 mL) gelöst und mit **AnjaCarb** (1.2 mg, 1.9·10⁻³ mmol, 1 mol-%) versetzt. Es wurde für 24 h bei 50 °C gerührt. Die NMR-spektroskopische Analyse zeigte keine Produktbildung.

N-(1,3-diphenylprop-2-in-1-yl)prop-2-en-1-amin (3.100)

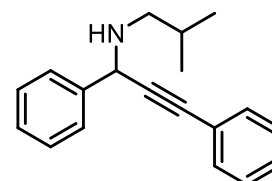
(AW-LS-31)



Gemäß **AAV 3.1** wurden frisch destillierter Benzaldehyd (20 mg, 0.188 mmol, 1 eq.), Phenylacetylen (29 mg, 0.282 mmol, 1.5 eq.) und Allylamin (9 mg, 0.151 mmol, 0.8 eq.) in dest. H₂O (1 mL) gelöst und mit **AnjaCarb** (1.2 mg, 1.9·10⁻³ mmol, 1 mol-%) versetzt. Es wurde für 24 h bei 50 °C gerührt. Die NMR-spektroskopische Analyse zeigte keine Produktbildung.

***N*-Isobutyl-1,3-diphenylprop-2-in-1-amin (3.102)**

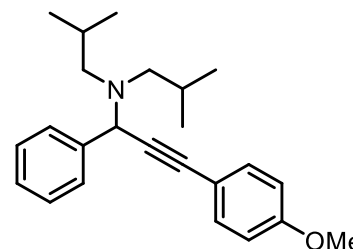
(AW-LS-55)



Gemäß **AAV 3.1** wurden frisch destillierter Benzaldehyd (20 mg, 0.188 mmol, 1 eq.), Phenylacetylen (29 mg, 0.282 mmol, 1.5 eq.) und Isobutylamin (11 mg, 0.151 mmol, 0.8 eq.) in dest. H₂O (1 mL) gelöst und mit **AnjaCarb** (1.2 mg, $1.9 \cdot 10^{-3}$ mmol, 1 mol-%) versetzt. Es wurde für 24 h bei 50 °C gerührt. Die NMR-spektroskopische Analyse zeigt keine Produktbildung.

Untersuchungen zum Recycling des Katalysators***N,N*-Diisobutyl-3-(4-methoxyphenyl)-1-phenylprop-2-in-1-amin (3.64)**

(AW-456)



Für das Katalysatorrecycling wurden Gemäß **AAV 3.1** frisch destillierter Benzaldehyd (20 mg, 0.188 mmol, 1 eq.), 4-Ethynylanisol (37 mg, 0.282 mmol, 1.5 eq.) und Diisobutylamin (20 mg, 0.151 mmol, 0.8 eq.) in dest. H₂O (1 mL) gelöst und mit **AnjaCarb** (1.2 mg, $1.9 \cdot 10^{-3}$ mmol, 1 mol-%) versetzt. Es wurde für 24 h bei 50 °C gerührt und anschließend wurde die Lösung mit *n*-Pentan (5x 1 mL) extrahiert. Die aq. Katalysatorphase wurde erneut mit Benzaldehyd, Phenylacetylen und Diisobutylamin versetzt und für weitere 24 h bei 50 °C gerührt. Dies wurde über einen Zeitraum von 4 d wiederholt. Nach jedem Katalysezyklus wurde das Produkt säulenchromatographisch aufreingt (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O = 20:1). Die erhaltenen Ausbeuten sind Tabelle 3.11 zu entnehmen.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 5:1): 0.63.

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.69 – 7.67 (m, 2 H, Ar-H), 7.51 – 7.48 (m, 2 H, Ar-H), 7.38 – 7.35 (m, 2 H, Ar-H), 7.30 – 7.27 (m, 1 H, Ar-H), 6.96 – 6.94 (m, 2 H, Ar-H), 5.03 (s, 1 H, NCH), 3.83 (s, 3 H, OCH₃), 2.45 (dd, J_1 = 12.7 Hz, J_2 = 4.2 Hz, 2 H, NCH₂), 2.11 – 2.07 (m, 2 H, NCH₂), 1.84 – 1.75 (m, 2 H, CH(CH₃)₂), 0.84 (dd, J_1 = 6.6 Hz, J_2 = 2.6 Hz, 12 H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-d₆): δ = 160.7, 140.7 (2s, Ar), 134.0, 129.6, 128.7, 128.2 (4d, Ar), 116.2 (s, Ar), 115.0 (d, Ar), 88.5, 84.6 (2s, C \equiv C), 60.6 (t, NCH₂), 58.4 (d, NCH), 55.7 (q, OCH₃), 27.0 (d, CH(CH₃)₂), 21.4, 21.1 (2q, CH(CH₃)₂).

IR: ν_{\max} = 2952 (w), 2868 (w), 2819 (w), 1606 (w), 1508 (m), 1461 (w), 1387 (w), 1364 (w), 1323 (w), 1289 (w), 1246 (s), 1172 (w), 1090 (w), 1034 (m), 973 (w), 830 (m), 744 (w), 701 (w), 615 (w), 534 (w) cm⁻¹.

ESI-HRMS: m/z: berechnet für C₂₄H₃₂ON [M+H]⁺: 350.24784; gefunden: 350.24846.

Kapitel 4

*Studien zur Tandem-
Cycloisomerisierung-Hydroalkoxylierung
von Bis-Homopropargylalkoholen*

4.1 Grundlagen

Die Addition von Sauerstoff-Nucleophilen an Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindungen stellt ein klassisches Forschungsgebiet der organischen Synthese dar. Bis heute sind viele verschiedene Übergangsmetall-katalysierte Synthesen auf diesem Gebiet bekannt.^[151] Als Übergangsmetalle können Quecksilber^[152], Palladium^[153], Ruthenium^[154], Rhodium^[155], Platin^[156] oder auch Gold eingesetzt werden. Besonders die Gold-katalysierte Hydratisierung und Hydroalkoxylierung von Alkinen ist bereits seit etwa 15 Jahren im Fokus der Forschung.^[157]

4.1.1 Gold-katalysierte Hydroalkoxylierung von Alkinen

Auf dem Gebiet der Hydroalkoxylierung von Alkinen zeigen Gold(I)- und Gold(III)-Katalysatoren eine sehr hohe Effizienz, weshalb sie besonders im Bereich der Naturstoffsynthese häufig bei diesen Reaktionen Einsatz finden.^[151, 158] Ein Beispiel hierfür ist die im Jahre 2013 von *Fürstner et al.* vorgestellte Synthese von (-)-Polycavernosid A, bei der die Gold(I)-katalysierte Hydroalkoxylierung des Alkins **4.1** einen Schlüsselschritt der Synthese darstellt (Schema 4.1).^[159]

^[151] J. A. Goodwin, A. Aponick, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 8730 – 8741.

^[152] a) M. Suzuki, A. Yanagisawa, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1187 – 1188; b) M. Riedicker, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5842 – 5844.

^[153] a) G. Zeni, R. C. Larock, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2285 – 2310; b) K. Utimoto, *Pure Appl. Chem.* **1983**, 55, 1845 – 1852.

^[154] a) B. M. Trost, Y. H. Rhee, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2528 – 2533; b) J. Halpern, B. R. James, A. L. W. Kemp, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 5142 – 5147.

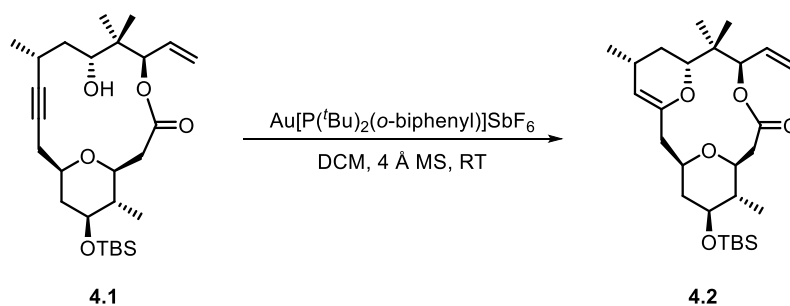
^[155] a) J. H. H. Ho, S. W. S. Choy, S. A. Macgregor, B. A. Messerle, *Organometallics* **2011**, 30, 5978 – 5984; b) M. Kondo, T. Kochi, F. Kakiuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 32 – 34.

^[156] J. W. Hartman, W. C. Hiscox, P. W. Jennings, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7613 – 7614.

^[157] a) M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 2448 – 2462; b) A. Corma, A. Leyva-Peréz, M. J. Sabater, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1657 – 1712; c) A. Acardi, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3266 – 3325; d) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3351 – 3378.

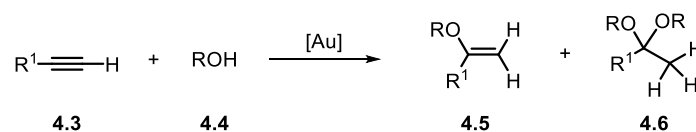
^[158] a) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1766 – 1775; b) W. E. Brenzovich, Jr., *Angew. Chem.* **2012**, 124, 9063 – 9065; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8933 – 8935.

^[159] L. Brewitz, J. Llaveria, A. Yada, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 4532 – 4537.



Schema 4.1: Gold-katalysierte Hydroalkoxylierung in der Synthese von (-)-Polycavernosid A.^[159]

Obwohl die Forschung auf dem Gebiet der Gold-katalysierten Hydroalkoxylierung von Alkinen bereits sehr weit fortgeschritten ist, besteht immer noch Raum für weitere Untersuchungen, insbesondere im Bereich der regioselektiven Hydroalkoxylierung interner Alkine. Die erste Gold-katalysierte Hydroalkoxylierung von Alkinen wurde bereits 1991 von *Utimoto et al.* vorgestellt^[160] und seither wurden verschiedene Studien zum Mechanismus der Reaktion^{[161]161}, sowie zum Einfluss von Silber-Additiven^[162] und des Gegenions^[163] publiziert. Im Allgemeinen wird zwischen der Addition an terminale Alkine und der Addition an interne Alkine unterschieden. Die Addition an terminale Alkine erfolgt regioselektiv an dem internen Kohlenstoffatom der Dreifachbindung und führt zur Ausbildung des entsprechenden Enolethers **4.5** oder Ketals **4.6** (Schema 4.2).



Schema 4.2: Allgemeiner Verlauf der Gold-katalysierten Hydroalkoxylierung terminaler Alkine.^[151]

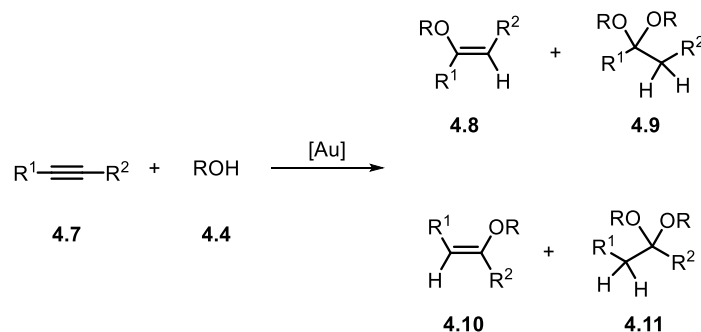
Im Gegensatz dazu können bei der Addition an interne Alkine zwei mögliche Enolether **4.8** und **4.10** oder Ketale **4.9** und **4.11** gebildet werden, da die Reaktion in der Regel nicht regioselektiv abläuft (Schema 4.3).

^[160] Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3729 – 3731.

^[161] a) A. Zhdanko, M. E. Maier, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1918 – 1930; b) C. Obradors, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 16 – 28.

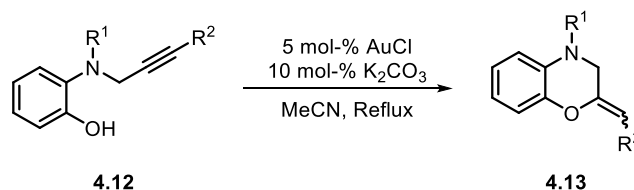
^[162] D. Wang, R. Cai, S. Sharma, J. Jirak, S. K. Thummanapelli, N. G. Akhmedov, H. Zhang, X. Liu, J. L. Petersen, X. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9012 – 9019.

^[163] a) L. Biasiolo, M. Trinchillo, P. Belanzoni, L. Belpassi, V. Busico, G. Ciancaleoni, A. D'Amora, A. Macchioni, F. Tarantelli, D. Zuccaccia, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14594 – 14598; A. Zhdanko, M. E. Maier, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2770 – 2775.



Schema 4.3: Allgemeiner Verlauf der Gold-katalysierten Hydroalkoxylierung interner Alkine.^[151]

Die Selektivität ist hierbei abhängig von vielen Faktoren wie der Sterik, den elektronischen Verhältnissen im Molekül oder auch der Art des Nucleophils. Der Einfluss dieser Faktoren auf die Produktbildung ist meist nur schwer vorherzusagen. Bei der Betrachtung der intramolekularen Hydroalkoxylierung von terminalen und internen Alkinen wird die Problematik der Regioselektivität besonders deutlich. Bei der intramolekularen Hydroalkoxylierung terminaler Alkine erfolgt stets selektiv der Angriff des angebondenen nucleophilen Alkohols an das interne Kohlenstoffatom der C-C-Dreifachbindung.^[151,164] Ein Beispiel hierfür ist die von *Manzo et al.* publizierte intramolekulare Hydroalkoxylierung von 2-Alkynyl-substituierten Phenolen (Schema 4.4).^[165]



Schema 4.4: Intramolekulare Hydroalkoxylierung nach *Manzo et al.*.^[165]

Unter Verwendung von AuCl als Katalysator und Zusatz von Kaliumcarbonat erfolgt eine 6-*exo-dig* Cyclisierung der eingesetzten Phenole an das Alkin, wodurch es selektiv zur Ausbildung des Enolethers **4.13** kommt.^[165] Daneben sind in der Literatur noch weitere Gold-katalysierte intramolekulare Cyclisierungen bekannt.^[166]

Bei internen Alkinen hingegen ist ein Angriff des Nucleophils an beiden Kohlenstoffatomen der C-C-Dreifachbindung möglich, weshalb hierbei häufig geringe Regioselektivitäten beobachtet werden. In diesem Fall erfolgt die Cyclisierung entsprechend den *Baldwin*-Regeln und es ist sowohl eine *exo-dig* als auch *endo-dig* Cyclisierung zu den entsprechenden Fünf- oder Sechsringen möglich.

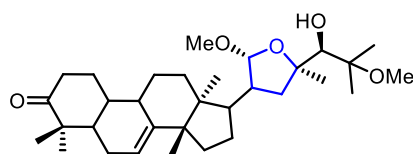
^[164] a) J. Barluenga, A. Fernández, A. Diéguez, F. Rodríguez, F. J. Fananás, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11660 – 11667; b) A. S. K. Hashmi, M. Bührle, M. Wölfle, M. Rudolph, M. Wietek, F. Rominger, W. Frey, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9846 – 9854.

^[165] A. Manzo, A. Perboni, G. Broggin, M. Rigamonti, *Synthesis* **2006**, *8*, 4489 – 4492.

^[166] H. Huang, Y. Zhou, H. Liu, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 897 – 936.

an die Dreifachbindung des Alkins **B** und es kommt zur Ausbildung des π -Komplexes **C**. Es folgt der nucleophile Angriff des im Molekül befindlichen Sauerstoffatoms, wobei sich der σ -Komplex **D** ausbildet. Die anschließende Protodeaurierung liefert das Furan-Derivat **E** und der Gold-Katalysator wird zurückgewonnen. Das Furan-Derivat wird dann im zweiten Säure-katalysierten Cyclus zunächst protoniert, wobei sich das Intermediat **F** bildet. Anschließend erfolgt der nucleophile Angriff des externen Alkohols **G** und es bildet sich das Intermediat **H** aus. Im Folgenden wird dieses deprotoniert und das Produkt **I** wird erhalten. Da es sich in dem hier gezeigten Mechanismus um die Cyclisierung eines Bis-Homopropargylalkohols handelt, erfolgt hierbei regioselektiv eine 5-*exo*-dig Cyclisierung.^[167]

Die von *Krause* und *Belting* vorgestellte Methode zur regioselektiven Hydroalkoxylierung eignet sich gut zur Darstellung von Tetrahydrofuranylethern, welche wichtige Bausteine in der organischen Synthese darstellen.^[167] So können sie zum einen als Schutzgruppen fungieren^[168] und zum anderen als Bestandteil verschiedener Naturstoffe vorkommen.^{[17]167} Ein Beispiel hierfür ist das in Abbildung 4.1 dargestellte methoxylierte Protolimonoide, welches eine inhibierende Aktivität gegen die trypanostigote Form von *Trypanosoma cruzi* besitzt.^[169]

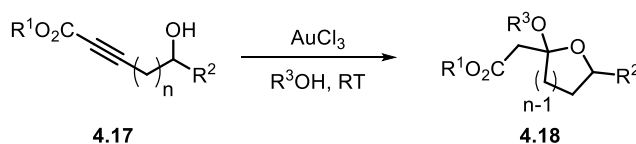


Methoxyliertes Protolimonoide

4.16

Abbildung 4.1: Beispiel für einen Naturstoff mit Tetrahydrofuranylether-Struktur.^[169]

Neben dem Zusatz eines externen Nucleophils zur Steuerung der Regioselektivität kann diese auch durch die Veränderung der elektronischen Struktur der Alkin-Substituenten beeinflusst werden. Dies wurde von *Diéguez-Vázquez et al.* anhand der Gold-katalysierten Hydroalkoxylierung von acetylenischen Estern gezeigt (Schema 4.7).

**Schema 4.7:** Gold-katalysierten Hydroalkoxylierung von acetylenischen Estern.^[170]

^[168] a) C. G. Kruse, N. L. J. M. Broekhof, A. von der Gen, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1725 – 1728; b) M. Ochiai, T. Sueda, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3557 – 3559.

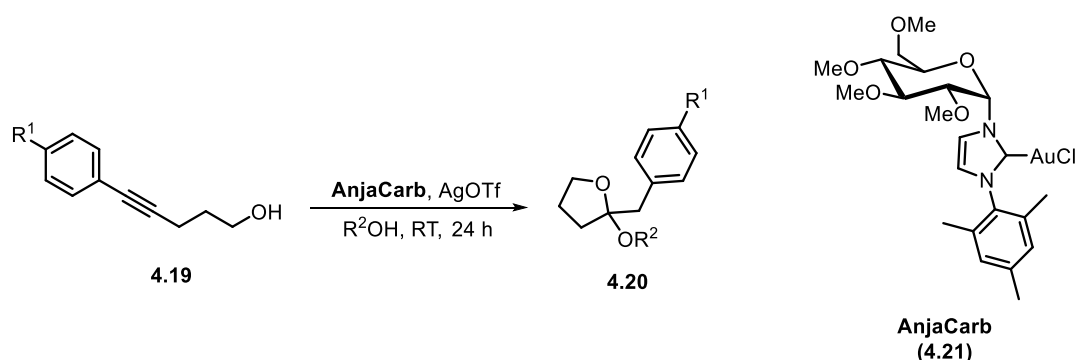
^[169] M. W. Biavatti, P. C. Vieira, M. F. G. F. da Silva, J. B. Fernandes, S. Albuquerque, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 562 – 565.

Hierbei wird die Selektivität über die elektronischen Eigenschaften des Ester-Substituenten gesteuert, wodurch eine Michael-Addition an dem β -Kohlenstoffatom favorisiert wird. So konnten sie selektiv unter Zusatz von externen Alkoholen über Gold-katalyse fünf- und sechsgliedrige cyclische Acetale synthetisieren.^[170]

^[170] A. Diéguez-Vázquez, C. C. Tzschucke, J. Crecente-Campo, S. McGrath, S. V. Ley, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1698 – 1706.

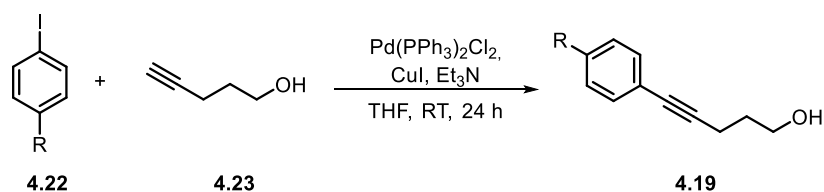
4.2 Zielstellung

Im Rahmen dieses Projektes soll die Anwendbarkeit des in Kapitel 2 dargestellten Glucose-basierten NHC-Gold-Komplexes **AnjaCarb (4.21)** in der organischen Synthese untersucht werden. Hierzu wird der Katalysator in der von *Krause* und *Belting* vorgestellten Tandem-Cycloisomerisierung-Hydroalkoxylierung von Bis-Homopropargylalkoholen eingesetzt und auf seine katalytische Aktivität untersucht (Schema 4.8).



Schema 4.8: Allgemeine Reaktionsgleichung zur Tandem-Cycloisomerisierung-Hydroalkoxylierung von Bis-Homopropargylalkoholen.

Diese Reaktion wurde gewählt, um die Aktivität des Katalysators in organischen Lösungsmitteln zu untersuchen. Es sollen hierzu zunächst verschieden substituierte Pent-4-in-1-ol-Derivate durch eine *Sonogashira*-Kupplung der entsprechenden Aryliodide mit Pent-4-in-1-ol dargestellt werden (Schema 4.9).



Schema 4.9: Allgemeine Reaktionsgleichung zur *Sonogashira*-Kupplung zur Darstellung von Pent-4-in-1-ol Derivaten.

Die Derivate sollen im Anschluss in einer Gold-katalysierten Tandem-Cycloisomerisierungs-Hydroalkoxylierungs-Reaktion zu den entsprechenden Tetrahydrofuranylethern umgesetzt werden. Es werden Aryl-substituierte Pent-4-in-1-ol-Derivate eingesetzt, welche in *para*-Stellung unterschiedliche Substituenten tragen. Es soll der Einfluss des Substituenten an der Aryl-Gruppe auf den Verlauf der

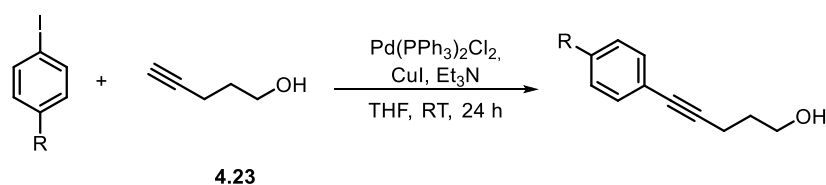
Reaktion untersucht werden. Zudem soll der Verlauf der Reaktion unter Verwendung verschiedener Silber-Additive und Alkohole untersucht werden.

4.3 Ergebnisse und Diskussion

4.3.1 Synthese der Pent-4-in-1-ol-Derivate über *Sonogashira*-Kupplung

Zur Untersuchung der Gold-katalysierten Tandem-Cycloisomerisierung-Hydroalkoxylierung wurden zunächst die benötigten Aryl-substituierten Pent-4-in-1-ol-Derivate durch eine *Sonogashira*-Kupplung^[171a] der entsprechenden Arylhalogenide mit Pent-4-in-1-ol dargestellt. Hierbei wurde eine Variante der *Sonogashira*-Kupplung nach *Krause et al.* genutzt^[171b]. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.1 gezeigt.

Tabelle 4.1: Darstellung der Pent-4-in-1-ol Derivate über *Sonogashira*-Kupplung.



Eintrag	R	Edukt	Ausbeute [%]	Produkt
1	H	4.24	88	4.25
2	CN	4.26	93	4.27
3	NO ₂	4.28	86	4.29
4	Br	4.30	54	4.31
5	OMe	4.32	64	4.33

Die Synthese der gewünschten Aryl-substituierten Pent-4-in-1-ol-Derivate gelang mit guten bis sehr guten Ausbeuten. Unter Verwendung von Iodbenzol als Arylhalogenid konnte das Produkt **4.25** in einer Ausbeute von 88% dargestellt werden (Eintrag 1). Unter Einsatz von substituierten Aryliodiden, mit Substituenten mit einen -M-Effekt, gelang die Synthese der gewünschten Pent-4-in-1-ol-Derivate mit Ausbeuten von 86% und 93% (Eintrag 2 und 3). Bei Verwendung von Aryliodiden mit Substituenten mit einen +M-Effekt waren die Ausbeuten etwas geringer. Hierbei konnten die gewünschten Produkte mit Ausbeuten von 54% und 64% (Eintrag 4 und 5) erhalten werden.

Die durch eine *Sonogashira*-Kupplung dargestellten Aryl-substituierten Pent-4-in-1-ol-Derivate wurden im Anschluss in der Gold-katalysierten Tandem-Cycloisomerisierung-Hydroalkoxylierung unter

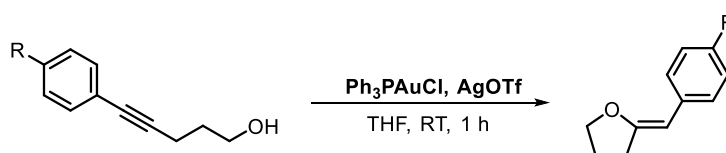
^[171] a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467 – 4470; S. Thorand, N. Krause, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8551 – 8553.

Verwendung des in Kapitel 2 dargestellten Kohlenhydrat-basierten NHC-Gold-Katalysators **AnjaCarb (4.21)** eingesetzt.

4.3.2 Gold-katalysierte Cycloisomerisierung Aryl-substituierter Pent-4-in-1-ol Derivate

Bevor die Gold-katalysierte Tandem-Cycloisomerisierung-Hydroalkoxylierung der Pent-4-in-1-ol-Derivate untersucht werden konnte, wurden zunächst die Cycloisomerisierungsprodukte der Reaktion dargestellt und isoliert. Dies war nötig, da erste Untersuchungen zur Tandem-Reaktion zeigten, dass die Reaktion teilweise auf der Stufe des Cycloisomerisierungsproduktes stoppt und es zur Ausbildung von Produktgemischen aus Cycloisomerisierungs- und Hydroalkoxylierungsprodukt kommt. Die Synthese der Cycloisomerisierungsprodukte erlaubt eine spätere Unterscheidung der beiden möglichen Produkte durch eine gaschromatographische Analyse der Gemische. Für die Reaktion wurden die Pent-4-in-1-ol-Derivate mit jeweils 2 mol-% Ph_3PAuCl und AgOTf in THF bei RT umgesetzt. Die Ergebnisse der Cycloisomerisierungsreaktionen sind in Tabelle 4.2 gezeigt.

Tabelle 4.2: Ergebnisse der Cycloisomerisierung der Pent-4-in-1-ol Derivate.



Eintrag	R	Edukt	Ausbeute [%]	Produkt
1	H	4.25	96	4.34A
2	CN	4.27	91	4.35A
3	NO_2	4.29	87	4.36A
4	Br	4.31	99	4.37A
5	OMe	4.33	88	4.38A

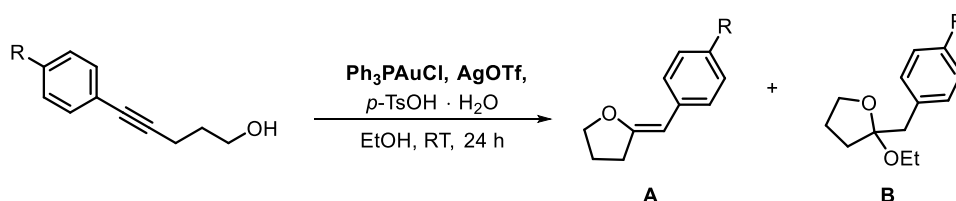
Wie sich aus Tabelle 4.2 entnehmen lässt, war es möglich, die gewünschten Cycloisomerisierungsprodukte in sehr guten Ausbeuten darzustellen. Die Cycloisomerisierung des Phenyl-substituierten Pent-4-in-1-ol-Derivats **4.25** gelang mit einer Ausbeute von 96% (Eintrag 1). Eine noch bessere Ausbeute von 99% konnte für das Brom-substituierte Produkt **4.37** erhalten werden (Eintrag 4). Auch unter Verwendung des Benzonitril-substituierten Pent-4-in-1-ol-Derivats **4.27** konnte das Produkt **4.35** mit einer Ausbeute von über 90% erhalten werden (Eintrag 2). Die Darstellung der

Cycloisomerisierungsprodukte mit einer Nitro- und einer Methoxy-Gruppe als Substituent gelang mit Ausbeuten von 87% und 88% (Eintrag 3 und 5).

4.3.3 Gold-katalysierte Tandem-Cycloisomerisierung-Hydroalkoxylierung von Pent-4-in-1-ol-Derivaten

Für die Gold-katalysierte Tandem-Cycloisomerisierung-Hydroalkoxylierung der in dieser Arbeit dargestellten Pent-4-in-1-ol-Derivate wurden zunächst verschiedene Reaktionen unter Verwendung von 2 mol-% Ph_3PAuCl als Gold-Katalysator und 2 mol-% AgOTf als Additiv durchgeführt. Es wurden jeweils 10 mol-% *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat als *Brønsted*-Säure sowie Ethanol als Lösungsmittel und Nucleophil eingesetzt. Alle Reaktionen wurden bei RT über einen Zeitraum von 24 h durchgeführt. Es wurde zunächst Ph_3PAuCl als Gold-Katalysator eingesetzt, da sich bei ersten Voruntersuchungen zeigte, dass es stets zur Ausbildung von Produktgemischen aus Tetrahydrofuran und Tetrahydrofuranylether kommt. Die erhaltenen Produktgemische wurden mittels Gaschromatographie untersucht und es wurde der jeweilige prozentuale Anteil an Tetrahydrofuran (**A**) und Tetrahydrofuranylether (**B**) ermittelt. Die Ergebnisse der Tandem-Cycloisomerisierung-Hydroalkoxylierungs-Reaktionen sind in Tabelle 4.3 dargestellt.

Tabelle 4.3: Ergebnisse der Gold-katalysierte Tandem-Cycloisomerisierung-Hydroalkoxylierung unter Verwendung von Ph_3PAuCl als Katalysator.



Eintrag	R	Edukt	A:B [%]	Ausbeute [%]	Produkt
1	H	4.25	20:80	-	4.34A + 4.34B
2	CN	4.27	81:19	-	4.35A + 4.35B
3	NO_2	4.29	87:13	-	4.36A + 4.36B
4	Br	4.31	51:49	-	4.37A + 4.37B
5	OMe	4.33	53:47	-	4.38A + 4.38B

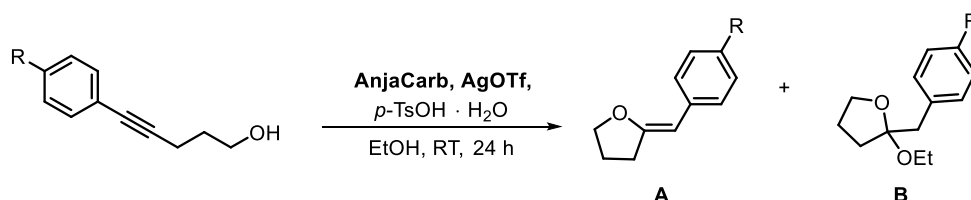
Wie sich aus der Tabelle 4.3 erkennen lässt, kommt es bei allen Reaktionen zur Ausbildung von Produktgemischen. Dies lässt sich dadurch begründen, dass die säurekatalysierte Hydroalkoxylierung zu langsam abläuft. Es zeigt sich, dass bei der Reaktion des Phenyl-substituierten Pent-4-in-1-ol-

Derivats **4.25** noch zu einem Hauptanteil der gewünschte Tetrahydrofuranylether **4.34B** gebildet wird und nur etwa 20% Cycloisomerisierungsprodukt in der Mischung vorhanden sind (Eintrag 1). Bei der Reaktion der Pent-4-in-1-ol-Derivate **4.27** und **4.29**, mit Substituenten am Aromaten, der einen -M-Effekt ausübt, wird deutlich, dass es hauptsächlich zur Ausbildung der Cycloisomerisierungsprodukte **4.35A** und **4.36A** kommt und nur ein geringer Anteil an Tetrahydrofuranylether gebildet wird (Eintrag 2 und 3). Befinden sich Substituenten, die einen +M-Effekt ausüben, an dem Aromaten, werden beide möglichen Produkte in einem Verhältnis von ca. 50:50 gebildet (Eintrag 4 und 5).

Die erhaltenen Ergebnisse lassen sich durch das Zusammenspiel des mesomeren und induktiven Effektes der Substituenten R im Molekül erklären. Im Gegensatz zum Proton (Eintrag 1) weisen alle anderen verwendeten Reste R (Eintrag 2-5) einen -I-Effekt auf. Dieser entzieht, durch den Elektronegativitätsunterschied zwischen dem Substituenten R und dem Kohlenstoffatom, dem System Elektronendichte, wodurch es zu einer positiven Polarisierung des konjugierten Systems kommt und die Säurestärke der Verbindung ansteigt. Dies hemmt die Protonierung der Doppelbindung im Säure-katalysierten Hydroalkoxylierungsschritt und führt zu einer erniedrigten Reaktionsgeschwindigkeit. In Kombination mit dem -M-Effekt des Nitril- oder Nitro-Substituenten (Eintrag 2 und 3) wird die Hydroxyalkylierung des Tetrahydrofurans weiter gehemmt, da diese dem System noch mehr Elektronendichte entziehen. So wird hierbei fast ausschließlich das Cycloisomerisierungsprodukt gebildet. Bei Verwendung eines Brom- oder Methoxy-Substituenten (Eintrag 4 und 5) wird die Elektronendichte durch den +M-Effekt des Substituenten wieder erhöht. Der Effekt wirkt aktivierend und erleichtert so die Protonierung der Doppelbindung. Jedoch wird gleichzeitig durch den -I-Effekt die Reaktionsgeschwindigkeit insgesamt verlangsamt. Dieses Zusammenspiel der beiden Effekte führt zu einem Produktverhältnis von etwa 50:50. Da ein Proton weder einen induktiven noch einen mesomeren Effekt besitzt, der die Reaktion hemmen könnte, wurde bei der Reaktion mit dem Phenyl-substituierten Pent-4-in-1-ol-Derivat (Eintrag 1) hauptsächlich das Hydroalkoxylierungsprodukt **4.34B** gebildet. Gleichzeitig wird durch den negativen induktiven Effekt der Substituenten der Cycloisomerisierungsschritt der Reaktion beschleunigt, da durch das Entziehen der Elektronendichte aus dem System der nucleophile Angriff des Sauerstoffatoms an die Dreifachbindung erleichtert wird. Es zeigte sich somit, dass bei der Gold-katalysierte Tandem-Cycloisomerisierung-Hydroalkoxylierung unter Verwendung von Ph_3PAuCl als Gold-Katalysator stets Gemische aus Cycloisomerisierungs- und Hydroalkoxylierungsprodukt erhalten wurden.

Im Folgenden wurde die Reaktion unter Einsatz des in dieser Arbeit synthetisierten Glucose-basierten NHC-Gold-Komplexes **AnjaCarb** durchgeführt. Es wurden die selben Reaktionsbedingungen genutzt, wie bei den Reaktionen unter Verwendung von Ph_3PAuCl als Katalysator. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.4 dargestellt.

Tabelle 4.4: Ergebnisse der Gold-katalysierte Tandem-Cycloisomerisierung-Hydroalkoxylierung unter Verwendung von **AnjaCarb** als Katalysator.

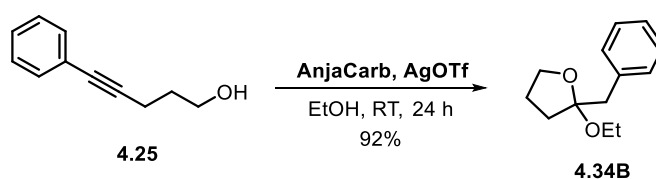


Eintrag	R	Edukt	A:B [%]	Ausbeute [%]	Produkt
1	H	4.25	Nur B	95	4.34B
2	CN	4.27	8:92	-	4.35A + 4.35B
3	NO_2	4.29	Nur B	65	4.36B
4	Br	4.31	Nur B	89	4.37B
5	OMe	4.33	Nur B	64	4.38B

Wie sich aus der Tabelle erkennen lässt, konnten bei Verwendung des NHC-Gold-Komplexes **AnjaCarb** in der Gold-katalysierte Tandem-Cycloisomerisierung-Hydroalkoxylierung die gewünschten Tetrahydrofuranylether erhalten werden. So wurde bei der Reaktion Pent-4-in-1-ol-Derivats **4.25** ausschließlich der Tetrahydrofuranylether **4.34B** mit einer Ausbeute von 95% erhalten (Eintrag 1). Bei der Reaktion des Nitril-substituierten Pent-4-in-1-ol-Derivats wurde ein Produktgemisch aus dem Tetrahydrofuran **4.35A** und dem Tetrahydrofuranylether **4.35B** erhalten (Eintrag 2). Im Vergleich zu dem Ergebnis dieser Reaktion unter Verwendung von Ph_3PAuCl als Katalysator (Tabelle 4.3, Eintrag 2) konnte jedoch der Tetrahydrofuranylether im Überschuss erhalten werden. Unter Verwendung einer Nitro-Gruppe als Substituent am Aromaten wurde ausschließlich der Tetrahydrofuranylether als Produkt erhalten (Eintrag 3). Hierbei konnte das Produkt in einer Ausbeute von 65% isoliert werden. Ein ähnliches Ergebnis wurde mit dem Methoxy-substituierten Pent-4-in-1-ol-Derivat erhalten, bei dem das Produkt mit einer Ausbeute von 64% isoliert werden konnte (Eintrag 5). Der mit einem Brom-substituierten Aromaten synthetisierte Tetrahydrofuranylether konnte mit einer Ausbeute von 89% als einziges Reaktionsprodukt erhalten werden (Eintrag 4). Es zeigte sich, dass unter Verwendung des NHC-Gold-Komplexes **AnjaCarb** die gewünschten Tetrahydrofuranylether in guten bis sehr guten

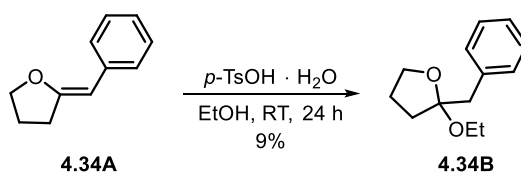
Ausbeuten isoliert werden konnten. Nur in einem Fall kam es zur Bildung eines Produktgemisches, wobei hierbei als Hauptprodukt der Ether erhalten wurde.

Bei den hier durchgeführten Reaktionen zeigte sich, dass der induktive und mesomere Effekt der Substituenten kaum Einfluss auf die Produktbildung zu haben scheint. Ausgehend davon, dass es sich bei dem zweiten Schritt der Tandem-Reaktion, der Hydroalkoxylierung, um eine rein säurekatalysierte Reaktion handelt, erscheinen die hier erhaltenen Ergebnisse sehr widersprüchlich. Die Ergebnisse lassen sich jedoch unter der Annahme, dass die Gold-Spezies an der Hydroalkoxylierungsreaktion teilnimmt, erklären. So zeigen NHC-Übergangsmetallkomplexe in vielen Reaktionen eine höhere katalytische Aktivität als ihre Phosphin-haltigen Analoga. Ist nun die Gold-Spezies in dem zweiten Katalysezyklus involviert, kann die Verwendung eines NHC-Gold-Komplexes zu einer höheren Reaktionsgeschwindigkeit im Vergleich zu einem Phosphin-Gold-Komplex führen. Zudem führt der negative induktive Effekt der Substituenten dazu, dass der nucleophile Angriff des Alkohols erleichtert wird und so die Reaktion insgesamt schneller ablaufen kann, wodurch es in der gegebenen Reaktionszeit ausschließlich zur Bildung des Tetrahydrofuranylethers kommt. Um diese Theorie weiter zu bestätigen, wurde die Reaktion unter Verwendung des NHC-Gold-Komplexes **AnjaCarb** ohne den Zusatz von *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat durchgeführt (Schema 4.10).



Schema 4.10: Gold-katalysierte Tandem-Cycloisomerisierung-Hydroalkoxylierung ohne Zusatz von *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat.

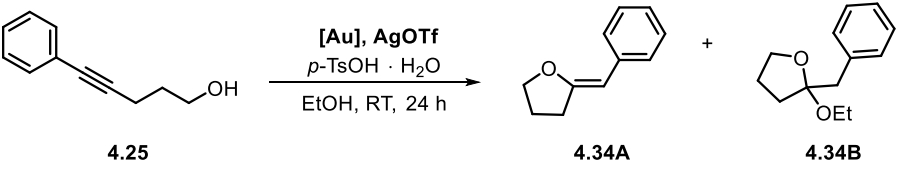
Es zeigte sich, dass bei der Reaktion ausschließlich der Tetrahydrofuranylether **4.34B** erhalten wird. Es kommt lediglich zu einem Ausbeuteverlust von 95% auf 92%. Daneben zeigte sich, dass bei der Durchführung der Hydroalkoxylierung des Tetrahydrofurans mit *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat ohne Zusatz eines Gold-Katalysators oder Silber-Additiv nur eine Produktausbeute von 9% erhalten werden kann (Schema 4.11).



Schema 4.11: Hydroalkoxylierung des Tetrahydrofurans **4.34A** mit *para*-Toluolsulfonsäure Monohydrat.

Zudem zeigte der Vergleich von Ph_3PAuCl mit verschiedenen NHC-Gold-Komplexen, dass die eingesetzten NHC-Gold-Komplexe zu besseren Ergebnissen in der Tandem-Cycloisomerisierung-Hydroalkoxylierung von Pent-4-in-1-ol-Derivaten führen (Tabelle 4.5).

Tabelle 4.5: Ergebnisse des Katalysator-Screenings.



Eintrag	[Au]	A:B [%]	Ausbeute [%]
1	Ph_3PAuCl	20:80	-
2	AnjaCarb	Nur B	95
3	IPrAuCl	3:97	-
4	IPrMeAuCl	Nur B	97

Wie in der Tabelle zu erkennen ist, kann unter Verwendung von IPrAuCl als Katalysator das Produktverhältnis auf einen Wert von 3:97 zu Gunsten des Tetrahydrofuranylethers gesteigert werden (Eintrag 3). Wird als Katalysator IPrMeAuCl (Abbildung 4.2) eingesetzt, kann wie unter Verwendung von **AnjaCarb** der Tetrahydrofuranylether als einziges Produkt mit einer Ausbeute von 97% isoliert werden.

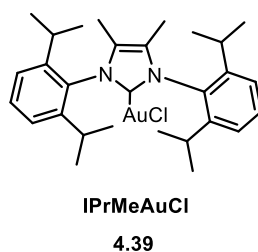
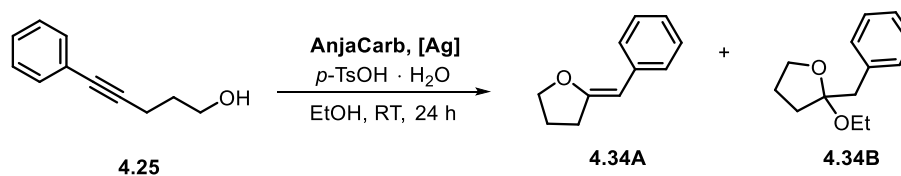


Abbildung 4.2: Struktur von IPrMeAuCl .

Die Tabelle zeigt, dass die eingesetzten NHC-Gold-Komplexe eine höhere Aktivität in der hier gezeigten Reaktion aufweisen als der eingesetzte Phosphin-Gold-Komplex. Die erhöhte Aktivität des Katalysators hat somit auch einen Einfluss auf die Produktbildung in dieser Reaktion. Die Ergebnisse zeigen, dass eine Beteiligung des Gold-Katalysators in dem Hydroalkoxylierungsschritt der Reaktion möglich ist, jedoch noch genauer untersucht werden muss.

Neben dem Einfluss des Gold-Katalysators wurde auch der Einfluss des eingesetzten Silber-Additivs auf die Reaktion überprüft. Für die Reaktion wurde 5-Phenylpent-4-in-1-ol als Edukt eingesetzt, um sicher

zu stellen, dass der Substituent am Aromaten keinen Einfluss auf den Verlauf der Reaktion nimmt. Alle Reaktionen wurden unter Verwendung von 2 mol-% Gold-Katalysator und Silber-Additiv bei RT über einen Zeitraum von 24 h durchgeführt. Als Lösungsmittel und Nucleophil diente Ethanol. Die Ergebnisse der durchgeführten Reaktionen sind in Tabelle 4.6 gezeigt.

Tabelle 4.6: Silber-Additiv-Screening.


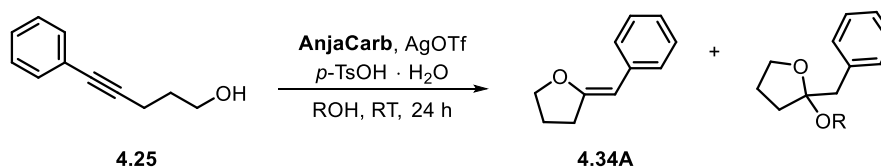
Eintrag	[Ag]	A:B [%]	Ausbeute [%]
1	AgOTf	Nur B	95%
2	AgSbF ₆ ^[a]	18:82	-
3	AgBF ₄	Nur B	90%
4	-	Nur B	10%

^[a] Vollständiger Umsatz des Eduktes nach 1 h.

Unter Verwendung von AgOTf als Silber-Additiv wurde, wie bereits gezeigt, der gewünschte Tetrahydrofuranylether mit einer Ausbeute von 95% erhalten (Eintrag 1). Ein ähnliches Ergebnis lieferte die Reaktion mit AgBF₄ als Silber-Additiv (Eintrag 3). Hierbei wurde das Produkt mit einer Ausbeute von 90% erhalten. Bei Verwendung von AgSbF₆ als Silber-Additiv konnte nur ein Gemisch des Tetrahydrofurans und des Tetrahydrofuranylethers im Verhältnis von 18:82 erhalten werden (Eintrag 2). Jedoch zeigte sich bei dieser Reaktion, dass schon nach 1 h Reaktionszeit ein vollständiger Umsatz des Eduktes beobachtet werden konnte. Die Reaktion wird also durch den Zusatz von AgSbF₆ als Silber-Additiv stark beschleunigt. Die Durchführung der Reaktion ohne Verwendung eines Silber-Additivs (Eintrag 4) lieferte den gewünschten Tetrahydrofuranylether mit einer Ausbeute von 10%. Es zeigt sich, dass der Zusatz eines Silber-Additivs zur Reaktion nötig ist, da sonst die Produktbildung nur mit sehr schlechten Ausbeuten verläuft. Da die Durchführung der Reaktion unter Einsatz von AgOTf das beste Ergebnis in Hinblick auf die Ausbeute und Produktverteilung lieferte, wurden die folgenden Reaktionen weiter mit diesem Silber-Salz durchgeführt.

Neben der Variation der eingesetzten Pent-4-in-1-ol-Derivate wurden auch verschiedene Alkohole als Nucleophil in der Gold-Katalysierten Tandem-Cycloisomerisierung-Hydroalkoxylierung verwendet. Als Edukt für die Reaktion diente 5-Phenylpent-4-in-1-ol, welches unter den zuvor gezeigten Reaktionsbedingungen mit verschiedenen Alkoholen umgesetzt wurde. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.7 dargestellt.

Tabelle 4.7: Alkohol-Screening.



Eintrag	ROH	A:B [%]	Ausbeute [%]	Produkt
1	EtOH	Nur B	95	4.34B
2	MeOH	Nur B	97	4.40
3	<i>n</i> -BuOH	Nur B	74	4.41
4	<i>i</i> -BuOH	Nur B	80	4.42
5	<i>t</i> -BuOH	Nur A	41	4.43
6	<i>t</i> -BuOH ^[a]	Nur A	51	4.43
7	<i>i</i> -PrOH	10:90	-	4.34A + 4.44
8	CyOH	-	_ ^[b]	4.45
9	BnOH	-	_ ^[b]	4.46
10	PhOH ^[a]	-	_ ^[b]	4.47

^[a] Reaktion bei 50 °C durchgeführt; ^[b] Kein Umsatz des Eduktes beobachtet.

Bei der Variation der eingesetzten Nucleophile wurden verschiedene verzweigte und unverzweigte Alkohole, sowie Phenol als Nucleophil verwendet. Es zeigte sich, dass unter Verwendung von MeOH als Alkohol das Produkt **4.40** mit einer Ausbeute von 97% erhalten werden konnte (Eintrag 2). Auch bei Einsatz von *n*-BuOH als Nucleophil konnte der entsprechende Tetrahydrofuranylether **4.41** mit einer Ausbeute von 74% erhalten werden (Eintrag 3). Ein ähnlich gutes Ergebnis konnte bei der Verwendung von *i*-BuOH erreicht werden (Eintrag 4), wobei das Produkt **4.42** mit einer Ausbeute von 80% dargestellt werden konnte. Bei Einsatz des sterisch sehr anspruchsvollen *t*-BuOH zeigte sich, dass ausschließlich das Cycloisomerisierungsprodukt **4.34A** (Ausbeute: 41%) gebildet wird und dieses in der gegebenen Zeit nicht weiter zum Tetrahydrofuranylether **4.43** reagiert (Eintrag 5). Auch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 50 °C (Eintrag 6) lieferte als einziges Produkt das Tetrahydrofuran **4.34A** mit einer Ausbeute von 51%. Bei der Verwendung von *i*-PrOH als Alkohol und Nucleophil wurde als Produkt eine Mischung des Tetrahydrofurans **4.34A** und des Tetrahydrofuranylethers **4.44** im Verhältnis 10:90 erhalten (Eintrag 7). Der Einsatz von Cyclohexanol lieferte keines der möglichen Produkte, hierbei konnte vielmehr kein Umsatz des Eduktes beobachtet werden (Eintrag 8). Auch unter Verwendung von Benzylalkohol und Phenol konnte kein Umsatz des Eduktes beobachtet werden (Eintrag 9 und 10). Die Reaktion mit Phenol als Nucleophil wurde auf Grund des relativ hohen Schmelzpunktes des Phenols (41 °C) bei 50 °C durchgeführt (Eintrag 10). Es zeigte sich, dass besonders

unter Verwendung unverzweigter Alkohole die entsprechenden Tetrahydrofuranylether in guten Ausbeuten dargestellt werden können.

4.4 Zusammenfassung und Ausblick

Ziel dieses Projektes war die Untersuchung der katalytischen Aktivität des in Kapitel 2 dargestellten Kohlenhydrat-basierten NHC-Gold-Komplexes **AnjaCarb (4.24)** in organischen Lösungsmitteln. Hierzu wurden verschiedene Tetrahydrofuranylether durch eine Gold-katalysierte Tandem-Cycloisomerisierung-Hydroalkoxylierung von Bis-Homopropargylalkoholen synthetisiert. Die benötigten Bis-Homopropargylalkohole wurden hierbei in einer Sonogashira-Kupplung unter Verwendung von Aryliodiden und Pent-4-in-1-ol dargestellt. Es wurden dabei unterschiedliche Aryliodide eingesetzt, welche Substituenten tragen, die sowohl einen negativen mesomeren Effekt, als auch einen positiven mesomeren Effekt ausüben. Dies diente dazu, den Einfluss des Substituenten auf den Verlauf der Reaktion zu überprüfen. Die durchgeführten *Sonogashira*-Kupplungen lieferten die gewünschten Bis-Homopropargylalkohole in Ausbeuten von 54% - 93%.

Es wurden anschließend Studien zur Gold-katalysierten Tandem-Cycloisomerisierung-Hydroalkoxylierung durchgeführt. Hierbei zeigte sich bei ersten Voruntersuchungen unter Verwendung von Ph_3PAuCl als Katalysator, dass es bei der Reaktion zur Ausbildung von Produktgemischen aus Tetrahydrofuran und Tetrahydrofuranylether kommt. Um dies genauer untersuchen zu können, wurden zunächst die möglichen Cycloisomerisierungsprodukte durch eine Gold-katalysierte Cycloisomerisierung der Bis-Homopropargylalkohole synthetisiert. Dadurch konnten die Produktverhältnisse in den Gemischen mittels Gaschromatographie ermittelt werden. Bei der anschließenden Durchführung der Tandem-Cycloisomerisierung-Hydroalkoxylierung mit Ph_3PAuCl als Katalysator konnten bei allen eingesetzten Bis-Homopropargylalkoholen nur Produktgemische mit dem jeweiligen Tetrahydrofuran erhalten werden. Hierbei zeigte sich, dass besonders bei Einsatz von Pent-4-in-1-ol-Derivaten, welche Substituenten tragen, die einen -M-Effekt ausüben, fast ausschließlich das Cycloisomerisierungsprodukt erhalten wird und die anschließende Reaktion zum Tetrahydrofuranylether stark verlangsamt ist.

Bei der Synthese der Tetrahydrofuranylether unter Verwendung von **AnjaCarb** als Gold-Katalysator wurden hingegen ausschließlich die Ether und nicht die Furane als Produkt erhalten. Die erhaltenen Ergebnisse legten die Vermutung nahe, dass der zweite Schritt der Reaktion, die Hydroalkoxylierung, nicht wie zuvor angenommen rein Säure-katalysiert abläuft, sondern der Gold-Katalysator auch die Reaktion beeinflusst. Um diese Theorie weiter zu untersuchen, wurde die Reaktion ohne den Zusatz der *Brønsted*-Säure *para*-Touloisulfonsäure Monohydrat durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass auch ohne Säurezusatz der gewünschte Tetrahydrofuranylether erhalten werden konnte. Zudem zeigte eine

Durchführung der Reaktion in Einzelschritten, dass bei der Hydroalkoxylierung unter reiner Säurekatalyse nur eine sehr schlechte Produktausbeute von 9% erhalten werden kann. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass eine Beteiligung der Gold-Spezies an dieser Reaktion möglich ist. Um den genauen Einfluss des Gold-Katalysators zu dieser Reaktion zu untersuchen, sind jedoch noch weitere Studien nötig, welche im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr durchgeführt wurden.

Des Weiteren wurde der Einfluss des eingesetzten Silber-Additivs auf die Reaktion untersucht. Hierbei zeigte sich, dass unter Verwendung von AgOTf die besten Ergebnisse erzielt werden können. Es zeigte sich auch, dass der Zusatz eines Silber-Additivs zur Reaktion nötig ist, da diese ohne Silber-Zusatz nur zu einer sehr schlechten Produktausbeute von 10% führt. Die Gegenwart eines schwach koordinierenden Anions ist somit nötig, um die Aktivität des Katalysators zu steigern.

Zuletzt wurde noch ein Alkohol-Screening durchgeführt, bei dem verschiedene Alkohole als Nucleophil und Lösungsmittel in der Reaktion eingesetzt wurden. Bei Verwendung des sterisch anspruchsvollen *tert*-Butylalkohols konnte lediglich das Cycloisomerisierungsprodukt erhalten werden. Besonders unter Einsatz unverzweigter Alkohole war es jedoch möglich, die gewünschten Tetrahydrofuranylether in guten bis sehr guten Ausbeuten darzustellen.

Es konnte gezeigt werden, dass der in dieser Arbeit synthetisierte Kohlenhydrat-basierte NHC-Gold-Komplex nicht nur in Wasser, sondern auch in organischen Lösungsmitteln eine sehr gute Katalysatoraktivität aufweist. Eine Durchführung der hier gezeigten Reaktion in Wasser ist jedoch nicht möglich, da sich schon bei Verwendung nicht absolut trockener Lösungsmittel zeigte, dass es zu keinem Umsatz des Startmaterials kommt.

4.5 Experimenteller Teil

4.5.1 Vorbemerkungen

Die Vorbemerkungen zum experimentellen Teil finden sich auf Seite 57 - 59 in Kapitel 2.

Folgende Methoden wurden zusätzlich in diesem Kapitel verwendet:

Gaschromatographie

Gaschromatographische Messungen wurden mit einer Fokus GC der Firma *Thermo Scientific*, sowie einer GC des Typs GC 8000 TOP der Firma *CE Instruments* unter Verwendung von Helium als Trägergas (80 kPa) und einer Kapillarsäule des Typs CP-SIL-5CB (30 m, 0.32 mm ID, DF 0.25 μm) der Firma *Varian* durchgeführt.

4.5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 4.1: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Sonogashira-Kupplung

Das Arylhalogenid (1 eq.) wird in abs. THF (2 mL/mmol) gelöst und mit CuI (3 mol-%) und Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mol-%) versetzt. Nach Zugabe des Alkins (1.5 eq.) und Et₃N (1.5 eq.) wird die Lösung bei RT für 24 h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in *n*-Pentan aufgenommen und über Celite filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt.

AAV 4.2: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Cycloisomerisierung von Alkinen

Das Alkin (1 eq.) wird in abs. THF (20 mL/mmol) gelöst und mit PPh₃AuCl (2 mol-%) und dem AgOTf (2 mol-%) versetzt. Die Lösung wird für 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Produkt säulenchromatographisch aufgereinigt.

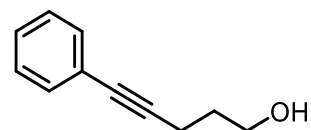
AAV 4.3: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Tandem-Cycloisomerisierung-Hydroalkoxylierung von Alkinen

Das Alkin wird in abs. Alkohol (10 mL/mmol) gelöst und mit dem Gold-Katalysator (2 mol-%), dem Silber-Additiv (2 mol-%) und *p*-TsOH·H₂O (10 mol-%) versetzt. Die Lösung wird für 24 h bei RT gerührt und anschließend wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

4.5.3 Arbeitsvorschriften und analytische Daten

5-Phenylpent-4-in-1-ol (4.25)

(AW-585)



Gemäß **AAV 4.1** wurden Iodobenzol (1 g, 4.90 mmol, 1 eq.), CuI (28 mg, 0.15 mmol, 3 mol-%) und Pd(PPh₃)Cl₂ (258 mg, 0.37 mmol, 3 mol-%) in abs. THF (10 mL) gelöst und mit Pent-4-in-1-ol (0.68 mL, 7.35 mmol, 1.5 eq.) und Et₃N (1.02 mL, 7.35 mmol, 1.5 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 24 h bei RT gerührt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 6:1 → 3:1) wurde das Produkt **4.25** (688 mg, 4.30 mmol, 88%) als braunes Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.49.

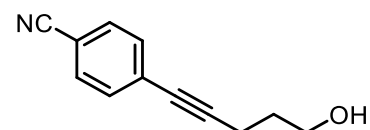
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.41 – 7.39 (m, 2 H, Ar-H), 7.30 – 7.28 (m, 3 H, Ar-H), 3.82 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H, CH₂OH), 2.54 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H, C≡CCH₂), 1.87 (quin, *J* = 6.6 Hz, 2 H, CH₂CH₂OH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 131.2, 127.9, 127.4 (3d, Ar), 123.4 (s, Ar), 89.0, 80.8 (2s, C≡C), 61.4 (t, CH₂OH), 31.0 (t, CH₂CH₂OH), 15.7 (t, C≡CCH₂).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[172]

4-(5-Hydroxypent-1-in-1-yl)benzonnitril (4.27)

(AW-ML-05)



Gemäß **AAV 4.1** wurden 4-Iodobenzonnitril (2.1 g, 9.18 mmol, 1 eq.), CuI (52 mg, 0.27 mmol, 3 mol-%) und Pd(PPh₃)Cl₂ (322 mg, 0.46 mmol, 3 mol-%) in abs. THF (20 mL) gelöst und mit Pent-4-in-1-ol (1.3 mL, 13.77 mmol, 1.5 eq.) und Et₃N (1.9 mL, 13.77 mmol, 1.5 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 24 h bei

^[172] L. Ferrand, Y. Tang, C. Aubert, L. Fensterbank, V. Mouriès-Mansuy, M. Petit, M. Amatore, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2062 – 2065.

RT gerührt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 6:1 → 3:1) wurde das Produkt **4.27** (1.58 g, 8.54 mmol, 93%) als orangener Feststoff erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.54.

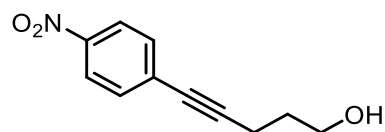
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H, Ar-*H*), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, Ar-*H*), 3.82 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H, CH₂OH), 2.58 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H, C≡CCH₂), 1.88 (quin, *J* = 6.6 Hz, 2 H, CH₂CH₂OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 132.1, 131.9 (2d, Ar), 128.8 (s, Ar), 118.6 (s, C≡N), 110.8 (s, Ar), 111.0, 94.5 (2s, C≡C), 61.5 (t, CH₂OH), 31.1 (t, CH₂CH₂OH), 12.0 (t, C≡CCH₂).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[173]

5-(4-Nitrophenyl)pent-4-in-1-ol (**4.29**)

(AW-JW-01)



Gemäß **AAV 4.1** wurden 1-Iod-4-Nitrobenzol (2 g, 8.03 mmol, 1 eq.), CuI (46 mg, 0.24 mmol, 3 mol-%) und Pd(PPh₃)Cl₂ (282 mg, 0.40 mmol, 3 mol-%) in abs. THF (16 mL) gelöst und mit Pent-4-in-1-ol (1.1 mL, 12.05 mmol, 1.5 eq.) und Et₃N (1.8 mL, 12.05 mmol, 1.5 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 24 h bei RT gerührt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 5:1 → 3:1) wurde das Produkt **4.29** (1.42 g, 6.94 mmol, 86%) als orangener Feststoff erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.45.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.16 – 8.14 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.52 – 7.50 (m, 2 H, Ar-*H*), 3.82 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H, CH₂OH), 2.59 (td, *J*₁ = 7.0 Hz, *J*₂ = 1.1 Hz, 2 H, C≡CCH₂), 1.91 – 1.86 (m, 2 H, CH₂CH₂OH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 146.6 (s, Ar), 132.2 (d, Ar), 130.8 (s, Ar), 123.5 (d, Ar), 95.6, 79.6 (2s, C≡C), 61.5 (t, CH₂OH), 31.0 (t, CH₂CH₂OH), 16.0 (t, C≡CCH₂).

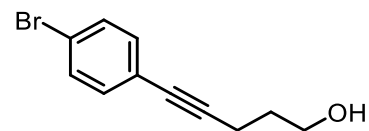
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[174]

^[173] E. M. Campi, J. M. Chong, W. R. Jackson, M. van der Schoot, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2533 – 2542.

^[174] H.-Y. Hsieh, W.-C. Lee, G. C. Senadi, W.-P. Hu, J.-J. Liang, T.-R. Tsai, Y.-W. Chou, K.-K. Kuo, C.-Y. Chen, J.-J. Wang, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 5422 – 5435.

5-(4-Bromphenyl)pent-4-in-1-ol (4.31)

(AW-504)



Gemäß **AAV 4.1** wurden 1-Brom-4-Iodbenzol (2 g, 7.07 mmol, 1 eq.), CuI (40 mg, 0.21 mmol, 3 mol-%) und Pd(PPh₃)Cl₂ (248 mg, 0.35 mmol, 3 mol-%) in abs. THF (15 mL) gelöst und mit Pent-4-in-1-ol (1 mL, 10.61 mmol, 1.5 eq.) und Et₃N (1.5 mL, 10.61 mmol, 1.5 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 24 h bei RT gerührt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 6:1 → 3:1) wurde das Produkt **4.31** (905 mg, 3.78 mmol, 54%) als orangener Feststoff erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.58.

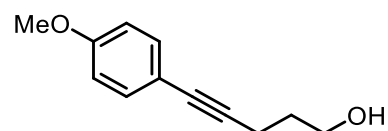
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 – 7.32 (m, 2 H, Ar-H), 7.19 – 7.16 (m, 2 H, Ar-H), 3.74 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H, CH₂OH), 2.45 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, C≡CCH₂), 1.79 (quin, *J* = 6.6 Hz, 2 H, CH₂CH₂OH), 1.47 (br s, 1 H, CH₂OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 133.0, 131.4 (2d, Ar), 122.7, 121.8 (2s, Ar), 90.6, 80.1 (2s, C≡C), 61.7 (t, CH₂OH), 31.2 (t, CH₂CH₂OH), 16.0 (t, C≡CCH₂).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[175]

5-(4-Methoxyphenyl)pent-4-in-1-ol (4.33)

(AW-EC-09)



Gemäß **AAV 4.1** wurden 4-Iodanisol (2 g, 8.55 mmol, 1 eq.), CuI (49 mg, 0.26 mmol, 3 mol-%) und Pd(PPh₃)Cl₂ (300 mg, 0.43 mmol, 3 mol-%) in abs. THF (17 mL) gelöst und mit Pent-4-in-1-ol (1.2 mL, 12.82 mmol, 1.5 eq.) und Et₃N (1.8 mL, 12.82 mmol, 1.5 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 24 h bei

^[175] T. Zdobinsky, P. S. Maiti, R. Klajn, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2711 – 2714.

RT gerührt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 6:1 → 3:1) wurde das Produkt **4.33** (1.04 g, 5.44 mmol, 64%) als orangener Feststoff erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.75.

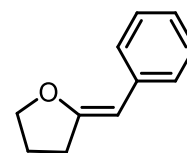
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H, Ar-*H*), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H, Ar-*H*), 3.84 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH₂OH), 3.81 (s, 3 H, OCH₃), 2.54 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H, C≡CCH₂), 1.87 (quin, *J* = 6.5 Hz, 2 H, CH₂CH₂OH), 1.58 (br s, 1 H, CH₂OH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 159.1 (s, Ar), 132.9 (d, Ar), 115.8 (s, Ar), 113.8 (d, Ar), 87.6, 81.0 (2s, C≡C), 62.0 (t, CH₂OH), 55.3 (q, OCH₃), 31.4 (t, CH₂CH₂OH), 16.0 (t, C≡CCH₂).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[174]

(Z)-2-Benzylidentetrahydrofuran (4.34A)

(AW-526B)



Gemäß **AAV 4.2** wurde **4.25** (20 mg, 0.13 mmol, 1 eq.) in abs. THF (2 mL) gelöst. Es wurden Ph₃PAuCl (1.2 mg, 2.5·10⁻³ mmol, 2 mol-%) und AgOTf (0.6 mg, 2.5·10⁻³ mmol, 2 mol-%) hinzugefügt und die Lösung wurde für 1 h bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 15:1) wurde **4.34A** (19.2 mg, 0.12 mmol, 96%) als farbloses Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.86.

¹H-NMR (600 MHz, Benzol-*d*₆): δ = 7.85 – 7.83 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.32 – 7.29 (m, 3 H, Ar-*H*), 5.24 (s, 1 H, C=CH), 3.70 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, OCH₂), 2.18 – 2.15 (m, 2 H, CH₂C=CH), 1.24 (quin, *J* = 7.1 Hz, 2 H, OCH₂CH₂).

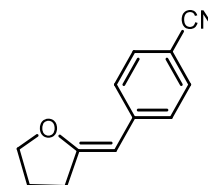
¹³C-NMR (150 MHz, Benzol-*d*₆): δ = 157.8 (s, C=CH), 138.3 (s, Ar), 131.0, 130.1, 129.2, 128.9, 125.3 (5d, Ar), 98.1 (C=CH), 72.2 (t, OCH₂), 31.4 (t, OCH₂CH₂), 24.5 (t, CH₂C=CH).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[176]

^[176] T. Tanzawa, J. Schwartz, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6783 – 6786.

(Z)-4-((Dihydrofuran-2(3H)-yliden)methyl)benzonnitril (4.35A)

(AW-521)



Gemäß **AAV 4.2** wurde **4.27** (20 mg, 0.11 mmol, 1 eq.) in abs. THF (2 mL) gelöst. Es wurden Ph_3PAuCl (1.1 mg, $2.2 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%) und AgOTf (0.6 mg, $2.2 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%) hinzugefügt und die Lösung wurde für 1 h bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 15:1) wurde **4.35A** (18.6 mg, 0.10 mmol, 91%) als gelber Feststoff erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.86.

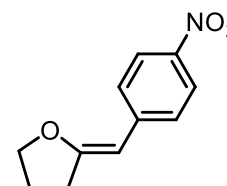
$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, Benzol- d_6): δ = 7.42 – 7.41 (m, 2 H, Ar-H), 7.20 – 7.19 (m, 2 H, Ar-H), 4.94 (s, C=CH), 3.61 (t, J = 6.8 Hz, 2 H, OCH_2), 2.05 (td, J_1 = 7.6 Hz, J_2 = 1.4 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$), 1.20 – 1.16 (m, 2 H, OCH_2CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, Benzol- d_6): δ = 161.5 (s, C=CH), 142.3 (s, Ar), 132.4, 127.8 (2d, Ar), 120.1 (s, C \equiv N), 108.3 (s, Ar), 96.9 (d, C=CH), 72.9 (t, OCH_2), 31.7 (t, OCH_2CH_2), 24.1 (t, $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[177]

(Z)-2-(4-Nitrobenzyliden)tetrahydrofuran (4.36A)

(AW-522)



Gemäß **AAV 4.2** wurde **4.29** (20 mg, 0.10 mmol, 1 eq.) in abs. THF (2 mL) gelöst. Es wurden Ph_3PAuCl (1 mg, $2.0 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%) und AgOTf (0.5 mg, $2.0 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%) hinzugefügt und die Lösung wurde für 1 h bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 15:1) wurde **4.36A** (17.3 mg, 0.08 mmol, 87%) als gelber Feststoff erhalten.

^[177] V. Belting, *Dissertation - Gold-katalysierte Cycloisomerisierung funktionalisierter Alkine*, TU Dortmund, 2011, S. 188.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.86.

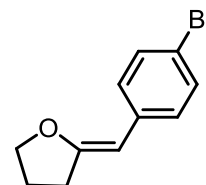
¹H-NMR (700 MHz, Benzol-d₆): δ = 8.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H, Ar-H), 7.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H, Ar-H), 4.95 (s, C=CH), 3.61 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, OCH₂), 2.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, CH₂C=CH), 1.17 (quin, *J* = 7.2 Hz, 2 H, OCH₂CH₂).

¹³C-NMR (176 MHz, Benzol-d₆): δ = 162.6 (s, C=CH), 144.7 (s, Ar), 127.7, 124.4 (2d, Ar), 96.8 (d, C=CH), 73.3 (t, OCH₂), 32.0 (t, OCH₂CH₂), 24.2 (t, CH₂C=CH).

Eine hochaufgelöste Masse konnte nicht erhalten werden.

(Z)-2-(4-Brombenzyliden)tetrahydrofuran (4.37A)

(AW-523)



Gemäß **AAV 4.2** wurde **4.31** (20 mg, 0.08 mmol, 1 eq.) in abs. THF (2 mL) gelöst. Es wurden Ph₃PAuCl (0.8 mg, 1.7·10⁻³ mmol, 2 mol-%) und AgOTf (0.4 mg, 1.7·10⁻³ mmol, 2 mol-%) hinzugefügt und die Lösung wurde für 1 h bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 15:1) wurde **4.37A** (19 mg, 0.079 mmol, 99%) als gelbes Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.86.

¹H-NMR (700 MHz, Benzol-d₆): δ = 7.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, Ar-H), 7.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, Ar-H), 5.02 (s, C=CH), 3.65 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, OCH₂), 2.12 – 2.09 (m, 2 H, CH₂C=CH), 1.25 – 1.21 (m, 2 H, OCH₂CH₂).

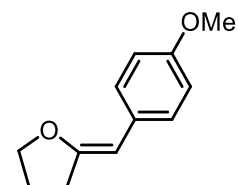
¹³C-NMR (176 MHz, Benzol-d₆): δ = 170.6 (s, C=CH), 158.9, 137.3 (2s, Ar), 132.0, 129.7 (2d, Ar), 97.0 (d, C=CH), 72.5 (t, OCH₂), 31.6 (t, OCH₂CH₂), 24.5 (t, CH₂C=CH).

IR: ν_{\max} = 2939 (w), 2881 (w), 1711 (w), 1590 (w), 1486 (w), 1402 (w), 1321 (w), 1247 (w), 1186 (w), 1069 (m), 1037 (w), 1010 (m), 925 (w), 820 (w), 759 (w), 727 (w), 656 (w), 486 (w) cm⁻¹.

ESI-HRMS: m/z: berechnet für C₁₁H₁₂OBr [M+H]⁺: 239.00660; gefunden: 239.00700.

(Z)-2-(4-Methoxybenzyliden)tetrahydrofuran (4.38A)

(AW-524B)



Gemäß **AAV 4.2** wurde **4.33** (20 mg, 0.11 mmol, 1 eq.) in abs. THF (2 mL) gelöst. Es wurden Ph_3PAuCl (1 mg, $2.1 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%) und AgOTf (0.5 mg, $2.1 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%) hinzugefügt und die Lösung wurde für 1 h bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 15:1) wurde **4.38A** (18.4 mg, 0.097 mmol, 88%) als grünlicher Feststoff erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.86.

¹H-NMR (600 MHz, Benzol-*d*₆): δ = 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2 H, Ar-*H*), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2 H, Ar-*H*), 5.25 (s, C=CH), 3.73 (t, J = 6.7 Hz, 2 H, OCH₂), 3.34 (s, 3 H, OCH₃) 2.22 – 2.20 (m, 2 H, CH₂C=CH), 1.06 – 1.02 (m, 2 H, OCH₂CH₂).

¹³C-NMR (150 MHz, Benzol-*d*₆): δ = 158.0 (s, C=CH), 155.9, 131.1 (2s, Ar), 129.2, 126.5 (2d, Ar), 97.7 (d, C=CH), 72.0 (t, OCH₂), 55.1 (q, OCH₃) 31.2 (t, OCH₂CH₂), 24.7 (t, CH₂C=CH).

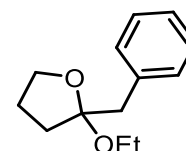
IR: ν_{max} = 2920 (w), 1736 (w), 1664 (w), 1607 (w), 1508 (s), 1455 (w), 1381 (w), 1295 (w), 1242 (s), 1175 (m), 1139 (w), 1108 (w), 1074 (w), 1032 (s), 923 (w), 832 (m), 758 (w), 611 (w), 546 (w) cm^{-1} .

Eine hochaufgelöste Masse konnte nicht erhalten werden.

Tandem Cycloisomerisierung-Hydroalkoxylierung unter Verwendung von Ph_3PAuCl

2-Benzyl-2-ethoxytetrahydrofuran (**4.34B**)

(AW-EC-12B)



Gemäß **AAV 4.3** wurde **4.25** (20 mg, 0.125 mmol, 1 eq.) in abs. EtOH (2 mL) mit Ph_3PAuCl (1.2 mg, $2.5 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%), AgOTf (0.6 mg, $2.5 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%) und *p*-TsOH·H₂O (2.4 mg, 0.013 mmol, 10 mol-%) versetzt und für 24 h bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 15:1) wurde **4.34B** (27.5 mg als Gemisch mit **4.34A**) als farbloses Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.85.

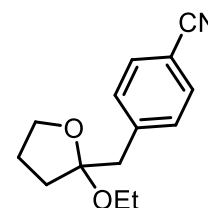
¹H-NMR (600 MHz, Benzol-*d*₆): δ = 7.28 – 7.26 (m, Ar-*H*), 7.19 – 7.17 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.11 – 7.08 (m, 1 H, Ar-*H*), 3.76 – 3.72 (m, 1 H), 3.67 – 3.59 (m, 2 H), 3.53 – 3.48 (m, 1 H), 3.09 – 3.04 (m, 2 H, CH₂Ar), 1.80 – 1.73 (m, 2 H), 1.61 – 1.56 (m, 1 H), 1.30 – 1.24 (m, 1 H), 1.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, OCH₂CH₃).

¹³C-NMR (150 MHz, Benzol-*d*₆): δ = 138.6 (s, Ar), 131.0, 128.6, 126.9 (3d, Ar), 109.7 (s, OCCH₂), 68.3 (t, OCH₂CH₂CH₂), 56.5 (t, OCH₂CH₃), 42.0 (t, CH₂Ar), 35.7 (t, OCH₂CH₂CH₂), 25.1 (t, OCH₂CH₂CH₂), 16.4 (q, OCH₂CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[167]

4-((2-Ethoxytetrahydrofuran-2-yl)methyl)benzonitril (4.35A)

(AW-EC-14B)



Gemäß **AAV 4.3** wurde **4.27** (20 mg, 0.108 mmol, 1 eq.) in abs. EtOH (2 mL) mit Ph₃PAuCl (1.1 mg, 2.2·10⁻³ mmol, 2 mol-%), AgOTf (0.6 mg, 2.2·10⁻³ mmol, 2 mol-%) und *p*-TsOH·H₂O (2.1 mg, 0.011 mmol, 10 mol-%) versetzt und für 24 h bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 15:1) wurde **4.35B** (34.8 mg als Gemisch mit **4.35A**) als gelbes Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.79.

¹H-NMR (500 MHz, Benzol-d₆): δ = 7.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, Ar-*H*), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H, Ar-*H*), 3.68 – 3.64 (m, 1 H), 3.58 – 3.47 (m, 2 H), 3.36 – 3.30 (m, 1 H), 2.80 – 2.74 (m, 2 H, CH₂Ar), 1.70 – 1.59 (m, 2 H), 1.29 – 1.18 (m, 2 H), 1.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃).

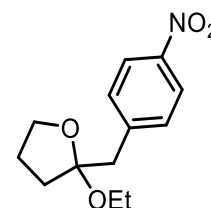
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 143.3 (s, Ar), 132.01, 131.3, 128.7 (3d, Ar), 119.4 (s, C≡N), 111.2 (s, OCCH₂), 109.0 (s, Ar), 68.3 (t, OCH₂CH₂CH₂), 56.5 (t, OCH₂CH₃), 42.0 (t, CH₂Ar), 35.6 (t, OCH₂CH₂CH₂), 25.0 (t, OCH₂CH₂CH₂), 16.2 (q, OCH₂CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[178]

^[178] V. Belting, *Dissertation - Gold-katalysierte Cycloisomerisierung funktionalisierter Alkine*, TU Dortmund, **2011**, S. 188.

2-Ethoxy-2-(4-nitrobenzyl)tetrahydrofuran (4.36B)

(AW-EC-19B)



Gemäß **AAV 4.3** wurde **4.29** (20 mg, 0.098 mmol, 1 eq.) in abs. EtOH (2 mL) mit Ph₃PAuCl (1.0 mg, 2.0·10⁻³ mmol, 2 mol-%), AgOTf (0.5 mg, 2.0·10⁻³ mmol, 2 mol-%) und *p*-TsOH·H₂O (1.9 mg, 9.8·10⁻³ mmol, 10 mol-%) versetzt und für 24 h bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 15:1) wurde **4.36B** (23 mg als Gemisch mit **4.36A**) als gelbes Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.88.

¹H-NMR (600 MHz, Benzol-d₆): δ = 7.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, Ar-*H*), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, Ar-*H*), 3.68 – 3.65 (m, 1 H), 3.53 – 3.49 (m, 2 H), 3.37 – 3.32 (m, 1 H), 2.82 – 2.77 (m, 2 H, CH₂Ar), 1.70 – 1.62 (m, 2 H), 1.29 – 1.21 (m, 2 H), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃).

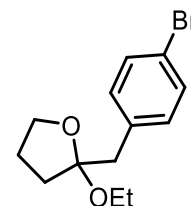
¹³C-NMR (150 MHz, Benzol-d₆): δ = 145.5 (s, Ar), 131.0, 128.7, 123.5 (3d, Ar), 108.9 (s, OCCH₂), 68.4 (t, OCH₂CH₂CH₂), 56.6 (t, OCH₂CH₃), 41.8 (t, CH₂Ar), 35.8 (t, OCH₂CH₂CH₂), 25.0 (t, OCH₂CH₂CH₂), 16.2 (q, OCH₂CH₃).

IR: ν_{\max} = 2974 (w), 2883 (w), 1656 (w), 1592 (w), 1515 (m), 1339 (s), 1280 (w), 1252 (w), 1218 (w), 1147 (w), 1111 (w), 1075 (w), 1045 (m), 980 (w), 927 (w), 855 (w), 808 (w), 750 (w), 706 (w) cm⁻¹.

Eine hochaufgelöste Masse konnte nicht erhalten werden.

2-(4-Bromobenzyl)-2-ethoxytetrahydrofuran (4.37B)

(AW-EC-20B)



Gemäß **AAV 4.3** wurde **4.31** (20 mg, 0.084 mmol, 1 eq.) in abs. EtOH (2 mL) mit Ph_3PAuCl (0.8 mg, $1.7 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%), AgOTf (0.4 mg, $1.7 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%) und $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1.6 mg, $8.4 \cdot 10^{-3}$ mmol, 10 mol-%) versetzt und für 24 h bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 15:1) wurde **4.37B** (6.1 mg als Gemisch mit **4.37A**) als gelbes Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.86.

¹H-NMR (600 MHz, Benzol-*d*₆): δ = 7.28 – 7.25 (m, 2 H, Ar-*H*), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, Ar-*H*), 3.72 – 3.68 (m, 1 H), 3.58 – 3.53 (m, 2 H), 3.43 – 3.38 (m, 1 H), 2.88 – 2.81 (m, 2 H, CH_2Ar), 1.74 – 1.67 (m, 2 H), 1.44 – 1.37 (m, 2 H), 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, OCH_2CH_3).

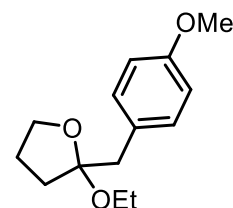
¹³C-NMR (125 MHz, Benzol-*d*₆): δ = 137.6 (s, Ar), 132.8, 131.9, 128.8 (3d, Ar), 121.1 (s, Ar), 109.5 (s, OCCH_2), 68.5 (t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 56.7 (t, OCH_2CH_3), 41.5 (t, CH_2Ar), 35.7 (t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 25.2 (t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 16.5 (q, OCH_2CH_3).

IR: ν_{max} = 2973 (w), 2928 (w), 2880 (w), 1719 (w), 1488 (w), 1446 (w), 1396 (w), 1323 (w), 1247 (w), 1156 (w), 1117 (w), 1072 (w), 1044 (m), 1012 (w), 979 (w), 925 (w), 826 (w), 724 (w) cm^{-1} .

Eine hochaufgelöste Masse konnte nicht erhalten werden.

2-Ethoxy-2-(4-methoxybenzyl)tetrahydrofuran (**4.38B**)

(AW-EC-45)



Gemäß **AAV 4.3** wurde **4.33** (20 mg, 0.105 mmol, 1 eq.) in abs. EtOH (2 mL) mit Ph_3PAuCl (1.0 mg, $2.1 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%), AgOTf (0.5 mg, $2.1 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%) und $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 mg, 0.011 mmol, 10 mol-%) versetzt und für 24 h bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 15:1) wurde **4.38B** (14.3 mg als Gemisch mit **4.38A**) als gelbes Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.86.

¹H-NMR (600 MHz, Benzol-*d*₆): δ = 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, Ar-*H*), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, Ar-*H*), 3.79 – 3.75 (m, 1 H), 3.69 – 3.63 (m, 2 H), 3.57 – 3.52 (m, 1 H), 3.33 (s, 3 H, OCH_3), 3.09 – 3.03 (m, 2 H, CH_2Ar), 1.83 – 1.75 (m, 2 H), 1.35 – 1.29 (m, 2 H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, OCH_2CH_3).

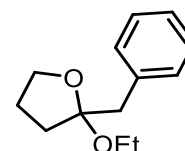
¹³C-NMR (150 MHz, Benzol-*d*₆): δ = 159.2 (s, Ar), 131.9 (d, Ar), 130.5 (s, Ar), 128.7, 114.2 (2d, Ar), 110.0 (s, OCCH_2), 68.3 (t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 56.5 (t, OCH_2CH_3), 55.1 (q, OCH_3), 41.2 (t, CH_2Ar), 35.7 (t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 25.1 (t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 16.4 (q, OCH_2CH_3).

IR: ν_{max} = 2972 (w), 2929 (w), 2879 (w), 1611 (w), 1512 (m), 1459 (w), 1441 (w), 1299 (w), 1243 (w), 1177 (w), 1150 (w), 1116 (w), 1075 (w), 1038 (s), 977 (w), 925 (w), 827 (w), 759 (w), 546 (w), 515 (w) cm^{-1} .

Eine hochaufgelöste Masse konnte nicht erhalten werden.

Tandem Cycloisomerisierung-Hydroalkoxylierung unter Verwendung von AnjaCarb**2-Benzyl-2-ethoxytetrahydrofuran (3.34B)**

(AW-EC-43)



Gemäß **AAV 4.3** wurde **4.25** (20 mg, 0.125 mmol, 1 eq.) in abs. EtOH (2 mL) mit **AnjaCarb** (1.6 mg, $2.5 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%), AgOTf (0.6 mg, $2.5 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%) und *p*-TsOH·H₂O (2.4 mg, 0.013 mmol, 10 mol-%) versetzt und für 24 h bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 15:1) wurde **4.34B** (24.5 mg, 0.119 mmol, 95%) als farbloses Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.85.

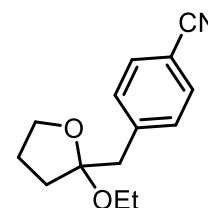
¹H-NMR (600 MHz, Benzol-d₆): δ = 7.28 – 7.26 (m, Ar-H), 7.19 – 7.17 (m, 2 H, Ar-H), 7.11 – 7.08 (m, 1 H, Ar-H), 3.76 – 3.72 (m, 1 H), 3.67 – 3.59 (m, 2 H), 3.53 – 3.48 (m, 1 H), 3.09 – 3.04 (m, 2 H, CH₂Ar), 1.80 – 1.73 (m, 2 H), 1.61 – 1.56 (m, 1 H), 1.30 – 1.24 (m, 1 H), 1.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, OCH₂CH₃).

¹³C-NMR (150 MHz, Benzol-d₆): δ = 138.6 (s, Ar), 131.0, 128.6, 126.9 (3d, Ar), 109.7 (s, OCCH₂), 68.3 (t, OCH₂CH₂CH₂), 56.5 (t, OCH₂CH₃), 42.0 (t, CH₂Ar), 35.7 (t, OCH₂CH₂CH₂), 25.1 (t, OCH₂CH₂CH₂), 16.4 (q, OCH₂CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[167]

4-((2-Ethoxytetrahydrofuran-2-yl)methyl)benzonitril (4.35B)

(AW-EC-22B)



Gemäß **AAV 4.3** wurde **4.27** (20 mg, 0.108 mmol, 1 eq.) in abs. EtOH (2 mL) mit **AnjaCarb** (1.4 mg, $2.2 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%), AgOTf (0.6 mg, $2.2 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%) und *p*-TsOH·H₂O (2.1 mg, 0.011 mmol, 10 mol-%) versetzt und für 24 h bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 15:1) wurde **4.35B** (19.6 mg als Gemisch mit **4.35A**) als gelbes Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.79.

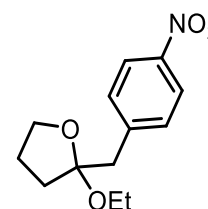
¹H-NMR (500 MHz, Benzol-*d*₆): δ = 7.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, Ar-*H*), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H, Ar-*H*), 3.68 – 3.64 (m, 1 H), 3.58 – 3.47 (m, 2 H), 3.36 – 3.30 (m, 1 H), 2.80 – 2.74 (m, 2 H, CH₂Ar), 1.70 – 1.59 (m, 2 H), 1.29 – 1.18 (m, 2 H), 1.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 143.3 (s, Ar), 132.01, 131.3, 128.7 (3d, Ar), 119.4 (s, C≡N), 111.2 (s, OCCH₂), 109.0 (s, Ar), 68.3 (t, OCH₂CH₂CH₂), 56.5 (t, OCH₂CH₃), 42.0 (t, CH₂Ar), 35.6 (t, OCH₂CH₂CH₂), 25.0 (t, OCH₂CH₂CH₂), 16.2 (q, OCH₂CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[178]

2-Ethoxy-2-(4-nitrobenzyl)tetrahydrofuran (4.36B)

(AW-CB-103)



Gemäß **AAV 4.3** wurde **4.29** (20 mg, 0.098 mmol, 1 eq.) in abs. EtOH (2 mL) mit **AnjaCarb** (1.2 mg, $2.0 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%), AgOTf (0.5 mg, $2.0 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%) und *p*-TsOH·H₂O (1.9 mg,

9.8·10⁻³ mmol, 10 mol-%) versetzt und für 24 h bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 15:1) wurde **4.36B** (16 mg, 0.064 mmol, 65%) als gelbes Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.88.

¹H-NMR (600 MHz, Benzol-d₆): δ = 7.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, Ar-*H*), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, Ar-*H*), 3.68 – 3.65 (m, 1 H), 3.53 – 3.49 (m, 2 H), 3.37 – 3.32 (m, 1 H), 2.82 – 2.77 (m, 2 H, CH₂Ar), 1.70 – 1.62 (m, 2 H), 1.29 – 1.21 (m, 2 H), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃).

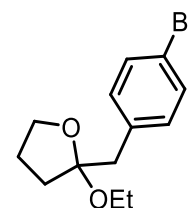
¹³C-NMR (150 MHz, Benzol-d₆): δ = 145.5 (s, Ar), 131.0, 128.7, 123.5 (3d, Ar), 108.9 (s, OCCH₂), 68.4 (t, OCH₂CH₂CH₂), 56.6 (t, OCH₂CH₃), 41.8 (t, CH₂Ar), 35.8 (t, OCH₂CH₂CH₂), 25.0 (t, OCH₂CH₂CH₂), 16.2 (q, OCH₂CH₃).

IR: *v*_{max} = 2974 (w), 2883 (w), 1656 (w), 1592 (w), 1515 (m), 1339 (s), 1280 (w), 1252 (w), 1218 (w), 1147 (w), 1111 (w), 1075 (w), 1045 (m), 980 (w), 927 (w), 855 (w), 808 (w), 750 (w), 706 (w) cm⁻¹.

Eine hochaufgelöste Masse konnte nicht erhalten werden.

2-(4-Bromobenzyl)-2-ethoxytetrahydrofuran (**4.37B**)

(AW-CB-99)



Gemäß **AAV 4.3** wurde **4.31** (20 mg, 0.084 mmol, 1 eq.) in abs. EtOH (2 mL) mit **AnjaCarb** (1.1 mg, 1.7·10⁻³ mmol, 2 mol-%), AgOTf (0.4 mg, 1.7·10⁻³ mmol, 2 mol-%) und *p*-TsOH·H₂O (1.6 mg, 8.4·10⁻³ mmol, 10 mol-%) versetzt und für 24 h bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 15:1) wurde **4.37B** (21.2 mg, 0.074 mmol, 89%) als gelbes Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.86.

¹H-NMR (600 MHz, Benzol-d₆): δ = 7.28 – 7.25 (m, 2 H, Ar-H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, Ar-H), 3.72 – 3.68 (m, 1 H), 3.58 – 3.53 (m, 2 H), 3.43 – 3.38 (m, 1 H), 2.88 – 2.81 (m, 2 H, CH₂Ar), 1.74 – 1.67 (m, 2 H), 1.44 – 1.37 (m, 2 H), 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃).

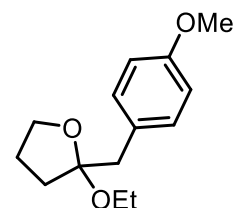
¹³C-NMR (125 MHz, Benzol-d₆): δ = 137.6 (s, Ar), 132.8, 131.9, 128.8 (3d, Ar), 121.1 (s, Ar), 109.5 (s, OCCH₂), 68.5 (t, OCH₂CH₂CH₂), 56.7 (t, OCH₂CH₃), 41.5 (t, CH₂Ar), 35.7 (t, OCH₂CH₂CH₂), 25.2 (t, OCH₂CH₂CH₂), 16.5 (q, OCH₂CH₃).

IR: ν_{\max} = 2973 (w), 2928 (w), 2880 (w), 1719 (w), 1488 (w), 1446 (w), 1396 (w), 1323 (w), 1247 (w), 1156 (w), 1117 (w), 1072 (w), 1044 (m), 1012 (w), 979 (w), 925 (w), 826 (w), 724 (w) cm⁻¹.

Eine hochaufgelöste Masse konnte nicht erhalten werden.

2-Ethoxy-2-(4-methoxybenzyl)tetrahydrofuran (4.38B)

(AW-564)



Gemäß **AAV 4.3** wurde **4.33** (20 mg, 0.105 mmol, 1 eq.) in abs. EtOH (2 mL) mit **AnjaCarb** (1.3 mg, 2.1·10⁻³ mmol, 2 mol-%), AgOTf (0.5 mg, 2.1·10⁻³ mmol, 2 mol-%) und *p*-TsOH·H₂O (2 mg, 0.011 mmol, 10 mol-%) versetzt und für 24 h bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 15:1) wurde **4.38B** (16 mg, 0.068 mmol, 64%) als gelbes Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.86.

¹H-NMR (600 MHz, Benzol-d₆): δ = 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, Ar-H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, Ar-H), 3.79 – 3.75 (m, 1 H), 3.69 – 3.63 (m, 2 H), 3.57 – 3.52 (m, 1 H), 3.33 (s, 3 H, OCH₃), 3.09 – 3.03 (m, 2 H, CH₂Ar), 1.83 – 1.75 (m, 2 H), 1.35 – 1.29 (m, 2 H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃).

¹³C-NMR (150 MHz, Benzol-d₆): δ = 159.2 (s, Ar), 131.9 (d, Ar), 130.5 (s, Ar), 128.7, 114.2 (2d, Ar), 110.0 (s, OCCH₂), 68.3 (t, OCH₂CH₂CH₂), 56.5 (t, OCH₂CH₃), 55.1 (q, OCH₃), 41.2 (t, CH₂Ar), 35.7 (t, OCH₂CH₂CH₂), 25.1 (t, OCH₂CH₂CH₂), 16.4 (q, OCH₂CH₃).

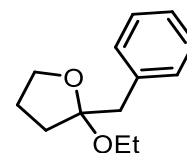
IR: ν_{\max} = 2972 (w), 2929 (w), 2879 (w), 1611 (w), 1512 (m), 1459 (w), 1441 (w), 1299 (w), 1243 (w), 1177 (w), 1150 (w), 1116 (w), 1075 (w), 1038 (s), 977 (w), 925 (w), 827 (w), 759 (w), 546 (w), 515 (w) cm^{-1} .

Eine hochaufgelöste Masse konnte nicht erhalten werden.

Tandem Cycloisomersierung-Hydroalkoxylierung unter Verwendung verschiedener Gold-Komplexe und Silber-Additive

2-Benzyl-2-ethoxytetrahydrofuran (4.34B)

(AW-587)



Gemäß **AAV 4.3** wurde **4.25** (20 mg, 0.125 mmol, 1 eq.) in abs. EtOH (1 mL) mit **AnjaCarb** (1.6 mg, $2.5 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%) und AgOTf (0.6 mg, $2.5 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%) versetzt und für 24 h bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O = 30:1) wurde **4.34A** (23.7 mg, 0.115 mmol, 92%) als farbloses Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.85.

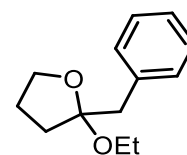
¹H-NMR (600 MHz, Benzol-*d*₆): δ = 7.28 – 7.26 (m, Ar-*H*), 7.19 – 7.17 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.11 – 7.08 (m, 1 H, Ar-*H*), 3.76 – 3.72 (m, 1 H), 3.67 – 3.59 (m, 2 H), 3.53 – 3.48 (m, 1 H), 3.09 – 3.04 (m, 2 H, CH₂Ar), 1.80 – 1.73 (m, 2 H), 1.61 – 1.56 (m, 1 H), 1.30 – 1.24 (m, 1 H), 1.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, OCH₂CH₃).

¹³C-NMR (150 MHz, Benzol-*d*₆): δ = 138.6 (s, Ar), 131.0, 128.6, 126.9 (3d, Ar), 109.7 (s, OCCH₂), 68.3 (t, OCH₂CH₂CH₂), 56.5 (t, OCH₂CH₃), 42.0 (t, CH₂Ar), 35.7 (t, OCH₂CH₂CH₂), 25.1 (t, OCH₂CH₂CH₂), 16.4 (q, OCH₂CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[167]

2-Benzyl-2-ethoxytetrahydrofuran (4.34B)

(AW-588)



Es wurde **4.25** (7.1 mg, 0.044 mmol, 1 eq.) in abs. EtOH (1 mL) mit *p*-TsOH·H₂O (0.8 mg, 4.4·10⁻³ mmol, 10 mol-%) versetzt und für 24 h bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O = 30:1) wurde **4.34B** (0.8 mg, 3.9·10⁻³ mmol, 9%) als farbloses Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.85.

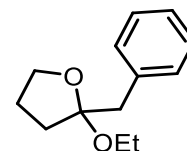
¹H-NMR (600 MHz, Benzol-d₆): δ = 7.28 – 7.26 (m, Ar-H), 7.19 – 7.17 (m, 2 H, Ar-H), 7.11 – 7.08 (m, 1 H, Ar-H), 3.76 – 3.72 (m, 1 H), 3.67 – 3.59 (m, 2 H), 3.53 – 3.48 (m, 1 H), 3.09 – 3.04 (m, 2 H, CH₂Ar), 1.80 – 1.73 (m, 2 H), 1.61 – 1.56 (m, 1 H), 1.30 – 1.24 (m, 1 H), 1.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, OCH₂CH₃).

¹³C-NMR (150 MHz, Benzol-d₆): δ = 138.6 (s, Ar), 131.0, 128.6, 126.9 (3d, Ar), 109.7 (s, OCCH₂), 68.3 (t, OCH₂CH₂CH₂), 56.5 (t, OCH₂CH₃), 42.0 (t, CH₂Ar), 35.7 (t, OCH₂CH₂CH₂), 25.1 (t, OCH₂CH₂CH₂), 16.4 (q, OCH₂CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[167]

2-Benzyl-2-ethoxytetrahydrofuran (3.34B)

(AW-584A)



Gemäß **AAV 4.3** wurde **4.25** (20 mg, 0.125 mmol, 1 eq.) in abs. EtOH (2 mL) mit IPrAuCl (1.6 mg, 2.5·10⁻³ mmol, 2 mol-%), AgOTf (0.6 mg, 2.5·10⁻³ mmol, 2 mol-%) und *p*-TsOH·H₂O (2.4 mg, 0.013 mmol, 10 mol-%) versetzt und für 24 h bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 15:1) wurde **4.34B** (25.6 mg als Gemisch mit **4.34A**) als farbloses Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.85.

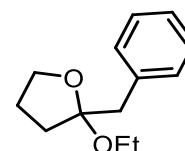
¹H-NMR (600 MHz, Benzol-d₆): δ = 7.28 – 7.26 (m, Ar-H), 7.19 – 7.17 (m, 2 H, Ar-H), 7.11 – 7.08 (m, 1 H, Ar-H), 3.76 – 3.72 (m, 1 H), 3.67 – 3.59 (m, 2 H), 3.53 – 3.48 (m, 1 H), 3.09 – 3.04 (m, 2 H, CH₂Ar), 1.80 – 1.73 (m, 2 H), 1.61 – 1.56 (m, 1 H), 1.30 – 1.24 (m, 1 H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3 H, OCH₂CH₃).

¹³C-NMR (150 MHz, Benzol-d₆): δ = 138.6 (s, Ar), 131.0, 128.6, 126.9 (3d, Ar), 109.7 (s, OCCH₂), 68.3 (t, OCH₂CH₂CH₂), 56.5 (t, OCH₂CH₃), 42.0 (t, CH₂Ar), 35.7 (t, OCH₂CH₂CH₂), 25.1 (t, OCH₂CH₂CH₂), 16.4 (q, OCH₂CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[167]

2-Benzyl-2-ethoxytetrahydrofuran (3.34B)

(AW-695)



Gemäß **AAV 4.3** wurde **4.25** (30 mg, 0.187 mmol, 1 eq.) in abs. EtOH (2 mL) mit IPrMeAuCl (2.4 mg, $3.7 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%), AgOTf (1 mg, $3.7 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%) und *p*-TsOH·H₂O (3.6 mg, 0.019 mmol, 10 mol-%) versetzt und für 24 h bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 15:1) wurde **4.34B** (37.3 mg, 0.181 mmol, 97%) als farbloses Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.85.

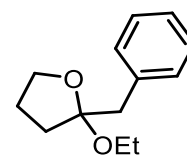
¹H-NMR (600 MHz, Benzol-d₆): δ = 7.28 – 7.26 (m, Ar-H), 7.19 – 7.17 (m, 2 H, Ar-H), 7.11 – 7.08 (m, 1 H, Ar-H), 3.76 – 3.72 (m, 1 H), 3.67 – 3.59 (m, 2 H), 3.53 – 3.48 (m, 1 H), 3.09 – 3.04 (m, 2 H, CH₂Ar), 1.80 – 1.73 (m, 2 H), 1.61 – 1.56 (m, 1 H), 1.30 – 1.24 (m, 1 H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3 H, OCH₂CH₃).

¹³C-NMR (150 MHz, Benzol-d₆): δ = 138.6 (s, Ar), 131.0, 128.6, 126.9 (3d, Ar), 109.7 (s, OCCH₂), 68.3 (t, OCH₂CH₂CH₂), 56.5 (t, OCH₂CH₃), 42.0 (t, CH₂Ar), 35.7 (t, OCH₂CH₂CH₂), 25.1 (t, OCH₂CH₂CH₂), 16.4 (q, OCH₂CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[167]

2-Benzyl-2-ethoxytetrahydrofuran (4.34B)

(AW-EC-33)



Gemäß **AAV 4.3** wurde **4.25** (20 mg, 0.125 mmol, 1 eq.) in abs. EtOH (2 mL) mit **AnjaCarb** (1.6 mg, $2.5 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%), AgSbF₆ (0.9 mg, $2.5 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%) und *p*-TsOH·H₂O (2.4 mg, 0.013 mmol, 10 mol-%) versetzt und für 24 h bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 15:1) wurde **4.34B** (31.6 mg als Gemisch mit **4.34A**) als farbloses Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.85.

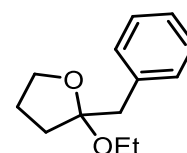
¹H-NMR (600 MHz, Benzol-d₆): δ = 7.28 – 7.26 (m, Ar-H), 7.19 – 7.17 (m, 2 H, Ar-H), 7.11 – 7.08 (m, 1 H, Ar-H), 3.76 – 3.72 (m, 1 H), 3.67 – 3.59 (m, 2 H), 3.53 – 3.48 (m, 1 H), 3.09 – 3.04 (m, 2 H, CH₂Ar), 1.80 – 1.73 (m, 2 H), 1.61 – 1.56 (m, 1 H), 1.30 – 1.24 (m, 1 H), 1.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, OCH₂CH₃).

¹³C-NMR (150 MHz, Benzol-d₆): δ = 138.6 (s, Ar), 131.0, 128.6, 126.9 (3d, Ar), 109.7 (s, OCCH₂), 68.3 (t, OCH₂CH₂CH₂), 56.5 (t, OCH₂CH₃), 42.0 (t, CH₂Ar), 35.7 (t, OCH₂CH₂CH₂), 25.1 (t, OCH₂CH₂CH₂), 16.4 (q, OCH₂CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[167]

2-Benzyl-2-ethoxytetrahydrofuran (4.34B)

(AW-EC-43)



Gemäß **AAV 4.3** wurde **4.25** (20 mg, 0.125 mmol, 1 eq.) in abs. EtOH (2 mL) mit **AnjaCarb** (1.6 mg, $2.5 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%), AgBF₄ (0.5 mg, $2.5 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%) und *p*-TsOH·H₂O (2.4 mg, 0.013 mmol, 10 mol-%) versetzt und für 24 h bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 15:1) wurde **4.34B** (23.1 mg, 0.112 mmol, 90%) als farbloses Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.85.

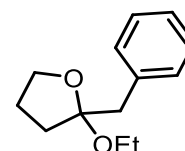
¹H-NMR (600 MHz, Benzol-d₆): δ = 7.28 – 7.26 (m, Ar-H), 7.19 – 7.17 (m, 2 H, Ar-H), 7.11 – 7.08 (m, 1 H, Ar-H), 3.76 – 3.72 (m, 1 H), 3.67 – 3.59 (m, 2 H), 3.53 – 3.48 (m, 1 H), 3.09 – 3.04 (m, 2 H, CH₂Ar), 1.80 – 1.73 (m, 2 H), 1.61 – 1.56 (m, 1 H), 1.30 – 1.24 (m, 1 H), 1.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, OCH₂CH₃).

¹³C-NMR (150 MHz, Benzol-d₆): δ = 138.6 (s, Ar), 131.0, 128.6, 126.9 (3d, Ar), 109.7 (s, OCCH₂), 68.3 (t, OCH₂CH₂CH₂), 56.5 (t, OCH₂CH₃), 42.0 (t, CH₂Ar), 35.7 (t, OCH₂CH₂CH₂), 25.1 (t, OCH₂CH₂CH₂), 16.4 (q, OCH₂CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[167]

2-Benzyl-2-ethoxytetrahydrofuran (4.34B)

(AW-691)



Gemäß **AAV 4.3** wurde **4.25** (30 mg, 0.187 mmol, 1 eq.) in abs. EtOH (2 mL) mit **AnjaCarb** (2.4 mg, $3.7 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%) und *p*-TsOH·H₂O (3.6 mg, 0.019 mmol, 10 mol-%) versetzt und für 24 h bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 15:1) wurde **4.34B** (3.9 mg, 0.019 mmol, 10%) als farbloses Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.85.

¹H-NMR (600 MHz, Benzol-d₆): δ = 7.28 – 7.26 (m, Ar-H), 7.19 – 7.17 (m, 2 H, Ar-H), 7.11 – 7.08 (m, 1 H, Ar-H), 3.76 – 3.72 (m, 1 H), 3.67 – 3.59 (m, 2 H), 3.53 – 3.48 (m, 1 H), 3.09 – 3.04 (m, 2 H, CH₂Ar), 1.80 – 1.73 (m, 2 H), 1.61 – 1.56 (m, 1 H), 1.30 – 1.24 (m, 1 H), 1.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, OCH₂CH₃).

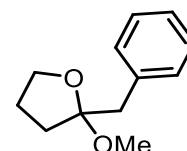
¹³C-NMR (150 MHz, Benzol-d₆): δ = 138.6 (s, Ar), 131.0, 128.6, 126.9 (3d, Ar), 109.7 (s, OCCH₂), 68.3 (t, OCH₂CH₂CH₂), 56.5 (t, OCH₂CH₃), 42.0 (t, CH₂Ar), 35.7 (t, OCH₂CH₂CH₂), 25.1 (t, OCH₂CH₂CH₂), 16.4 (q, OCH₂CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[167]

Tandem Cycloisomerisierung-Hydroalkoxylierung unter Verwendung verschiedener Alkohole

2-Benzyl-2-methoxytetrahydrofuran (4.40)

(AW-727)



Gemäß **AAV 4.3** wurde **4.25** (20 mg, 0.125 mmol, 1 eq.) in abs. MeOH (1 mL) mit **AnjaCarb** (1.6 mg, $2.5 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%), AgOTf (0.6 mg, $2.5 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%) und *p*-TsOH·H₂O (2.4 mg, 0.013 mmol, 10 mol-%) versetzt und für 24 h bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 15:1) wurde **4.40** (23.2 mg, 0.121 mmol, 97%) als farbloses Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.93.

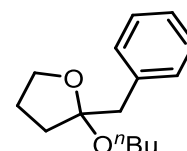
¹H-NMR (600 MHz, Benzol-d₆): δ = 7.26 – 7.25 (m, 2 H, Ar-H), 7.18 – 7.17 (m, 2 H, Ar-H), 7.10 – 7.08 (m, 1 H, Ar-H), 3.73 – 3.69 (m, 1 H), 3.61 – 3.58 (m, 1 H), 3.12 (s, 3 H, OCH₃), 3.06 – 3.01 (m, 2 H, CH₂Ar), 1.77 – 1.70 (m, 2 H), 1.60 – 1.55 (m, 1 H), 1.28 – 1.23 (m, 1 H).

¹³C-NMR (150 MHz, Benzol-d₆): δ = 138.3 (s, Ar), 130.8, 128.5, 126.7 (3d, Ar), 109.6 (s, OCCH₂), 68.3 (t, OCH₂CH₂CH₂), 48.4 (q, OCH₃), 41.0 (t, CH₂Ar), 35.3 (t, OCH₂CH₂CH₂), 24.8 (t, OCH₂CH₂CH₂).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[179]

2-Benzyl-2-butoxytetrahydrofuran (4.41)

(AW-729)



Gemäß **AAV 4.3** wurde **4.25** (20 mg, 0.125 mmol, 1 eq.) in abs. *n*-BuOH (1 mL) mit **AnjaCarb** (1.6 mg, $2.5 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%), AgOTf (0.6 mg, $2.5 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%) und *p*-TsOH·H₂O (2.4 mg, 0.013 mmol,

^[179] H. M. Barentsen, A. B. Sieval, J. Cornelisse, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7495 – 7520.

10 mol-%) versetzt und für 24 h bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 15:1) wurde **4.41** (20.8 mg, 0.089 mmol, 74%) als farbloses Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.84.

¹H-NMR (600 MHz, Benzol-d₆): δ = 7.30 (d, J = 7.1 Hz, 2 H, Ar-*H*), 7.19 – 7.17 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.11 – 7.08 (m, 1 H, Ar-*H*), 3.78 – 3.75 (m, 1 H), 3.67 – 3.60 (m, 2 H), 3.52 – 3.49 (m, 1 H), 3.13 – 3.05 (m, 2 H, CH₂Ar), 1.81 – 1.73 (m, 2 H), 1.62 – 1.51 (m, 3 H), 1.43 – 1.36 (m, 2 H), 1.33 – 1.27 (m, 1 H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3 H, CH₂CH₃).

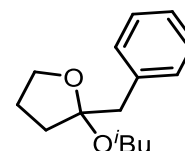
¹³C-NMR (150 MHz, Benzol-d₆): δ = 138.8 (s, Ar), 131.2, 128.8, 127.0 (3d, Ar), 109.8 (s, OCCH₂), 68.4 (t, OCH₂CH₂CH₂), 60.9 (t, CH₂), 42.0 (t, CH₂Ar), 35.9 (t, OCH₂CH₂CH₂), 33.3 (t, CH₂), 25.3 (t, OCH₂CH₂CH₂), 20.5 (t, CH₂), 14.7 (q, CH₂CH₃).

IR: ν_{\max} = 2956 (w), 2931 (w), 2871 (w), 1604 (w), 1495 (w), 1454 (w), 1380 (w), 1322 (w), 1250 (w), 1185 (w), 1120 (w), 1082 (w), 1029 (m), 991 (w), 923 (w), 847 (w), 754 (w), 700 (m), 469 (w) cm⁻¹.

Eine hochaufgelöste Masse konnte nicht erhalten werden.

2-Benzyl-2-isobutoxytetrahydrofuran (**4.42**)

(AW-CB-113)



Gemäß **AAV 4.3** wurde **4.25** (20 mg, 0.125 mmol, 1 eq.) in abs. *i*-BuOH (2 mL) mit **AnjaCarb** (1.6 mg, 2.5·10⁻³ mmol, 2 mol-%), AgOTf (0.6 mg, 2.5·10⁻³ mmol, 2 mol-%) und *p*-TsOH·H₂O (2.4 mg, 0.013 mmol, 10 mol-%) versetzt und für 24 h bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 15:1) wurde **4.42** (23.4 mg, 0.099 mmol, 80%) als farbloses Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.91.

¹H-NMR (600 MHz, Benzol-d₆): δ = 7.30 – 7.29 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.19 – 7.17 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.11 – 7.08 (m, 1 H, Ar-*H*), 3.77 – 3.74 (m, 1 H), 3.63 – 3.60 (m, 1 H), 3.45 – 3.42 (m, 1 H), 3.32 – 3.30 (m, 1 H),

3.13 – 3.04 (m, 2 H, CH₂Ar), 1.87 – 1.73 (m, 3 H), 1.61 – 1.58 (m, 1 H), 1.30 – 1.26 (m, 1 H), 0.96 – 0.93 (m, 6 H, CH(CH₃)₂).

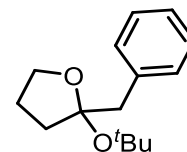
¹³C-NMR (150 MHz, Benzol-d₆): δ = 137.9 (s, Ar), 130.4, 128.0, 126.2 (3d, Ar), 108.9 (s, OCCH₂), 67.5 (t, CH₂), 67.0 (t, CH₂), 60.9 (t, CH₂), 41.3 (t, CH₂Ar), 35.0 (t, OCH₂CH₂CH₂), 29.0 (d, CH(CH₃)₂), 24.5 (t, OCH₂CH₂CH₂), 19.5 (q, CH(CH₃)₂).

IR: ν_{max} = 3028 (w), 2954 (w), 2871 (w), 1672 (w), 1603 (w), 1495 (w), 1455 (w), 1363 (w), 1321 (w), 1250 (w), 1216 (w), 1185 (w), 1119 (w), 1081 (w), 1034 (m), 968 (w), 921 (w), 862 (w), 755 (w), 700 (m) cm⁻¹.

Eine hochaufgelöste Masse konnte nicht erhalten werden.

2-Benzyl-2-(tert-butoxy)tetrahydrofuran (4.43)

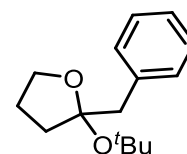
(AW-CB-119)



Gemäß **AAV 4.3** wurde **4.25** (20 mg, 0.125 mmol, 1 eq.) in abs. *t*-BuOH (2 mL) mit **AnjaCarb** (1.6 mg, 2.5·10⁻³ mmol, 2 mol-%), AgOTf (0.6 mg, 2.5·10⁻³ mmol, 2 mol-%) und *p*-TsOH·H₂O (2.4 mg, 0.013 mmol, 10 mol-%) versetzt. Es wurde für 24 h bei RT gerührt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 15:1). Die NMR-spektroskopische Analyse zeigte lediglich die Bildung des Cycloisomerisierungsproduktes **4.34A** (8.1 mg, 0.051 mmol, 41%).

2-Benzyl-2-(tert-butoxy)tetrahydrofuran (4.43)

(AW-CB-117)

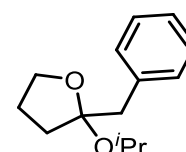


Gemäß **AAV 4.3** wurde **4.25** (20 mg, 0.125 mmol, 1 eq.) in abs. *t*-BuOH (2 mL) mit **AnjaCarb** (1.6 mg, 2.5·10⁻³ mmol, 2 mol-%), AgOTf (0.6 mg, 2.5·10⁻³ mmol, 2 mol-%) und *p*-TsOH·H₂O (2.4 mg, 0.013 mmol,

10 mol-%) versetzt. Es wurde für 24 h bei 50 °C gerührt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 15:1). Die NMR-spektroskopische Analyse zeigte lediglich die Bildung des Cycloisomerisierungsproduktes **4.34A** (10.2 mg, 0.064 mmol, 51%).

2-Benzyl-2-isopropoxytetrahydrofuran (**4.44**)

(AW-CB-118)



Gemäß **AAV 4.3** wurde **4.25** (20 mg, 0.125 mmol, 1 eq.) in abs. *i*-PrOH (2 mL) mit **AnjaCarb** (1.6 mg, $2.5 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%), AgOTf (0.6 mg, $2.5 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%) und *p*-TsOH·H₂O (2.4 mg, 0.013 mmol, 10 mol-%) versetzt und für 24 h bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 15:1) wurde **4.44** (14.3 mg als Gemisch mit **4.34A**) als farbloses Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.87.

¹H-NMR (400 MHz, Benzol-*d*₆): δ = 7.31 – 7.28 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.20 – 7.17 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.11 – 7.07 (m, 1 H, Ar-*H*), 4.15 (spt, J = 6.2 Hz, 1 H), 3.80 – 3.76 (m, 1 H), 3.53 (td, J_1 = 7.8 Hz, J_2 = 6.6 Hz, 1 H), 3.25 (d, J = 13.8 Hz, 1 H, CH₂Ar), 2.93 (d, J = 13.8 Hz, 1 H, CH₂Ar), 1.83 – 1.71 (m, 2 H), 1.63 – 1.55 (m, 1 H), 1.28 – 1.21 (m, 1 H), 1.20 (d, J = 6 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂).

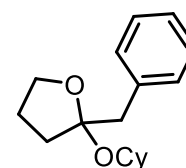
¹³C-NMR (100 MHz, Benzol-*d*₆): δ = 138.7 (s, Ar), 131.2, 128.9, 126.8 (3d, Ar), 110.3 (s, OCCH₂), 68.7 (t, OCH₂CH₂CH₂), 64.0 (d, CH(CH₃)₂), 43.1 (t, CH₂Ar), 36.1 (t, OCH₂CH₂CH₂), 25.3 (t, OCH₂CH₂CH₂), 25.2 (q, CH(CH₃)₂).

IR: ν_{\max} = 2931 (w), 1711 (w), 1670 (w), 1600 (w), 1494 (w), 1451 (w), 1375 (w), 1320 (w), 1280 (w), 1242 (w), 1175 (w), 1137 (w), 1111 (w), 1055 (w), 1026 (m), 1003 (w), 926 (w), 753 (w), 698 (m), 475 (w) cm⁻¹.

Eine hochaufgelöste Masse konnte nicht erhalten werden.

2-Benzyl-2-(cyclohexyloxy)tetrahydrofuran (4.45)

(AW-CB-120)

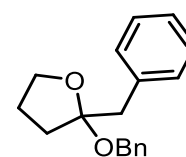


Gemäß **AAV 4.3** wurde **4.25** (20 mg, 0.125 mmol, 1 eq.) in Cyclohexanol (2 mL) mit **AnjaCarb** (1.6 mg, $2.5 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%), AgOTf (0.6 mg, $2.5 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%) und *p*-TsOH·H₂O (2.4 mg, 0.013 mmol, 10 mol-%) versetzt. Es wurde für 24 h bei RT gerührt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 15:1).

Die NMR-spektroskopische Analyse zeigte keine Produktbildung.

2-Benzyl-2-(benzyloxy)tetrahydrofuran (4.46)

(AW-CB-121)

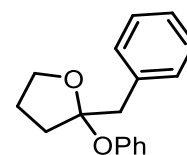


Gemäß **AAV 4.3** wurde **4.25** (20 mg, 0.125 mmol, 1 eq.) in Benzylalkohol (2 mL) mit **AnjaCarb** (1.6 mg, $2.5 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%), AgOTf (0.6 mg, $2.5 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%) und *p*-TsOH·H₂O (2.4 mg, 0.013 mmol, 10 mol-%) versetzt. Es wurde für 24 h bei RT gerührt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 15:1).

Die NMR-spektroskopische Analyse zeigte keine Produktbildung.

2-Benzyl-2-phenoxytetrahydrofuran (4.47)

(AW-557)



Gemäß **AAV 4.3** wurde **4.25** (20 mg, 0.125 mmol, 1 eq.) in Benzylalkohol (2 mL) mit **AnjaCarb** (1.6 mg, $2.5 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%), AgOTf (0.6 mg, $2.5 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol-%) und *p*-TsOH·H₂O (2.4 mg, 0.013 mmol, 10 mol-%) versetzt. Es wurde für 24 h bei 50 °C gerührt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 15:1).

Die NMR-spektroskopische Analyse zeigte keine Produktbildung.

Kapitel 5

*Darstellung Kohlenhydrat-basierter
¹⁹F-SiFA-Verbindungen*

5.1 Grundlagen

5.1.1 Positronen-Emissions-Tomographie

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein analytisches, bildgebendes Verfahren in der Nuklearmedizin, welches genutzt wird, um Schnittbilder von lebenden Organismen zu erzeugen. Hierbei wird die Verteilung einer schwach radioaktiv markierten Substanz im Organismus sichtbar gemacht, wodurch es möglich wird, biochemische und physiologische Funktionen des Organismus abzubilden.^[180] Das Prinzip beruht auf der gleichzeitigen Detektion zweier Photonen, die infolge des β^+ -Zerfalls durch Positron-Elektron-Paarvernichtung auftreten.^[181] Für die Positronen-Emissions-Tomographie sind drei Komponenten entscheidend:^[180]

1. Die mit einem Radioisotop markierte Verbindung, der sogenannte Radiotracer
2. Der Positronen-Tomograph
3. Tracer-kinetische Modelle

Radiotracer entstehen durch die Markierung biochemisch aktiver Substanzen mit radioaktiven Isotopen natürlich vorkommender Elemente.^[181] Dabei werden vor allem natürliche Isotope des Kohlenstoffs, Stickstoffs und Sauerstoffs durch ihre radioaktiven Isotope ^{11}C , ^{13}N und ^{15}O ausgetauscht. Zudem findet in der Positronen-Emissions-Tomographie das Fluorisotop ^{18}F Anwendung, welches als Ersatz für Wasserstoff genutzt wird. Da Kohlenstoff, Stickstoff und Sauerstoff Bestandteile fast aller Biomoleküle sind, ist prinzipiell eine unbegrenzte Zahl an biologisch aktiven, radioaktiv markierten Substanzen möglich. Hierzu zählen besonders Aminosäuren, Carbonsäuren, Amide, Amine, Nitrile, Alkohole, Steroide oder auch Zucker. Darüber hinaus sind auch noch Positron-emittierende Isotope des Rubidiums, Eisens, Mangans, Natriums, Kaliums, Phosphors, Broms, Kryptons und Iods bekannt, welche jedoch nur selten in Radiotracer-molekülen eingesetzt werden.^[180]

Die verwendeten Radiotracer zerfallen unter Emission von Positronen, die schnell ihre kinetische Energie verlieren und mit Elektronen im Organismus interagieren. Die Positronen und Elektronen löschen sich dabei gegenseitig aus, wobei es zur Aussendung zweier Photonen kommt. Diese bewegen sich in einem Winkel von exakt 180° zueinander in entgegengesetzte Richtung und besitzen eine Energie von 511 keV. Dieser Prozess wird auch als Annihilation oder Paarvernichtung bezeichnet. Die

^[180] M. E. Phelps, J. C. Mazziotta, *Science* **1985**, 228, 4701.

^[181] K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, 1277.

hohe Energie, die hierbei entsteht, erlaubt ein besseres Durchdringen von Gewebe und somit eine bessere Detektierbarkeit im Vergleich zu anderen nuklearmedizinischen Bildgebungsverfahren.^[182]

Der Positronen-Tomograph dient zur Detektion der ausgesandten Photonen. Er besteht aus einer Vielzahl an Strahlungsdetektoren, welche ringförmig um den Patienten aufgebaut sind. Hierbei werden Koinzidenzen zwischen je zwei gegenüberliegenden Detektoren aufgezeichnet (Abbildung 5.1).^[180,182]

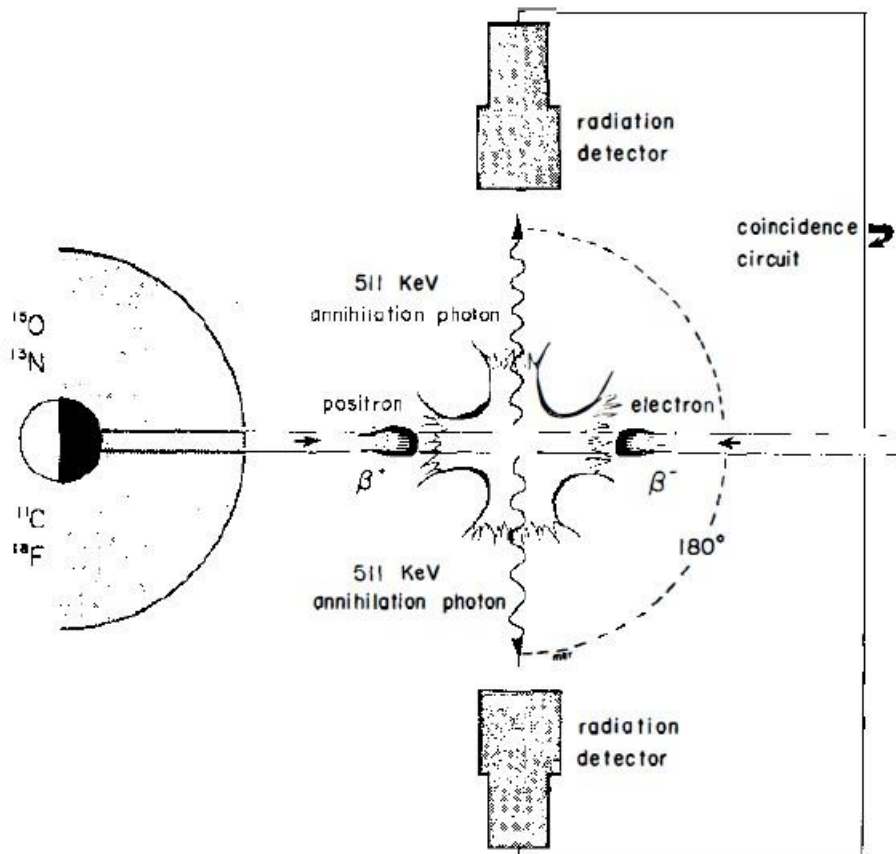


Abbildung 5.1: Darstellung der Funktionsweise eines Positronen-Tomographen.^[182]

Dies dient dazu, die gebildeten Photonen von denen aus dem Hintergrund zu unterscheiden, wobei nur diejenigen Photonen detektiert werden, welche von beiden Strahlungsdetektoren simultan detektiert werden. Die Detektoren nehmen die Emission von γ -Strahlen auf und aus den so gesammelten Daten wird ein Bild der Radioaktivitätsverteilung im Organismus geformt.^[182]

Zuletzt werden für die Positronen-Emissions-Tomographie noch Tracer-kinetische Modelle benötigt. Bei diesen handelt es sich um mathematische Modelle, welche zur Auswertung der erhaltenen Daten genutzt werden. Sie repräsentieren eine mathematische Beschreibung von Transportprozessen und biologischen Reaktionen im Körper. Mit diesen Modellen ist es möglich, aus der zeitlichen und räumlichen Verteilung der registrierten Zerfallsereignisse auf die räumliche Verteilung des

^[182] M. E. Raichle, *Ann. Rev. Neurosci.* **1983**, 6, 249.

Radiopharmakons im Körper zu schließen und so eine Reihe von Schnittbildern der darzustellenden Region zu errechnen.^[180]

Im Gegensatz zu anderen Bildgebungsverfahren liefert die Positronen-Emissions-Tomographie eine funktionale und keine morphologische Abbildung der Stoffwechselprozesse im Organismus, weshalb sie häufig Anwendung in stoffwechselbezogenen Fragestellungen in der Onkologie, Neurologie und Kardiologie findet.^[183]

5.1.2 ¹⁸F-markierte Radiotracer-Moleküle in der Positronen-Emissions-Tomographie

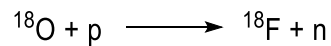
Wie eingangs bereits erwähnt, werden in der Positronen-Emissions-Tomographie Radiotracer verwendet, welche radioaktive Isotope natürlich vorkommender Elemente enthalten. Hierbei werden meist die radioaktiven Isotope ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O und ¹⁸F eingesetzt, die eine vergleichsweise geringe Halbwertszeit aufweisen und deren Photonenabstrahlung auch bei geringer Konzentration leicht detektierbar ist.^[184] Die Halbwertszeiten der Isotope liegen zwischen 2 und 110 Minuten (¹⁵O = 2.05 min, ¹³N = 9.96 min, ¹¹C = 20.34 min und ¹⁸F = 110 min), was den Vorteil bringt, dass die Strahlendosis, der der Organismus ausgesetzt wird, gering gehalten werden kann.^[182,184] Jedoch bringen die kurzen Halbwertszeiten besonders von ¹¹C, ¹³N und ¹⁵O auch einige Nachteile mit sich, was ihre klinische Anwendung erschwert. So muss bei Verwendung von Radiotracern, welche mit diesen Isotopen markiert sind, stets eine sehr schnelle radiopharmazeutische Synthese gewährleistet sein. Zudem muss sich der Tomograph in räumlicher Nähe zum Syntheseort befinden was die Anwendung dieser Isotope im klinischen Bereich sehr schwierig macht.^[185] Das Fluorisotop ¹⁸F ist hingegen ein ideales Radiosotop für den Einsatz in der Positronen-Emissions-Tomographie, da es durch seine Halbwertszeit von 110 Minuten eine Radiosynthese mit hohen Ausbeuten erlaubt und zudem ein Transport von der Produktionsstelle zum Aufnahmegerät gewährleistet ist. Durch seine geringe Positronenenergie von 0.64 MeV besitzt das ¹⁸F-Isotop eine relativ geringe Emissionsreichweite im Gewebe, was die Aufnahme von hochaufgelösten Bildern ermöglicht.^[184] Außerdem ist das ¹⁸F-Isotop sehr gut verfügbar, da es leicht aus H₂¹⁸O dargestellt werden kann (Schema 5.1).^[186]

^[183] K. Wienhard, R. Wagner, W.-D. Heiss, *PET – Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Tomographie*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **1989**, 120.

^[184] O. Couturier, A. Luxen, J.-F. Chatal, J.-P. Vuillez, P. Rigo, R. Hustinx, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2004**, *31*, 1182 – 1206.

^[185] G. Muehllehner, J. S. Karp, *Phys. Med. Biol.* **2006**, *51*, R117 – R137.

^[186] M. R. Kilbourn, J. T. Hood, M. J. Welch, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1984**, *35*, 599 – 602.

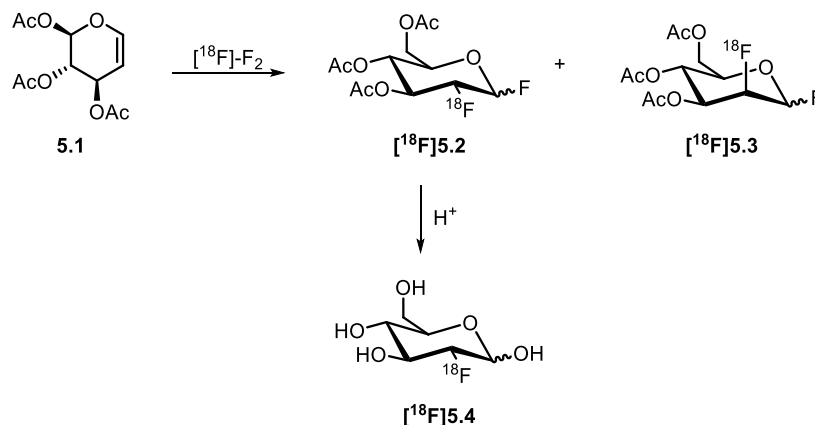


Schema 5.1: Kernreaktion eines ^{18}O -Isotops mit einem Proton zu ^{18}F .^[186]

Die Darstellung erfolgt in einem Teilchenbeschleuniger, in dem mit dem radioaktiven ^{18}O -Isotop angereichertes Wasser mit hochenergetischen Protonen beschossen wird, wobei unter Aufnahme eines Protons und Abgabe eines Neutrons das radioaktive ^{18}F -Isotop gebildet wird.^[186]

Diese Eigenschaften machen ^{18}F -markierte Radiotracer zu den am häufigsten eingesetzten Radiotracermolekülen in der Positronen-Emissions-Tomographie. Bei der Wahl der Tracermoleküle wird zwischen zwei Typen von Radiotracern unterschieden. Zum einen gibt es sogenannte „Universaltracer“, welche zur Untersuchung nicht-spezifischer Zellmetabolismen, wie zum Beispiel der Proteinsynthese, dem Aminosäuretransport oder der Nucleinsäuresynthese, eingesetzt werden. Daneben gibt es noch die „spezifischen Tracer“, welche zur Untersuchung spezifischer Zellmetabolismen, wie dem Knochenmetabolismus, verwendet werden.^[184]

Das am häufigsten verwendete Tracermolekül in der klinischen Positronen-Emissions-Tomographie ist die 2-Desoxy-2- ^{18}F fluor-D-Glucose (^{18}F FDG), die in der Tumordiagnostik eingesetzt wird. Bereits 1975 wurde ihre Synthese erstmals von *Wolf et al.* publiziert.^[187] Als Vorläufer diente 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal, das durch elektrophile Fluorierung zu 2-Desoxy-2- ^{18}F fluor-D-Glucose umgesetzt wurde (Schema 5.2).^[188]



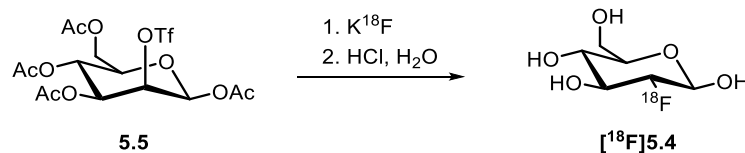
Schema 5.2: Synthese von 2-Desoxy-2- ^{18}F fluor-D-Glucose durch elektrophile Fluorierung.^[188]

Hierbei wurde das Glucal mit ^{18}F -F₂ versetzt, wobei es zur Bildung des ^{18}F -markierten Difluor-Glucose-Derivats und Difluor-Mannose-Derivats kam, welche im Anschluss getrennt wurden und durch Umsatz des Difluor-Glucose-Derivats mit Salzsäure die 2-Desoxy-2- ^{18}F fluor-D-Glucose ^{18}F]5.4 erhalten wurde.

^[187] A. Alavi, M. Reivich, *Semin. Nucl. Med.* **2002**, 32, 2 – 5.

^[188] S. Yu, *Biomed. Imaging Interv. J.* **2006**, 2, e57.

Das Produkt konnte jedoch zur damaligen Zeit nur mit einer Ausbeute von 8% und innerhalb einer relativ langen Reaktionszeit von zwei Stunden erhalten werden. Trotzdem fand bereits ein Jahr später die 2-Desoxy-2-[^{18}F]fluor-D-Glucose ihre erste Anwendung in der Positronen-Emissions-Tomographie, wo sie zur Aufklärung des Glucose-Metabolismus im menschlichen Gehirn eingesetzt wurde.^[189] Moderne Synthesen erfolgen ausgehend von 1,3,4,6-O-Acetyl-2-O-trifluormethansulfonyl- β -D-mannopyranose durch eine nucleophile Substitution mit K^{18}F und anschließende Hydrolyse der Acetylgruppen (Schema 5.3).^[188]



Schema 5.3: Synthese von 2-Desoxy-2-[^{18}F]fluor-D-Glucose durch nucleophile Substitution.^[188]

Die so dargestellte 2-Desoxy-2-[^{18}F]fluor-D-Glucose kann wie Glucose in die Zelle transportiert, jedoch nicht vom Körper abgebaut werden. Nach dem Passieren der Zellmembran wird die 2-Desoxy-2-[^{18}F]fluor-D-Glucose in der Zelle durch die Hexokinase zum entsprechenden ^{18}F -FDG-6-Phosphat phosphoryliert, welches in der Zelle akkumuliert wird. Somit verbleibt die 2-Desoxy-2-[^{18}F]fluor-D-Glucose in der Zelle, bis der Zerfall des ^{18}F -Isotops eintritt.^[184] Dies ermöglicht es, die Glucose in Zellen, in denen sie abgebaut werden soll, mittels Positronen-Emissions-Tomographie zu lokalisieren. So können beispielsweise Schnittbilder des Gehirns von Alzheimerpatienten sichtbar gemacht werden und die Degeneration des neuralen Gewebes veranschaulicht werden. Hierbei zeigt die sogenannte „Falschfarben-Darstellung“ Regionen mit einem niedrigen Glucose-Metabolismus in blau, wohingegen Regionen mit einem hohen Glucose-Umsatz in rot oder weiß dargestellt werden (Abbildung 5.2).^[181]

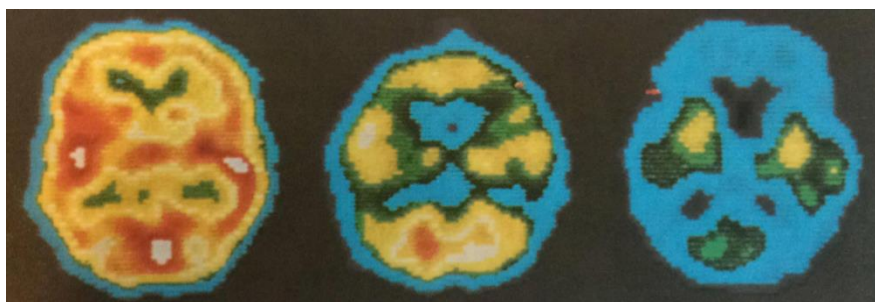


Abbildung 5.2: PET-Scans des Glucose-Umsatzes des Gehirns eines gesunden Erwachsenen (links), eines Erwachsenen mit gemäßigter Alzheimer-Krankheit (mitte) und eines Erwachsenen mit schwerer Alzheimer-Krankheit (rechts).^[181]

^[189] J. S. Fowler, T. Ido, *Semin. Nucl. Med.* **2002**, 32, 6 – 12.

Abbildung 5.2 zeigt drei PET-Scans, in denen der Glucose-Umsatz eines gesunden Erwachsenen, eines Erwachsenen mit gemäßiger Alzheimer-Krankheit und eines Erwachsenen mit schwerer Alzheimer-Krankheit dargestellt sind. Während bei einem gesunden Erwachsenen durch die Rotfärbung ein hoher Glucose-Umsatz zu erkennen ist zeigt sich bei den anderen beiden PET-Scans durch die auftretende Blaufärbung deutlich die Degeneration des neuralem Gewebes bei fortschreitender Alzheimer-Erkrankung.^[181]

Basierend auf dem erfolgreichen Einsatz der 2-Desoxy-2- ^{18}F fluor-D-Glucose in der Tumordiagnostik sind im Laufe der Jahre verschiedene fluorierte Radiotracer ausgehend von Biomolekülen entwickelt worden. Dabei wurden beispielsweise fluorierte Analoga von Aminosäuren, Nucleosiden oder auch Steroiden entwickelt (Abbildung 5.3).^[184]

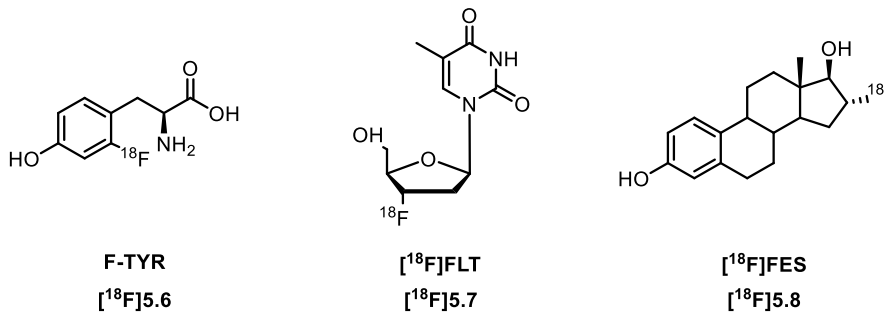


Abbildung 5.3: Beispiele für fluorierte Analoga von Aminosäuren, Nucleosiden und Sexualhormonen.^[184]

Besonders in der Tumordiagnostik sind fluorierte Analoga von Aminosäuren interessant, da Aminosäuren in den meisten Tumoren akkumuliert werden. Hierbei wurden besonders fluorierte Tyrosinderivate, wie das 2- ^{18}F Fluor-L-tyrosin (F-TYR) untersucht. Tyrosin ist eine nichtessentielle proteinogene Aminosäure, welche Bestandteil der meisten Proteine ist, was sie besonders interessant als Marker in Tumorzellen macht.^[184] Ihr fluoriertes Analogon (F-TYR) wurde bereits 1989 durch *Stocklin et al.* durch elektrophile Fluorierung synthetisiert. Jedoch konnten mit dieser Synthese nur schlechte radiochemische Ausbeuten von 17% erhalten werden.^[190] Eine 2001 von *Lemaire et al.* entwickelte Synthese ausgehend von 2-Trimethylammonium-4-methoxybenzaldehyd liefert das Produkt in besseren radiochemischen Ausbeuten zwischen 25 und 40%.^[191] Im Gegensatz zu den Aminosäure-basierten Tracermolekülen, welche beispielsweise zur Erkennung von Lungenkrebs eingesetzt werden, befinden sich die fluorierten Analoga von Nucleosiden, wie das 3'-Fluor-3'- ^{18}F -fluorthymidin (^{18}F FLT), noch in der Entwicklungsphase.^[184] Auf Grund der sehr schlechten radiochemischen Ausbeuten finden sie noch keine Anwendung in der klinischen

^[190] H. H. Coenen, P. Kling, G. Stocklin, *J. Nucl. Med.* **1989**, *30*, 1367 – 1372.

^[191] C. Lemaire, S. Gillet, M. Kameda, *J. Label Compd. Radiopharm.* **2001**, *44*, S857 – S859.

Positronen-Emissions-Tomographie.^[192] Das in Abbildung 5.3 gezeigte fluorierte Östrogenderivat, 16 α -[¹⁸F]Fluorestradiol-17 β ([¹⁸F]FES) [**¹⁸F**]5.8 wird bereits in der Positronen-Emissions-Tomographie zur Erkennung von Brustkrebs verwendet.^[184] Während die erste Synthese von *Welch et al.* aus dem Jahre 1984 noch nur geringe radiochemische Ausbeuten lieferte, kann es heute mit radiochemischen Ausbeuten von bis zu 50% dargestellt werden.^[193,194]

Es zeigt sich, dass besonders ¹⁸F-markierte Radiotracer-Moleküle für die Positronen-Emissions-Tomographie von Bedeutung sind. Durch seine gute Verfügbarkeit und Halbwertszeit findet das ¹⁸F-Isotop in verschiedensten Tracermolekülen Anwendung. Neben den hier gezeigten ¹⁸F-markierten Radiotracern sind Radiotracer auf Basis sogenannter ¹⁸F-SiFA-Verbindungen von Interesse, welche sich durch eine höhere Effizienz und weniger komplexe Durchführung in Bezug auf ihre Isotopenmarkierung auszeichnen. Diese Verbindungen werden im Folgenden in Hinblick auf ihre Synthese und Isotopenmarkierung genauer betrachtet.

5.1.3 Silicium-basierte Fluorid-Akzeptoren (SiFA-Verbindungen)

Bei Silicium-basierten Fluorid-Akzeptoren (SiFA-Verbindungen) handelt es sich um Bausteine der radiopharmazeutischen Chemie, welche Einsatz in der Darstellung von ¹⁸F-markierte Radiotracer-Molekülen für die Positronen-Emissions-Tomographie finden. Ein großer Nachteil in der ¹⁸F-Markierung von Tracermolekülen liegt darin, dass meist große Mengen an nicht-radioaktivem Vorläufer benötigt werden. Zudem verlaufen die Reaktionen meist unter sehr hohen Reaktionstemperaturen und den Zusatz von Aktivierungsreagenzien in Form von starken Basen oder Kryptanden. Dies führt häufig zur Bildung ungewollter Nebenprodukte, welche zunächst über HPLC abgetrennt werden müssen. Bis heute sind nur wenige Methoden bekannt, die keine Aufreinigung der Produkte mittels HPLC benötigen. Die aufwendige Aufreinigung der Produkte ist hierbei besonders im Hinblick auf die limitierte Zeitspanne, die zwischen der Darstellung des Radiotracers und seinem Einsatz in der Positronen-Emissions-Tomographie zur Verfügung steht, von großem Nachteil. Außerdem führen die harschen Reaktionsbedingungen dazu, dass viele Biomoleküle nicht ¹⁸F-markiert werden können, da sie unter den gegebenen Bedingungen nicht stabil sind.^[195] Aus diesem Grund konzentriert sich die derzeitige Forschung auf die Entwicklung relativ einfacher und effizienter

^[192] I. Wilson, S. Chatterjee, W. Wolf, *J. Fluor. Chem.* **1991**, *55*, 283 – 289.

^[193] D. O. Kiesewetter, M. R. Kilbourn, S. W. Landvatter, D. F. Heiman, J. A. Katzenellenbogen, M. J. Welch, *J. Nucl. Med.* **1984**, *25*, 1212 – 1221.

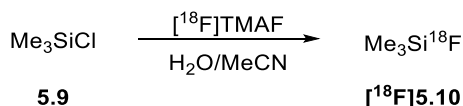
^[194] J. Römer, F. Füchtner, J. Steinbach, B. Johannsen, *Nucl. Med. Biol.* **1999**, *26*, 473 – 479.

^[195] V. Bernard-Gauthier, C. Wängler, E. Schirmmacher, A. Kostikov, K. Jurkschat, B. Wängler, R. Schirmmacher, *BioMed Res. Int.* **2014**, *1* – 20.

Markierungsmethoden basierend auf der Silicium-¹⁸F-^[196, 197], Bor-¹⁸F-^[198] und Aluminium-¹⁸F-^[199] Bindungsbildung. Dabei sind vor allem die Silicium-¹⁸F-Markierungsmethoden von Interesse, da sie im Vergleich zu konventionellen Methoden sehr einfach durchzuführen sind und eine hohe Effizienz aufweisen.

Die Bindung zwischen Silicium und Fluor zeichnet sich durch eine starke Affinität der Elemente zueinander aus. Sie weist eine hohe Bindungsenergie von 565 kJ/mol im Vergleich zur Kohlenstoff-Fluor-Bindung auf, welche nur eine Bildungsenergie von 485 kJ/mol besitzt. Zudem ist die Bindung ähnlich der Silicium-Sauerstoff-Bindung stark polarisiert, weshalb sie eine geringe kinetische Stabilität aufweist und sich unter milden Bedingungen spalten lässt. Weiterhin ist die nucleophile Substitution am Silicium-Atom durch den größeren kovalenten Radius des Siliciums im Vergleich zum Kohlenstoff begünstigt. Diese Eigenschaften der Silicium-Fluor-Bindung ermöglichen die Entwicklung einer Reihe von [¹⁸F]Organofluorsilanen zum Einsatz in der Positronen-Emissions-Tomographie.^[195]

Bereits seit über einem halben Jahrhundert ist die Synthese von ¹⁸F-markiertem Tetrafluorsilan in der Radiochemie bekannt.^[200] Des Weiteren wurde bereits 1978 von *Pashley et al.* [¹⁸F]Fluortrimethylsilan als hypothetisches Intermediat in der Reaktion von Hexamethyldisiloxan mit [¹⁸F]HF vermutet.^[201] Die erste Radiosynthese des flüchtigen [¹⁸F]Fluortrimethylsilan gelang 1985 *Rosenthal et al.* ausgehend von Chlortrimethylsilan (Schema 5.4).^[202]



Schema 5.4: Radiosynthese von [¹⁸F]Fluortrimethylsilan nach *Rosenthal et al.*^[195]

^[196] a) R. Schirmmacher, G. Bradtmöller, E. Schirmmacher, O. Thews, J. Tillmanns, T. Siessmeier, H. G. Buchholz, P. Bartenstein, B. Wängler, C. M. Niemeyer, K. Jurkschat, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6193 – 6197; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6047 – 6050; b) E. Schirmmacher, B. Wängler, M. Cypryk, G. Bradtmöller, M. Schäfer, M. Eisenhut, K. Jurkschat, R. Schirmmacher, *Bioconjugate Chem.* **2007**, *18*, 2085 – 2089.

^[197] a) A. Höhne, L. Mu, M. Honer, P. A. Schubiger, S. M. Ametamey, K. Graham, T. Stellfeld, S. Borkowski, D. Berdorff, U. Klar, U. Voigtmann, J. E. Cyr, M. Friebe, L. Dinkelborg, A. Srinivasan, *Bioconjugate Chem.* **2008**, *19*, 1871 – 1879; b) C. Wängler, A. Kostikov, J. Zhu, J. Chin, B. Wängler, R. Schirmmacher, *Appl. Sci.* **2012**, *2*, 227 – 302.

^[198] a) R. Ting, M. J. Adam, T. J. Ruth, D. M. Perrin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13094 – 13095; b) R. Ting, C. Harwig, U. auf dem Keller, S. McCormick, P. Austin, C. M. Overall, M. J. Adam, T. J. Ruth, D. M. Perrin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12045 – 12055; c) U. auf dem Keller, C. L. Bellac, Y. Li, Y. Lou, P. E. Lange, R. Ting, C. Harwig, R. Kappelhoff, S. Dedhar, M. J. Adam, T. J. Ruth, F. Bénard, D. M. Perrin, C. M. Overall, *Cancer Res.* **2010**, *70*, 7562 – 7569.

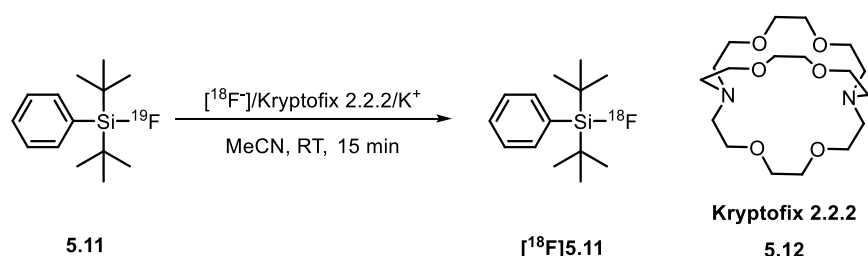
^[199] a) W. J. McBride, R. M. Sharkey, H. Karacay, C. A. D'Souza, E. A. Rossi, P. Laverman, C.-H. Chang, O. C. Boerman, D. M. Goldenberg, *J. Nucl. Med.* **2009**, *50*, 991 – 998; b) G. E. Smith, H. L. Sladen, S. C. G. Biagini, P. J. Blower, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 6196 – 6205.

^[200] a) T. A. Gens, J. A. Wethington, Jr., A. R. Brosi, *J. Phys. Chem.* **1959**, *62*, 1593; b) R. T. Poole, J. M. Winfield, *J. Am. Chem. Soc.: Dalton Trans.* **1979**, *12*, 1557 – 1560; c) J. M. Winfield, *J. Fluor. Chem.* **1980**, *16*, 1 – 17.

^[201] B. W. Fry, G. M. Whitford, D. H. Pashley, *Int. J. Appl. Radiat. Isotopes* **1978**, *29*, 123 – 125.

^[202] M. S. Rosenthal, A. L. Bosch, R. J. Nickles, S. J. Gatley, *Int. J. Appl. Radiat. Isotopes* **1985**, *36*, 318 – 319.

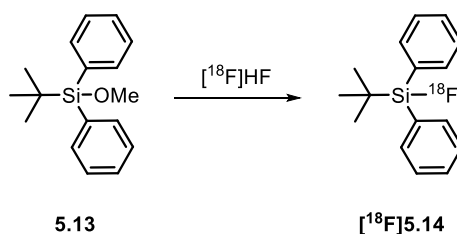
Hierbei erfolgte die Markierung mit dem ^{18}F -Isotop unter Verwendung von Tetramethylammonium- ^{18}F fluorid (^{18}F]TMAF) als Markierungsreagenz mit einer radiochemischen Ausbeute von 80%. Untersuchungen in Ratten zeigten jedoch, dass es zu einer starken Anreicherung von ^{18}F -Ionen im Knochengewebe, hervorgerufen durch die Defluorierung der Verbindung, kommt. *Rosenthal et al.* schlussfolgerten aus ihren Beobachtungen, dass sterisch anspruchsvolle Substituenten am Silicium-Atom nötig sind, um hydrolysestabile ^{18}F -Si-Bausteine zu erzeugen.^[202] 2006 entwickelten *Schirmacher et al.* eine Methode zur Darstellung von ^{18}F]SiFA-Verbindungen, welche die Produkte in hohen radiochemischen Ausbeuten und spezifischen Aktivitäten liefert. Die Methode verläuft über einen Isotopenaustausch ausgehend von den entsprechenden chemisch identischen ^{19}F -Vorläufern und ermöglicht eine effektive Darstellung der ^{18}F -markierten Verbindungen unter milden Reaktionsbedingungen (Schema 5.5).^[196a]



Schema 5.5: Darstellung von ^{18}F]SiFA-Verbindungen nach *Schirmacher et al.*^[195]

Durch die Umsetzung von ^{19}F - $t\text{Bu}_2\text{PhSiF}$ in Gegenwart von ^{18}F -Kryptofix 2.2.2/ K^+ in Acetonitril konnte das entsprechende ^{18}F -markierte Produkt ^{18}F]5.11 innerhalb von 15 Minuten bei Raumtemperatur mit radiochemischen Ausbeuten zwischen 80% und 95% erhalten werden.^[196a]

Parallel dazu wurde im selben Jahr von *Choudhry et al.* eine weitere Methode zur Darstellung von ^{18}F]SiFA-Verbindungen publiziert. Bei der sogenannten „Abgangsgruppen-Methode“ werden die ^{18}F]SiFA-Verbindungen ausgehend von Alkoxy-substituierten Vorläufern durch die Substitution der Alkoxygruppe mit wässrigen ^{18}F -Anionen gebildet (Schema 5.6).^[203]



Schema 5.6: Darstellung von ^{18}F]SiFA-Verbindungen nach *Choudhry et al.*^[203]

^[203] U. Choudhry, K. E. Martin, S. Biagini, P. J. Blower, *Nucl. Med. Commun.* **2006**, *27*, 27.

Die Reaktion erlaubt den effizienten Umsatz von *tert*-Butyldiphenylmethoxysilan zu ^{18}F *tert*-Butyldiphenylfluorsilan bei Raumtemperatur innerhalb von 5 Minuten mit hohen radiochemischen Ausbeuten.^[203] Diese Methode wurde 2008 von *Ametamey et al.* auf die Anwendung von Hydriden und Hydroxy-Gruppen als Abgangsgruppen erweitert.^[204]

Auch wenn beide der hier gezeigten Methoden Produkte mit hohen radiochemischen Ausbeuten und spezifischen Aktivitäten liefern, bringt die „Isotopenaustausch-Methode“ nach *Schirrmacher et al.* einige Vorteile mit sich. Ein wichtiger Vorteil ist hierbei, dass diese Methode bei Raumtemperatur abläuft, wohingegen bei der „Abgangsgruppen-Methode“ in den meisten Fällen hohe Temperaturen benötigt werden, was eine Anwendung in der Markierung von Biomolekülen schwierig macht. Die Effektivität der „Isotopenaustausch-Methode“, auch bei niedrigen Temperaturen, lässt sich durch die geringe Energiebarriere für den ^{19}F -Austausch durch das ^{18}F -Isotop in Acetonitril über die Bildung eines trigonal-bipyramidalen Intermediats erklären.^[195] DFT-Rechnungen an Modell-SiFA-Verbindungen des Typs R_3SiF_2^- zeigten, dass die freie Enthalpie des Intermediats ΔG^\ddagger zwischen 5 und 10 kcal/mol liegt^[196b], wohingegen in der Gasphase Werte zwischen -50 und -40 kcal/mol erhalten werden.^[205] Ein Vergleich der energetischen Übergänge ist in Abbildung 5.4 dargestellt.

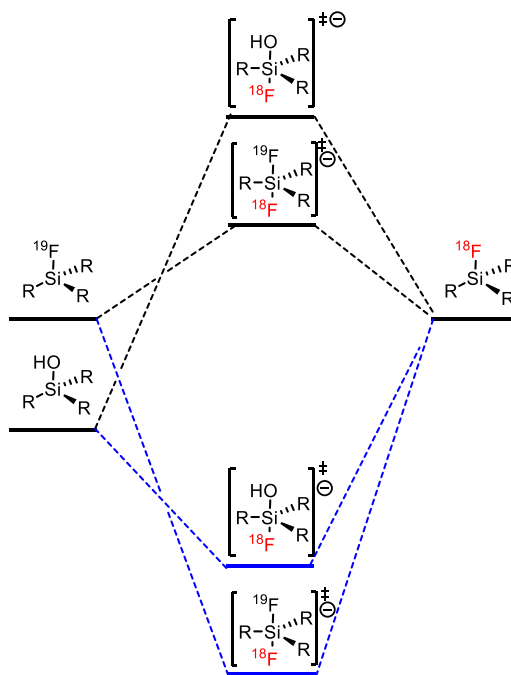


Abbildung 5.4: Vergleich der energetischen Übergänge für die „Isotopenaustausch-Methode“ und „Abgangsgruppen-Methode“ (Gasphase: blau; MeCN: schwarz).^[195]

^[204] L. Mu, A. Höhne, P. A. Schubiger, S. M. Ametamey, K. Graham, J. E. Cyr, L. Dinkelborg, T. Stellfeld, A. Srinivasan, U. Voigtmann, U. Klar, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5000 – 5003; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4922 – 4925.

^[205] a) R. Damrauer, L. W. Burggraf, L. P. Davis, M. S. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6601 – 6606; b) I. H. Krouse, P. G. Wenthold, *Organometallics* **2004**, *23*, 2573 – 2582.

Diese energetischen Unterschiede lassen sich auf die verminderte Lewis-Basizität des Fluorid-Anions in dem Lösungsmittel Acetonitril im Vergleich zur Gasphase zurückführen.^[195]

Ein weiterer Vorteil der „Isotopenaustausch-Methode“ liegt in der Aufreinigung. So wird durch die Verwendung chemisch identischer Vorläufer und die milden Reaktionsbedingungen die Bildung unerwünschter Nebenprodukte unterbunden, wodurch eine zeitaufwendige Aufreinigung der Produkte über HPLC vermieden wird. Eine Aufreinigung der Produkte über Solid Phase Cartridge Extraction (SPE) ist ausreichend, was besonders in Hinblick auf das durch die Halbwertszeit des ¹⁸F-Isotops vorgegebene Zeitlimit von Vorteil ist. Im Gegensatz dazu wird bei der „Abgangsgruppen-Methode“ eine Aufreinigung der Produkte mittels HPLC benötigt.^[195]

Ein großes Problem bei der Verwendung von [¹⁸F]SiFA-Verbindungen als Bestandteil von Radiotracer-molekülen ist ihre hohe Lipophilie und geringe hydrolytische Stabilität. Wie bereits von *Rosenthal et al.* angenommen, sind sterisch anspruchsvolle Substituenten am Silicium nötig, um die hydrolytische Stabilität der Verbindungen zu erhöhen. Basierend auf dieser Beobachtung führten *Schirrmacher et al.* Studien zur Stabilität einer Reihe von Phenyl- und *tert*-Butyl-substituierten SiFA-Verbindungen durch. Hierzu synthetisierten sie verschiedene [¹⁸F]SiFA-Verbindungen (Abbildung 5.5) und testeten deren *in-vitro*-Stabilität im menschlichen Serum bei 37.4 °C.^[195,196a]

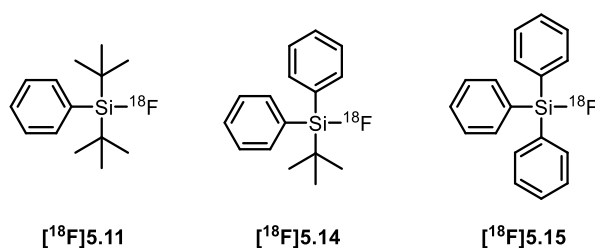


Abbildung 5.5: ¹⁸F-markierte Triorganofluorsilane.^[196a]

Sie stellten fest, dass Verbindung [¹⁸F]5.15, welche drei Phenylsubstituenten trägt, nur eine sehr geringe *in-vitro*-Stabilität ($t_{1/2} = 5$ min) aufweist, wohingegen Verbindung [¹⁸F]5.11 und [¹⁸F]5.14 unter den gegebenen Bedingungen anhaltend stabil waren. Zur Untersuchung der *in-vivo*-Stabilität der [¹⁸F]SiFA-Verbindungen [¹⁸F]5.11 und [¹⁸F]5.15 wurden die Verbindungen in Sprague-Dawley-Ratten injiziert und die ¹⁸F-Anreicherung im Knochengewebe der Lendenwirbelregion der Ratten über Positronen-Emissions-Tomographie untersucht (Abbildung 5.6).^[196a]

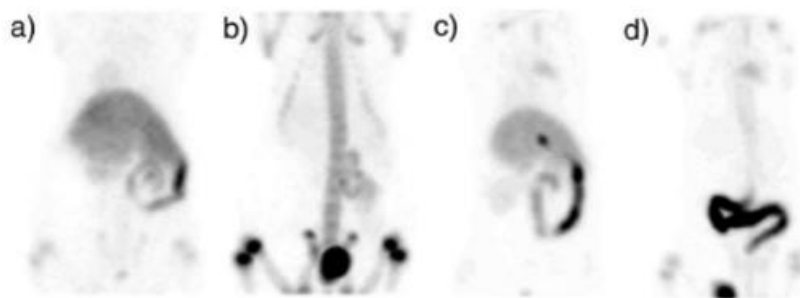
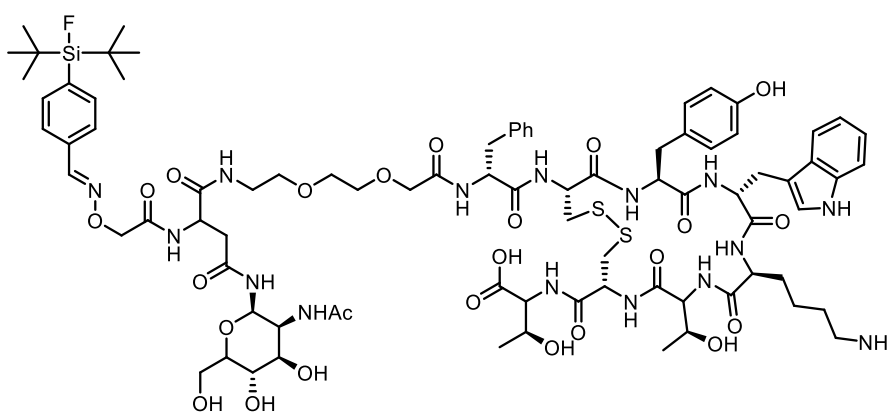


Abbildung 5.6: PET-Scans der Sprague-Dawley-Ratten; a: Verbindung $[^{18}\text{F}]\mathbf{5.14}$ 5-10 Minuten nach der Injektion, b: Verbindung $[^{18}\text{F}]\mathbf{5.11}$ 5-10 Minuten nach der Injektion, c: Verbindung $[^{18}\text{F}]\mathbf{5.14}$ 45-50 Minuten nach der Injektion, d: Verbindung $[^{18}\text{F}]\mathbf{5.11}$ 45-50 Minuten nach der Injektion.^[196a]

Dabei zeigte lediglich Verbindung $[^{18}\text{F}]\mathbf{5.11}$ eine hinreichende *in-vivo*-Stabilität, da es nur zu einer geringen Anreicherung im Knochengewebe kam. Die Stabilität der Verbindung lässt sich durch die sterische Hinderung und die verminderte Silicium-Lewis-Acidität in Anwesenheit der zwei *tert*-Butyl-Substituenten erklären. Die in der Verbindung vorhandenen *tert*-Butyl-Substituenten bieten zwar den Vorteil der erhöhten Stabilität, führen jedoch auch zu einer erhöhten Lipophilie der Verbindung. Dies ist ein großer Nachteil, da ein Anstieg der Lipophilie an Biomolekülen einen Einfluss auf deren Metabolismus und ihre Verteilung im Organismus haben kann, was zu einer schlechteren Darstellungsqualität in der Positronen-Emissions-Tomographie führen kann. Eine Möglichkeit, dieses Problem zu umgehen, ist die Einführung von hydrophilen Gruppen in die SiFA-Verbindung. Hierzu können diese beispielsweise an Proteine, Peptide oder Kohlenhydrate gebunden werden.^[195] Ein Beispiel hierfür ist das Kohlenhydrat-haltige Octreotate-Derivat **5.16**, welches in Abbildung 5.7 gezeigt ist.^[206]



5.16

Abbildung 5.7: SiFA-Asn(AcNH- β -Glc)-PEG³-Tyr³-octreotate.^[206]

^[206] C. Wängler, B. Waser, A. Alke, L. Iovkova, H.-G. Buchholz, S. Niedermoser, K. Jurkschat, C. Fottner, P. Bartenstein, R. Schirmacher, J.-C. Reubi, H.-J. Wester, B. Wängler, *Bioconjugate Chem.* **2010**, *21*, 2289 – 2296.

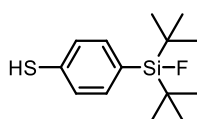
Weitere Studien von *Höhne et al.* bestätigten die Wichtigkeit sterisch anspruchsvoller Substituenten in den SiFA-Verbindungen für ihre hydrolytische Stabilität. So konnten sie zeigen, dass ein sterisch anspruchsvoller *tert*-Butyl-Substituent in Kombination mit einem Aryl-Linker zur einer erhöhten Stabilität der Verbindung führt. Bei Verwendung von Alkyl-Linkern wurden hingegen höhere Hydrolyseraten beobachtet.^[207]

^[207] A. Höhner, L. Yu, L. Mus, M. Reiher, U. Voigtmann, U. Klar, K. Graham, P. A. Schubiger, S. M. Ametamey, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3736 – 3743.

5.2 Zielstellung

Wie bereits in Kapitel 5.1 gezeigt, ist es nötig, sterisch anspruchsvolle Substituenten, in Form von *tert*-Butyl-Substituenten, in ^{18}F -SiFA-Verbindungen einzubringen, um deren hydrolytische Stabilität zu erhöhen. Dies führt jedoch zu einer drastischen Erhöhung der Lipophilie dieser Verbindungen, weshalb es nötig wird, hydrophile Gruppen in diese Verbindungen einzubauen. Eine vielversprechende Strategie stellt hierbei der Einsatz von Kohlenhydraten dar, da sie auf Grund ihrer hohen Anzahl an Hydroxygruppen sehr hydrophile Moleküle sind.

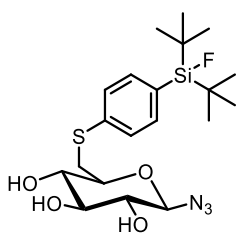
Basierend auf diesen Erkenntnissen sollen in Kooperation mit der Arbeitsgruppe *Jurkschat* verschiedene ^{19}F -SiFA-Vorläufer auf Basis von Kohlenhydraten dargestellt werden, welche im Anschluss durch die Arbeitsgruppe *Schirrmacher* auf einen möglichen Einsatz als ^{18}F -SiFA-Verbindungen in der Positronen-Emissions-Tomographie untersucht werden sollen. Hierbei soll die von der Arbeitsgruppe *Jurkschat* zu Verfügung gestellten ^{19}F -SiFA-Verbindung **5.17** (Abbildung 5.8) selektiv an die primäre Hydroxygruppe eines Kohlenhydrats gebunden werden.



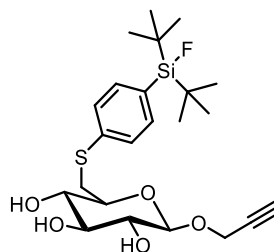
5.17

Abbildung 5.8: Verwendeter ^{19}F -SiFA-Baustein.

Daneben soll eine Funktionalisierung des Zucker-Derivats am anomeren Zentrum erfolgen, um die gebildete ^{19}F -SiFA-Verbindung im Folgenden über eine 1,3-dipolare Cycloaddition an Biomoleküle binden zu können. Hierbei wurde am anomeren Zentrum der verwendeten Kohlenhydrate jeweils ein Azido- oder Alkynylrest eingeführt. Die angestrebten Zielmoleküle sind in Abbildung 5.9 dargestellt.



5.18



5.19

Abbildung 5.9: Angestrebte ^{19}F -SiFA-Verbindungen auf Basis der α -D-Glucose.

Um die Hydrophilie noch weiter zu erhöhen, sollen zudem verschiedene funktionalisierte ^{19}F -SiFA-Verbindungen auf Basis von Disacchariden dargestellt werden. Hierzu werden sowohl zwei 1,4-verknüpfte Disaccharide, als auch ein 1,6-verknüpftes Disaccharid als Ausgangsverbindungen gewählt. Als 1,4-verknüpfte Disaccharide dient α -D-Maltose und α -D-Lactose, als 1,6-verknüpftes Disaccharid wird α -D-Melibiose eingesetzt. Auch hierbei soll eine Funktionalisierung der Zucker mit einem Azido- oder Alkynylrest am anomeren Zentrum erfolgen. Die angestrebten Zielmoleküle sind in Abbildung 5.10 gezeigt.

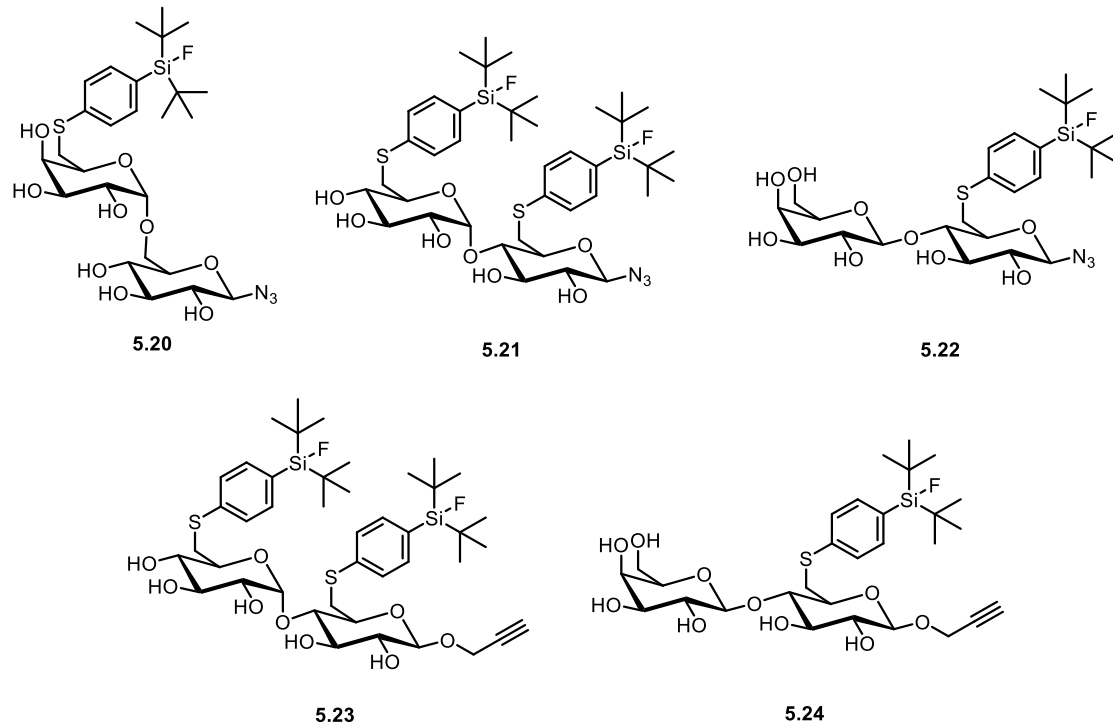


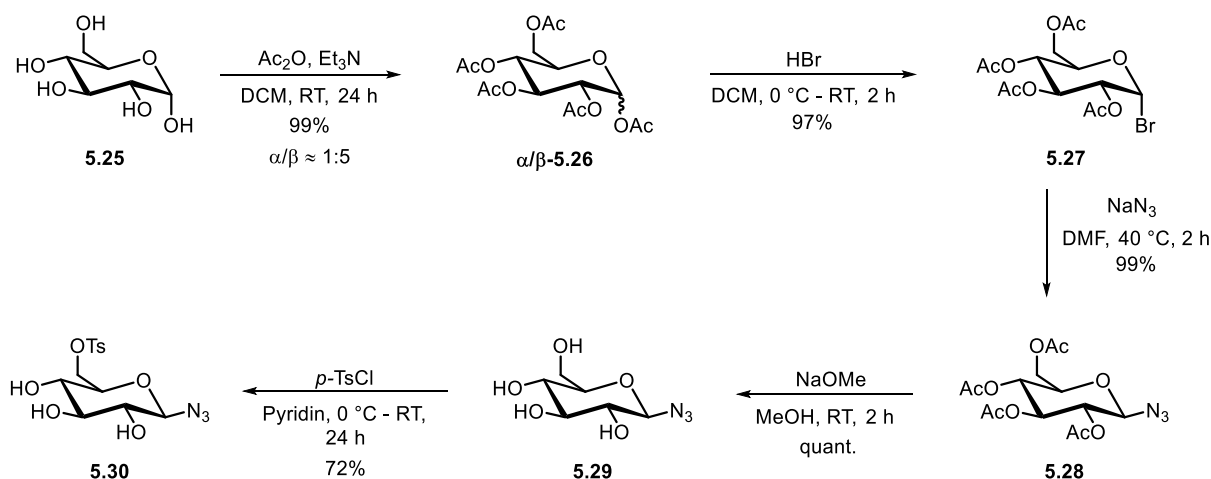
Abbildung 5.10: Angestrebte ^{19}F -SiFA-Verbindungen auf Basis von Disacchariden.

5.3 Ergebnisse und Diskussion

5.3.1 Darstellung von ¹⁹F-SiFA-Verbindungen auf Basis von α -D-Glucose

Die Synthese der Monosaccharid-basierten ¹⁹F-SiFA-Verbindungen erfolgte ausgehend von α -D-Glucose. Zur Funktionalisierung der angestrebten ¹⁹F-SiFA-Verbindung wurde sowohl ein Glucose-Derivat mit einem Azido-, als auch mit einem Alkynylrest am anomeren Zentrum hergestellt.

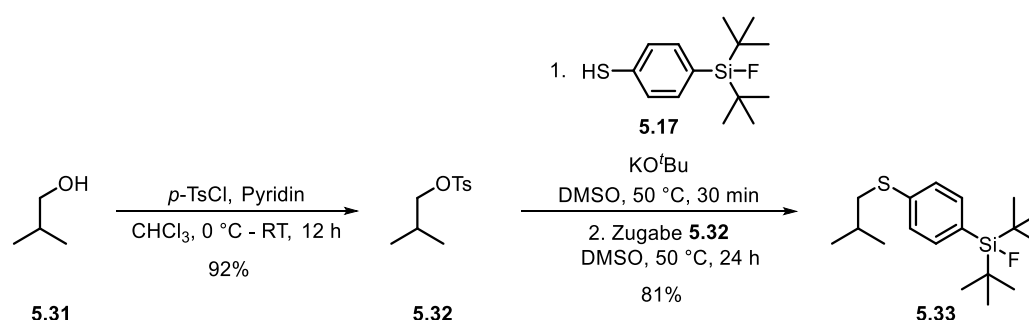
Zur Darstellung der Azid-funktionalisierten Glucose-¹⁹F-SiFA-Verbindung wurde zunächst in einer fünfstufigen Synthese der tosylierte Vorläufer erzeugt. Hierbei sollte die Tosylierung selektiv an der primären Hydroxygruppe des Zucker-Derivats durchgeführt werden, um im Anschluss an dieser Position die ¹⁹F-SiFA-Verbindung **5.17** durch eine nucleophile Substitution einzuführen. Die Ergebnisse der Tosylatsynthese sind in Schema 5.7 dargestellt.



Schema 5.7: Darstellung des α -D-Glucose-Azids **5.30**.

Ausgehend von α -D-Glucose wurden zunächst die Hydroxygruppen des Zuckers in einer basenkatalysierten Veresterung mit Essigsäureanhydrid und Triethylamin als Base acetyliert. Die Schützung der Hydroxygruppen dient dazu, unerwünschte Nebenreaktionen am Kohlenhydrat zu unterbinden. Das Produkt **5.26** wurde in einer Ausbeute von 99% mit einem Anomerenverhältnis von $\alpha/\beta \approx 1:5$ erhalten. Auf eine Trennung der Anomere wurde verzichtet, da im nachfolgenden Syntheseschritt auf Grund des anomeren Effekts selektiv nur das α -Anomere als Produkt gebildet wird. Der acetylierte Zucker α/β -**5.26** wurde im Anschluss mit HBr am anomeren Zentrum bromiert, um eine geeignete Abgangsgruppe für den nachfolgenden Reaktionsschritt in das Molekül einzuführen. Das Produkt **5.27** konnte hierbei mit einer Ausbeute von 97% dargestellt werden, wobei sich selektiv nur das α -Anomere des Glucose-Derivats bildete. Das Bromid wurde dann im Folgenden durch eine

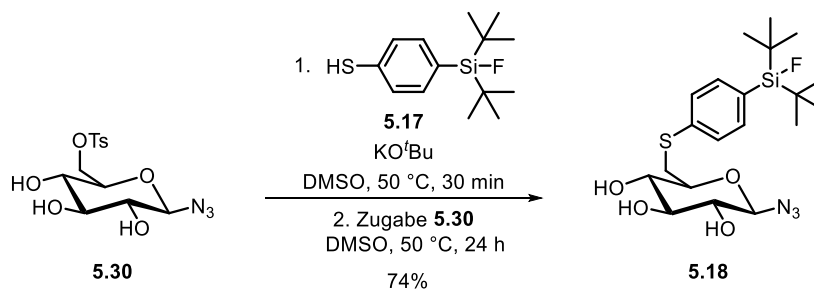
nucleophile Substitution mit Natriumazid in das entsprechende Azid **5.28** überführt. Hierbei kommt es, wie schon in Kapitel 2.3 erwähnt, zu einer Inversion der Konfiguration am anomeren Zentrum und es bildet sich ausschließlich das β -Anomer. Das gewünschte Azid **5.28** konnte in einer Ausbeute von 99% erhalten werden. Das erhaltene Azid wurde im Anschluss in einer quantitativen Ausbeute mit Natriummethanolat entschützt und das Produkt dann selektiv an der primären Hydroxygruppe mit *p*-TsCl in Pyridin tosyliert. Das Tosylat dient hierbei als Abgangsgruppe für die nachfolgende nucleophile Substitution mit der von der Arbeitsgruppe *Jurkschat* zur Verfügung gestellten ^{19}F -SiFA-Verbindung **5.17**. Die Darstellung des Tosylats **5.30** gelang mit einer Ausbeute von 72%. Zur Synthese des ^{19}F -SiFA-Glucose-Derivats **5.18** wurde zunächst die nucleophile Substitution zur Darstellung der angestrebten ^{19}F -SiFA-Verbindungen anhand einer Testreaktion mit *i*-BuOH untersucht (Schema 5.8).



Schema 5.8: Darstellung der Modellverbindung **5.33**.

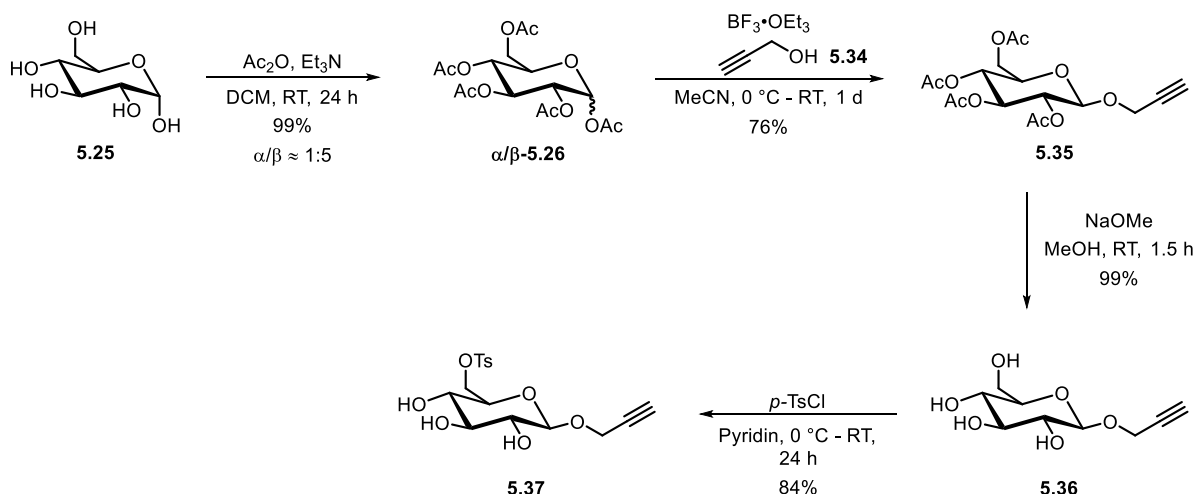
Zunächst wurde für die Testreaktion der Alkohol **5.31** mit *p*-TsCl und Pyridin in Chloroform tosyliert. Anschließend wurde die nucleophile Substitution mit der ^{19}F -SiFA-Verbindung **5.17** durchgeführt. Hierzu wurde die ^{19}F -SiFA-Verbindung mit KO^tBu deprotoniert und anschließend mit dem tosylierten Alkohol **5.32** versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 2 d konnte das gewünschte ^{19}F -SiFA-substituierte Produkt **5.33** mit einer Ausbeute von 81% erhalten werden. Zuvor durchgeführte NMR-spektroskopische Untersuchungen zur Deprotonierung der ^{19}F -SiFA-Verbindung zeigten, dass sich KO^tBu am besten für die Reaktion eignet. Dabei war besonders darauf zu achten, dass eine nicht-nucleophile Base verwendet wird, da die eingesetzte ^{19}F -SiFA-Verbindung **5.17** nicht stabil gegenüber solchen Basen ist. KO^tBu eignete sich besonders gut für die Deprotonierung der Verbindung, da auf Grund des sterischen Anspruchs der zwei in der ^{19}F -SiFA-Verbindung befindlichen *tert*-Butyl-Substituenten ein nucleophiler Angriff des *tert*-Butanolats ausgeschlossen werden kann.

Nach erfolgreicher Testreaktion mit *i*-BuOH wurde im Anschluss die nucleophile Substitution an dem Glucose-Derivat **5.30** durchgeführt (Schema 5.9).

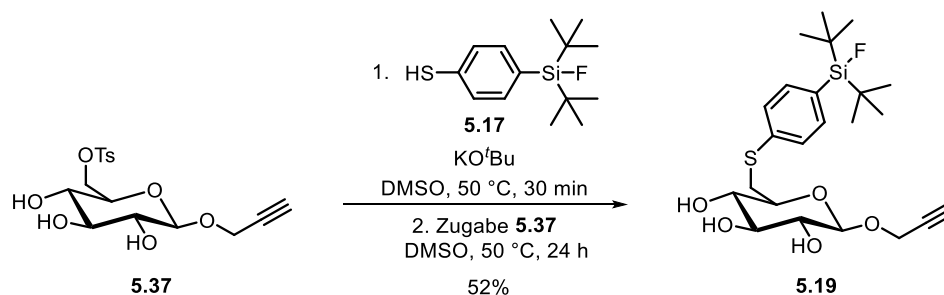

Schema 5.9: Darstellung des ^{19}F -SiFA- α -D-Glucose-Azids **5.18**.

Auch hierbei wurde zunächst die ^{19}F -SiFA-Verbindung **5.17** deprotoniert und im Folgenden mit dem Glucose-Derivat **5.30** für 2 d bei 50 °C umgesetzt. Das gewünschte Produkt **5.18** konnte in einer Ausbeute von 74% erhalten werden.

Neben dem Azido-funktionalisierten Glucose-Derivat wurde zudem noch ein Alkynyl-funktionalisiertes Zucker-Derivat synthetisiert. Auch bei der Synthese des Alkins sollte zunächst wieder der entsprechende an der primären Hydroxyfunktion tosylierte Vorläufer dargestellt werden. Die Synthese des Vorläufers **5.37** ist in Schema 5.10 dargestellt.


Schema 5.10: Synthese des Tosylats **5.37**.

Die Synthese erfolgte in 4 Stufen, wobei zunächst wieder die α -D-Glucose basenkatalysiert verestert wird. Anschließend erfolgte eine nucleophile Substitution mit Propargylalkohol und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, um die Alkynyl-Funktionalität am anomeren Zentrum einzuführen. Hierbei konnte das gewünschte Produkt **5.35** mit einer Ausbeute von 76% dargestellt werden. Auch die anschließende Entschützung der Hydroxygruppen lieferte mit einer Ausbeute von 99% ein sehr gutes Ergebnis. Im letzten Syntheseschritt erfolgte dann die selektive Tosylierung der primären Hydroxygruppe, wobei das gewünschte Produkt **5.37** in einer Ausbeute von 84% erhalten werden konnte. Ausgehend von dem tosylierten Vorläufer wurde dann die ^{19}F -SiFA-Verbindung **5.19** dargestellt (Schema 5.11).



Schema 5.11: Synthese des ^{19}F -SiFA- α -D-Glucose-Alkyns **5.19**.

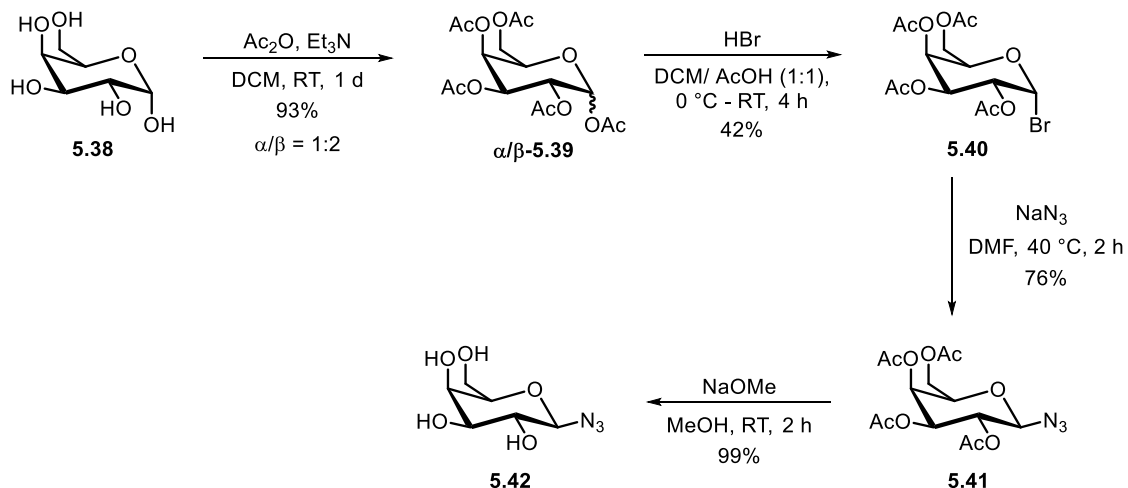
Das Produkt **5.19** konnte in einer Ausbeute von 52% synthetisiert werden. Nachfolgende Untersuchungen von *Schirrmacher et al.* zeigten jedoch, dass die Wasserlöslichkeit der hergestellten ^{19}F -SiFA-Verbindungen nicht hoch genug war, weshalb im Folgenden versucht wurde, ^{19}F -SiFA-Verbindungen auf Basis von Disacchariden zu synthetisieren. Diese weisen auf Grund ihrer erhöhten Anzahl an freien Hydroxygruppen eine höhere Wasserlöslichkeit im Vergleich zu Monosacchariden auf.

5.3.2 Darstellung von ^{19}F -SiFA-Verbindungen auf Basis von Disacchariden

Zunächst sollte eine SiFA-Verbindung auf Basis der α -D-Melibiose synthetisiert werden. Dieses Disaccharid eignet sich besonders gut, da es über eine α -1,6-glykosidische Bindung verfügt und somit nur eine primäre Hydroxygruppe im Molekül aufweist. Hierbei befindet sich die freie primäre OH-Gruppe an dem Galactose-Baustein des Zuckers, weshalb es auf Grund der in axialer Position stehenden Hydroxygruppe an C4 zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen kommt, wodurch die Reaktivität der primären Hydroxygruppe abgesenkt wird. Dies kann großen Einfluss auf die selektive Tosylierung der primären Hydroxygruppe haben. Deshalb wurden zunächst einige Voruntersuchungen zu dieser Reaktion unter Verwendung von α -D-Galactose durchgeführt, da dieser Zucker wesentlich kostengünstiger ist als die α -D-Melibiose.

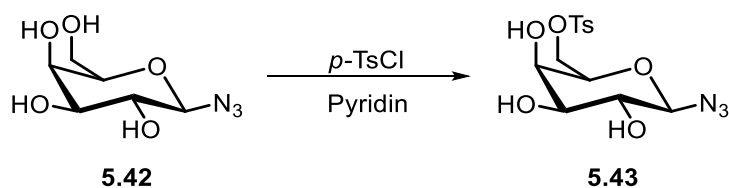
5.3.2.1 Studien zur Tosylierung von α -D-Galactose

Zur Untersuchung der Tosylierung wurde in einer vierstufigen Synthese das entschützte Alkin-Derivat **5.42** der α -D-Galactose dargestellt (Schema 5.12).



Schema 5.12: Synthese des entschützten α -D-Galactose-Alkins **5.42**.

Die Synthese erfolgte hierbei analog zur α -D-Glucose. Zunächst wurden wieder die Hydroxygruppen des Zuckers in einer basenkatalysierten Veresterung acetyliert. Hierbei konnte das Produkt **5.39** mit einer Ausbeute von 93% und einem Anomerenverhältnis von $\alpha/\beta = 1:2$ erhalten werden. Es wurde auf die Trennung der Anomere verzichtet, da bei der nachfolgenden Bromierung selektiv nur das α -Anomer gebildet wird. Die Bromierung gelang mit einer Ausbeute von 42%. Im Anschluss erfolgte die nucleophile Substitution des Bromids zum Azid **5.41** und die Entschützung der acetylgeschützten Hydroxygruppen mit Natriummethanolat. Es konnten Ausbeuten von 76% bzw. 99% erhalten werden. Mit dem entschützten Azid **5.42** wurden dann verschiedene Reaktionen zur Tosylierung der primären Hydroxygruppe durchgeführt. Dabei wurde hauptsächlich der Einfluss des Lösungsmittels auf die Reaktion untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5.1 dargestellt.

Tabelle 5.1: Optimierungsreaktionen zur Tosylierung der α -D-Galactose.

Eintrag	Additiv	Lösungsmittel	Ausbeute [%]
1	-	-	20
2	DMAP	-	22
3	DMAP	DMSO	_[a]
4	DMAP	DMF	_[a]
5	DMAP	DCM	32
6	DMAP	MeCN	74

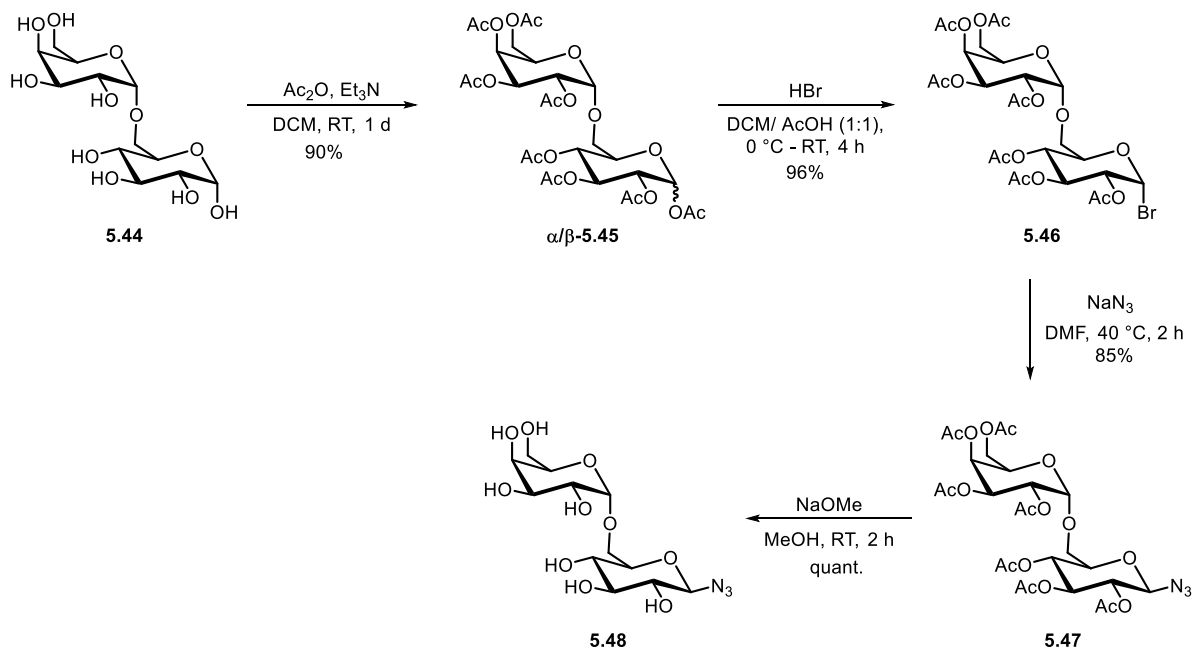
[a] Kein Umsatz der Edukte beobachtet.

Zunächst wurde versucht, die Tosylierung der primären Hydroxygruppe nach den Reaktionsbedingungen durchzuführen, die schon bei der Verwendung von α -D-Glucose erfolgreich waren (Eintrag 1). Es zeigte sich jedoch, dass die Reaktion nur zu einer Produktausbeute von 20% führt. Zudem war es in späteren Ansätzen nicht möglich, dieses Ergebnis zu reproduzieren, weshalb die Reaktionsbedingungen optimiert wurden. In einem weiteren Ansatz wurde der Einfluss eines Additivs auf die Reaktion untersucht. Wie in Eintrag 2 zu erkennen ist, führte der Zusatz von DMAP zu keinem besseren Ergebnis. Die Produktausbeute konnte lediglich auf 22% gesteigert werden. Es wurde dann der Einfluss des Lösungsmittels auf die Reaktion untersucht, weshalb im Folgenden Gemische aus Pyridin und einem Lösungsmittel im Verhältnis 1:1 als Reaktionsmedium eingesetzt wurden. Als Additiv wurde weiterhin DMAP hinzugefügt. Aufgrund der Löslichkeitsproblematik der Zucker wurde zunächst versucht, die Reaktion unter Zusatz von DMSO und DMF (Eintrag 3 und 4) durchzuführen. Hierbei konnte jedoch nach einer Reaktionszeit von 24 h kein Umsatz der Startmaterialien beobachtet werden. So wurde versucht, die Reaktion in einer Mischung aus Pyridin und DCM durchzuführen (Eintrag 5). Es zeigte sich, dass die Reaktion in diesem Reaktionsmedium zwar abläuft, die Ausbeute mit 32% jedoch immer noch nicht zufriedenstellend ist. Ein Tausch des eingesetzten Lösungsmittels hin zu MeCN (Eintrag 6) lieferte schließlich das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von 74%. Es ist jedoch genauestens auf die Reaktionsführung zu achten; da das Zuckerderivat in MeCN nur schwer löslich ist, muss das Zuckerderivat zunächst immer in dem Pyridin vorgelöst werden.

Da die Tosylierung an der Modellsubstanz α -D-Galactose erfolgreich war, wurde anschließend versucht, das entsprechende monotosylierte Disaccharid auf Basis der α -D-Melibiose darzustellen.

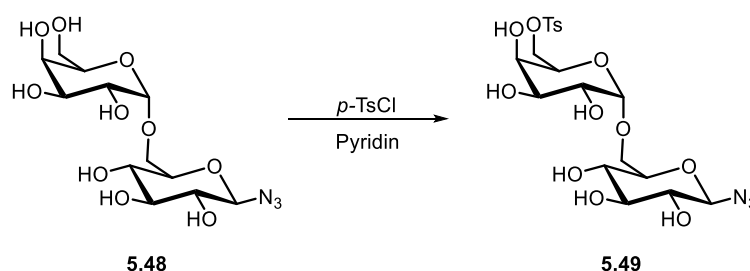
5.3.2.2 Studien zur Tosylierung von α -D-Melibiose

Zur Durchführung der Monotosylierung der α -D-Melibiose wurde zunächst wieder über 4 Stufen das entsprechende Azido-Derivat **5.48** des Disaccharids synthetisiert (Schema 5.13).



Schema 5.13: Darstellung des entschützten α -D-Melibiose-Azids **5.48**.

Analog zu den zuvor gezeigten Azid-Synthesen wurde auch hierbei zunächst der freie Zucker im ersten Schritt in einer basenkatalysierten Veresterung zum entsprechenden acetylierten Zucker **5.45** umgesetzt. Das Produkt konnte mit einer Ausbeute von 90% erhalten werden. Auch die nachfolgende Bromierung lieferte das gewünschte Produkt **5.46** in einer Ausbeute von 96%. Die anschließende nucleophile Substitution lieferte das Azid **5.47** mit einer Ausbeute von 85% und nach Entschützung der Hydroxygruppen konnte das gewünschte Melibiose-Derivat **5.48** in einer quantitativen Ausbeute dargestellt werden. Im Folgenden sollte dann die Monotosylierung des Zuckers an der primären Hydroxygruppe durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Monotosylierung sind in Tabelle 5.2 dargestellt.

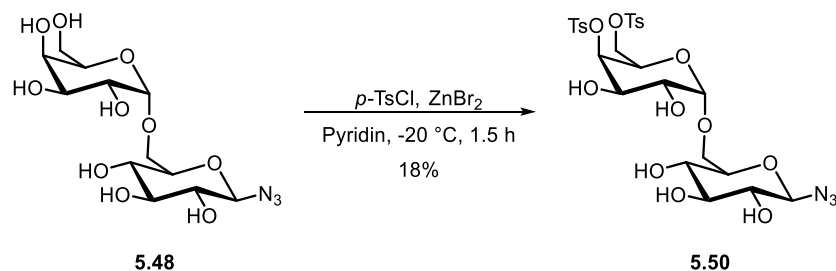
Tabelle 5.2: Ergebnisse der Monotosylierung des α -D-Melibiose-Derivats **5.48**.

Eintrag	Additiv	Lösungsmittel	T [°C]	t	Ausbeute [%]
1	DMAP	MeCN	0 °C – RT	2 d	– ^[a]
2	DMAP	MeCN	0 °C – RT	5 d	– ^[a]
3	DMAP	DCM	0 °C – RT	5 d	– ^[a]
4	–	–	0 °C – RT	2 d	– ^[a]
5	–	–	0 °C – RT	4 d	– ^[a]
6	5 eq. ZnBr ₂	–	– 20 °C	1.5 h	18 ^[b]
7	2.5 eq. ZnBr ₂	–	– 20 °C	30 min	8 ^[b]

^[a] Kein Umsatz der Edukte beobachtet; ^[b] Zweifach tosyliertes Produkt.

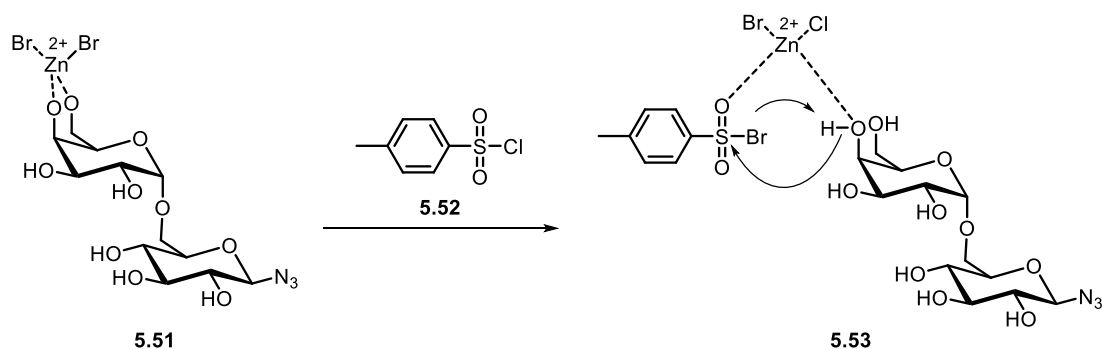
Wie sich aus Eintrag 1 erkennen lässt, wurden zunächst die Reaktionsbedingungen angewendet, welche bei der Tosylierung des α -D-Galactose-Derivats **5.43** erfolgreich das gewünschte Produkt lieferten. Nach einer Reaktionszeit von 2 d konnte bei Verwendung des α -D-Melibiose-Derivats **5.48** kein Umsatz der Startmaterialien beobachtet werden. Auch eine erneute Durchführung der Reaktion mit einer verlängerten Reaktionszeit von 5 d (Eintrag 2) lieferte nicht das gewünschte Tosylierungsprodukt. Ein Problem könnte hierbei die schlechte Löslichkeit des Eduktes, bedingt durch die hohe Polarität des Zuckers, in dem gewählten Lösungsmittel sein. So wurde versucht, das Lösungsmittel zu wechseln und es wurde eine Mischung aus Pyridin und DCM im Verhältnis 1:1 als Lösungsmittel (Eintrag 3) eingesetzt. Hierbei konnte jedoch nach einer Reaktionszeit von 5 d nicht das gewünschte Produkt erhalten werden. Eine Durchführung der Reaktion ohne Zusatz eines Additivs und eines Lösungsmittels (Eintrag 4 und 5) lieferte ebenfalls nach 2 d bzw. 4 d nicht das gewünschte Produkt. Es wurde dann versucht nach einer Vorschrift von Yamamura *et al.*^[208] die Tosylierung unter Zusatz von Zinkbromid als Additiv durchzuführen (Eintrag 6). Das Zinkbromid dient hierbei als Lewis-Säure und soll zunächst die Hydroxygruppe aktivieren. Bei dieser Methode wurde schon nach 1.5 h ein vollständiger Umsatz des Edukts beobachtet. Die anschließende NMR-spektroskopische Analyse zeigte jedoch, dass es sich bei dem erhaltenen Produkt nicht um die monotosylierte Spezies **5.49** handelt. Vielmehr kam es zu einer zweifachen Tosylierung des Zuckerderivats (Schema 5.14).

^[208] H. Yamamura, J. Kawasaki, H. Saito, S. Araki, M. Kawai, *Chem. Lett.* **2001**, 30, 706 – 707.



Schema 5.14: Synthese des doppelt tosylierten α -D-Melibiose-Derivats **5.50**.

Leider lässt sich nicht genau bestimmen an welcher Position im Molekül sich das zweite Tosylat befindet. Es ist aber sehr wahrscheinlich, dass die benachbarte Hydroxygruppe an C4' das Tosylat trägt und sich somit Verbindung **5.50** gebildet hat. Diese doppelte Tosylierung lässt sich durch den Mechanismus der Aktivierung der Hydroxyfunktionen durch das Zinkbromid erklären (Schema 5.15).



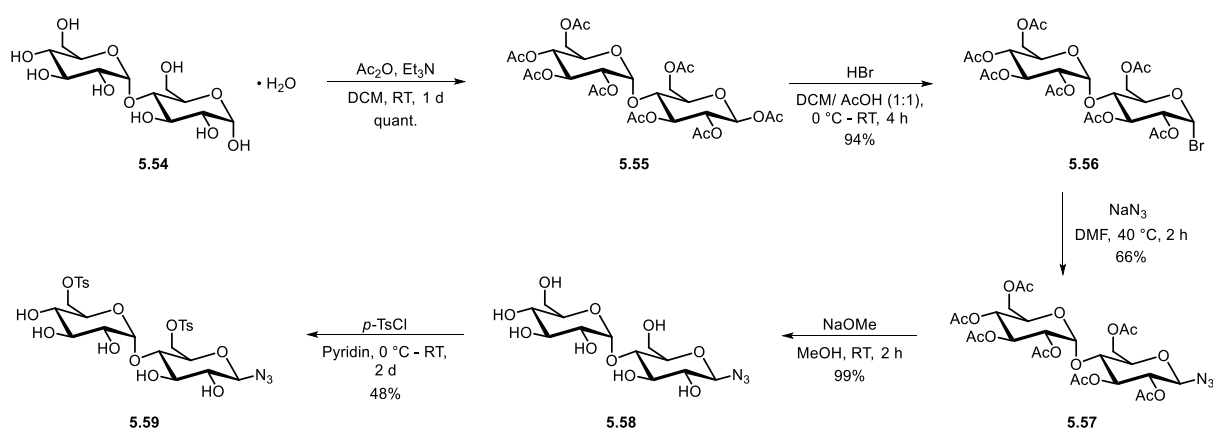
Schema 5.15: Aktivierung der Hydroxygruppen durch ZnBr_2 nach Yamamura *et al.*.^[208]

Bei der Betrachtung des Mechanismus wird deutlich, dass das Zinkbromid sowohl an die primäre Hydroxygruppe, als auch an die in direkter Nachbarschaft befindliche axiale Hydroxygruppe an C4' koordiniert. Der stark dirigierende Effekt des Zinkbromids lässt sich hierbei auf den Austausch des im *para*-Toluolsulfonsäurechlorids befindlichen Chloratoms durch ein Bromatom zurückführen, da das entsprechende *para*-Toluolsulfonsäurebromid eine höhere Reaktivität besitzt.^[208]

Da eine Möglichkeit für die Doppeltosylierung des Produktes auch in dem großen Überschuss an Zinkbromid liegt, wurde die Reaktion erneut unter Einsatz der halben Äquivalente an Reagenzien untersucht (Eintrag 7). Es konnte jedoch auch bei dieser Reaktion nur die Bildung des doppelt tosylierten Produktes beobachtet werden. Da unter Verwendung des hier gezeigten Disaccharids die Darstellung eines monotosylierten Produktes nicht möglich war, wurde im Folgenden versucht, bewusst ein zweifach tosyliertes Produkt herzustellen, an welches dann zwei ^{19}F -SiFA-Substituenten gebunden werden sollten. Hierzu wurde α -D-Maltose als Disaccharid gewählt.

5.3.2.3 Synthese von ^{19}F -SiFA-Verbindungen auf Basis von α -D-Maltose

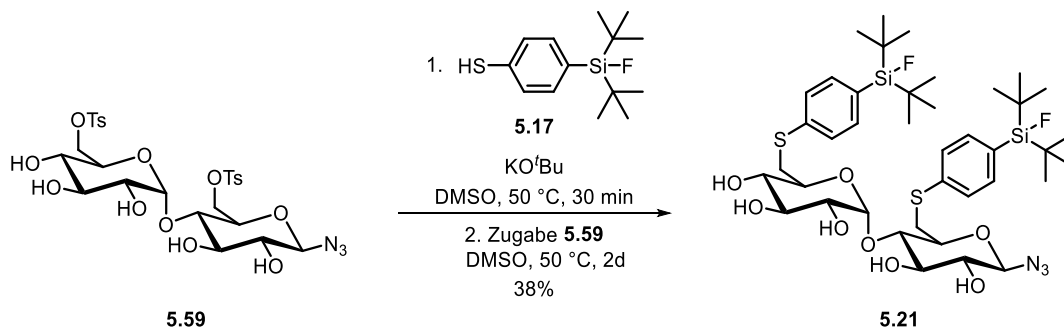
Bei α -D-Maltose handelt es sich um eine α -1,4-verknüpftes Disaccharid bestehend aus zwei Glucose-Einheiten. Dieser Zucker wurde gewählt, da die vorherigen Ergebnisse zeigten, dass eine Tosylierung an Glucosederivaten zu besseren Ergebnissen führt, da hierbei der Einfluss der axial stehenden Hydroxygruppe an C4' nicht gegeben ist. Es wurde zunächst wieder das entsprechende Azido-Derivat **5.59** des Zuckers in einer 5-Stufigen Synthese bis zum Tosylat hergestellt. Die Ergebnisse finden sich in Schema 5.16.



Schema 5.16: Synthese des doppelt tosylierten α -D-Maltose-Azids **5.59**.

Im ersten Schritt wurde zunächst das α -D-Maltose-Monohydrat in einer säurekatalysierten Veresterung zum entsprechenden Acetyl-geschützten Produkt **5.55** umgesetzt. Dies gelang mit einer quantitativen Ausbeute. Es erfolgte dann wieder die Bromierung des geschützten Zuckers unter Verwendung von HBr in einer Mischung aus DCM und Essigsäure. Auch hierbei konnte das Produkt **5.56** mit einer Ausbeute von 94% erhalten werden. Die anschließende Darstellung des Azids am anomeren Zentrum über eine nucleophile Substitution mit Natriumazid in DMF lieferte das gewünschte Produkt **5.57** in einer Ausbeute von 66%. Nach erfolgreicher Entschützung der Hydroxygruppen konnte dann das entsprechende Tosylat des α -D-Maltose-Derivats dargestellt werden. Hierbei wurde dieselbe Methode angewandt, die schon zuvor gute Ergebnisse bei der Tosylierung der α -D-Glucose lieferte. So konnte nach Umsetzung des entschützten Azids **5.58** mit *para*-Toluolsulfonsäurechlorid in Pyridin nach 2 d das Produkt **5.59** in einer moderaten Ausbeute von 48% erhalten werden. Die schlechtere Ausbeute im Vergleich zum Monosaccharid lässt sich hierbei durch die erschwerte Aufarbeitung des Disaccharid-Derivates erklären. So ist eine säulenchromatographische Aufreinigung der Produkte durch die sehr hohe Polarität der Disaccharide sehr schwierig. Auch ein Umkristallisieren oder Ausfällen der Produkte ist nicht möglich. Da die erhaltenen Produktausbeuten dennoch akzeptabel waren, wurde auf eine Optimierung der

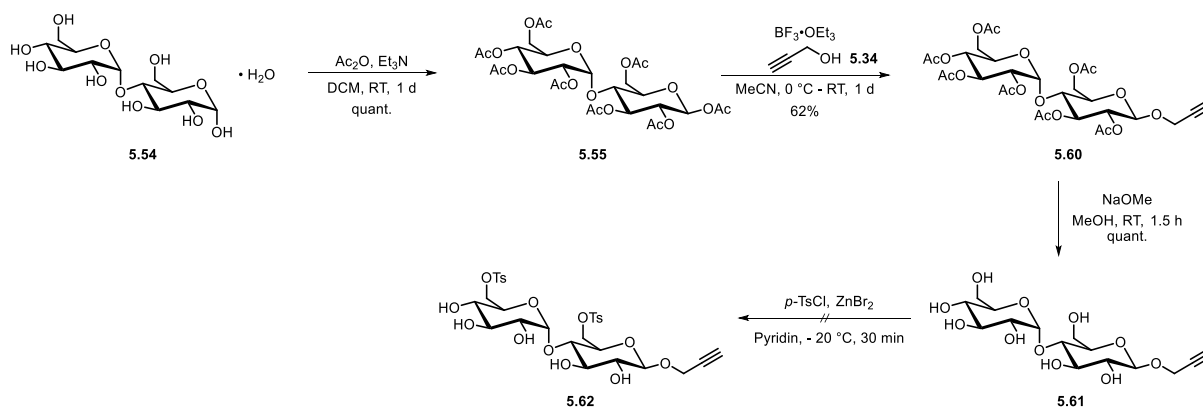
Reaktionsbedingungen verzichtet und es wurde die Reaktion des Tosylats mit der ¹⁹F-SiFA-Verbindung **5.17** angestrebt. Schema 5.17 zeigt die Darstellung des α-D-Maltose-¹⁹F-SiFA-Derivats **5.21**.



Schema 5.17: Synthese der ¹⁹F-SiFA-Verbindung **5.21**.

Die Umsetzung der ¹⁹F-SiFA-Verbindung **5.17** mit dem α-D-Maltose-Derivat **5.59** wurde wie zuvor bereits gezeigt durchgeführt. Es wurden lediglich die eingesetzten Mengen an Reagenzien verdoppelt, um eine Spezies mit zwei ¹⁹F-SiFA-Substituenten zu erhalten. Das gewünschte Produkt konnte bei dieser Reaktion mit einer Ausbeute von 38% erhalten werden. Da es möglich war, mit dem hier gezeigten Disaccharid erfolgreich das Azid-SiFA-Derivat des Zuckers herzustellen, wurde im Folgenden versucht auch das entsprechende Alkin-Derivat herzustellen.

Ausgehend von α-D-Maltose sollte zunächst wieder das entsprechende Tosylat **5.62** dargestellt werden. Die Synthese ist in Schema 5.18 gezeigt.



Schema 5.18: Darstellung des doppelt tosylierten α-D-Maltose-Alkins **5.62**.

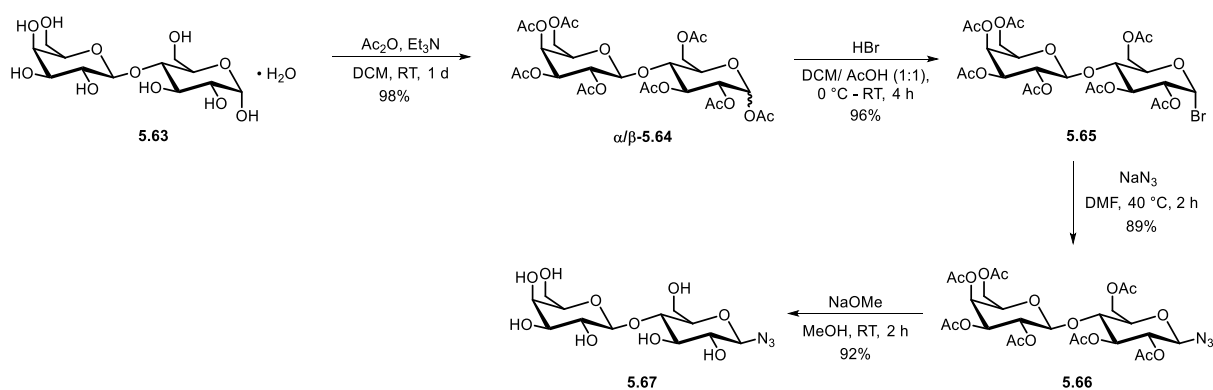
Parallel zu der Synthese des Glucose-Derivats **5.37** sollte die Synthese des zweifach tosylierten Disaccharids **5.62** erfolgen. Hierbei wurde das zuvor dargestellte acetylierte Disaccharid **5.55** mit Propargylalkohol und BF₃·OEt₂ in Acetonitril umgesetzt. Das gewünschte Alkin konnte dadurch mit einer Ausbeute von 62% am anomeren Zentrum eingeführt werden. Im Anschluss erfolgte dann die Entschützung der Hydroxygruppen mit Natriummethanolat in Methanol, wobei das Produkt **5.61** in einer quantitativen Ausbeute erhalten werden konnte. Die nachfolgende Tosylierung des Zucker-

Derivats mit *para*-Toluolsulfonsäurechlorid in Pyridin lieferte leider nicht das gewünschte Produkt. Es zeigte sich hierbei, dass es zwar zu einem Umsatz der Startmaterialien kommt, eine Isolierung des Produktes jedoch nicht möglich war. Alle Versuche einer säulenchromatographischen Aufreinigung des Produktes scheiterten an der hohen Polarität des Zuckerderivats. Auch Versuche, das Produkt auszufällen, verliefen erfolglos. Eine Möglichkeit diese Problematik zu umgehen, wäre die Durchführung einer Umkehrphasensäule. Darauf wurde jedoch aus Zeitgründen verzichtet.

Parallel zu der Synthese der α -D-Maltose- ^{19}F -SiFA-Derivate wurde die Synthese der entsprechenden α -D-Lactose- ^{19}F -SiFA-Derivate untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind im Folgenden dargestellt.

5.3.2.4 Synthese von ^{19}F -SiFA-Verbindungen auf Basis von α -D-Lactose

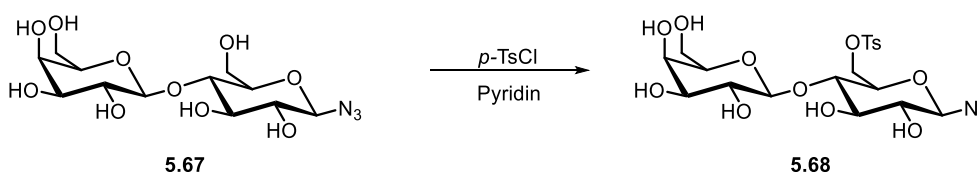
Bei der α -D-Lactose handelt es sich um ein β -1,4-verknüpftes Disaccharid bestehend aus einer Glucose- und einer Galactose-Einheit. Dieser Zucker wurde gewählt, da die vorhergehenden Untersuchungen an der α -D-Galactose und α -D-Melibiose zeigten, dass durch die axiale Position der Hydroxygruppe an C4 bzw. C4' die in Nachbarschaft befindliche primäre Hydroxygruppe durch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen weniger reaktiv ist im Vergleich zu der primären Hydroxygruppe der Glucose. Es sollte untersucht werden, ob die Möglichkeit besteht, auf Grund dieses Reaktivitätsunterschieds eine Monotosylierung des Disaccharids durchzuführen. Hierbei sollte selektiv die primäre Hydroxyfunktion, welche sich an dem Glucosebaustein des Disaccharids befindet, tosyliert und anschließend mit dem ^{19}F -SiFA-Thiol **5.17** umgesetzt werden. Hierzu erfolgte zunächst die Funktionalisierung zum Azid am anomeren Zentrum der α -D-Lactose. Die Ergebnisse sind in Schema 5.19 gezeigt.



Schema 5.19: Darstellung des entschützten α -D-Lactose-Azids **5.67**.

Im ersten Schritt wurde durch eine säurekatalysierte Veresterung ausgehend von α -D-Lactose-Monohydrat der entsprechende Acetyl-geschützte Zucker **5.64** in einer Ausbeute von 98% dargestellt. Auch die anschließende Bromierung mit HBr lieferte das gewünschte Produkt **5.65** in einer Ausbeute von 96%. Die Funktionalisierung des anomeren Zentrums zum Azid durch eine nucleophile Substitution mit Natriumazid in DMF lieferte das gewünschte Produkt **5.66** in einer Ausbeute von 89%. Im letzten Schritt erfolgte dann die Entschützung der Hydroxygruppen mit Natriummethanolat, wobei das Produkt **5.67** mit einer Ausbeute von 92% erhalten werden konnte. Ausgehend von dem Azido-Derivat der α -D-Lactose wurden Untersuchungen zur Monotosylierung des Disaccharids durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5.3 dargestellt.

Tabelle 5.3: Untersuchungen zur Monotosylierung des α -D-Lactose-Azids **5.67**.

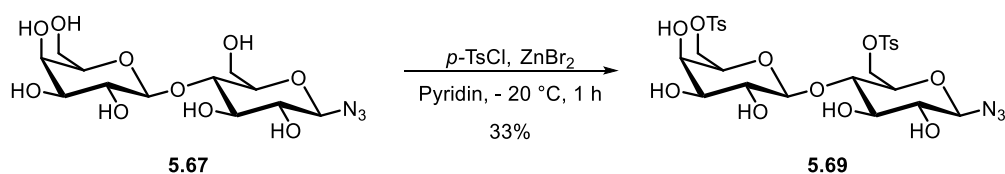


Eintrag	Additiv	Lösungsmittel	T [°C]	t	Ausbeute [%]
1	-	-	0 °C – RT	2 d	24 ^[a]
2	-	-	0 °C – RT	2 d	-
3	DMAP	MeCN	0 °C – RT	2 d	-
4	NaOH	-	5 °C	2 h	-
5	NaOH	-	5 °C	1 d	-
6	ZnBr ₂	-	- 20 °C	1 h	33 ^[a]

^[a] Zweifach tosyliertes Produkt.

Wie aus Eintrag 1 der Tabelle zu entnehmen ist, wurde zunächst versucht, die Tosylierung unter den zuvor erfolgreich eingesetzten Bedingungen mit *para*-Toluolsulfonsäurechlorid in Pyridin durchzuführen. Hierbei konnte auch das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von 24% erhalten werden. Wie sich jedoch aus Eintrag 2 der Tabelle erkennen lässt, war es nicht möglich, dieses Ergebnis unter den gegebenen Reaktionsbedingungen zu reproduzieren. Vielmehr kam es bei erneuten Versuchen zur Monotosylierung unter diesen Reaktionsbedingungen entweder zu keiner Produktbildung oder es wurde unselektiv sowohl monotosyliertes, als auch zweifach tosyliertes Produkt erhalten. Auf Grund der mangelnden Reproduzierbarkeit wurde die Tosylierung unter diesen Reaktionsbedingungen nicht weiterverfolgt und es wurden andere Reaktionsbedingungen untersucht. So wurde zunächst versucht, die Reaktion unter Zusatz von DMAP und Acetonitril als Lösungsmittel durchzuführen (Eintrag 3), da diese Reaktionsbedingungen bei der Tosylierung von α -D-Galactose bereits zur Bildung des gewünschten Produktes führten. Jedoch wurde unter Verwendung des

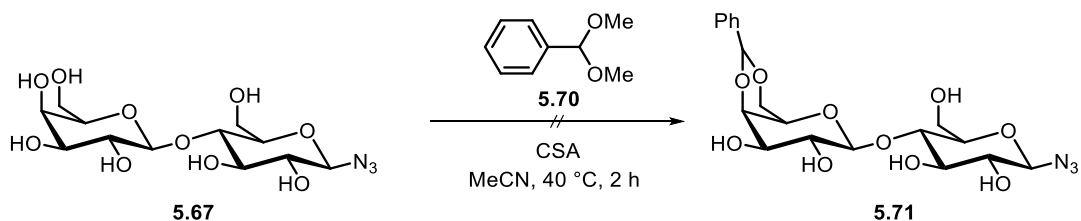
α -D-Lactose-Derivats **5.67** kein Produkt erhalten. Zudem zeigte sich, dass bei den durchgeführten Reaktionen die anschließende Aufreinigung der Produkte ein großes Problem darstellt. Durch die hohe Polarität des eingesetzten Disaccharids ist es nur schwer möglich, das gewünschte Produkt von dem zweifach tosylierten Nebenprodukt abzutrennen. Versuche zur säulenchromatographischen Isolierung des Produktes mit verschiedenen Eluentengemischen lieferten nicht das gewünschte Produkt und auch die Aufreinigung des Produktes mittels präparativer HPLC war nicht erfolgreich. Eine Möglichkeit, dieses Problem zu umgehen, wäre die Trennung der Produkte durch präparative HPLC unter Verwendung einer Umkehrphasensäule. Diese stand jedoch zum Zeitpunkt der Untersuchungen nicht zur Verfügung, weshalb nach einer anderen Methode zur Produktisolierung gesucht wurde. Hierzu wurde eine Methode verwendet, welche schon erfolgreich zur Monotosylierung von Cyclodextrinen in der Arbeitsgruppe eingesetzt wurde (Eintrag 4). Das Azid wurde in Natronlauge gelöst und mit *para*-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt. Nach anschließender Zugabe von Säure sollte das Produkt als Niederschlag ausfallen. Es konnte jedoch keine Niederschlagsbildung beobachtet werden und auch die nachfolgende NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte keine Produktbildung. Es wurde lediglich das Edukt zurückerhalten. Da sich die hier genutzte Reaktionszeit von 2 h auf die Tosylierung von Cyclodextrinen bezieht, wurde die Reaktion erneut unter einer Verlängerung der Reaktionszeit auf 1 d durchgeführt (Eintrag 5). Auch dabei konnte jedoch nach Zugabe von Säure zur Reaktionsmischung keine Niederschlagsbildung beobachtet werden und auch die spätere NMR-spektroskopische Analyse zeigte keine Produktbildung. Es wurde dann versucht, die Tosylierung unter Einsatz von Zinkbromid als Lewis-Säure durchzuführen. Dabei kam es zwar zur Produktbildung, jedoch wurde ausschließlich das zweifach tosylierte Produkt erhalten, welches an jeder der beiden primären Hydroxygruppen ein Tosylat trägt (Schema 5.20).



Schema 5.20: Darstellung des doppelt tosylierten ^{19}F -SiFA- α -D-Lactose-Derivats **5.69**.

Auch hierbei lässt sich dies wieder durch die Koordination des Zinkbromids an den Zucker erklären. Das zweifach tosylierte Produkt **5.69** konnte in einer Ausbeute von 33% erhalten werden. Die Reaktion bietet den Vorteil, dass in einer relativ kurzen Reaktionszeit ein vollständiger Umsatz zum Produkt beobachtet werden kann. Ein Nachteil ist jedoch, dass die Reaktion nur in kleinem Maßstab von ca. 100 mg durchführbar ist. Bei größeren Ansätzen kommt es zu hohen Ausbeuteverlusten. Dieses Problem kann jedoch durch die parallele Durchführung kleinerer Ansätze und die anschließende

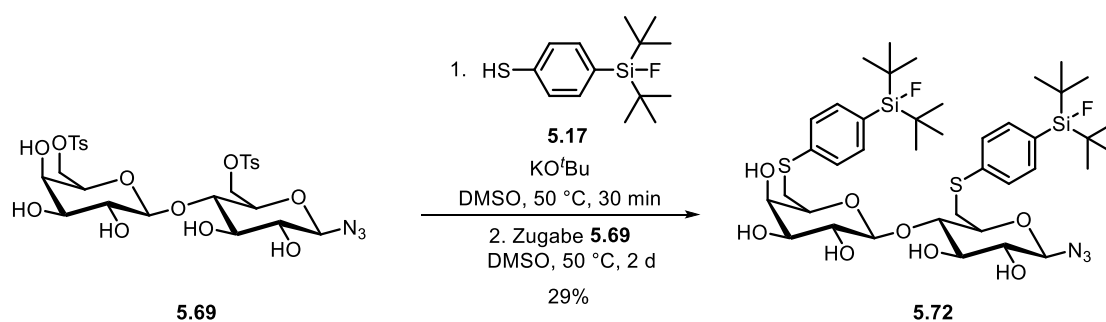
Zusammenführung zur Aufarbeitung vermieden werden. Leider ist es mit dieser Methode nicht möglich, ein monotosyliertes Produkt zu erhalten, da durch das Zinkbromid beide primäre Hydroxygruppen gleichermaßen aktiviert werden. Eine Möglichkeit, dies zu umgehen, wäre eine vorherige Schützung der primären Hydroxygruppe des Galactose-Fragments durch Bildung eines Acetals an den Hydroxygruppen an C6' und C4' (Schema 5.21).



Schema 5.21: Acetal-Schützung des α -D-Lactose-Azids **5.67**.

Erste Versuche zur Einführung des Acetals wurden zunächst mit Benzaldehyddimethylacetal und katalytischen Mengen Camphersulfonsäure nach einer Vorschrift von *Bovin et al.*^[209] durchgeführt. Es konnte jedoch keine Produktbildung beobachtet werden. Dies lässt sich wahrscheinlich damit begründen, dass der Ansatz in einem zu kleinen Maßstab durchgeführt wurde, wodurch ein exaktes Einstellen des pH-Wertes nicht möglich war. Eine erneute Durchführung der Reaktion in einem größeren Maßstab wäre also empfehlenswert.

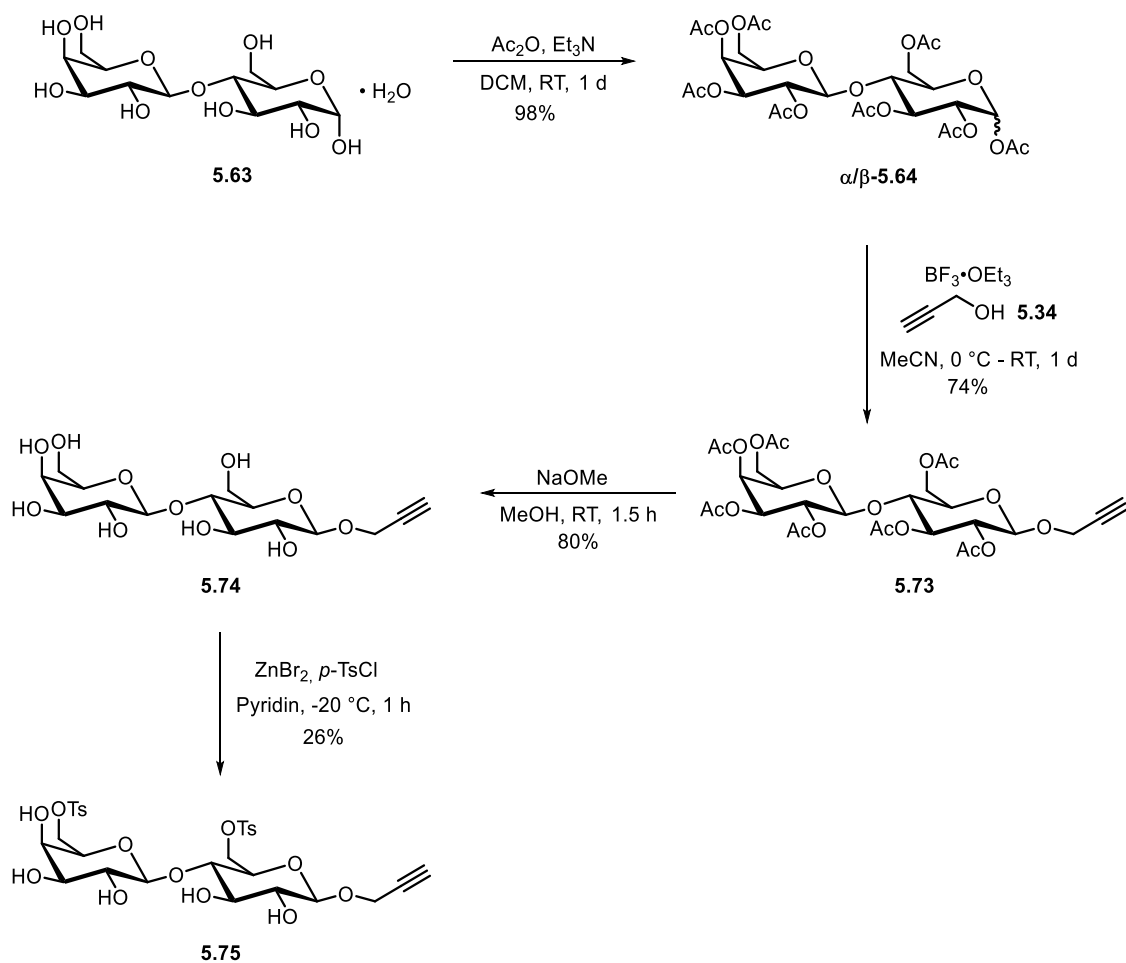
Da es zumindest möglich war, das zweifach tosylierte Produkt erfolgreich darzustellen, wurde dieses anschließend mit dem ^{19}F -SiFA-Thiol **5.17** umgesetzt (Schema 5.22).



Schema 5.22: Darstellung des ^{19}F -SiFA - α -D-Lactose-Azids **5.72**.

Die Reaktion lieferte das α -D-Lactose- ^{19}F -SiFA-Derivat **5.72** mit einer Ausbeute von 29%. Neben der Funktionalisierung des anomeren Zentrums zum Azid wurde basierend auf den hier gezeigten Ergebnissen eine Funktionalisierung zum Alkin angestrebt. Die Ergebnisse sind hierbei in Schema 5.23 dargestellt.

^[209] M. A. Sablina, A. B. Tuzikov, T. V. Ovchinnikova, I. V. Mikhura, N. V. Bovin, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2015**, *64*, 1125 – 1133.



Schema 5.23: Synthese des zweifach tosylierten α -D-Lactose-Alkins **5.75**.

Analog zu den zuvor gezeigten Alkin-Synthesen wurde zunächst der Acetyl-geschützte Zucker **5.64** mit Propargylalkohol und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ in Acetonitril mittels nucleophiler Substitution in das entsprechende Alkynyl-Derivat **5.73** überführt. Dies gelang mit einer Ausbeute von 74%. Die anschließende Entschützung des Zuckers lieferte das gewünschte Produkt **5.74** in einer Ausbeute von 80%. Im Folgenden wurden dann die primären Hydroxygruppen des Disaccharids unter Verwendung von Zinkbromid und *para*-Toluolsulfonsäurechlorid in Pyridin tosyliert, wobei das Produkt mit einer Ausbeute von 26% erhalten wurde. Auch bei der Umsetzung des Alkynyl-Derivats **5.74** zum Tosylat konnte kein monotosyliertes Produkt erhalten werden. Die Durchführung der nucleophilen Substitution zur Bildung der ^{19}F -SiFA-Verbindung sowie die Optimierung der Tosylierung ist Bestandteil weiterer Forschung und wird in dieser Arbeit nicht mehr behandelt.

5.4 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieses Projektes sollten in Kooperation mit der Arbeitsgruppe *Jurkschat* verschiedene Kohlenhydrat-basierte ^{19}F -SiFA-Verbindungen synthetisiert werden. Hierbei sollten die Verbindungen sowohl auf Basis von Monosacchariden, als auch auf Basis von Disacchariden gebildet werden. Es sollte eine Funktionalisierung der eingesetzten Zucker am anomeren Zentrum durch ein Azid oder Alkin erfolgen, um eine nachfolgende Kopplung an Biomoleküle mittels 1,3-dipolarer Cycloaddition zu gewährleisten. Zudem sollte der bereitgestellte ^{19}F -SiFA-Baustein selektiv an die primäre Hydroxyfunktion der Kohlenhydrate gebunden werden, weshalb zunächst an dieser Position eine selektive Tosylierung der Kohlenhydrate erfolgen sollte.

Unter Verwendung des Monosaccharids, α -D-Glucose, konnten die gewünschten ^{19}F -SiFA-Verbindungen in Ausbeuten zwischen 52% und 74% erhalten werden.

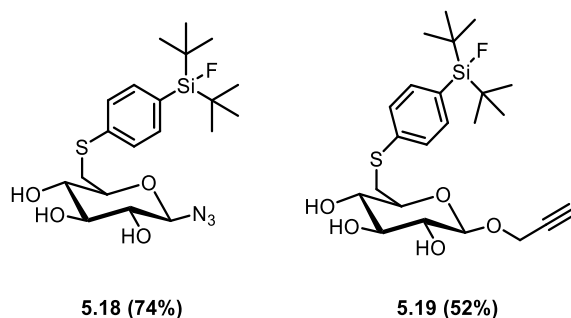
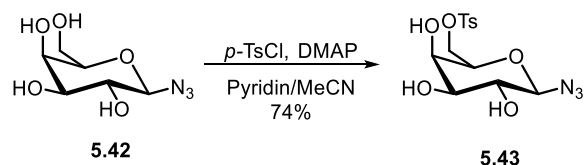


Abbildung 1.11: Synthetisierte ^{19}F -SiFA-Verbindungen auf Basis der α -D-Glucose.

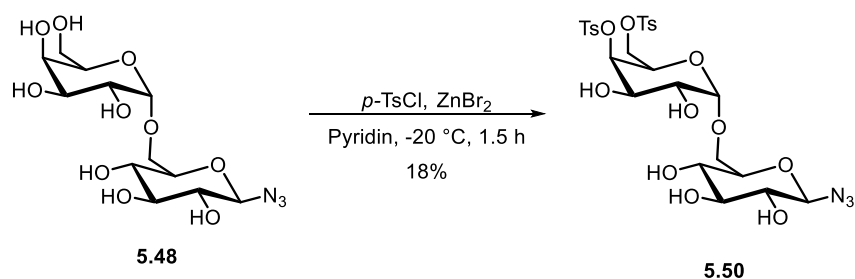
Da die Hydrophilie des Zucker-Bausteins nicht hoch genug war, um die Lipophilie des ^{19}F -SiFA-Bausteins auszugleichen, wurde versucht, die ^{19}F -SiFA-Verbindung auf Basis verschiedener Disaccharide darzustellen.

Zunächst wurde versucht, die ^{19}F -SiFA-Verbindungen ausgehend von α -D-Melibiose herzustellen, da dieses Kohlenhydrat auf Grund seiner 1,6-Verknüpfung nur über eine primäre Hydroxyfunktion verfügt, was einen selektiven Einbau des ^{19}F -SiFA-Bausteins an dieser Position ermöglichen sollte. Es zeigte sich jedoch, dass bereits die selektive Tosylierung an dieser Position durch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der primären Hydroxygruppe und der in axialer Position befindlichen Hydroxygruppe an der C4'-Position der Galactose-Einheit des Zuckers erschwert ist. Aus diesem Grund wurden zunächst Studien zur selektiven Tosylierung an der Modells substanz α -D-Galactose durchgeführt. Nach Durchführung verschiedener Optimierungsreaktionen konnte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 74% erhalten werden (Schema 5.23).



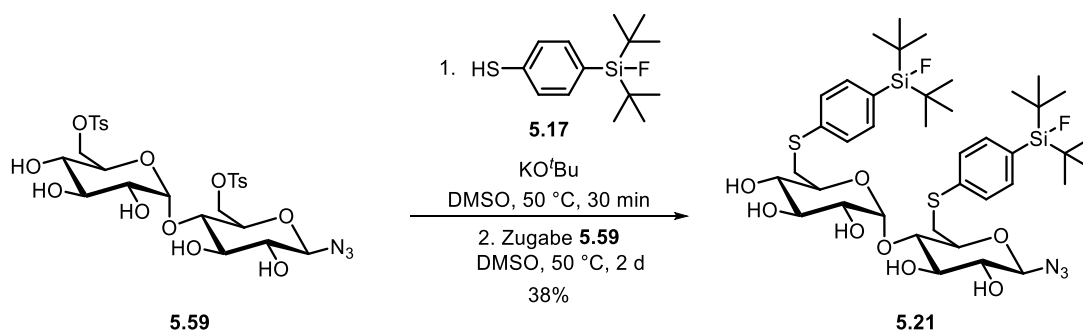
Schema 5.23: Synthese des monotosylierten α -D-Galactose-Derivats **5.43** unter den optimierten Reaktionsbedingungen.

Die optimierten Bedingungen wurden im Anschluss auf die selektive Tosylierung der α -D-Melibiose angewendet, wobei sich zeigte, dass unter Verwendung dieses Kohlenhydrats das Produkt unter den gewählten Reaktionsbedingungen nicht erhalten werden konnte. Weitere Optimierungsversuche, direkt an der α -D-Melibiose, zeigten jedoch lediglich die Bildung des zweifach tosylierten Produktes **5.50** (Schema 5.24).



Schema 5.24: Synthese des doppelt Tosylierten α -D-Melibiose-Derivats **5.50**.

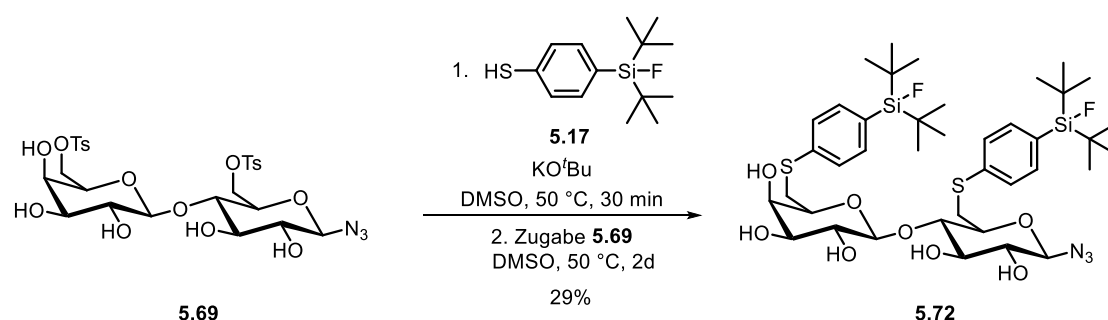
Da eine Monotosylierung des Zuckers nicht möglich war, wurde im Anschluss versucht, ein zweifach tosyliertes Produkt ausgehend von dem 1,4-verknüpften Disaccharid α -D-Maltose herzustellen, an welches dann zwei SiFA-Substituenten gebunden werden sollten. Hierbei konnte die Azido-funktionalisierte ^{19}F -SiFA-Verbindung in einer Ausbeute von 38% dargestellt werden.



Schema 5.25: Synthese der α -D-Maltose-basierten ^{19}F -SiFA-Verbindung **5.21**.

Die Darstellung des Alkynyl-funktionalisierten ^{19}F -SiFA- α -D-Maltose-Derivates **5.23** scheiterte hingegen auf Stufe des Tosylats, da dieses nicht isoliert werden konnte. Weitere Versuche zur Isolierung konnten aus Zeitgründen nicht durchgeführt werden, sind jedoch Bestandteil aktueller Forschung in der Arbeitsgruppe.

Da sich bei der Durchführung der selektiven Tosylierung an der α -D-Galactose und α -D-Melibiose zeigte, dass durch die axiale Position der Hydroxygruppe an C4 bzw. C4' die in Nachbarschaft befindliche primäre Hydroxygruppe durch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen weniger reaktiv ist im Vergleich zu der primären Hydroxygruppe der Glucose, wurde versucht, auf Grundlage dieses Reaktivitätsunterschieds eine Monotosylierung an der α -D-Lactose durchzuführen. Hierbei sollte selektiv die primäre Hydroxyfunktion, welche sich an dem Glucosebaustein des Disaccharids befindet, tosyliert und anschließend mit der SiFA-Verbindung umgesetzt werden. Die Durchführung verschiedener Tosylierungsreaktionen an der α -D-Lactose führte jedoch lediglich zur Ausbildung des zweifach tosylierten Produktes **5.69**, welches dann im Anschluss zur ^{19}F -SiFA-Verbindung **5.72** umgesetzt wurde (Schema 5.26).

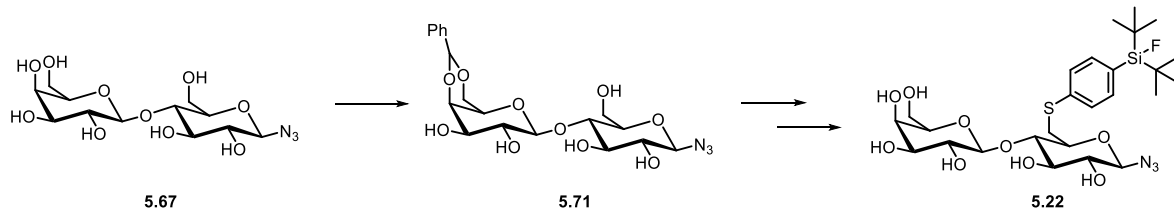


Schema 5.26: Synthese der α -D-Lactose-basierten ^{19}F -SiFA-Verbindung **5.72**.

Auch unter Verwendung des Alkynyl-funktionalisierten α -D-Lactose-Derivats war lediglich die Darstellung des zweifach tosylierten Produktes unter Ausbeuten von maximal 26% möglich. Die Optimierung dieser Reaktion und die Darstellung der entsprechenden ^{19}F -SiFA-Verbindung ist Bestandteil weiterer Forschung und wurde in dieser Arbeit nicht behandelt.

Es zeigte sich, dass besonders die selektive Monotosylierung der Zucker-Derivate eine große Herausforderung darstellt. Es ist also nötig, in diesem Bereich weitere Optimierungsreaktionen durchzuführen, die zu den gewünschten monotosylierten Produkten führen. Ein weiteres Problem, neben den Reaktionsbedingungen, ist die Aufreinigung der Produkte. Diese gestaltet sich besonders bei den Disacchariden auf Grund der hohen Polarität der Moleküle als schwierig. Es sollten Versuche unternommen werden, die Produkte mittels präparativer Umkehrphasen-HPLC zu trennen, was in dieser Arbeit leider nicht möglich war, da die benötigte HPLC-Säule nicht zur Verfügung stand.

Zudem sollte der Ansatz zur selektiven Monotosylierung der α -D-Lactose an ihrer Glucose-Einheit weiterverfolgt werden, wobei versucht werden sollte, zunächst die zweite primäre Hydroxygruppe als Acetal zu schützen und dieses nach anschließender Monotosylierung und Bildung der ^{19}F -SiFA-Verbindung wieder zu entfernen (Schema 5.27).



Schema 5.27: Mögliche Synthese der monotosylierten ^{19}F -SiFA-Verbindung **5.22**.

So wäre es möglich, ein funktionalisiertes Disaccharid zu erhalten, welches nur eine ^{19}F -SiFA-Gruppe enthält, was zu einer weiteren Steigerung der Hydrophilie im Vergleich zu den Zuckern mit zwei ^{19}F -SiFA-Gruppen führt.

Im Anschluss an die erfolgreiche Synthese der ^{19}F -SiFA-Vorläufer sollten diese durch die Arbeitsgruppe Schirmacher mittels 1,3-dipolarer Cycloaddition an Biomoleküle gebunden und über eine Isotopenaustausch-Reaktion in die entsprechenden ^{18}F -SiFA-Verbindungen überführt werden, damit ihre Anwendbarkeit als Tracermoleküle in der Positronen-Emissions-Tomographie untersucht werden kann.

5.5 Experimenteller Teil

5.5.1 Vorbemerkungen

Die Vorbemerkungen zum experimentellen Teil finden sich auf Seite 57 - 59 in Kapitel 2.

5.5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 5.1: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Acetylierung von Monosacchariden

Das Monosaccharid (1 eq.) wird in abs. DCM (10 mL/mmol) gelöst. Bei RT werden Ac₂O (10 eq.) und Et₃N (12 eq.) zugegeben und die Lösung wird für 24 h gerührt. Anschließend wird die organische Phase mit ges. aq. NaHCO₃-Lsg. (2x 30 mL) und ges. aq. NaCl-Lsg. (2x 30 mL) gewaschen. Es wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

AAV 5.2: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Bromierung von Zuckern

Der Zucker (1 eq.) wird in abs. DCM (3.4 mL/mmol) gelöst. Es wird Essigsäure (3.4 mL/mmol) zugegeben und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird HBr (33%ig in AcOH, 0.68 mL/mmol) zugegeben und es wird für 4 h bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung mit Eis versetzt und anschließend mit DCM (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (3x 20 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Das Produkt wird unter Lichtausschluss gelagert.

AAV 5.3: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Azid-Funktionalisierung am anomeren Zentrum von Kohlenhydraten

Der Zucker (1 eq.) wird in abs. DMF (3 mL/mmol) gelöst und bei RT mit NaN₃ (3 eq.) versetzt. Nach Rühren für 2 h bei 40 °C wird die Lösung mit H₂O versetzt und anschließend mit CHCl₃ (3x 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. aq. NaHCO₃-Lsg. (3x 60 mL) und ges. aq. NaCl-Lsg. (1x 60 mL) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 5.4: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Entschützung von Monosacchariden

Der geschützte Zucker (1 eq.) wird in abs. MeOH (2 mL/mmol) gelöst und mit NaOMe (0.5 M in MeOH, 0.08 eq.) versetzt. Es wird für 2 h bei RT gerührt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

AAV 5.5: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Monotosylierung von Zuckern

Der Zucker (1 eq.) wird in abs. Pyridin (2 mL/mmol) gelöst und bei 0 °C mit *p*-TsCl (1.3 eq.) gelöst in abs. Pyridin (2 mL/mmol) versetzt. Die Lösung wird für 24 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 5.6: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Alkin-Funktionalisierung am anomeren Zentrum von Kohlenhydraten

Der Zucker (1 eq.) wird in abs. MeCN (4 mL/mmol) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden BF₃·OEt₂ (48%ig in Et₂O, 2 eq.) und Propargylalkohol (2 eq.) zugegeben und die Lösung wird über Nacht bei RT gerührt. Es wird mit ges. aq. NaHCO₃-Lsg. hydrolysiert und mit DCM (3x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (3x 20mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 5.7: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Acetylierung von Disacchariden

Das Disaccharid (1 eq.) wird in abs. DCM (1.4 mL/mmol) gelöst und bei RT mit Ac₂O (32 eq.) und Et₃N (38.4 eq.) versetzt. Die Lösung wird für 24 h gerührt und anschließend mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung versetzt. Nach Trennen der Phasen wird die organische Phase mit ges. aq. NaHCO₃-Lsg. (4x 30 mL) und ges. aq. NaCl-Lsg. (2x 30 mL) gewaschen. Es wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

AAV 5.8: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Entschützung von Disacchariden

Der geschützte Zucker (1 eq.) wird in abs. MeOH (11 mL/mmol) gelöst und mit NaOMe (0.5 M in MeOH, 0.16 eq.) versetzt. Es wird für 2 h gerührt und anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

AAV 5.9: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung Kohlenhydrat-basierter ¹⁹F-SiFA-Verbindungen

4-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)benzothiol (1.2 eq.) wird in abs. DMSO (10 mL/mmol) gelöst und mit KO^tBu (1.2 eq.) versetzt. Die Lösung wird für 30 min bei 50 °C gerührt und anschließend mit dem Zucker (1 eq.) gelöst in abs. DMSO (5 mL/mmol) versetzt. Es wird für 24 h bei 50 °C gerührt und anschließend mit 1 M HCl hydrolysiert. Die Lösung wird in Et₂O aufgenommen und mit 1 M HCl (3x 20 mL) und H₂O (3x 20 mL) gewaschen. Es wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 5.10: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Monotosylierung von Zuckern

Der Zucker (1 eq.) wird in abs. Pyridin (7.5 mL/mmol) und einem Lösungsmittel (7.5 mL/mmol) gelöst und bei 0 °C mit *p*-TsCl (1.3 eq.) und DMAP (0.06 eq.) versetzt. Die Lösung wird für 24 h bei RT gerührt, mit EtOAc (8 mL) verdünnt und mit kaltem dest. H₂O (5 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die aq. Phase wird mit EtOAc (3x 8 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M HCl (3x 8 mL) und ges. aq. NaCl-Lsg. (2x 8.3 mL) gewaschen. Es wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

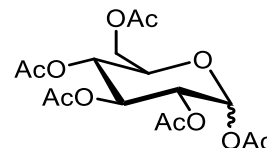
AAV 5.11: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Tosylierung von Zuckern mit ZnBr₂

Der Zucker (1 eq.) wird in abs. Pyridin (37 mL/mmol) gelöst und die Lösung wird auf – 20 °C abgekühlt. Nach Zugabe von ZnBr₂ (4 eq.) und *p*-TsCl (5 eq.) wird die Lösung für 30 min bei – 20 °C gerührt. Es wird mit MeOH hydrolysiert und das Lösungsmittel im Vakuum eingeeengt. Anschließend wird mit DCM (3x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M HCl (3x 20 mL), H₂O (3x 20 mL), ges. aq. NaHCO₃Lsg. (3x 20 mL) und Wasser (3x 25 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt.

5.2.3 Arbeitsvorschriften und analytische Daten

(3R,4S,5R,6R)-6-(Acetoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2,3,4,5-tetraacetat (5.26)

(AW-IV-01)



Gemäß **AAV 5.1** wurde α -D-Glucose (10 g, 55.51 mmol, 1 eq.) in abs. DCM (150 mL) gelöst und bei RT mit Ac_2O (53 mL, 555 mmol, 10 eq.) und Et_3N (92 mL, 666 mmol, 12 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 24 h gerührt und das Produkt **5.26** ($\alpha/\beta \approx 1:5$, 21.66 g, 55.48 mmol, quant.) wurde nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum als weißer Feststoff erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.41.

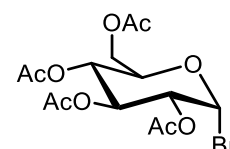
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 6.34 (d, J = 3.7 Hz, 1 H, $\alpha\text{-H}_1$), 5.73 (d, J = 8.3 Hz, 1 H, $\beta\text{-H}_1$), 5.26 (t, J = 9.5 Hz, 1 H), 5.16 – 5.12 (m, 2 H), 4.30 (dd, J_1 = 12.6 Hz, J_2 = 4.5 Hz, 1 H), 4.12 (dd, J_1 = 12.4 Hz, J_2 = 2 Hz, 1 H), 3.86 – 3.83 (m, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.04 (s, 6 H), 2.02 (s, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 170.6, 170.1, 169.4, 169.2, 169.0 (5s, C=O), 91.7 (OCHOAc), 72.8, 72.7, 70.2, 67.7 (4d, CH), 61.4 (t, CH_2OAc), 20.8, 20.7, 20.5 (3q, $\text{O}=\text{CCH}_3$).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein. ^[106]

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(Acetoxymethyl)-6-bromotetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyltriacetat (5.27)

(AW-046)



Gemäß **AAV 5.2** wurde **5.26** (5.2 g, 13.33 mmol, 1 eq.) in abs. DCM (50 mL) gelöst und bei 0 °C mit HBr (5 mL, 33%ig in Essigsäure, 0.4 mL/mmol) versetzt. Die Lösung wurde für 1 h bei 0 °C und 1 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde **5.27** (5.3 g, 12.89 mmol, 97%) als farbloses Öl erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.63.

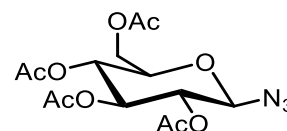
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.62 (d, J = 4.0 Hz, 1 H, α -H₁), 5.56 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 9.8 Hz, 1 H), 4.84 (dd, J_1 = 10 Hz, J_2 = 4 Hz, 1 H), 4.35 – 4.28 (m, 2 H), 4.14 – 4.12 (m, 1 H), 2.11 (d, J = 2.2 Hz, 6 H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 3 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 170.5, 169.9, 169.8, 169.5 (4s, C=O), 86.5 (d, CHBr), 72.1 (d, CHCH₂), 70.5, 70.1, 67.1 (3d, CHOAc), 60.9 (t, CH₂OAc), 20.6, 20.5 (2q, O=CCH₃).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[109]

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(Acetoxymethyl)-6-azidotetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyltriacetat (5.28)

(AW-119)



Gemäß **AAV 5.3** wurde **5.27** (4.23 g, 10.29 mmol, 1 eq.) in abs. DMF (30 mL) gelöst und bei RT mit NaN₃ (2 g, 30.87 mmol, 3 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 2 h bei 40 °C gerührt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 3:1) wurde das Produkt **5.28** (3.82 g, 10.23 mmol, 99%) als weißer Feststoff erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.56.

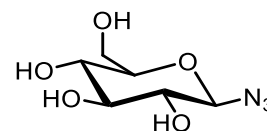
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.23 (t, J = 9.6 Hz, 1 H), 5.12 (t, J = 9.8 Hz, 1 H), 4.97 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 4.67 (d, J = 8.9 Hz, 1 H, β -H₁), 4.28 (dd, J_1 = 12.4 Hz, J_2 = 4.7 Hz, 1 H), 4.18 (dd, J_1 = 12.5 Hz, J_2 = 2.1 Hz, 1 H), 3.82 – 3.79 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 2.02 (s, 3 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 170.6, 170.1, 169.3, 169.2 (4s, C=O), 87.9 (d, CHN₃), 74.0 (d, CHCH₂), 72.5, 70.6, 67.8 (3d, CHOAc), 61.6 (t, CH₂OAc), 20.7, 20.6, 20.5 (3q, O=CCH₃).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[110]

(2R,3R,4S,5S,6R)-2-Azido-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (5.29)

(AW-514)



Gemäß **AAV 5.4** wurde **5.28** (3.07 g, 8.22 mmol, 1 eq.) in abs. MeOH (10 mL) gelöst und mit NaOMe (1.33 mL, 0.5 M in MeOH, 0.66 mmol, 0.08 eq.) versetzt. Nach Rühren für 2 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt **5.29** (1.68 g, 8.21 mmol, quant.) als weißer Feststoff erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:4): 0.12.

¹H-NMR (600 MHz, Methanol-*d*₄): δ = 4.51 (d, J = 8.7 Hz, 1 H, β -H₁), 3.89 (dd, J_1 = 12.1 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1 H), 3.69 (dd, J_1 = 12.1 Hz, J_2 = 5.7 Hz, 1 H), 3.39 – 3.35 (m, 2 H), 3.15 (t, J = 8.8 Hz, 1 H).

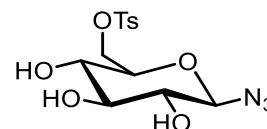
OH-Gruppen nicht detektiert.

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄): δ = 92.2 (d, CHN₃), 80.3 (d, CHCH₂), 78.2, 74.9, 71.3 (3d, CHOH), 62.7 (t, CH₂OH).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[111]

((2R,3S,4S,5R,6R)-6-Azido-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl 4-methylbenzolsulfonat (5.30)

(AW-499)



Gemäß **AAV 5.5** wurde **5.29** (585 mg, 2.85 mmol, 1 eq.) in abs. Pyridin (6 mL) gelöst und bei 0 °C mit *p*-TsCl (706 mg, 3.71 mmol, 1.3 eq.) gelöst in abs. Pyridin (3 mL) versetzt. Die Lösung wurde für 24 h bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, EtOAc) wurde **5.30** (742 mg, 2.07 mmol, 72%) als weißer Feststoff erhalten.

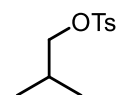
¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, Ar-H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, Ar-H), 5.57 (d, J = 5.6 Hz, 1 H, CHOH), 5.34 (d, J = 5.7 Hz, 1 H, CHOH), 5.23 (d, J = 5.3 Hz, 1 H, CHOH), 4.51 (d, J = 8.7 Hz, 1 H, β -H₁), 4.24 (dd, J_1 = 10.8 Hz, J_2 = 1.7 Hz, 1H), 3.52 (ddd, J_1 = 9.8 Hz, J_2 = 6.5 Hz, J_3 = 1.7 Hz, 1 H), 3.16 (td, J_1 = 8.9 Hz, J_2 = 5.2 Hz, 1 H), 3.04 (td, J_1 = 9.4 Hz, J_2 = 5.6 Hz, 1 H), 2.95 (td, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 5.6 Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H, Ar-CH₃).

¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-d₆): δ = 132.6 (s, ipso-Ar), 130.6, 128.1 (2d, Ar), 90.1 (d, CHN₃), 76.5 (d, CHCH₂), 75.7, 73.5, 70.3 (3d, CHOH), 69.5 (t, CH₂OH), 21.6 (q, Ar-CH₃).

IR: ν_{\max} = 3354 (w), 3290 (w), 2115 (w), 1347 (w), 1248 (w), 1188 (w), 1167 (w), 1106 (w), 1079 (w), 1057 (w), 1012 (w), 967 (w), 894 (w), 813 (w), 781 (w), 705 (w), 663 (w), 552 (w), 505 (w) cm⁻¹.

Isobutyl 4-methylbenzolsulfonat (5.32)

(AW-502)



Zu einer Lösung aus *i*BuOH (2.5 mL, 26.98 mmol, 1 eq.) in CHCl₃ (20 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung aus *p*-TsCl (962 mg, 5.04 mmol, 1.3 eq.) in CHCl₃ (20 mL) und Pyridin (4.1 mL, 51.26 mmol, 1.9 eq.) zugetropft. Es wurde für 12 h bei RT gerührt und anschließend wurde mit 0.1 M aq. HCl-Lösung (10 mL) hydrolysiert. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase wurde mit Et₂O verdünnt und mit 0.1 M aq. HCl-Lösung (3x 20 mL) und H₂O (3x 20 mL) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O = 10:1) gereinigt. Das Produkt **5.32** (5.24 g, 22.95 mmol, 92%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.75.

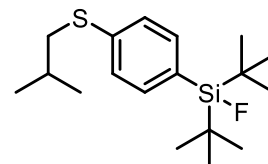
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.77 (dd, J_1 = 8.2 Hz, J_2 = 2.7 Hz, 2 H, Ar-H), 7.33 (dd, J_1 = 7.9 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 2 H, Ar-H), 3.77 (m, 2 H, CH₂OTs), 2.43 (d, J = 2.8 Hz, 3 H, Ar-CH₃), 1.95 – 1.88 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 0.88 – 0.86 (m, 6 H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 144.6, 133.0 (2s, Ar), 129.7, 127.7 (2d, Ar), 76.2 (t, CH₂OTs), 27.9 (d, CH(CH₃)₂), 21.5 (q, Ar-CH₃), 18.5 (q, CH(CH₃)₂).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[210]

Di-*tert*-butylfluor(4-(isobutylthio)phenyl)silan (5.33)

(AW-716B)



Gemäß **AAV 5.9** wurde 4-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)benzothiol (142 mg, 0.53 mmol, 1.2 eq.) in abs. DMSO (1 mL) gelöst und mit KO^tBu (59 mg, 0.53 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 30 min bei 50 °C gerührt und anschließend mit **5.32** (100 mg, 0.44 mmol, 1 eq.) gelöst in abs. DMSO (1 mL) versetzt und für 24 h bei 50 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 10:1) wurde **5.33** (116.4 mg, 0.36 mmol, 81%) als farbloses Öl erhalten.

R_f (EtOAc): 0.38.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 2 H, Ar-*H*), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2 H, Ar-*H*), 2.89 (d, J = 6.8 Hz, 2 H, CH₂S), 1.83 (dt, J_1 = 13.4 Hz, J_2 = 6.7 Hz, 1 H, CH(CH₃)₂), 1.01 (s, 24 H, CH₃).

¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 139.7 (s, Ar), 134.0 (d, J = 4.1 Hz, Ar), 128.4 (s, J = 13.8 Hz, Ar), 126.1 (d, Ar), 39.7 (t, CH₂S), 30.4 (d, CH(CH₃)₂), 27.9, 27.7 (2q, CH(CH₃)₂), 27.3, 22.1 (q, C(CH₃)₃), 20.3, 20.2 (s, J = 12.4 Hz, C(CH₃)₃).

¹⁹F-NMR (565 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -187.5 (J = 292.6 Hz).

²⁹Si-NMR (119 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 15.5 (J = 297.5 Hz).

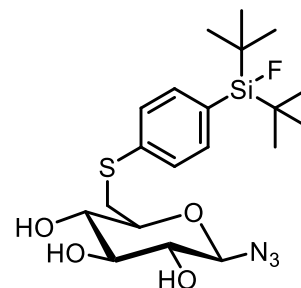
IR: ν_{\max} = 2959 (w), 2933 (w), 2860 (w), 1581 (w), 1468 (w), 1386 (w), 1365 (w), 1246 (w), 1125 (w), 1076 (w), 1012 (w), 938 (w), 817 (m), 743 (w), 646 (m), 601 (m), 505 (w) cm⁻¹.

ESI-HRMS: m/z: berechnet für C₂₈H₃₂FSSi [M+H]⁺: 327.19725; gefunden: 327.19725.

^[210] G. Feng, M. P. Conley, R. F. Jordan, *Organometallics* **2014**, *33*, 4486 – 4496.

(2R,3R,4S,5S,6S)-2-Azido-6-(((4-(di-tert-butylfluorosilyl)phenyl)thio)methyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (5.18)

(AW-510)



Gemäß **AAV 5.9** wurde 4-(Di-*tert*-butylfluorosilyl)benzolphiol (50 mg, 0.18 mmol, 1.2 eq.) in abs. DMSO (1 mL) gelöst und mit KO^tBu (20 mg, 0.18 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 30 min bei 50 °C gerührt und anschließend mit **5.30** (54 mg, 0.15 mmol, 1 eq.) gelöst in abs. DMSO (1 mL) versetzt und für 24 h bei 50 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O = 15:1 → Et₂O + 5% MeOH) wurde **5.18** (51.1 mg, 0.11 mmol, 74%) als weißes Pulver erhalten.

R_f (EtOAc + 5 Tropfen MeOH): 0.55.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H, Ar-*H*), 7.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H, Ar-*H*), 4.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, β-*H*₁), 3.69 – 3.66 (m, 1 H), 3.59 – 3.48 (m, 4 H), 3.34 (t, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 3.31 (dd, *J*₁ = 14.1 Hz, *J*₂ = 7 Hz, 1 H), 1.05 (s, 18 H, CCH₃).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 138.4 (s, Ar), 134.5 (d, *J* = 4.1 Hz, Ar), 130.8 (s, *J* = 13.8 Hz, Ar), 127.2 (d, Ar), 90.0 (d, CHN₃), 76.9, 76.4, 73.5, 72.5 (4d, CH), 34.5 (t, CH₂S), 27.3 (q, CCH₃), 20.3 (s, *J* = 12.4 Hz, C(CH₃)₃).

¹⁹F-NMR (565 MHz, CDCl₃): δ = -188.9 (*J* = 297.8 Hz).

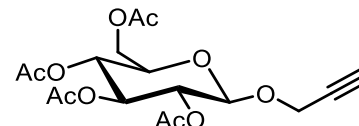
²⁹Si-NMR (119 MHz, CDCl₃): δ = 15.3 (*J* = 297.8 Hz).

IR: ν_{max} = 3354 (br), 2933 (w), 2859 (w), 2117 (m), 1582 (w), 1471 (w), 1386 (w), 1365 (w), 1245 (w), 1064 (m), 1011 (m), 969 (w), 936 (w), 836 (w), 824 (m), 811 (m), 740 (w), 715 (w), 646 (m), 599 (m) cm⁻¹.

ESI-HRMS: *m/z*: berechnet für C₂₀H₃₃N₃O₄FSSi [M+H]⁺: 458.19396; gefunden: 458.19396.

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(Acetoxymethyl)-6-(prop-2-in-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyltriacetat (5.35)

(AW-AK-02)



Gemäß **AAV 5.6** wurde **5.26** (3 g, 7.69 mmol, 1 eq.) in abs. MeCN (50 mL) gelöst und bei 0 °C mit BF₃·OEt₂ (4.1 mL, 48% in Et₂O, 15.4 mmol, 2 eq.) und Propargylalkohol (0.89 mL, 15.37 mmol, 2 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 24 h bei RT gerührt und anschließend säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 2:1). Das Produkt **5.35** (2.26 g, 5.86 mmol, 76%) wurde als weißer Feststoff erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.67.

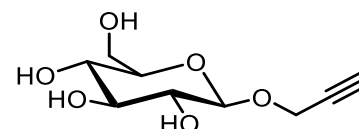
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.25 (t, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 5.11 (t, *J* = 9.8 Hz, 1 H), 5.02 (dd, *J*₁ = 9.5 Hz, *J*₂ = 8.1 Hz, 1 H), 4.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, β-*H*₁), 4.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 2 H), 4.28 (dd, *J*₁ = 12.2 Hz, *J*₂ = 4.4 Hz, 1 H), 4.16 (dd, *J*₁ = 12.5 Hz, *J*₂ = 2.2 Hz, 1 H), 3.75 – 3.72 (m, 1H), 2.47 (t, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H).

¹³C-NMR (125. MHz, CDCl₃): δ = 170.4, 170.0, 169.2 (3s, C=O), 97.8 (d, CHOCH₂), 77.9, 75.4 (2s, C≡C), 72.4, 71.6, 70.6, 67.9 (4d, CH), 61.4 (CH₂OAc), 55.7 (t, CH₂C≡C), 20.5, 20.4, 20.3 (3q, O=CCH₃).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[211]

(2R,3S,4S,5R,6R)-2-(Hydroxymethyl)-6-(prop-2-in-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (5.36)

(AW-741)



Gemäß **AAV 5.4** wurde **5.35** (2.26 g, 5.86 mmol, 1 eq.) in abs. MeOH (5 mL) gelöst und mit NaOMe (0.94 mL, 0.5 M in MeOH, 0.47 mmol, 0.08 eq.) versetzt. Die Lösung wurde bei RT für 2 h gerührt und

^[211] Z. Tong, S. Pu, Q. Xiao, G. Liu, S. Cui, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 474 – 477.

anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **5.36** (1.26 g, 5.79 mmol, 99%) wurde als gelber Feststoff erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1.1): 0.16.

¹H-NMR (500. MHz, Methanol-d₄): δ = 4.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, β-*H*₁), 4.43 (d, *J* = 4.6 Hz, 2 H), 3.87 (dd, *J*₁ = 11.9 Hz, *J*₂ = 1.6 Hz, 1 H), 3.68 – 3.64 (m, 1 H), 3.39 – 3.35 (m, 2 H), 3.28 – 3.27 (m, 2 H), 3.20 (dd, *J*₁ = 9.2 Hz, *J*₂ = 7.8 Hz, 1 H).

OH-Gruppen nicht detektiert.

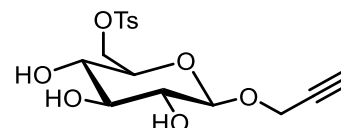
¹³C-NMR (125. MHz, Methanol-d₄): δ = 102.2 (d, CHOCH₂), 98.6, 94.1 (2s, C≡C), 78.2, 78.1, 75.0, 71.7 (4d, CH), 62.8 (t, CH₂OH), 56.6 (t, CH₂C≡C),

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[212]

((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-Trihydroxy-6-(prop-2-in-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl

4-methylbenzolsulfonat (5.37)

(AW-497)



Gemäß **AAV 5.5** wurde **5.36** (847 mg, 3.88 mmol, 1 eq.) in abs. Pyridin (7 mL) gelöst und bei 0 °C mit *p*-TsCl (962 mg, 5.04 mmol, 1.3 eq.) gelöst in abs. Pyridin (3 mL) versetzt. Anschließend wurde die Lösung für 24 h bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, EtOAc) wurde **5.37** (1.22 g, 3.27 mmol, 84%) als weißer Feststoff erhalten.

R_f (EtOAc): 0.28.

¹H-NMR (600. MHz, Methanol-d₄): δ = 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, Ar-*H*), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H, Ar-*H*), 4.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, β-*H*₁), 4.34 (dd, *J*₁ = 10.9 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1 H), 4.29 – 4.26 (m, 1 H), 4.21 (s, 1 H), 4.19 – 4.15 (m, 1 H), 3.39 (ddd, *J*₁ = 9.8 Hz, *J*₂ = 5.9 Hz, *J*₃ = 1.9 Hz, 1 H), 3.30 – 3.28 (m, 1 H), 3.22 – 3.19 (m, 1 H), 3.11 (dd, *J*₁ = 9.2 Hz, *J*₂ = 7.9 Hz, 1 H), 2.46 (s, 3 H, Ar-*CH*₃).

^[212] A. Mauceri, S. Borocci, L. Galantini, L. Giansanti, G. Mancini, A. Martino, L. S. Manni, C. Sperduto, *Langmuir* **2014**, *30*, 11301 – 11306.

OH-Gruppen nicht detektiert.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, Methanol- d_4): δ = 146.7, 134.6 (2s, Ar), 131.2, 129.3 (2d, Ar), 102.1 (d, CHOCH₂), 80.0 (s, C \equiv C), 77.9 (d, CH), 76.5 (s, C \equiv C), 75.2, 74.8, 71.2 (2d, CH), 70.8 (t, CH₂OTs), 56.7 (t, CH₂C \equiv C), 21.8 (Ar-CH₃).

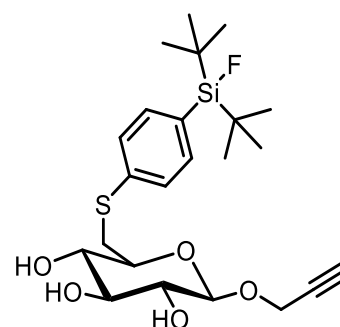
IR: ν_{max} = 3325 (br), 2899 (w), 1596 (w), 1446 (w), 1356 (w), 1188 (w), 1176 (w), 1080 (w), 1046 (m), 997 (m), 925 (w), 833 (w), 814 (w), 687 (w), 656 (w), 620 (w), 550 (w), 502 (w) cm⁻¹.

ESI-HRMS: m/z: berechnet für C₁₆H₂₀O₈SNa [M+Na]⁺: 395.07711; gefunden: 395.07671.

(2S,3S,4S,5R,6R)-2-(((4-(Di-*tert*-butylfluorosilyl)phenyl)thio)methyl)-6-(prop-2-in-1-yloxy)

tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (5.19)

(AW-511)



Gemäß **AAV 5.9** wurde 4-(Di-*tert*-butylfluorosilyl)benzothiol (50 mg, 0.18 mmol, 1.2 eq.) in abs. DMSO (1 mL) gelöst und mit KO^tBu (20 mg, 0.18 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 30 min bei 50 °C gerührt und anschließend mit **5.37** (56 mg, 0.15 mmol, 1 eq.) gelöst in abs. DMSO (1 mL) versetzt und für 24 h bei 50 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O = 15:1 → Et₂O + 5% MeOH) wurde **5.19** (36.8 mg, 0.078 mmol, 52%) als weißes Pulver erhalten.

R_f (EtOAc + 5 Tropfen MeOH): 0.35.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.57 – 7.49 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.39 – 7.36 (m, 2 H, Ar-*H*), 4.50 (d, J = 7.3 Hz, 1 H, β -*H*₁), 4.36 (dd, J_1 = 15.7 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 4.25 (dd, J_1 = 15.9 Hz, J_2 = 2.2 Hz, 1 H), 3.61 – 3.48 (m, 4 H), 3.46 – 3.41 (m, 1 H), 3.17 (dd, J_1 = 14.2 Hz, J_2 = 7.3 Hz, 1 H), 2.48 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 1.60 (br s, 3 H, CHO*H*), 1.05 (s, 18 H, CCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 138.8 (s, Ar), 134.4 (d, Ar), 130.4 (s, Ar), 127.1 (d, Ar), 100.1 (d, CHOCH₂), 77.2 (s, C \equiv C), 76.3 (d, CH), 75.4 (s, C \equiv C), 75.3, 73.6, 72.9 (3d, CH), 55.9 (t, CH₂C \equiv C), 34.5 (t, CH₂S), 27.3 (q, C(CH₃)₃), 20.3 (s, J = 12.5 Hz, C(CH₃)₃).

¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃): δ = -188.9 (J = 297.6 Hz).

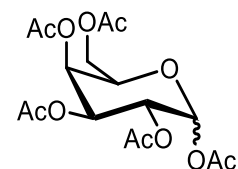
²⁹Si-NMR (119 MHz, CDCl₃): δ = 15.3 (J = 297.8 Hz).

IR: ν_{\max} = 3347 (br), 3293 (br), 2934 (w), 2859 (w), 1582 (w), 1470 (w), 1387 (w), 1365 (w), 1262 (w), 1180 (w), 1066 (s), 1007 (w), 824 (m), 811 (m), 740 (w), 716 (w), 645 (m) cm⁻¹.

ESI-HRMS: m/z: berechnet für C₂₃H₃₅O₅FSSiNa [M+Na]⁺: 493.18507; gefunden: 493.18476.

(3R,4S,5S,6R)-6-(Acetoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2,3,4,5-tetraacetat (5.39)

(AW-DO-01)



Gemäß **AAV 5.1** wurde α -D-Galactose (5 g, 27.75 mmol, 1 edq.) in abs. DCM (50 mL) gelöst und mit Ac₂O (26 mL, 278 mmol, 10 eq.) und Et₃N (46 mL, 333 mmol, 12 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 24 h bei RT gerührt und nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde **5.39** ($\alpha/\beta \approx 1:2$, 10.1 g, 25.77 mmol, 93%) als brauner Feststoff erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.71.

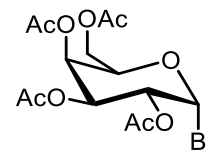
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.31 (d, J = 4.7 Hz, 1 H, α -H₁), 5.70 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, β -H₁), 5.54 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.42 – 5.41 (m, 1 H), 5.32 – 5.29 (m, 2 H), 5.27 – 2.24 (m, 1 H), 5.07 (dd, J_1 = 10.5 Hz, J_2 = 3.4 Hz, 1H), 4.28 (dd, J_1 = 12.2 Hz, J_2 = 4.1 Hz, 1 H), 4.19 – 4.03 (m, 5 H), 3.09 (q, J = 7.4 Hz, 1 H), 2.21, 2.15 (2s, 3H, O=CCH₃), 2.12 – 2.10 (m, 6 H, O=CCH₃), 2.08 (d, J = 2.9 Hz, 3 H, O=CCH₃), 2.04 (d, J = 1.5 Hz, 3 H, O=CCH₃), 1.98 (s, 3 H, O=CCH₃).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 170.4, 170.3, 170.1, 169.91, 169.88, 169.82, 169.78, 169.32, 169.27, 168.9 (10s, C=O), 93.0, 92.0 (2d, OCHOAc), 79.0, 75.2, 73.3, 71.6, 70.8, 70.2, 67.7, 66.7 (8d, CH), 62.0, 61.0 (2t, CH₂OAc), 22.1, 21.0, 20.8, 20.7, 20.62, 20.60, 20.59, 20.57, 20.5, 20.4 (10q, O=CCH₃).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[106]

(2R,3S,4S,5R,6R)-2-(Acetoxymethyl)-6-bromtetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyltriacetat (5.40)

(AW-DO-02)



Gemäß **AAV 5.2** wurde **5.39** (4 g, 10.25 mmol, 1 eq.) in abs. DCM (50 mL) gelöst und bei 0 °C mit HBr (4.1 mL, 33%ig in Essigsäure, 0.4 mL/mmol) versetzt. Die Lösung wurde für 1 h bei 0 °C und anschließend für 1 h bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 5:1) wurde **5.40** (1.79 g, 4.35 mmol, 42%) als weißer Feststoff erhalten.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.80.

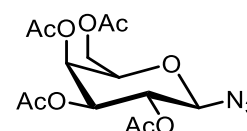
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.70 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H, α-*H*₁), 5.52 (m, 1 H), 5.40 (dd, *J*₁ = 10.7 Hz, *J*₂ = 3.2 Hz, 1 H), 5.05 (dd, *J*₁ = 10.7 Hz, *J*₂ = 4.0 Hz, 1 H), 4.49 (t, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 4.20 – 4.18 (m, 1 H), 4.14 – 4.09 (m, 1 H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 170.3, 170.1, 169.9, 169.7 (4s, C=O), 88.1 (d, CHBr), 71.0 (d, CHCH₂), 67.9, 67.7, 66.9 (3d, CHOAc), 60.8 (t, CH₂OAc), 20.7, 20.6, 20.6, 20.5 (4q, O=CCH₃).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[213]

(2R,3S,4S,5R,6R)-2-(Acetoxymethyl)-6-azidotetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyltriacetat (5.41)

(AW-DO-03)



Gemäß **AAV 5.3** wurde **5.40** (1.79 g, 4.35 mmol, 1 eq.) in abs. DMF (13 mL) gelöst und bei RT mit NaN₃ (850 mg, 13.05 mmol, 3 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 2 h bei 40 °C gerührt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde **5.41** (1.23 g, 3.29 mmol, 76%) als weiß-gelblicher Feststoff erhalten.

^[213] C. Bier, D. Binder, D. Drobiez, A. Loeschcke, T. Drepper, K.-E. Jaeger, J. Pietruszka, *Synthesis* **2017**, 49, 42 – 52.

R_f (Cyclohexan/EtOAc = 1:1): 0.38.

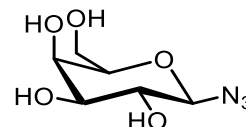
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.43 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 5.17 (dd, *J*₁ = 10.1 Hz, *J*₂ = 8.9 Hz, 1 H), 5.04 (dd, *J*₁ = 10.4 Hz, *J*₂ = 3.4 Hz, 1 H), 4.61 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H, β-*H*₁), 4.21 – 4.14 (m, 2 H), 4.03 – 4.01 (m, 1 H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 1.99 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 170.4, 170.1, 170.0, 169.4 (4q, C=O), 88.3 (d, CHN₃), 72.8 (d, CHCH₂), 70.7, 68.0, 66.8 (3d, CHOAc), 61.2 (t, CH₂OAc), 20.7, 20.7, 20.6, 20.5 (4q, O=CCH₃).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[214]

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-Azido-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol (5.42)

(AW-DO-04)



Gemäß AAV 5.4 wurde **5.41** (1.23 g, 3.29 mmol, 1 eq.) in abs. MeOH (7 mL) gelöst, mit NaOMe (0.53 mL, 0.5 M in MeOH, 0.26 mmol, 0.08 eq.) versetzt und für 2 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde **5.42** (670 mg, 3.27 mmol, 99%) als weißer Feststoff erhalten.

R_f (EtOAc): 0.93.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 4.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, β-*H*₁), 3.65 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 3.53 – 3.47 (m, 3 H), 3.34 – 3.31 (m, 2 H).

OH-Gruppen nicht detektiert.

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄): δ = 92.7 (d, CHN₃), 79.0 (d, CHCH₂), 75.0, 72.1, 70.3 (3d, CHOH), 62.5 (CH₂OH).

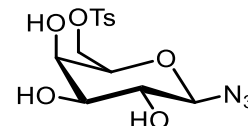
Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[215]

^[214] R. Orth, M. Pitscheider, S. A. Sieber, *Synthesis* **2010**, 2201 – 2206.

^[215] V. Vicente, J. Martin, J. Jiménez-Barbero, J. L. Chiara, C. Vicent, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4240 – 4251.

**((2R,3R,4S,5R,6R)-6-Azido-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl
4-methylbenzolsulfonat (5.43)**

(AW-DO-05)



Gemäß **AAV 5.5** wurde **5.42** (50 mg, 0.24 mmol, 1 eq.) in abs. Pyridin (1 mL) gelöst und bei 0 °C mit *p*-TsCl (60 mg, 0.32 mmol, 1.3 eq.) gelöst in abs. Pyridin (1 mL) versetzt. Die Lösung wurde für 24 h bei RT gerührt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 10:1 → EtOAc/MeOH = 1:1) wurde **5.43** (17.2 mg, 0.048 mmol, 20%) als weißer Feststoff erhalten.

R_f (DCM/MeOH = 3:1): 0.88.

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄): δ = 4.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, Ar-*H*), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H, Ar-*H*), 4.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, β-*H*₁), 4.24 – 4.15 (m, 2 H), 3.84 (ddd, *J*₁ = 7.4 Hz, *J*₂ = 4.4 Hz, *J*₃ = 1.1 Hz, 1 H), 3.78 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 3.44 – 3.40 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H, Ar-*CH*₃).

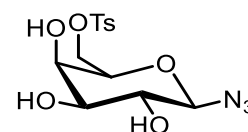
¹³C-NMR (100 MHz, Methanol-*d*₄): δ = 146.8, 134.3 (2s, Ar), 131.2, 129.2 (2d, Ar), 92.3 (d, CHN₃), 75.9 (d, CHCH₂), 74.6, 71.7 (2d, CHOH), 70.9 (CH₂OTs), 70.1 (d, CHOH), 21.7 (q, Ar-*CH*₃).

IR: ν_{max} = 3357 (br), 2905 (br), 2117 (m), 1720 (w), 1597 (w), 1447 n(w), 1354 (w), 1248 (w), 1173 (s), 1148 (w), 1073 (m), 977 (s), 893 (w), 831 (w), 812 (m), 767 (w), 691 (w), 551 (s), 510 (w) cm⁻¹.

ESI-HRMS: *m/z*: berechnet für C₁₃H₁₇N₃O₇SNa [M+Na]⁺: 382.06794; gefunden: 382.06809.

**((2R,3R,4S,5R,6R)-6-Azido-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl
4-methylbenzolsulfonat (5.43)**

(AW-DO-08)



Gemäß **AAV 5.5** wurde **5.42** (50 mg, 0.24 mmol, 1 eq.) in abs. Pyridin (1 mL) gelöst und bei 0 °C mit *p*-TsCl (60 mg, 0.32 mmol, 1.3 eq.) gelöst in abs. Pyridin (1 mL) und DMAP (1.8 mg, 0.01 mmol, 0.06 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 24 h bei RT gerührt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung

(Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 1:1 → EtOAc/MeOH = 10:1) wurde **5.43** (19.2 mg, 0.053 mmol, 22%) als weißer Feststoff erhalten.

R_f (DCM/MeOH = 3:1): 0.88.

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): δ = 4.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, Ar-*H*), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H, Ar-*H*), 4.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, β-*H*₁), 4.24 – 4.15 (m, 2 H), 3.84 (ddd, *J*₁ = 7.4 Hz, *J*₂ = 4.4 Hz, *J*₃ = 1.1 Hz, 1 H), 3.78 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 3.44 – 3.40 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H, Ar-CH₃).

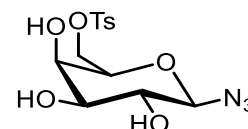
¹³C-NMR (100 MHz, Methanol-d₄): δ = 146.8, 134.3 (2s, Ar), 131.2, 129.2 (2d, Ar), 92.3 (d, CHN₃), 75.9 (d, CHCH₂), 74.6, 71.7 (2d, CHOH), 70.9 (CH₂OTs), 70.1 (d, CHOH), 21.7 (q, Ar-CH₃).

IR: ν_{max} = 3357 (br), 2905 (br), 2117 (m), 1720 (w), 1597 (w), 1447 n(w), 1354 (w), 1248 (w), 1173 (s), 1148 (w), 1073 (m), 977 (s), 893 (w), 831 (w), 812 (m), 767 (w), 691 (w), 551 (s), 510 (w) cm⁻¹.

ESI-HRMS: m/z: berechnet für C₁₃H₁₇N₃O₇SNa [M+Na]⁺: 382.06794; gefunden: 382.06809.

((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-Azido-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl 4-methylbenzolsulfonat (5.43**)**

(AW-DO-09)

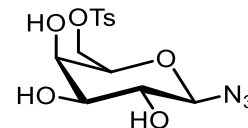


Gemäß **AAV 5.10** wurde **5.42** (50 mg, 0.24 mmol, 1 eq.) in abs. Pyridin (1 mL) und abs. DMSO (2 mL) gelöst und bei 0 °C mit *p*-TsCl (60 mg, 0.32 mmol, 1.3 eq.) gelöst in abs. Pyridin (1 mL) und DMAP (1.8 mg, 0.01 mmol, 0.06 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 24 h bei RT gerührt und säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, DCM/MeOH = 30:1).

Die NMR-spektroskopische Analyse zeigte keine Produktbildung.

**((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-Azido-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl
4-methylbenzolsulfonat (5.43)**

(AW-DO-10)

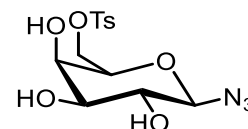


Gemäß **AAV 5.10** wurde **5.42** (50 mg, 0.24 mmol, 1 eq.) in abs. Pyridin (1 mL) und abs. DMF (2 mL) gelöst und bei 0 °C mit *p*-TsCl (60 mg, 0.32 mmol, 1.3 eq.) gelöst in abs. Pyridin (1 mL) und DMAP (1.8 mg, 0.01 mmol, 0.06 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 24 h bei RT gerührt und säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, DCM/MeOH = 30:1).

Die NMR-spektroskopische Analyse zeigte keine Produktbildung.

**((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-Azido-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl
4-methylbenzolsulfonat (5.43)**

(AW-DO-13)

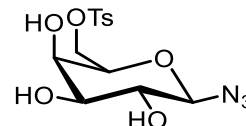


Gemäß **AAV 5.10** wurde **5.42** (50 mg, 0.24 mmol, 1 eq.) in abs. Pyridin (1 mL) und abs. MeOH (2 mL) gelöst und bei 0 °C mit *p*-TsCl (60 mg, 0.32 mmol, 1.3 eq.) gelöst in abs. Pyridin (1 mL) und DMAP (1.8 mg, 0.01 mmol, 0.06 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 24 h bei RT gerührt und säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, DCM/MeOH = 30:1).

Die NMR-spektroskopische Analyse zeigte keine Produktbildung.

**((2R,3R,4S,5R,6R)-6-Azido-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl
4-methylbenzolsulfonat (5.43)**

(AW-DO-12)



Gemäß **AAV 5.10** wurde **5.42** (50 mg, 0.24 mmol, 1 eq.) in abs. Pyridin (1 mL) und abs. DCM (2 mL) gelöst und bei 0 °C mit *p*-TsCl (60 mg, 0.32 mmol, 1.3 eq.) gelöst in abs. Pyridin (1 mL) und DMAP (1.8 mg, 0.01 mmol, 0.06 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 24 h bei RT gerührt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, DCM/MeOH = 30:1) wurde **5.43** (27.9 mg, 0.078 mmol, 32%) als weißer Feststoff erhalten.

R_f (DCM/MeOH = 3:1): 0.88.

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): δ = 4.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, Ar-*H*), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H, Ar-*H*), 4.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, β-*H*₁), 4.24 – 4.15 (m, 2 H), 3.84 (ddd, *J*₁ = 7.4 Hz, *J*₂ = 4.4 Hz, *J*₃ = 1.1 Hz, 1 H), 3.78 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 3.44 – 3.40 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H, Ar-CH₃).

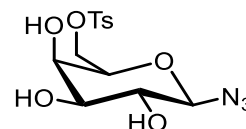
¹³C-NMR (100 MHz, Methanol-d₄): δ = 146.8, 134.3 (2s, Ar), 131.2, 129.2 (2d, Ar), 92.3 (d, CHN₃), 75.9 (d, CHCH₂), 74.6, 71.7 (2d, CHOH), 70.9 (CH₂OTs), 70.1 (d, CHOH), 21.7 (q, Ar-CH₃).

IR: ν_{max} = 3357 (br), 2905 (br), 2117 (m), 1720 (w), 1597 (w), 1447 n(w), 1354 (w), 1248 (w), 1173 (s), 1148 (w), 1073 (m), 977 (s), 893 (w), 831 (w), 812 (m), 767 (w), 691 (w), 551 (s), 510 (w) cm⁻¹.

ESI-HRMS: *m/z*: berechnet für C₁₃H₁₇N₃O₇SNa [M+Na]⁺: 382.06794; gefunden: 382.06809.

**((2R,3R,4S,5R,6R)-6-Azido-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl
4-methylbenzolsulfonat (5.43)**

(AW-DO-11)



Gemäß **AAV 5.10** wurde **5.42** (50 mg, 0.24 mmol, 1 eq.) in abs. Pyridin (1 mL) und abs. MeCN (2 mL) gelöst und bei 0 °C mit *p*-TsCl (60 mg, 0.32 mmol, 1.3 eq.) gelöst in abs. Pyridin (1 mL) und DMAP

(1.8 mg, 0.01 mmol, 0.06 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 24 h bei RT gerührt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, DCM/MeOH = 30:1) wurde **5.43** (65.1 mg, 0.18 mmol, 74%) als weißer Feststoff erhalten.

R_f (DCM/MeOH = 3:1): 0.88.

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): δ = 4.81 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, Ar-H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, Ar-H), 4.37 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, β -H₁), 4.24 – 4.15 (m, 2 H), 3.84 (ddd, J_1 = 7.4 Hz, J_2 = 4.4 Hz, J_3 = 1.1 Hz, 1 H), 3.78 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 3.44 – 3.40 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H, Ar-CH₃).

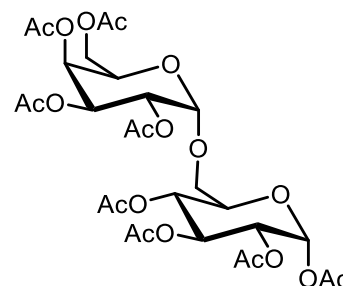
¹³C-NMR (100 MHz, Methanol-d₄): δ = 146.8, 134.3 (2s, Ar), 131.2, 129.2 (2d, Ar), 92.3 (d, CHN₃), 75.9 (d, CHCH₂), 74.6, 71.7 (2d, CHOH), 70.9 (CH₂OTs), 70.1 (d, CHOH), 21.7 (q, Ar-CH₃).

IR: ν_{\max} = 3357 (br), 2905 (br), 2117 (m), 1720 (w), 1597 (w), 1447 n(w), 1354 (w), 1248 (w), 1173 (s), 1148 (w), 1073 (m), 977 (s), 893 (w), 831 (w), 812 (m), 767 (w), 691 (w), 551 (s), 510 (w) cm⁻¹.

ESI-HRMS: m/z: berechnet für C₁₃H₁₇N₃O₇SNa [M+Na]⁺: 382.06794; gefunden: 382.06809.

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-Triacetoxy-6-(acetoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-2,3,4,5-tetraacetat (5.45)

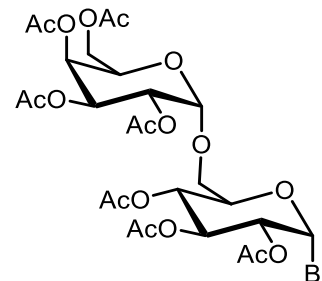
(AW-DO-33)



Gemäß **AAV 5.7** wurde α -D-(+)-Melibiose (5 g, 14.61 mmol, 1 eq.) in abs. DCM (25 mL) gelöst. Nach Zugabe von Ac₂O (44 mL, 467 mmol, 32 eq.) und Et₃N (78 mL, 561 mmol, 38.4 eq.) wurde die Lösung für 24 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und **5.45** (8.96 g, 13.2 mmol, 90%) als weißer Feststoff erhalten. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(Acetoxymethyl)-6-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-bromotetrahydro-2H-pyran-2-yl)methoxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyltriacetat (5.46)

(AW-DO-16)



Gemäß **AAV 5.2** wurde **5.45** (3 g, 4.42 mmol, 1 eq.) in abs. DCM (15 mL) gelöst. Nach Zugabe von Essigsäure (15 mL) wurde die Lösung auf 0 °C abgekühlt, mit HBr (3 mL, 33%ig in Essigsäure, 0.68 mL/mmol) versetzt und für 4 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Produkt **5.46** (2.96 g, 4.24 mmol, 96%) als weißer Feststoff erhalten.

R_f (EtOAc): 0.75.

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 6.60 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H, α-*H*₁), 5.57 (t, *J* = 9.7 Hz, 1 H), 5.48 (d, *J* = 3.1 Hz, 1 H, α-*H*_{1'}), 5.35 (dd, *J*₁ = 10.8 Hz, *J*₂ = 3.4 Hz, 1 H), 5.20 – 5.17 (m, 2 H), 5.41 (dd, *J*₁ = 10.9 Hz, *J*₂ = 3.7 Hz, 1 H), 4.80 (dd, *J*₁ = 10.1 Hz, *J*₂ = 4.0 Hz, 1 H), 4.26 – 4.24 (m, 1 H), 4.18 (t, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 4.15 – 4.05 (m, 3 H), 3.78 (dd, *J*₁ = 12.0 Hz, *J*₂ = 4.5 Hz, 1 H), 3.64 (dd, *J*₁ = 12.0 Hz, *J*₂ = 2.2 Hz, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 2.00 (s, 3 H).

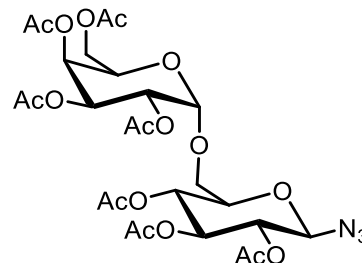
¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 170.5, 170.4, 170.2, 169.9, 169.9, 169.8, 169.4 (7s, C=O), 96.3 (d, CHO), 86.5 (d, CHBr), 72.9, 70.6 (2d, CHCH₂), 70.2, 68.0, 68.0, 67.6, 67.4, 66.4 (6d, CHOAc), 65.4 (CH₂O), 61.6 (CH₂OAc), 20.8, 20.7, 20.7, 20.6, 20.6, 20.6 (6q, O=CCH₃).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[216]

^[216] X. Yuan, S. Cheng, Y. Shi, W. Xue, *Synthesis* **2012**, 45, 331 – 335.

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(Acetoxymethyl)-6-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-azidotetrahydro-2H-pyran-2-yl)methoxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyltriacetat (5.47)

(AW-DO-27)



Gemäß **AAV 5.3** wurde **5.46** (2 g, 2.86 mmol, 1 eq.) bei RT in abs. DMF (9 mL) gelöst und mit NaN₃ (558 mg, 8.58 mmol, 3 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 2 h bei 40 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 3:1 → 2:1) wurde **5.47** (1.61 g, 2.43 mmol, 85%) als gelbes, hochviskoses Öl erhalten.

R_f (EtOAc): 0.71.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 5.45 (m, 1 H), 5.36 (dd, *J*₁ = 10.8 Hz, *J*₂ = 3.4 Hz, 1 H), 5.22 (t, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 5.17 (d, *J* = 3.7 Hz, 1 H, α-*H*₁'), 5.12 – 5.08 (m, 2 H), 4.91 (t, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 4.63 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H, β-*H*₁), 4.22 (t, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 4.09 – 4.07 (m, 2 H), 3.79 – 3.75 (m, 2 H), 3.63 – 3.60 (m, 1 H), 2.13 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 2.04 (s, 6 H), 2.00 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H).

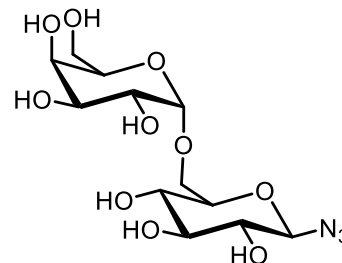
¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 170.5, 170.3, 170.1, 170.0, 169.8, 169.2, 169.1 (7q, C=O), 96.2 (d, CHO), 87.6 (d, CHN₃), 74.8, 72.6 (2d, CHCH₂), 70.5, 68.3, 68.0, 68.0, 67.4, 66.4 (6d, CHOAc), 65.9 (t, CH₂O), 61.6 (t, CH₂OAc), 20.7, 20.6, 20.6, 20.6, 20.5, 20.5, 20.5 (7q, O=CCH₃).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[217]

^[217] F. Damkaci, P. DeShong, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4408 – 4409.

(2R,3R,4S,5S,6R)-2-Azido-6-((((2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (5.48)

(AW-DO-28)



Gemäß **AAV 5.8** wurde **5.47** (1.61 g, 2.43 mmol, 1 eq.) in abs. MeOH (15 mL) gelöst und mit NaOMe (1.36 mL, 0.5 M in MeOH, 0.68 mmol, 0.28 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 2 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde **5.48** (893.7 mg, 2.43 mmol, quant.) als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, Methanol-d₄): δ = 4.89 (d, J = 3.2 Hz, 1 H, α -H_{1'}), 4.56 (d, J = 8.7 Hz, 1 H, β -H₁), 3.93 (dt, J_1 = 10.9 Hz, J_2 = 5.3 Hz, 1 H), 3.90 (d, J = 3.9 Hz, 2 H), 3.79 – 3.75 (m, 4 H), 3.73 – 3.68 (m, 2 H), 3.60 – 3.57 (m, 1 H), 3.39 – 3.36 (m, 2 H), 3.14 (ddd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 6.6 Hz, J_3 = 2.4 Hz, 1 H).

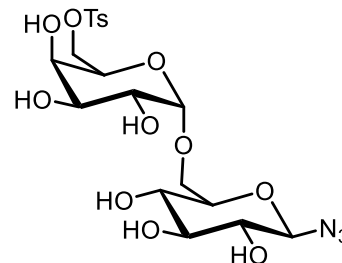
¹³C-NMR (150 MHz, Methanol-d₄): δ = 100.4 (d, CHO), 92.3 (d, CHN₃), 78.8, 78.3 (2d, CHCH₂), 75.0, 72.5, 71.7, 71.5, 71.3, 70.5 (6d, CHOH), 67.7 (CH₂O), 62.9 (CH₂OH).

IR: ν_{\max} = 3290 (br), 2898 (br), 2114 (w), 1654 (w), 1368 (w), 1245 (w), 1023 (m), 971 (w), 798 (w), 663 (w), 537 (w).

ESI-HRMS: m/z: berechnet für C₁₂H₂₁N₃O₁₀Na [M+Na]⁺: 390.11191; gefunden: 390.11207.

((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-Azido-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methoxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl 4-methylbenzolsulfonat (5.49)

(AW-DO-20)

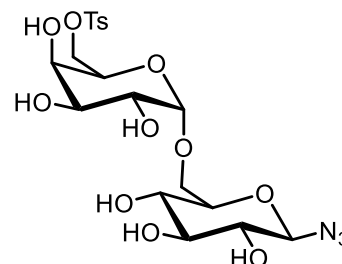


Gemäß **AAV 5.10** wurde **5.48** (100 mg, 0.27 mmol, 1 eq.) in abs. Pyridin (2 mL) und abs. MeCN (2 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden DMAP (2.3 mg, 0.02 mmol, 7 mol-%) und *p*-TsCl (67.4 mg, 0.35 mmol, 1.3 eq.) zugegeben und die Lösung wurde für 2 d bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, DCM/MeOH = 30:1) gereinigt.

Die NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte keine Produktbildung.

((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-Azido-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methoxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl 4-methylbenzolsulfonat (5.49)

(AW-DO-25)

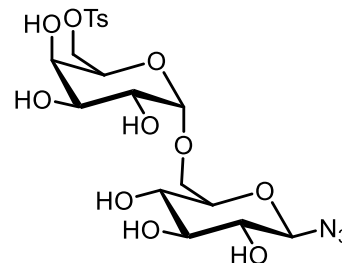


Gemäß **AAV 5.10** wurde **5.48** (100 mg, 0.27 mmol, 1 eq.) in abs. Pyridin (2 mL) und abs. MeCN (2 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden DMAP (2.3 mg, 0.02 mmol, 7 mol-%) und *p*-TsCl (67 mg, 0.35 mmol, 1.3 eq.) zugegeben und die Lösung wurde für 4 d bei RT gerührt. Es wurde erneut *p*-TsCl (67 mg, 0.35 mmol, 1.3 eq.) zugegeben und für weitere 24 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, DCM/MeOH = 30:1) gereinigt.

Die NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte keine Produktbildung.

((2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((2R,3S,4S,5R,6R)-6-Azido-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methoxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl 4-methylbenzolsulfonat (5.49)

(AW-DO-26)

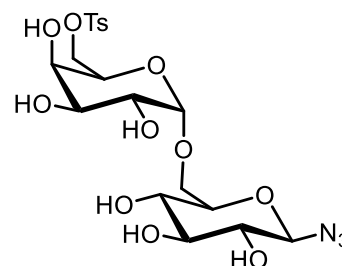


Gemäß **AAV 5.10** wurde **5.48** (100 mg, 0.27 mmol, 1 eq.) in abs. Pyridin (2 mL) und abs. DCM (2 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden DMAP (2.3 mg, 0.02 mmol, 7 mol-%) und *p*-TsCl (67 mg, 0.35 mmol, 1.3 eq.) zugegeben und die Lösung wurde für 4 d bei RT gerührt. Es wurde erneut *p*-TsCl (67 mg, 0.35 mmol, 1.3 eq.) zugegeben und für weitere 24 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, DCM/MeOH = 30:1) gereinigt.

Die NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte keine Produktbildung.

((2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((2R,3S,4S,5R,6R)-6-Azido-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methoxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl 4-methylbenzolsulfonat (5.49)

(AW-DO-34)

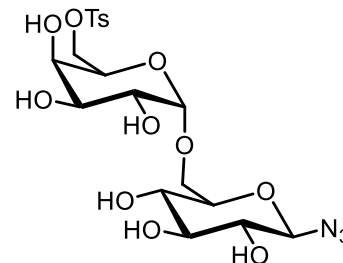


Gemäß **AAV 5.5** wurde **5.48** (100 mg, 0.27 mmol, 1 eq.) in abs. Pyridin gelöst (2 mL) und bei 0 °C mit *p*-TsCl (67 mg, 0.35 mmol, 1.3 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 24 h gerührt, erneut mit *p*-TsCl (67 mg, 0.35 mmol, 1.3 eq.) versetzt und für weitere 24 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat/MeOH = 25:1) gereinigt.

Die NMR-spektroskopische Analyse zeigte keine Produktbildung.

((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-Azido-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methoxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl 4-methylbenzolsulfonat (5.49)

(AW-DO-31)

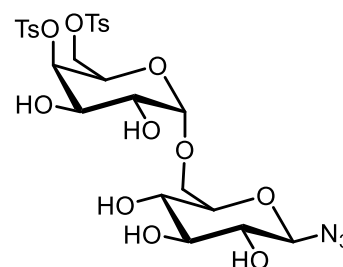


Gemäß **AAV 5.5** wurde **5.48** (100 mg, 0.27 mmol, 1 eq.) in abs. Pyridin (2 mL) gelöst und bei 0 °C mit *p*-TsCl (67 mg, 0.35 mmol, 1.3 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 24 h gerührt, erneut mit *p*-TsCl (67 mg, 0.35 mmol, 1.3 eq.) versetzt und für 3 d gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat/MeOH = 25:1) gereinigt.

Die NMR-spektroskopische Analyse zeigte keine Produktbildung.

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-6-(((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-Azido-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methoxy)-4,5-dihydroxy-2-((tosyloxy)methyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl 4-methylbenzolsulfonat (5.50)

(AW-AK-15)



Gemäß **AAV 5.11** wurde **5.48** (100 mg, 0.27 mmol, 1 eq.) in abs. Pyridin (10 mL) gelöst und auf - 20 °C abgekühlt. Es wurde ZnBr₂ (245 mg, 1.09 mmol, 4 eq.) und *p*-TsCl (259 mg, 1.36 mmol, 5 eq.) hinzugegeben und die Lösung wurde für 1.5 h bei - 20 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, EtOAc) wurde das Produkt **5.50** (32 mg, 0.05 mmol, 18%) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.78 – 7.74 (m, 4 H, Ar-*H*), 7.47 – 7.43 (m, 4 H, Ar-*H*), 5.53 (d, *J* = 5.5 Hz, α-*H*₁), 5.25 (d, *J* = 6.2 Hz, 1 H), 5.20 (dd, *J*₁ = 5.3 Hz, *J*₂ = 2.9 Hz, 2 H), 5.08 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H),

4.56 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 4.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, β -H₁), 4.35 (dd, $J_1 = 10.0$ Hz, $J_2 = 3.5$ Hz, 1 H), 4.04 – 3.99 (m, 4 H), 3.93 – 3.86 (m, 1 H), 3.81 – 3.74 (m, 1 H), 3.70 – 3.68 (m, 1 H), 3.47 – 3.40 (m, 2 H), 3.21 – 3.18 (m, 1 H), 3.08 – 3.01 (m, 2 H), 2.42 (s, 6 H, Ar-CH₃).

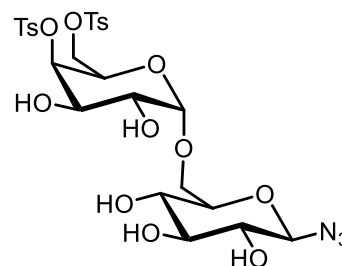
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 145.4, 145.2, 133.9, 132.6$ (4s, Ar), 130.6, 130.4, 128.1, 128.0 (4d, Ar), 95.8 (CHO), 90.3 (CHN₃), 78.5, 76.9, 73.7, 70.6, 69.9, 66.8 (6d, CH), 62.7 (t, CH₂OTs), 37.3 (t, CH₂O), 22.7 (q, Ar-CH₃).

IR: $\nu_{\max} = 3367$ (br), 2927 (w), 2116 (w), 1722 (w), 1598 (w), 1453 (w), 1355 (w), 1247 (w), 1174 (m), 1087 (w), 1043 (m), 992 (m), 845 (w), 814 (w), 768 (w), 669 (w), 607 (w), 552 (w) cm⁻¹.

ESI-HRMS: m/z: berechnet für C₂₆H₃₃N₃O₁₄S₂Na [M+Na]⁺: 698.12962; gefunden: 698.12962.

(2R,3R,4R,5R,6S)-6-(((2R,3S,4S,5R,6R)-6-Azido-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methoxy)-4,5-dihydroxy-2-((tosyloxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl 4-methylbenzolsulfonat (5.50)

(AW-696)



Gemäß **AAV 5.11** wurde **5.48** (100 mg, 0.27 mmol, 1 eq.) in abs. Pyridin (20 mL) gelöst und auf - 20 °C abgekühlt. Es wurde ZnBr₂ (123 mg, 0.54 mmol, 2 eq.) und *p*-TsCl (129 mg, 0.68 mmol, 2.5 eq.) hinzugegeben und die Lösung wurde für 30 min bei - 20 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, EtOAc) wurde das Produkt **5.50** (14 mg, 0.02 mmol, 8%) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7.78 - 7.74$ (m, 4 H, Ar-H), 7.47 – 7.43 (m, 4 H, Ar-H), 5.53 (d, $J = 5.5$ Hz, α -H₁), 5.25 (d, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 5.20 (dd, $J_1 = 5.3$ Hz, $J_2 = 2.9$ Hz, 2 H), 5.08 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 4.56 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 4.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, β -H₁), 4.35 (dd, $J_1 = 10.0$ Hz, $J_2 = 3.5$ Hz, 1 H), 4.04 – 3.99 (m, 4 H), 3.93 – 3.86 (m, 1 H), 3.81 – 3.74 (m, 1 H), 3.70 – 3.68 (m, 1 H), 3.47 – 3.40 (m, 2 H), 3.21 – 3.18 (m, 1 H), 3.08 – 3.01 (m, 2 H), 2.42 (s, 6 H, Ar-CH₃).

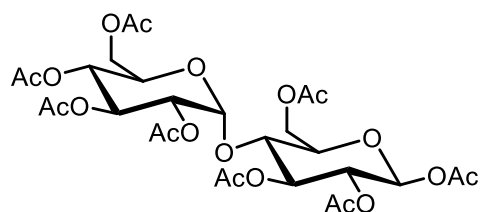
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 145.4, 145.2, 133.9, 132.6 (4s, Ar), 130.6, 130.4, 128.1, 128.0 (4d, Ar), 95.8 (CHO), 90.3 (CHN_3), 78.5, 76.9, 73.7, 70.6, 69.9, 66.8 (6d, CH), 62.7 (t, CH_2OTs), 37.3 (t, CH_2O), 22.7 (q, Ar- CH_3).

IR: ν_{max} = 3367 (br), 2927 (w), 2116 (w), 1722 (w), 1598 (w), 1453 (w), 1355 (w), 1247 (w), 1174 (m), 1087 (w), 1043 (m), 992 (m), 845 (w), 814 (w), 768 (w), 669 (w), 607 (w), 552 (w) cm^{-1} .

ESI-HRMS: m/z: berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_{14}\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 698.12962; gefunden: 698.12962.

(2S,3R,4S,5R,6R)-6-(Acetoxymethyl)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-(acetoxymethyl)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2,3,4-triyltriacetat (5.55)

(AW-637)



Gemäß **AAV 5.7** wurde D-(+)-Maltose Monohydrat (15 g, 41.63 mmol, 1 eq.) in abs. DCM (10 mL) gelöst und bei RT mit Ac_2O (126 mL, 1332 mmol, 32 eq.) und Et_3N (221 mL, 1597 mmol, 38.4 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 1 d gerührt und das Produkt **5.55** nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum als weißer Feststoff (28.22 g, 41.59 mmol, quant.) erhalten.

R_f (Cyclohexan/ EtOAc = 1:1): 0.47.

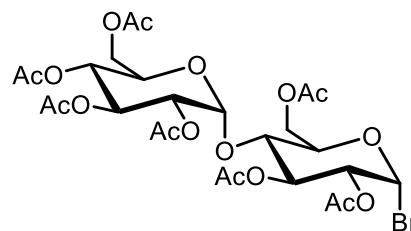
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 5.74 (d, J = 8.2 Hz, 1 H, $\beta\text{-H}_1$), 5.40 (d, J = 4 Hz, 1 H, $\alpha\text{-H}_1$), 5.36 – 5.27 (m, 2 H), 5.05 (t, J = 9.9 Hz, 1 H), 4.97 (dd, J_1 = 9.2 Hz, J_2 = 8.2 Hz, 1 H), 4.85 (dd, J_1 = 10.5 Hz, J_2 = 4.1 Hz, 1 H), 4.44 (dd, J_1 = 12.2 Hz, J_2 = 2.3 Hz, 1 H), 4.22 (dt, J_1 = 12.2 Hz, J_2 = 4.6 Hz, 1 H), 4.05 – 4.01 (m, 2 H), 3.92 (dt, J_1 = 10.2 Hz, J_2 = 2.7 Hz, 1 H), 3.83 – 3.81 (m, 1 H), 2.13 (s, 3 H, $\text{O}=\text{CCH}_3$), 2.09 (s, 6 H, $\text{O}=\text{CCH}_3$), 2.04 (s, 3 H, $\text{O}=\text{CCH}_3$), 2.02 – 1.99 (m, 12 H, $\text{O}=\text{CCH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 170.5, 170.4, 170.0, 169.9, 169.6, 169.4, 168.8, 166.4 (8s, $\text{C}=\text{O}$), 95.6 (d, CHO), 91.2 (d, CHOAc), 75.2, 72.9, 72.3, 70.8, 69.9, 69.2, 68.5, 67.8 (8d), 62.4, 61.3 (2t, CH_2OAc), 22.1, 20.8, 20.8, 20.6, 20.6, 20.5, 20.5 (7q, $\text{O}=\text{CCH}_3$).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[218]

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(Acetoxymethyl)-6-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4,5-diacetoxy-2-(acetoxymethyl)-6-bromotetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyltriacetat (5.56)

(AW-624)



Gemäß **AAV 5.2** wurde **5.55** (2 g, 2.95 mmol, 1 eq.) in abs. DCM (10 mL) gelöst. Nach Zugabe von Essigsäure (10 mL) wurde die Lösung auf 0 °C abgekühlt, mit HBr (2 mL, 33%ig in Essigsäure, 0.68 mL/mmol) versetzt und für 4 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Produkt **5.56** (1.93 g, 2.76 mmol, 94%) als weißer Feststoff erhalten.

R_f (EtOAc): 0.53.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.51 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H, α-*H*₁), 5.62 (t, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 5.44 (d, *J* = 4 Hz, 1 H, α-*H*₁), 5.38 (t, *J* = 10.1 Hz, 1 H), 5.09 (t, *J* = 9.9 Hz, 1 H), 4.87 (dd, *J*₁ = 10.5 Hz, *J*₂ = 4 Hz, 1 H), 4.72 (dd, *J*₁ = 9.8 Hz, *J*₂ = 4 Hz, 1 H), 4.55 – 4.51 (m, 1 H), 4.28 – 4.26 (m, 2 H), 4.15 – 4.04 (m, 3 H), 3.95 (dt, *J*₁ = 10.2 Hz, *J*₂ = 2.7 Hz, 1 H), 2.16, 2.11, 2.09, 2.08, 2.05, 2.04, 2.02 (7s, O=CCH₃).

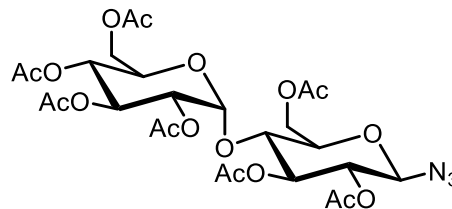
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 170.7, 170.5, 170.3, 169.9, 169.5, 169.4 (6s, C=O), 95.7 (d, CHO), 86.0 (d, CHBr), 72.5, 72.3, 71.4, 71.0, 70.0, 69.2, 68.6, 67.8 (8d), 61.8, 61.3 (2t, CH₂OAc), 21.1, 20.9, 20.8, 20.7, 20.6, 20.6, 20.6 (7q, O=CCH₃).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[216]

^[218] D. Chatterjee, A. Paul, R. Yadav, S. Yadav, *RCS Adv.* **2015**, 5, 29669 – 29674.

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(Acetoxymethyl)-6-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4,5-diacetoxy-2-(acetoxymethyl)-6-azidotetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyltriacetat (5.57)

(AW-634)



Gemäß **AAV 5.3** wurde **5.56** (4.68 g, 6.69 mmol, 1 eq.) bei RT in abs. DMF (20 mL) gelöst und mit NaN₃ (1.30 g, 20.07 mmol, 3 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 2 h bei 40 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 3:1 → 2:1) wurde **5.57** (2.92 g, 4.42 mmol, 66%) als weißer Feststoff erhalten.

R_f (EtOAc): 0.77.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.42 (d, *J* = 4 Hz, 1 H, α-*H*_{1'}), 5.35 (t, *J* = 10.1 Hz, 1 H), 5.26 (t, *J* = 9 Hz, 1 H), 5.06 (t, *J* = 9.9 Hz, 1 H), 4.86 (dd, *J*₁ = 10.5 Hz, *J*₂ = 4 Hz, 1 H), 4.79 (t, *J* = 9 Hz, 1 H), 4.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, β-*H*₁), 4.51 (dd, *J*₁ = 12.3 Hz, *J*₂ = 2.5 Hz, 1 H), 4.25 (dt, *J*₁ = 12.4 Hz, *J*₂ = 4 Hz, 2 H), 4.12 (q, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 4.06 – 4.00 (m, 2 H), 3.95 (dt, *J*₁ = 10.2 Hz, *J*₂ = 2.9 Hz, 1 H), 3.80 – 3.77 (m, 1 H), 2.16, 2.11, 2.06, 2.04, 2.03, 2.01, 2.00 (7s, O=CCH₃).

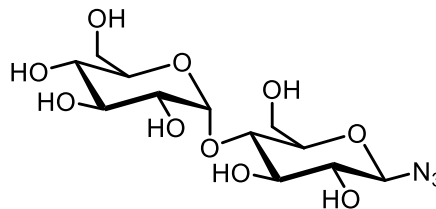
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 170.5, 170.4, 170.1, 169.9, 169.5, 169.4 (6s, C=O), 95.6 (d, CHO), 87.4 (d, CHN₃), 75.0, 74.2, 72.2, 71.4, 69.9, 69.2, 68.6, 67.9 (8d), 62.5, 61.4 (2t, CH₂OAc), 21.0, 20.8, 20.8, 20.7, 20.6, 20.6, 20.5 (7q, O=CCH₃).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[219]

^[219] I. S. Okafor, G. Wang, *Carbohydrate Res.* **2017**, 451, 81 – 94.

(2R,3R,4S,5S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,6R)-6-azido-4,5-dihydroxy-2-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (5.58)

(AW-626)



Gemäß **AAV 5.8** wurde **5.57** (1.18 g, 1.78 mmol, 1 eq.) in abs. MeOH (20 mL) gelöst und mit NaOMe (0.56 mL, 0.5 M in MeOH, 0.28 mmol, 0.16 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 2 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde **5.58** (646 mg, 1.76 mmol, 99%) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): δ = 5.18 (d, J = 3.7 Hz, 1 H, α -H₁), 4.54 (d, J = 8.6 Hz, 1 H, β -H₁), 3.93 – 3.89 (m, 1 H), 3.85 – 3.80 (m, 2 H), 3.70 – 3.63 (m, 3 H), 3.62 – 3.54 (m, 2 H), 3.50 – 3.43 (m, 2 H), 3.29 – 3.18 (m, 2 H).

OH-Gruppen nicht detektiert.

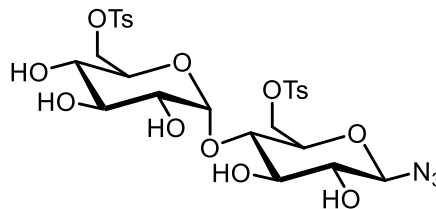
¹³C-NMR (100 MHz, Methanol-d₄): δ = 103.1 (d, CHO), 92.2 (d, CHN₃), 80.8, 78.9, 78.0, 75.2, 75.0, 74.5, 74.3, 71.6 (8d), 62.9, 62.1 (2t, CH₂OH).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[220]

^[220] N. N. H. M. Eisink, J. Lohse, M. D. Witte, A. J. Minnaard, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4859 – 4864.

((2R,3S,4S,5R,6R)-6-(((2R,3S,4R,5R,6R)-6-azido-4,5-dihydroxy-2-((tosyloxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl 4-methylbenzolsulfonat (5.59)

(AW-629B)



Gemäß **AAV 5.5** wurde **5.58** (100 mg, 0.27 mmol, 1 eq.) in abs. Pyridin (2 mL) gelöst und bei 0 °C mit *p*-TsCl (137 mg, 0.72 mmol, 2.64 eq.) gelöst in abs. Pyridin (2 mL) versetzt. Die Lösung wurde bei RT für 2 d gerührt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, DCM/MeOH = 30: 1 → 15:1) wurde **5.59** (87.9 mg, 0.13 mmol, 48%) als weißes Pulver erhalten.

R_f (DCM/MeOH = 3:1): 0.48.

¹H-NMR (500 MHz, Methanol-d₄): δ = 7.82 – 7.77 (m, 4H, Ar-*H*), 7.44 (d, *J* = 7.1 Hz, 4 H, Ar-*H*), 4.97 (d, *J* = 3.7 Hz, 1 H, α-*H*_{1'}), 4.43 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, β-*H*_{1'}), 4.32 – 4.30 (m, 2 H), 4.19 – 4.16 (m, 2 H), 3.71 – 3.68 (m, 1 H), 3.63 – 3.60 (m, 1 H), 3.52 (m, 2 H), 3.36 – 3.33 (m, 1 H), 3.25 (t, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 3.07 (t, *J* = 9 Hz, 1 H), 2.46 (d, *J* = 5.3 Hz, 6 H, Ar-*CH*₃).

OH-Gruppen nicht detektiert.

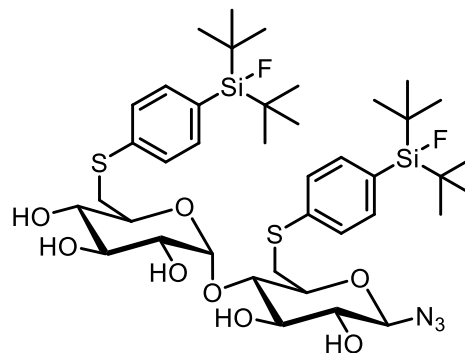
¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-d₄): δ = 146.8, 146.6, 134.5, 134.4 (4s, Ar), 131.3, 131.2, 129.4, 129.3 (4d, Ar), 103.0 (d, CHO), 91.7 (d, CHN₃), 80.7, 77.6, 75.6, 74.9, 74.0, 73.8, 72.4, 70.7 (8d), 70.5, 70.4 (2t, CH₂OTs), 21.8 (q, Ar-*CH*₃).

IR: ν_{max} = 3317 (br), 2908 (w), 2116 (w), 1597 (w), 1446 (w), 1351 (w), 1257 (w), 1173 (m), 1143 (w), 1063 (w), 1000 (w), 972 (w), 927 (w), 818 (w), 689 (w), 663 (w), 550 (m), 504 (w) cm⁻¹.

ESI-HRMS: m/z: berechnet für C₂₆H₃₃N₃O₁₄NaS₂ [M+Na]⁺: 698.12962 ; gefunden: 698.12955.

(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(((2S,3S,4R,5R,6R)-6-Azido-2-(((4-(di-tert-butylfluorosilyl)phenyl)thio)methyl)-4,5-dihydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-6-(((4-(di-tert-butylfluorosilyl)phenyl)thio)methyl)-tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (5.21)

(AW-658)



Gemäß **AAV 5.9** wurde 4-(Di-*tert*-butylfluorosilyl)benzolthiol (181 mg, 0.67 mmol, 2.4 eq.) in abs. DMSO (1 mL) gelöst und mit KO^tBu (75 mg, 0.67 mmol, 2.4 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 30 min bei 50 °C gerührt und anschließend mit **5.59** (188 mg, 0.28 mmol, 1 eq.) gelöst in abs. DMSO (1 mL) versetzt und für weitere 2 d bei 50 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 3:1 → EtOAc/MeOH = 1:1) wurde **5.21** (93 mg, 0.11 mmol, 38%) als weißes Pulver erhalten.

R_f (EtOAc/MeOH = 5:1): 0.77.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.42 – 7.36 (m, 6 H, Ar-*H*), 7.25 (d, *J* = 8 Hz, 2 H, Ar-*H*), 5.84 – 5.83 (m, 1 H), 5.75 (d, *J* = 6.3 Hz, 1 H), 5.66 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 5.32 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 5.13 – 5.08 (m, 2 H), 4.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, β-*H*₁), 3.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 3.70 – 3.67 (m, 1 H), 3.56 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H), 3.49 – 3.41 (m, 3 H), 3.25 – 3.20 (m, 1 H), 3.16 – 3.11 (m, 1 H), 3.09 – 3.05 (m, 1 H), 3.03 – 3.00 (m, 1 H), 1.00 – 0.94 (m, 36 H, CCH₃).

¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 140.0, 139.7 (2s, Ar), 133.9 (d, *J* = 4.1 Hz, Ar), 133.8 (d, *J* = 3.9 Hz, Ar), 128.6 (s, *J* = 13.8 Hz, Ar), 128.4 (s, *J* = 13.8 Hz, Ar), 126.4, 125.9 (2d, Ar), 101.4 (d, CHO), 89.6 (d, CHN₃), 82.6, 75.8, 75.5, 72.8, 72.7, 72.5, 72.3, 72.1 (8d, CH), 59.7 (t, CH₂S), 39.0 (t, CH₂S), 28.0 (q, *J* = 6.1 Hz, C(CH₃)₃), 27.0 (q, *J* = 6.6 Hz, C(CH₃)₃), 19.8 (s, *J* = 12.4 Hz, C(CH₃)₃), 19.7 (s, *J* = 12.4 Hz, C(CH₃)₃).

¹⁹F-NMR (565 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -187.5 (*J* = 297.8 Hz).

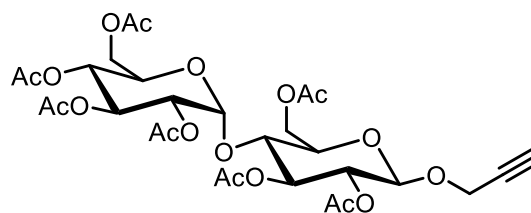
²⁹Si-NMR (119 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 15.4 (*J* = 297.8 Hz).

IR: ν_{\max} = 3325 (br), 2934 (w), 2859 (w), 2117 (w), 1715 (w), 1582 (w), 1470 (w), 1373 (w), 1250 (w), 1056 (w), 1012 (w), 939 (w), 816 (w), 740 (w), 645 (w), 600 (w), 504 (w) cm^{-1} .

ESI-HRMS: m/z: berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{O}_8\text{FS}_2\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 872.36359; gefunden: 894.34644.

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(Acetoxymethyl)-6-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4,5-diacetoxy-2-(acetoxymethyl)-6-(prop-2-yn-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyltriacetat (5.60)

(AW-641)



Gemäß **AAV 5.6** wurde **5.55** (2 g, 2.95 mmol, 1 eq.) in abs. MeCN (12 mL) gelöst und bei 0 °C mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.12 mL, 48% in Et_2O , 5.89 mmol, 2 eq.) versetzt. Es wurde Propargylalkohol (0.34 mL, 5.89 mmol, 2 eq.) zugegeben und die Lösung wurde bei RT für 1 d gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/ EtOAc = 2:1) wurde **5.60** (1.23 g, 1.82 mmol, 62%) als gelber Feststoff erhalten.

R_f (DCM/MeOH = 3:1): 0.74.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.42 (d, J = 4 Hz, 1 H, $\alpha\text{-H}_1$), 5.35 (t, J = 9.9 Hz, 1 H), 5.28 (t, J = 8.9 Hz, 1 H), 5.05 (t, J = 9.9 Hz, 1 H), 4.87 – 4.83 (m, 2 H), 4.81 (d, J = 7.8 Hz, 1 H, $\beta\text{-H}_1$), 4.50 (dd, J_1 = 12.1 Hz, J_2 = 2.7 Hz, 1 H), 4.35 (d, J = 2.4 Hz, 2 H), 4.27 – 4.21 (m, 2 H), 4.06 – 4.00 (m, 2 H), 3.97 – 3.93 (m, 1 H), 3.74 – 3.70 (m, 1 H), 2.47 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 2.14, 2.10 (2s, 3 H, $\text{O}=\text{CCH}_3$), 2.04 – 2.00 (m, 18 H, $\text{O}=\text{CCH}_3$).

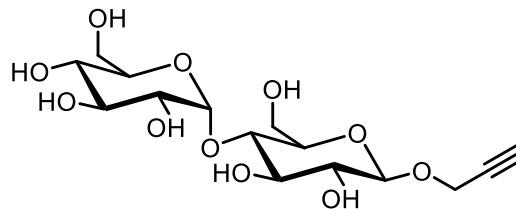
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 170.5, 170.5, 170.4, 170.2, 169.9, 169.7, 169.4 (7s, C=O), 97.5 (d, CHO), 95.4 (d, CHOCH_2), 78.0 (s, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 75.5 (d, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 75.3, 72.4, 72.2, 71.7, 69.9, 69.2, 68.4, 67.9 (8d), 62.5, 61.4 (2t, CH_2OAc), 55.8 (t, CHOCH_2), 20.9, 20.8, 20.7, 20.6, 20.6, 20.6, 20.5 (7q, $\text{O}=\text{CCH}_3$).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[221]

^[221] D.-L. Ma, T. Y.-T. Shum, F. Zhang, C.-M. Che, M. Yang, *Chem. Commun.* **2005**, 4675 – 4677.

(2R,3R,4S,5S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,6R)-4,5-Dihydroxy-2-(hydroxymethyl)-6-(prop-2-yn-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (5.61)

(AW-648)



Gemäß **AAV 5.8** wurde **5.60** (1.23 g, 1.82 mmol, 1 eq.) in abs. MeOH (5 mL) gelöst und mit NaOMe (0.58 mL, 0.5 M in MeOH, 0.29 mmol, 0.16 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 1.5 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde **5.61** (692 mg, 1.82 mmol, quant.) als gelbbraunes, hochviskoses Öl erhalten.

R_f (DCM/MeOH = 3:1): 0.64.

¹H-NMR (600 MHz, Methanol-d₄): δ = 5.17 (d, J = 3.8 Hz, 1 H, α -H₁), 4.49 (d, J = 7.8 Hz, 1 H, β -H₁), 4.42 (d, J = 9 Hz, 2 H, CHOCH₂), 3.91 – 3.88 (m, 1 H), 3.84 – 3.79 (m, 2 H), 3.70 – 3.60 (m, 5 H), 3.54 (t, J = 9.3 Hz, 1 H), 3.45 (dd, J_1 = 9.7 Hz, J_2 = 3.8 Hz, 1 H), 3.39 – 3.37 (m, 2 H), 3.28 – 3.24 (m, 2 H).

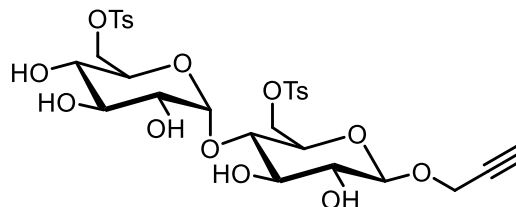
¹³C-NMR (150 MHz, Methanol-d₄): δ = 103.1 (d, CHO), 102.2 (d, CHOCH₂), 81.7 (s, C \equiv CH), 81.3 (d, C \equiv CH), 77.9, 76.8, 75.2, 74.9, 74.6, 74.3, 71.6 (7d), 62.9, 62.3 (2t, CH₂OH), 56.7 (t, CHOCH₂).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[222]

^[222] T. Maki, K. Ishida, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6427 – 6433.

((2R,3S,4S,5R,6R)-6-(((2R,3S,4R,5R,6R)-4,5-Dihydroxy-6-(prop-2-yn-1-yloxy)-2-((tosyloxy)methyl)-tetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl 4-methylbenzolsulfonat (5.62)

(AW-746)

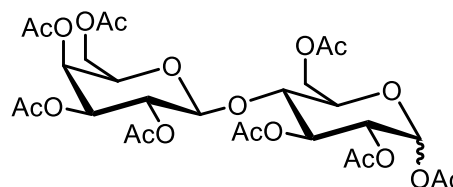


Gemäß **AAV 5.11** wurde **5.61** (100 mg, 0.26 mmol, 1 eq.) in abs. Pyridin (20 mL) gelöst und auf - 20 °C abgekühlt. Es wurde ZnBr₂ (237 mg, 1.05 mmol, 4 eq.) und *p*-TsCl (251 mg, 1.31 mmol, 5 eq.) hinzugegeben und die Lösung wurde für 30 min bei - 20 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographische (Kieselgel, EtOAc).

Die NMR-spektroskopische Analyse zeigte keine Produktbildung.

(3R,4S,5R,6R)-6-(Acetoxymethyl)-5-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-(acetoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2,3,4-triyltriacetat (5.64)

(AW-VW-81)

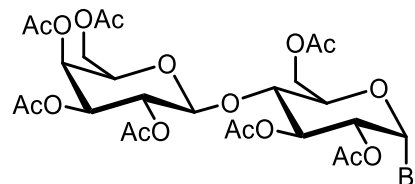


Gemäß **AAV 5.7** wurde D-Lactose Monohydrat (15 g, 41.63 mmol, 1 eq.) in abs. DCM (20 mL) gelöst und mit Ac₂O (127 mL, 1332 mmol, 32 eq.) und Et₃N (222 mL, 1599 mmol, 38.4 eq.) versetzt und für 1 d bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde **5.64** (28.3 g, 40.7 mmol, 98%) als weißer Feststoff erhalten.

Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(Acetoxymethyl)-6-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4,5-diacetoxy-2-(acetoxymethyl)-6-bromtetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyltriacetat (5.65)

(AW-VW-102)



Gemäß **AAV 5.2** wurde **5.64** (4 g, 5.89 mmol, 1 eq.) in abs. DCM (20 mL) gelöst und mit Essigsäure (20 mL) versetzt. Nach Zugabe von HBr (4 mL, 33%ig in Essigsäure, 0.68 mL/mmol) bei 0 °C wurde die Lösung für 4 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Produkt **5.65** (3.94 g, 5.64 mmol, 96%) als weißer Feststoff erhalten.

R_f (EtOAc): 0.55.

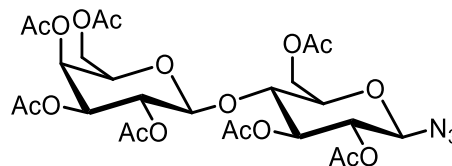
¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 6.53 (d, *J* = 4 Hz, 1 H, α-*H*₁), 5.55 (t, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 5.36 – 5.35 (m, 1 H), 5.13 (dd, *J*₁ = 10.4 Hz, *J*₂ = 7.9 Hz, 1 H), 4.96 (dd, *J*₁ = 10.4 Hz, *J*₂ = 3.5 Hz, 1 H), 4.76 (dd, *J*₁ = 10 Hz, *J*₂ = 4.1 Hz, 1 H), 4.52 – 4.49 (m, 2 H, β-*H*₁, *H*₆), 4.22 – 4.14 (m, 4 H), 4.10 – 4.07 (m, 1 H), 3.90 – 3.85 (m, 2 H), 2.16, 2.13, 2.09 (3s, 3 H, O=CCH₃), 2.07-2.05 (m, 9 H, O=CCH₃), 1.97 (s, 3 H, O=CCH₃).

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ = 170.3, 170.1, 170.1, 170.0, 169.9, 169.2, 168.9 (7s, C=O), 100.8 (d, CHO), 86.4 (CHBr), 75.0, 73.0, 71.0, 70.8, 70.8, 69.6, 69.0, 66.6 (8d), 61.0, 60.9 (2t, CH₂OAc), 20.8, 20.8, 20.6, 20.6, 20.6, 20.6, 20.5 (7q, O=CCH₃).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[216]

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(Acetoxymethyl)-6-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4,5-diacetoxy-2-(acetoxymethyl)-6-azidotetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyltriacetat (5.66)

(AW-VW-103)



Gemäß **AAV 5.3** wurde **5.65** (3.94 g, 5.64 mmol, 1 eq.) in abs. DMF (17 mL) gelöst und bei RT mit NaN_3 (1.1 g, 16.92 mmol, 3 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 2 h bei 40 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 3:1 → 2:1) wurde **5.66** (3.31 g, 5.01 mmol, 89%) als weißer Feststoff erhalten.

R_f (EtOAc): 0.52.

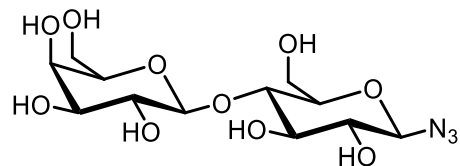
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.36 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 5.22 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 5.12 (dd, J_1 = 10.4 Hz, J_2 = 7.9 Hz, 1 H), 4.97 (dd, J_1 = 10.3 Hz, J_2 = 3.4 Hz, 1 H), 4.87 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 4.65 (d, J = 8.8 Hz, 1 H, β - H_1), 4.57 – 4.49 (m, 2 H, β - H_1 , H_6), 4.16 – 4.07 (m, 3 H), 3.90 – 3.81 (m, 2 H), 3.73 – 3.69 (m, 1 H), 2.17 – 2.16 (m, 3 H, O=CCH₃), 2.15 – 2.13 (m, 3 H, O=CCH₃), 2.09 – 2.07 (m, 6 H, O=CCH₃), 2.07 – 2.06 (m, 6 H, O=CCH₃), 1.97 (s, 3 H, O=CCH₃).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 170.4, 170.3, 170.1, 170.1, 169.6, 169.5, 169.1 (7s, C=O), 101.1 (d, CHO), 87.7 (d, CHN₃), 75.8, 74.7, 72.5, 70.9, 70.9, 70.7, 69.0, 66.5 (8d), 61.7, 60.7 (2t, CH₂OAc), 20.8, 20.7, 20.7, 20.6, 20.6, 20.5 (6q, O=CCH₃).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[219]

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,6R)-6-Azido-4,5-dihydroxy-2-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (5.67)

(AW-VW-104)



Gemäß **AAV 5.8** wurde **5.66** (3.07 g, 4.64 mmol, 1 eq.) in abs. MeOH (9 mL) gelöst und bei RT mit NaOMe (3 mL, 0.5 M in MeOH, 1.48 mmol, 0.32 eq.) versetzt und die Lösung wurde für 2 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde **5.67** (1.57 g, 4.29 mmol, 92%) als weißer Feststoff erhalten.

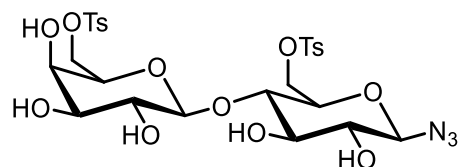
¹H-NMR (600 MHz, Methanol-d₄): δ = 4.55 (d, J = 8.7 Hz, 1 H, β -H₁), 4.37 (d, J = 7.7 Hz, 1 H, β -H₁), 3.92 (dd, J_1 = 12.3 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1 H), 3.87 (dd, J_1 = 12.2 Hz, J_2 = 4.1 Hz, 1 H), 3.82 (d, J = 3 Hz, 1 H), 3.78 (dd, J_1 = 11.5 Hz, J_2 = 7.5 Hz, 1 H), 3.70 (dd, J_1 = 11.5 Hz, J_2 = 4.6 Hz, 1 H), 3.62 – 3.58 (m, 2 H), 3.56 – 3.52 (m, 3 H), 3.49 – 3.47 (m, 1 H), 3.21 (t, J = 8.9 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (150 MHz, Methanol-d₄): δ = 105.2 (d, CHO), 92.1 (d, CHN₃), 80.1, 78.8, 77.3, 76.6, 75.0, 74.6, 72.7, 70.5 (8d), 62.7, 61.8 (2t, CH₂OH).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[223]

((2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((2R,3S,4R,5R,6R)-6-Azido-4,5-dihydroxy-2-((tosyloxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl 4-methylbenzolsulfonat (5.69)

(AW-VW-88a)



Gemäß **AAV 5.5** wurde **5.67** (100 mg, 0.27 mmol, 1 eq.) in abs. Pyridin (2 mL) gelöst und bei 0 °C mit *p*-TsCl (68.5 mg, 0.36 mmol, 1.32 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 24 h bei RT gerührt und erneut mit *p*-TsCl (68.5 mg, 0.36 mmol, 1.32 eq.) versetzt. Es wurde für weitere 24 h gerührt. Nach

^[223] E. Calatrava-Pérez, S. A. Bright, S. Achermann, C. Moylan, M. O. Senge, E. B. Veale, D. C. Williams, T. Gunnlaugsson, E. M. Scanlan, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 13086 – 13089.

säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, DCM/MeOH = 30: 1 → 15:1) wurde **5.69** (42.5 mg, 0.065 mmol, 24%) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.83 – 7.76 (m, 4 H, Ar-*H*), 7.49 – 7.45 (m, 4 H, Ar-*H*), 5.82 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 5.16 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 4.96 (d, J = 4.7 Hz, 1 H), 4.82 (d, J = 4.7 Hz, 1 H), 4.59 – 4.55 (m, 2 H), 4.46 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 4.20 – 4.10 (m, 3 H), 3.91 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 3.76 – 3.72 (m, 2 H), 3.30 – 3.23 (m, 3 H), 3.04 – 3.01 (m, 1 H).

OH-Gruppen nicht detektiert.

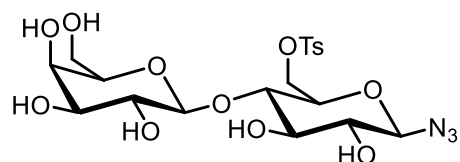
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 145.2, 144.9, 132.3, 131.8 (4s, Ar), 130.3, 130.1, 127.9, 127.7 (4d, Ar), 102.8 (d, CHO), 89.2 (d, CHN₃), 78.5, 74.0, 73.3, 72.6, 72.4, 72.2 (6d, CH), 69.9 (t, CH₂OTs) 69.8 (d, CH), 69.2 (t, CH₂OTs), 68.0 (d, CH), 21.2 (q, Ar-CH₃).

IR: ν_{\max} = 3369 (br), 2912 (w), 2116 (m), 1728 (w), 1598 (w), 1451 (w), 1352 (m), 1255 (w), 1173 (s), 1060 (m), 971 (m), 811 (m), 769 (w), 689 (w), 662 (m), 550 (s).

ESI-HRMS: m/z : berechnet für C₂₆H₃₃N₃O₁₄NaS₂ [M+Na]⁺: 698.12962; gefunden: 698.12936.

((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-6-Azido-4,5-dihydroxy-3-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl 4-methylbenzolsulfonat (5.68**)**

(AW-VW-91)

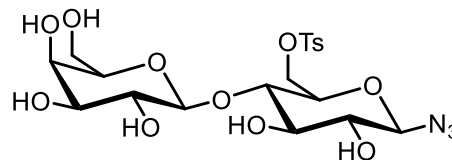


Gemäß **AAV 5.5** wurde **5.67** (100 mg, 0.27 mmol, 1 eq.) in abs. Pyridin (2 mL) gelöst und bei 0 °C mit *p*-TsCl (68.5 mg, 0.36 mmol, 1.32 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 24 h bei RT gerührt und erneut mit *p*-TsCl (68.5 mg, 0.36 mmol, 1.32 eq.) versetzt. Es wurde für weitere 24 h gerührt und das Produkt anschließend säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, DCM/MeOH = 30: 1 → 15:1).

Die NMR-spektroskopische Analyse zeigte keine Produktbildung.

((2R,3S,4R,5R,6R)-6-Azido-4,5-dihydroxy-3-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl 4-methylbenzolsulfonat (5.68)

(AW-VW-91)

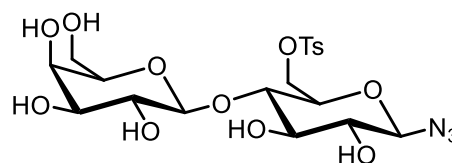


Gemäß **AAV 5.5** wurde **5.67** (100 mg, 0.27 mmol, 1 eq.) in abs. Pyridin (2 mL) gelöst und bei 0 °C mit *p*-TsCl (68.5 mg, 0.36 mmol, 1.32 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 24 h bei RT gerührt und erneut mit *p*-TsCl (68.5 mg, 0.36 mmol, 1.32 eq.) versetzt. Es wurde für weitere 24 h gerührt. Das Produkt wurde mittels präparativer HPLC versucht zu reinigen.

Die NMR-spektroskopische Analyse zeigte keine Produktbildung.

((2R,3S,4R,5R,6R)-6-Azido-4,5-dihydroxy-3-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl 4-methylbenzolsulfonat (5.68)

(AW-VW-91)

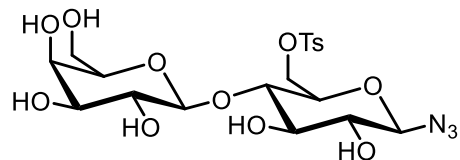


Gemäß **AAV 5.10** wurde **5.67** (100 mg, 0.27 mmol, 1 eq.) bei 0 °C in abs. Pyridin (2 mL) und abs. MeCN (2 mL) gelöst und mit DMAP (2.3 mg, 0.019 mmol, 0.07 eq.) und *p*-TsCl (67 mg, 0.35 mmol, 1.3 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 24 h bei RT gerührt und erneut mit *p*-TsCl (67 mg, 0.35 mmol, 1.3 eq.) versetzt und für weitere 24 h gerührt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, EtOAc + 10% MeOH).

Die NMR-spektroskopische Analyse zeigte keine Produktbildung.

((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-6-Azido-4,5-dihydroxy-3-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl 4-methylbenzolsulfonat (5.68)

(AW-VW-99a)

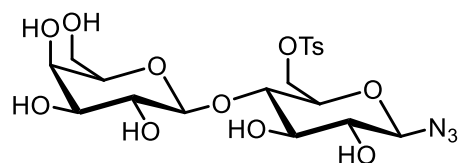


Es wurde **5.67** (100 mg, 0.27 mmol, 1 eq.) in 0.4 M NaOH (20 mL) gelöst und auf 5 °C gekühlt. Nach Zugabe von *p*-TsCl (301 mg, 1.58 mmol, 5.8 eq.) wurde die Lösung unter Eiskühlung für 1 h gerührt. Es wurde filtriert, das Filtrat mit konz. HCl (6 mL) angesäuert und die Lösung wurde erneut für 1 h unter Eiskühlung gerührt. Der Niederschlag wurde filtriert und in H₂O umkristallisiert.

Die NMR-spektroskopische Analyse zeigte keine Produktbildung.

((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-6-Azido-4,5-dihydroxy-3-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl 4-methylbenzolsulfonat (5.68)

(AW-VW-99b)

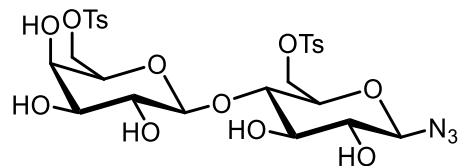


Es wurde **5.67** (100 mg, 0.27 mmol, 1 eq.) in 0.4 M NaOH (20 mL) gelöst und auf 5 °C gekühlt. Nach Zugabe von *p*-TsCl (301 mg, 1.58 mmol, 5.8 eq.) wurde die Lösung unter Eiskühlung für 24 h gerührt. Es wurde filtriert, das Filtrat mit konz. HCl (6 mL) angesäuert und die Lösung wurde für 1 h unter Eiskühlung gerührt. Der Niederschlag wurde filtriert und in H₂O umkristallisiert.

Die NMR-spektroskopische Analyse zeigte keine Produktbildung.

((2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((2R,3S,4R,5R,6R)-6-Azido-4,5-dihydroxy-2-((tosyloxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl 4-methylbenzolsulfonat (5.69)

(AW-VW-110a/b)



Gemäß **AAV 5.11** wurde in je zwei parallelen Ansätzen **5.67** (100 mg, 0.27 mmol, 1 eq.) in abs. Pyridin (2.3 mL) gelöst und die Lösung wurde auf -20 °C gekühlt. Es wurden ZnBr₂ (243 mg, 1.04 mmol, 4 eq.) und *p*-TsCl (257 mg, 1.35 mmol, 5 eq.) zugegeben und die Lösung wurde für 1 h bei -20 °C gerührt. Die beiden Ansätze wurden vereinigt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, EtOAc) wurde **5.69** (121.3 mg, 0.18 mmol, 33%) als weißes Pulver erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.83 – 7.76 (m, 4 H, Ar-H), 7.49 – 7.45 (m, 4 H, Ar-H), 5.82 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 5.16 (d, *J* = 3.8 Hz, 1 H), 4.96 (d, *J* = 4.7 Hz, 1 H), 4.82 (d, *J* = 4.7 Hz, 1 H), 4.59 – 4.55 (m, 2 H), 4.46 (d, *J* = 9.9 Hz, 1 H), 4.20 – 4.10 (m, 3 H), 3.91 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 3.76 – 3.72 (m, 2 H), 3.30 – 3.23 (m, 3 H), 3.04 – 3.01 (m, 1 H).

OH-Gruppen nicht detektiert.

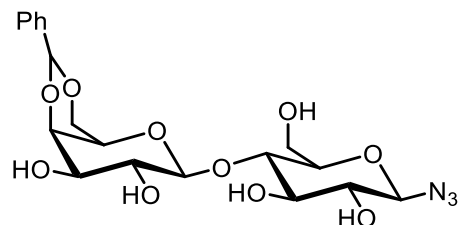
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 145.2, 144.9, 132.3, 131.8 (4s, Ar), 130.3, 130.1, 127.9, 127.7 (4d, Ar), 102.8 (d, CHO), 89.2 (d, CHN₃), 78.5, 74.0, 73.3, 72.6, 72.4, 72.2 (6d, CH), 69.9 (t, CH₂OTs) 69.8 (d, CH), 69.2 (t, CH₂OTs), 68.0 (d, CH), 21.2 (q, Ar-CH₃).

IR: ν_{max} = 3369 (br), 2912 (w), 2116 (m), 1728 (w), 1598 (w), 1451 (w), 1352 (m), 1255 (w), 1173 (s), 1060 (m), 971 (m), 811 (m), 769 (w), 689 (w), 662 (m), 550 (s).

ESI-HRMS: m/z: berechnet für C₂₆H₃₃N₃O₁₄NaS₂ [M+Na]⁺: 698.12962; gefunden: 698.12936.

(4*aR*,6*S*,7*R*,8*R*,8*aR*)-6-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-6-Azido-4,5-dihydroxy-2-(hydroxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)oxy)-2-phenylhexahydropyrano[3,2-*d*][1,3]dioxine-7,8-diol (5.71)

(AW-VW-107)

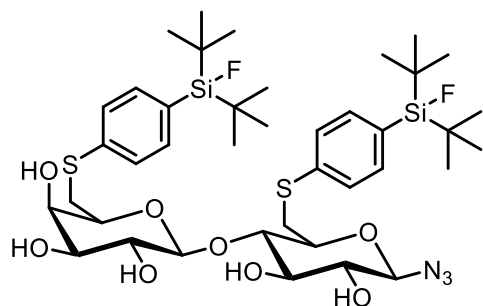


Benzaldehyddimethylacetal (0.06 mL, 0.4 mmol, 1.5 eq.) wurde mit CSA auf einen pH-Wert von 3 angesäuert und zu einer Lösung aus **5.67** (100 mg, 0.27 mmol, 1 eq.) in abs. MeCN (2 mL) gegeben. Es wurde für 2 h bei 40 °C gerührt und erneut mit Benzaldehyddimethylacetal (0.12 mL, 0.8 mmol, 3 eq.) versetzt. Nach weiteren 2 h wurde abermals Benzaldehyddimethylacetal (0.12 mL, 0.8 mmol, 3 eq.) zugegeben und weitere 2 d bei 40 °C gerührt. Es wurde Pyridin (3 mL) zugegeben und das Lösungsmittel im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in MeOH gelöst und das Produkt in EtOAc ausgefällt. Der erhaltene Feststoff wurde filtriert und im Vakuum getrocknet.

Die NMR-spektroskopische Analyse zeigte keine Produktbildung.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-6-Azido-2-(((4-(di-*tert*-butylfluorosilyl)phenyl)thio)methyl)-4,5-dihydroxytetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)oxy)-6-(((4-(di-*tert*-butylfluorsilyl)phenyl)thio)methyl)-tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol (5.72)

(AW-VW-112)



Gemäß **AAV 5.9** wurde 4-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)benzothiol (115 mg, 0.43 mmol, 2.4 eq.) in abs. DMSO (1 mL) gelöst und mit KO^tBu (48 mg, 0.43 mmol, 2.4 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 30 min bei 50 °C gerührt und anschließend mit **5.69** (119 mg, 0.18 mmol, 1 eq.) gelöst in abs. DMSO (1 mL) versetzt und für weitere 2 d bei 50 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, EtOAc → EtOAc/MeOH = 15:1) wurde **5.72** (44.4 mg, 0.05 mmol, 29%) als weißes Pulver erhalten.

R_f (EtOAc/MeOH = 5:1): 0.83.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.49 – 7.44 (m, 4H, Ar-H), 7.39 – 7.33 (m, 4 H, Ar-H), 5.75 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 5.33 (d, J = 5 Hz, 1 H), 4.93 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.88 (d, J = 5 Hz, 1 H), 4.70 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 4.59 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.36 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 3.80 – 3.71 (m, 3 H), 3.65 (t, J = 6.7 Hz, 1 H), 3.45 – 3.41 (m, 3 H), 3.23 – 3.11 (m, 3 H), 1.01 – 1.00 (m, 36 H).

¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-d₆): δ = 139.5, 139.0 (2s, Ar), 134.1 (d, J = 4.1 Hz, Ar), 134.0 (d, J = 3.9 Hz, Ar), 128.8 (s, J = 13.8 Hz, Ar), 128.3 (s, J = 13.8 Hz, Ar), 126.2, 125.9 (2d, Ar), 103.2 (d, CHO), 89.4 (d, CHN₃), 81.4, 75.4, 74.0, 73.3 (4d, CH), 73.1 (d, J = 7.4 Hz, CH), 70.1, 69.2 (2d, CH), 32.4 (t, CH₂S), 32.2 (t, CH₂S), 28.0 (q, J = 6.1 Hz, C(CH₃)₃), 27.0 (q, C(CH₃)₃), 19.8 (s, C(CH₃)₃), 19.7 (s, C(CH₃)₃).

¹⁹F-NMR (565 MHz, DMSO-d₆): δ = -187.4 (J = 297.5 Hz).

²⁹Si-NMR (119 MHz, DMSO-d₆): δ = 15.6 (J = 297.5 Hz).

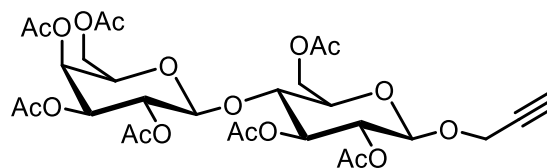
IR: ν_{max} = 3371 (br), 2935 (w), 2860 (w), 2117 (w), 1582 (w), 1470 (w), 1366 (w), 1249 (w), 1054 (m), 936 (w), 816 (m), 741 (w), 646 (m), 600 (m), 505 (w) cm⁻¹.

ESI-HRMS: m/z: berechnet für C₄₀H₆₄N₃O₈F₂S₂Si₂ [M+H]⁺: 872.36359; gefunden: 872.36441.

m/z: berechnet für C₄₀H₆₃N₃O₈F₂S₂Si₂Na [M+Na]⁺: 894.34554; gefunden: 894.34621.

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(Acetoxymethyl)-6-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4,5-diacetoxy-2-(acetoxymethyl)-6-(prop-2-in-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyltriacetat (5.73)

(AW-VW-89)



Gemäß **AAV 5.6** wurde **5.64** (2 g, 2.95 mmol, 1 eq.) in abs. MeCN (20 mL) gelöst und bei 0 °C mit BF₃·OEt₂ (1.12 mL, 48% in Et₂O, 5.89 mmol, 2 eq.) und Propargylalkohol (0.34 mL, 5.89 mmol, 2 eq.) versetzt. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc = 2:1) wurde **5.73** (1.43 g, 2.17 mmol, 74%) als gelber Feststoff erhalten.

R_f (DCM/MeOH = 3:1): 0.78.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 5.30 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 5.18 (t, J = 9.3 Hz, 1 H), 5.05 (dd, J₁ = 10.2 Hz, J₂ = 8 Hz, 1 H), 4.93 – 4.90 (m, 1 H), 4.88 – 4.84 (m, 1 H), 4.70 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 4.46 (d, J = 8 Hz, 2 H),

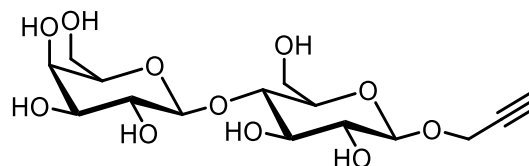
4.29 (d, $J = 2.2$ Hz, 2 H), 4.09 – 4.02 (m, 4 H), 3.86 – 3.83 (m, 1 H), 3.77 (t, $J = 9.4$ Hz, 1 H), 3.61 – 3.59 (m, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 2.01 – 1.99 (m, 12 H), 1.91 (s, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.9, 170.2, 170.0, 169.9, 169.6, 169.5, 168.9$ (7s, C=O), 100.8 (d, CHO), 97.7 (d, CHOCH_2), 78.0 (s, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 76.0 (d, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 75.4, 72.6, 72.5, 71.1, 70.8, 70.5, 68.9, 66.5 (8d), 61.7, 60.7 (2t, CH_2OAc), 55.7 (t, CHOCH_2), 20.9, 20.8, 20.7, 20.6, 20.5, 20.4, 20.3 (7q, $\text{O}=\text{CCH}_3$).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[224]

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,6R)-4,5-Dihydroxy-2-(hydroxymethyl)-6-(prop-2-in-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (5.74)

(AW-VW-92)



Gemäß **AAV 5.8** wurde **5.73** (1.43 g, 2.12 mmol, 1 eq.) in abs. MeOH (4 mL) gelöst und mit NaOMe (0.68 mL, 0.5 M in MeOH, 0.34 mmol, 0.16 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 3 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde **5.74** (648 mg, 1.71 mmol, 80%) als gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Methanol- d_4): $\delta = 4.51$ (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 4.42 (d, $J = 5.3$ Hz, 2 H), 4.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 3.92 – 3.90 (m, 1 H), 3.86 – 3.76 (m, 4 H), 3.71 – 3.68 (m, 1 H), 3.60 – 3.54 (m, 4 H), 3.50 – 3.47 (m, 1 H), 3.43 – 3.40 (m, 1 H), 3.27 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1 H).

OH-Gruppen nicht detektiert.

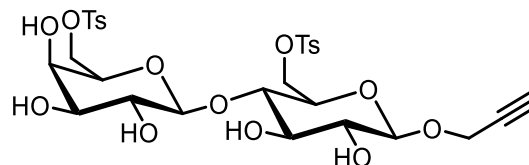
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Methanol- d_4): $\delta = 105.2$ (d, CHO), 102.0 (d, CHOCH_2), 80.5 (d, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 77.2, 76.7, 76.5, 74.9, 74.6, 72.7, 70.4 (7d), 62.6, 61.9 (2t, CH_2OH), 56.7 (t, CHOCH_2).

Die spektroskopischen Angaben stimmen mit der Literatur überein.^[224]

^[224] M. Abellán Flos, M. I. García Moreno, C. Ortiz Mellet, J. M. García Fernández, J.-F. Nierengarten, S. P. Vincent, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 11450 – 11460.

((2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((2R,3S,4R,5R,6R)-4,5-Dihydroxy-6-(prop-2-yn-1-yloxy)-2-((tosyloxy)methyl)-tetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl 4-methylbenzolsulfonat (5.75)

(AW-VW-114)



Gemäß **AAV 5.11** wurde **5.74** (190 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) in abs. Pyridin (4 mL) gelöst und die Lösung wurde auf -20 °C gekühlt. Es wurden ZnBr₂ (451 mg, 2 mmol, 4 eq.) und *p*-TsCl (477 mg, 2.5 mmol, 5 eq.) zugegeben und die Lösung wurde für 1 h bei -20 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, EtOAc) wurde **5.75** (89.1 mg, 0.13 mmol, 26%) als weißes Pulver erhalten.

R_f (EtOAc/MeOH = 19:1): 0.50.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.84 – 7.77 (m, 4 H, Ar-H), 7.50 – 7.46 (m, 4 H, Ar-H), 5.46 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 5.16 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H), 4.96 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 4.82 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H), 4.54 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 4.47 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 4.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 4.23 – 4.07 (m, 5 H), 4.02 (t, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 3.91 (dd, *J*₁ = 9.9 Hz, *J*₂ = 8.5 Hz, 1 H), 3.78 – 3.76 (m, 1 H), 3.59 – 3.51 (m, 3 H), 3.27 – 3.24 (m, 3 H), 3.04 – 2.99 (m, 1 H), 2.43 (s, 6 H, Ar-CH₃).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 145.1, 144.8, 132.5, 131.8 (4s, Ar), 130.3, 130.1, 127.9, 127.7 (4d, Ar), 102.7 (d, CHO), 100.3 (d, CHOCH₂), 79.6 (s, C≡CH), 77.6 (d, C≡CH), 74.0, 72.6, 72.5, 72.2, 71.4, 69.8, 69.4, 68.0 (8d), 62.3 (t, CH₂OTs), 55.0 (t, CHOCH₂), 21.2 (q, Ar-CH₃).

IR: ν_{max} = 3334 (br), 2912 (w), 1728 (w), 1598 (w), 1451 (w), 1352 (m), 1173 (s), 1122 (w), 1049 (m), 1019 (m), 971 (s), 931 (w), 836 (w), 813 (m), 769 (w), 691 (w), 661 (m), 551 (s) cm⁻¹.

ESI-HRMS: m/z: berechnet für C₂₉H₃₇O₁₅S₂ [M+H]⁺: 689.15684; gefunden: 689.15712.

m/z: berechnet für C₂₉H₃₆O₁₅S₂Na [M+Na]⁺: 711.13878; gefunden: 711.13857.

Kapitel 6

Zusammenfassung

Synthese und Anwendung Kohlenhydrat-basierter NHC-Gold-Komplexe

Im Hinblick auf die Nachhaltigkeit organischer Synthesen ist es von Interesse, Katalysatoren zu entwickeln, die sich leicht von den Produkten abtrennen und wiederverwenden lassen. Deshalb wird im Bereich der Katalyse seit einigen Jahren an der Entwicklung wiederverwendbarer Katalysatoren, basierend auf nachwachsenden Rohstoffen, welche Reaktionen in Wasser als Lösungsmittel erlauben, geforscht. In diesem Bereich sind besonders die Kohlenhydrate als nachwachsende Rohstoffe von Interesse, da sie eine hohe strukturelle Vielfalt aufweisen, in der Natur enantiomerenrein vorkommen, leicht kommerziell erhältlich sind und eine hohe Wasserlöslichkeit besitzen. Dabei eignen sich vor allem Katalysatoren mit Liganden auf Basis von *N*-heterocyclischen Carbenen für die nachhaltige Katalyse, da diese leicht mit hydrophilen Gruppen, wie beispielsweise Kohlenhydraten, verknüpft werden können und auf Grund ihrer elektronischen Eigenschaften in der Lage sind, das Metallzentrum im wässrigen Medium zu stabilisieren.

In dieser Arbeit sollten daher wasserlösliche NHC-Gold-Komplexe auf Basis der α -D-Glucose synthetisiert werden. Anschließend sollten die dargestellten Komplexe auf ihre katalytische Aktivität in organischen Lösungsmitteln und in Wasser untersucht werden.

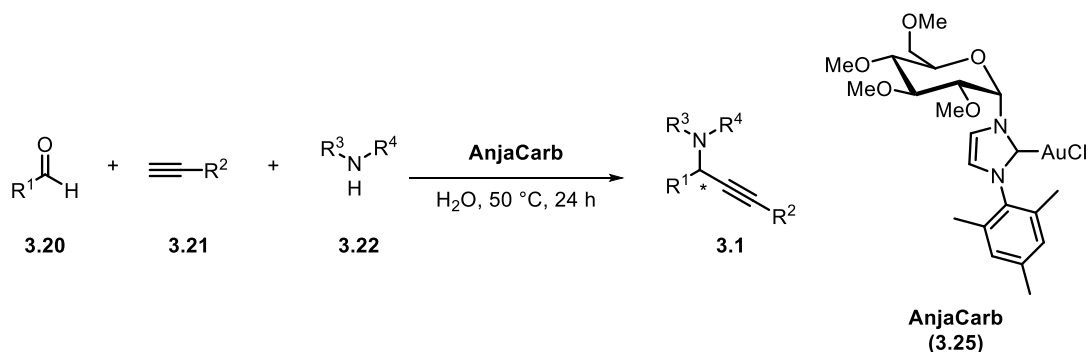
Darstellung Kohlenhydrat-basierter ^{19}F -SiFA-Verbindungen

Der Einsatz von Kohlenhydraten ist nicht nur im Bereich der Übergangsmetall-Katalyse von Interesse, um die Hydrophilie organischer Verbindungen zu erhöhen. Auch in der radiopharmazeutischen Chemie finden Kohlenhydrate vermehrt Anwendung. So zählt die 2-Desoxy-2- ^{18}F fluor-D-Glucose mittlerweile zu einem der am häufigsten eingesetzten Tracermolekülen in der klinischen Positronen-Emissions-Tomographie und wird in der Tumordiagnostik eingesetzt. Da jedoch besonders im Bereich der ^{18}F -Markierung von Tracermolekülen mit klassischen Methoden häufig nur schlechte radiochemische Ausbeuten erhalten werden, ist die Entwicklung effizienter Markierungsmethoden nötig. Einen wichtigen Beitrag auf diesem Gebiet lieferten *Schirrmacher et al.* durch die Entwicklung einer Isotopenaustausch-Methode zur Darstellung von Silicium-basierten Fluorid-Akzeptoren (SiFA-Verbindungen). Es zeigte sich jedoch, dass die entwickelten ^{18}F -SiFA-Verbindungen eine zu hohe Lipophilie für den Einsatz in der Positronen-Emissions-Tomographie aufweisen, weshalb die Modifikation mit hydrophoben Auxilliaren nötig war. Hierbei eignen sich besonders Kohlenhydrate auf Grund ihrer sehr hohen Hydrophilie als Auxilliare für die lipophilen ^{18}F -SiFA-Verbindungen.

N-heterocyclischen Carbenvorläufer über eine von *Kotschy et al.*^[58] vorgestellte Methode darzustellen, welche jedoch nicht zielführend war. Auch die anschließend angestrebte Synthesestrategie nach einer Methode zur Darstellung von Imidazolium-Salzen von *Gilbertson et al.*^[105] führte nicht zu dem gewünschten Ergebnis. Im Anschluss wurde eine zweite von *Kotschy et al.*^[58] vorgestellte Methode zur Darstellung gesättigter Imidazolium-Salze eingesetzt, um doch noch den gewünschten *N*-heterocyclischen Carbenvorläufer zu erhalten. Auch hierbei konnte das gewünschte Produkt jedoch nicht erhalten werden. Da die Syntheseroute jedoch sehr vielversprechend erschien, sollte diese in Zukunft weiter verfolgt und optimiert werden. In dieser Arbeit wurde auf weitere Versuche zur Synthese des gesättigten NHC-Gold-Komplexes verzichtet und es wurde sich auf die Anwendung des ungesättigten Komplexes in der organischen Synthese konzentriert.

Kapitel 3 – Synthese von Propargylaminen durch Gold-katalysierte A³-Kupplung von Aldehyden, Alkinen und Alkinen

Die in Kapitel 3 beschriebene Synthese von Propargylaminen durch eine Gold-katalysierte A³-Kupplung von Aldehyden, Alkinen und Alkinen diente dazu, die katalytische Aktivität des in Kapitel 2 dargestellten ungesättigten NHC-Gold-Komplexes **AnjaCarb** in Wasser zu untersuchen (Schema 6.1).



Schema 6.1: Allgemeine Reaktionsgleichung zur Synthese von Propargylaminen.

Zudem diente dieses Projekt dazu, die Wiederverwendbarkeit des Katalysators und die Möglichkeit einer enantioselektiven Synthese zu untersuchen. Zunächst wurden einige Optimierungsreaktionen durchgeführt, um die in der Literatur^[140] beschriebenen Reaktionsbedingungen an den in dieser Arbeit synthetisierten Katalysator anzupassen, wobei vor allem die eingesetzten Äquivalente an Edukt und die Reaktionstemperatur optimiert wurden. Es zeigte sich, dass der in dieser Arbeit synthetisierte NHC-Gold-Komplex unter den optimierten Reaktionsbedingungen weitaus bessere Ergebnisse liefert als andere Gold(I)- und Gold(III)-Komplexe. Es wurden anschließend verschiedene Propargylamine

unter Einsatz einer Vielzahl unterschiedlicher Aldehyde, Alkine und Amine dargestellt. Hierbei zeigte sich, dass besonders unter Einsatz aromatischer Aldehyde, welche elektronenziehende Substituenten tragen, die entsprechenden Propargylamine in sehr guten Ausbeuten von bis zu 99% erhalten werden können.

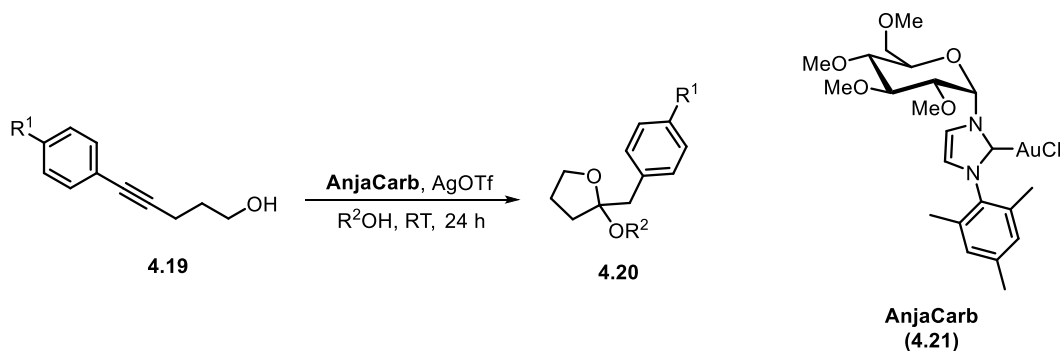
Die durchgeführten Untersuchungen zum Katalysatorrecycling zeigten, dass zwar mit der Zeit ein Abfall der Reaktivität des Katalysators beobachtet wird, trotzdem jedoch noch sehr gute Produktausbeuten auch nach mehreren Katalysezyklen erhalten werden können.

Bei den durchgeführten Versuchen zur enantioselektiven Synthese unter Verwendung des Katalysators **AnjaCarb** zeigte sich, dass sich ein Racemat bildet und somit eine enantioselektive Synthese mit diesem Gold-Katalysator nicht möglich ist.

Es konnte gezeigt werden, dass der in dieser Arbeit synthetisierte NHC-Gold-Komplex eine hohe katalytische Aktivität in Wasser aufweist und auch ein Recycling des Katalysators möglich ist, was besonders in Bezug auf die nachhaltige Katalyse von Interesse ist.

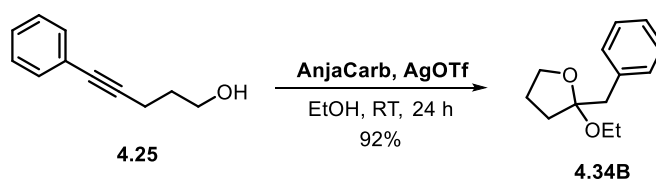
Kapitel 4 – Studien zur Tandem-Cycloisomerisierung-Hydroalkoxylierung von Bis-Homopropargylalkoholen

Zur Untersuchung der katalytischen Aktivität des in Kapitel 2 dargestellten Katalysators **AnjaCarb** wurde die Tandem-Cycloisomerisierung-Hydroalkoxylierung von Bis-Homopropargylalkoholen zur Darstellung von Tetrahydrofuranylethern nach *Krause* und *Belting*^[167] genutzt. Hierbei wurden zunächst verschiedene Pent-4-in-1-ol-Derivate durch eine *Sonogashira*-Kupplung dargestellt und anschließend in der Tandem-Cycloisomerisierung-Hydroalkoxylierung umgesetzt (Schema 6.2).



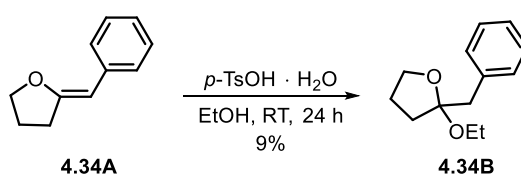
Schema 6.2: Allgemeine Reaktionsgleichung zur Tandem-Cycloisomerisierung-Hydroalkoxylierung von Bis-Homopropargylalkoholen.

Schon bei Voruntersuchungen unter Verwendung von Ph_3PAuCl als Katalysator zeigte sich, dass der zweite Reaktionsschritt, die Hydroalkoxylierung, langsam abläuft und es zur Ausbildung von Produktgemischen aus dem entsprechenden Tetrahydrofuran und dem gewünschten Tetrahydrofuranylether kommt. Es wurden daraufhin verschiedene Pent-4-in-1-ol-Derivate unter Verwendung von Ph_3PAuCl als Katalysator in dieser Reaktion umgesetzt, wobei es stets zur Ausbildung von Produktgemischen kam. Im Anschluss daran wurde die Reaktion unter Verwendung von **AnjaCarb** als Gold-Katalysator durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass außer in einem Fall ausschließlich die gewünschten Tetrahydrofuranylether gebildet werden. Dies ließ darauf schließen, dass der Gold-Komplex auch den zweiten Reaktionszyclus katalysiert und dieser nicht wie zuvor angenommen^[167] rein Säure-katalysiert ist. Um diese Theorie zu bestätigen wurden Untersuchungen zur Reaktion ohne Zusatz einer *Brønstedt*-Säure durchgeführt (Schema 6.3).



Schema 6.3: Gold-katalysierte Tandem-Cycloisomerisierung-Hydroalkoxylierung ohne Zusatz von *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat.

Es zeigte sich, dass auch ohne Säurezusatz das gewünschte Produkt erhalten werden konnte und es lediglich zu geringen Ausbeuteverlusten kam. Zudem zeigte sich, dass bei einer Durchführung der Reaktion in Einzelschritten die Hydroalkoxylierung des Furans unter Säure-Katalyse nur mit einer sehr schlechten Ausbeute von 9% verläuft (Schema 6.4).



Schema 6.4: Hydroalkoxylierung des Tetrahydrofurans **4.34A** mit *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat.

Dieser Ergebnisse geben Hinweise darauf, dass der Hydroalkoxylierungs-Schritt der Reaktion auch unter Gold-Katalyse ablaufen könnte. Es müssen jedoch noch weitere Studien durchgeführt werden, um den Einfluss des Gold-Katalysators in dieser Reaktion genauer zu untersuchen.

Weiterhin wurde der Einfluss des Silber-Additivs auf die Reaktion untersucht. Hierbei zeigte sich, dass die Reaktion auch ohne Zusatz eines Silber-Salzes abläuft, die Ausbeute mit 10% allerdings sehr gering ist. Die Gegenwart eines schwach koordinierenden Anions, welches durch den Silber-Zusatz erhalten wird, ist also nötig, um die Aktivität des Katalysators in dieser Reaktion zu steigern.

Daneben wurde noch ein Alkohol-Screening durchgeführt, bei dem verschiedene Alkohole als Nucleophil und Lösungsmittel eingesetzt wurden. Hierbei zeigte sich, dass besonders unter Einsatz sterisch anspruchsvoller Alkohole, wie *tert*-Butylalkohol, die Reaktion auf Stufe des Cycloisomerisierungsproduktes stoppt und nur das Tetrahydrofuran erhalten wird. Unter Einsatz unverzweigter Alkohole war es jedoch möglich, die gewünschten Tetrahydrofuranylether in guten bis sehr guten Ausbeuten darzustellen.

In diesem Kapitel konnte gezeigt werden, dass der in dieser Arbeit dargestellte NHC-Gold-Komplex **AnjaCarb** auch in organischen Lösungsmitteln eine hohe Reaktivität aufweist.

Kapitel 5 – Darstellung Kohlenhydrat-basierter ^{19}F -SiFA-Verbindungen

Im fünften Kapitel dieser Arbeit wurde die Synthese Kohlenhydrat-basierter ^{19}F -SiFA-Verbindungen vorgestellt. Dieses Projekt wurde in Kooperation mit der Arbeitsgruppe *Jurkschat* durchgeführt, welche die benötigten SiFA-Vorläufer zur Verfügung stellte. Das Ziel war es, durch die Kopplung der SiFA-Verbindung mit verschiedenen Kohlenhydraten ihre Hydrophilie zu erhöhen. Es wurden verschiedene ^{19}F -SiFA-Verbindungen auf Basis von Mono- und Disacchariden angestrebt, welche zusätzlich am anomeren Zentrum funktionalisiert werden sollte, um eine nachfolgende Kopplung an Biomoleküle durch eine 1,3-dipolare Cycloaddition zu gewährleisten (Abbildung 6.3).

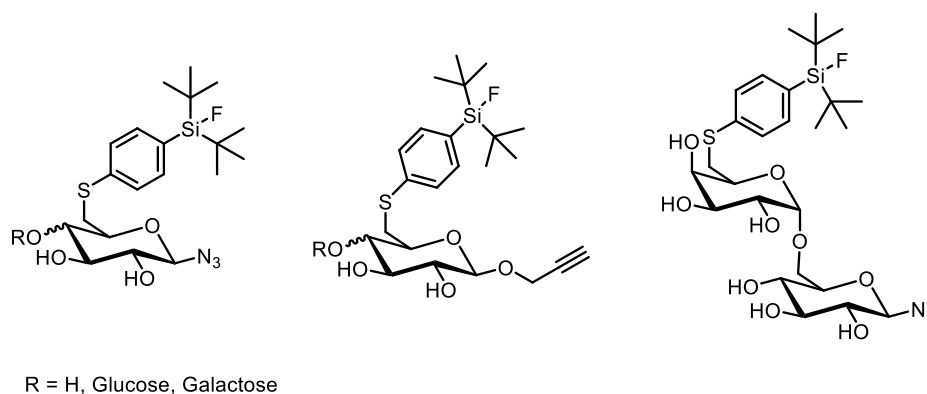


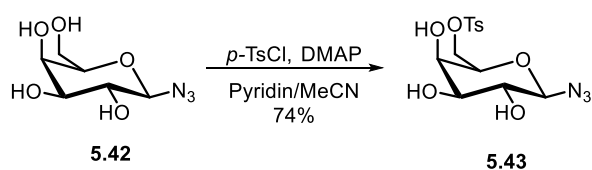
Abbildung 6.3: Angestrebte ^{19}F -SiFA-Verbindungen.

Die Funktionalisierung der Kohlenhydrate erfolgte hierbei als Azid und als Alkin. Die Verknüpfung an Biomoleküle und die ^{18}F -Markierung der ^{19}F -SiFA-Vorläufer sollte nach erfolgreicher Synthese durch die Arbeitsgruppe *Schirrmacher* durchgeführt werden.

Zunächst wurde versucht, die ^{19}F -SiFA-Verbindungen auf Basis der α -D-Glucose darzustellen. Hierzu wurden zunächst die tosylierten Vorläufer hergestellt, welche im Anschluss mit dem ^{19}F -SiFA-Baustein

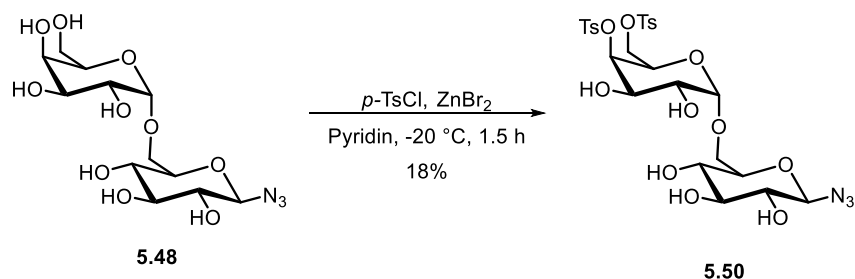
der Arbeitsgruppe *Jurkschat* verbunden wurden. Die Darstellung der gewünschten ^{19}F -SiFA-Verbindungen gelang hierbei mit Ausbeuten von 52% für das Alkynyl-funktionalisierte Glucose-Derivat und 74% für das Azido-funktionalisierte Glucose-Derivat. Es zeigte sich jedoch, dass die Hydrophilie des Zuckers nicht hoch genug war, um die Lipophilie des ^{19}F -SiFA-Bausteins auszugleichen, weshalb im Folgenden versucht wurde, die ^{19}F -SiFA-Verbindungen auf Basis von Disacchariden darzustellen.

Hierbei zeigte sich, dass die Darstellung der benötigten tosylierten Vorläufer besonders an Disacchariden, welche ihre primäre Hydroxyfunktion an einem Galactose-Fragment tragen, nur sehr schwer durchzuführen ist. Deshalb wurden zunächst einige Studien zur Tosylierung der α -D-Galactose durchgeführt, um die optimalen Reaktionsbedingungen zu ermitteln (Schema 6.5).



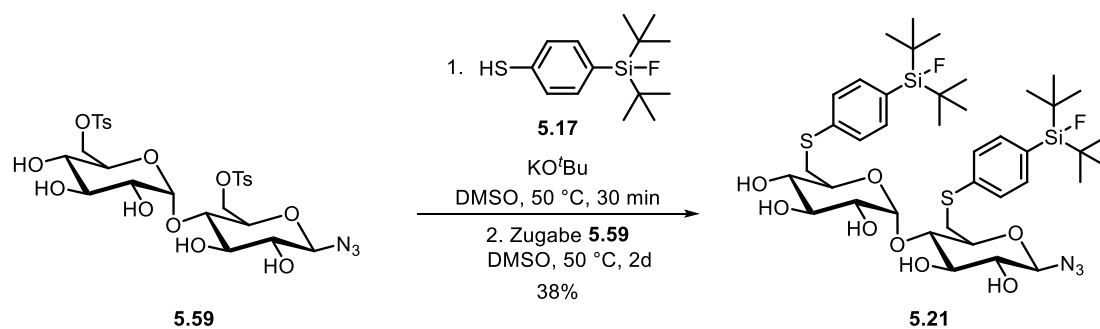
Schema 6.5: Synthese des monotosylierten α -D-Galactose-Derivats **5.43** unter den optimierten Reaktionsbedingungen.

Bei der Durchführung der Reaktion unter den optimierten Reaktionsbedingungen unter Verwendung des Disaccharids α -D-Melibiose zeigte sich jedoch, dass das tosylierte Produkt nicht erhalten werden konnte. Es wurden erneut Studien zur Tosylierung, diesmal direkt an dem Disaccharid durchgeführt, wobei es jedoch nur möglich war, das zweifach tosylierte Produkt **5.50** zu erhalten (Schema 6.6).



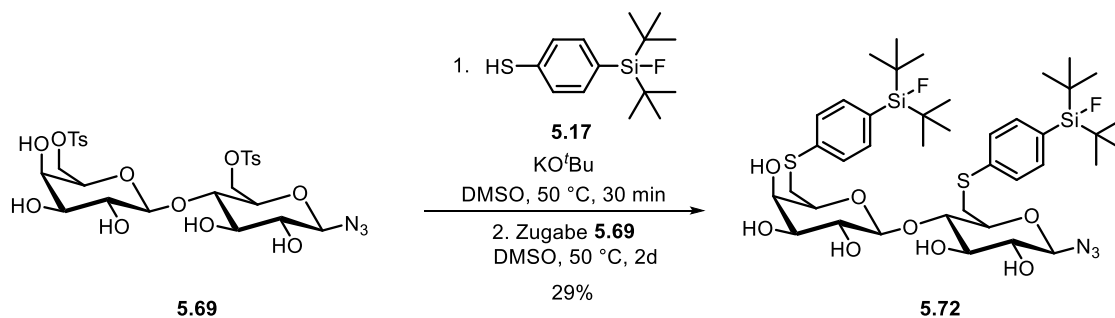
Schema 6.6: Synthese des doppelt Tosylierten α -D-Melibiose-Derivats **5.50**.

Es wurde dann im Anschluss versucht, ein zweifach tosyliertes Disaccharid auf Basis der α -D-Maltose, einem 1,4-verknüpften Disaccharid zu erzeugen und somit auch das Produkt mit zwei SiFA-Bausteinen zu erhalten. Hierbei gelang jedoch nur die Synthese der Azido-funktionalisierten ^{19}F -SiFA-Verbindung **5.21** mit einer moderaten Ausbeute von 38% (Schema 6.7).



Schema 6.7: Synthese der α -D-Maltose-basierten ^{19}F -SiFA-Verbindung **5.21**.

Da sich in diesem Projekt zeigte, dass es bei Galactose-Derivaten auf Grund der in axialer Position befindlichen Hydroxygruppe an C4 bzw. C4' zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen mit der primären Hydroxygruppe kommt, wodurch diese weniger reaktiv wird, wurde im Folgenden versucht, dies zur Synthese eines monotosylierten Disaccharids auszunutzen. Hierbei wurden verschiedene Versuche zur Monotosylierung von α -D-Lactose durchgeführt, welche jedoch lediglich das doppelt tosylierte Produkt lieferten. Auch dieses wurde im Folgenden zur entsprechenden ^{19}F -SiFA-Verbindung umgesetzt (Schema 6.8).



Schema 6.8: Synthese der α -D-Lactose-basierten ^{19}F -SiFA-Verbindung **5.72**.

Es zeigte sich, dass besonders die selektive Monotosylierung von Disacchariden eine große Herausforderung bei der Darstellung der gewünschten ^{19}F -SiFA-Verbindungen darstellt, weshalb besonders in diesem Bereich noch Optimierungsbedarf besteht. Trotzdem war es möglich, verschiedene ^{19}F -SiFA-Verbindungen auf Basis von Disacchariden herzustellen, welche zwei ^{19}F -SiFA-Bausteine tragen.