

Synthese und Reaktionen cryptochiraler Allene sowie die Herstellung fluorhaltiger Allene

DISSERTATION

zur Erlangung des Akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt der Fakultät für

Chemie und Chemische Biologie der Technischen Universität Dortmund

von

Martin Körner

aus Arnsberg-Neheim

Dortmund, 2019

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von November 2015 bis April 2019 am Lehrstuhl für Organische Chemie der Technischen Universität Dortmund unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Norbert Krause angefertigt.

Erstgutachter: Prof. Dr. Norbert Krause

Zweitgutachter: Prof. Dr. Martin Hiersemann

Eingereicht am: 13.12.2019

Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Krause für die Ermöglichung der Anfertigung meiner Promotionsarbeit in seinem Arbeitskreis bedanken. Ganz besonders möchte ich für das interessante Thema, die Betreuung und die anregenden Diskussionen danken.

Bei Herrn Prof. Dr. Martin Hiersemann möchte ich mich für die Übernahme des Koreferats meiner Arbeit bedanken.

Ebenfalls möchte ich mich bei der NMR-Abteilung unter der Leitung von Herrn Dr. Wolf Hiller für die zuverlässigen NMR-Messungen bedanken. Des Weiteren danke ich allen Damen und Herren, die die Spektren so schnell und zuverlässig aufgenommen haben. Mein Dank geht ebenfalls an Frau Stefanie Schulze für die zahlreichen HPLC Messungen. Darüber hinaus gilt es in diesem Zusammenhang Frau Sylvia Marzian, Frau Christiane Heitbrink, Herrn Michael Kubicki und Herrn Dr. Matthias Letzel zu erwähnen, die sich um die Messungen der hochaufgelösten Massen kümmerten. Ebenfalls sei den Mitarbeitern der Werkstätten für die vielen Reparaturen gedankt. Frau Silvia Lessing und Frau Kerstin Hammerschmidt-Assmann danke ich für die stets zügige und reibungslose Erledigung von organisatorischen Dingen.

Darüber hinaus möchte ich mich besonders bei allen aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern des Arbeitskreises von Herrn Prof. Dr. Krause für das gute Arbeitsklima und die gute Zusammenarbeit bedanken.

An dieser Stelle sei Johannes Rath, Maximilian Düser, Nicholas Jankowski, Linda Lempke, Anja Wiegand, Kim Alexander Vogt, Indre Versinskaite, Yang Zhang, Gen Onodera, Katrin Belger, Gürkan Eray Akpinar, Nanaji Arisetti, Justin Schieven, Monika Ballmann, Katharina Terhorst, Matthias Mawick, Bernd Wagner und Hülya Sak gedankt, die auf die eine oder andere Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Besonderes die persönlichen sowie fachlichen Gespräche haben den Laboralltag bereichert.

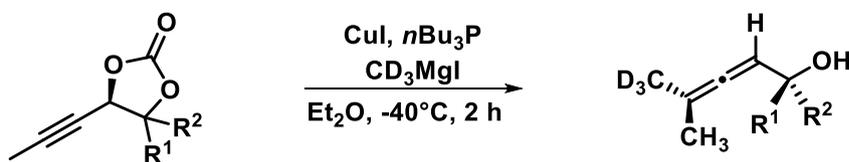
Bei meinen Praktikanten und Bachelor-Studenten Christian Böhm, Duygu Buga, Cemile Sirik, Busra Karka, Yasin Kuzu, Felix Langenohl und Justus Reitz möchte ich für die Unterstützung meinen Dank aussprechen.

Zuletzt möchte ich meiner Familie und damit den wichtigsten Menschen danken, die mich durch Ihre aufbauenden Worte uneingeschränkt unterstützt haben. Sie gaben mir den Halt alle Höhen und Tiefen des Studiums und der Promotion durchzustehen.

Kurzfassung

Die Verwendung von organometallischen Reagenzien für die Synthese von Allenen ist weit verbreitet und heutzutage sind viele Methoden für derartige Transformationen etabliert. Dazu zählt die S_N2' -Substitution, die eine gut untersuchte Reaktion für die Synthese von enantiomerenreinen Allenen darstellt. Sowohl die S_N2' -Substitution als auch die Cycloisomerisierung leisten einen vollständigen Chiralitätstransfer, sodass der Aufbau von Naturstoffen oder biologisch aktiven Stoffen möglich ist.

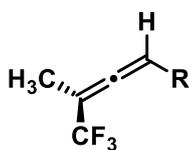
In dieser Arbeit wird die Verwendung eines deuterierten Grignard-Reagenz für die Herstellung von *cryptochiralen* Allenen ausgenutzt. Die daraus resultierenden Eigenschaften machen die Allene zu einem interessanten Gebiet in der Chemie. Der Gebrauch von deuterierten Reagenzien ist in der pharmazeutischen und medizinischen Chemie wichtig, da dieser beispielsweise zu Aufklärung von Strukturen und Mechanismen dient.



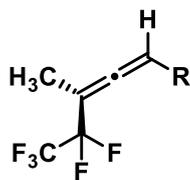
Propargylcarbonate

Cryptochirale Allene

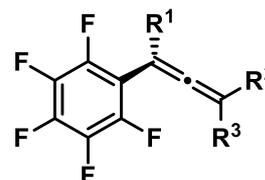
Darüber hinaus ist die Synthese von fluorierten Verbindungen ein wichtiger Bestandteil in vielen Bereichen der Industrie geworden. Ihre einzigartigen Eigenschaften eröffnen im Bereich der Grundlagenforschung den Aufbau von biologisch aktiven Molekülen. Daher war ein Ziel der vorliegenden Arbeit, sowohl trifluormethylierte als auch pentafluorethylierte bzw. pentafluorphenyl-substituierte Allene enantioselektiv herzustellen.



Trifluormethylierte Allene



Pentafluorethylierte Allene

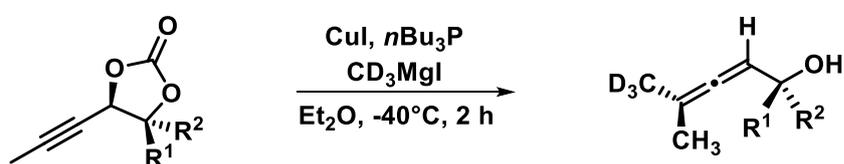


Pentafluorphenyl-substituierte Allene

Abstract

In modern organic chemistry allenes are not only a target for the synthesis of natural products, but also a very important intermediate for the syntheses of highly complex compounds. Allenes can be formed via different reaction pathways, but nowadays mostly organocopper compounds are used for the formation of this structural class. In this context one fundamental reaction type is the S_N2' -substitution, where propargylic electrophiles can be used for the stereoselective synthesis of allenes.

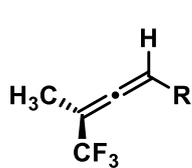
This work presents the use of deuterated Grignard reagents for the synthesis of *cryptochiral* allenes. Cryptochiral compounds arising from the replacement of hydrogen atoms by deuterium are of interest in organic chemistry and biochemistry. These chiral compounds have a non-measurable optical rotation.



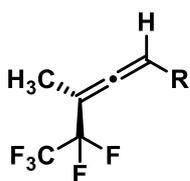
Propargylic Carbonates

Cryptochiral Allenes

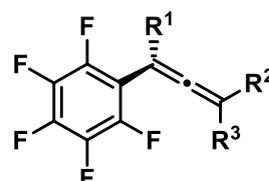
In addition, this work also focused on fluorinated compounds which have become important for many industrial applications. Their unique properties open up the construction of biologically active molecules in the field of general scientific studies. Therefore, the aim of this work was the enantioselective preparation of trifluoromethylated as well as pentafluorethylated and pentafluorophenyl-substituted allenes.



Trifluoromethylated Allenes



Pentafluorethylated Allenes



Pentafluorophenyl-substituted Allenes

Erläuterungen:

Im Text bezeichnen hochgestellte Ziffern in eckigen Klammern Literaturhinweise. Die im Experimentellen Teil verwendeten Kürzel MK... beziehen sich auf die Versuchsnummern im Laborjournal. Es wurden folgende Abkürzungen verwendet:

°C	Grad Celsius
Å	Ångström
AAV	Allgemeine Versuchsvorschrift
Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
Acc	Akzeptor
AD	Asymmetrische Dihydroxylierung
aq.	wässrig
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
bzw.	beziehungsweise
CH	Cyclohexan
CH ₃ Mgl	Methylmagnesiumiodid
CD ₃ Mgl	Methyl- <i>d</i> ₃ -magnesiumiodid
CuCl	Kupfer(I)-chlorid
d	Tage
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DET	Diethyltartrat
DIBAL- <i>H</i>	Diisobutylaluminiumhydrid
eq	Äquivalent(e)
ee	Enantiomerenüberschuss
Et	Ethyl
EtOAc	Ethylacetat
ESI	Elektrospray Ionisierung
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
h	Stunde
HPLC	High performance liquid chromatography

HRMS	High-resolution mass spectrometry
<i>HWE</i>	<i>Horner-Wadsworth-Emmons</i>
Hz	Hertz
<i>i</i> -Pr	Isopropyl
IR	Infrarot
kat.	katalytische Mengen
L	Liter
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MeLi	Methylithium
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min	Minute
mL	Milliliter
mmol	Millimol
nm	Nanometer
NaH	Natriumhydrid
NaCl	Natriumchlorid
NaHCO ₃	Natriumhydrogencarbonat
NMR	Nuclear magnetic resonance
NOE	Kern-Overhauser-Effekt
NOESY	NOE-Spektroskopie
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
RT	Raumtemperatur
σ	Sigma
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	2
1.1 Einführung in die Allenchemie	2
1.2 Allenische Naturstoffe	2
1.3 Darstellung von Allenen	4
1.4 Allene in der Goldkatalyse	7
1.5 Cryptochiralität	10
1.6 Fluor	13
1.7 Asymmetrische Synthese	17
1.7.1 KATSUKI-SHARPLESS-Epoxidierung	18
1.7.2 Kinetische Racematspaltung	19
1.7.3 SHARPLESS-Dihydroxylierung	20
1.7.4 CBS-Reduktion	21
2. Synthese <i>cryptochiraler</i> Allene	24
2.1 Motivation und Zielsetzung	24
2.2 Voruntersuchung zur Synthese <i>cryptochiraler</i> Allene	26
2.2.1 Synthese des racemischen <i>cryptochiralen</i> Allens	27
2.2.2 Synthese des enantiomerenangereicherten Allens	28
2.3 Synthese der <i>cryptochiralen</i> Allene	29
2.4 Synthese der <i>cryptochiralen</i> Allene Typ I bis III	37
2.5 Zusammenfassung und Ausblick	43
2.6 Experimenteller Teil	45
2.6.1 Vorbemerkungen	45
2.6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften	48
2.6.3 Synthesevorschriften	50
3. Herstellung fluorhaltiger Allene	70
3.1 Motivation und Zielsetzung	70
3.2. Synthese trifluormethylierter α -Hydroxyallene	77
3.3. Synthese trifluormethylierter Allene	79
3.3.1 Synthese trifluormethylierter Propargylalkohole	79
3.3.2 Synthese trifluormethylierter Propargylacetate	80
3.3.3 Synthese trifluormethylierter Allene	81
3.4 Stereoselektive Synthese trifluormethylierter Allene	83
3.4.1 Stereoselektive Synthese trifluormethylierter Alkohole	83
3.4.2 Kinetische Racematspaltung	84
3.4.3 Stereoselektive Synthese trifluormethylierter Propargylacetate	85

3.4.4 Stereoselektive Synthese trifluormethylierter Allene	86
3.5. Synthese pentafluorethylierter Allene	87
3.5.1 Synthese pentafluorethylierter Propargylalkohole	87
3.5.2 Synthese pentafluorethylierter Propargylacetate.....	87
3.5.3 Synthese pentafluorethylierter Allene	88
3.6 Stereoselektive Synthese pentafluorethylierter Allene	89
3.6.1 Stereoselektive Synthese pentafluorethylierter Propargylalkoholen	89
3.6.2 Stereoselektive Synthese pentafluorethylierter Propargylacetate	90
3.6.3 Stereoselektive Synthese pentafluorethylierter Allene	90
3.7 Synthese Pentafluorphenyl-substituierter Allene.....	91
3.8 Versuche zur Synthese des Pentafluorphenylacetylen	94
3.9 Synthese eines Pentafluorphenylallens	95
3.10 Stereoselektive Synthese des Pentafluorphenylallens	97
3.11 Zusammenfassung und Ausblick	99
3.12 Experimenteller Teil	102
3.12.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften	102
3.12.2 Synthesevorschriften	104
4. Resümee.....	138

Kapitel 1

Einleitung

1. Einleitung

1.1 Einführung in die Allenchemie

In der organischen Synthesechemie sind Allene zu einem wertvollen Baustein durch ihr einzigartiges Strukturelement geworden.^[1] Sie sind Verbindungen, die sich durch zwei aufeinanderfolgende Doppelbindungen auszeichnen. Während das zentrale C-Atom sp -hybridisiert ist, weisen die randständigen C-Atome eine sp^2 -Hybridisierung auf. Dadurch wird dem Strukturmotiv eine lineare Anordnung gegeben, wobei die Substituenten in einem Winkel von 90° zueinander gedreht sind.^[2] Es wird von axialer Chiralität gesprochen, sobald an den randständigen C-Atomen mindestens zwei unterschiedliche Substituenten gebunden sind (Abbildung 1.1).

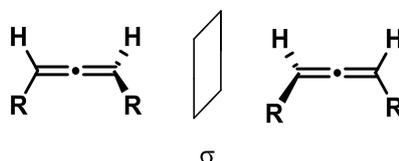


Abbildung 1.1: Enantiomerenpaar eines axial chiralen Allens.^[3]

Die korrekte Strukturvorhersage durch VAN'T HOFF 1874-75 sorgte für große Skepsis und führte lange Zeit zu einer geringen Beachtung von Allenen.^[4] BURTON und PECHMANN wollten 1887 die Nichtexistenz beschreiben. Schließlich konnten etwa 70 Jahre später mithilfe der IR- und Raman-Spektroskopie die allenischen Strukturen nachgewiesen werden.^[5]

1.2 Allenische Naturstoffe

Bereits 2004 waren 146 Naturstoffe mit Allenstruktur bekannt, die in lineare Allene, allenische Carotinoide und Terpenoide sowie Bromallene unterteilt werden können.^[6] Eines der bekanntesten Beispiele ist das Heuschrecken-Keton **1.1**, das aus dem Abwehrsekret einer Heuschrecke der Gattung ROMALEA MICROPTERA isoliert wurde (Abbildung 1.2).^[7] Das zu den Carotinoiden zugehörige Heuschrecken-Keton **1.1** liegt in der Natur auch in glycosidischer Form vor und findet in der asiatischen Volksmedizin Anwendung bei Fieber, Schmerzen oder Magenverstimmungen.^[8] Des Weiteren sind auch der allenische Pilzmetabolit

[1] *Modern Allene Chemistry*. Eds.: N. Krause, A. S. K. Hashmi, Wiley-VCH: Weinheim, **2004**.

[2] D. J. Pasto, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2805–2827.

[3] M. Ogasawara, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 259–271.

[4] *La Chimie dans l'Espace*. J. H. van't Hoff, Bazendijk, Rotterdam, **1875**.

[5] a) B. S. Burton, H. V. Pechmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 145–149; b) E. R. H. Jones, G. H. Mansfield, M. L. H. Whiting, *J. Chem. Soc.* **1954**, 3208–3212.

[6] a) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1216–1236; b) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196–1216.

[7] J. Meinwald, K. Erickson, M. Hartshorn, Y.C. Meinwald, T. Eisner, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2959–2962.

[8] Y. Shiraga, K. Okano, T. Akira, C. Fukaya, K. Yokoyama, S. Tanaka, H. Fukui, M. Tabata, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4703–4711.

Mycomycin **1.2**^[9] sowie das ebenfalls lineare Allen Marasin **1.3**^[10] zu erwähnen, die antibiotische Wirkungen aufweisen.

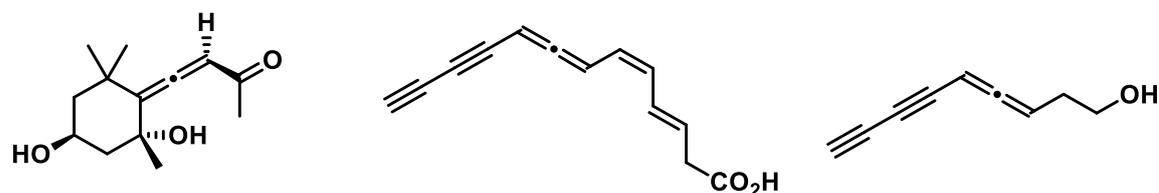
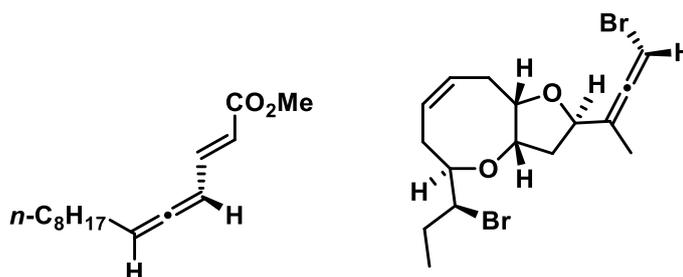
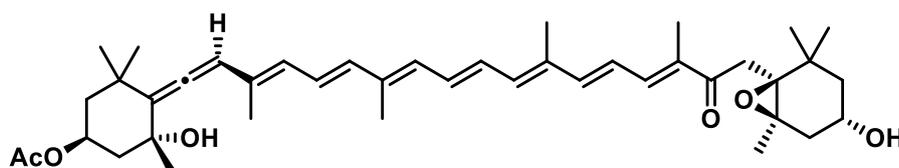
Heuschrecken-Keton **1.1**Mycomycin **1.2**Marasin **1.3**Insektenpheromon **1.4**Laurallen **1.5**Fucoxanthin **1.6**

Abbildung 1.2: Ausgewählte allenische Naturstoffe.

Ein weiterer interessanter Naturstoff ist das Insektenpheromon **1.4**, das aus einem männlichen Käfer der Spezies *ACANTHOSCELIDES OBTECTUS* gewonnen wird, der sowohl racemische als auch enantiomerenangereicherte Mengen des Pheromons in sich trägt.^[11] Ebenso ist Fucoxanthin **1.6** ein Vertreter der Carotinoide, der in Braun- und Kieselalgen vorkommt.^[12] Laurallen **1.5** gehört zu den Bromallenen, die charakteristischerweise einen Dioxabicyclus mit einer exoxylichen Bromallen-Gruppierung aufweisen und in Rotalgen oder Mollusken vorkommen.^[13]

[9] W. D. Celmer, I. A. Solomons, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 1870–1871, 2245–2248, 3838–3842.

[10] W. de Graf, A. Smits, J. Boersma, G. van Koten, W. P. Hoekstra, *Tetrahedron* **1988**, 6699–6704.

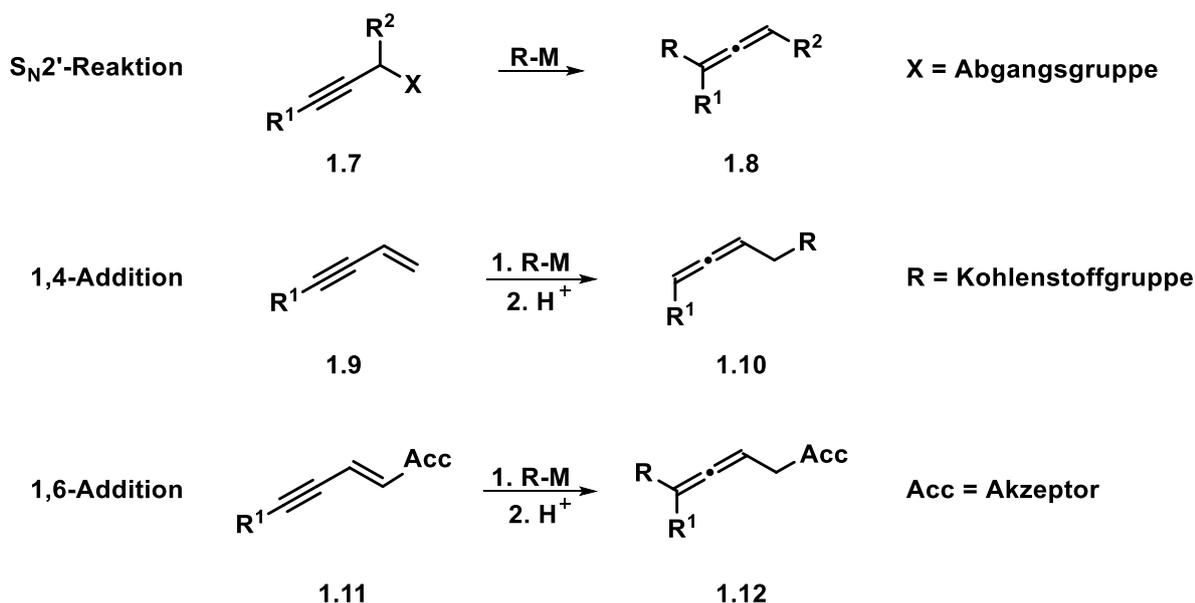
[11] D. F. Horler, *J. Chem. Soc. (C)* **1970**, 859–862.

[12] a) R. Bonnett, A.A. Spark, J.L. Tee, B.C.L. Weedon, *Proc. Chem. Soc. London* **1964**, 419; b) D. R. Taylor, *Chem. Rev.* **1967**, 317–359.

[13] a) E. K. A. Fukuzawa, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2797–2800; b) A. D. Wright, G. M. König, O. Sticher, *J. Nat. Prod.* **1991**, 1025–1033.

1.3 Darstellung von Allenen

Durch das gesteigerte Interesse an pharmakologisch aktiven Verbindungen hat sich auch das Gebiet der Allene weiterentwickelt und Zugang zu neuen enantiomerenreinen Produkten verschafft. Die Darstellung der Allene kann durch eine Vielzahl an Wegen erfolgen.^[14] Neben der Isomerisierung von Alkinen durch metallorganische Basen ist die Metall-vermittelte Synthese eine häufig verwendete Methode zur Darstellung von Allenen. Dabei sind die S_N2' -Substitution, die 1,4-Addition an unfunctionalisierte Enine sowie die 1,6-Addition an Akzeptor-substituierte Enine fundamentale Reaktionstypen, wobei erstere eine zentrale Bedeutung im Rahmen dieser Arbeit spielt (Schema 1.1).



Schema 1.1: Reaktionstypen der Metall-vermittelten Synthese von Allenen.

Dabei sind Organocuprate oft die erste Wahl für derartige Umsetzungen. Dabei haben sich besonders Aluminium, Titan, Samarium und Indium als nützlich erwiesen.^[15] Nachdem für Organokupfer-Verbindungen lange Zeit eine geringe Stabilität und eine mäßige Reaktivität angenommen wurde, gelang GILMAN 1952 der Durchbruch mit der Synthese eines Organocuprats.^[16] Kupfer ist seit dem Altertum bekannt und sowohl in großen Mengen verfügbar als auch problemlos aus seinen Salzen zugänglich. Seit Jahrzehnten wird Kupfer erfolgreich in der organischen Chemie eingesetzt und ist für regio- und stereoselektive Reaktionen hervorragend geeignet. Die ersten GILMAN-Cuprate wurden aus äquimolaren Mengen von MeLi und CuCl gebildet.^[17] Auf diesem Weg gelang die Darstellung zahlreicher Allene **1.14** mittels

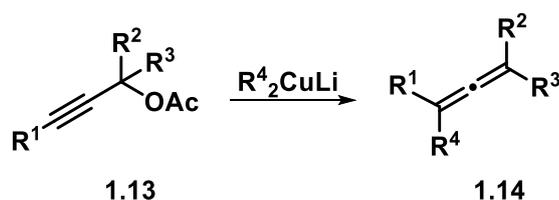
[14] a) S. Ma, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2829–2872; b) S. Yu, S. Ma, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5384–5418.

[15] N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11671–11694.

[16] H. Gilman, R. G. Jones, L. A. Woods, *J. Org. Chem.* **1968**, *17*, 1630–1634.

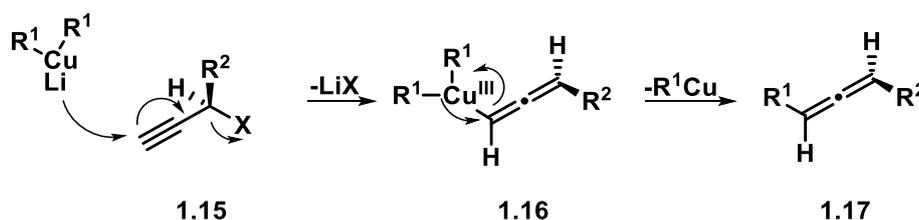
[17] N. Krause, A. Gerold, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 194–213.

Kupfer-vermittelte S_N2' -Substitution, die als erstes von RONA und CRABBÈ 1968 publiziert wurde. Sie setzten dafür Propargylacetate **1.13** mit Lithiumdialkylcupraten um (Schema 1.2).^[18]



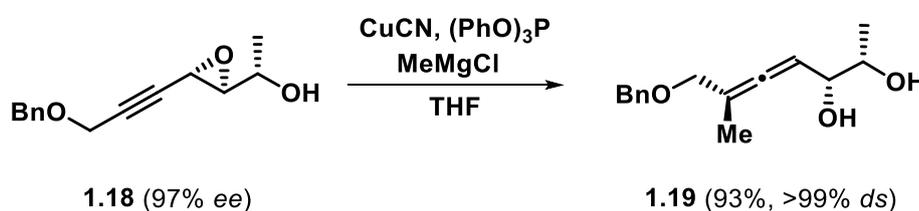
Schema 1.2: Kupfer-vermittelte S_N2' -Substitution von Propargylacetaten mit Lithiumdialkylcupraten.

Die S_N2' -Reaktion erfreut sich an einer hohen Toleranz gegenüber Abgangsgruppen und einer großen Variation an Organocupraten sowie an guten Ausbeuten, die sie zu einer beliebten Reaktion zur Synthese von Allenen macht. Darüber hinaus bietet die Reaktion eine hohe *anti*-Stereoselektivität, die eine hervorragende Methode für die Herstellung von enantiomerenreinen Allenen bei Einsatz von chiralen Edukten liefert. Bei dem zu Grunde liegenden Mechanismus kommt es zunächst zu einer Wechselwirkung des d-Orbitals am Kupfer mit den σ - und π^* -Orbitalen des Substrates **1.15**, sodass der Kupferkomplex in *anti*-Stellung zur Abgangsgruppe steht. Die δ -Kupfer(III)-Spezies **1.16** unterzieht sich anschließend einer reduktiven Eliminierung, damit das *anti*-konfigurierte Allen **1.17** gebildet wird (Schema 1.3).^[1]



Schema 1.3: Mechanismus des *anti*-stereoselektiven Verlaufs der S_N2' -Substitution.

Daher eignet sich diese Reaktion für die enantioselective Herstellung chiraler Allenen, da ein vollständiger Chiralitätstransfer geleistet wird. Ein Beispiel hierfür ist die S_N2' -Substitution eines durch die KATSUKI-SHARPLESS^[19] synthetisierten chiralen Propargyloxirans **1.18**^[20] (Schema 1.4).



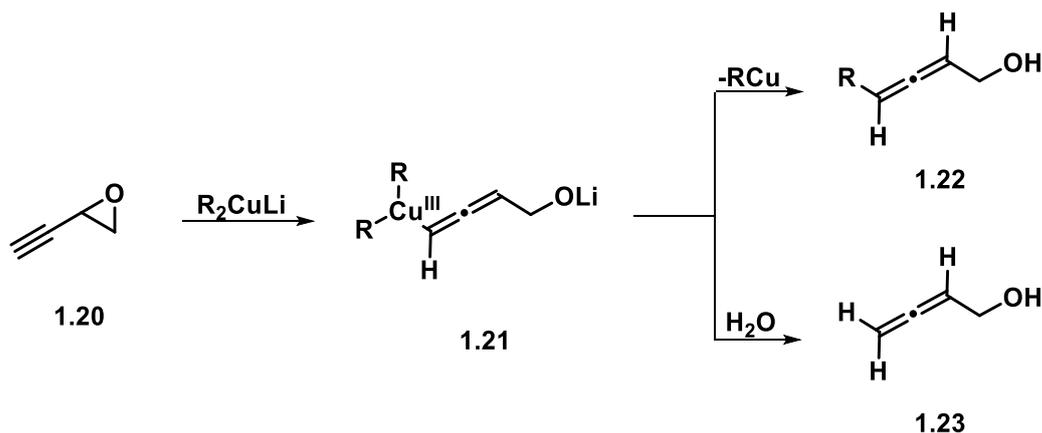
Schema 1.4: S_N2' -Substitution eines chiralen Propargyloxirans **1.18**.

[18] P. C. P. Rona, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 4733–4734.

[19] a) B. E. Rossiter, T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 464–465; b) A. Pfenninger, *Synthesis* **1986**, 89–116; c) K. B. Sharpless, *Tetrahedron* **1994**, 50, 4235–4258.

[20] F. Volz, S. H. Wadman, A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Tetrahedron* **2009**, 65, 1902–1910.

Besonders beeindruckend ist die hohe Diastereoselektivität, durch die das α -Hydroxyallen mittels der S_N2' -Substitution gebildet wird. Die Anwesenheit von Additiven wie Triphenylphosphit begünstigen die Transformation, da sie die Racemisierung der Allene unterdrücken.^[21] OEHLSCHLAGER und CZYZEWSKA konnten bereits 1983 herausfinden, dass in Abwesenheit der Additive *syn/anti* Gemische entstehen können.^[22] Des Weiteren verhindern die Additive auch die Bildung eines reduzierten Allens **1.23**, ein Nebenprodukt, bei dem sich ein Wasserstoffatom anstelle des organischen Restes aus dem Cuprat befindet (Schema 1.5).



Schema 1.5: Mechanistisches Modell für die Bildung des Nebenproduktes für die S_N2' -Reaktion von Propargyloxiranen mit Lithiumcupraten.

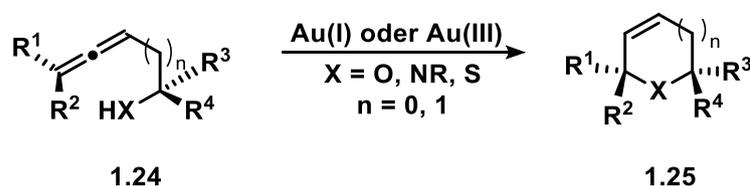
Die Cuprate werden auf Basis von Lithium- oder Magnesiumorganylen hergestellt. α -Hydroxyallene des Typs **1.19** weisen gleich zwei Funktionalitäten auf, mit denen sie durch eine Gold-katalysierte Cycloisomerisierung in 2,5-Dihydrofurane überführt werden können. Damit werden neue Folgereaktionen eröffnet, die zur Bildung von biologisch aktiven Naturstoffen führen können.^[21]

[21] N. Krause, J. C. A. Hoffmann-Röder, *Synthesis* **2002**, 1759-1774.

[22] A. C. Oehlschlager, E. Czyzewska, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5587–5590.

1.4 Allene in der Goldkatalyse

Die Goldkatalyse stellt ein hochaktuelles Forschungsgebiet dar und ist damit ein wichtiger Bestandteil der zielorientierten Naturstoffsynthese geworden.^[23] Aufgrund ihrer guten Atomeffizienz sowie ihrer hohen Stabilität gegenüber Alkoholen, Sauerstoff und Wasser können zahlreiche Reaktionen katalysiert werden. Der Goldkatalysator ist eine weiche, carbophile LEWIS-Säure und wird für die Aktivierung von π -Bindungen verwendet. Allene können in der homogenen Goldkatalyse eingesetzt werden, in der Gold(I)- oder Gold(III)-Salze eine zentrale Rolle spielen.^[24] Dabei wird eine vollständige Übertragung der chiralen Informationen vom Allen auf den Heterocyclus gewährleistet.^[25,26] Die 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclen **1.25** werden durch eine *endo*-Cycloisomerisierung aus den entsprechenden α - oder β -heterosubstituierten Allenen **1.24** gebildet (Schema 1.6).



Schema 1.6: Gold-katalysierte Cycloisomerisierung von α - oder β -heterosubstituierten Allenen.

Bekannt sind heutzutage zahlreiche Cyclisierungen von α - oder β -Hydroxy-, Amino- und Thioallen. Die Cycloisomerisierung von α -Hydroxyallen verläuft dabei schneller ab als die von den entsprechenden Thio- und α -Aminoallen. Der Grund ist die Desaktivierung des Goldkatalysators durch die entstehende LEWIS-Base. Des Weiteren verläuft die Bildung des Fünfrings schneller ab als die Bildung des Sechsrings.^[28]

[23] A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180–3211.

[24] A. Corma, A. Leyva-Pérez, M. J. Sabater, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1657–1712.

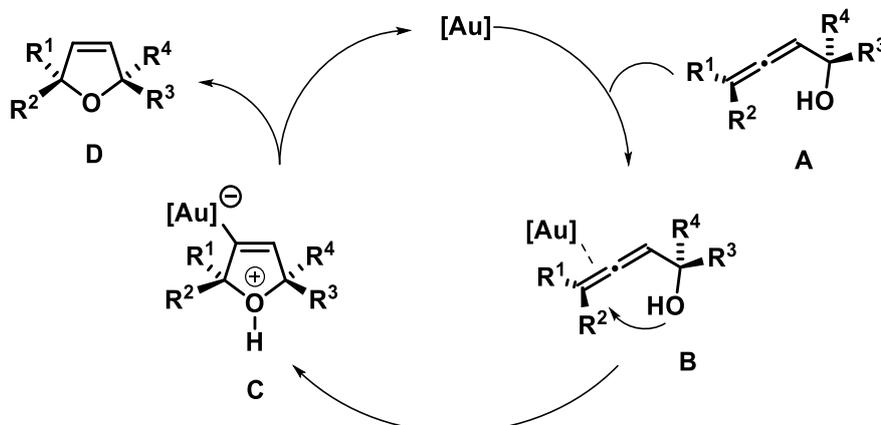
[25] a) N. K. A. Hoffmann-Röder, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2537–2538; b) N. Morita, N. Krause, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4121–4123; c) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 387–391; d) N. Morita, N. Krause, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 4634–4641. e) N. Bongers, N. Krause, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2208–2211.

[26] N. Krause, C. Winter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994–2009.

[27] F. Volz, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1519–1521.

[28] a) B. Gockel, N. Krause, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4485–4488; b) C. Deutsch, B. Gockel, A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Synlett* **2007**, *11*, 1790–1794; c) C. Winter, N. Krause, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6457–6460; d) C. Winter, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6339–6342.

Der Mechanismus der Gold-katalysierten Cycloisomerisierung für ein α -Hydroxyallen wird in Schema 1.7 gezeigt.



Schema 1.7: Mechanismus der Gold-katalysierten Cycloisomerisierung von α -Hydroxyallen.

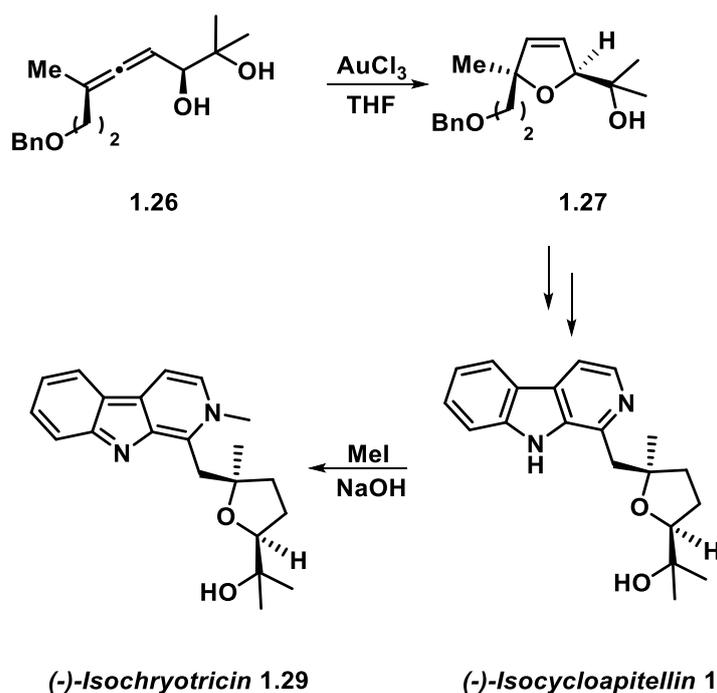
Der Goldkatalysator koordiniert an die Doppelbindung des α -Hydroxyallens **A**, sodass ein π -Komplex **B** entsteht, der durch eine 5-endo-Cyclisierung die zwitterionische σ -Gold-Spezies **C** bildet. Die Protodeaurierung führt zum Dihydrofuran **D** unter Rückgewinnung des Katalysators. In Gegenwart von Protonen aus der Lösung wird die Cycloisomerisierung beschleunigt, was vermuten lässt, dass die Protodeaurierung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion ist.^[26]

Dieser Forschungsbereich ist sehr interessant, da die Heterocyclen eine große Anwendung in der Naturstoffsynthese finden.^[29] Auf diese Weise konnten nach KRAUSE *et al.* 2007 durch die enantioselektiven Totalsynthesen der β -Alkaloide (-)-*Isochryotricin* und (-)-*Isocycloapitellin* Rückschlüsse auf die Konfiguration der Naturstoffe gezogen werden (Schema 1.8). Dabei konnte durch die $AuCl_3$ -katalysierte Cycloisomerisierung des Allens **1.26** mit einer Ausbeute von 96% und exzellenter Stereoselektivität das 2,5-Dihydrofuran **1.27** erhalten werden. Hier wird trotz freier β -Hydroxygruppe nur die Bildung des Fünfrings beobachtet.^[20,27] Das Alkaloid konnte 1997 aus der Pflanze *HEDYOTIS CHRYSOTRICA* von der Arbeitsgruppe um PENG isoliert werden.^[30] Pharmakologische Untersuchungen ergaben, dass der Naturstoff eine inhibierende Wirkung auf HL-60 Leukämiezellen aufweist.^[31]

[29] Y. Sawama, Y. Sawama, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3573–3579.

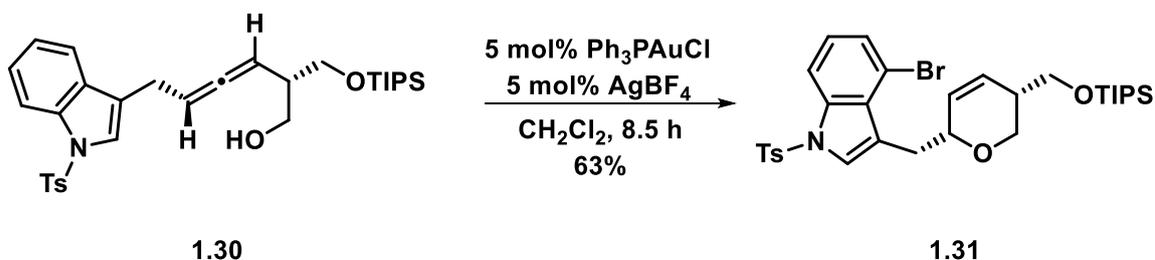
[30] N. M. Phuong, T. V. Sung, A. Porzel, J. Schmidt, K. Merzweiler, G. Adam, *Phytochemistry* **1999**, *52*, 1725–1729.

[31] J. N. Peng, X. Z. Feng, Q. T. Zheng, X. T. Liang, *Phytochemistry* **1997**, *46*, 1119–1121.



Schema 1.8: Synthese der β -Alkaloide (-)-Isochryotricin und (-)-Isocycloapitellin.

Ein weiteres exemplarisches Beispiel für die Nützlichkeit des Gold-katalysierten Chiralitätstransfers ist die Totalsynthese der Alkaloide LYSERGSÄURE, LYSERGOL und ISOLYSERGOL. OHNO *et al.* wendete die Methodik als Kontrollexperiment zur Bestimmung der Konfiguration seines Allens **1.30** an. In einem NOE-Experiment konnte die *cis*-Konfiguration des Dihydropyrans **1.31** verifiziert werden (Schema 1.9).^[32]

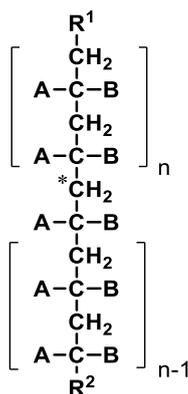


Schema 1.9: Gold-katalysierte Cycloisomerisierung des Allens **1.30** zum Dihydropyran **1.31**.

[32] S. Inuki, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5239–5242.

1.5 Cryptochiralität

Chiralität spielt aufgrund der gesteigerten Nachfrage von enantiomerenreinen Verbindungen in der chemischen, biologischen, pharmazeutischen und medizinischen Chemie eine zentrale Rolle. Die Unterscheidung von Enantiomeren gelingt nur mithilfe der optischen Aktivität, da sonst ihre physikalischen Eigenschaften gleich sind. Dreht die chirale Verbindung die Ebene des polarisierten Lichts im Uhrzeigersinn wird sie als rechtsdrehend bezeichnet und mit dem Symbol (+) versehen. Für den Fall, dass die Polarisationssebene gegen den Uhrzeigersinn gedreht wird, also linksdrehend, wird die Verbindung mit dem Symbol (-) gekennzeichnet. Im Allgemeinen lässt sich sagen, dass alle optisch aktiven Substanzen chiral sind, aber nicht, dass alle chiralen Moleküle optisch aktiv sind. Für Moleküle, deren Substituenten sich am Stereozentrum nur gering unterscheiden, kann eine optische Aktivität möglicherweise nicht gemessen werden.^[33] Diese versteckte Chiralität wird auch *Cryptochiralität* genannt, da es sich um chirale Moleküle handelt, deren optische Aktivität nicht detektierbar ist.^[34] Der Begriff der *Cryptochiralität* kommt ursprünglich aus der Polymerchemie. Optisch aktive Polymere, die eine Chiralität in der Hauptkette aufweisen, sind von großem Interesse. Dabei existieren zahlreiche Beispiele für chirale Copolymere, während die Auswahl für chirale Homopolymere nur beschränkt ist. Isotaktische Homopolymere, deren Zahl der Monomereinheiten gerade sind, repräsentieren ein ideales achirales Polymer. Wenn die beiden Kettenenden identisch sind ($R^1\text{-CH}_2 = R^2$), besitzt das Molekül eine Spiegelebene und wird daher als *meso*-Verbindung bezeichnet. Unterscheiden sich die Reste $R^1\text{-CH}_2$ und R^2 wird das Polymer chiral (Abbildung 1.3).^[35] Ab einer bestimmten Kettenlänge weist das Polymer trotz unterschiedlicher Reste keine messbare optische Aktivität mehr auf, sodass hier von *Cryptochiralität* gesprochen werden kann.^[35,36]



1.32

Abbildung 1.3: Schematische Darstellung einer Polymerkette.

[33] S. Xu, A. Oda, E. Negishi, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16060–16064.

[34] K. Mislow, *Fuzzy Logic in Chemistry* **1997**, 65–90.

[35] G. Wulff, U. Zweering, *Chem. Eur. J.* **1998**, *5*, 1898–1904.

[36] E. Y.X. Chen, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5157–5214.

Ein Beispiel für eine *cryptochirale* Substanz aus der Natur ist das 5-Ethyl-5-propylundecan **1.33**, dass aus der grünen Bohne der Gattung PHASEOLUS VULGARIS gewonnen werden kann. Hier wird die *Cryptochiralität* durch den geringen Unterschied der vier Kohlenwasserstoffketten hervorgerufen. Des Weiteren kann *Cryptochiralität* bei Verbindungen auftreten, deren Asymmetrie durch eine Isotopen-Substitution zustande kommt **1.34** (Abbildung 1.4).^[37]

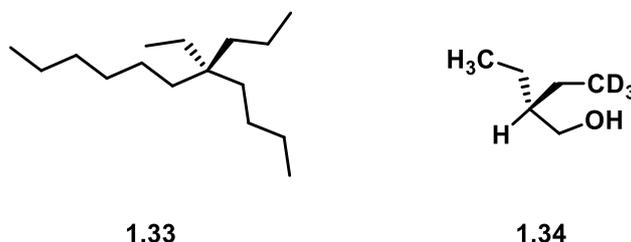
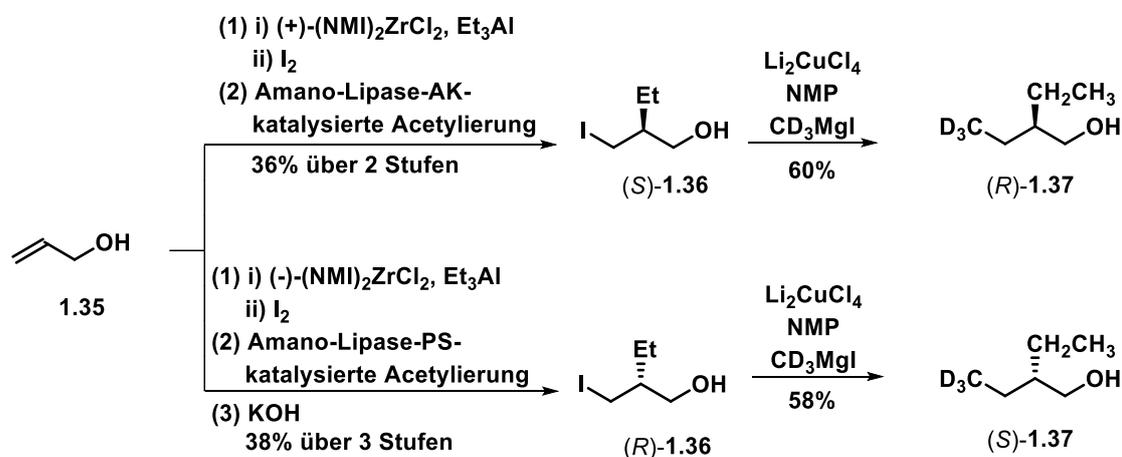


Abbildung 1.4: Beispiele für cryptochirale Substanzen.

Der Austausch eines Wasserstoffatoms gegen ein Deuteriumatom ist sehr bedeutend für die Organische Chemie. Deuterierte Substanzen werden für die Aufklärung von Molekülstrukturen und organischen Reaktionsmechanismen verwendet, sowie für biosynthetische Studien und die Entwicklung von Wirkstoffen genutzt. NEGISHI *et al.* machte sich die Deuteriummarkierung für die hoch enantioselektive und katalytische Synthese von *cryptochiralen* 1-Alkanolen (*R*)-**1.37** und (*S*)-**1.37**, auch Isotopomere genannt, zunutze (Schema 1.10).^[33]



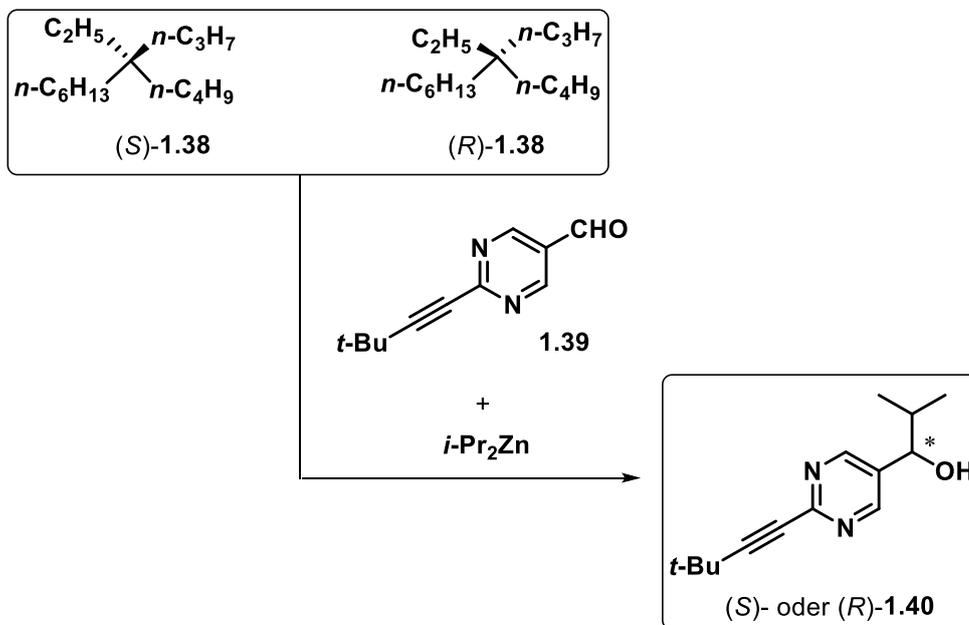
Schema 1.10: Synthese von β -chiralen Isotopomeren (*R*)-**1.37** und (*S*)-**1.37**.

[37] T. Kawasaki, H. Tanaka, T. Tsutsumi, T. Kasahara, I. Sato, K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6032–6033.

1. Einleitung

Die hier aufgeführte Synthese liegt einer Zirkonium-katalysierten asymmetrischen Carboaluminierung eines Allylalkohols (ZACA-Reaktion) und anschließender Kupfer-katalysierter Kreuzkupplung unter Verwendung des Methyl- d_3 -magnesiumiodids zur Einführung der Deuterium-markierten Methylgruppe zugrunde.^[33] Das verwendete Methyl- d_3 -magnesiumiodid soll auch in dieser Forschungsarbeit eine zentrale Rolle für die Synthese der *cryptochiralen* Allene spielen.

SOAI *et al.* konnten mithilfe der asymmetrischen Autokatalyse die Enantiomere der *cryptochiralen* Verbindungen (S)-/(R)-**1.38** voneinander unterscheiden und die absolute Konfiguration bestimmen. Dabei wurde in Gegenwart von (S)-**1.38** sowie dem Aldehyd **1.39** und Diisopropylzink ($i\text{-Pr}_2\text{Zn}$) das R-konfigurierte Produkt **1.40** erhalten. Unter Verwendung von (R)-**1.38** wurde der entsprechende (S)-Alkohol **1.40** synthetisiert. Somit konnte rücklaufend die absolute Konfiguration der *cryptochiralen* Verbindungen (S)-**1.38** und (R)-**1.38** bestimmt werden (Schema 1.11).^[37]



Schema 1.11: Synthese der Enantiomere (R)-**1.38** und (S)-**1.38**.

1.6 Fluor

Der französische Chemiker und Apotheker HENRI MOISSAN war der Entdecker des Fluors und bekam 1906 den Nobelpreis für dessen Isolierung (Abbildung 1.5).^[38] Seitdem ist die Entwicklung der Fluorchemie stetig vorangetrieben worden und spielt heute eine große Rolle in Bereichen der Polymer-, Pharma- und Agrochemie sowie in den Materialwissenschaften.^[39] Mit der Einführung von Fluoratomen in organische Verbindungen ergeben sich chemisch und biologisch interessante Änderungen hinsichtlich ihrer Reaktivität, Stabilität und Lipophilie. Fluor besitzt die höchste Elektronegativität im Periodensystem und ist neben Wasserstoff (1.2 Å) und seinen Isotopen mit einem VAN DER WAALS Radius von 1.47 Å der kleinste Substituent. Die C-F Bindung (1.38 Å) ist etwas länger als die C-H Bindung (1.09 Å), was zufolge hat, dass eine CF₃-Gruppe sterisch anspruchsvoller ist als eine Methylgruppe, was wiederum Einfluss auf Reaktivität und Eigenschaften der Substrate hat. Die fluororganischen Verbindungen besitzen beispielsweise eine höhere Acidität als ihre unfluorierten Analoga, denn ein einziger Fluorsubstituent erhöht die Acidität um das ca. 100-fache (CH₃COOH pK_s = 4.76, CH₂FCOOH pK_s = 2.59).^[40] Bedingt durch den induktiven Effekt der C-F-Bindung wird die chemische Umgebung im Molekül beeinflusst, woraus eine hohe thermische und oxidative Stabilität in fluororganischen Verbindungen entsteht.^[41] Diese interessanten Eigenschaften machte sich zum einen die Polymerchemie zunutze, da durch die Produktion von Polytetrafluorethylen (PTFE) eine Vielzahl an Anwendungsbeispielen generiert werden konnte.^[42] Zum anderen nutzt die Pharmaindustrie die Fluorierung zum Tuning biologisch aktiver Substanzen, was sie zu einer beliebten Methode für das Design von Wirkstoffen macht. Dabei muss der medizinische Wirkstoff beispielsweise bei oraler Aufnahme zahlreiche Anforderungen erfüllen. Er muss vom Körper durch den Blutkreislauf aufgenommen werden, durch eine Reihe an Phospholipidmembranen transportiert werden, bevor dieser seine Wirkung an der betreffenden Stelle zur Entfaltung bringen kann. Dabei muss der Wirkstoff eine metabolische Stabilität gewährleisten und darf keine toxischen Nebenprodukte produzieren.^[40] Die hervorgerufene Lipophilie der eingeführten

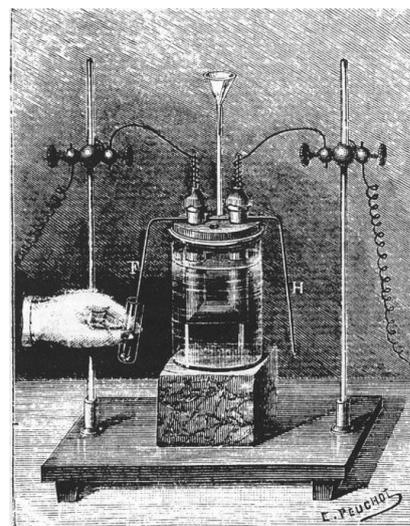


Abbildung 1.5: H. Moissan's Versuchsapparatur zur Isolierung von elementarem Fluor.

[38] a) H. Moissan, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1886**, 102, 1543–1544; b) H. Moissan, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1886**, 103, 202–205; c) *Modern Fluoroorganic Chemistry*. P. Kirsch. *Synthesis, reactivity, applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; d) A. Tressaud, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 6946–6950; e) J. Schmedt auf der Günne, M. Mangstl, F. Kraus, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 7968–7971.

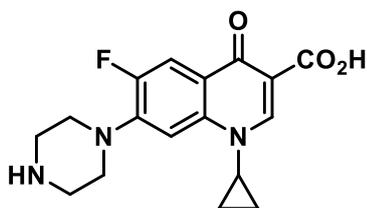
[39] W. R. Dolbier, *J. Fluor. Chem.* **2005**, 126, 157–163.

[40] *Fluorine in Organic Chemistry*. Ed.: R. D. Chambers, Blackwell Publishing Ltd, Oxford OX4 2DQ, **2004**.

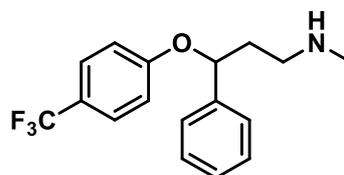
[41] *Organofluorine Chemistry*. U. Ed.: K, Blackwell Publishing Ltd, Oxford OX4 2DQ, **2006**.

[42] R.F. Brady, *Chem. Britain* **1990**, 26, 427.

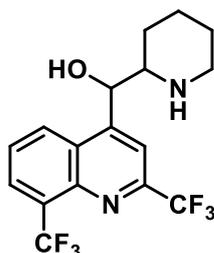
Fluorsubstituenten erhöht die Bioverfügbarkeit und macht sie zu biologisch aktiven Substanzen. Ab den 1970er Jahren entstand eine rasante Entwicklung fluoriertes Wirkstoffe^[39] wie das 1981 von Bayer entwickelte Ciprofloxacin **1.41**, das die Gyrase von Bakterien hemmt und damit zum Zelltod von Bakterien führt. Das Antibiotikum findet vorwiegend Anwendung bei Darmerkrankungen.^[43] Ein weiterer Vertreter von fluorierten Arzneistoffen ist das Antidepressivum Fluoxetin **1.42**, das bei Behandlung von Depressionen eingesetzt wird.^[44,45] Weitere Beispiele sind zum einen das Mefloquin **1.43**, das zur Prophylaxe und Therapie gegen Malaria verwendet werden kann^[46] und zum anderen das Nilutamid **1.44** als Mittel gegen Prostatakrebs (Abbildung 1.6).^[47]



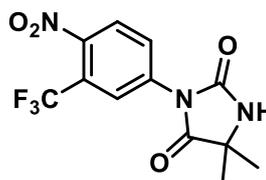
Ciprofloxacin **1.41**



Fluoxetin **1.42**



Mefloquin **1.43**



Nilutamid **1.44**

Abbildung 1.6: Beispiele bekannter fluoriertes Wirkstoffe.

[43] J. M. Domagala, L. D. Hanna, C. L. Heifetz, M. P. Hutt, T. F. Mich, J. P. Sanchez, M. Solomon, *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 394–404.

[44] D. E. Vidal-Dorsch, S. M. Bay, D. J. Greenstein, M. E. Baker, G. Hardiman, J. A. Reyes, K. M. Kelley, D. Schlenk, *Environ. Toxicol. Chem.* **2014**, 33, 583–591.

[45] *Organofluorine Compounds in Biology and Medicine*. Ed.: V. P. Reddy, Elsevier, Amsterdam, **2015**.

[46] K. J. Palmer, S. M. Holliday, R. N. Brogden, *Drugs* **1993**, 45, 430–475.

[47] E. J. Dole, M. T. Holdsworth, *Annals of Pharmacotherapy* **1997**, 31, 65–75.

Fast ein Drittel der heutigen Blockbuster-Medikamente weist ein oder mehrere Fluoratome auf.^[45] Ein weiteres Beispiel für die positive Auswirkung des Fluors auf die Bioverfügbarkeit ist der Rho Kinase Inhibitor (ROCK1) **1.45**, der bei Herz-Kreislaufkrankungen wie Bluthochdruck eingesetzt wird. Durch die Einführung des Fluor-Atoms an der C₆-Position verbessert sich die orale Bioverfügbarkeit von 7% bei **1.45** auf 49% bei **1.46** (Abbildung 1.7).^[48]

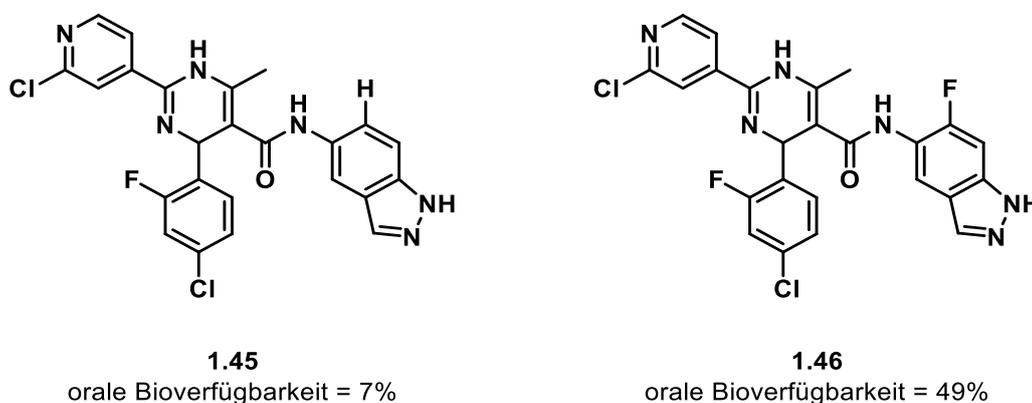


Abbildung 1.7: Struktur des ROCK 1 Kinase Inhibitors **1.45** und sein C₆-fluoriertes Analogon **1.46**.

Des Weiteren hat das ¹⁸F-Isotop eine wichtige Bedeutung im Bereich der Nuklearmedizin und wird in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eingesetzt. Mithilfe dieses Verfahrens kann der Verlauf von Krankheiten wie Krebs durch Erzeugung von Schnittbildern beobachtet werden. Dazu werden radioaktive Substanzen verwendet, um die biologischen und physiologischen Prozesse im Organismus sichtbar zu machen. Das ¹⁸F-Isotop eignet sich wegen der Halbwertszeit von etwa 110 Minuten besonders gut als Marker für PET-Tracer.^[49]

[48] C. A. Sehon, G. Z. Wang, A. Q. Viet, K. B. Goodman, S. E. Dowdell, P. A. Elkins, S. F. Semus, C. Evans, L. J. Jolivet, R. B. Kirkpatrick et al., *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6631–6634.

[49] a) S. M. Ametamey, M. Honer, P. A. Schubiger, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1501–1516; b) S. Preshlock, M. Tredwell, V. Gouverneur, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 719–766.

Bei der Synthese von fluorhaltigen Verbindungen können grundsätzlich zwei Strategien verfolgt werden. Zum einen kann die Einführung von Trifluormethyl- (CF_3), Difluormethyl- (CHF_2)-Gruppen oder Pentafluor-substituierter Substrate durch die entsprechenden Reagenzien erfolgen. Das RUPPERT-PRAKASH-Reagenz (CF_3SiMe_3) **1.48** wird für die Synthese von trifluormethylierten Alkoholen und Ketonen eingesetzt.^[50] Weitere Reagenzien stellen das TOGNI^[51] **1.47** und das UMEMOTO-Reagenz^[52] **1.49** zur Darstellung trifluormethylierter Substanzen dar (Abbildung 1.8).^[45]

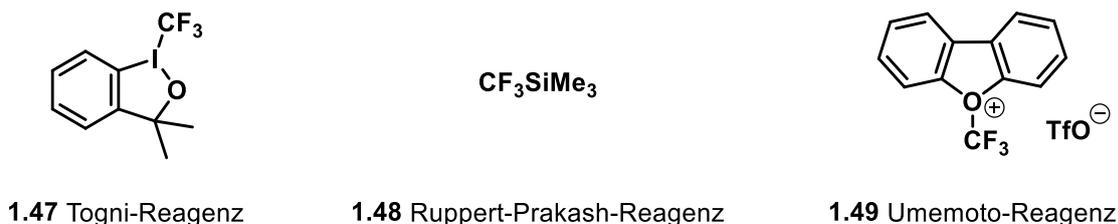


Abbildung 1.8: Reagenzien zur Synthese trifluoromethylierter Verbindungen.

Da die Synthese fluororganischer Verbindungen eine besondere Herausforderung in Bereichen der Pharmazie, Medizin und der Chemie darstellt, wurde mithilfe dieser Reagenzien in den letzten Jahrzehnten versucht, zahlreiche Synthesestrategien zu entwickeln. Zum anderen kann die Bausteinmethode verwendet werden und die Herstellung ausgehend von fluorierten Verbindungen durchgeführt werden. Das Ziel dieser Forschungsarbeit war es daher, die faszinierenden Eigenschaften von Fluor in Bezug auf Einfluss und Reaktivität zu untersuchen und die Synthese ausgehend von günstigen Ausgangsmaterialien zu steuern. Da der Einsatz von derartigen Reagenzien oft kostspielig ist, wurden die hier synthetisierten Zielverbindungen aus entsprechenden fluorhaltigen Edukten hergestellt.

[50] a) I. Ruppert, K. Schlich, W. Volbach, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2195; b) G. K. S. Prakash, R. Krishnamurti, G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 393–395.

[51] *Encyclopedia of reagents for organic synthesis*. K. Stanek, R. Koller, I. Kieltsch, P. Eisenberger, A. Togni (Eds.), Wiley, Chichester, **2001**.

[52] a) S. I. T. Umemoto, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3579–3582; b) S. I. T. Umemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2156–2164; c) T. Umemoto, S. Ishihara, K. Adachi, *J. Fluor. Chem.* **1995**, 74, 77–82; d) S. I. T. Umemoto, *J. Fluor. Chem.* **1998**, 92, 181–187.

1.7 Asymmetrische Synthese

Die Asymmetrie ist allgegenwärtig in der Natur zu finden und hat zuletzt nicht nur in der Chemie großen Einfluss.^[53] Im Bereich der Pharmazie ist es von enormer Bedeutung zu wissen, welches Enantiomer bei der Synthese des Wirkstoffs hergestellt wurde. Beide Enantiomere können unterschiedliche Aktivitäten im menschlichen Körper entfalten, wie der prominente Fall von Thalidomid gezeigt hat.^[54] Während das (*R*)-Thalidomid **1.50** eine beruhigende Wirkung hervorruft, weist das (*S*)-Thalidomid **1.50** teratogene Eigenschaften auf (Abbildung 1.9).^[55] Neben diesen verheerenden Folgen sind auch die entstandenen Kosten nicht zu vernachlässigen. Daher wurde 1992 von der *Food & Drug Administration* (FDA) in den USA die Richtlinie der „*racemic switches*“ eingeführt, um die Vermarktungsvorschriften für synthetische Arzneimittel zu regulieren.^[56]

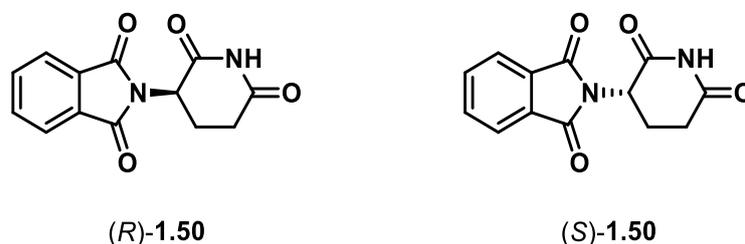


Abbildung 1.9 (*R*)-Thalidomid (links) und (*S*)-Thalidomid (rechts).

Von enantioselektiver Synthese wird gesprochen, wenn eines von mehreren möglichen Enantiomeren im Überschuss gebildet wird.^[57] Die ersten Beispiele zu enantioselektiver Synthese sind bereits 1904 zu verzeichnen^[58], wobei allerdings erst in den letzten Jahrzehnten die Anzahl der Veröffentlichungen in diesem Bereich angestiegen ist. Dieser revolutionäre Aufschwung ist besonders mit den Chemikern SHARPLESS^[59], KNOWLES^[60] und NOYORI^[61] in Zusammenhang zu bringen.

[53] M. M. Cohen, *Am. J. Med. Genet.* **2001**, *101*, 292–314.

[54] a) T. Eriksson, S. Björkman, P. Höglund, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2001**, *57*, 365–376; b) S. Sleijfer, W. H. J. Kruit, G. Stoter, *Eur. J. Cancer* **2004**, *40*, 2377–2382.

[55] a) G. Blaschke, H.P. Kraft, K. Fickentscher, F. Köhler, *Arzneim.-Forsch.* **1979**, *29*, 1640–1646; b) K. Nishimura, Y. Hashimoto, S. Iwasaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1157–1159; c) P. Höglund, T. Eriksson, S. Björkman, *J. Pharmacokinet. Biopharm.* **1998**, *26*, 363–383.

[56] S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **1992**, *70*, 46–79.

[57] Y. Izumi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 871–881.

[58] W. Marckwald, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 349–354.

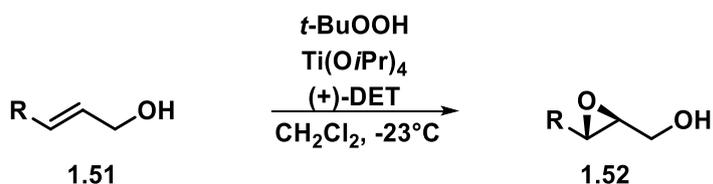
[59] K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024–2034.

[60] W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998–2002.

[61] R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022.

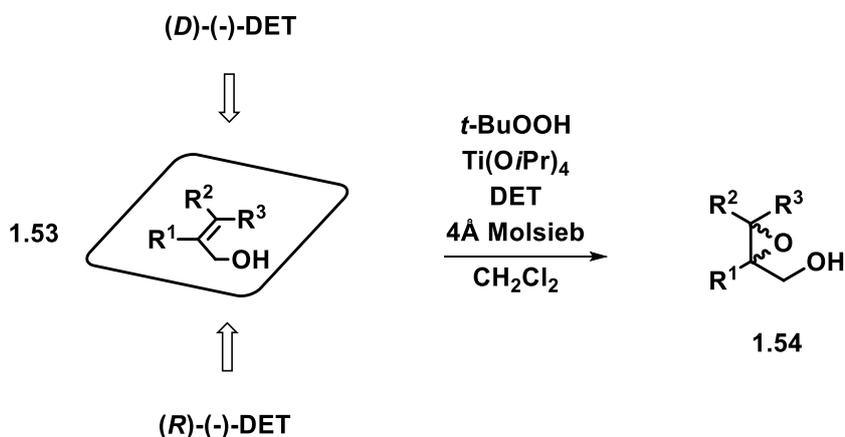
1.7.1 KATSUKI-SHARPLESS-Epoxidierung

Seit der Entdeckung der KATSUKI-SHARPLESS-Epoxidierung im Jahr 1980 ist sie bei der Entwicklung von neuen Syntheserouten nicht mehr wegzudenken. Die Reaktion ist zu einer bedeutenden Methode für die Totalsynthese von Naturstoffen geworden, da es nun möglich ist Allylkohole mithilfe von *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) in Gegenwart von Titanisopropoxid und optisch aktiven Weinsäureestern, enantioselectiv zu epoxidieren (Schema 1.12).



Schema 1.12: Schematische Darstellung einer KATSUKI-SHARPLESS-Epoxidierung.

Unabhängig vom Substitutionsmuster konnten nun auf diese Weise für eine große Anzahl von Verbindungen Enantiomerenüberschüsse von über 90% erhalten werden. Voraussetzung ist nur die Hydroxyfunktion in Allylstellung zur Doppelbindung.^[62] Bei der Reaktionsführung ist es zum einen wichtig zu beachten, dass beim Verhältnis des Titans zum Tartrat ein 10%iger Überschuss des Tartrats gewährleistet ist. Zum anderen ist die Stöchiometrie des Katalysators (Titan-Tartrat-Komplex) zum Allylkohol ein weiterer wichtiger Aspekt. In den Anfängen der Synthese wurde das Verhältnis 1:1 gewählt, was sich mit der zusätzlichen Verwendung von 3Å oder 4Å Molsieb veränderte. Es werden nur noch Katalysatormengen von 5-10 mol% benötigt, wobei es zu keinem Verlust der Enantioselectivität kommt. Daraus resultieren mildere Reaktionsbedingungen, geringere entstehende Kosten, bessere Isolierung des Produktes sowie erhöhte Ausbeuten.^[63] Ein weiterer Vorteil ist, dass die Vorhersage des gebildeten Stereoisomers durch die Wahl des Tartrats möglich ist (Schema 1.13).



Schema 1.13: Stereochemischer Verlauf der KATSUKI-SHARPLESS-Epoxidierung.

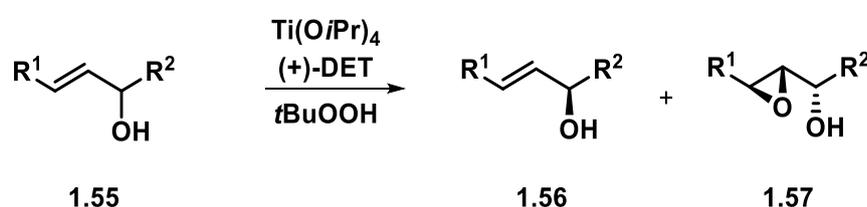
[62] J. M. Klunder, S. Y. Ko, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3710–3712.

[63] R. M. Hanson, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1922–1925.

Titan-(IV)-alkoxide unterliegen dem Ligandenaustausch, was zu geringeren Enantiomerenüberschüssen der Titan-katalysierten Epoxidierung führen kann, da bei der Epoxidierung die Titan-Spezies in verschiedenen Gleichgewichtskomplexen vorliegen können. Beim entsprechenden Dimer $[\text{Ti}(\text{DET})(\text{O}i\text{-Pr})_2]_2$ weist die Reaktion die höchste Geschwindigkeit und somit auch die höchste Stereoselektivität auf.^[64] Dieses Prinzip liegt der ligandenbeschleunigten Katalyse zugrunde.^[65]

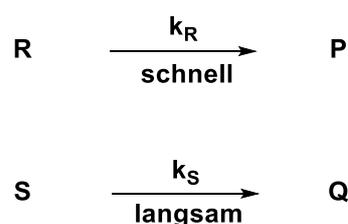
1.7.2 Kinetische Racematspaltung

Des Weiteren kann die KATSUKI-SHARPLESS-Epoxidierung auch zur kinetischen Racematspaltung von sekundären Allylalkoholen genutzt werden, wo ebenfalls exzellente Enantiomerenüberschüsse zu beobachten sind (Schema 1.14).^[66] Eine weitere Möglichkeit ist die Oxidation von Homoallylalkoholen, die allerdings nur mäßige Stereoselektivität verspricht.^[67]



Schema 1.14: Kinetische Racematspaltung von sekundären Allylalkoholen.

LOUIS PASTEUR gelang 1848 durch manuelles Sortieren von enantiomorphen Natrium-Ammonium-Tartrat-Kristallen die erste Racematspaltung.^[68] Des Weiteren können Enantiomere auch nach erfolgter Diastereomerenbildung oder enzymatischer Racematspaltung separiert werden, die auch heute noch eine wichtige Methode zu Trennung von Enantiomeren darstellt. Ein weiteres wichtiges Verfahren stellt die kinetische Racematspaltung dar (Schema 1.15).



Schema 1.15: Teilreaktionen der kinetischen Racematspaltung.

[64] a) S. S. Woodard, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 106–113; b) M. G. Finn, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 113–126.

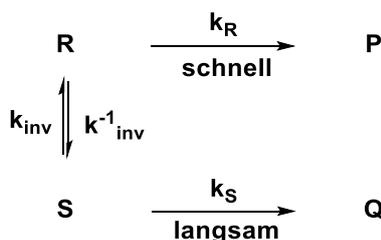
[65] D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1159–1171.

[66] a) Y. Gao, J. M. Klunder, R. M. Hanson, H. Masamune, S. Y. Ko, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765–5780; b) Victor S. Martin, Scott S. Woodard, T. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6237–6240; c) P. R. Carlier, W. S. Mungall, G. Schroder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2978–2979.

[67] B. E. Rossiter, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3707–3711.

[68] M. L. Pasteur, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. Paris* **1848**, *26*, 535–538.

Das racemische Edukt, bestehend aus den Isomeren R und S, wird mit einem enantiomerenreinen Reagenz umgesetzt, das mit unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten zu den Produkten P und Q reagiert. Nach 50% des Umsatzes verlangsamt sich die Reaktion, da das schnell reagierende Enantiomer R nahezu verbraucht ist. Im Idealfall liegen dann nur noch das Produkt P und das Edukt S vor. Bei diesem Verfahren wird allerdings nur eine maximale Ausbeute von 50% eines enantiomerenreinen Produktes erhalten. Daher wurden viele Anstrengungen unternommen dieses Problem zu lösen. Durch die dynamisch kinetische Racematspaltung (DKR) lässt sich nun das gewünschte Enantiomer in quantitativen Umsätzen isolieren (Schema 1.16).



Schema 1.16: Prinzip der dynamisch kinetischen Racematspaltung.

Die Voraussetzung dafür ist, dass sich die beiden Enantiomere mit einer Geschwindigkeit in ein Gleichgewicht bringen lassen, das schneller ist als die Reaktion des langsamer reagierenden Enantiomers mit einem chiralen Reagenz. Damit ist der Erhalt eines Produktes mit einem hohen Enantiomerenüberschuss und einer theoretischen Ausbeute von 100% möglich.^[69]

1.7.3 SHARPLESS-Dihydroxylierung

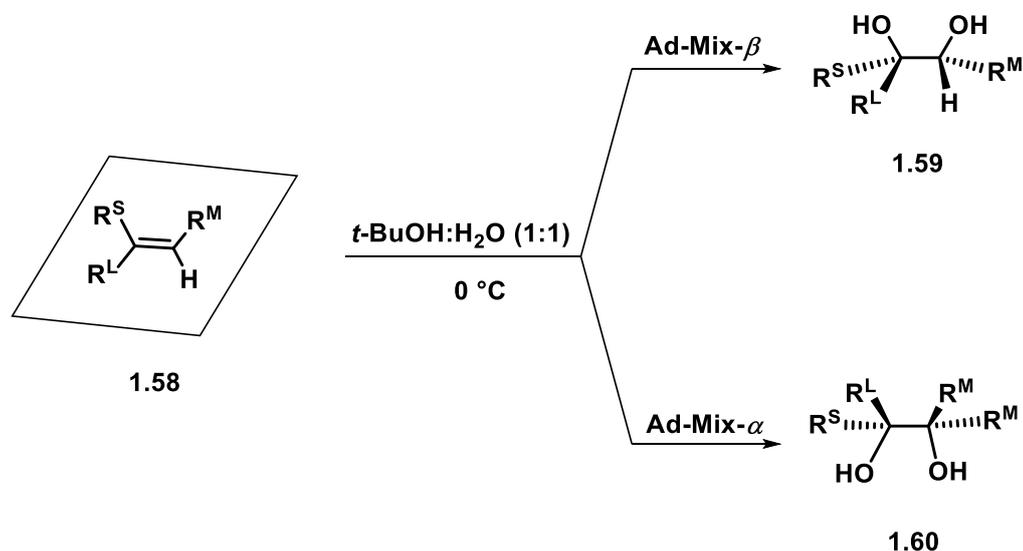
Neben der asymmetrischen Epoxidierung ist die Osmium-katalysierte asymmetrische Dihydroxylierung eine wichtige Methode in der organischen Synthese, die ebenfalls auf dem Prinzip der ligandenbeschleunigten Katalyse beruht. Sie gehört zu den meist geschätzten Reaktionen, da Olefine stereoselektiv zum *cis*-konfigurierten Diol umgesetzt werden können.^[70]

Die Reaktion erfolgt mithilfe von katalytischen Mengen eines Osmium-Katalysators und einem Cooxidans wie $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ in Gegenwart von K_2CO_3 . Als chirale Liganden können entweder $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ oder $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ verwendet werden. Kommerziell können die Bestandteile als Gemisch in Form von AD-Mix- α oder AD-Mix- β erworben werden.

[69] a) E. J. Ebberts, G. J. A. Ariaans, J. P. M. Houbier, A. Bruggink, B. Zwannenbburg, *Tetrahedron* **1997**, 53, 9417–9476; b) R. F. Ismagilov, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3772–3774.

[70] a) M. Schroeder, *Chem. Rev.* **1980**, 80, 187–213; b) *Organic Syntheses by Oxidation with Metal Compounds*. W. J. Mijs, C. R. H. I. de Jonge, Springer US, Plenum Press, New York, **1986**; c) M. Minato, K. Yamamoto, J. Tsuji, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 766–768.

Das Lösungsmittel besteht aus Wasser und *tert*-Butanol im Verhältnis von 1:1 (Schema 1.17).^[71,72] Methansulfonamid wird heutzutage äquimolar zur eingesetzten Menge nicht terminaler Olefine eingesetzt, um eine Beschleunigung der Reaktion hervorzurufen.^[73]



Schema 1.17: Stereochemischer Verlauf der SHARPLESS-Dihydroxylierung.

1.7.4 CBS-Reduktion

Die Verwendung von Metallhydriden zur Reduktion von Carbonylverbindungen ermöglicht den Aufbau komplexer Molekülstrukturen und hat beträchtliche Auswirkungen auf die Synthesechemie. Da das Interesse an enantiomerenreinen Verbindungen in den letzten Jahrzehnten stieg, war die Herstellung von chiralen Liganden bei Nutzung von Metallhydriden naheliegend.^[74] Erste Versuche der Arbeitsgruppe um ITSUNO *et al.* ergaben 1981, dass die Verwendung von $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ in Gegenwart eines (*S*)-Valinolderivats prochirale Ketone in exzellenten Ausbeuten zu chiralen sekundären Alkoholen reduziert.^[75] Der Durchbruch gelang schließlich COREY, BAKSHI und SHIBATA durch die Entwicklung des nach ihnen bekannten CBS-Katalysators. Dadurch war es möglich in kurzen Reaktionszeiten ausgezeichnete Enantioselektivitäten zu erzielen, wobei sich die absolute Konfiguration durch den relativen räumlichen Anspruch der Carbonylsubstituenten vorhersagen lässt (Schema 1.18).^[76]

[71] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.

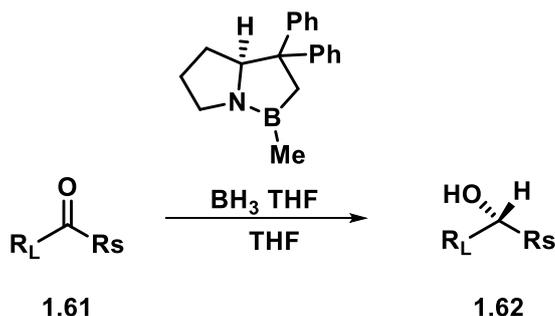
[72] K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. S. Jeong, H. L. Kwong, K. Morikawa, Z. M. Wang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768–2771.

[73] M. H. Junttila, O. O. E. Hormi, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3038–3047.

[74] a) E. J. Corey, C.J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092–2118; b) E. J. Corey, C.J. Helal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986–2002.

[75] S. Itsuno, M. Nakano, K. Ito, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1985**, *1*, 2615–2619.

[76] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553.



Schema 1.18: Schematische Darstellung der CBS-Reduktion.

Die CBS-Reduktion ist ein Schlüsselschritt bei der Synthese von bioaktiven Verbindungen wie die des β -Agonisten (*S*)-Carbinoxamin, der als Antihistaminikum eingesetzt wird.^[77] Ein weiteres Beispiel ist das Antidepressivum Fluoxetinhydrochlorid (Abbildung 1.10).^[78]

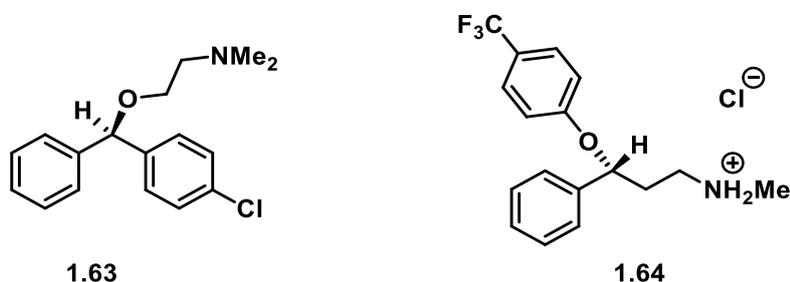
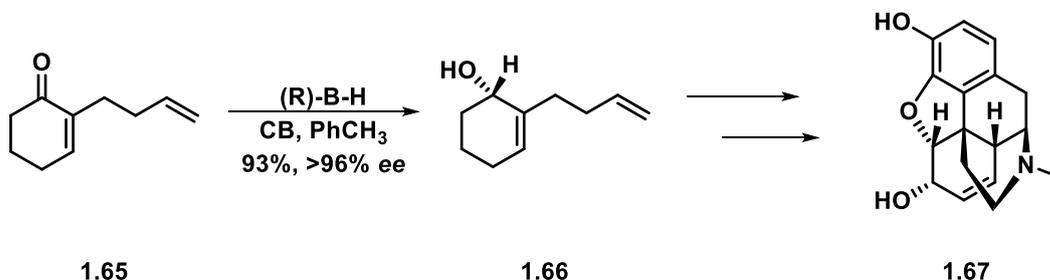


Abbildung 1.10: Darstellung von bioaktiven Verbindungen mittels CBS-Reduktion.

Die Naturstoffsynthese des bekannten Opioids Morphin erfreut sich ebenfalls der CBS-Reduktion als Teilschritt für die Totalsynthese (Schema 1.19).^[79]



Schema 1.19: Enantioselektive Synthese von (-)-Morphin **1.67**.

Alternativen zur CBS-Reduktion stellen zum einen die MIDLAND-Reduktion^[80] und zum anderen die Reduktion nach NOYORI mit BINAL-*H* dar,^[81] deren Nachteil die zum Teil langen Reaktionszeiten, hohen Kosten und die geringe Anwendungsbreite sind.

[77] E. J. Corey, C.J. Helal, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5675–5678.

[78] E. J. Corey, C.J. Helal, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5207–5210.

[79] C. Y. Hong, N. Kado, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11028–11029.

[80] M. M. Midland, A. Tramontano, S. A. Zderic, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5211–5213.

[81] a) A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7932–7934; b) R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, and M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6709–6716.

Kapitel 2

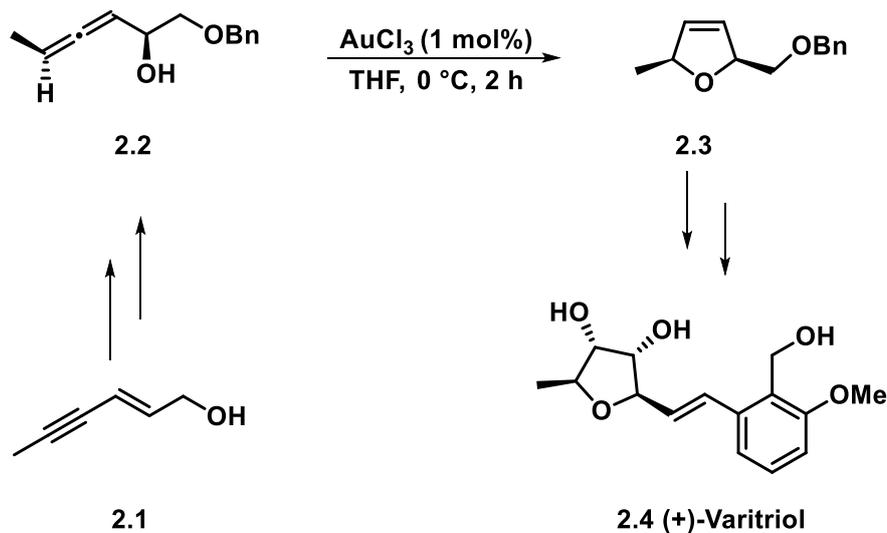
Synthese cryptochiraler Allene

2. Synthese *cryptochiraler* Allene

2.1 Motivation und Zielsetzung

Das Gebiet der Allene wurde in den vergangenen Jahren im Arbeitskreis KRAUSE eingehend und sorgfältig, wie anhand der Publikationen zu erkennen ist, studiert. Dabei sind sowohl die S_N2' -Reaktion als auch die Gold-katalysierte Cycloisomerisierung, wie bereits in Kapitel 1 erwähnt, zwei Schlüsselreaktionen für die Totalsynthese biologisch aktiver Substanzen. Die Schlüsselreaktionen zeichnen sich insbesondere durch ihren exzellenten Chiralitätstransfer sowie der großen Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen aus.

Ein bekanntes Beispiel ist die Synthese von (+)-VARITRIOL, das im Jahr 2002 durch die Arbeitsgruppe von BARRERO aus dem Pilz *EMERICELLA VARIECOLOR* isoliert werden konnte. Der Naturstoff ist von besonders großem Interesse, da dieser eine hohe Wirksamkeit gegenüber Brust- und Nierenkrebs aufweist. Die Synthese dieses Naturstoffs gelang 2012 KRAUSE *et al.* ausgehend von dem Eninol **2.1** in zehn Stufen zum hoch substituierten Tetrahydrofuran **2.4**, welches vier stereogene Zentren aufweist (Schema 2.1).^[82]



Schema 2.1: Synthese von (+)-VARITRIOL via Gold(III)-Katalyse.

Besonders erstrebenswert ist die Synthese von Substanzen mit geringer Molekülmasse, da sie für die Medizinische Chemie im Bereich der Pharmazie von großem Interesse sind. Seit 1968 ist das 1,3-Dimethylallen bekannt, das zu den chiralen Molekülen mit der geringsten Molmasse zählt.^[83]

[82] T. Sun, C. Deutsch, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5965–5970.

[83] a) W. L. Waters, W. S. Linn, M. C. Caserio, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6741–6749; b) W. L. Waters, M. C. Caserio, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 5233–5236; c) W. M. Jones, J. M. Walbrick, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 5229–5231.

Durch das Interesse der Arbeitsgruppe um RÉTEY für chemoenzymatische Synthesen sowie das Generieren von Chiralität durch Substitutionsaustausch gelang die Synthese des chiralen 1,3-Dideutereoallens (*R/S*)-**2.5** (Abbildung 2.1).^[84]



Abbildung 2.1: Darstellung von chiralen 1,3-²H₂-Allenen.

Basierend auf den Resultaten ist das Ziel dieses Projektes die Synthese *cryptochiraler Allene* ausgehend von Propargylcarbonaten durch die Kupfer-katalysierte S_N2'-Substitution. Die α -Hydroxyallene sollen mittels SHARPLESS-Dihydroxylierung enantioselektiv hergestellt werden. Die *Cryptochiralität* soll in die Allene mittels des deuterierten Methylmagnesiumiodids (CD₃MgI) eingeführt werden (Abbildung 2.2).

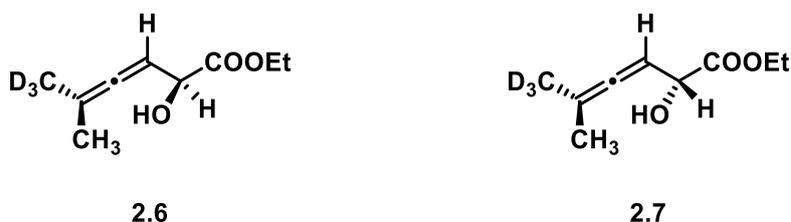


Abbildung 2.2: *Cryptochirale Allene* **2.6** und **2.7**.

Anschließend sollen die beiden Allene in einer Gold-katalysierten Cycloisomerisierung zu einem 2,5-Dihydrofuran cyclisiert werden, um durch NOESY-Experimente Rückschlüsse auf die relative Konfiguration zu erhalten (Abbildung 2.3).

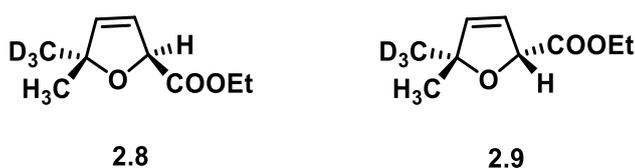


Abbildung 2.3: Cycloisomerisierungsprodukte **2.8** und **2.9** der *cryptochiralen Allene*.

[84] G. M. Keserü, M. Nogradi, J. Rétey, J. Robinson, *Tetrahedron* **1997**, 53, 2049–2054.

Da das Gebiet der *cryptochiralen* Allene noch nicht umfassend erforscht ist, ist ein weiteres Ziel verschieden substituierte α -Hydroxyallene durch das deuterierte Methylmagnesiumiodid-Reagenz (CD_3MgI) herzustellen (Abbildung 2.4).

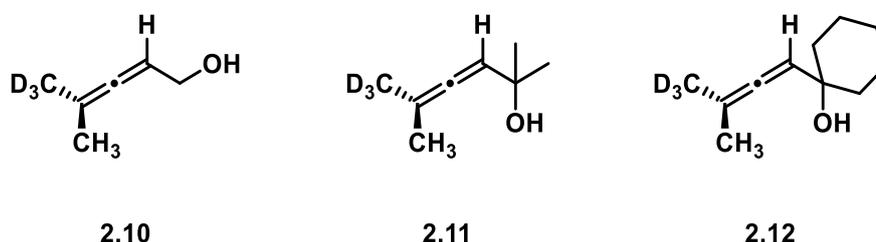
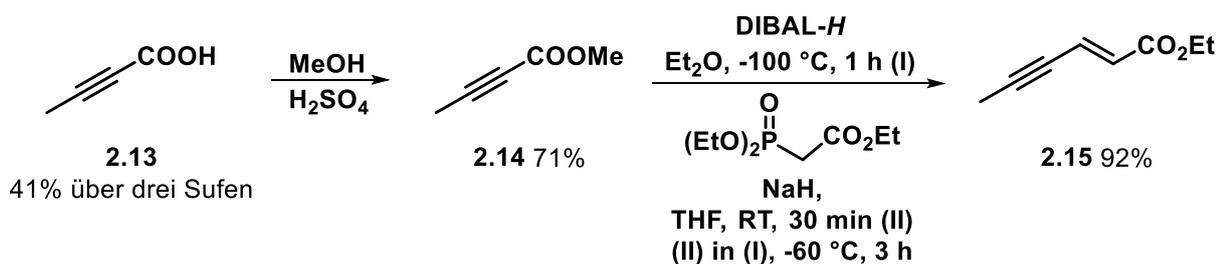


Abbildung 2.4: *Cryptochirale* Allene **2.10**, **2.11**, **2.12**.

Der Enantiomerenüberschuss der α -Hydroxyallene soll durch Derivatisierungsreagenzien wie den MOSHER-Ester bestimmt werden.

2.2 Voruntersuchung zur Synthese *cryptochiraler* Allene

Die Synthese der Tetrolsäure **2.13** ist literaturbekannt^[85] und konnte in meiner Masterarbeit mit einer Gesamtausbeute von 41% über drei Stufen durchgeführt werden.^[86] Durch Veresterung der Tetrolsäure **2.13** konnte der Ester **2.14** in einer Ausbeute von 71% erhalten werden. Anschließend wurde der Ester in einer *HWE*-Reaktion zur Synthese des Eninesters **2.15** eingesetzt. Zunächst wurde der Ester **2.14** mittels *DIBAL-H* reduziert und das zuvor deprotonierte Phosphonat hinzugegeben, um den Eninester **2.15** zu erhalten. Das ausschließlich *E*-konfigurierte Enin **2.15** konnte in einer sehr guten Ausbeute von 92% erhalten werden. Es wurde dabei besonders auf die Einhaltung der Temperatur geachtet (Schema 2.2).^[87]



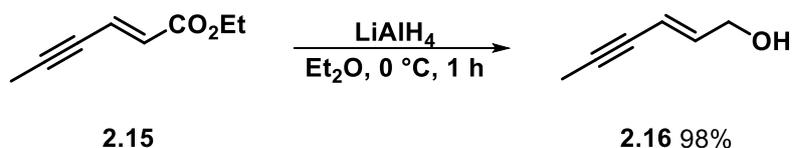
Schema 2.2: Synthese zur Darstellung des Eninesters **2.15**.

[85] a) L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 599–601; 72; b) F. -M. Simmross, P. Weyerstahl, *Synthesis* **1981**.

[86] M. Körner, *Masterarbeit*, Technische Universität Dortmund, **2015**.

[87] U. Koop, G. Handke, N. Krause, *Liebigs Ann.* **1996**.

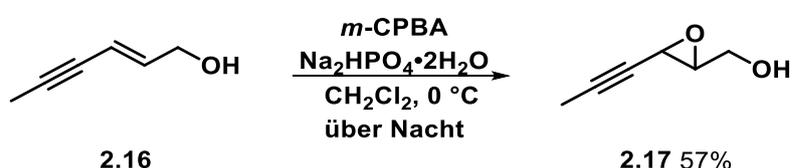
Durch Reduktion des Eninesters **2.15** mit LiAlH_4 konnte der Allylalkohol **2.16** mit einer sehr guten Ausbeute von 98% erhalten werden (Schema 2.3).



Schema 2.3: Synthese des Allylalkohols **2.16**.

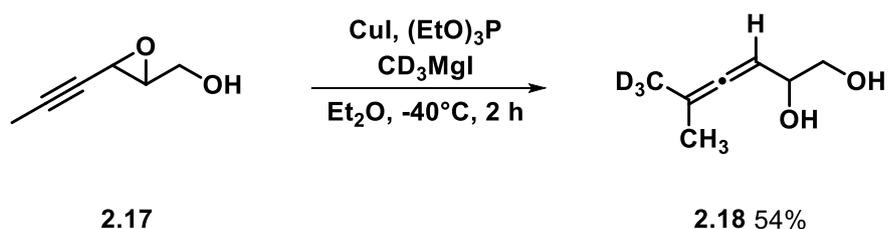
2.2.1 Synthese des racemischen *cryptochiralen* Allens

Nach Synthese des Eninols **2.16** wurde zunächst das racemische Allen hergestellt. Dazu konnte der Allylalkohol **2.16** mittels *m*-CPBA und Dinatriumhydrogenphosphat zum entsprechenden Propargyloxiran **2.17** epoxidiert werden (Schema 2.4).



Schema 2.4: Epoxidierung mithilfe von *m*-CPBA.

Die Ausbeute des racemischen Propargyloxirans betrug 57%. Aus den Untersuchungen der Masterarbeit ist bekannt, dass eine Schützung der Alkoholfunktion nicht notwendig ist, um eine $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Substitution durchzuführen. Daher wurde im nächsten Schritt durch CD_3MgI das racemische Allen synthetisiert. Die vielversprechendsten Ergebnisse wurden in der Masterarbeit mit CuI erhalten, welches daher auch für diese Synthese verwendet wurde (Schema 2.5).

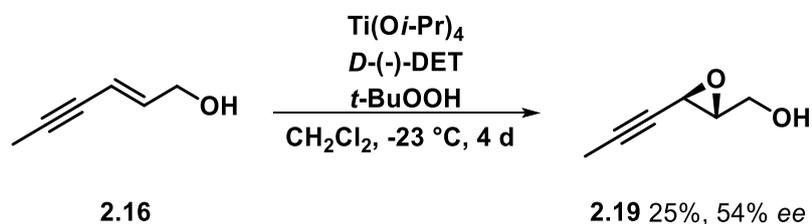


Schema 2.5: $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Substitution des Propargyloxirans **2.17**.

Das Allen **2.18** konnte mit einer Ausbeute von 54% erhalten werden. Daraufhin wurde die enantioselektive Syntheseroute ausgehend vom Allylalkohol **2.16** verfolgt, um ein enantiomerenangereichertes *cryptochirales* Allen herzustellen.

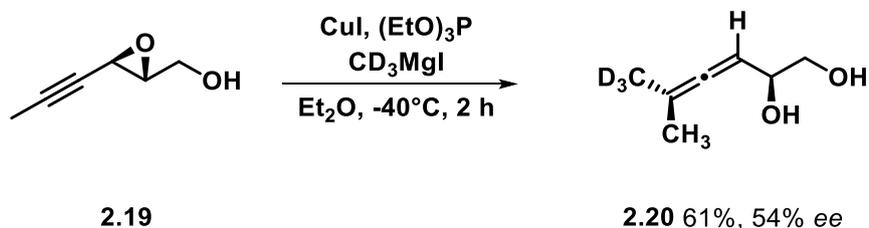
2.2.2 Synthese des enantiomerenangereicherten Allens

Das Eninol **2.16** wurde durch die KATSUI-SHARPLESS-Epoxidierung zu dem entsprechenden Propargyloxiran **2.19** umgesetzt. Dabei wurden die bekannten Bedingungen für das Substrat **2.16** aus der Literatur verwendet (Schema 2.6).^[82]



Schema 2.6: KATSUI-SHARPLESS-Epoxidierung von **2.16**.

Das enantiomerenangereicherte Epoxid wurde mit einer geringen Ausbeute von 25% erhalten. Die schlechte Ausbeute ist damit zu erklären, dass sich die Abtrennung des *D*-(-)-Diethyltartrats bei säulenchromatischer Reinigung als schwierig erwies. Diese Problematik ist bereits in den Ergebnissen aus der *Dissertation* von SUN^[82] bekannt, wo das Epoxid als Rohprodukt direkt benzyliert wird, um ein sauberes Edukt für die S_N2'-Substitution zu erhalten. Auch der Enantiomerenüberschuss ist mit 54% ee schlechter als die Ergebnisse aus der Literatur (91% ee). Dennoch wurde das erhaltene Epoxid **2.19** für die S_N2'-Substitution eingesetzt, um das *cryptochirale* Allen **2.20** zu erhalten und die allgemeine Methodik zu testen (Schema 2.7).

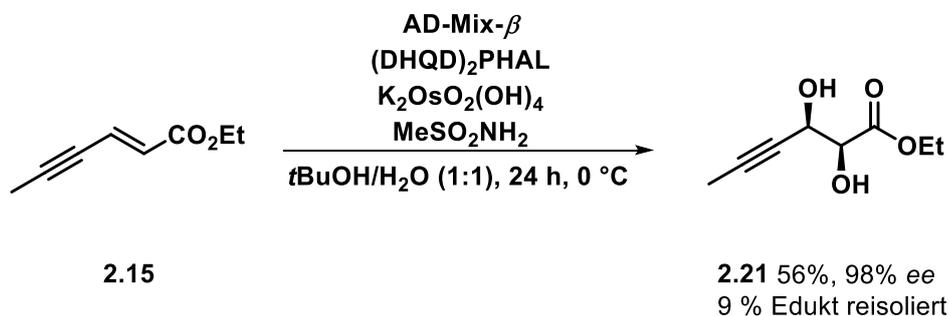


Schema 2.7: S_N2'-Substitution vom enantioselektiven Propargyloxiran **2.19**.

Das Allen **2.20** konnte erfolgreich mit einer Ausbeute von 61% erhalten werden. Aufgrund der geringen Enantioselektivität des Propargyloxirans **2.19** (*ee* = 54%) wurde eine alternative Syntheseroute verwendet, um *cryptochirale* Allene herzustellen. Darüber hinaus war das Allen **2.20** in einem nicht vollständig sauberen, jedoch für die Analyse ausreichenden Zustand.

2.3 Synthese der *cryptochiralen* Allene

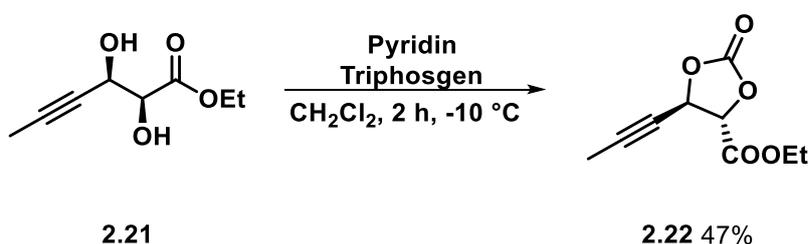
Nun wurde ausgehend vom Eninester **2.15** die SHARPLESS-Dihydroxylierung durchgeführt, um die enantioselektive Route für das *cryptochirale* Allen einzuschlagen (Schema 2.8).



Schema 2.8: SHARPLESS-Dihydroxylierung von **2.15**.

Das Diol **2.21** wurde mit einer Ausbeute von 56% unter Berücksichtigung der komplett eingesetzten Menge von **2.15** und einem exzellenten Enantiomerenüberschuss von 98% ee erhalten. 9% des Eduktes konnten säulenchromatographisch reisoliert werden. Die beobachteten Ergebnisse stehen im Einklang mit vergleichbaren Enin-Systemen. Aufgrund des -M-Effekts der Esterfunktion wird die Reaktivität des Olefins vermutlich herabgesetzt, womit die lange Reaktionszeit zu erklären ist. Deswegen kann die Reaktionszeit durch eine größere Menge des Osmium-Katalysators und des Liganden zusätzlich zum kommerziell erhältlichen AD-Mix- α bzw. AD-Mix- β verringert werden.^[71,88,89] Darüber hinaus wurde die Reaktion racemisch durchgeführt, indem gleiche Anteile an AD-Mix- α und AD-Mix- β eingesetzt wurden. Bei der Synthese des anderen Enantiomers unter Verwendung von AD-Mix- α konnte ein Überschuss von 96% ee ermittelt werden.

Das erhaltende Diol **2.21** wurde anschließend mithilfe von Triphosgen mit einer Ausbeute von 47% in das entsprechende Carbonat **2.22** überführt (Schema 2.9).

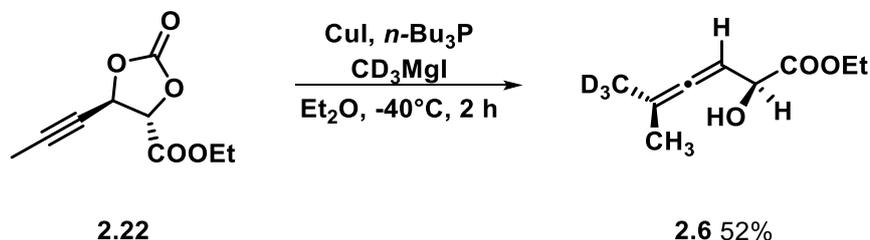


Schema 2.9: Synthese des Carbonats **2.22**.

[88] D. K. Bedke, G. M. Shibuya, A. R. Pereira, W. H. Gerwick, C. D. Vanderwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2542–2543.

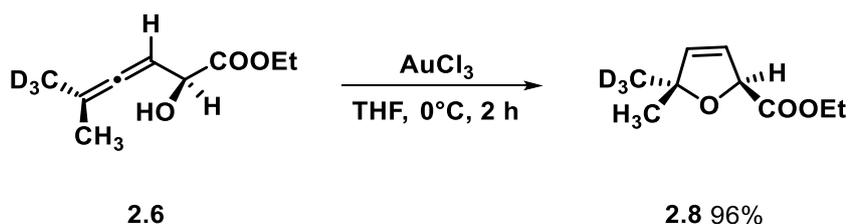
[89] K. -S. Jeong, P. Sjö, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3833–3836.

Propargylische Carbonate stellen eine gute Alternative zu Propargyloxirananen dar, weil bei der S_N2' -Reaktion CO_2 als Abgangsgruppe für die Bildung des α -Hydroxyallens verantwortlich ist. Damit konnte der Zugang von enantiomerenangereicherten α -Hydroxyallen ermöglicht werden. (Schema 2.10).^[90]



Schema 2.10: S_N2' -Substitution des Carbonats **2.22**.

Das α -Hydroxyallen **2.6** konnte mit einer moderaten Ausbeute von 52% erhalten werden. Dazu wurden bereits die optimierten Bedingungen aus den Voruntersuchungen gewählt. $n\text{-Bu}_3\text{P}$ war laut Literatur auch das Phosphit der Wahl für derartige Substrate, da sie die besten Resultate in Hinblick auf die Enantioselektivität versprochen. Für die Einführung der *Cryptochiralität* war das Einbringen der CD_3 -Gruppe durch das Methyl- d_3 -magnesiumiodid notwendig. Es war zwingend erforderlich bei dieser Reaktion das Grignard-Reagenz frisch zu titrieren, da das exakte Verhältnis von zwei Äquivalenten des Grignards zu einem Äquivalent Kupfer(I)-iodid eingehalten werden musste, um die reaktive Magnesiumcuprat-Spezies zu bilden. Um die Konfiguration des α -Hydroxyallens zu bestätigen, wurde die Gold-katalysierte Cycloisomerisierung verwendet. Das 2,5-Dihydrofuran **2.8** konnte mit einer sehr guten Ausbeute von 96% isoliert werden (Schema 2.11).



Schema 2.11: Gold-katalysierte Cycloisomerisierung von Allen **2.6**.

[90] X. Tang, S. Woodward, N. Krause, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2836–2844.

Im NOESY-Experiment konnte die *trans*-Stellung der Methylgruppe und des Protons aufgezeigt werden, da kein Kreuzpeak zu erkennen war (Abbildung 2.5).

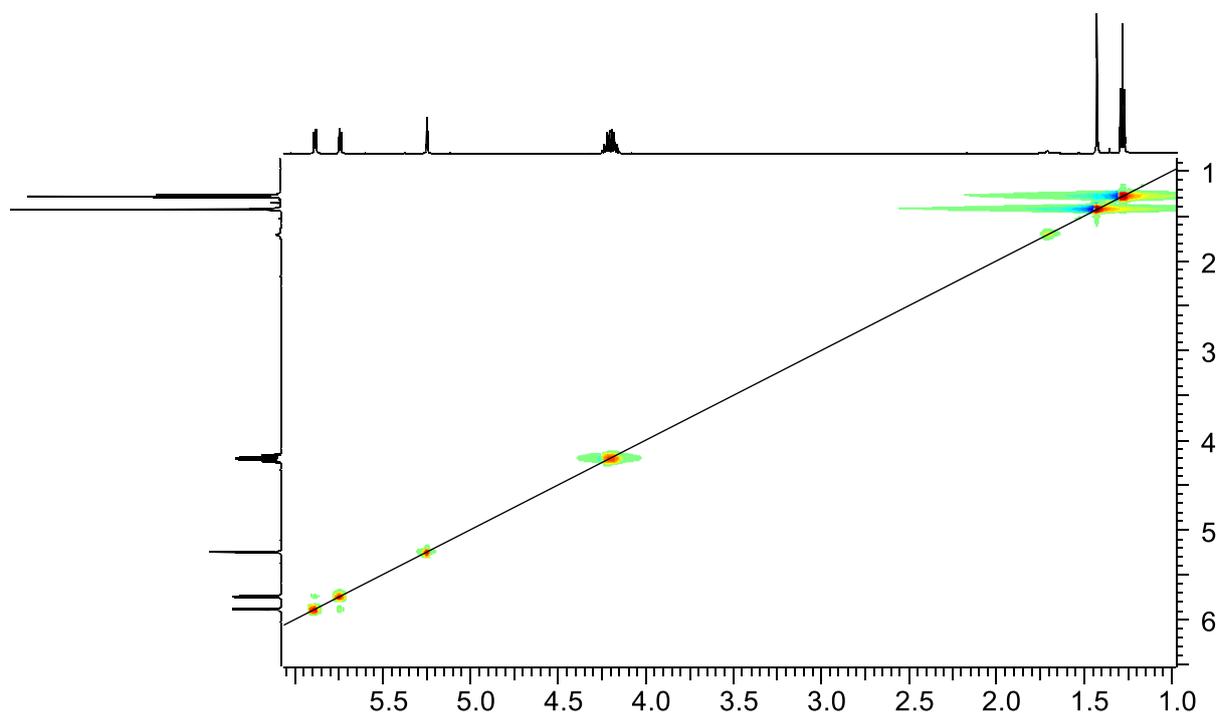
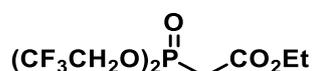


Abbildung 2.5: NOESY-Experiment des *trans*-konfigurierten 2,5-Dihydrofurans **2.6**.

Damit diese Beobachtungen verifiziert werden können, wird im Folgenden die Synthese des Diastereomers vorgestellt. Dazu musste zunächst der (*Z*)-konfigurierte Eninester synthetisiert werden. Hierfür wurde das Phosphonat aus der *HWE*-Reaktion modifiziert, um das (*Z*)-Olefin aus dem entsprechenden Aldehyd herzustellen. 1983 ermöglichten STILL und GENNARI durch die Entwicklung von Phosphonaten mit elektronenziehenden Substituenten die stereoselektive Synthese von (*Z*)-Alkenen (Abbildung 2.6).^[91]



2.23

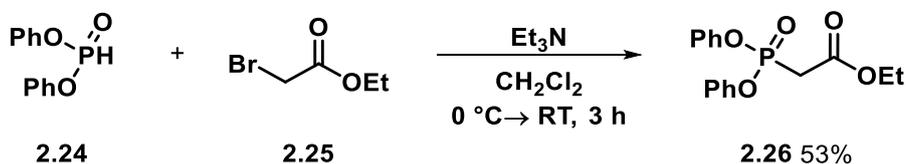
Abbildung 2.6: STILL-GENNARI Reagenz.

Da die Ausgangsmaterialien für die Herstellung des STILL-GENNARI Reagenzes teurer sind als für die des Phosphonats **2.26**, wurden die Bedingungen nach ANDO für die Herstellung des (*Z*)-konfigurierten Eninesters gewählt.^[92]

[91] W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405–4408.

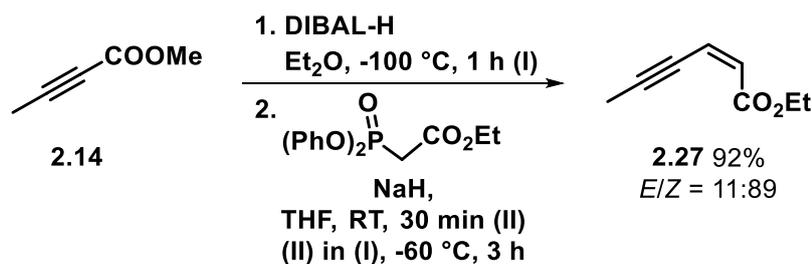
[92] K. Ando, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1934–1939.

Dazu wurde aus Diphenylphosphit **2.24** und Bromessigsäureethylester **2.25** in einer S_N2-Reaktion das ANDO-Phosponat **2.26** mit einer Ausbeute von 53% erhalten. Die Ausbeute liegt unterhalb des Literaturwertes (73%), da darauf geachtet wurde, dass besonders sauberes Phosponat für die Synthese eingesetzt wird (Schema 2.12).



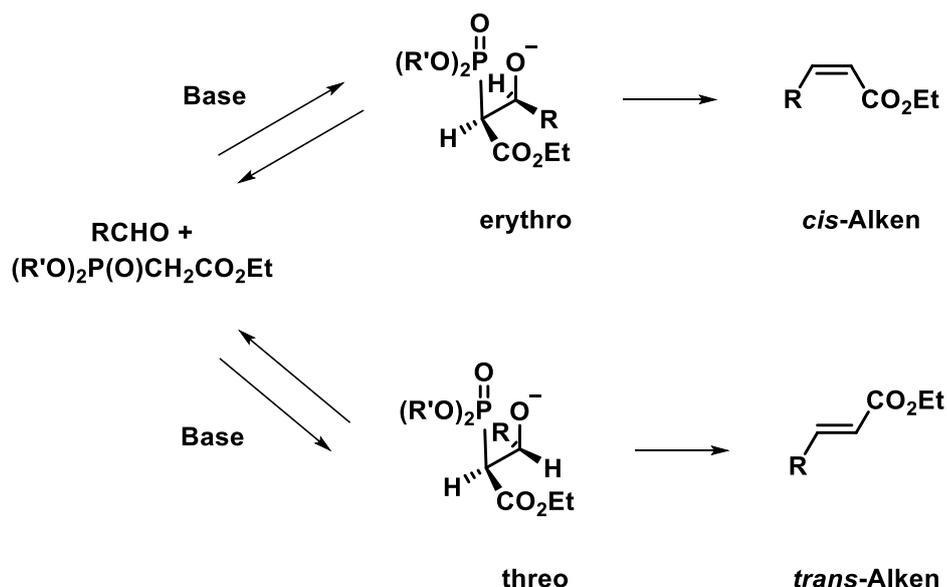
Schema 2.12: Synthese des Phosponats **2.26**.

Der Ester **2.14** wurde mit DIBAL-*H* zum entsprechenden Aldehyd reduziert und das *in situ* deprotonierte ANDO-Phosponat **2.26** zugegeben, um den *cis*-Eninester **2.27** zu erhalten. Dieser konnte mit einer Ausbeute von 92% und mit einem Isomerenverhältnis von *E/Z*= 11:89 erhalten werden. Säulenchromatographisch konnten beide Isomere voneinander getrennt werden (Schema 2.13).



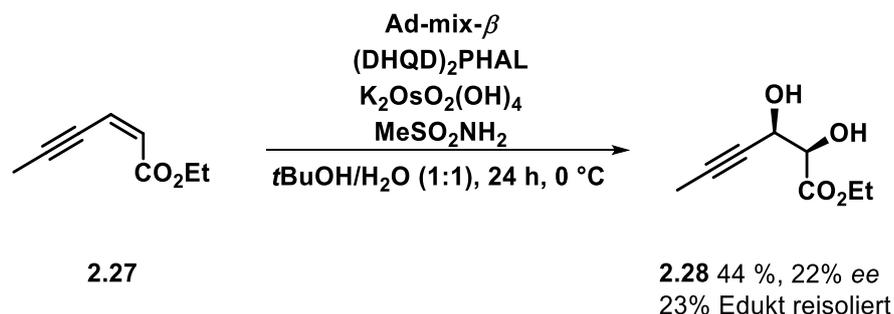
Schema 2.13: HWE-Reaktion zum (*Z*)-konfigurierten Eninester **2.27**.

Die Stereoselektivität der *HWE*-Reaktion wird durch die kinetische und die thermodynamische Kontrolle beeinflusst und kann reversibel die erythro- und threo-Addukte ergeben. Im Fall von Dialkylphosphonoacetaten läuft die Reaktion unter thermodynamischer Kontrolle ab, sodass das *E*-Alken entsteht. Die *Z*-Selektivität wird durch die Diarylphosphonoacetate hervorgerufen und somit die Bildung des erythro-Addukts begünstigt, da die Reaktion unter kinetischer Kontrolle abläuft. Darüber hinaus wird vermutet, dass auch elektronische Effekte der Substituenten eine Rolle spielen. Wahrscheinlicher spielen hier aber sterische Effekte eine größere Rolle, weil sie den erythro-Übergangszustand begünstigen (Schema 2.14). Abschließend ist aber zu sagen, dass der Mechanismus nicht vollständig aufgeklärt ist und es weiterer Studien bedarf.^[92]



Schema 2.14: Mechanismus der HWE-Reaktion.

Mit dem *cis*-Eninester **2.27** wurde dann in der SHARPLESS-Dihydroxylierung das Diol **2.28** gebildet. Das Diol **2.28** konnte mit einer Ausbeute von 44% und einem Enantiomerenüberschuss von 22% erhalten werden. 23% des Esters **2.27** konnten wieder reisoliert werden (Schema 2.15).

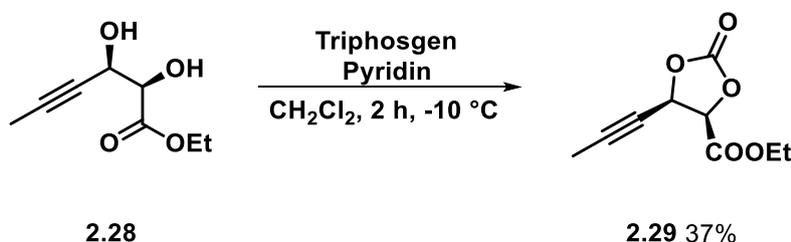


Schema 2.15: Sharpless-Dihydroxylierung des *cis*-Eninesters **2.28**.

Die Reaktion wurde auch mit dem AD-Mix- α durchgeführt, wo ein Enantiomerenüberschuss von 42% erhalten werden konnte, um beide Enantiomere vergleichen zu können. Die SHARPLESS-Dihydroxylierung von (*Z*)-Alkenen ist auch deutlich problematischer als die der *trans*-konfigurierten Spezies. In der Literatur gibt es nach bestem Wissen keine Beispiele für Enantioselektivitäten von über 90% bei diesen Molekülen. Für den Dihydroquinin-Liganden (DHQ)₂PYR wurde herausgefunden, dass bei cyclischen (*Z*)-Alkinen höhere Enantiomerenüberschüsse beobachtet werden als bei dem entsprechenden Dihydroquinidin-Liganden (DHQD)₂PYR. Dieser Befund wurde hier für den Eninester **2.27**, der auf Basis der Phthalazin-Liganden dihydroxyliert wurde, auch festgestellt. Der (DHQD)₂PHAL-Ligand gab einen Enantiomerenüberschuss von 22%, wohingegen der (DHD)₂PHAL-Ligand einen Enantiomerenüberschuss von 42% zeigte. Für die meisten Substrate, insbesondere die *trans*-Alkene, ist der umgekehrte Fall die Regel.^[71] Diese Tendenz zeichnet sich auch in den hier

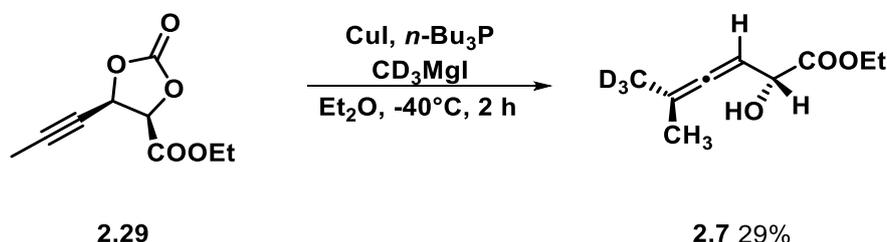
vorliegenden Reaktionen ab (Schema 2.8, Schema 2.15). Die geringe Ausbeute ist mit der herabgesetzten Reaktivität der Doppelbindung durch die Estergruppe zu erklären, wie es auch der Fall für den (*E*)-Eninester **2.15** war.

Das Diol **2.28** wurde anschließend mit Triphosgen zum entsprechenden Carbonat **2.29** umgesetzt. Dabei wurde eine Ausbeute von 37% erzielt (Schema 2.16).



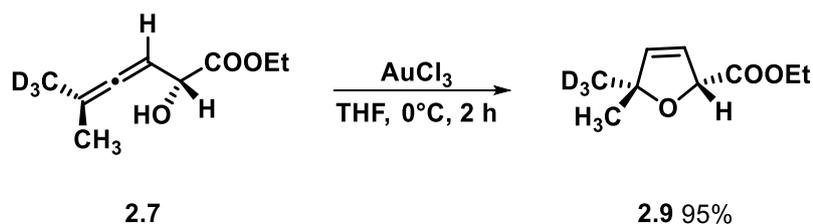
Schema 2.16: Synthese des Dioxolanons **2.29**.

Anschließend wurde das α -Hydroxyallen **2.7** durch die S_N2' -Substitution mit einer moderaten Ausbeute von 29% erhalten. Dabei ist zu erwähnen, dass auch hier besonders auf die Reinheit des Produktes geachtet wurde und Mischfraktionen nicht berücksichtigt wurden. Die Reaktionsbedingungen waren identisch zum anderen Diastereomer. Auch hier wurde die *Cryptochiralität* durch das Anbringen der CD_3 -Gruppe mithilfe des CD_3MgI -Grignard-Reagenz eingeführt (Schema 2.17).



Schema 2.17: S_N2' -Substitution zum α -Hydroxyallen **2.7**.

Um die Konfiguration des α -Hydroxyallens zu bestätigen, wurde die Gold-katalysierte Cycloisomerisierung verwendet. Das 2,5-Dihydrofuran **2.30** konnte mit einer sehr guten Ausbeute von 95% erhalten werden (Schema 2.18).



Schema 2.18: Gold-katalysierte Cycloisomerisierung von **2.7**.

Anschließend wurde wieder ein NOESY-Experiment durchgeführt, um die Konfiguration des 2,5-Dihydrofurans **2.9** zu bestätigen (Abbildung 2.7).

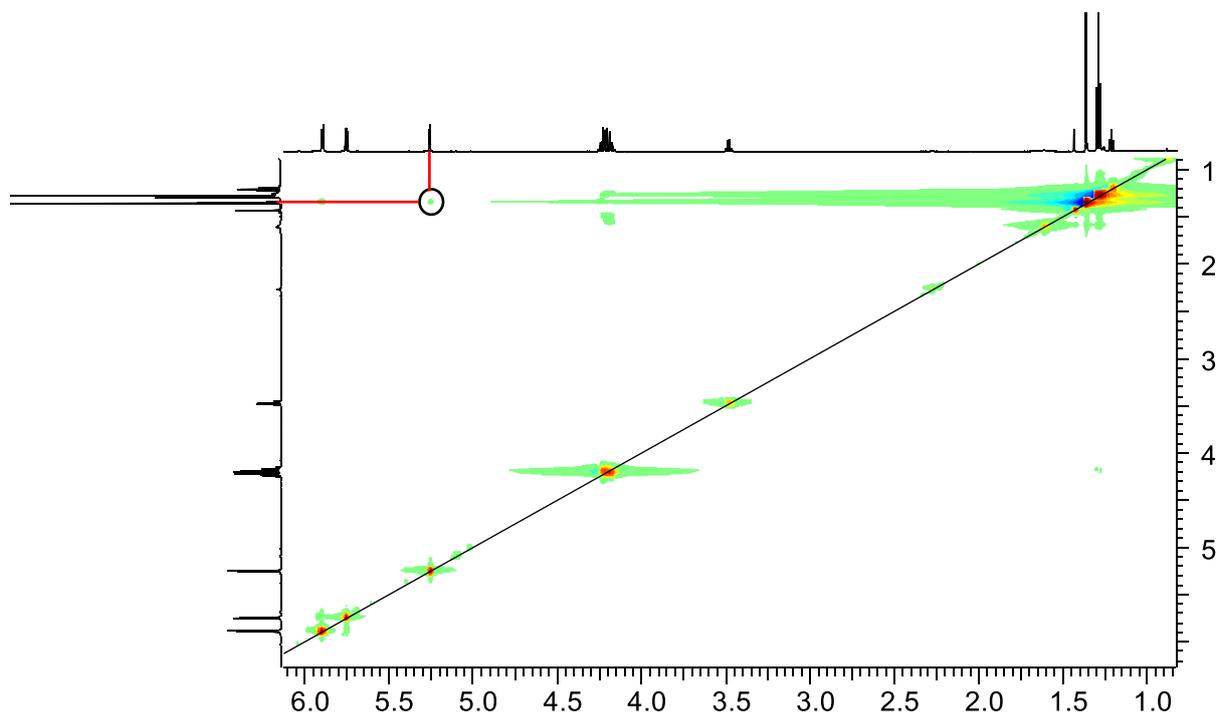


Abbildung 2.7: NOESY-Experiment des *cis*-konfigurierten 2,5-Dihydrofurans **2.9**.

Im Gegensatz zum *trans*-konfigurierten 2,5-Dihydrofuran **2.8** ist beim Diastereomer **2.9** ein Kreuzpeak zwischen dem Proton bei $\delta = 5.26$ ppm und der Methylgruppe bei $\delta = 1.36$ ppm zu erkennen. Somit konnte die relative Konfiguration für beide Strukturen bewiesen werden. Zusätzlich wurde eine Mischprobe bestehend aus den beiden 2,5-Dihydrofuranen **2.8** und **2.9** untersucht. Sowohl im ^1H -NMR-Spektrum als auch im ^{13}C -NMR-Spektrum kann beobachtet werden, dass es sich um ein Diastereomergemisch handelt. Im ^{13}C -NMR-Spektrum wird dabei deutlich, dass die Unterscheidung nur anhand der beiden Methyl-Gruppen (27.8 ppm und 28.3 ppm) möglich ist (Abbildung 2.8).

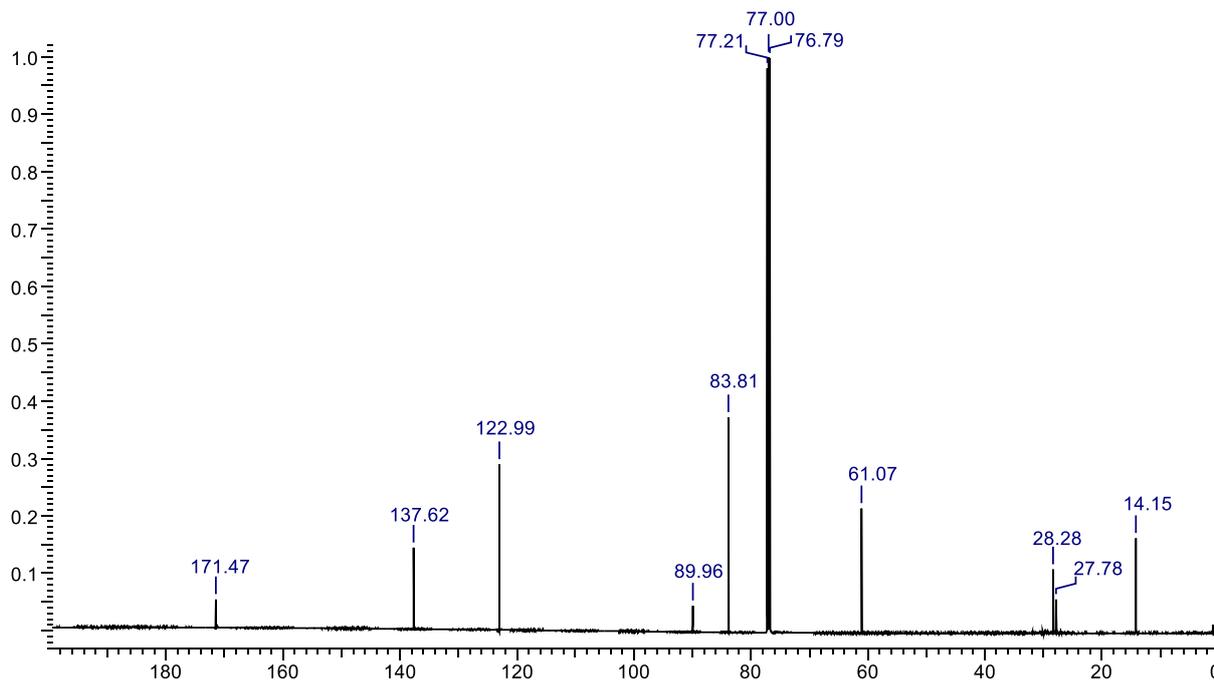


Abbildung 2.8: ^{13}C -NMR-Experiment der 2,5-Dihydrofurane **2.8** und **2.9**.

Zur Untersuchung der absoluten Konfiguration wären noch Derivatisierungsversuche der α -Hydroxyallene notwendig. Allerdings war das Ziel zunächst aufzuzeigen, ob die Synthese von enantiomerenangereicherten *cryptochiralen* Allenen mit den bereits bekannten Methoden realisierbar ist. Es konnte gezeigt werden, dass die *HWE*-Reaktion je nach Modifikation des Phosponats das entsprechende (*E*)- oder (*Z*)-Alken liefern kann. Darüber hinaus wurden enantiomerenangereicherte Dirole aus der SHARPLESS-Dihydroxylierung gewonnen, wobei für (*Z*)-Enine der Enantiomerenüberschuss wie zu erwarten war geringer ausfällt. Sowohl die $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Substitution als auch die Gold-katalysierte Cycloisomerisierung verliefen unter vollständigem Transfer der Chiralität auf das jeweilige Molekül, was durch NOESY-Experimente bestätigt werden konnte. Da das Gebiet der *cryptochiralen* Allene noch nicht erforscht ist, sollten nun unterschiedlich substituierte α -Hydroxyallene synthetisiert werden, die anschließend auf ihre relative und absolute Konfiguration überprüft werden sollten.

2.4 Synthese der *cryptochiralen* Allene Typ I bis III

Wie bereits erwähnt, spielt zum einen die Synthese von enantiomerenreinen Verbindungen sowie zum anderen die Einführung von Deuterium eine wichtige Rolle in vielen Bereichen der aktuellen Forschung (vgl. Kapitel 1). Hinzu kommen die zahlreichen Erkenntnisse im Arbeitskreis KRAUSE aus dem Bereich der Allenchemie und den bereits hier beschriebenen Untersuchungen zum Gebiet der *cryptochiralen* Allene, die eine Motivation hervorrufen, weitere α -Hydroxyallene (Typ I bis III) zu synthetisieren (Abbildung 2.9).

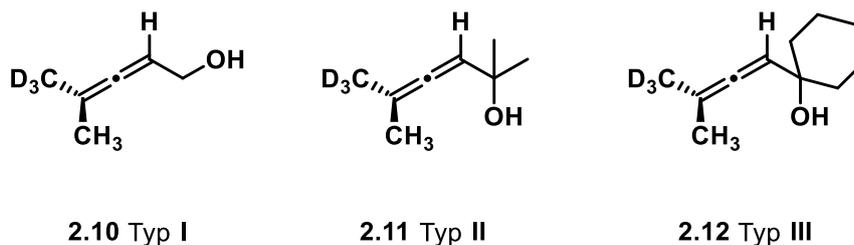


Abbildung 2.9: *Cryptochirale* Allene (Typ I bis III).

Dazu sollten wie in Kapitel 2.3 die Synthese der Allene der Typen I bis III ausgehend von den entsprechenden Eninen **2.30**, **2.31**, **2.32** (Abbildung 2.10) mittels der SHARPLESS-Dihydroxylierung enantioselektiv durchgeführt werden.

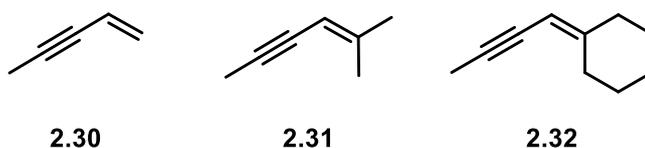


Abbildung 2.10: Eninsysteme **2.30**, **2.31**, **2.32**.

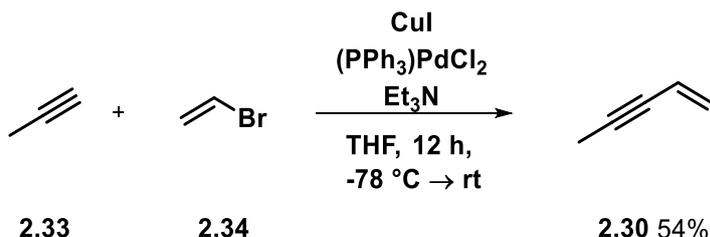
Das Pent-1-en-3-in **2.30** wurde in einer SONOGASHIRA-Kupplung aus Propin **2.33** und Vinylbromid **2.34** hergestellt. Dazu wurden zunächst die literaturbekannten Bedingungen gewählt, wobei die palladiumkatalysierte Reaktion zwischen dem terminalen Alkin und dem Alkenylhalogenid in Gegenwart von Kupfer-(I)-iodid in Triethylamin abläuft.^[93,94] Hier konnten in den ersten Versuchen nur 5% des Enins **2.30** erhalten werden. Daher wurde auf die modifizierte Variante nach KRAUSE *et al.* zurückgegriffen, wobei THF als Lösungsmittel sowie 2 mol% $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, 4 mol% CuI und 1.5 eq. Triethylamin verwendet werden. Bei Einsatz von Triethylamin als Lösungsmittel besteht trotz Beachtung von sauerstofffreiem Arbeiten die Gefahr der Glaser-Kupplung als Nebenreaktion. Die Untersuchungen von KRAUSE zeigen, dass die in der Literatur beobachteten Ausbeuten durch die veränderten Reaktionsbedingungen gesteigert werden konnten.^[95]

[93] L. Brewitz, J. Llaveria, A. Yada, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4532–4537.

[94] V. V. Pagar, T. V. RajanBabu, *Science* **2018**, *361*, 68–72.

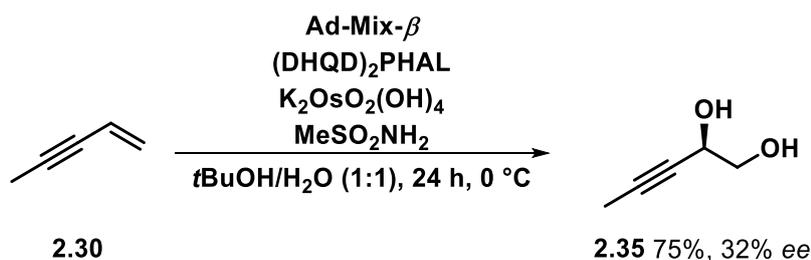
[95] S. Thorand, N. Krause, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8551–8553.

So wurde auch in der folgenden Reaktion des Vinylbromids und der 1 M-Lösung des Propins in THF für die Herstellung von Penten-3-in **2.30** die Reaktionsbedingungen nach KRAUSE *et al.* gewählt. Unter Verwendung von THF als Lösungsmittel konnte die Ausbeute auf 54% gesteigert werden, die nach Destillation aus einer Lösung des Enins **2.30** in THF erhalten wurde (Schema 2.19). Der Siedepunkt des Enins **2.30** liegt laut Literatur bei 52-56°C und es konnte trotz fraktioneller Destillation nicht vom Lösungsmittel abgetrennt werden. In der Publikation von BREWITZ *et al.* wird eine Drehbandkolonne eingesetzt, um das Produkt rein zu erhalten.^[93]



Schema 2.19: SONOGASHIRA-Kupplung zur Herstellung des Enins **2.30**.

Das hier gewonnene Enin **2.30** konnte als Lösung in THF für die enantioselektive Synthese in die SHARPLESS-Dihydroxylierung eingesetzt werden. Das Diol **2.35** konnte mittels des kommerziell erhältlichen AD-Mix- β mit einer Ausbeute von 75% und einem Enantiomerenüberschuss von 32% erhalten werden. Wie die *cis*-substituierten Alkene weisen terminale Alkene bei der SHARPLESS-Dihydroxylierung geringere Enantioselektivitäten auf. Eine Möglichkeit, den Enantiomerenüberschuss zu erhöhen, wäre die Rekrystallisation, da das Diol **2.35** als weißer Feststoff erhalten wurde. Der Einsatz von MeSO_2NH_2 bei terminalen Alkenen kann die Reaktion verlangsamen (Schema 2.20).^[71,72,89]

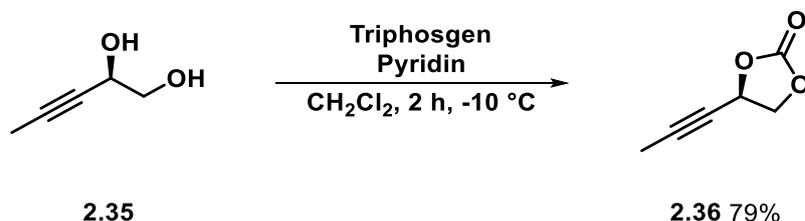


Schema 2.20: SHARPLESS-Dihydroxylierung von Enin **2.30**.

In der Literatur sind für dieses Diol auch höhere Enantiomerenüberschüsse zu finden, allerdings muss es über eine sechsstufige Synthese hergestellt werden.^[96]

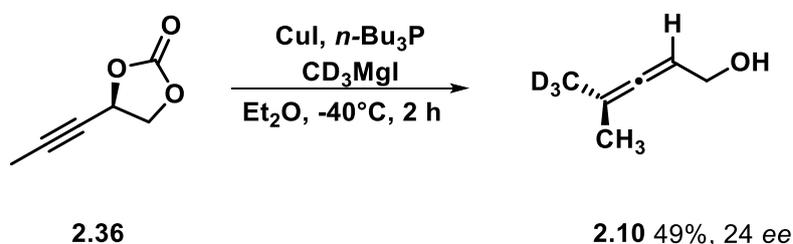
[96] O. S. Ascenso, J. C. Marques, A. R. Santos, K. B. Xavier, M. R. Ventura, C. D. Maycock, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 1236–1241.

Anschließend wurde das Diol **2.35** mit einer guten Ausbeute von 79% zu dem entsprechenden propargylischen Carbonat umgesetzt (Schema 2.21).



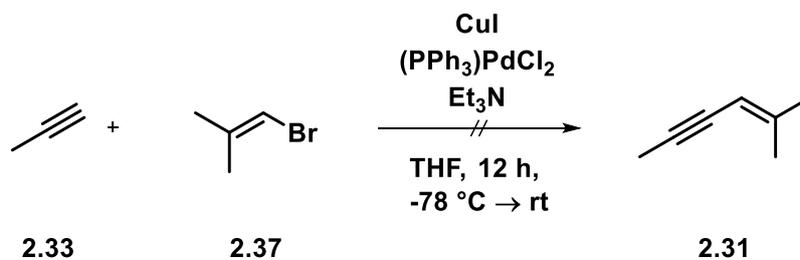
Schema 2.21: Synthese des propargylischen Carbonats **2.36**.

Nach erfolgreicher $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Substitution des propargylischen Carbonats **2.36** konnte das α -Hydroxyallen **2.10** mit einer Ausbeute von 49% und einem ee von 24% erhalten werden. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde anhand des MOSHER-Esters durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt (Schema 2.22).



Schema 2.22: $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Substitution zum *cryptochiralen* Allen **2.10**.

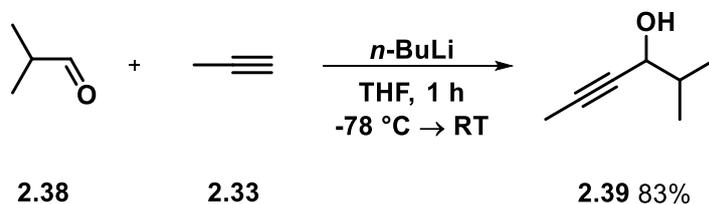
Für die Synthese des Allens Typ **II** wurde analog zu der Synthese des Allens Typ **I** versucht, durch eine SONOGASHIRA-Kupplung aus dem entsprechenden Alkenylhalogenid **2.37** und dem terminalen Alkin **2.33** den Eninester **2.31** herzustellen. Diese Reaktion schlug fehl, da das 1-Brom-2-methylpropen möglicherweise zu unreaktiv ist. Alkenylbromide besitzen eine geringere Reaktivität als ihre iodierten Analoga. Vermutlich ist das 1-Brom-2-methylpropen durch die zusätzlichen Methylgruppen im Vergleich zum Vinylbromid nicht ausreichend reaktiv, um die oxidative Addition einzugehen.^[95,97] NMR spektroskopische Untersuchungen ergaben, dass das Bromid in der vorliegenden Reaktion reisoliert wurde (Schema 2.23).



Schema 2.23: SONOGASHIRA-Kupplung zur Herstellung des Enins **2.31**.

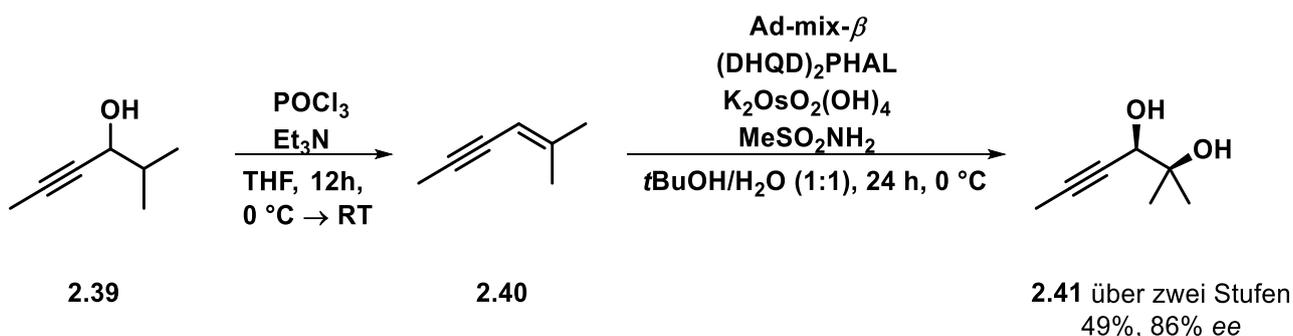
[97] K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 46–49

Daher wurde die Syntheseroute ausgehend von 2-Methylpropanal **2.38** und Propin **2.33** gestartet, um den sekundären Alkohol, der mit einer Ausbeute von 83% isoliert wurde, zu erhalten (Schema 2.24).



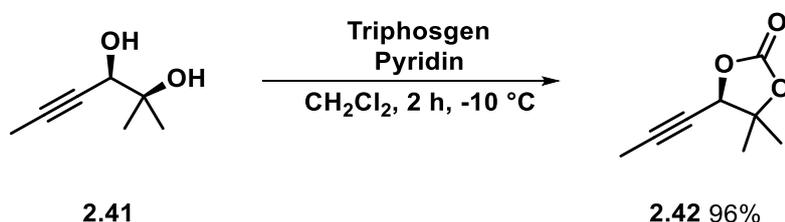
Schema 2.24: Synthese des sekundären Alkohols **2.39**.

Im nächsten Schritt wurde durch Eliminierung von Wasser das Enin **2.40** synthetisiert, das anschließend in der SHARPLESS-Dihydroxylierung zum gewünschten Diol **2.41** umgesetzt wurde. Die Reaktion über zwei Stufen ergab eine Ausbeute von 49% und einen Enantiomerenüberschuss von 86% (Schema 2.25)



Schema 2.25: Eliminierung des sekundären Alkohols **2.39** und anschließende Dihydroxylierung des Enins **2.40**.

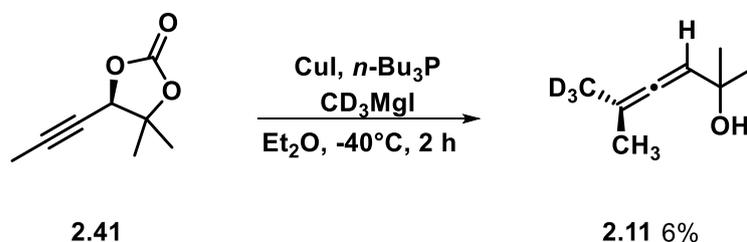
Das Diol **2.41** wurde wiederum mit Triphosgen zum propargylischen Carbonat **2.42** umgesetzt, das mit einer sehr guten Ausbeute von 96% isoliert werden konnte (Schema 2.26).



Schema 2.26: Synthese des propargylischen Carbonats **2.42**.

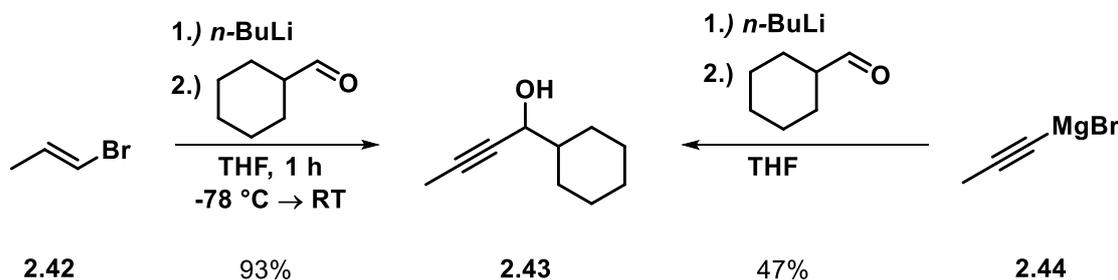
Schließlich wurde das α -Hydroxyallen **2.11** unter den gewohnten Bedingungen mit einer Ausbeute von 6% erhalten (Schema 2.27). Die geringe Ausbeute ist auf das Grignard-Reagenz zurückzuführen. Trotz Titration des CD_3MgI kann es möglich sein, dass die resultierende Konzentration abweicht und sich Salze in der Lösung befinden, die die Bildung des Allens stören. Es wurde auch versucht, das Grignard-Reagenz ausgehend von CD_3I selbst herzustellen. Diese

Variante ist allerdings insgesamt teurer als das Grignard-Reagenz zu kaufen. Da die Reaktion laut Literatur auch teilweise als launisch bezeichnet wird und nicht genug Startmaterial vorhanden war, konnten weitere Untersuchungen nicht durchgeführt werden. Des Weiteren gab es zu lange Lieferzeiten für das CD_3MgI -Grignard-Reagenz, sodass auch weitere Reaktionen nicht möglich waren. Eine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde nicht mehr durchgeführt.



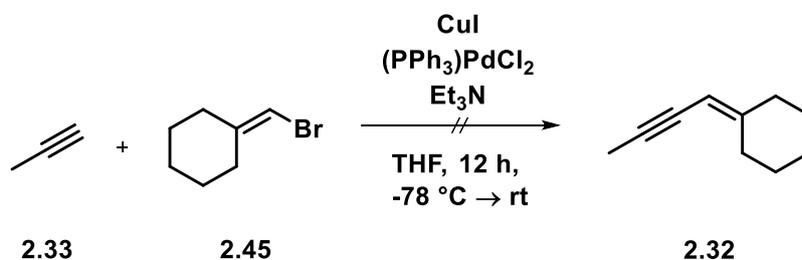
Schema 2.27: $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Substitution des Dioxolanons **2.41** zum α -Hydroxyallen **2.11**.

Die Synthese des Allens von Typ III startet mit 1-Brompropen **2.42** und Cyclohexancarbaldehyd zum gewünschten Alkohol **2.43**, der mit einer sehr guten Ausbeute von 93% erhalten werden konnte. Alternativ wurde die Reaktion anstelle des 1-Brompropens mit dem 1-Propinylmagnesiumbromid **2.44** durchgeführt, wobei allerdings nur eine Ausbeute von 47% erreicht wurde (Schema 2.28).



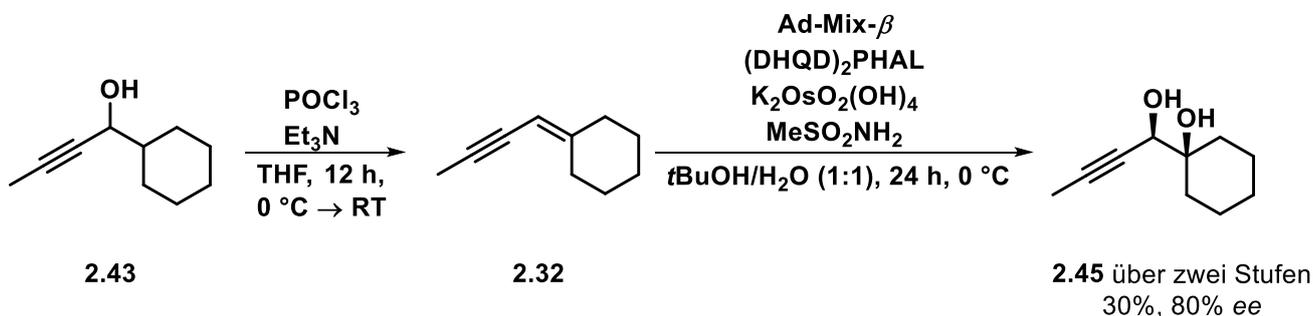
Schema 2.28: Varianten der Synthese des Alkohols **2.43**.

Versuche das Enin **2.32** direkt durch eine SONOGASHIRA-Kupplung zu erhalten, wie bei der Synthese des Allens vom Typ II, schlugen wie bereits diskutiert, fehl (Schema 2.29).



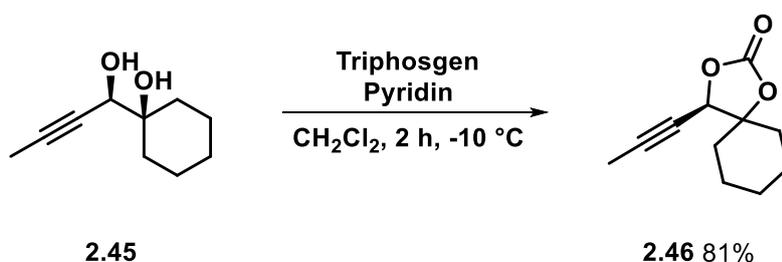
Schema 2.29: SONOGASHIRA-Kupplung zur Herstellung des Enins **2.32**.

Anschließend wurde der Alkohol **2.43** dehydratisiert und das gebildete Enin mit AD-Mix- β enantioselectiv zum Diol **2.45** umgesetzt. Dieses gelang mit einer Ausbeute von 30% über zwei Stufen und einem Enantiomerenüberschuss von 80% (Schema 2.30).



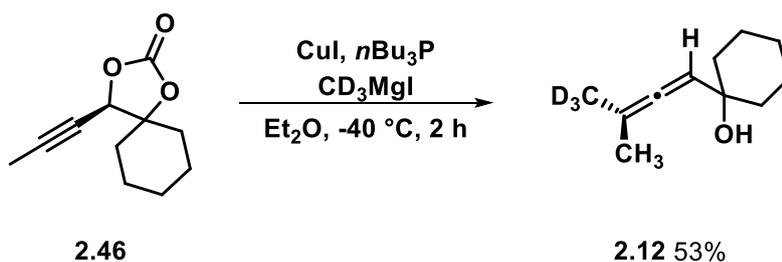
Schema 2.30: Eliminierung des Alkohols **2.43** und anschließende Dihydroxylierung des Enins **2.32**.

Das erhaltene Diol **2.45** konnte in das entsprechende Carbonat **2.46** überführt werden, das mit einer guten Ausbeute von 81% erhalten wurde (Schema 2.31).



Schema 2.31: Synthese des Carbonats **2.46**.

Durch die $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Substitution konnte dann das Allen in einer Ausbeute von 53% erhalten werden (Schema 2.32).



Schema 2.32: $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Substitution des Carbonats **2.46** zum α -Hydroxyallen **2.12**.

Das erhaltene α -Hydroxyallen **2.12** wurde versucht in einer Gold-katalysierten Cycloisomerisierung in eine Spiroverbindung zu überführen. Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden. Da eine erneute Reaktion aufgrund der bereits diskutierten Probleme nicht möglich war, konnte auch keine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses mehr durchgeführt werden.

2.5 Zusammenfassung und Ausblick

Chirale Verbindungen spielen nicht nur in der Pharmazie und Chemie eine bedeutende Rolle, sondern eröffnen auch in der Grundlagenforschung zahlreiche neue Möglichkeiten. Dabei sind deuterierte Substanzen oft ein wesentlicher Bestandteil und haben besonders in dem hier vorliegenden Projekt eine wichtige Stellung. Das Ziel, bisher noch nicht publizierte *cryptochirale* Allene herzustellen, konnte erfolgreich erreicht werden. Dazu wurden im ersten Teil des Projektes zwei Diastereomere hergestellt, um die *Cryptochiralität* zu beweisen (Abbildung 2.11).

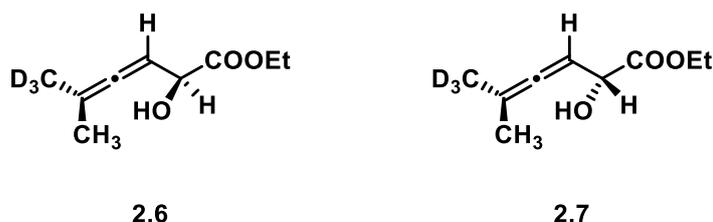


Abbildung 2.11: *Cryptochirale* Allene 2.6 und 2.7.

Da eine optische Aktivität für diese Substanzen nicht messbar ist, wurden Cycloisomerisierungsexperimente durchgeführt, um die relative Konfiguration der α -Hydroxyallene zu bestimmen (Abbildung 2.12). Sowohl die S_N2' -Substitution als auch die Gold-katalysierte Cycloisomerisierung sind dafür bekannt unter vollständigen Chiralitätstransfer zu verlaufen. Daher konnte das NOESY-Experiment bestätigen, dass die Dihydrofurane 2.8 und 2.9 die gezeigte relative Konfiguration besitzen.



Abbildung 2.12: Cycloisomerisierungsprodukte der *cryptochiralen* Allene.

Darüber hinaus konnten mithilfe des deuterierten Methylmagnesiumiodids (CD_3MgI) weitere *cryptochirale* α -Hydroxyallene (Typ I bis III) ausgehend von den entsprechenden Eninen hergestellt werden (Abbildung 2.13).

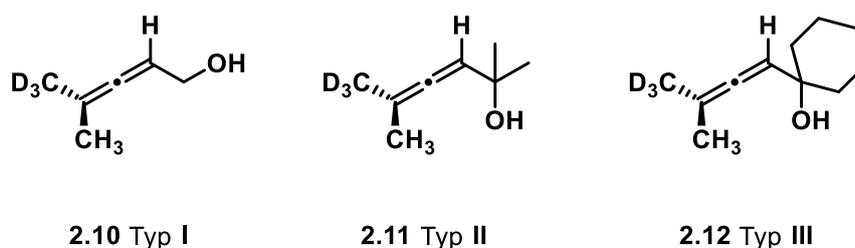


Abbildung 2.13: *Cryptochirale* Allene Typ I-III.

Für das *cryptochirale* Allen des Typs **I** konnte ein Enantiomerenüberschuss von 24% ee erhalten werden. Die Allene des Typs **II** und **III** wurden zwar erfolgreich erhalten werden, konnten aber nur in geringen Ausbeuten isoliert werden. Leider war der finale Syntheseschritt vom kommerziell erhältlichen CD₃MgI-Reagenzs abhängig, sodass hier bessere Ergebnisse möglich wären. Es wurden auch Versuche unternommen das Grignard-Reagenz selbst herzustellen. Allerdings war die Reaktion so launisch, dass diese nicht immer wie gewünscht durchgeführt werden konnte. Trotzdem konnten alle *cryptochiralen* Allene, auch wenn nicht immer mit guten Ausbeuten, synthetisiert werden. Die entsprechenden Diole, die ausgehend für die Allene des Typ **II** und **III** verwendet wurden, wiesen 80-86% ee auf. Der Enantiomerenüberschuss für die resultierenden α -Hydroxyallene muss noch durch Derivatisierungsversuche überprüft werden. Die Cyclisierung des Allens vom Typ **III** sollte wiederholt werden. Die daraus resultierende Spiroverbindung ist ein Strukturelement, dass in biologisch aktiven Substanzen vorkommt.

Abschließend ist zu sagen, dass die *cryptochiralen* Allene eine interessante Verbindungsklasse darstellen, die weiter funktionalisiert werden könnten, damit komplexe Strukturen oder Naturstoffe aufgebaut werden können. Die hier dargestellten Allene sind kleine Molekülbausteine und haben im Sinne der Grundlagenforschung eine wichtige Rolle für den Bereich der Pharmazie und Medizin.

2.6 Experimenteller Teil

2.6.1 Vorbemerkungen

Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden in sorgfältig ausgeheizten Glasapparaturen unter Argon (Argon 5.0 der Firma *Messer Griesheim GmbH*) als Schutzgas durchgeführt. Die Zugabe von Reagenzien erfolgte durch Injektion mit PE-Spritzen über ein Septum oder im Argon-Gegenstrom. Während der Reaktion wurde ständig ein geringer Argon-Überdruck gewährleistet. Die trockenen Lösungsmittel wurden dem Solvent Purification System MB SPS 800 der Firma *M. Braun* entnommen. Die verwendeten Grignard-Reagenzien und die *n*-Butyllithium-Lösungen wurden mithilfe von Salicylaldehyd-Phenylhydrazin titriert.

Die verwendeten Chemikalien waren Handelsprodukte der Firmen *Acros Organics*, *ABCR GmbH & Co. KG*, *chemPUR*, *Fluorochem*, *TCI GmbH* und *Sigma-Aldrich GmbH*.

NMR-Spektroskopie

¹H-NMR-, ¹³C-NMR- und ¹⁹F-NMR-Spektren wurden mit den Geräten AV 400 Avance III HD (NanoBay), AV 500 Avance III HD (Prodigy) und AV 600 Avance II HD (CryoProbe) der Firma *Bruker* aufgenommen. Die chemische Verschiebung δ der Signale wird in ppm angegeben. Als interner Standard für die ¹H-NMR- sowie ¹³C-NMR-Spektren dient das Signal von deuteriertem Chloroform ($\delta = 7.27$ für ¹H-NMR, $\delta = 77.18$ für ¹³C-NMR). Alle ¹³C-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:

s	Singulett
d	Dublett
dd	Dublett von Dublett
ddt	Dublett von Dublett von Triplet
dt	Dublett von Triplet
dq	Dublett von Quartett
t	Triplet
td	Triplet von Dublett
q	Quartett
m	Multiplett
br. s	breites Singulett

Massenspektrometrie

Als Lösungsmittel der verwendeten Proben diente stets Acetonitril. Die Massenspektren wurden mit folgenden Spektrometern aufgenommen:

GC-MS: *Thermo Scientific* Trace Ultra mit dem Massenspektrometer *Thermo Scientific* ISQ mit PVT-Injektor

LC-HRMS: Agilent 1200 mit dem Massenspektrometer LTQ-Orbitrap XL von *Thermo Fisher Scientific*

Weitere Messungen wurden mit dem Massenspektrometer LTQ Orbitrap der Firma *Thermo Scientific* gekoppelt mit dem Accela HPLC-System (HPLC-Goldsäule (50 mm x 1 mm, 1.9 μm) aufgenommen.

Chromatographische Methoden

Zur Überprüfung des Reaktionsverlaufes wurden Dünnschichtchromatogramme angefertigt. Hierzu wurden DC-Fertigplatten der Firma Merck (Kieselgel 60 auf Aluminium, Fluoreszenzindikator F₂₅₄) verwendet. Die Detektion erfolgte durch Anfärben mit einem Anfärbereagens und anschließendem Aufwärmen mit einem Heißluftfön.

Kaliumpermanganatlösung: 9 g Kaliumpermanganat, 12.6 g Kaliumcarbonat,
900 mL dest. Wasser, 15 ml NaOH-Lösung (5%ig)

Anisaldehydlösung: 12.8 mL Anisaldehyd, 4.8 mL Essigsäure, 13.2 mL
konz. H₂SO₄, 440 mL Ethanol

Ammoniummolybdatlösung: 2.0 g Cer(IV)sulfat-Tetrahydrat, 4.2 g Ammoniummolybdat-
Tetrahydrat, 20 mL konz. H₂SO₄, 200 ml Wasser

Die Reinigung und Trennung von Produktgemischen erfolgte durch Flash-Säulenchromatographie. Dazu wurde Kieselgel 60 (Korngröße 40-63 μm) der Firma *Macherey-Nagel* als stationäre Phase verwendet. Gemische aus Cyclohexan und Ethylacetat sowie aus Pentan und Ether dienten als Eluent.

Die für die Filtration verwendete Celite war ein Handelsprodukt der Firma *Fluka* erhältlich als *Hyflo Super Cel*.

Analytische GC und HPLC:

Die GC-Messungen wurden mit dem Gaschromatographen des Modells GC 8000 TOP der Firma *CE Instruments* mit Helium als Trägergas und der Kapillarsäule CP-Sil 5 CB (30 m, 0.32 mm, DF 0.25 μm) durchgeführt. Die chiralen GC-Messungen fanden auf dem Gerät GC 8000 TOP der Firma *CE Instruments* mit Wasserstoff als Trägergas und der Kapillarsäule Hydrodex- β -3P (25 m, 0.25 mm ID, DF 0.25 μm) und wurden Network GC-Systems statt.

Die Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen erfolgte außerdem mithilfe des HPLC-Systems der Firma *Knauer*, wobei als Eluenten *iso*-Propanol und *n*-Heptan verwendet wurden.

RI-Detektor: Smartline RI Detector 2300

UV-Detektor: Smartline UV Detector

Pumpe: Smartline Pump 1000

Degasser: Smartline Manager 5000

Autosampler: Smartline Autosampler 3950

IR-Spektroskopie

Die IR-Spektren wurden als Flüssigkeitsfilm mit einem Gerät der Firma *Bruker* unter dem Handelsnamen *Tensor 27* aufgenommen. Hier wurde ein Wellenzahlbereich von 400 bis 4000 cm^{-1} detektiert. Die Zuordnung der signifikanten Banden des IR-Spektrums erfolgte zudem semi-quantitativ unter Angabe der Intensitäten der Banden. Die Signalintensitäten sind wie folgt abgekürzt worden: s = stark, w = schwach, br = breites Signal.

Kugelrohrdestillation

Zur Reinigung von kleinen Substanzmengen wurde eine Kugelrohrdestillationsapparatur B-580 der Firma *Büchi* verwendet. Die angegebenen Siedepunkte entsprechen dabei der Temperatur des Kugelrohrrofens.

Drehwerte

Die Drehwerte optisch aktiver Verbindungen wurden mit dem Polarimeter Modell P8000 der Firma *A.Krüß Optronic* bei $\lambda = 589 \text{ nm}$ in einer Küvette mit der Schichtdicke $d = 2 \text{ dm}$ gemessen und sind als spezifischer Drehwert $[\alpha]$ angegeben.

2.6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 2.1: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Methyl- d_3 -magnesiumiodid

In einem Zweihalskolben werden unter Argon Magnesiumspäne (2.5 eq.) vorgelegt und mit dem Magnetrührer so lange zerrieben, bis die Oberfläche der Späne aktiviert ist. Die Späne werden in wenig Diethylether aufgenommen und die Reaktion durch Zugabe von wenigen Tropfen Iodmethan- d_3 gestartet. Anschließend wird weiteres Iodmethan- d_3 (2.2 eq.) in Diethylether (0.2 mmol/mL) langsam zugetropft, dass die Lösung weiterhin mäßig siedet. Nach beendeter Zugabe wird wiederum ein wenig Diethylether zugegeben. Das Abklingen der Reaktion wird abgewartet und auf 0 °C gekühlt.

AAV 2.2: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von *tert*-Butylhydroperoxid in Toluol

Zu einem 1L Scheidetrichter werden 325 mL der TBHP-70-Lösung (70% TBHP, 30% H₂O) und anschließend 400 mL trockenes Toluol hinzugegeben (Lösung darf nicht geschüttelt werden, da sonst eine Emulsion entstehen könnte). Die wässrige Phase (75 mL) wird abgetrennt und die organische Phase in einem 1L Zweihalskolben mit einem Wasserabscheider (15 mL Seitenarm), einem Rückflusskühler und Thermometer gegeben. Nach Zugabe von einigen Siedesteinen wird die Lösung unter Rückfluss erhitzt. Nach 1 h wird 20 mL Wasser entfernt. Das Wasser beginnt bei einer Ölbadtemperatur von 84 °C zu akkumulieren und nach 1 h bei einer konstanten Ölbadtemperatur von 107 °C, ist das Wasser vollständig entfernt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wird die Lösung in einer lichtgeschützten Flasche bei Raumtemperatur mit aktiviertem 4Å Molsieb gelagert. Die Lösung ist ca 3.3 M.

AAV 2.3: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Sharpless-Dihydroxylierung

AD-Mix- β (1.40 g/mmol), K₂OsO₄·2H₂O (1 mol%) und (DHQD)₂PHAL (2 mol%) werden in einem Gemisch aus 1:1 *t*-BuOH:H₂O (18 mL/mmol) für 1 h stark gerührt. Anschließend wird Methansulfonamid (1 eq.) hinzugegeben und für weitere 30 min gerührt. Das Enin (1 eq.) wird verdünnt in einem Gemisch aus 1:1 *t*-BuOH:H₂O (2 mL/mmol) bei 0 °C zugetropft. Die Reaktion wird für 1-3 Tage bei RT gerührt. Nach Abkühlen der Lösung auf 0 °C, wird mit Na₂SO₃ (1.5 g/mmol) die Reaktion beendet. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktionsmischung für 30 min bei RT gerührt. Die beiden Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert bis kein Produkt mehr in der wässrigen Phase nachgewiesen wird. Die vereinten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, filtert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Anschließend erfolgt eine säulenchromatographische Aufreinigung.

AAV 2.4: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Carbonaten

Zu einer Lösung eines Diols in trockenem CH_2Cl_2 (2 mL/mmol) wird Pyridin (5 eq.) hinzugegeben und anschließend wird das Gemisch auf $-10\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Danach wird Triphosgen (1.5 eq.) in trockenem CH_2Cl_2 (1 mL/mmol) tropfenweise hinzugegeben und die Lösung bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ für 2 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer gesättigten wässrigen NH_4Cl -Lösung beendet und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit NaHCO_3 -Lösung sowie NaCl -Lösung gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt.

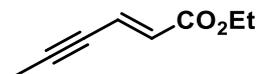
AAV 2.5: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Allenen

Zu einer Suspension des entsprechenden Kupfer(I)-salzes (1.2 eq.) in trockenem THF bzw. trockenem Et_2O (10 mL/mmol) wird bei RT Tri-*n*-butylphosphin bzw. Triethylphosphit (1.2 eq.) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird etwa 30 min bei dieser Temperatur gerührt bis alles Kupfersalz gelöst ist und anschließend auf $-40\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Nach Zutropfen der entsprechenden Grignard-Verbindung (2.4 eq.) wird die klare Cupratlösung weitere 30 min unter Erwärmung auf $-30\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, bevor bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ das Propargyloxiran oder das Propargylcarbonat (1 eq.), gelöst in abs. Et_2O (2 mL/mmol), zugetropft wird. Die Reaktionsmischung wird so lange bei dieser Temperatur gerührt, bis mittels DC-Kontrolle kein Edukt mehr nachzuweisen ist. Durch Zugabe einer gesättigten NH_4Cl -Lösung (0.5 mL/ mmol) wird das Reaktionsgemisch hydrolysiert und weitere 15 min unter Erwärmung auf RT gerührt. Anschließende Filtration durch Celite, Trocknung mit MgSO_4 , Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und eine säulenchromatische Reinigung liefert das gewünschte α -Hydroxyallen.

2.6.3 Synthesevorschriften

(E)-Hex-2-en-4-insäureethylester (2.15)

(MK-104)



Zu einer Lösung von Tetrolsäureethylester **2.14** (3.00 g, 30.6 mmol, 1 eq.) in trockenem Et₂O (150 mL) wurde DIBAL-*H* (33.6 mL, 33.6 mmol, 1.0 M in Hexan, 1.10 eq.) vorsichtig bei -100 °C hinzugegropft. In einem zweiten Schlenkkolben wurde Triethylphosphonoacetat (8.02 g, 35.8 mmol, 1.17 eq.) in trockenem THF (50 mL) tropfenweise zu einer Suspension aus NaH (60% in Mineralöl, 1.43 g, 35.8 mmol, 1.17 eq.) in trockenem THF (50 mL) hinzugegeben. Nach 10 min wurde das *HWE*-Reagenz auf -80 °C gekühlt und mittels eines Teflonschlauchs in den ersten Kolben überführt. Das Gemisch wurde auf RT erwärmt und für 2 h gerührt. Nach Ansäuern mit einer 2 N HCl-Lösung (100 mL) wurde die wässrige Phase mit Et₂O solange extrahiert bis kein Produkt mehr in der wässrigen Phase vorhanden war. Die vereinten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan/Et₂O = 30:1) aufgereinigt und **2.15** als gelbliches Öl (3.84 g, 27.8 mmol, 92%) erhalten.

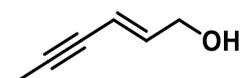
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.71 (dq, *J* = 15.9, 2.4 Hz, 1H, CH), 6.12 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, CH), 4.18 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.01 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H, CH₃), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 166.1 (CO₂Et), 129.3 (C_{sp}²), 126.0 (C_{sp}²), 96.1 (C_{sp}), 77.0 (C_{sp}), 60.5 (OCH₂CH₃), 14.2 (CH₂CH₃), 4.7 (CH₃).

Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[98]

(E)-Hex-2-en-4-in-1-ol (2.16)

(MK-105)



Eine Suspension von LiAlH₄ (1.31 g, 34.8 mmol, 1.25 eq.) in trockenem Et₂O (70 mL) wurde bei -60 °C gerührt und der Eninester **2.15** (3.84 g, 27.8 mmol, 1 eq.) in trockenem Et₂O (28 mL) tropfenweise hinzugegropft. Nach 1 h des Rührens bei -60 °C, wurde eine Kalium-Natrium-Tartrat-Lösung (62 mL) hinzugegeben, das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt und für 1 h gerührt. Anschließend wurde die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten

[98] U. Koop, G. Handke, N. Krause, *Liebigs Ann.* **1996**, 1487–1499.

organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, sodass der Alkohol **2.16** (2.62 g, 27.3 mmol, 98%) als hellgelbes Öl erhalten wurde.

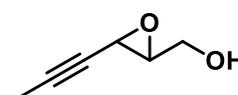
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 6.12 (dt, J = 15.9, 4.9 Hz, 1H, CH), 5.66 (dd, J = 15.9, 1.8 Hz, 1H, CH), 4.13 (d, J = 4.9 Hz, 2H, CH_2), 2.39 (br.s., 1H, OH), 1.92 (d, J = 1.5 Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ = 140.4 (C_{sp^2}), 110.8 (C_{sp^2}), 86.5 (C_{sp}), 77.5 (C_{sp}), 62.7 (CH_2), 4.1 (CH_3).

Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[98]

3-(Prop-1-ynyl)oxiran-2-yl)methanol (**2.17**)

(MK-101)



Zu einer Lösung des Eninols **2.16** (2.4 mg, 25.0 mmol, 1 eq.) in trockenem CH_2Cl_2 (33 mL) wurden bei 0 °C Dinatriumhydrogencarbonat (5.31 g, 37.5 mmol, 1.50 eq) und 3-Chlorperbenzoesäure (8.91 g, 37.5 mmol, 1.50 eq) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht im Eisbad gerührt und durch Zugabe von gesättigter wässriger Na_2CO_3 -Lösung (52 mL) hydrolysiert. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 30 mL) extrahiert und die organische Phase mit gesättigter wässriger Na_2CO_3 -Lösung (30 mL) und Wasser (30 mL) gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Pentan/ Et_2O = 5:1) wurde **2.17** als ein helles Öl (1.6 g, 14.3 mmol, 57%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.88 (dd, J = 12.8, 2.4 Hz, 1H, CH), 3.65 (dd, J = 13.0, 3.5 Hz, 1H, CH), 3.36 (t, J = 1.5 Hz, 1H, CHO), 3.24 (q, J = 2.4 Hz, 1H, CHO), 2.44 (br.s., 1H, OH), 1.82 (d, J = 1.5 Hz, 3H, CH_3).

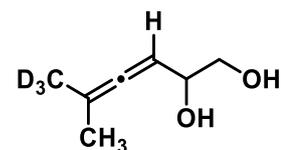
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 81.0 (C_{sp}), 75.0 (C_{sp}), 60.3 (CH_2), 59.9 (CHO), 43.0 (CHO), 3.5 (CH_3).

Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[99]

[99] T. Sun, C. Deutsch, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5965–5970.

5-Methylhexa-3,4-dien-6,6,6- d_3 -2-ol (2.18)

(MK-102B)



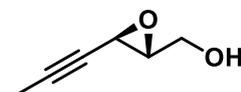
Gemäß der **AAV 2.5** wurde CuI (0.51 g, 2.67 mmol), (EtO)₃P (0.46 mL, 2.67 mmol), CD₃MgI (7.20 mL, 5.4 mmol, 0.75 M in Et₂O) und das Epoxid **2.17** (0.25 g, 2.23 mmol) in trockenem Et₂O gelöst. Nach wässriger Aufarbeitung und einer säulenchromatographischen Reinigung (Kieselgel, CH/EtOAc = 4:1) konnte das Allen **2.18** als gelbliches Öl (158 mg, 1.20 mmol, 54%) erhalten werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.02-5.07 (m, 1H, CH), 4.17-4.21 (m, 1H, CHOH), 3.65 (dd, J = 11.4, 3.2 Hz, 1H, CH₂), 3.49 (dd, J = 11.3, 7.6 Hz, 1H, CH₂), 2.73 (br.s., 2H, 2 x OH), 1.70 (d, J = 3.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 200.7 (C_{sp}), 98.8 (C_{sp}²), 89.6 (C_{sp}²), 70.4 (CHOH), 66.8 (CH₂), 20.4 (CH₃), 19.7 (CD₃).

(2*R*,3*R*)-3-(Prop-1-ynyl)oxiran-2-yl)methanol (2.19)

(MK-107)



Zu einer Suspension von gepulvertem, aktiviertem Molsieb (4 Å, 4.2 g) in CH₂Cl₂ (70 mL) wurde *D*-(-)-DET (1.07 g, 5.20 mmol, 0.25 eq.) und frisch destilliertes Ti(*O*-*i*-Pr)₄ (1.18 g, 4.16 mmol, 0.2 eq.) bei -30 °C hinzugegeben. Nach 20 min des Rührens bei -30 °C, wurde das Eninol **2.16** (2.00 g, 20.8 mmol, 1 eq.) tropfenweise über 10 min hinzugegeben. Das Gemisch wurde für 40 min bei -30 °C gerührt und anschließend auf -50 °C gekühlt. *t*-Butylhydroperoxid (3.3 M in Toluol, 38.0 mL, 124.8 mmol, 6 eq.) wurde langsam über eine Zeit von 10 min hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei -30 °C für 1 h gerührt und anschließend für 3 d bei -23 °C gelagert. Danach wurde das Molsieb entfernt und das Reaktionsgemisch bei 0 °C zu einer Lösung von FeSO₄·7 H₂O (125 g, 450 mmol, 21.6 eq.) und Weinsäure (2.50 g, 16.6 mmol, 0.8 eq.) in H₂O (500 mL) gegeben und für 1 h bei 0 °C gerührt. Nach Erwärmen auf RT wurde die wässrige Phase mit Et₂O (6 x 150 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum (bis 300 mbar) entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, CH/EtOAc = 5:1) aufgereinigt. **2.19** wurde als ein helles Öl (0.58 g, 5.20 mmol, 25%) erhalten.

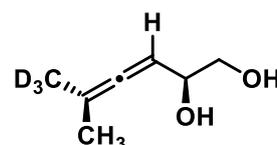
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.86 (d, J = 13.2 Hz, 1H, CH), 3.65 (d, J = 12.7 Hz, 1H, CH), 3.35 (m, 1H, CHO), 3.22 (m, 1H, CHO), 2.23 (br.s., 1H, OH), 1.81 (d, J = 13.2 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 80.9 (C_{sp}), 75.1 (C_{sp}), 60.3 (CH₂), 59.8 (CHO), 43.0 (CHO), 3.5 (CH₃).

Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[99]

(2S, 4R)-5-Methylhexa-3,4-dien-6,6,6-d₃-2-ol (2.20)

(MK-109A2)



Gemäß der **AAV 2.5** wurde Cul (0.49 g, 2.57 mmol), (EtO)₃P (0.45 mL, 2.57 mmol), CD₃MgI (6.90 mL, 5.1 mmol, 0.75 M in Et₂O) und das Epoxid **A5** (0.24 mg, 2.14 mmol) in trockenem THF gelöst. Nach wässriger Aufarbeitung und einer säulenchromatographischen Reinigung (Kieselgel, CH/EtOAc = 4:1) konnte das Allen **2.20** als gelbliches Öl (0.17 g, 1.30 mmol, 61%) erhalten werden.

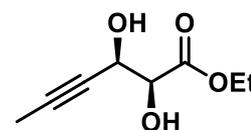
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.04-5.08 (m, 1H, CH), 4.20 (m, 1H, CHOH), 3.66 (d, J = 11.6, 1H, CH₂), 3.50 (dd, J = 11.3, 7.3 Hz, 1H, CH₂), 2.50 (br.s., 2 x OH), 1.71 (d, J = 3.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 200.6 (C_{sp}), 99.0 (C_{sp}²), 89.6 (C_{sp}²), 70.3 (CHOH), 66.7 (CH₂), 20.4 (CH₃), 19.7 (CD₃).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3379 (br), 2922 (w), 2891 (w), 1967 (w), 1722 (s), 1377 (w), 1188 (w), 1033 (s), 896 (w), 552 (w).

(2S,3R)-Ethyl-2,3-dihydroxyhex-4-in (2.21)

(MK-123, MK-129, MK-146)



Gemäß der **AAV 2.3** wurde AD-Mix- β (23.3 g), $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (61.0 mg, 0.13 mmol) und $(DHQD)_2PHAL$ (259 mg, 0.27 mmol) in 1:1 *t*-BuOH:H₂O (300 mL) gerührt. Anschließend wurde Methansulfonamid (1.58 g, 16.6 mmol) hinzugegeben und das Enin **2.15** (2.30 g, 16.6 mmol) verdünnt zugetropft. Die Reaktion wurde für 24 h gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH/EtOAc = 2:1) wurde das Diol **2.21** (1.60 g, 9.29 mmol, 56%, 98% ee), bezogen auf die gesamt eingesetzte Menge Edukt, als gelbes Öl erhalten. Das Enin **2.15** (0.21 g, 1.52 mmol, 9%) wurde reisoliert.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, *CHOH*), 4.27 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, *CH*₂*CH*₃), 4.22 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, *CHOH*), 3.18 (b.s., 2H, 2 x *OH*), 1.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H, *CH*₃), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, *CH*₂*CH*₃).

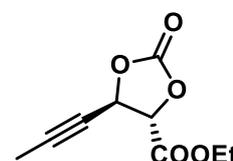
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 171.7 (CO₂Et), 82.6 (C_{sp}), 76.5 (C_{sp}), 73.9 (COH), 63.9 (COH), 62.2 (OCH₂CH₃), 14.0 (CH₂CH₃), 3.5 (CH₃).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3437 (br), 2985 (w), 2916 (w), 2238 (w), 1741 (s), 1634 (w), 1371 (w), 1269 (w), 1202 (w), 1112 (s), 1022 (s), 866 (w), 719 (w), 522 (w).

HRMS (ESI) (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₈H₁₃O₄: 173.0808, gefunden: 173.0807.

(4S,5R)-Ethyl-2-oxo-5-(prop-1-in-yl)-1,3-dioxolan-4-carboxyl (2.22)

(MK-147)



Gemäß der **AAV 2.4** wurde zu einer Lösung von Diol **2.21** (1.50 g, 8.71 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (18 mL) Pyridin (3.5 mL, 43.6 mmol) bei -10 °C zugegeben. Danach wurde Triphosgen (3.88 g, 13.1 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (13 mL) tropfenweise hinzugegeben und die Lösung bei 0 °C für 2 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, CH/EtOAc = 30:1) aufgereinigt und ein gelbliches Öl **2.22** (811 mg, 4.10 mmol, 47%) erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.25 (m, 1H, CH), 4.90 (d, J = 4.9 Hz, 1H, CH), 4.30 (q, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.91 (d, J = 2.4 Hz, 3H, CH₃), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃).

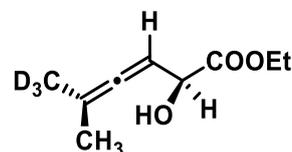
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 166.1 (CO₂Et), 152.5 (CO), 88.0 (C_{sp}), 77.8 (C_{sp}), 72.2 (COH), 68.9 (COH), 63.0 (OCH₂CH₃), 14.0 (CH₂CH₃), 3.6 (CH₃).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 2986 (w), 2948 (w), 2250 (s), 1815 (s), 1745 (s), 1441 (w), 1356 (w), 1291 (w), 1212 (s), 1134 (s), 1088 (s), 1006 (s), 865 (w), 762 (s), 723 (w).

HRMS (ESI) (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₉H₁₁O₅: 199.0601, gefunden: 199.0601.

(2*S*,4*R*)-Ethyl-2-hydroxy-5-methylhexa-3,4-dienoat-6,6,6-*d*₃ (**2.6**)

(MK-148)



Gemäß der **AAV 2.5** wurden Cul (0.74 g, 3.88 mmol), *n*-Bu₃P (0.97 mL, 3.88 mmol), CD₃MgI (10.3 mL, 7.75 mmol, 0.75 M in Et₂O) und das Carbonat **2.22** (0.64 g, 3.23 mmol) in trockenem Et₂O gelöst. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH/EtOAc = 20:1) konnte das Allen **2.6** als hellgelbes Öl (0.29 mg, 1.67 mmol, 52%) erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 5.14 (dq, J = 5.8, 2.7 Hz, 1H, CH), 4.58 (d, J = 5.9 Hz, 1H, CHOH), 4.23 (q, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂CH₃), 2.91 (br.s., 1H, OH), 1.71 (d, J = 2.6 Hz, 3H, CH₃), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 201.2 (C_{sp}), 173.4 (CO), (99.9 (C_{sp}²), 89.0 (C_{sp}²), 69.3 (CHOH), 61.7 (CH₂), 20.1 (CH₃), 19.4 (CD₃), 14.1 (CH₃).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3464 (br), 2985 (w), 2249(w), 1965 (w), 1725 (s), 1372 (w), 1192 (w), 1097 (s), 1030 (w), 859 (w).

HRMS (ESI) (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₉H₁₂D₃O₃:174.1204, gefunden: 174.1204.

(2S,5R)-Ethyl-5-methyl-(5-methyl-d₃)-2,5-dihydrofuran-2-carboxylat (2.8)

(MK-149)



Zu einer Lösung des Allens **2.6** (52.0 mg, 0.30 mmol, 1 eq.) in trockenem THF (3 mL) wurde AuCl₃ (1 mg, 1 mol%) bei 0 °C hinzugegeben und für 2.5 h gerührt. Das Gemisch wurde über Kieselgel gefiltert (Et₂O/CH 3:1). Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, CH/EtOAc = 20:1) aufgereinigt und das Furan **2.8** als hellgelbes Öl (50.0 mg, 0.29 mmol, 96%) erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 5.89 (dd, *J* = 5.9, 2.6 Hz, 1H, CH), 5.75 (dd, *J* = 5.9 Hz, 1.8 Hz, 1H, CH), 5.25 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, CH), 4.15-4.20 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.43 (s, 3H, CH₃), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃).

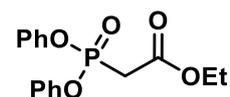
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 171.4 (CO), 137.6 (C_{sp}²), 123.0 (C_{sp}²), 89.9 (C_{sp}³), 83.8 (C_{sp}³), 61.1 (CH₂), 28.3 (CH₃), 27.8 (CD₃), 14.1 (CH₃).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3452 (br), 2984 (w), 2921 (w), 1741 (s), 1376 (w), 1196 (s), 1123 (s), 959 (w), 912 (w), 827 (w), 687 (w), 514 (w).

HRMS (ESI) (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₉H₁₂D₃O₃:174.1204, gefunden: 174.1205.

Diphenylphosphonoessigsäureethylester (2.26)

(MK-106, MK-154A)



Zu einer Lösung von Diphenylphosphit **2.24** (9.62 mL, 50 mmol, 1 eq.) in trockenem CH₂Cl₂ (50 mL) wurde bei 0 °C Bromessigsäureethylester **2.25** (8.35 g, 50.0 mmol, 1 eq.) vorsichtig über einen Zeitraum von 15 min hinzugegeben. Anschließend wurde Triethylamin (9.70 mL, 70 mmol, 1.4 eq.) hinzugegeben und die resultierende Lösung für 30 min bei 0 °C weitergerührt. Das Gemisch wurde auf RT erwärmt und für weitere 3 h gerührt. Mithilfe einer gesättigten wässrigen NH₄Cl-Lösung (20 mL) und H₂O (30 mL) wurde die Reaktion beendet. Die Phasen wurden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH:EtOAc = 20:1) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl **2.26** (9.10 g, 28.4 mmol, 57%) erhalten.

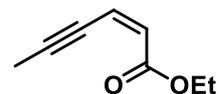
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.31-7.39 (m, 4 H, H_{Ar}), 7.18-7.24 (m, 6H, H_{Ar}), 4.24 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 3.27 (d, *J* = 21.4 Hz, 2H, CH₂), 1.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 164.7 (d, J_{CP} = 6.4 Hz, CO), 149.9 (d, J_{CP} = 8.2 Hz, C_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 125.4 (C_{Ar}), 120.5 (d, J_{CP} = 4.5 Hz, C_{Ar}), 62.0 (CH₂), 33.9 (d, J_{CP} = 137.2 Hz, CH₂), 14.0 (CH₃).

Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[100]

(Z)-Hex-2-en-4-insäureethylester (2.27)

(MK-108A, MK-111)



Zu einer Lösung von Tetrolsäureethylester (3.00 g, 30.6 mmol, 1 eq.) in trockenem Et₂O (150 mL) wurde DIBAL-*H* (33.6 mL, 33.6 mmol, 1.0 M in Hexan, 1.10 eq.) vorsichtig bei -100 °C hinzuge tropft. In einem zweiten Schlenkkolben wurde Diphenylphosphonoessigsäureethylester **2.26** (11.5 g, 35.8 mmol, 1.17 eq.) in trockenem THF (50 mL) tropfenweise zu einer Suspension aus NaH (60% in Mineralöl, 1.43 g, 35.8 mmol, 1.17 eq.) in trockenem THF (50 mL) hinzugegeben. Nach 10 min wurde das HWE-Reagenz auf -80 °C gekühlt und mittels eines Teflonschlauchs in den ersten Kolben überführt. Das Gemisch wurde auf RT erwärmt und für 2 h gerührt. Nach Ansäuern mit einer 2 N HCl-Lösung (100 mL) wurde die wässrige Phase mit Et₂O solange extrahiert bis kein Produkt mehr in der wässrigen Phase vorhanden war. Die vereinten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan/Et₂O = 30:1) aufgereinigt und als gelbliches Öl (*E/Z* Gemisch: **2.15**: 0.43 g, 3.09 mmol; **2.27**: 3.46 g, 25.1 mmol; 92%) erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.08 (dq, J = 9.8, 2.1 Hz, 1H, CH), 5.99 (d, J = 11.6 Hz, 1H, CH), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.00 (s, 3H, CH₃), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃).

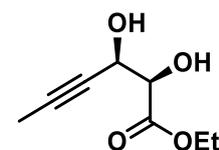
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 164.8 (CO₂Et), 127.4 (C_{sp}²), 124.0 (C_{sp}²), 99.6 (C_{sp}), 76.8 (C_{sp}), 60.1 (OCH₂), 14.0 (CH₂CH₃), 4.9 (CH₃).

HRMS (ESI) (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₈H₁₁O₂:139.0754, gefunden: 139.0751.

[100] Olpp, T., R. Brückner, *Synthesis* **2004**, 2135–2152.

(2R,3R)-Ethyl-2,3-dihydroxyhex-4-in (2.28)

(MK-157B)



Gemäß der **AAV 2.3** wurden AD-Mix- β (20.3 g), $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (53.0 mg, 0.14 mmol) und $(DHQD)_2PHAL$ (226 mg, 0.29 mmol,) in 1:1 *t*-BuOH:H₂O (260 mL) für 1 h stark gerührt. Anschließend wurde Methansulfonamid (1.38 g, 14.5 mmol) hinzugegeben und für weitere 30 min gerührt. Das Enin **2.27** (2.00 g, 14.5 mmol, 1 eq.) wurde verdünnt in 1:1 *t*-BuOH:H₂O (30 mL) zugetropft. Die Reaktion wurde für 2 d gerührt. Nach Abkühlen der Lösung auf 0 °C, wurde durch Zugabe von Na_2SO_3 (21.8 g) die Reaktion beendet. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH/EtOAc = 2:1) wurde das Diol **2.28** (1.1 g, 6.38 mmol, 44% bezogen auf die gesamt eingesetzte Menge Edukt, 22% ee) als gelbes Öl erhalten. Das Enin **2.27** (0.45 g, 3.26 mmol, 23%) konnte reisoliert werden.

¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.62 (d, J = 0.9 Hz, 1H, CH), 4.23-4.36 (m, 3H, CHOH, CH_2CH_3), 3.12 (b.s., 2H, 2 x OH), 1.83 (d, J = 2.1 Hz, 3H, CH_3), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH_2CH_3).

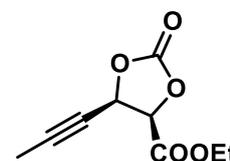
¹³C-NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 171.1 (CO_2Et), 83.6 (C_{sp}), 74.8 (C_{sp}), 73.7 (COH), 64.2 (COH), 62.1 (OCH_2CH_3), 14.1 (CH_2CH_3), 3.5 (CH_3).

IR (neat): ν (cm^{-1}) = 3429 (br), 2991 (w), 2925 (w), 2237 (w), 1737 (s), 1380 (w), 1268 (s), 1199 (s), 1114 (s), 1029 (s), 860 (w), 718 (w), 526 (w), 476 (w).

HRMS (ESI) (m/z): $[M+H]^+$ berechnet für $C_8H_{13}O_4$: 173.0808, gefunden: 173.0809.

(4R,5R)-Ethyl-2-oxo-5-(prop-1-in-yl)-1,3-dioxolan-4-carboxyl (2.29)

(MK-158)



Gemäß der **AAV 2.4** wurde zu einer Lösung von Diol **2.28** (1.00 g, 5.8 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (15 mL) Pyridin (2.40 mL, 29.0 mmol) zugegeben und anschließend das Gemisch auf -10 °C gekühlt. Danach wurde Triphosgen (2.10 g, 6.96 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (7 mL) tropfenweise hinzugegeben und die Lösung bei 0 °C für 2 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, CH/EtOAc = 30:1) und das Carbonat **2.29** als ein gelbliches Öl (0.43 g, 2.17 mmol, 37%) erhalten.

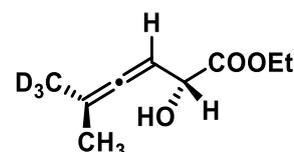
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.48 (m, 1H, CH), 5.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H, CH), 4.34 (q, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.89 (d, J = 2.4 Hz, 3H, CH₃), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 165.2 (CO₂Et), 152.6 (CO), 89.4 (C_{sp}), 76.8 (C_{sp}), 75.8 (COH), 68.4 (COH), 62.5 (OCH₂CH₃), 14.1 (CH₂CH₃), 3.6 (CH₃).

HRMS (ESI) (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₉H₁₁O₅:199.0601, gefunden: 199.0601.

(2S,4R)-Ethyl-2-hydroxy-5-methylhexa-3,4-dienoat-6,6,6-d₃ (2.7)

(MK-159B2)



Gemäß der **AAV 2.5** wurden CuI (0.44 g, 2.30 mmol), *n*-Bu₃P (0.58 mL, 2.30 mmol), CD₃MgI (6.60 mL, 4.60 mmol, 0.75 M in Et₂O) und das Carbonat **2.29** (0.38 g, 1.92 mmol) in trockenem Et₂O gelöst. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatischer Reinigung (Kieselgel, CH/EtOAc = 20:1) konnte das Allen **2.7** als hellgelbes Öl (96.0 mg, 0.55 mmol, 29%) erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 5.14-5.17 (m, 1H, CH), 4.58 (t, J = 5.7 Hz, 1H, CHOH), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 2.83 (br.s., 1H, OH), 1.73 (d, J = 3.3 Hz, 3H, CH₃), 1.29 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₂CH₃).

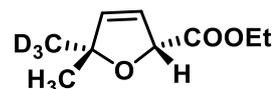
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 201.3 (C_{sp}), 173.5 (CO), 100.0 (C_{sp}²), 89.1 (C_{sp}²), 69.4 (CHOH), 61.7 (CH₂), 20.2 (CH₃), 19.5 (CD₃), 14.1 (CH₃).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3448 (br), 2983 (w), 2936(w), 2233 (w), 1733 (s), 1437 (w), 1256 (w), 1183 (s), 1037 (w), 952 (w).

HRMS (ESI) (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₉H₁₂D₃O₃:174.1204, gefunden: 174.1204.

(2*R*,5*R*)-Ethyl-5-methyl-(5-methyl-d₃)-2,5-dihydrofuran-2-carboxylat (2.9)

(MK-160)



Zu einer Lösung des Allens **2.7** (30.0 mg, 0.17 mmol, 1 eq.) in trockenem THF (2 mL) wurde AuCl₃ (0.53 mg, 1 mol%) bei 0 °C hinzugegeben und für 2.5 h gerührt. Das Gemisch wurde über Kieselgel gefiltert (Et₂O/CH 3:1). Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, CH/EtOAc = 20:1) aufgereinigt und das Furan **2.9** als hellgelbes Öl (28.0 mg, 0.16 mmol, 95%) erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 5.89 (dd, *J* = 5.9, 2.6 Hz, 1H, CH), 5.75 (dd, *J* = 5.9 Hz, 1.8 Hz, 1H, CH), 5.26 (m, 1H, CH), 4.16-4.26 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.36 (s, 3H, CH₃), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 171.5 (CO), 137.6 (C_{sp}²), 123.0 (C_{sp}²), 90.0 (C_{sp}³), 83.8 (C_{sp}³), 61.1 (CH₂), 27.8 (CH₃), 27.5 (CD₃), 14.2 (CH₃).

HRMS (ESI) (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₉H₁₂D₃O₃:174.1204, gefunden: 174.1204.

Pent-1-en-3-in (2.30)

(MK-165A, MK-168A)



Zu einer Lösung von Vinylbromid **2.34** (10 mL, 10 mmol, 1 M in THF), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (140 mg, 2 mol%) und CuI (77 mg, 4 mol%) in entgastem THF (10 mL) wurde Et₃N (2.1 mL, 15 mmol, 1.5 eq.) bei -78 °C zugegeben. Anschließend wurde bei dieser Temperatur Propin **2.33** (12 mL, 12 mmol, 1 M in THF) vorsichtig dazu getropft. Das Kältebad wurde entfernt und das Gemisch über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Mal destilliert und das Enin **2.30** (0.36 g, 5.4 mmol, 54%) wurde als Lösung in THF erhalten.

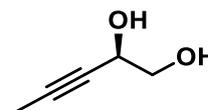
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.74 (m, 1H, CH), 5.54 (dd, *J* = 17.6 Hz, 2.0 Hz, 1H, CH₂), 5.37 (dd, *J* = 11.2, 2.0 Hz, 1H, CH₂), 1.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 125.5 (C_{sp}²), 117.3 (C_{sp}²), 86.5 (C_{sp}), 78.4 (C_{sp}), 4.1 (CH₃).

Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[93]

(R)-Pent-3-in-1,2-diol (2.35)

(MK-171, MK-266A)



Gemäß der **AAV 2.3** wurden AD-Mix- β (21.2 g), $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (111 mg) und $(DHQD)_2PHAL$ (471 mg) in 1:1 *t*-BuOH:H₂O (270 mL) für 1 h stark gerührt. Anschließend wurde Methansulfonamid (1.44 g, 15.2 mmol) hinzugegeben und für weitere 30 min gerührt. Das Enin **2.30** (1.00 g, 15.2 mmol.) wurde verdünnt in 1:1 *t*-BuOH:H₂O (30 mL) zugetropft. Die Reaktion wurde für 24 Stunden gerührt. Nach Abkühlen der Lösung auf 0 °C wurde die Reaktion mit Na₂SO₃ (22.8 g) beendet. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH/EtOAc = 2:1) wurde das Diol **2.35** (1.14 g, 11.5 mmol, 75%, 32% ee) als gelbes Öl erhalten.

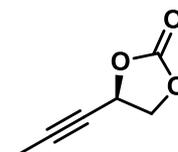
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.40 (m, 1H, *CHOH*), 3.88 (br.s. 2H, 2 x *OH*), 3.68 (dd, J = 7.8 Hz, 3.9 Hz, 1H, *CH*₂), 3.59 (dd, J = 7.8, 5.4 Hz, 1H, *CH*₂), 1.83 (d, J = 2.0 Hz, 3H, *CH*₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 82.3 (*C*_{sp}), 77.0 (*C*_{sp}), 66.6 (*C*_{sp}³), 63.3 (*C*_{sp}³), 3.4 (*CH*₃).

Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[96]

(R)-4-(Prop-1-in-1yl)-1,3-dioxolan-2-on (2.36)

(MK-267A, MK-277)



Gemäß der **AAV 2.4** wurde zu einer Lösung von Diol **2.35** (0.35 g, 3.5 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (10 mL) Pyridin (1.13 mL, 24.0 mmol) zugegeben und anschließend das Gemisch auf -10 °C gekühlt. Danach wurde Triphosgen (1.55 g, 5.25 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (5 mL) tropfenweise hinzugegeben und die Lösung bei 0 °C für 2 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, CH/EtOAc = 30:1) und das Carbonat **2.36** als ein gelbliches Öl (0.35 g, 2.77 mmol, 79%) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.27 (m, 1H, *CH*), 4.59 (t, J = 8.1 Hz, 1H, *CH*₂), 4.33 (m, 1H, *CH*₂), 1.92 (d, J = 2.0 Hz, 3H, *CH*₃).

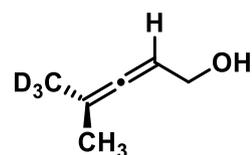
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 154.1 (CO), 87.4 (*C*_{sp}), 72.9 (*C*_{sp}), 69.9 (*C*_{sp}³), 66.6 (*C*_{sp}³), 3.6 (*CH*₃).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 2990 (w), 2921 (w), 2852 (w), 2250 (s), 1799 (s), 1479 (w), 1287 (w), 1345 (s), 1151 (s), 1057 (s), 953 (s), 890 (s), 766 (s), 716 (s).

HRMS (ESI) (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₆H₇O₃:127.0390, gefunden: 127.0386.

(R)-4-Methylpenta-2,3-dien-5,5,5-d₃-1-ol (2.10)

(MK-309)



Gemäß der **AAV 2.5** wurden CuCN (213 mg, 2.38 mmol), *n*-Bu₃P (0.60 mL, 2.38 mmol), frisch hergestelltes CD₃MgI (9.80 mL, 4.80 mmol, 0.49 M in Et₂O) und das Carbonat **2.36** (0.25 g, 2.00 mmol) in trockenem Et₂O gelöst. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatischer Reinigung (Kieselgel, CH/EtOAc = 20:1) konnte das Allen **2.10** als hellgelbes Öl (100 mg, 0.99 mmol, 49%, 24% ee ermittelt aus der ¹H-NMR Analyse des Mosher-Esters) erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 5.20 (td, *J* = 5.5 Hz, 1H, CH), 4.08 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, CH₂), 1.72 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H, CH₃), 1.53 (br.s., 1H, OH).

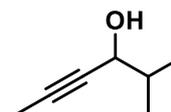
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 200.5 (C_{sp}), 98.4 (C_{sp}²), 89.9 (C_{sp}²), 61.0 (CH₂), 20.5 (CH₃), 19.8 (CD₃).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3318 (br), 2923 (w), 2863 (w), 2245 (w), 2133 (w), 2064 (w), 1967 (w), 1448 (w), 1410 (w), 1238 (w), 1189 (w), 1060 (s), 1010 (s), 985 (w), 926 (w), 832 (w), 794 (w), 562 (s), 518 (w).

HRMS (ESI) (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₆H₈D₃O:102.0993, gefunden: 102.0989.

2-Methylhex-4-in-3-ol (2.39)

(MK-186, MK-217A)



Propin (75 mL, 75 mmol, 1 M in THF) wurde in THF (75 mL) vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Zu der Lösung wurde *n*-BuLi (22.0 mL, 55 mmol, 2.5 M in Hexan) vorsichtig dazu getropft und für 15 min gerührt. Anschließend wurde frisch destilliertes 2-Methylpropanal (3.60 g, 50 mmol, 1 eq.) langsam hinzugegeben, anschließend das Kältebad entfernt und das Gemisch für 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mit einer gesättigten wässrigen NH₄Cl-Lösung (50 mL) beendet und

nach Phasentrennung die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, CH/EtOAc = 50:1) gereinigt. Der Alkohol **2.39** konnte als hellgelbes Öl (4.65 g, 41.5 mmol, 83%) erhalten werden.

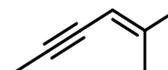
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.13 (dd, *J* = 5.14, 2.2 Hz, 1H, CH), 1.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H, CH₃), 1.78 (m, 1H), 0.98 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, -2 x CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 81.36 (C_{sp}), 79.0 (C_{sp}), 68.1 (COH), 34.6 (CH), 18.0 (CH₃), 17.4 (CH₃) 3.5 (CH₃).

Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[101]

2-Methylhex-2-en-4-in (2.31)

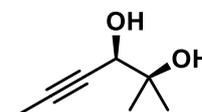
(MK-219)



Zu einer Lösung des Alkinols **2.39** (0.59 g, 5.25 mmol 1 eq.) und frisch destilliertem Et₃N (2.90 mL, 21.0 mmol, 4 eq.) in trockenem CH₂Cl₂ (10 mL) wurde bei 0 °C langsam POCl₃ (1.00 mL, 10.5 mmol, 2 eq.) in CH₂Cl₂ (2 mL) zugetropft. Die leicht orange Lösung wurde auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde auf 0 °C gekühlt und die Reaktion mit Wasser (25 mL) beendet. Nach Abtrennen der wässrigen Phase wurde die organische Phase mit Wasser (3 x 10 mL) gewaschen und anschließend mit MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde über eine Filtersäule (Kieselgel, CH) gereinigt und das Rohprodukt **2.31** (0.27 g, 2.87 mmol) direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

(R)-2-Methylhex-4-in-2,3-diol (2.41)

(MK-275)



Gemäß der **AAV 2.3** wurden AD-Mix-β (4.00 g), K₂OsO₄·2H₂O (21.0 mg) und (DHQD)₂PHAL (90.0 mg) in 1:1 *t*-BuOH:H₂O (50 mL) für 1 h stark gerührt. Anschließend wurde Methansulfonamid (273 mg, 2.87 mmol) hinzugegeben und für weitere 30 min gerührt. Das Enin **2.31** (0.27 g, 2.87 mmol.) wurde verdünnt in 1:1 *t*-BuOH:H₂O (5 mL) zugetropft. Die Reaktion

[101] D. A. Oare, M. A. Henderson, M. A. Sanner, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem* **1990**, 132–157.

2. Synthese cryptochiraler Allene

wurde für 24 h gerührt. Nach Abkühlen der Lösung auf 0 °C wurde die Reaktion mit Na₂SO₃ (4.3 g) beendet. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH/EtOAc = 2:1) wurde das Diol **2.41** (0.33 g, 2.57 mmol, 89%, 86% ee) als gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.12 (q, *J* = 2.1 Hz, 1H, *CHOH*), 2.07 (m, 2H, 2 x *OH*), 1.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H, *CH*₃), 1.30 (d, *J* = 7.3 Hz, 6H, 2 x *CH*₃).

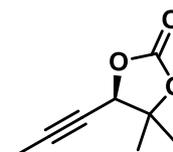
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 82.7 (*C*_{sp}), 77.5 (*C*_{sp}), 73.1 (*C*_{sp}³), 70.4 (*C*_{sp}³), 25.1 (*CH*₃), 24.5 (*CH*₃), 3.6 (*CH*₃).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3356 (br), 2979 (s), 2883 (s), 2221 (w), 1675 (w), 1384 (w), 1083 (w), 1045 (s), 880 (s), 603 (w).

HRMS (ESI) (m/z): [M+Na]⁺ berechnet für C₇H₁₂O₂Na:151.0730, gefunden: 151.0718.

(*R*)-4,4-Dimethyl-5-(prop-1-in-1-yl)-1,3-dioxolan-2-on (2.42)

(MK-256B, MK-279)



Gemäß der **AAV 2.4** wurde zu einer Lösung von Diol **2.41** (0.31 g, 2.42 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (10 mL) Pyridin (0.78 mL, 9.67 mmol) zugegeben und anschließend das Gemisch auf -10 °C gekühlt. Danach wurde Triphosgen (1.07 g, 3.63 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (5 mL) tropfenweise hinzugegeben und die Lösung bei 0 °C für 2 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, CH/EtOAc = 30:1) und das Carbonat **2.42** als ein gelbliches Öl (0.36 g, 2.34 mmol, 96%) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.91 (q, *J* = 2.3 Hz, 1H, *CH*), 1.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H, *CH*₃), 1.53 (d, *J* = 2.9 Hz, 6H, 2 x *CH*₃).

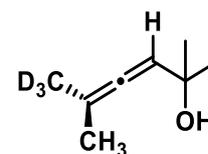
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 153.3 (*CO*), 88.7 (*C*_{sp}), 83.8 (*C*_{sp}), 76.1 (*C*_{sp}³), 70.4 (*C*_{sp}³), 25.7 (*CH*₃), 23.2 (*CH*₃), 3.7 (*CH*₃).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 2987 (w), 2936 (w), 2249 (w), 1791 (s), 1464 (w), 1379 (w), 1321 (s), 1266 (s), 1236 (s), 1112 (s), 1020 (s), 848 (w), 771 (s), 714 (w), 589 (w), 449 (w).

HRMS (ESI) (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₈H₁₁O₃:155.0703, gefunden: 155.0699.

(R)-2,5-Dimethylhexa-3,4-dien-6,6,6-*d*₃-2-ol (2.11)

(MK-296, MK-310)



Gemäß der **AAV 2.5** wurden CuCN (154 mg, 1.71 mmol), *n*-Bu₃P (0.45 mL, 1.71 mmol) CD₃MgI (3.50 mL, 3.43 mmol, 1 M in Et₂O) und das Carbonat **2.41** (0.22 g, 1.43 mmol) in trockenem Et₂O gelöst. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatischer Reinigung (Kieselgel, CH/EtOAc = 20:1) konnte das Allen **2.11** als hellgelbes Öl (13 mg, 0.1 mmol, 6%, ee) erhalten werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.17 (m, 1H, CH), 1.95 (br.s., 1H, OH), 1.88 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H, CH₃), 1.31 (d, *J* = 10.4 Hz, 6H, 2 x CH₃).

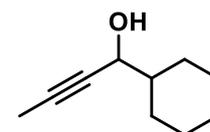
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 197.9 (C_{sp}), 99.3 (C_{sp}²), 88.9 (C_{sp}²), 65.3 (C_{sp}³), 30.1 (CH₃), 30.0 (CH₃), 20.6 (CH₃), 19.5 (CD₃).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 2927 (w), 2874 (w), 2250 (w), 1941 (w), 1794 (s), 1462 (w), 1322 (w), 1267 (s), 1236 (s), 1166 (s), 1113 (s), 1022 (s), 848 (s), 771 (s), 715 (w).

HRMS (ESI) (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₈H₁₂D₃O: 130.1306, gefunden: 130.1598.

1-Cyclohexylbut-2-in-1-ol (2.43)

(MK-225B)



(*Z/E*)-1-Brompropen **2.42** (4.24 g, 35.0 mmol, 1.5 eq.) wurde in trockenem THF (30 mL) vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Zu der Lösung wurde *n*-BuLi (20.5 mL, 51.3 mmol, 2.5 M in Hexan) vorsichtig dazu getropft und die weiße Suspension für 2 h bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde Cyclohexancarbaldehyd (2.61 g, 23.3 mmol, 1 eq.) verdünnt in THF (23 mL) langsam dazugetropt und das Gemisch für 30 min bei dieser Temperatur weiter gerührt. Die Reaktion wurde mit einer gesättigten wässrigen NH₄Cl-Lösung (50 mL) beendet und auf RT erwärmt. Nach Zugabe von H₂O (50 mL) und Et₂O (50 mL) wurde nach Trennung der Phasen, die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit einer NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen und anschließend mit MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, CH/EtOAc = 50:1) gereinigt. Der Alkohol **2.42** konnte als hellgelbes Öl (3.30 g, 21.7 mmol, 93%,) erhalten werden.

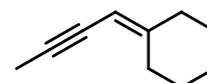
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 4.11 (dd, J = 5.7, 2.0 Hz, 1H, CHOH), 1.86 (d, J = 1.8 Hz, 3H, CH₃), 1.81-1.84 (m, 1H, H_{Cy}), 1.73-1.80 (m, 3H, H_{Cy}), 1.64-1.70 (d, J = 12.5 Hz, 1H, H_{Cy}), 1.45-1.53 (m, 1H, H_{Cy}), 0.99-1.30 (m, 5H, H_{Cy}).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 81.8 (C_{sp}), 79.3 (C_{sp}), 67.4 (C_{sp}³), 44.3 (C_{Cy}), 28.5 (C_{Cy}), 28.1 (C_{Cy}), 26.4 (C_{Cy}), 25.9 (C_{Cy}), 25.9 (C_{Cy}), 3.5 (CH₃).

Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[102]

But-2-in-1-ylidencyclohexan (2.32)

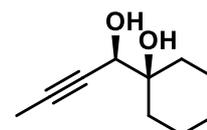
(MK-226B)



Zu einer Lösung des Alkinols **2.42** (0.73 g, 4.80 mmol 1 eq.) und frisch destilliertem Et₃N (2.70 mL, 19.2 mmol, 4 eq.) in trockenem CH₂Cl₂ (50 mL) wurde bei 0 °C langsam POCl₃ (0.90 mL, 9.60 mmol, 2 eq.) in CH₂Cl₂ (10 mL) zugetropft. Die leicht orange Lösung wurde auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde auf 0 °C gekühlt und die Reaktion mit Wasser (50 mL) beendet. Nach Abtrennen der wässrigen Phase wurde die organische Phase mit Wasser (3 x 20 mL) gewaschen und anschließend mit MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde über eine Filtersäule (Kieselgel, CH) gereinigt und das Rohprodukt **2.32** (0.50 g, 3.73 mmol) direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

(R)-1-(1-Hydroxybut-2-in-1-yl)cyclohexan-1-ol (2.45)

(MK-291)



Gemäß der **AAV 2.3** wurden AD-Mix- β (5.20 g), K₂O₈·2H₂O (28.0 mg) und (DHQD)₂PHAL (116 mg) in 1:1 *t*-BuOH:H₂O (68 mL) für 1 h stark gerührt. Anschließend wurde Methansulfonamid (355 mg, 3.73 mmol) hinzugegeben und für weitere 30 min gerührt. Das Enin **2.32** (0.50 g, 3.73 mmol) wurde verdünnt in 1:1 *t*-BuOH:H₂O (10 mL) zugetropft. Die Reaktion wurde für 24 h gerührt. Nach Abkühlen der Lösung auf 0 °C wurde mit Na₂SO₃ (5.60 g) die Reaktion beendet. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH/EtOAc = 2:1) wurde das Diol **2.45** (0.24 g, 1.43 mmol, 38%, 80% ee) als gelbes Öl erhalten.

[102] D. Toussaint, J. Suffert, *Org. Syn., Coll.* **2004**, 10, 627–631.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H, CHOH), 2.01 (m, 2H, 2 x OH), 1.88 (d, J = 2.4 Hz, 3H, CH₃), 1.60 (m, 9H, H_{Cy}), 1.26 (m, 1H, H_{Cy}).

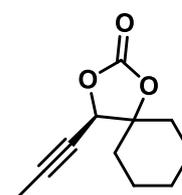
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 83.1 (C_{sp}), 77.3 (C_{sp}), 73.6 (C_{sp}³), 70.1 (C_{sp}³), 32.9 (C_{Cy}), 32.8 (C_{Cy}), 25.7 (C_{Cy}), 21.6 (C_{Cy}), (21.5 C_{Cy}), 3.7 (CH₃).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3319 (br), 2272 (s), 2933 (w), 2890 (w), 1379 (w), 1087 (s), 1045 (s), 879 (s), 631 (w).

HRMS (ESI) (m/z): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₀H₁₆O₂Na:191.1043, gefunden: 191.1045.

(R)-4-(prop-1-in-1-yl)-1,3-dioxaspiroo[4.5]decan-2-on (2.46)

(MK-240B, MK-292)



Gemäß der **AAV 2.4** wurde zu einer Lösung von Diol **2.45** (0.2 g, 1.18 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (12 mL) Pyridin (0.5 mL, 5.94 mmol) zugegeben und anschließend das Gemisch auf -10 °C gekühlt. Danach wurde Triphosgen (0.53 g, 1.78 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (2 mL) tropfenweise hinzugegeben und die Lösung bei 0 °C für 2 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, CH/EtOAc = 30:1) und das Carbonat **2.46** als ein gelbliches Öl (186 mg, 0.96 mmol, 81%) erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.87 (q, J = 1.9 Hz, 1H, CHOH), 1.99 (m, 1H, H_{Cy}), 1.92 (d, J = 2.1 Hz, 3H, CH₃), 1.86 (m, 1H, H_{Cy}), 1.65 (m, 7H, H_{Cy}), 1.33 (m, 1H, H_{Cy}).

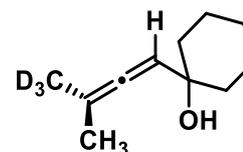
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 153.5 (CO), 88.7 (C_{sp}), 84.9 (C_{sp}), 75.7 (C_{sp}³), 70.6 (C_{sp}³), 35.1 (C_{Cy}), 32.2 (C_{Cy}), 24.5 (C_{Cy}), 22.1 (C_{Cy}), 21.9 (C_{Cy}), 3.7 (CH₃).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 2938 (s), 2871 (s), 2249 (w), 1799 (s), 1449 (w), 1353 (w), 1323 (w), 1271 (w), 1228 (s), 1200 (s), 1015 (s), 957 (w), 910 (w), 848 (w), 770 (w), 733 (w), 656 (w).

HRMS (ESI) (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₁₁H₁₅O₃:195.1016, gefunden: 195.1017.

(R)-1-(3-methylbuta-1,2-dien-1-yl-4,4,4-d₃)cyclohexan-1-ol (2.12)

(MK-270A)



Gemäß der **AAV 2.5** wurden CuCN (50 mg, 0.55 mmol), *n*-Bu₃P (0.10 mL, 0.55 mmol), CD₃MgI (1.60 mL, 1.11 mmol, 0.7 M in Et₂O) und das Carbonat **2.46** (90 mg, 0.46 mmol) in trockenem Et₂O (2 mL) gelöst. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatischer Reinigung (Kieselgel, CH/EtOAc = 20:1) konnte das Allen **2.12** als hellgelbes Öl (41.0 mg, 0.24 mmol, 53%) erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.09-5.16 (m, 1H, CH), 1.73 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H, CH₃), 1.51-1.69 (m, 7H, H_{Cy}), 1.41-1.51 (m, 3H, H_{Cy}) 1.33-1.39 (m, 1H, H_{Cy}).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 199.2 (C_{sp}), 98.8 (C_{sp}²), 98.3 (C_{sp}²), 71.0 (C_{sp3}), 38.5 (C_{Cy}), 38.5 (C_{Cy}), 25.6 (C_{Cy}), 22.7 (C_{Cy}), 22.7 (C_{Cy}), 20.5 (CH₃), 19.7 (CD₃).

HRMS (ESI) (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₁₁H₁₆D₃O: 170.1619, gefunden: 170.1617.

Kapitel 3

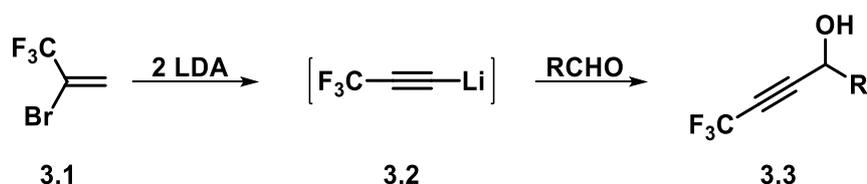
Herstellung fluorhaltiger Allene

3. Herstellung fluorhaltiger Allene

3.1 Motivation und Zielsetzung

Durch das gesteigerte Interesse an fluorierten- und perfluorierten Verbindungen in der Polymer- und Pharmaindustrie entwickelten sich zahlreiche Methoden zur Einführung von F, -CF₂ und besonders CF₃-Substituenten in Moleküle. Auch die Herstellung von perfluorierten Substanzen gewinnt zunehmend an Bedeutung. Insbesondere die Trifluormethylgruppe gehört zu einer der wichtigsten Klassen im Bereich der fluorierten Verbindungen und hat in den vergangenen Jahren eine rasante Entwicklung genommen. Die ersten Entdeckungen machte LEHMANN 1928, in denen er über die biologische Aktivität von trifluormethylierten Verbindungen berichtet. Er fand heraus, dass Benzotrifluorid Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem von Fröschen hat, während die *m*-Trifluormethylbenzoesäure eine aufputschende Wirkung besitzt.^[103] Einige Jahre später erschien von YALE ein detaillierter Review über den Einsatz der Trifluormethylgruppe in der Medizinischen Chemie.^[104]

Die Synthese von trifluormethylierten Alkinen ist zunächst limitiert gewesen, da die Handhabung von Trifluorpropin aufgrund des geringen Siedepunktes und der daraus entstehenden Kosten schwierig ist.^[105] Durch die Verwendung von 2-Brom-3,3,3-trifluorpropen **3.1** konnten die Probleme in Bezug auf das Handling und die Kosten umgangen werden und das trifluormethylierte Acetylid **3.2** durch Deprotonierung einer starken Base *in situ* hergestellt werden (Schema 3.1).



Schema 3.1: Darstellung von trifluormethylierten Alkoholen **3.3**.

Das gut zugängliche 2-Brom-3,3,3-trifluorpropen **3.1** wird zunächst durch die Zugabe von zwei Äquivalenten LDA deprotoniert, wodurch das Lithiumacetylid **3.2** entsteht. Die Verwendung von verschiedenen Aldehyden oder Ketonen ermöglicht den Zugang zu zahlreichen Alkoholen, die mit guten Ausbeuten isoliert werden können.^[106,107]

[103] F. Lehmann, *Arch. Exp. Path. Pharmacol.* **1928**, 130, 250–255.

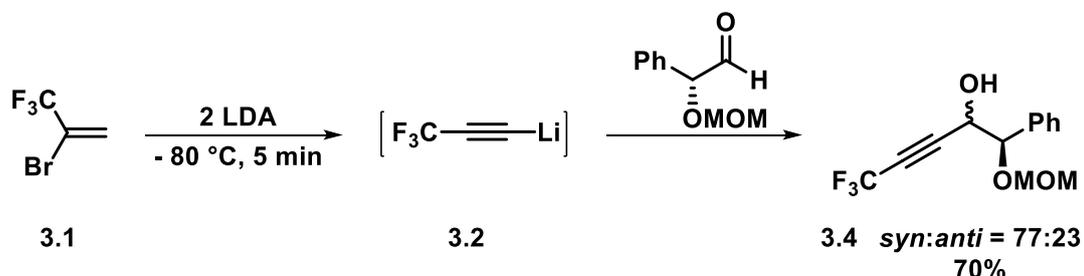
[104] H. L. Yale, *J. Med. Pharm. Chem.* **1959**, 1, 121–133.

[105] T. Konno, J. Chae, M. Kanda, G. Nagai, K. Tamura, T. Ishihara, H. Yamanaka, *Tetrahedron* **2003**, 59, 7571–7580.

[106] T. Yamazaki, K. Mizutani, T. Kitazume, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6046–6056.

[107] a) K. Mizutani, T. Yamazaki, T. Kitazume, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**; b) A. R. Katritzky, M. Qi, A. P. Wells, *J. Fluor. Chem.* **1996**, 80, 145–147.

Darüber hinaus ist es wünschenswert, chirale enantiomerenreine Substanzen herzustellen, die eine CF₃-Gruppe beinhalten. YAMAZAKI *et al.* stellten 2013 unter Verwendung des 3,3,3-Trifluorpropinyl-Anions eine stereoselektive Synthese vor. Nach Umsetzung des Acetylids **3.2** mit einem MOM-geschützten Aldehyd konnte der Propargylalkohol **3.4** im Verhältnis 77:23 (*syn/anti*) erhalten werden (Schema 3.2).



Schema 3.2: Diastereoselektive Synthese des trifluormethylierten Propargylalkohols **3.4**.

Dieser wurde anschließend in einer Hydrierung mittels Lindlar-Katalysator zu den Allylalkoholen **3.5** und **3.6** umgesetzt. Beide Diastereomere konnten säulenchromatographisch voneinander getrennt werden, wobei der (*Z*)-konfigurierte Allylalkohol **3.5** das Hauptprodukt darstellt (Abbildung 3.1).^[108]

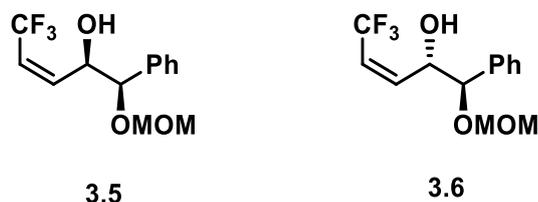
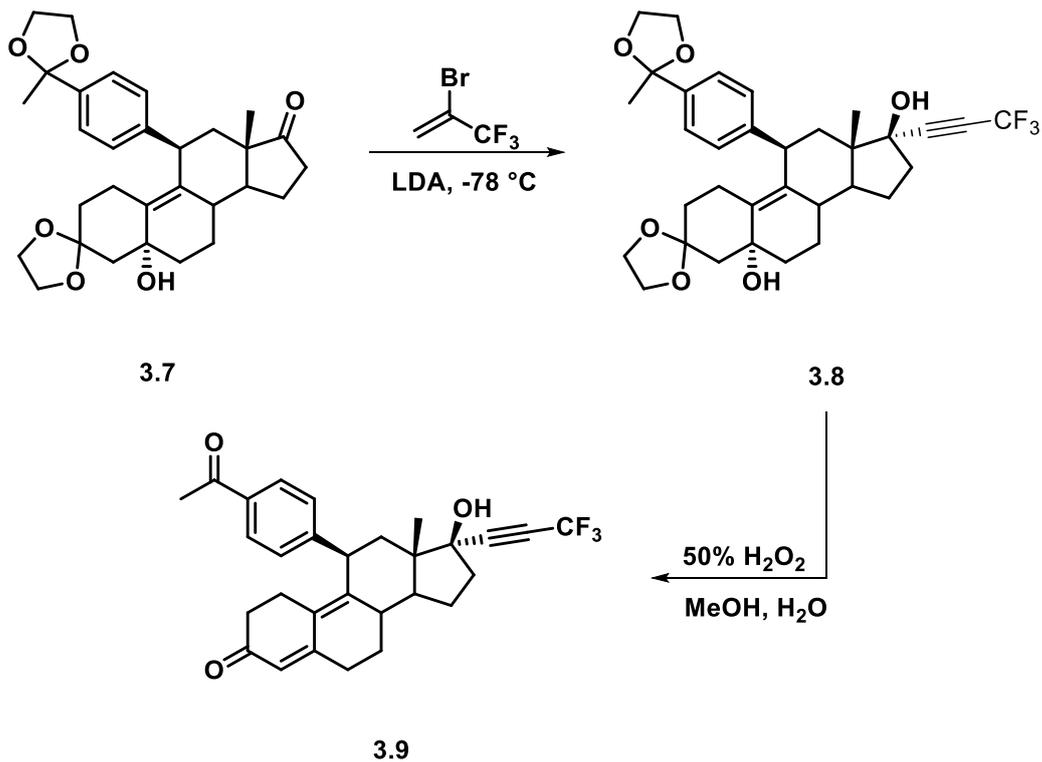


Abbildung 3.1: Stereoselektive Alkohole **3.5** und **3.6**.

Ein weiteres Beispiel für die Einführung des 3,3,3-Trifluorpropinyl-Anions in ein Molekül ist die Synthese des Steroids EC301 **3.9**. Die Arbeitsgruppe um NICKISCH *et al.* synthetisierte das fluorierte Steroid, das das Zellwachstum von T47D-Brustkrebszellen hemmt (Schema 3.3).^[109]

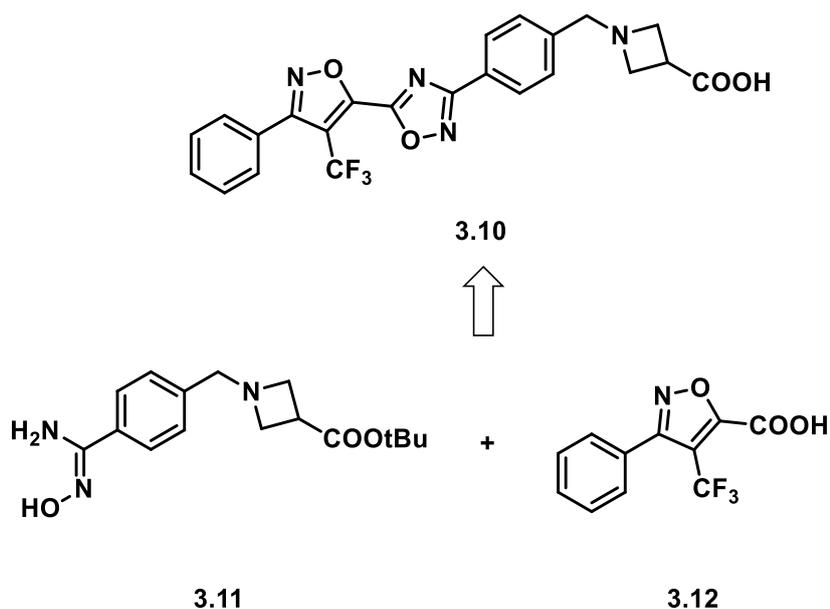
[108] T. Ichikawa, T. Kawasaki-Takasuka, S. Yamada, T. Yamazaki, T. Kubota, *J. Fluor. Chem.* **2013**, *152*, 38–45.

[109] K. Nickisch, H. B. Nair, N. Kesavaram, B. Das, R. Garfield, S.-Q. Shi, S. S. Bhaskaran, S. L. Grimm, D. P. Edwards, *Steroids* **2013**, *78*, 909–919.



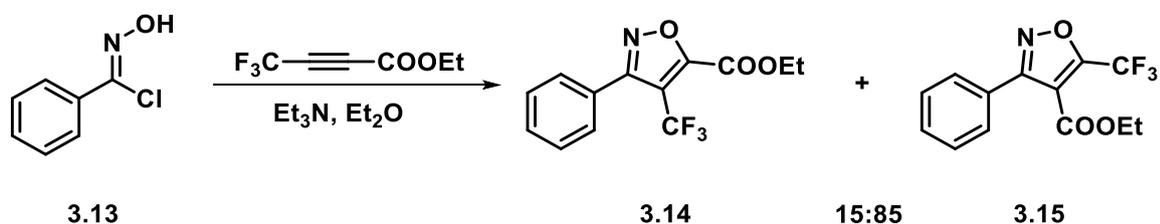
Schema 3.3: Syntheseroute des EC301 **3.9**.

Ebenfalls beachtenswert ist Agonist Sphingosin 1-Phosphat (S1P₁), der eine wichtige Rolle in vielen physiologischen Prozessen des menschlichen Körpers spielt, da er eine Vielzahl von zellulären Reaktionen hervorruft. Für die Synthese dient auch hier das kommerziell erhältliche 2-Brom-3,3,3-trifluorpropen als Ausgangsmaterial für den S1P₁ Rezeptor Agonisten **3.10** (BMS-520). In Schema 3.4 ist die Retrosynthese von BMS-520 aus den beiden Intermediaten des *tert*-Butylcarboxylats **3.11** und der Carbonsäure **3.12** dargestellt.



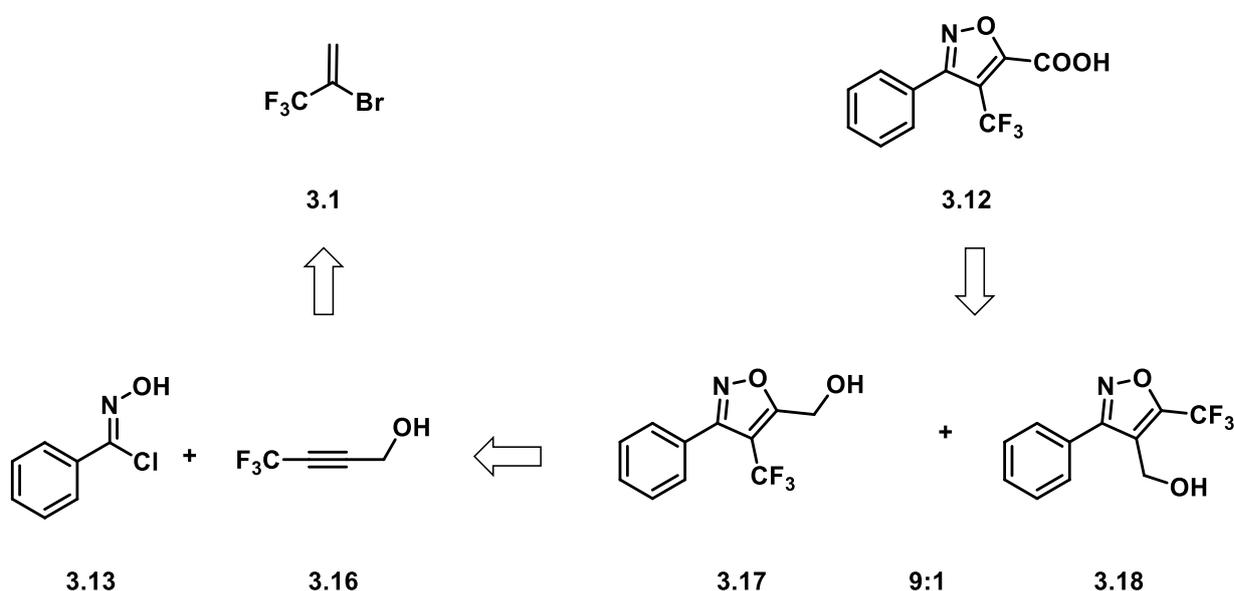
Schema 3.4: Retrosynthese von **3.10** BMS-520.

In den ersten Versuchen wurde der entsprechende Isoxazol-Ester **3.14** ausgehend von *N*-Hydroxybenzolcarboximidoylchlorid **3.13** mithilfe eines trifluormethylierten Esters über eine 1,3-dipolare Cycloaddition hergestellt. Dabei wurde das ungewünschte Regioisomer **3.15** in größeren Anteilen erhalten (Schema 3.5) und daher wurde die Syntheseroute durch die Arbeitsgruppe von HOU optimiert.



Schema 3.5: 1,3-dipolare Cycloaddition mithilfe des trifluormethylierten Esters.

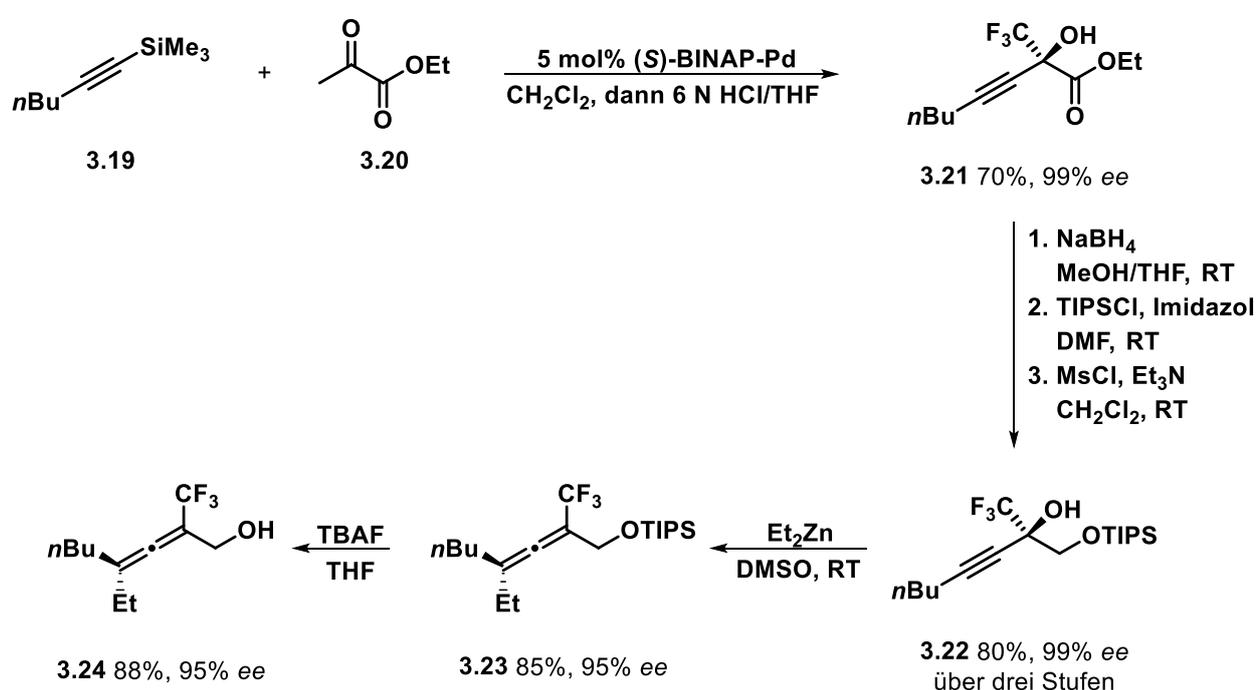
Das bereits erwähnte 2-Brom-3,3,3-trifluorpropen **3.1** diente hier als Ausgangsmaterial, das mit Paraformaldehyd zum primären Alkohol **3.16** umgesetzt wurde. Dieser wiederum wurde nun in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition mit dem Chlorid **3.13** umgesetzt und die Regioisomere **3.17** / **3.18** im Verhältnis von 9:1 erhalten. Durch die anschließende Trennung der Isomere und Oxidation mittels des Jones-Reagenz konnte die Carbonsäure **3.12** erhalten werden (Schema 3.6).^[110]



Schema 3.6: Retrosynthese von 3-Phenyl-4-(trifluormethyl)isoxazol-5-carbonsäure **3.12**.

[110] X. Hou, J. Zhu, B.-C. Chen, S. H. Watterson, W. J. Pitts, A. J. Dyckman, P. H. Carter, A. Mathur, H. Zhang, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 989–995.

Da die Anzahl der Veröffentlichungen zur Darstellung von trifluormethylierten α -Hydroxyallenen limitiert ist, stellt die Herstellung dieser Verbindungsklasse sowohl eine Motivation als auch eine Herausforderung dar.^[111] Beispielhaft soll die Synthese des enantiomerenangereicherten Allens **3.24** von MIKAMI *et al.* vorgestellt werden.^[112] Ausgehend von einem Alkynylsilan **3.19** und dem Trifluorpyruvat **3.20** konnte unter Verwendung des chiralen (S)-BINAP-Pd-Komplexes der chirale Alkohol **3.21** mit einem hervorragendem Enantiomerenüberschuss von 99% erhalten werden. Nach Reduktion, Silylierung des primären und Mesylierung des sekundären Alkohols konnte die Verbindung **3.22** mit 80% in drei Schritten erhalten werden. Durch Verwendung von Et₂Zn in DMSO wurde das entsprechende Allen **3.23** erhalten und durch die anschließende Entschützung das gewünschte α -Hydroxyallen **3.24** gebildet.

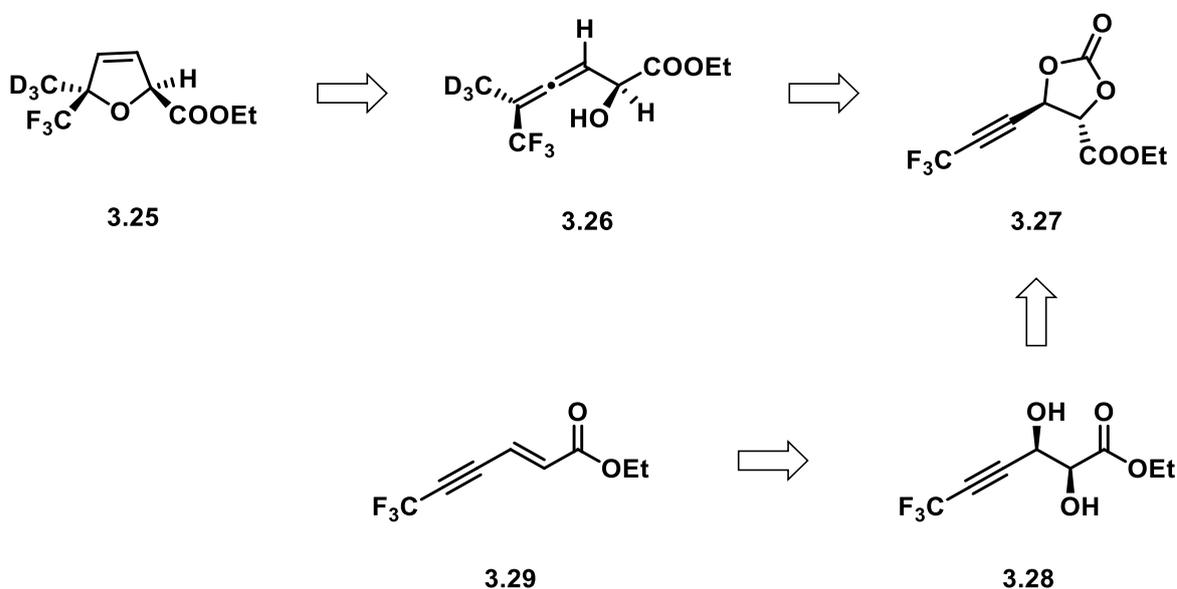


Schema 3.7: Synthese des enantiomerenangereicherten α -Hydroxyallens **3.24**.

[111] a) T. Sakamoto, K. Takahashi, T. Yamazaki, T. Kitazume, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9467–9474; b) T. Konno, M. Tanikawa, T. Ishihara, H. Yamanaka, *Chem. Lett.* **2000**, 1360–1361; c) T. Y. Y. Watanabe, *Synlett* **2009**, 20, 3352–3354; d) R. Zeng, Z. Ma, C. Fu, S. Ma, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1343–1358.

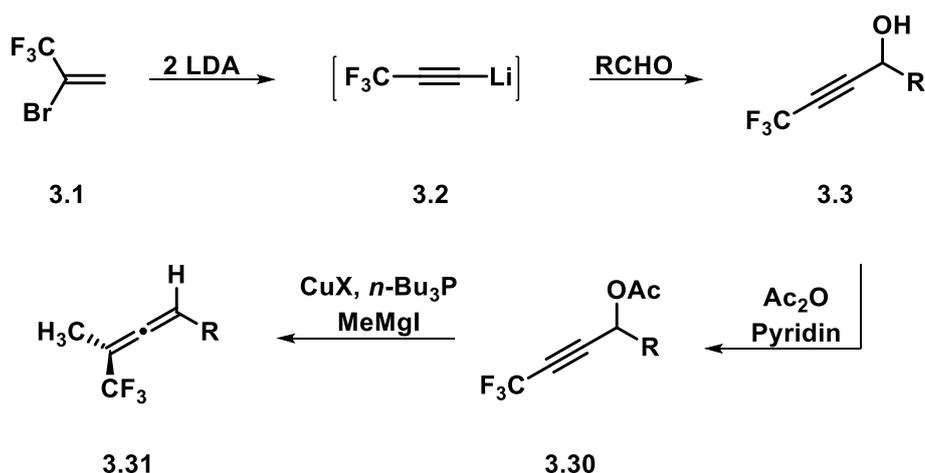
[112] K. Aikawa, Y. Hioki, K. Mikami, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5716–5719.

Im zweiten Projekt dieser Arbeit sollen zunächst enantiomerenreine oder enantiomerenangereicherte Allene auf Basis einer Trifluormethylgruppe erhalten werden. Das hier dargestellte α -Hydroxyallen **3.26** könnte stereoselektiv über die SHARPLESS-Dihydroxylierung synthetisiert werden. Anschließend soll eine Cycloisomerisierung zum Dihydrofuran **3.25** durchgeführt werden. Dazu könnten zunächst die gewonnenen Ergebnisse aus dem ersten Projekt (Kapitel 2) verknüpft werden, indem statt des Eninesters **2.15** (Kapitel 2) ein trifluormethylierter Eninester **3.29** hergestellt werden sollte. Die Syntheseroute könnte anschließend analog zur Herstellungsweise der *cryptochiralen* Allene erfolgen (Schema 3.8). Zur Herstellung des trifluormethylierten Eninesters **3.29** soll auch der entsprechende trifluormethylierte Tetrolsäureethylester, der auch bei der Synthese von **3.10** (BMS-520) als Intermediat fungiert, verwendet werden.



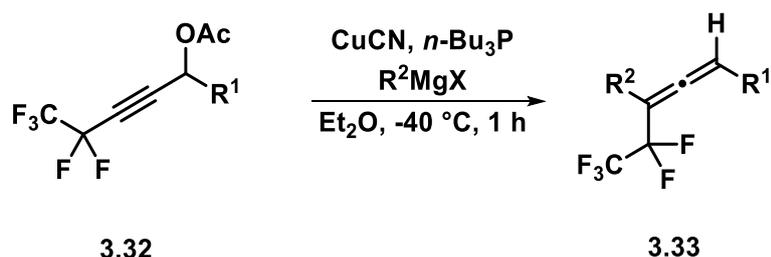
Schema 3.8: Synthesepfad zur Herstellung trifluormethylierter α -Hydroxyallene **3.26**.

Darüber hinaus könnten trifluormethylierte Allene ausgehend von 2-Brom-3,3,3-trifluorpropen **3.1** synthetisiert werden. Für die Herstellung der entsprechenden Propargylalkohole sollen verschiedene Aldehyde getestet werden. Nach anschließender Acetylierung sollen die Acetate mittels S_N2' -Substitution in Allene transformiert werden (Schema 3.9). Außerdem sollen über eine stereoselektive Route enantiomerenreine oder enantiomerenangereicherte Allene hergestellt werden.



Schema 3.9: Synthesepfad trifluormethylierter Allene.

Ein weiteres Ziel ist die Synthese pentafluorethylierter Allene (Schema 3.10). Dabei soll die Synthese ausgehend von 2-Brom-3,3,4,4,4-pentafluor-1-buten gestartet werden und analog zu der Route die Herstellung der trifluormethylierten Allene durchgeführt werden. Darüber hinaus könnten auch hier verschiedene Grignard-Reagenzien verwendet werden und zudem die enantioselektive Route über die CBS-Reduktion eingeschlagen werden.



Schema 3.10: S_N2'-Substitution von Pentafluorierten Allenen.

Darüber hinaus ist die Synthese von pentafluorphenyl-substituierten Allenen geplant, da es kaum Literaturbeispiele für diese Verbindungsklasse gibt (Abbildung 3.2).^[113] Durch die entwickelten Synthesemethoden der trifluormethylierten Allene kann auf diese Weise der Zugang zu interessanten Bausteinen für den Aufbau von komplexen Strukturen geschaffen werden.

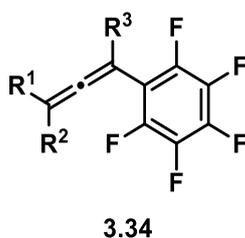


Abbildung 3.2: Pentafluorphenyl-substituierte Allene.

[113] Z. Z. Y. Shen, *J. Fluor. Chem.* **1999**, *94*, 69–71.

Daher soll die Synthese der Verbindungen zum einen ausgehend von dem kommerziell erhältlichen Pentafluorbenzaldehyd **3.35** und zum anderen von selbst hergestellten Pentafluorphenylacetylen **3.36**, untersucht werden. Nach Erhalt der entsprechenden Propargylalkohole soll die Synthese ebenfalls enantioselektiv erfolgen.

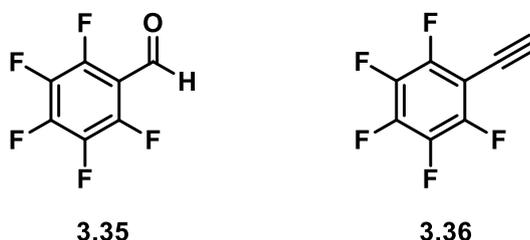
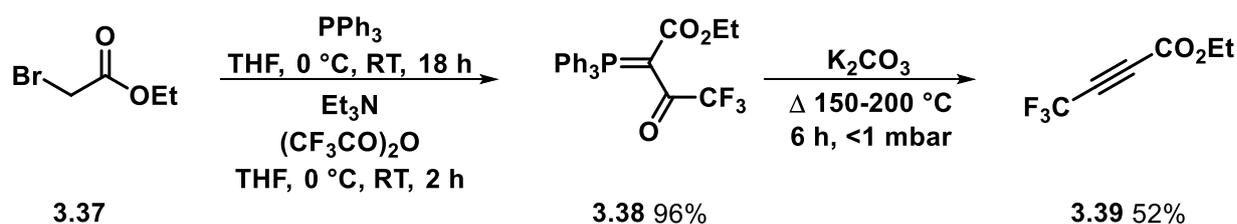


Abbildung 3.3: Pentafluorbenzaldehyd **3.35** und Pentafluorphenylacetylen **3.36**.

3.2. Synthese trifluormethylierter α -Hydroxyallene

Die Bedeutung und der Einsatz der Trifluormethylgruppe in der Pharmaindustrie wurde bereits im Kapitel 1.6 aufgezeigt. Die zunehmende Beliebtheit der CF_3 -Gruppe spielt auch für die Grundlagenforschung eine besondere Rolle, da sie die Reaktivität der jeweiligen Verbindungen beeinflusst. Zugleich wird ein Zugang zu neuen und interessanten Verbindungen geschaffen. In der hier vorliegenden Arbeit sollte zu Beginn der Einfluss der CF_3 -Gruppe im Vergleich zur CH_3 -Gruppe des Eninesters **2.15** (Kapitel 2) untersucht werden und so eine Verknüpfung zum Kapitel der *cryptochiralen* Allene hergestellt werden. Dafür wurde zunächst die literaturbekannte Synthese des 4,4,4-Trifluorbut-2-insäureethylesters **3.39** nach HAMPER durchgeführt (Schema 3.11)^[114], um daraus den Eninester **3.29** mit endständiger Trifluormethylgruppe zu synthetisieren.



Schema 3.11: Synthese von 4,4,4-Trifluorbut-2-insäureethylester **3.39**.

In der Eintopfsynthese wurde zunächst aus Triphenylphosphin und Bromessigsäureethylester **3.37** in einer Substitutionsreaktion das korrespondierende Phosphoniumsalz gebildet und daraus in einer anschließenden Additionsreaktion an Trifluoressigsäureanhydrid das Phosphoran **3.38** mit einer sehr guten Ausbeute von 96% hergestellt. In einer Thermolysereaktion wird durch eine intramolekulare Wittig-Reaktion das gewünschte Alkin **3.39** gebildet, das durch eine Destillation

[114] B. C. Hamper, *Org. Synth.* **1992**, 70, 246.

aufgereinigt wurde. Die Ausbeute des Alkins **3.39** betrug 52% und liegt etwas unterhalb der Literaturangabe (79-82%). Folglich sollte der trifluorierte Eninester **3.29** hergestellt werden, um anschließend wie beim unfluorierten Analogon (vgl. Kapitel 2) α -Hydroxyallene zu generieren (Abbildung 3.4).

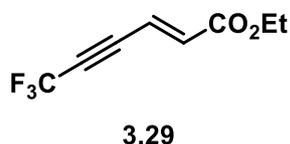
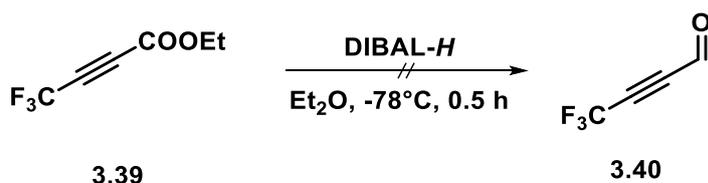


Abbildung 3.4: Trifluormethylierter Eninester **3.29**.

Dafür war zunächst die Reduktion des Alkinesters **3.39** notwendig, um in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion die gewünschte Verbindung **3.29** zu synthetisieren. Um den Aldehyd **3.40** zu erhalten, wurde der Ester **3.39** mit dem milden Reduktionsmittel DIBAL-*H* bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ umgesetzt. (Schema 3.12). Die Dreifach-Bindung des Esters ist aufgrund der elektronischen Eigenschaften der Trifluormethylgruppe und des Ethylesters sehr reaktiv und nach der Reaktion im ^{13}C -NMR-Spektrum nicht mehr zu beobachten.



Schema 3.12: Reduktion des Alkinestes zum Aldehyd **3.40**.

Darüber hinaus wurde noch ein Versuch mittels NaBH_4 und CeCl_3 in Ethanol unter LUCHE-Bedingungen^[115] unternommen, um den Ester **3.39** zu reduzieren, was allerdings erfolglos geblieben ist. In der Literatur sind auch keine Beispiele für Reaktionen der Esterfunktion von **3.39** zu finden. Es werden vorwiegend Cycloadditionsreaktionen gefunden, in denen der trifluorierte Ester **3.39** seine Anwendung findet.^[110,116,117] Daher wurde die eingeschlagene Syntheseroute verworfen und die trifluorierten Allene wurden ausgehend von 2-Brom-3,3,3-trifluorpropen **3.1** synthetisiert.

[115] a) J. L. Luche, L. Rodriguez-Hahn, P. Crabbè, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 601–602; b) A. L. Gemal, J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454–5459.

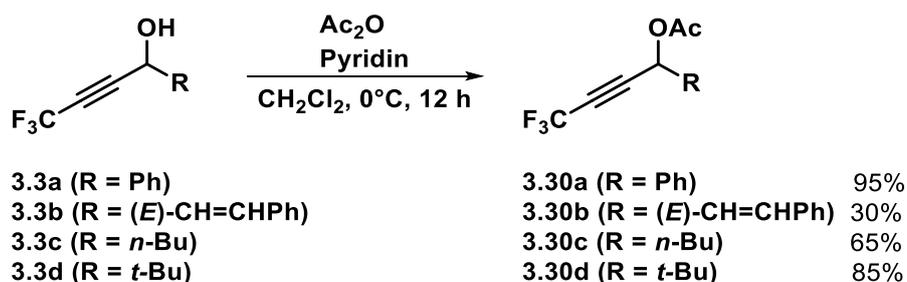
[116] a) G. C.B. Harriman, S. Chi, M. Zhang, A. Crowe, R. A. Bennett, I. Parsons, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3659–3662; b) L. Henry, C. Schneider, B. Mützel, P. V. Simpson, C. Nagel, K. Fucke, U. Schatzschneider, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15692–15695; c) J. Wu, H. Zhang, X. Ding, X. Tan, H. C. Shen, J. Chen, W. He, H. Deng, L. Song, W. Cao, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 6758–6763.

[117] S. H. Watterson, J. Guo, S. H. Spengel, C. M. Langevine, R. V. Moquin, D. R. Shen, M. Yarde, M. E. Cvijic, D. Banas, R. Liu et al., *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 2820–2840.

Die Beobachtung steht auch im Einklang mit den hier erzielten Resultaten (Eintrag 1 & 8), wo eine Ausbeute von 87% bzw. 73% erhalten werden konnte. Für α,β -ungesättigte Aldehyde wird die 1,2-Addition beobachtet. Der daraus resultierende Alkohol wurde mit einer Ausbeute von 55% isoliert (Eintrag 2). Für die Einträge 3, 4 und 6 gibt es keine vergleichbaren Literaturwerte, jedoch kann die etwas geringere Ausbeute mit der Flüchtigkeit der Verbindungen begründet werden. Dies ist auch der Fall für Eintrag 5, wo in der Literatur eine Ausbeute von 72% dokumentiert wird.^[117] Bei Verwendung von Cyclohexanon als Elektrophil konnten 69% des Produktes isoliert werden (Eintrag 7).

3.3.2 Synthese trifluormethylierter Propargylacetate

Die Synthese der trifluormethylierten Propargylacetate erfolgte mithilfe von Essigsäureanhydrid und Pyridin als Base. In der Literatur finden sich je nach Substrat Ausbeuten von 35-95%.^[120] Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind in Schema 3.13 dargestellt.



Schema 3.13: Synthese der trifluormethylierten Propargylacetate.

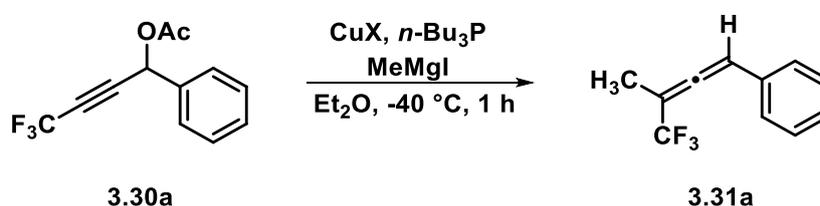
Die Ausbeute für das phenylsubstituierte Propargylacetat **3.30a** betrug 95%. Bei der Acetylierung des Propargylalkohols **3.3b** wurde eine Ausbeute von nur 30% erhalten, da möglicherweise zu wenig Äquivalente an Essigsäureanhydrid (1.2 eq.) und Pyridin (1.2 eq.) verwendet wurden. Für den Alkohol **3.3d** wurden 2.7 Äquivalente der jeweiligen Reagenzien verwendet, was eine gute Ausbeute von 85% erbrachte und somit die Theorie stützt. Die Veresterung des aliphatischen Propargylalkohols **3.3c** gelang mit einer Ausbeute von 65% (Schema 3.13).

[120] T. Konno, G. Nagai, T. Ishihara, *J. Fluor. Chem.* **2006**, 127, 510–518

3.3.3 Synthese trifluormethylierter Allene

Nach erfolgter Synthese der Propargylacetate wurde anschließend die S_N2' -Substitution verwendet, um aus den entsprechenden Acetaten trifluormethylierte Allene zu synthetisieren. Als Grignard-Reagenz wurde stets das Methylmagnesiumiodid verwendet, damit möglichst kleine Allene hergestellt wurden. Diese Bausteine sind für die medizinische Chemie im akademischen und industriellen Bereich aufgrund ihrer möglichen biologischen Aktivität von großem Interesse. Die Synthese wurde optimiert und zunächst ein Kupfer(I)-salz-Screening durchgeführt. Das Tri-*n*-butylphosphin wurde in Hinblick auf die stereoselektive Synthese bei der Reaktion jeweils zugefügt. Dafür wurde das Phenyl-substituierte Propargylacetat **3.30a** verwendet und verschiedene Kupfer(I)-salze unter denselben Reaktionsbedingungen getestet (Tabelle 3.2).

Tabelle 3.2: Kupfer(I)-salz Screening der S_N2' -Substitution.



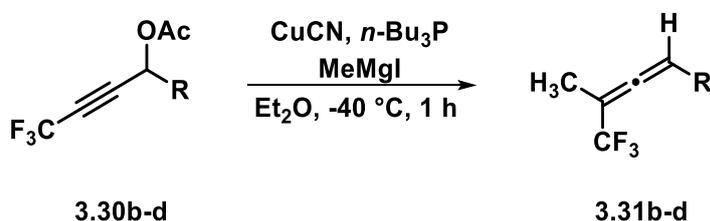
Eintrag	CuX	Ausbeute [%]
1	CuCN	65
2	CuBr	34
3	CuI	45
4	CuBr·SMe ₂	56

Das Allen **3.31a** konnte mit allen getesteten Kupfer(I)-salzen erhalten werden. Die beste Ausbeute mit 65% ist für das CuCN zu verzeichnen und ist wenig überraschend, da für derartige Reaktionen diese Beobachtungen allgemein gemacht werden (Eintrag 1).^[121] Ansonsten konnten moderate Ausbeuten mit 56% für CuBr·SMe₂ und 45% für CuI erhalten werden (Eintrag 3 & 4). Das CuBr ist sehr reaktiv und kann schnell in Gegenwart von Luftsauerstoff zu Kupfer(II)-bromid oxidiert werden, was die herabgesetzte isolierte Ausbeute von 34% erklären könnte (Eintrag 2).

[121] N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 79–81.

Daher wurden die optimierten Bedingungen für die weiteren Propargylacetate angewendet (Tabelle 3.3).

Tabelle 3.3: Synthese trifluormethylierter Allene **3.31**.



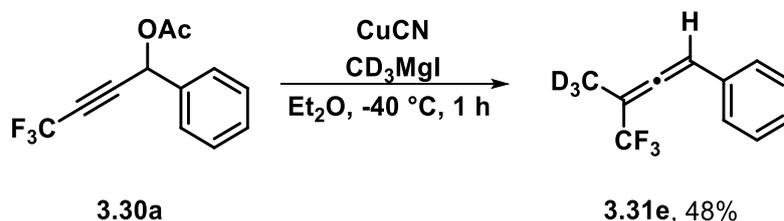
Eintrag	Allen	R	(<i>n</i> -Bu) ₃ P	Ausbeute [%]
1	3.31b	(<i>E</i>)-CH=CHPh	-	68
2	3.31c	<i>n</i> -Bu	+/-	-
3	3.31d	<i>t</i> -Bu	+/-	-

+: mit (*n*-Bu)₃P, -: ohne (*n*-Bu)₃P

Für das Styryl-substituierte Allen **3.31b** konnte ohne das Additiv eine Ausbeute von 68% erhalten werden (Eintrag 1). Damit konnte wiederum gezeigt werden, dass mit CuCN wieder gute Ausbeuten erhalten werden können. Für das *n*-Butyl- bzw. *tert*-Butyl-substituierte Propargylacetat konnte trotz mehrmaliger Versuche sowohl mit Additiv als auch ohne Additiv das gewünschte Allen nicht synthetisiert werden (Eintrag 2 & 3). Dünnschichtchromatographisch konnte eine Umsetzung zum vermutlich gewünschten Produkt beobachtet werden, allerdings konnten die Allene nach säulenchromatographischer Reinigung nicht isoliert werden. Eine mögliche Erklärung kann die Flüchtigkeit der *n*-Butyl bzw. *tert*-Butyl-substituierten Allene sein. Um die Annahme zu überprüfen, wäre die Einführung eines größeren Substituenten anstelle der Methylgruppe notwendig.

Die Synthese von Allenen ausgehend von Propargylacetaten weist meist gute Ausbeuten oberhalb von 80% auf. Die Resultate liegen aber in der hier vorliegenden Arbeit nur im moderaten Bereich, was möglicherweise auf die Trifluormethylgruppe zurückzuführen ist und daher eine direkte Vergleichbarkeit schwierig macht. Der elektronenziehende Effekt kann die Elektronendichte des Alkins herabsetzen. Somit wird die Nucleophilie des Alkins erniedrigt und der Angriff des Organocuprats verlangsamt. Denkbar wäre durch die veränderte Elektronendichte am Alkin durch die CF₃-Funktionalität ein Angriff am β-Kohlenstoffatom, das 1,2-Additionsprodukte liefern würde. Das würde die Bildung eines beobachtbaren aber nicht weiter identifizierbaren Nebenproduktes erklären. Um diesen Befund allerdings zu bekräftigen wären weitere Untersuchungen beispielsweise in Form von größeren Ansätzen nötig, damit das Nebenprodukt identifiziert werden kann.

Zusätzlich wurde das trifluormethylierte Acetat **3.30a** mit dem CD_3MgI -Grignard-Reagenz zum Allen **3.31e** umgesetzt, welches mit einer Ausbeute von 48% isoliert wurde. Damit konnte ein weiteres trifluormethyliertes Allen generiert werden (Schema 3.14).



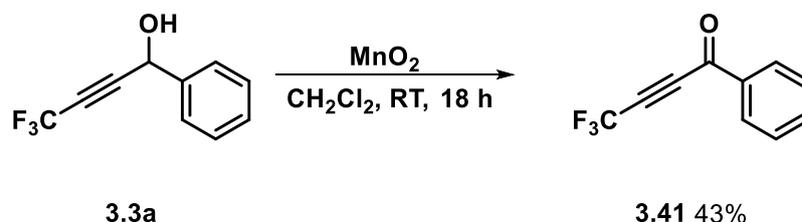
Schema 3.14: $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Substitution zum Allen **3.31e**.

In der vorliegenden Arbeit wurde sich allerdings dann auf die stereoselektive Syntheseroute des Phenyl-substituierten Allens konzentriert.

3.4 Stereoselektive Synthese trifluormethylierter Allene

3.4.1 Stereoselektive Synthese trifluormethylierter Alkohole

Die CBS-Reduktion des Propargylalkohols **3.3a** sollte als Schlüsselschritt für die stereoselektive Syntheseroute dienen und damit den Zugang zu enantiomerenreinen trifluormethylierten Allenen ermöglichen. Daher wurde der bereits synthetisierte trifluormethylierte Alkohol **3.3a** zunächst in einer Oxidation zum entsprechenden Keton **3.41** umgesetzt (Schema 3.15).



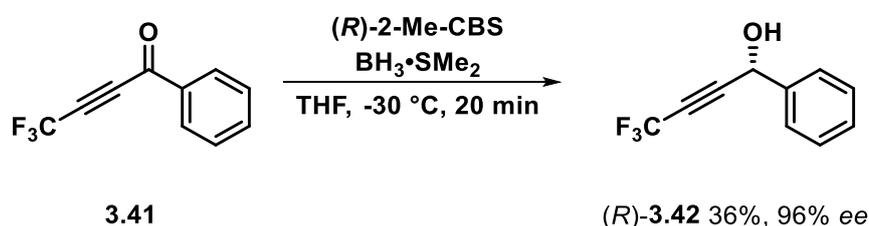
Schema 3.15: Oxidation des trifluorierten Propargylalkohols **3.3a**.

Die Oxidation mit Mangan(IV)-oxid lieferte das gewünschte Keton **3.41** mit einer Ausbeute von 43%. In der Literatur konnten nur 17% des gewünschten Produktes isoliert werden.^[122] Im Vergleich dazu konnte in der Literatur das nicht fluorierte Propargylketon mit einer sehr guten Ausbeute von 90% erhalten werden.^[123] Dieses Resultat hängt vermutlich wiederum mit der elektronenziehenden CF_3 -Gruppe zusammen. Darüber hinaus wurde die Oxidation des Alkohols **3.3a** unter Verwendung des DESS-MARTIN-Periodinan getestet und das Keton ebenfalls mit 43% Ausbeute erhalten.

[122] S. Tajammal, A. E. Tipping, *J. Fluorine Chem.* **1990**, 45-47.

[123] M. T. Herrero, I. Tellitu, E. Dominguez, S. Hernandez, I. Moreno, R. SanMartin, *Tetrahedron* **2002**, 58, 8581-

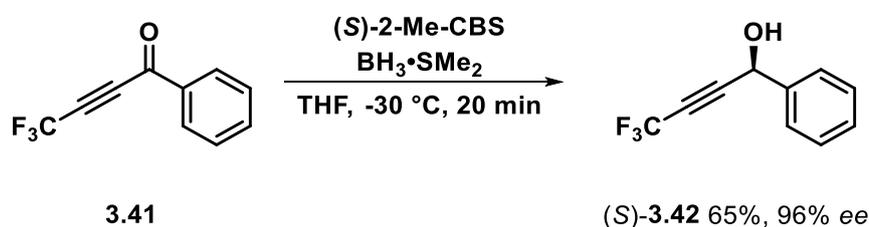
Im nächsten Schritt wurde das Keton **3.41** für die Synthese der enantiomerenangereicherten Propargylalkohole eingesetzt. Dazu wurde **3.41** mit dem (*R*)-CBS-Katalysator und dem Boran-Dimethylsulfid-Komplex als Reduktionsmittel umgesetzt (Schema 3.16).



Schema 3.16: Synthese des enantiomerenangereicherten Propargylalkohols (*R*)-**3.42**.

Der Alkohol (*R*)-**3.42** konnte mit einer Ausbeute von 36% und einem sehr guten Enantiomerenüberschuss von 96% ee erhalten werden. Die absolute Konfiguration könnte durch CD-Spektroskopie oder durch eine Derivatisierung mit chiralen Reagenzien eindeutig bestimmt werden. Hier erlaubt der Mechanismus der CBS-Reduktion die korrekte Vorhersage der Konfiguration. Im vorliegenden Fall stellt die Phenylgruppe den sterisch anspruchsvolleren Rest und die Alkin-Funktionalität den sterisch anspruchsloseren Rest dar.

Darüber hinaus wurde auch der (*S*)-Propargylalkohol **3.42** mittels des (*S*)-CBS-Katalysators synthetisiert und per HPLC analysiert. Es konnte festgestellt werden, dass das Enantiomer (*S*)-**3.42** mit einem Enantiomerenüberschuss von ebenfalls 96% ee und einer Ausbeute von 65% hergestellt wurde (Schema 3.17).



Schema 3.17: Synthese des enantiomerenangereicherten Propargylalkohols (*S*)-**3.42**.

3.4.2 Kinetische Racematspaltung

Es wurden auch Versuche zur enzymatischen kinetischen Racematspaltung ausgehend von dem trifluormethylierten Propargylalkohol **3.3a** gemacht, um den Alkohol (*S*)-**3.42** bzw. das Acetat (*R*)-**3.43** zu erhalten. Dazu wurde die Lipase-B (CAL-B) der Gattung *CANDIDA ANTARCTICA* verwendet (Tabelle 3.4).

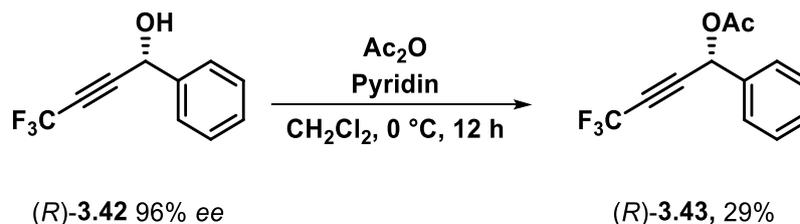
Tabelle 3.4: Enzymatische kinetische Racematspaltung des Alkohols **3.3a**.

Eintrag	T [°C]	(S)-3.42		(R)-3.43	
		Ausbeute [%]	ee [%]	Ausbeute [%]	ee [%]
1	RT	70	6	Spuren	-
2	35	84	2	Spuren	-

Der Propargylalkohol (*S*)-**3.42** konnte mit einer Ausbeute von 70% und einem unbefriedigenden Enantiomerenüberschuss von 6% erhalten werden, während das Propargylacetat (*R*)-**3.43** nur in Spuren isoliert wurde (Eintrag 1). Auch eine Temperaturerhöhung konnte kein zufriedenstellendes Ergebnis hervorbringen (Eintrag 2). Die verwendete Charge CAL-B war veraltet und hatte daher vermutlich eine reduzierte enzymatische Aktivität. Deswegen wäre es erstrebenswert weitere Versuche zur kinetischen Racematspaltung durchzuführen, da sowohl der (*S*)-Alkohol als auch das (*R*)-Acetat erhalten werden können. Darüber hinaus wären auch Untersuchungen zur dynamischen kinetischen Racematspaltung erstrebenswert, da so die vollständige Umsetzung zu einem Enantiomer möglich wäre.

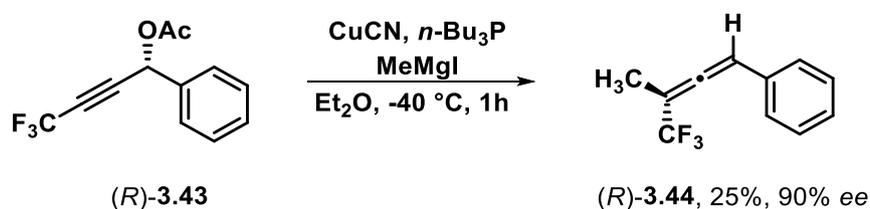
3.4.3 Stereoselektive Synthese trifluormethylierter Propargylacetate

Da die enzymatische kinetische Racematspaltung keine vielversprechenden Ergebnisse lieferte, wurde in Analogie zur Synthese des Racemats der enantiomerenangereicherte Alkohol (*R*)-**3.42** in das Acetat (*R*)-**3.43** mit einer moderaten Ausbeute von 29% überführt (Schema 3.18). Das Auftrennen der Enantiomere war mithilfe der HPLC nicht möglich, sodass kein Enantiomerenüberschuss für das Acetat bestimmt wurde.

**Schema 3.18:** Synthese des Acetats (*R*)-**3.43**.

3.4.4 Stereoselektive Synthese trifluormethylierter Allene

Nach Erhalt des enantiomerenangereicherten Acetats (*R*)-**3.43** wurde das Allen (*R*)-**3.44** unter den optimierten Bedingungen aus der Synthese des Racemats hergestellt (vgl. Kapitel 3.3.3). Das Allen konnte mit einer Ausbeute von 25% und einem Enantiomerenüberschuss von 90% erhalten werden (Schema 3.19).



Schema 3.19: Synthese des enantiomerenangereicherten Allens (*R*)-**3.44**.

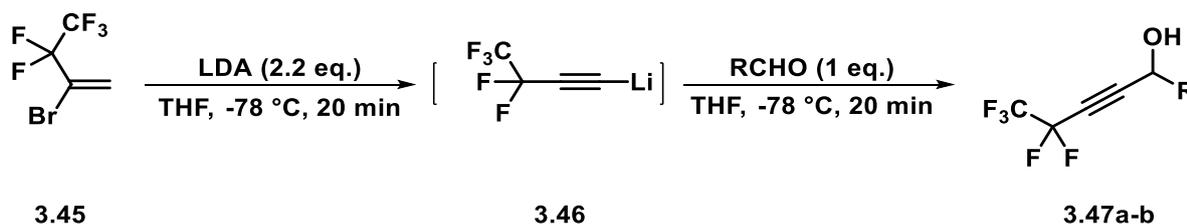
Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Synthese von zwei racemischen trifluormethylierten Allenen sowie die eines enantiomerenangereicherten Allens erfolgreich war. Die S_N2' -Substitution zeigte unter Verwendung des Kupfer(I)-salzes CuCN die besten Ausbeuten und konnte mit einer Ausbeute von 65% für Allen **3.31a** und 68% für das Allen **3.31b** durchgeführt werden. Die stereoselektive Route zeigte sich in Bezug auf die Enantioselektivität sehr erfreulich. Die Route wurde mittels der CBS-Reduktion eingeschlagen, wobei eine intensivere Untersuchung der kinetischen Racematspaltung bzw. der dynamisch kinetischen Racematspaltung beachtenswert wäre, um eine noch effizientere Route zu generieren. Das Allen (*R*)-**3.44** wurde dennoch mit einem Enantiomerenüberschuss von 90% ee erhalten.

3.5. Synthese pentafluorethylierter Allene

3.5.1 Synthese pentafluorethylierter Propargylalkohole

Analog zu der Synthese trifluormethylierter Propargylalkohole wurde für die Herstellung der pentafluorethylierten Propargylalkohole das 2-Brom-3,3,4,4,4-pentafluorbut-1-en **3.45** verwendet, um die gewünschten Propargylalkohole **3.47a-b** zu erhalten (Tabelle 3.5). Diese Variante ist wie im Fall der trifluormethylierter Propargylalkohole wesentlich kostengünstiger als eine entsprechende Synthese ausgehend von 3,3,4,4,4-Pentafluorbutin.

Tabelle 3.5: Synthese pentafluorethylierter Propargylalkohole.

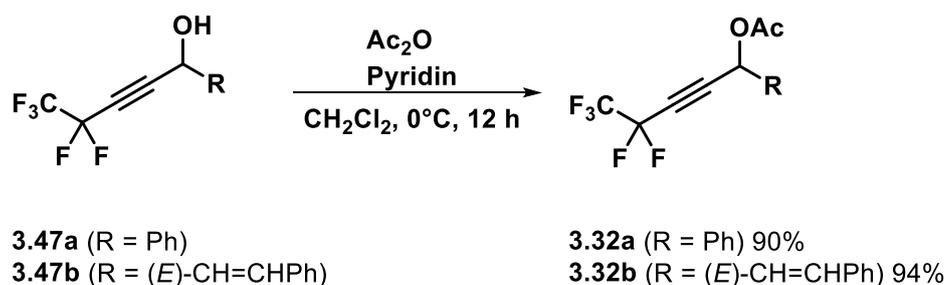


Eintrag	Alkohol	R	Ausbeute [%]
1	3.47a	Ph	91
2	3.47b	(<i>E</i>)-CH=CHPh	95

Da die Synthese der trifluormethylierten Allene nur im Falle der Aryl- bzw. Styryl-Substituenten erfolgreich war, wurde die Synthese der pentafluorethylierten Propargylalkohole auch nur mit den entsprechenden Aldehyden umgesetzt. Bei Verwendung von Benzaldehyd wurde eine sehr gute Ausbeute von 91% erhalten (Eintrag 1) und durch den Einsatz von Zimtaldehyd eine sehr gute Ausbeute von 95% (Eintrag 2) erreicht.

3.5.2 Synthese pentafluorethylierter Propargylacetate

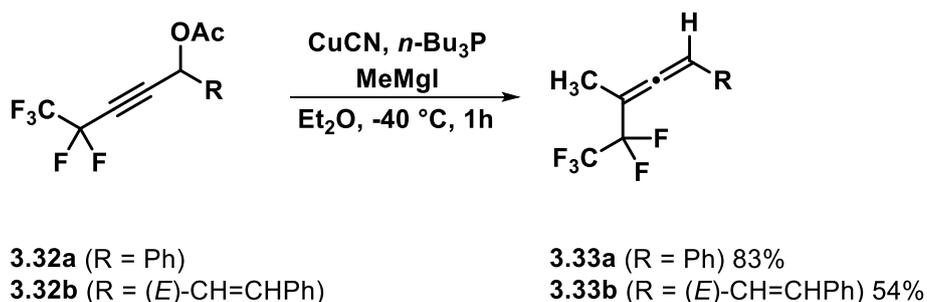
Anschließend wurde eine Acetylierung durchgeführt, um die gewünschten pentafluorethylierten Propargylacetate zu erhalten (Schema 3.20). Das phenylsubstituierte Propargylacetat **3.32a** wurde mit einer sehr guten Ausbeute von 90% erhalten und bei der Synthese des Propargylalkohols **3.32b** ergab sich eine Ausbeute von 94%.



Schema 3.20: Synthese der pentafluorethylierten Propargylacetate.

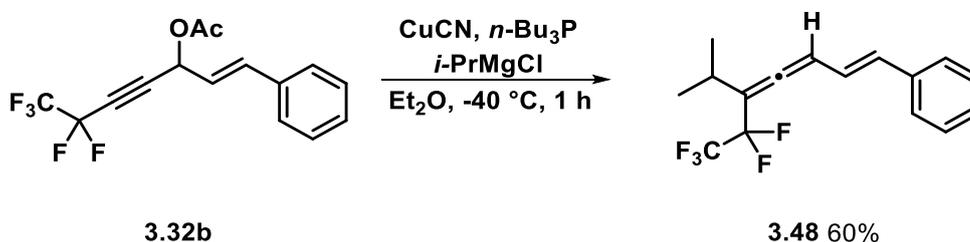
3.5.3 Synthese pentafluorethylierter Allene

Schließlich wurden die synthetisierten Propargylacetate mittels S_N2' -Substitution in die entsprechenden Allene transformiert (Schema 3.21). Für das Phenyl-substituierte Allen **3.33a** konnte eine sehr gute Ausbeute von 83% erhalten werden. Das Vinylallen **3.33b** wurde mit einer moderaten Ausbeute von 54% isoliert.



Schema 3.21: Synthese der pentafluorethylierten Allene.

Darüber hinaus wurde für die Herstellung des Vinylallens statt Methylmagnesiumiodid Isopropylmagnesiumchlorid verwendet. Das Allen **3.48** konnte mit einer Ausbeute von 60% erhalten werden (Schema 3.22).

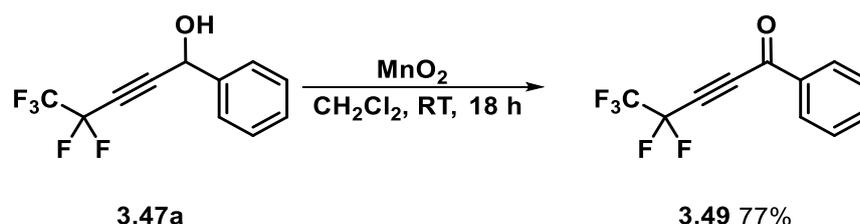


Schema 3.22: S_N2' -Substitution zur Synthese des Vinylallens **3.48**.

3.6 Stereoselektive Synthese pentafluorethylierter Allene

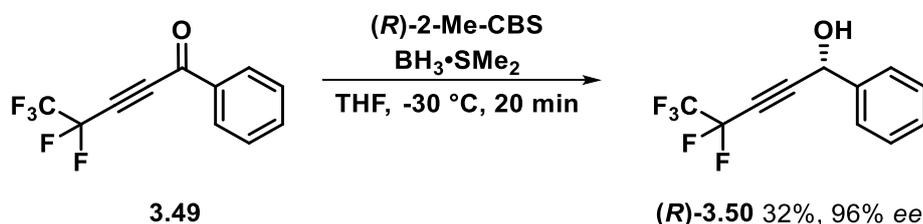
3.6.1 Stereoselektive Synthese pentafluorethylierter Propargylalkoholen

Für die Synthese enantiomerenreiner oder enantiomerenangereicherter pentafluorethylierter Allene wurde analog zur Herstellung der trifluormethylierten Allene die CBS-Reduktion gewählt. Der pentafluorethylierte Propargylalkohol **3.47a** wurde zum entsprechenden Keton **3.49** umgesetzt. Die Oxidation wurde mithilfe von Mangan(IV)-oxid durchgeführt und lieferte das gewünschte Keton **3.49** mit einer Ausbeute von 77% (Schema 3.23).



Schema 3.23: Oxidation des pentafluorethylierter Propargylalkohols **3.47a**.

Das Keton **3.49** wurde dann für die Synthese der enantiomerenangereicherten Propargylalkohole eingesetzt. Es wurden wiederum der (*R*)-CBS-Katalysator und der Boran-Dimethylsulfid-Komplex für die Gewinnung des (*R*)-Propargylalkohols verwendet (Schema 3.24).

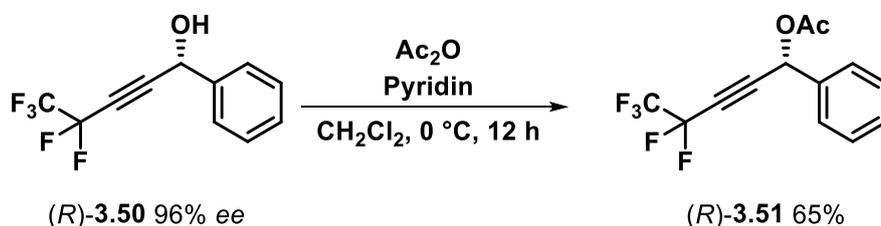


Schema 3.24: CBS-Reduktion des Ketons **3.49**.

Der (*R*)-Alkohol **3.50** konnte mit einer Ausbeute von 32% und einem Enantiomerenüberschuss von 96% ee erhalten werden. Auch hier könnte die absolute Konfiguration mit einer entsprechenden Derivatisierungsreaktion eindeutig bestimmt werden und wurde nur unter Annahme des Mechanismus vorausgesagt.

3.6.2 Stereoselektive Synthese pentafluorethylierter Propargylacetate

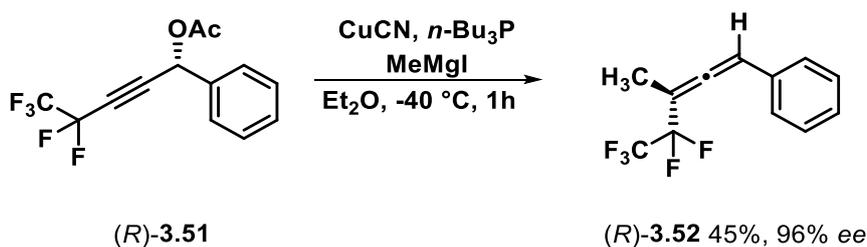
Der enantiomerenangereicherte Alkohol (*R*)-**3.50** wurde in das Acetat (*R*)-**3.51** mit einer Ausbeute von 65% überführt (Schema 3.25). Der Enantiomerenüberschuss für das Acetat konnte hier mittels HPLC ebenfalls nicht bestimmt werden.



Schema 3.25: Synthese des Acetats (*R*)-**3.51**.

3.6.3 Stereoselektive Synthese pentafluorethylierter Allene

Das Acetat (*R*)-**3.51** wurde dann in das enantiomerenangereicherte Allen (*R*)-**3.52** unter Verwendung von CuCN mit einer Ausbeute von 45% und einem Enantiomerenüberschuss von 96% ee überführt (Schema 3.26).



Schema 3.26: Synthese des enantiomerenreinen Allens (*R*)-**3.52**.

Abschließend kann gesagt werden, dass wie bei der Synthese der racemischen trifluormethylierten Allene für den Aryl- und Styrylrest die pentafluorethylierten Allene (**3.33a**, **3.33b**) unter den bereits optimierten Bedingungen synthetisiert werden können. Darüber hinaus wurde auch das pentafluorethylierte Vinylallen **3.48** mit einer Isopropylgruppe erfolgreich hergestellt. Für die stereoselektive Route wurde ebenfalls die CBS-Reduktion gewählt. Das phenylsubstituierte Allen (*R*)-**3.52** konnte einen Enantiomerenüberschuss von 96% ee erzielen und somit einen erfolgreichen Beitrag zur Synthese enantiomerenangereicherter pentafluormethylierter Allene leisten.

3.7 Synthese Pentafluorphenyl-substituierter Allene

Ein weiteres Augenmerk sollte auf die Synthese von Pentafluorphenyl-substituierten Allenen gelegt werden (Abbildung 3.5). Dazu wurden verschiedene Syntheserouten eingeschlagen.

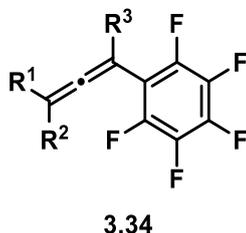
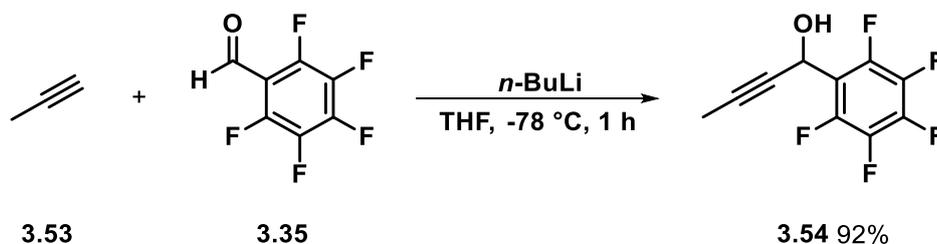


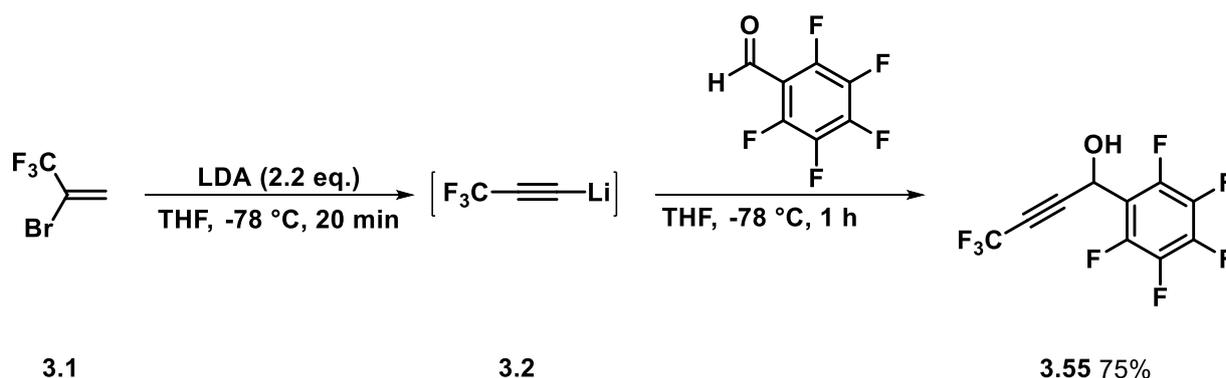
Abbildung 3.5: Pentafluorphenyl-substituierte Allene.

Im ersten Schritt wurde der kommerziell erhältliche Pentafluorbenzaldehyd in einer Additionsreaktion verwendet, um den Propargylalkohol **3.54** zu erhalten. **3.54** konnte mit einer sehr guten Ausbeute von 92% isoliert werden (Schema 3.27).

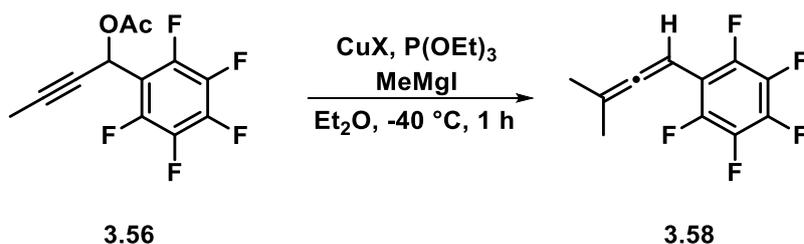


Schema 3.27: Herstellung des Pentafluorphenyl-substituierten Propargylalkohols **3.54**.

Zusätzlich wurde das Pentafluorbenzaldehyd **3.35** mit dem Acetylid **3.2** umgesetzt, um den Propargylalkohol **3.55** herzustellen, der mit einer Ausbeute von 75% hergestellt wurde (Schema 3.28).



Schema 3.28: Herstellung des Pentafluorphenyl-substituierten Propargylalkohols **3.55**.

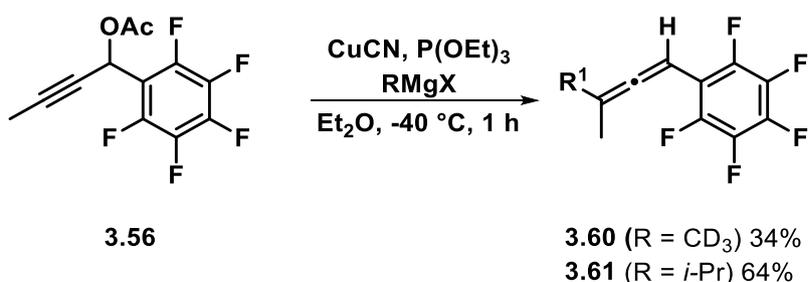
Tabelle 3.6: Kupfer(I)-salz-Screening der S_N2'-Substitution zur Synthese von **3.58**.

Eintrag	CuX	Umsatz ^a [%]
1	CuCN	98
2	CuBr	81
3	CuI	76
4	CuBr·SMe ₂	93

a: Umsätze wurden mit der GC ermittelt.

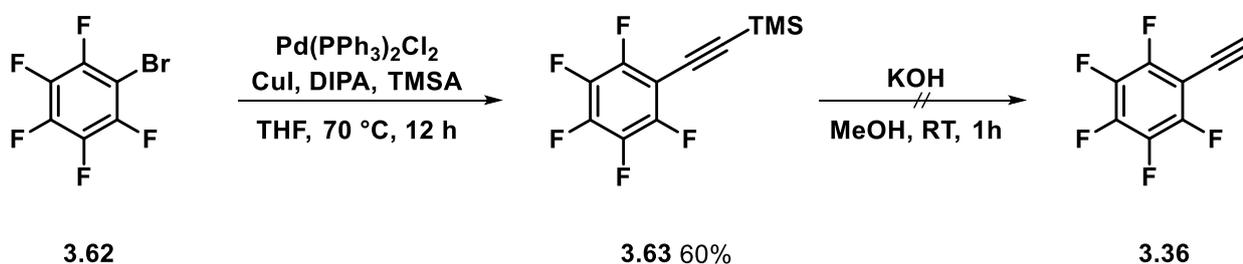
Das Kupfer(I)-salz CuBr·SMe₂ zeigte mit 93% ebenfalls einen sehr guten Umsatz (Eintrag 4). Darüber hinaus konnten gute Umsätze sowohl für CuBr (81%) als auch für CuI (76%) verzeichnet werden (Eintrag 2 & 4).

Zudem wurden weitere Grignard-Reagenzien für die Synthese verschiedener Allene verwendet. Bei Einsatz des deuterierten Methylmagnesiumiodids konnte das Allen mit einer Ausbeute von 34% isoliert werden (Schema 3.31, **3.60**) und bei Verwendung von Isopropylmagnesiumchlorid eine Ausbeute von 64% erhalten werden (Schema 3.31, **3.61**).

**Schema 3.31:** Verwendung verschiedener Grignard-Reagenzien zur Herstellung von Pentafluorphenyl-substituierten Allenen.

3.8 Versuche zur Synthese des Pentafluorphenylacetylens

Um weitere Funktionalitäten in die Pentafluorphenyl-substituierten Allene einzuführen, sollte die Synthese ebenfalls ausgehend von Pentafluorphenylacetylen **3.36** gestartet werden. Das pentafluorierte Alkin sollte aufgrund des hohen Preises selbst synthetisiert werden (1 g / 650 €, *abcr GmbH*). Dazu wurde zunächst die Syntheseroute nach MAYA *et al.* ausgehend von Brompentafluorbenzol **3.62** gewählt.^[124] Die SONOGASHIRA-Kupplung zum TMS-geschützten Alkin **3.63** ergab unter Verwendung von 3.7 Äquivalenten der *Hünig*-Base lediglich eine Ausbeute von 28%. Wie bereits im Kapitel 2 wurden daraufhin die Basenmenge nach KRAUSE *et al.* auf 1.5 eq. reduziert und die Ausbeute somit auf 60% gesteigert. Anschließend blieb die basische Entschützung mittels KOH zum gewünschten Pentafluorphenylacetylen **3.36** erfolglos (Schema 3.32).



Schema 3.32: Synthese des Pentafluorphenylacetylens **3.36**

Die TMS-Gruppe wird laut NMR-spektroskopischen Untersuchungen nicht mehr beobachtet, allerdings wird eine Methoxygruppe in *para*-Position vermutet. Das entsprechende Signal zeigt sich im ^1H -Spektrum bei $\delta = 4.13$. Im ^{19}F -NMR verschwindet das Signal in *para*-Position. Da Methanol als Lösungsmittel dient, wäre eine nucleophile aromatische Substitution durch das Methanolat-Anion denkbar. Diese Resultate wurden auch in der Arbeitsgruppe um MARDER beobachtet, was die hier vorliegende Vermutung unterstützt.^[125] Der nucleophile Angriff an den Pentafluorphenylring in *para*-Position zum Alkin ist zudem eine typische Substitutionsreaktion.^[126] In einer aktuellen Publikation von 2019 wurde die SONOGASHIRA-Kupplung ebenfalls für die Synthese des Pentafluorphenylacetylen **3.36** verwendet. Dort wurde das Alkin **3.36** mit nur 16% erhalten und konnte nicht vollständig ohne Verunreinigungen isoliert werden, was die Schwierigkeit der Isolierung des Produktes unterstreicht.^[127]

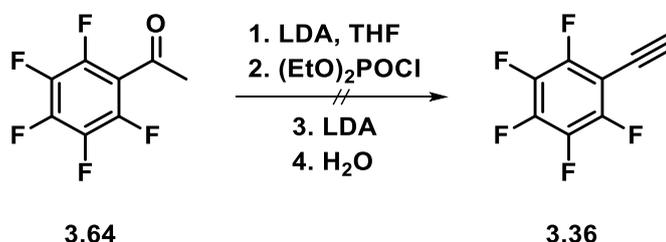
[124] F. Maya, S. H. Chanteau, L. Cheng, M. P. Stewart, J. M. Tour, *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 1331–1345.

[125] C.E. Smith, P.S. Smith, R. Li. Thomas, E.G. Robins, J. C. Collings, C. Dai, A. J. Scott, S. Borwick, A.S. Batsanov, S.W. Watt, S.J. Clark, C. Viney, J.A.K. Howard, W. Clegg, T.B. Marder, *J. Mater. Chem.* **2004**, *14*, 413–420.

[126] G. M. Brooke, *J. Fluorine Chem.* **1997**, 1–76.

[127] M. Kaasik, A. Metsala, S. Kaabel, K. Kriis, I. Järving, T. Kanger, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 4294–4303.

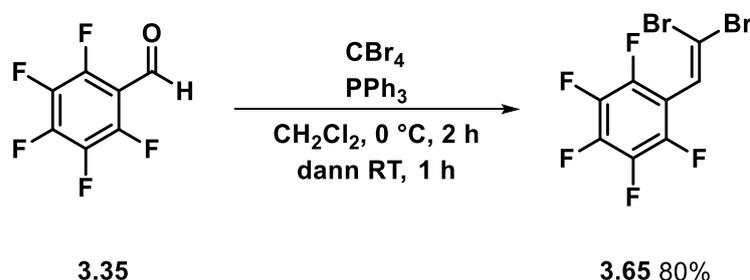
Daraufhin wurde alternativ eine Dehydratisierung von Pentafluoracetophenon **3.64** gewählt, um das terminale Alkin **3.36** zu erhalten. Da für dieses Keton **3.64** die Reaktion nicht literaturbekannt ist, wurde eine Versuchsvorschrift nach NEGISHI *et al.* ausgehend von Acetophenon in Betracht gezogen.^[128] Hier konnte ebenfalls das gewünschte Produkt **3.36** unter den dort vorgegebenen Reaktionsbedingungen nicht isoliert werden (Schema 3.33).



Schema 3.33: Hydrierung von **3.63**.

3.9 Synthese eines Pentafluorphenylallens

Da sich das Alkin **3.36** in der gewünschten Form nicht isolieren lässt, wurde eine alternative Route eingeschlagen. Daher wurde Pentafluorbenzaldehyd **3.35** zunächst in einer COREY-FUCHS-Reaktion zum Dibromalken **3.65** transformiert. Das Dibromalken **3.65** konnte mit einer sehr guten Ausbeute von 80% erhalten werden, die den Literaturwert von 54% übertrifft (Schema 3.34).^[129]

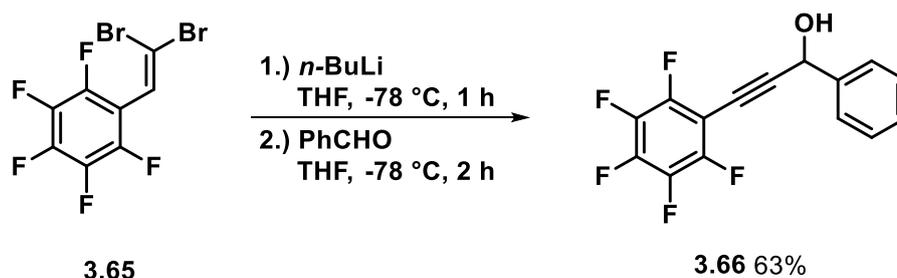


Schema 3.34: COREY-FUCHS-Reaktion des Pentafluorbenzaldehyds **3.35**.

Anschließend wurde mit *n*-BuLi das Pentafluorphenylacetylid *in situ* gebildet, das durch einen nucleophilen Angriff an den Benzaldehyd zum gewünschten Propargylalkohol **3.66** mit einer Ausbeute von 63% umgesetzt wurde (Schema 3.35).

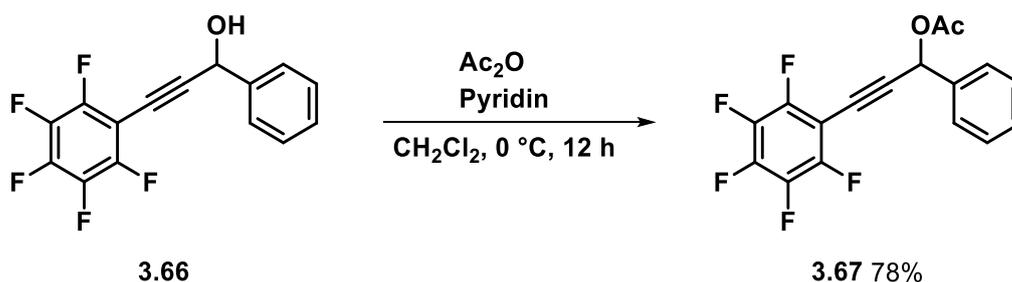
[128] E. Negishi, A. O. King, J. M. Tour, *Org. Synth., Coll.* **1990**, 7, 63.

[129] R. R. Tykwinski, J. Kendall, R. McDonald, *Synlett* **2009**, 13, 2068–2075.



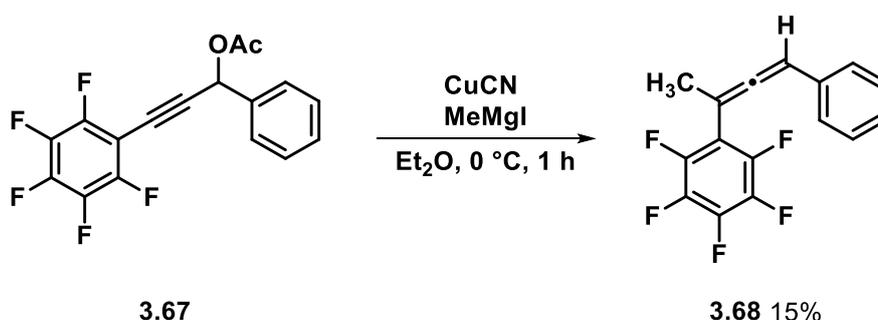
Schema 3.35: Synthese des propargylischen Pentafluorphenylalkohols **3.66**.

Durch Acetylierung des Alkohols **3.66** wurde das Pentafluorphenylacetat **3.67** mit einer Ausbeute von 78% erhalten (Schema 3.36).



Schema 3.36: Synthese des Pentafluorphenylacetats **3.67**.

Danach sollte durch die S_N2' -Substitution mit dem Methylmagnesiumiodid das gewünschte Allen **3.68** synthetisiert werden. Leider konnte nur eine Ausbeute von 15% erzielt werden (Schema 3.37). Obwohl die Pentafluorphenylgruppe einen geringeren induktiven Effekt ausübt als die Trifluormethylgruppe,^[130] wird eine geringere Ausbeute (vgl. 65%) erhalten.



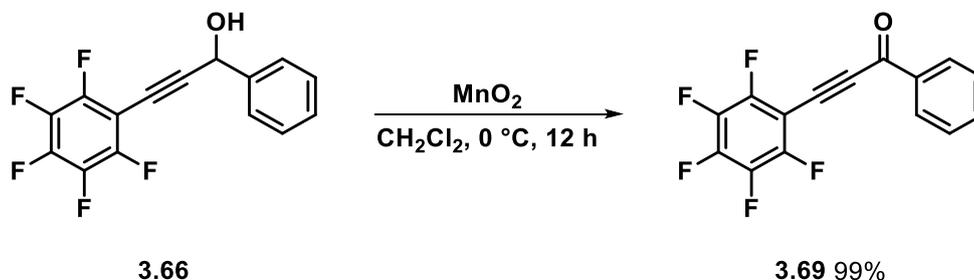
Schema 3.37: Synthese des Pentafluorphenylallens **3.68**.

Der Einsatz von anderen Grignard-Reagenzien wäre ebenfalls denkbar, um zu untersuchen, ob die entsprechende Reaktion bessere Ausbeuten liefern würde. Durch den Einsatz anderer Aldehyde wäre die Synthese weiterer Pentafluorphenyl-substituierter Allene denkbar. Interessant wäre die Synthese der entsprechenden Allene ausgehend von Valeraldehyd oder Pivalaldehyd, da diese im Falle der Trifluormethylgruppe scheiterten.

[130] W. A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5419–5422.

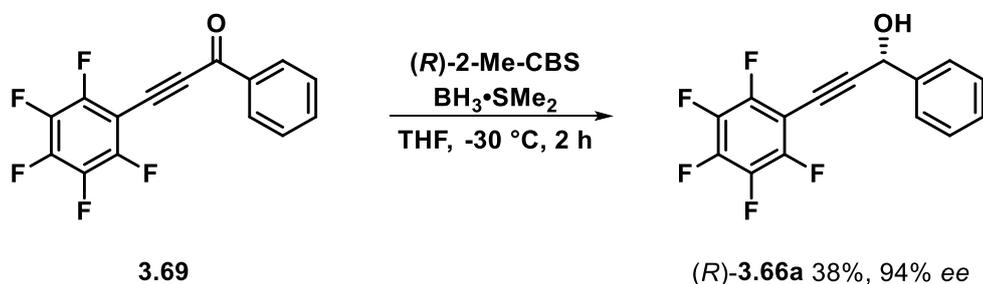
3.10 Stereoselektive Synthese des Pentafluorphenylallens

Allerdings wurde wiederum die etablierte stereoselektive Syntheseroute mittels CBS-Reduktion eingeschlagen. Dazu wurde der Propargylalkohol **3.66** mit Mangan(IV)-oxid ins das entsprechende Pentafluorphenylketon **3.69** mit einer Ausbeute von 99% überführt (Schema 3.38).



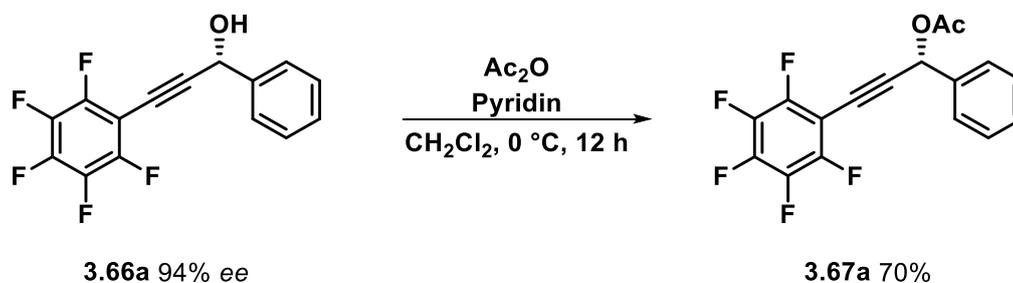
Schema 3.38: Oxidation des Alkohols **3.66**.

Das Keton **3.69** wurde im Rahmen der CBS-Reduktion in den (*R*)-Alkohol **3.66a** überführt. Wie in den vergangenen Synthesen wurde die absolute Konfiguration unter Annahme des Mechanismus der CBS-Reduktion vorhergesagt und nicht zusätzlich überprüft. Der Alkohol (*R*)-**3.66a** wurde mit einem hervorragenden Enantiomerenüberschuss von 94% ee und einer Ausbeute von 38% erhalten (Schema 3.39).



Schema 3.39: CBS-Reduktion des Ketons **3.69**.

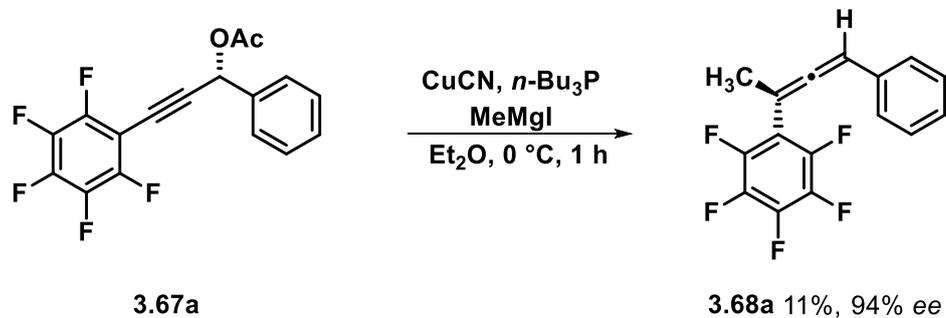
Die anschließende Acetylierung erfolgte mit einer Ausbeute von 70% ohne den Enantiomerenüberschuss zu bestimmen (Schema 3.40).



Schema 3.40: Acetylierung des stereoselektiven Alkohols.

3. Herstellung fluorhaltiger Allene

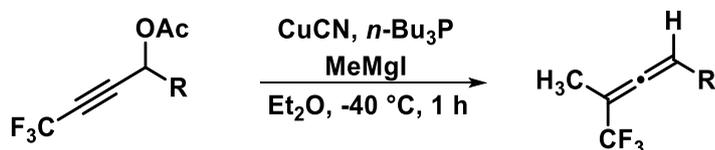
Für die S_N2' -Substitution wurde wie bei der Synthese des racemischen Allens **3.68** nur eine geringe Ausbeute von 11% beobachtet. Die HPLC-Messung konnte allerdings den 100%igen Chiralitätstransfer für die Reaktion bestätigen, da ein Enantiomerenüberschuss von 94% ee erhalten wurde (Schema 3.41).



Schema 3.41: S_N2' -Substitution des Acetats **3.67a**.

3.11 Zusammenfassung und Ausblick

In diesem Kapitel konnte erfolgreich die Synthese von verschiedenen substituierten fluorhaltigen Allenen ausgehend von den entsprechenden Propargylacetaten mittels der S_N2' -Substitution als Schlüsselsyntheseschritt durchgeführt werden. Im ersten Teil wurden trifluormethylierte Allene hergestellt (Schema 3.42).



3.30a (R = Ph)

3.30b (R = (*E*)-CH=CHPh)

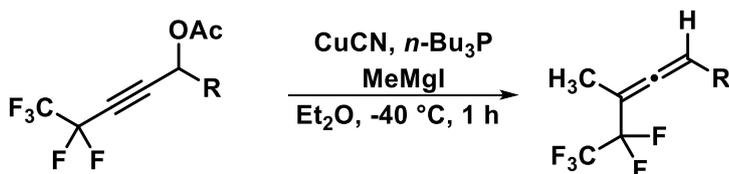
3.31a (R = Ph) 83%

3.31b (R = (*E*)-CH=CHPh) 54%

Schema 3.42: S_N2' -Substitution trifluormethylierter Acetate **3.30a** und **3.30b**.

Für den Aryl- bzw. Styrylrest konnte jeweils das trifluormethylierte Allen dargestellt werden. Darüber hinaus wurde für den Arylrest das Allen (*R*)-**3.44** durch eine stereoselektive Synthese in enantiomerenangereicherter Form (90% *ee*) erhalten. Um eine noch größere Vielfalt trifluormethylierter Allene zu erhalten, wäre der Einsatz von weiteren Grignard-Reagenzien denkbar. Für die unterschiedlichen Substitutionsmuster könnte jeweils die enantiomerenreine Route eingeschlagen werden.

Die pentafluorethylierten Allene konnten mit einer Ausbeute von 83% (R = Ph) bzw. von 54% (R = (*E*)-CH=CHPh) isoliert werden (Schema 3.43).



3.32a (R = Ph)

3.32b (R = (*E*)-CH=CHPh)

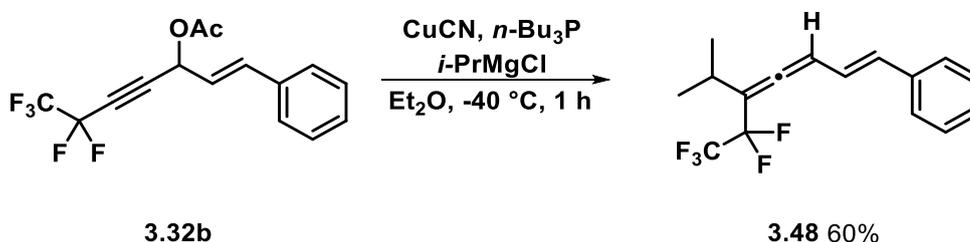
3.33a (R = Ph) 83%

3.33b (R = (*E*)-CH=CHPh) 54%

Schema 3.43: S_N2' -Substitution pentafluorierter Acetate **3.32a** und **3.32b**.

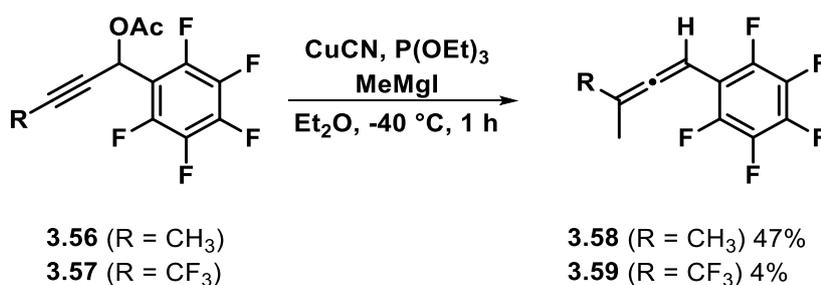
3. Herstellung fluorhaltiger Allene

Die enantioselektive Route für das phenylsubstituierte Allen (*R*)-**3.52** lieferte einen Enantiomerenüberschuss von 96% ee. Die S_N2' -Substitution wurde auch für das Acetat **3.32b** mit Isopropylmagnesiumchlorid durchgeführt und ergab das Allen **3.48** mit einer Ausbeute von 60 % (Schema 3.44).



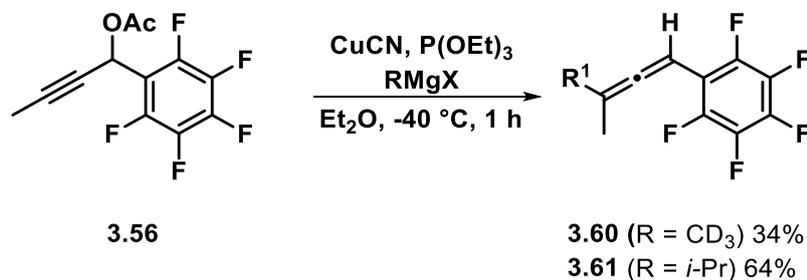
Schema 3.44: S_N2' -Substitution von **3.32b**.

Bei der Synthese von Pentafluorphenyl-substituierten Allenen wurde für das Allen **3.58** eine Ausbeute von 47% erhalten, während **3.59** nur mit 4% synthetisiert werden konnte (Schema 3.45).



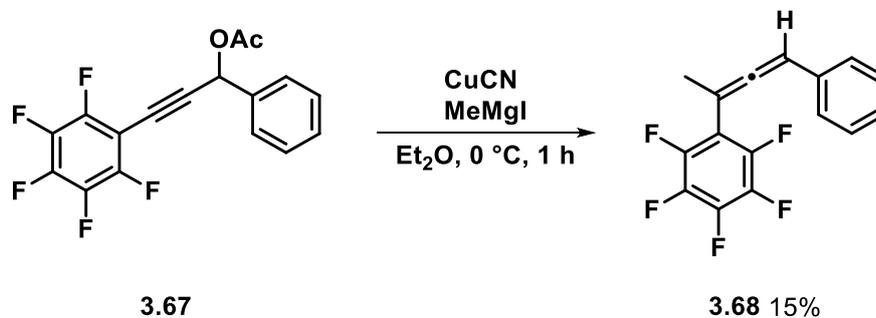
Schema 3.45: S_N2' -Substitution pentafluorphenylsubstituierter Acetate.

Für das Propargylacetat **3.56** wurde neben dem Methylgrignard auch CD_3MgI und *i*-PrMgCl für die Herstellung der pentafluorphenyl-substituierten Allene verwendet. Hier konnte gezeigt werden, dass auf diese Weise ebenfalls weitere Allene (**3.60**, **3.61**) generiert werden können (Schema 3.46).



Schema 3.46: S_N2' -Substitution Pentafluorphenylsubstituierter Acetate.

Ist die Pentafluorphenylgruppe direkt zum Alkin benachbart, konnte nur eine geringe Ausbeute von 15% bei Einsatz des Methylmagnesiumiodids beobachtet werden (Schema 3.47). Lohnenswert wäre der Einsatz weiterer Grignard-Reagenzien sowie die Untersuchung anderer Reste in Nachbarschaft zur Abgangsgruppe.



Schema 3.47: S_N2-Substitution von **3.67**.

Für das enantiomerenangereicherte Allen **3.68a** konnte ein Enantiomerenüberschuss von 94% erhalten werden.

3.12 Experimenteller Teil

3.12.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 3.1: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von fluorierten Propargylalkoholen

Zu einer Lösung von frisch destilliertem DIPA (2.2 eq.) in trockenem Et₂O bzw. THF (10 mL/mmol_{Aldehyd}) wird *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 2.2 eq.) bei -78 °C zugegeben und für 20 min gerührt. Daraufhin wird sehr langsam 2-Brom-3,3,3-trifluor-1-propen (1.5 eq.) zu der hellgelben Lösung dazugetropft und weitere 20 min bei -78 °C gerührt. Anschließend werden frisch destillierte Aldehyde (1 eq.) zugegeben und 1 h bei -78 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird durch Zugabe wässriger gesättigter NH₄Cl-Lösung beendet, die wässrige Phase extrahiert (3 x EtOAc) und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 3.2: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von fluorierten Propargylacetaten

Zu einer Lösung des entsprechenden Propargylalkohols (1 eq.) in trockenem CH₂Cl₂ (2 mL/mmol_{Alkohol}) wird Ac₂O (2 eq.) und Pyridin (1.5 eq) bei 0 °C zugegeben und die Reaktion über Nacht bei RT gerührt. Das Gemisch wird mit wässriger gesättigter NH₄Cl hydrolysiert und die wässrige Phase (3 x CH₂Cl₂) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt.

AAV 3.3: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Allenen

Zu einer Suspension des entsprechenden Kupfer(I)-salzes (1.2 eq.) in trockenem Et₂O (10 mL/mmol_{Acetat}) wird bei RT Tri-*n*-butylphosphin bzw. Triethylphosphit (1.2 eq.) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird etwa 30 min bei dieser Temperatur gerührt bis alles Kupfersalz gelöst ist und anschließend auf -40 °C gekühlt. Nach Zutropfen der entsprechenden Grignard-Verbindung (2.4 eq.) wird die klare Cupratlösung weitere 30 min unter Erwärmung auf -30 °C gerührt, bevor bei -40 °C das Propargylacetat (1 eq.), gelöst in trockenem Et₂O (2 mL/mmol_{Acetat}) zugetropft wird. Die Reaktionsmischung wird so lange bei dieser Temperatur gerührt, bis mittels DC-Kontrolle kein Edukt mehr nachzuweisen ist. Durch Zugabe einer gesättigten wässrigen NH₄Cl-Lösung (0.5 mL/ mmol_{Acetat}) wird die Reaktion hydrolysiert und weitere 15 min unter Erwärmung auf RT gerührt. Anschließende Filtration durch Celite, Trocknung mit MgSO₄, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und eine säulenchromatographische Aufreinigung liefert das gewünschte Allen.

AAV 3.4: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von fluorierten Ketonen

Eine Lösung vom Propargylalkohol (1 eq.) in CH_2Cl_2 (6 mL/mmol_{Alkohol}) wird mit MnO_2 (11.5 eq.) versetzt und über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Celite filtriert, das Lösungsmittel entfernt und somit das Keton erhalten.

AAV 3.5: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von enantioselektiven Alkoholen mittels CBS-Reduktion

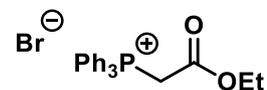
Zu einer Suspension aus (*R*)-2-Me-CBS-oxazaborolidin bzw. (*S*)-2-Me-CBS-oxazaborolidin (0.2 eq.) in trockenem THF (6 mL/mmol_{Keton}) wird $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (0.3 eq.) zugegeben und anschließend auf $-30\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Daraufhin wird das entsprechende Keton (1 eq.) gelöst in trockenem THF (2 mL/mmol_{Keton}) und $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (0.7 eq.) gleichzeitig bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ zugetropft und für 20 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von MeOH beendet und für weitere 15 min unter Erwärmung auf RT gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

3.12.2 Synthesevorschriften

Versuche zu der Synthese des trifluormethylierten Eninesters 3.29

Ethoxycarbonylmethyltriphenylphosphoniumbromid

(MK-JR-7)



Zu einer Lösung von Ph_3P (2.62 g, 10 mmol, 1.0 eq) in EtOAc (50 mL) wurde eine Lösung aus Bromessigsäureethylester (1.75 g, 10.5 mmol, 1.05 eq.) in EtOAc (50 mL) zugetropft und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Der entstehende weiße Feststoff wurde abfiltriert, mit kaltem EtOAc gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wurde als weißes Pulver (3.60 g, 8.39 mmol, 84%) erhalten.

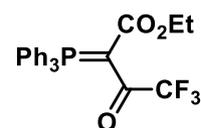
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.06$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 4.03 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, OCH_2), 5.57 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H, CH_2), 7.63 - 7.94 (m, 15H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 164.7$ (C_{CO}), 135.2 (C_{Ar}), 134.2 (C_{Ar}), 130.4 (C_{Ar}), 118.5 (C_{Ar}), 117.9 (C_{Ar}), 63.0 (CH_2), 33.2 (CH_2), 13.9 (CH_3).

Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[131]

Ethoxycarbonylmethyltriphenylphosphoniumbromid (3.38)

(MK-JR-9)



Ph_3P (26.4 g, 100 mmol, 1.0 eq) wurde in THF (100 mL) gelöst und die Lösung auf 5 °C gekühlt. Bromessigsäureethylester **3.37** (16.7 g, 100 mmol, 1.0 eq.) wurde bei 8 bis 10 °C zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit THF (120 mL) verdünnt und im Eiswasserbad abgekühlt. Nach tropfenweiser Zugabe von Triethylamin (27.7 mL, 200 mmol, 2.0 eq.) wurde die Lösung anschließend für 30 min bei 5 °C gerührt. Daraufhin wurde Trifluoressigsäureanhydrid (23.1 g, 110 mmol, 1.1 eq.) bei 5 bis 10 °C zugetropft, wobei ein weißer Dampf entstand. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h gerührt und anschließend abfiltriert. Der Feststoff wurde mit kaltem THF gewaschen, das Filtrat zu einem gelben Öl eingengt und mit Wasser (120 mL) verrieben. Über Nacht kristallisierte im Kühlschrank ein hellgelber Feststoff aus, der mit Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet wurde. Die Umkristallisation

[131] A. H. G. Siebum, W. S. Woo, J. Lugtenburg, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4664–4678.

mit Methanol, das Verreiben mit Wasser und anschließende Trocknung führte zu einem hell gelben Feststoff (42.6 g, 95.9 mmol, 96%).

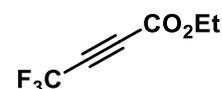
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 3.83 (q, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂), 7.43 - 7.74 (m, 15H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 204.5 (C_{CO}), 165.8 (C_{CO}), 133.4 (C_{Ar}), 132.6 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 123.6 (C_{Ar}), 116.6 (m, CF₃), 70.6 (C=P), 59.9 (CH₂), 13.6 (CH₃).

Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[114]

4,4,4-Trifluorbut-2-insäureethylester (3.39)

(MK-JR-12)



In einem 500 mL Einhalskolben mit Kühlfinger und Auffangkolben wurden das Phosphoniumsalz (35.8 g, 80.6 mmol, 1.56 eq.) und K₂CO₃ (7.16 g, 51.8 mmol, 1.0 eq.) vorgelegt. Der Kühlfinger und der Auffangkolben wurden mit Aceton und Trockeneis gekühlt. Die Apparatur wurde evakuiert und der Kolben im Ölbad auf ca. 150 °C erhitzt, bis das Phosphoran schmolz. Dann wurde das Gemisch langsam über 6 h bis 200 °C hochgeheizt. Das Alkin kondensierte als klare Flüssigkeit am Kühlfinger, welche durch Destillation aufgereinigt wurde (6.98 g, 42.0 mmol, 52%, Sdp.: 98 °C, <1 mbar).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.33 (q, J = 7.3 Hz, 2H, OCH₂), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

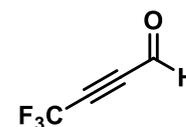
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 150.8 (CO), 113.4 (q, J_{CF} = 259.7 Hz, CF₃), 75.6 (q, J_{CF} = 6.6 Hz, C_{sp}), 69.9 (q, J_{CF} = 55.0 Hz, C_{sp}), 63.5 (CH₂), 13.8 (CH₃).

¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃): δ = -52.2 (s, 3F).

Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[114]

4,4,4-Trifluorbut-2-inal (3.40)

(MK-JR-12)



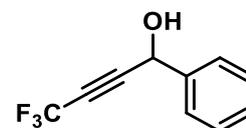
Zu einer Lösung des Esters **3.39** (0.50 g, 3.01 mmol, 1eq.) in trockenem CH₂Cl₂ (25 mL) wurde DIBAL-*H* (4.60 mL, 4.52 mmol, 1.0 M in Hexan, 1.5 eq.) bei -78 °C zugetropft und die Reaktion

für 30 min gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde die Lösung mit Kaliumnatrium-Tartrat (10 mL) beendet und für weitere 0.5 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit NaCl (30 mL) gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel vorsichtig entfernt. Der Aldehyd könnte nicht isoliert werden.

Synthese der trifluormethylierten Propargylalkohole

4,4,4-Trifluor-1-phenylbut-2-in-1-ol (3.3a)

(MK-215)



Gemäß der **AAV 3.1** wurde DIPA (6.20 mL, 44.0 mmol) in THF (200 mL) gelöst und *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 17.6 mL, 44.0 mmol) bei -78 °C zugetropft. Daraufhin wurde 2-Brom-3,3,3-trifluor-1-propen (3.1 mL, 30 mmol) und weitere 20 min später bei -78 °C Benzaldehyd (2.00 mL, 20 mmol) zugegeben und 1 h bei -78 °C gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, CH/EtOAc = 20:1) konnte der Propargylalkohol **3.3a** als gelbes Öl (3.50 g, 17.5 mmol, 87%) erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 (d, J = 7.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.42 (m, 3H, H_{Ar}), 5.56 (s, 1H, $CHOH$), 2.42 (br.s, 1H, OH).

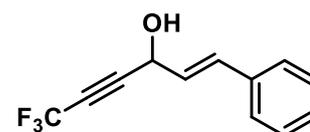
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 137.9 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 126.6 (C_{Ar}), 114.0 (q, J_{CF} = 257.5 Hz, CF_3), 86.4 (q, J_{CF} = 6.6 Hz, C_{sp}), 73.4 (q, J_{CF} = 52.8 Hz, C_{sp}), 64.0 (C_{sp}^3).

¹⁹F-NMR (565 MHz, CDCl₃): δ = -50.6 (d, J = 2.6 Hz, 3F).

Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[132]

(*E*)-6,6,6-Trifluor-1-phenylhex-1-en-4-in-3-ol (3.3b)

(MK-CB-03)



Gemäß der **AAV 3.1** wurde DIPA (6.18 mL, 44.0 mmol) in THF (200 mL) gelöst und *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 17.6 mL, 44.0 mmol) bei -78 °C zugetropft. Daraufhin wurde 2-Brom-3,3,3-trifluor-1-

propen (3.1 mL, 30 mmol) und weitere 20 min später bei -78 °C Zimtaldehyd (2.52 mL, 20 mmol) zugegeben und 1 h bei -78 °C gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, CH/EtOAc = 20:1) konnte der Propargylalkohol **3.3b** als gelbes Öl (2.47 g, 10.9 mmol, 55%) erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.28-7.43 (m, 5H, *H*_{Ar}), 6.72 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, *CH*), 6.20 (dd, *J* = 15.7, 6.4 Hz, 1H, *CH*), 5.08 (m, 1H, *CHOH*), 3.41 (br.s. 1H, *OH*).

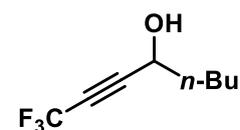
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 135.2 (*C*_{Ar}), 133.7 (*C*_{sp}²), 128.7 (*C*_{Ar}), 128.6 (*C*_{Ar}), 126.9 (*C*_{Ar}), 125.0 (*C*_{sp}²), 114.1 (q, *J*_{CF} = 258.2 Hz, *CF*₃), 85.9 (q, *J*_{CF} = 6.6 Hz, *C*_{sp}), 73.0 (q, *J*_{CF} = 52.8 Hz, *C*_{sp}), 62.1 (*C*_{sp}³).

¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃): δ = -50.5 (d, *J* = 2.9 Hz, 3*F*).

Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[132]

1,1,1-Trifluorooct-2-in-4-ol (**3.3c**)

(MK-CB-09)



Gemäß der **AAV 3.1** wurde DIPA (6.18 mL, 44.0 mmol) in THF (200 mL) gelöst und *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 17.6 mL, 44.0 mmol) bei -78 °C zugetropft. Daraufhin wurde 2-Brom-3,3,3-trifluor-1-propen (3.10 mL, 30.0 mmol) und weitere 20 min später bei -78 °C Valeraldehyd (2.10 mL, 20.0 mmol) zugegeben und 1 h bei -78 °C gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, CH/EtOAc = 20:1) konnte der Propargylalkohol **3.3c** als gelbes Öl (1.74 g, 9.70 mmol, 48%) erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.49 (s, 1H, *CHOH*), 2.00 (br.s. 1H, *OH*), 1.78 (m, 2H, *CH*₂), 1.43 (m, 4H, 2 x *CH*₂), 0.94 (t, *J* = 7.3 Hz, *CH*₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 114.0 (q, *J*_{CF} = 257.5 Hz, *CF*₃), 88.0 (q, *J*_{CF} = 6.6 Hz, *C*_{sp}), 72.0 (q, *J*_{CF} = 52.8 Hz, *C*_{sp}), 61.8 (*C*_{sp}³), 36.4 (*CH*₂), 26.9 (*CH*₂), 22.2 (*CH*₂), 13.8 (*CH*₃).

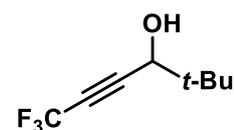
¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃): δ = -50.5 (d, *J* = 2.9 Hz, 3*F*).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3341 (br), 2937 (w), 2863 (w), 2268 (w), 1714 (w), 1468 (w), 1270 (s), 1134 (s), 1050 (s), 622 (w).

HRMS (ESI) (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₈H₁₂OF₃: 181.0835, gefunden: 181.0832.

6,6,6-Trifluor-2,2-dimethylhex-4-in-3-ol (3.3d)

(MK-CB-13, MK-CB-15)



Gemäß der **AAV 3.1** wurde DIPA (3.60 mL, 25.5 mmol) in THF (100 mL) gelöst und *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 10.20 mL, 25.5 mmol) bei -78 °C zugetropft. Daraufhin wurde 2-Brom-3,3,3-trifluor-1-propen (1.80 mL, 17.4 mmol) und weitere 20 min später bei -78 °C Pivalaldehyd (1.30 mL, 11.6 mmol) zugegeben und 1 h bei -78 °C gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, CH/EtOAc = 20:1) konnte der Propargylalkohol **3.3d** als gelbes Öl (1.39 g, 7.70 mmol, 66%) erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.12 (m, 1H, CHOH), 2.05 (br.s. 1H, OH), 1.03 (s, 9H, -C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 114.0 (q, J_{CF} = 257.5 Hz, CF₃), 87.2 (q, J_{CF} = 5.9 Hz, C_{sp}), 72.9 (q, J_{CF} = 52.8 Hz, C_{sp}), 70.6 (C_{sp}³), 35.9 (C_{sp}³), 25.1 (C_{sp}³).

¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃): δ = -50.3 (d, J = 2.9 Hz, 3F).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3414 (br), 2967 (w), 2883 (w), 2260 (w), 1733 (w), 1468 (w), 1368 (s), 1273 (w), 1135 (s), 1015 (w), 639 (w), 526 (w).

4,4,4-Trifluorbut-2-in-1-ol (3.3e)

(MK-167, -178, -189)



Gemäß der **AAV 3.1** wurde DIPA (8.80 mL, 62.9 mmol) in Et₂O (120 mL) gelöst und *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 25.2 mL, 62.9 mmol) bei -78 °C zugetropft. Daraufhin wurde 2-Brom-3,3,3-trifluor-1-propen (5.00 g, 2.86 mmol) und weitere 20 min später bei -78 °C Paraformaldehyd (0.86 g, 28.6 mmol) zugegeben und 1 h bei -78 °C gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Kugelrohrdestillation aufgereinigt und der Propargylalkohol **3.3e** als helles Öl (1.69 g, 13.6 mmol, 48%) erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.34-4.44 (m, 2H, CH₂), 2.24 (br.s., 1H, OH).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 113.9 (q, J_{CF} = 258.0 Hz, CF₃), 85.2 (q, J_{CF} = 6.4 Hz, C_{sp}), 72.3 (q, J_{CF} = 52.7 Hz, C_{sp}), 50.1 (CH₂).

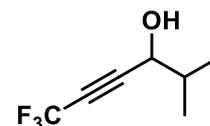
¹⁹F-NMR (565 MHz, CDCl₃): δ = -50.8 (m, 3F).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3325 (br), 2968 (w), 2875 (w), 2286 (w), 2245 (w), 1457 (w), 1371 (w), 1274 (s), 1134 (s), 1051 (s), 984 (w), 591 (w).

Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[117]

6,6,6-Trifluor-2-methylhex-4-in-3-ol (3.3f)

(MK-CB-31)



Gemäß der **AAV 3.1** wurde DIPA (6.20 mL, 44.0 mmol) in Et₂O (100 mL) gelöst und *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 17.6 mL, 44.0 mmol) bei -78 °C zugetropft. Daraufhin wurde 2-Brom-3,3,3-trifluor-1-propen (5.25 g, 30.0 mmol) und weitere 20 min später bei -78 °C 2-Methylpropanal (1.44 g, 20.0 mmol) zugegeben und 1 h bei -78 °C gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, CH/EtOAc = 20:1) konnte der Propargylalkohol **3.3f** als gelbes Öl (1.08 g, 6.50 mmol, 65%) erhalten werden.

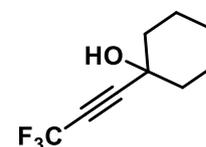
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 4.27 (m, 1H, CHOH), 2.37 (br.s., 1H, OH), 1.92-2.01 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 6H, 2 x CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 113.9 (q, J_{CF} = 257.5 Hz, CF₃), 87.2 (q, J_{CF} = 6.6 Hz, C_{sp}), 72.7 (q, J_{CF} = 52.8 Hz, C_{sp}), 67.1 (COH) 34.0 (C(CH₃)₂), 17.8 (CH₃), 17.3 (CH₃).

¹⁹F-NMR (565 MHz, CDCl₃): δ = -50.3 (d, J = 2.6 Hz, 3F).

1-Trifluorpropinylcyclohexanol (3.3g)

(MK-195)



Gemäß der **AAV 3.1** wurde DIPA (13.0 mL, 30.0 mmol) in THF (100 mL) gelöst und *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 4.20 mL, 30.0 mmol) bei -78 °C zugetropft. Daraufhin wurde 2-Brom-3,3,3-trifluor-1-propen (1.50 mL, 15.0 mmol) und weitere 20 min später bei -78 °C Cyclohexanon (1.34 g, 13.6 mmol) zugegeben und 1 h bei -78 °C gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, CH/EtOAc = 20:1) konnte der Propargylalkohol **3.3g** als gelbes Öl (2.00 g, 10.4 mmol, 69%) erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ =) 2.22 (br.s, 1H, OH), 1.96 (m, 2H, H_{Cy}), 1.74 (m, 2H, H_{Cy}), 1.65 (m, 2H, H_{Cy}), 1.53 (m, 3H, H_{Cy}), 1.30 (m, 1H, H_{Cy}).

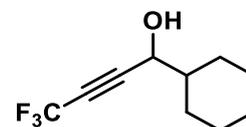
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 114.1 (q, J_{CF} = 257.5 Hz, CF₃), 90.7 (q, J_{CF} = 6.6 Hz, C_{sp}), 71.5 (q, J_{CF} = 52.8 Hz, C_{sp}), 68.2 (COH), 38.8 (C_{sp}³), 24.8 (C_{sp}³), 22.7 (C_{sp}³).

¹⁹F-NMR (565 MHz, CDCl₃): δ = -50.1 (s, 3F).

Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[119]

1-Cyclohexyl-4,4,4-trifluorbut-2-in-1-ol (**3.3h**)

(MK-242A)



Gemäß der **AAV 3.1** wurde DIPA (3.10 mL, 22.0 mmol) in THF (100 mL) gelöst und *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 8.80 mL, 22.0 mmol) bei -78 °C zugetropft. Daraufhin wurde 2-Brom-3,3,3-trifluor-1-propen (2.62 g, 15.0 mmol) und weitere 20 min später bei -78 °C Cyclohexancarbaldehyd (1.12 g, 10.0 mmol) zugegeben und 1 h bei -78 °C gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, CH/EtOAc = 20:1) konnte der Propargylalkohol **3.3h** als gelbes Öl (1.35 g, 6.54 mmol, 73%) erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.23-4.32 (m, 1H, CHOH), 1.77-1.94 (m, 5H, H_{Cy}), 1.60-1.75 (m, 2H, H_{Cy}), 1.02-1.36 (m, 5H, H_{Cy}).

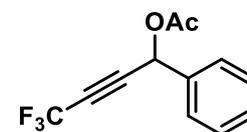
¹⁹F-NMR (565 MHz, CDCl₃): δ = -50.2-50.3 (m, 3F).

Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[119]

Synthese der trifluormethylierten Propargylacetate

4,4,4-Trifluor-1-phenylbut-2-in-1-yl-acetat (3.30a)

(MK-216, MK-CB-07)



Gemäß der **AAV 3.2** wurde der Propargylalkohol **3.3a** (1.00 g, 5.00 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) gelöst und Ac_2O (0.71 mL, 7.50 mmol) und Pyridin (0.60 mL, 7.50 mmol) bei 0 °C zugegeben. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, $\text{CH}/\text{EtOAc} = 50:1$) konnte das Propargylacetat **3.30a** als gelbes Öl (1.15 g, 4.75 mmol, 95%) erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.48\text{-}7.51$ (m, 2H, H_{Ar}), $7.41\text{-}7.46$ (m, 3H, H_{Ar}), 6.53 (m, 1H, CHOAc), 2.15 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.2$ (CO), 134.5 (C_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 113.9 (q, $J_{\text{CF}} = 258.6$ Hz, CF_3), 83.5 (q, $J_{\text{CF}} = 6.6$ Hz, C_{sp}), 73.6 (q, $J_{\text{CF}} = 53.9$ Hz, C_{sp}), 64.2 (C_{sp}^3), 20.7 (CH_3).

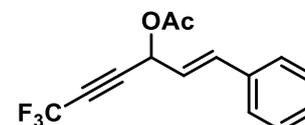
$^{19}\text{F-NMR}$ (565 MHz, CDCl_3): $\delta = 50.8$ (d, $J = 2.6$ Hz, 3F).

IR (neat): ν (cm^{-1}) = 3048 (w), 2948 (w), 2272 (s), 1749 (s), 1495 (w), 1457 (w), 1280 (s), 1214 (s), 1133 (s), 1018 (s), 957 (s), 760 (w), 695 (s), 553 (w).

HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M-H}]^-$ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_2\text{F}_3$: 241.0482, gefunden: 241.0469.

(E)-6,6,6-Trifluor-1-phenylhex-1-en-4-in-3-yl-acetat (3.30b)

(MK-CB-05)



Gemäß der **AAV 3.2** wurde der Propargylalkohol **3.3b** (1.00 g, 4.40 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) gelöst und Ac_2O (0.50 mL, 5.30 mmol) und Pyridin (0.43 mL, 5.30 mmol) bei 0 °C zugegeben. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, $\text{CH}/\text{EtOAc} = 50:1$) konnte das Propargylacetat **3.30b** als gelbes Öl (0.35 g, 1.30 mmol, 30%) erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.31\text{-}7.49$ (m, 5H, H_{Ar}), 6.86 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, CH), 6.18-6.26 (m, 1H, CH), 6.11-6.17 (m, 1H, CHOAc), 2.17 (s, 3H, CH_3).

3. Herstellung fluorhaltiger Allene

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 169.2 (CO), 136.3 (C_{Ar}), 135.0 (C_{sp}²), 129.0 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 121.2 (C_{sp}²), 113.9 (q, J_{CF} = 258.2 Hz, CF₃), 82.8 (q, J_{CF} = 6.6 Hz, C_{sp}), 73.4 (q, J_{CF} = 53.6 Hz, C_{sp}), 62.9 (C_{sp}³), 20.7 (CH₃).

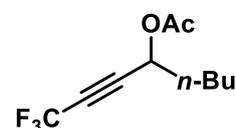
¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃): δ = -50.7 (d, J = 2.9 Hz, 3F).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3037 (w), 2936 (w), 2279 (w), 1747 (s), 1499 (w), 1445 (w), 1371 (w), 1275 (s), 1209 (s), 1136 (s), 1015 (s), 963 (s), 746 (s), 691 (s), 607 (w), 544 (w), 525 (w), 473 (w).

HRMS (ESI) (m/z): [M-H]⁻ berechnet für C₁₄H₁₀O₂F₃: 267.0638, gefunden: 267.0635.

1,1,1-Trifluorooct-2-in-4-yl-acetat (**3.30c**)

(MK-CB-10)



Gemäß der **AAV 3.2** wurde der Propargylalkohol **3.3c** (1.00 g, 5.60 mmol) in CH₂Cl₂ (12 mL) gelöst und Ac₂O (0.79 mL, 8.4 mmol) und Pyridin (0.68 mL, 8.40 mmol) bei 0 °C zugegeben. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, CH/EtOAc = 50:1) konnte das Propargylacetat **3.30c** als gelbes Öl (0.80 g, 3.60 mmol, 65%) erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.43 (td, J = 6.5, 3.2 Hz, 1H, CHOAc), 2.12 (s, 3H, CH₃), 1.83 (m, 2H, CH₂), 1.40 (m, 4H, 2 x CH₂), 0.93 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃).

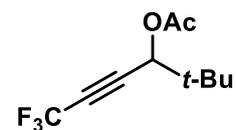
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 169.6 (CO), 113.9 (q, J_{CF} = 257.5 Hz, CF₃), 84.7 (q, J_{CF} = 6.6 Hz, C_{sp}), 72.1 (q, J_{CF} = 52.8 Hz, C_{sp}), 62.5 (C_{sp}³), 33.4 (CH₂), 26.8 (CH₂), 22.1 (CH₂), 20.7 (CH₃) 13.8 (CH₃).

¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃): δ = -50.6 (s, 3F).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 2967 (w), 2933 (w), 2867 (w), 2279 (w), 1748 (s), 1371 (w), 1279 (s), 1206 (s), 1141 (s), 1014 (s), 737 (w), 610 (w), 553 (w), 510 (w).

6,6,6-Trifluor-2,2-dimethylhex-4-in-3-yl-acetat (3.30d)

(MK-CB-27)



Gemäß der **AAV 3.2** wurde der Propargylalkohol **3.3d** (0.56 g, 3.10 mmol) in CH₂Cl₂ (8 mL) gelöst und Ac₂O (0.79 mL, 8.40 mmol) und Pyridin (0.68 mL, 8.40 mmol) bei 0 °C zugegeben. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, CH/EtOAc = 50:1) konnte das Propargylacetat **3.30d** als gelbes Öl (0.59 g, 2.60 mmol, 85%) erhalten werden.

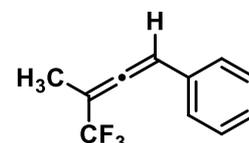
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 5.18 (d, J = 2.9 Hz, 1H, CHOAc), 2.14 (s, 3H, CH₃), 1.05 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 169.7 (CO), 113.8 (q, J_{CF} = 257.5 Hz, CF₃), 83.8 (q, J_{CF} = 6.6 Hz, C_{sp}), 72.8 (q, J_{CF} = 52.8 Hz, C_{sp}), 70.3 (C_{sp}³), 35.1 (C_{sp}³), 25.4 (C_{sp}³), 20.6 (CH₃).

¹⁹F-NMR (565 MHz, CDCl₃): δ = -50.4 (d, J = 2.6 Hz, 3F).

Synthese trifluormethylierter Allene**(4,4,4-Trifluor-3-methylbuta-1,2-dien-1-yl)benzol (3.31a)**

(MK-CB-11)



Gemäß der **AAV 3.3** wurden CuCN (89.0 mg, 1.00 mmol), *n*-Bu₃P (0.26 mL, 1.00 mmol) MeMgI (0.80 mL, 2.00 mmol, 2.5 M in Et₂O) und das Propargylacetat **3.30a** (200 mg, 0.83 mmol) in trockenem Et₂O gelöst. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, CH) konnte das Allen **3.31a** als hellgelbes Öl (107 mg, 0.53 mmol, 65%) erhalten werden.

(MK-CB-18, MK-CB-21)

Gemäß der **AAV 3.3** wurden CuI (95.0 mg, 0.50 mmol), *n*-Bu₃P (0.13 mL, 0.50 mmol) MeMgI (0.40 mL, 1.00 mmol, 2.5 M in Et₂O) und das Propargylacetat **3.30a** (100 mg, 0.41 mmol) in trockenem Et₂O gelöst. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, CH) konnte das Allen **3.31a** als hellgelbes Öl (37.0 mg, 0.19 mmol, 45%) erhalten werden.

(MK-CB-19, MK-CB-22)

Gemäß der **AAV 3.3** wurden CuBr (72.0 mg, 0.50 mmol), *n*-Bu₃P (0.13 mL, 0.50 mmol) MeMgI (0.40 mL, 1.00 mmol, 2.5 M in Et₂O) und das Propargylacetat **3.30a** (100 mg, 0.41 mmol) in trockenem Et₂O gelöst. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, CH) konnte das Allen **3.31a** als hellgelbes Öl (28.0 mg, 0.14 mmol, 34%) erhalten werden.

(MK-CB-20)

Gemäß der **AAV 3.3** wurden CuBr·SMe₂ (103 mg, 0.50 mmol), *n*-Bu₃P (0.13 mL, 0.50 mmol) MeMgI (0.40 mL, 1.00 mmol, 2.5 M in Et₂O) und das Propargylacetat **3.30a** (100 mg, 0.41 mmol) in trockenem Et₂O gelöst. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, CH) konnte das Allen **3.31a** als hellgelbes Öl (46.0 mg, 0.23 mmol, 56%) erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 (m, 2H, H_{Ar}), 7.30 (d, 3H, H_{Ar}), 6.54 (dt, *J* = 5.9, 2.9 Hz, 1H, CH), 1.98 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 204.0 (q, *J*_{CF} = 4.4 Hz, C_{sp}), 132.0 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 123.5 (q, *J*_{CF} = 272.9 Hz, CF₃), 100.0 (C_{sp}²), 97.8 (q, *J*_{CF} = 35.2 Hz, C_{sp}²), 13.0 (CH₃).

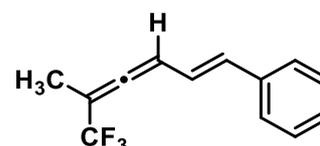
¹⁹F-NMR (565 MHz, CDCl₃): δ = -65.5 (d, *J* = 2.6 Hz, 3F).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3075 (w), 3044 (w), 1976 (w), 1506 (w), 1468 (s), 1403 (w), 1291 (s), 1226 (w), 1253 (s), 999 (s), 833 (s), 741 (s), 691 (s).

HRMS (ESI) (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₁₁H₁₀F₃: 199.0735, gefunden: 199.0729.

(E)-(4,4,4-Trifluor-3-methylbuta-1,2-dien-1-yl)benzol (3.31b)

(MK-301A, MK-CB-37)



Gemäß der **AAV 3.3** wurden CuCN (40 mg, 0.44 mmol), *n*-Bu₃P (0.12 mL, 0.44 mmol), MeMgI (0.36 mL, 0.88 mmol, 2.5 M in Et₂O) und das Propargylacetat **3.30b** (100 mg, 0.37 mmol) in trockenem Et₂O gelöst. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, CH) konnte das Allen **3.31b** als hellgelbes Öl (56.0 mg, 0.25 mmol, 68%) erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.14-7.41 (m, 5H, *H*_{Ar}), 6.45-5.55 (m, 2H, 2 x *CH*), 6.25 (td, *J* = 5.9, 2.9 Hz, 1H, *CH*), 1.83 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H, *CH*₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 206.4 (q, *J*_{CF} = 4.4 Hz, *C*_{sp}), 136.5 (*C*_{sp}²), 133.8 (*C*_{Ar}), 128.7 (*C*_{Ar}), 128.1 (*C*_{Ar}), 126.5 (*C*_{Ar}), 125.5 (*C*_{sp}²), 123.4 (q, *J*_{CF} = 273.6 Hz, *CF*₃), 99.8 (*C*_{sp}²), 95.6 (q, *J*_{CF} = 35.2 Hz, *C*_{sp}²), 13.2 (*CH*₃).

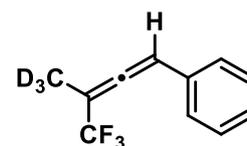
¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃): δ = -65.7 (d, *J* = 2.9 Hz, 3*F*).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3033 (w), 2990 (w), 1956 (w), 1680 (w), 1495 (w), 1450 (w), 1307 (s), 1268 (s), 1112 (s), 967 (s), 865 (w), 805 (w), 748 (s), 693 (s), 630 (w), 552 (w).

HRMS (ESI) (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₁₃H₁₂F₃: 225.0886, gefunden: 225.0886.

(4,4,4-Trifluor-3-methyl-*d*₃)buta-1,2-dien-1-yl)benzol (3.31e)

(MK-306)



Gemäß der **AAV 3.3** wurden CuCN (67 mg, 0.74 mmol), CD₃MgI (4.80 mL, 1.49 mmol, 0.13 M in Et₂O) und das Propargylacetat **3.30a** (150 mg, 0.62 mmol) in trockenem Et₂O zugetropft. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, CH) konnte das Allen **3.31e** als hellgelbes Öl (60.0 mg, 0.30 mmol, 48%) erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.31 (m, 3H, *H*_{Ar}), 6.55 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, *CH*).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 203.0 (q, *J*_{CF} = 4.4 Hz, *C*_{sp}), 127.8 (*C*_{Ar}), 128.8 (*C*_{Ar}), 127.1 (*C*_{Ar}), 126.4 (*C*_{Ar}), 122.4 (q, *J*_{CF} = 274.0 Hz, *CF*₃), 100.0 (*C*_{sp}²), 96.6 (q, *J*_{CF} = 35.2 Hz, *C*_{sp}²), 11.3 (CD₃).

¹⁹F-NMR (565 MHz, CDCl₃): δ = -65.5 (d, *J* = 3.9 Hz, 3*F*).

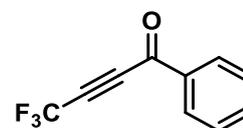
IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3068 (w), 3029 (w), 2944 (w), 1964 (w), 1744 (s), 1602 (w), 1496 (w), 1454 (w), 1316 (w), 1148 (w), 1110 (s), 997 (w), 914 (w), 753 (s), 696 (s), 498 (w).

HRMS (ESI) (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₁₁H₇D₃F₃: 202.0917, gefunden: 202.0923.

Stereoselektive Synthese trifluormethylierter Allene

4,4,4-Trifluor-1-phenylbut-2-in-1-on (3.41)

(MK-199B)



Gemäß der **AAV 3.4** wurde der Propargylalkohol **3.3a** (1.1 g, 5.50 mmol) und MnO_2 (5.50 g, 63.0 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (35 mL) für 18 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das Keton **3.41** als braunes Öl (0.47 g, 2.37 mmol, 43%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.11$ (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.72 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.56 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_{Ar}).

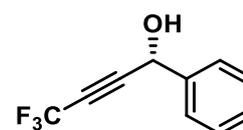
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.0$ (CO), 135.6 (C_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 113.8 (q, $J_{\text{CF}} = 260.8$ Hz, CF_3), 80.0 (q, $J_{\text{CF}} = 6.6$ Hz, C_{sp}), 75.3 (q, $J_{\text{CF}} = 53.9$ Hz, C_{sp}).

$^{19}\text{F-NMR}$ (565 MHz, CDCl_3): $\delta = -51.6$ (s, 3F).

Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[122]

(*R*)-4,4,4-Trifluor-1-phenylbut-2-in-1-ol (*R*-3.42)

(MK-CB-35)

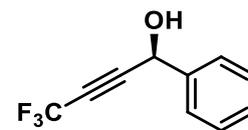


Gemäß der **AAV 3.5** wurde zu der Suspension aus (*R*)-2-Me-CBS-oxazaborolidin (0.35 mL, 0.35 mmol) in THF (10 mL) $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (0.27 mL, 0.53 mmol) zugegeben. Nach Zugabe des Ketons **3.41** (0.35 g, 1.24 mmol) in THF (18 mL) und $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (0.62 mL, 1.24 mmol) wurde das Gemisch bei -30 °C gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, $\text{CH}/\text{EtOAc} = 20:1$) konnte der enantioselektive Propargylalkohol (*R*)-**3.42** als gelbes Öl (129 mg, 0.64 mmol, 36%, 96% ee) erhalten werden.

Spektroskopische Daten von **R-3.42**: siehe **3.3a**.

(S)-4,4,4-Trifluor-1-phenylbut-2-in-1-ol (S-3.42)

(MK-231B)

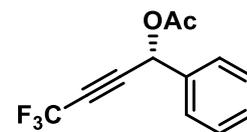


Gemäß der **AAV 3.5** wurde zu der Suspension aus (S)-2-Me-CBS-oxazaborolidin (0.1 mL, 0.10 mmol) in THF (3 mL) $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (0.08 mL, 0.15 mmol) zugegeben. Nach Zugabe des Ketons **3.41** (100 mg, 0.50 mmol) in THF (7 mL) und $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (0.18 mL, 0.35 mmol) wurde das Gemisch bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, CH/EtOAc = 20:1) konnte der enantioselektive Propargylalkohol (S)-**3.42** als gelbes Öl (65 mg, 0.32 mmol, 65%, 96% ee) erhalten werden.

Spektroskopische Daten von **S-3.42**: siehe **3.3a**.

(R)-4,4,4-Trifluor-1-phenylbut-2-in-1-yl-acetat (R-3.43)

(MK-CB-42)

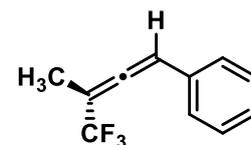


Gemäß der **AAV 3.2** wurde der Propargylalkohol **R-3.42** (97 mg, 0.48 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) gelöst und Ac_2O (0.09 mL, 0.87 mmol) und Pyridin (0.07 mL, 0.87 mmol) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ zugegeben. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, CH/EtOAc = 50:1) konnte das Propargylacetat **R-3.43** als gelbes Öl (34 mg, 0.14 mmol, 29%) erhalten werden.

Spektroskopische Daten von **R-3.43**: siehe **3.30a**.

(R)-(4,4,4-Trifluor-3-methylbuta-1,2-dien-1-yl)benzol (R-3.44)

(MK-CB-45)



Gemäß der **AAV 3.3** wurden CuCN (21 mg, 0.23 mmol), *n*-Bu₃P (0.06 mL, 0.23 mmol), MeMgI (0.19 mL, 0.47 mmol, 2.5 M in Et₂O) und das enantioselektive Propargylacetat **R-3.43** (34 mg, 0.14 mmol) in trockenem Et₂O gelöst. Nach wässriger Aufarbeitung und

säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, CH) konnte das Allen **R-3.44** als hellgelbes Öl (7 mg, 0.04 mmol, 25%, 90% ee) erhalten werden.

Spez. Drehung: $[\alpha]^{20} = +3.2$ ($c = 0.25$, CHCl_3).

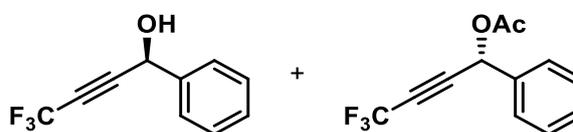
Spektroskopische Daten von **R-3.44**: siehe **3.31a**.

Versuch zur kinetischen Racematspaltung

(S)-4,4,4-Trifluor-1-phenylbut-2-in-1-ol (S-3.42)

(R)-4,4,4-Trifluor-1-phenylbut-2-in-1-yl-acetat (R-3.43)

(MK-CB-30)



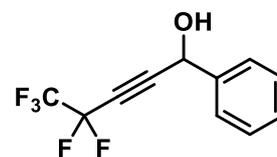
Zu einer Lösung des Propargylalkohols **3.3a** (0.50 g, 2.50 mmol) in Vinylacetat (3 mL) wurde Lipase B (*Candida Antarctica*) (108 mg) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei RT für 67 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von wässriger gesättigter NaHCO_3 -Lösung beendet. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, $\text{CH}/\text{EtOAc} = 20:1$) wurde der Alkohol (**S**)-**3.42** als gelbes Öl (350 mg, 1.75 mmol, 70%, 6% ee) und das Acetat (**R**)-**3.43** in Spuren erhalten.

Spektroskopische Daten von **S-3.42**: siehe **3.3a**.

Synthese pentafluorethylierter Propargylalkohole

4,4,5,5,5-Pentafluor-1-phenylpent-2-in-1-ol (3.47a)

(MK-271B)



Gemäß der **AAV 3.1** wurde DIPA (0.92 mL, 6.51 mmol) in THF (30 mL) gelöst und *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 2.6 mL, 6.51 mmol) bei -78 °C zugetropft. Daraufhin wurde 2-Brom-3,3,3-trifluor-1-propen (1.00 g, 4.45 mmol) und weitere 20 min später bei -78 °C Benzaldehyd (0.30 mL, 2.96 mmol) zugegeben und 1 h bei -78 °C gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, CH/EtOAc = 20:1) konnte der Propargylalkohol **3.47a** als gelbes Öl (0.94 g, 2.70 mmol, 91%) erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 (d, J = 7.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.43 (m, 3H, H_{Ar}), 5.60 (t, J = 4.2 Hz, 1H, $CHOH$), 2.16 (br.s. 1H, OH).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 137.8 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 126.6 (C_{Ar}), 117.7 (qt, J_{CF} = 285.0, 37.4 Hz, CF_3), 104.9 (tq, J_{CF} = 257.5, 42.9 Hz, CF_2), 91.4 (t, J_{CF} = 6.6 Hz, C_{sp}), 72.4 (t, J_{CF} = 37.4 Hz, C_{sp}), 64.2 (C_{sp}^3).

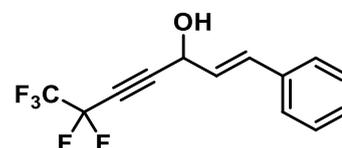
¹⁹F-NMR (565 MHz, CDCl₃): δ = -85.3 (t, J = 3.9 Hz, 3F), -102.3 (q, J = 3.9 Hz, 2F).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3324 (br), 2258 (w), 1340 (w), 1204 (s), 1117 (s), 1068 (s), 1019 (m), 947 (m), 759 (m), 696 (s), 682 (s), 526 (m).

HRMS (APCI) (m/z): [M-H]⁻ berechnet für C₁₁H₆OF₅: 249.0344, gefunden: 249.0344.

(*E*)-6,6,7,7,7-Pentafluor-1-phenylhept-1-en-4-in-3-ol (3.47b)

(MK-299)



Gemäß der **AAV 3.1** wurde DIPA (0.46 mL, 3.26 mmol) in THF (20 mL) gelöst und *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 1.42 mL, 3.26 mmol) bei -78 °C zugetropft. Daraufhin wurde 2-Brom-3,3,4,4,4-pentafluor-1-buten (0.50 g, 2.22 mmol) und weitere 20 min später bei -78 °C Zimtaldehyd (196 mg, 1.48 mmol) zugegeben und 1 h bei -78 °C gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, CH/EtOAc = 20:1) konnte der Propargylalkohol **3.47b** als gelbes Öl (388 mg, 1.40 mmol, 95%) erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.41-7.45 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.29-7.40 (m, 3H, *H*_{Ar}), 6.82 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, *CH*), 6.29 (m, 1H, *CH*), 5.21 (m, 1H, *CHOH*), 2.21 (br.s. 1H, *OH*).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 135.2 (*C*_{Ar}), 134.0 (*C*_{Ar}), 129.1 (*C*_{sp}²), 128.8 (*C*_{Ar}), 128.5 (*C*_{sp}²), 127.0 (*C*_{Ar}), 125.0 (*C*_{Ar}), 117.6 (m, *CF*₃), 104.9 (m, *CF*₂), 90.7 (m, *C*_{sp}), 72.2 (m, *C*_{sp}), 62.5 (*C*_{sp}³).

¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃): δ = -80.3 (m, 3*F*), -102.2 (m, 2*F*).

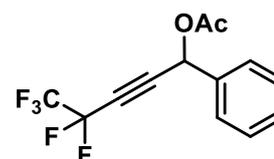
IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3360 (br), 3040 (w), 2975 (w), 2871 (w), 2260 (s), 1680 (s), 1502 (w), 1345 (w), 1211 (s), 1118 (s), 1068 (s), 968 (s), 741 (s), 691 (s), 526 (w).

HRMS (ESI) (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₁₃H₁₀OF₅: 277.0646, gefunden: 277.0657.

Synthese pentafluorethylierter Propargylacetate

4,4,5,5,5-Pentafluor-1-phenylpent-2-in-1-yl-acetat (3.32a)

(MK-272, MK-282A)



Gemäß der **AAV 3.2** wurde der Propargylalkohol (182 mg, 0.73 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) gelöst und Ac₂O (0.14 mL, 1.46 mmol) und Pyridin (0.10 mL, 1.09 mmol) bei 0 °C zugegeben. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, CH/EtOAc = 50:1) konnte das Propargylacetat **3.32a** als gelbes Öl (193 mg, 0.66 mmol, 90%) erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.47-7.53 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.41-7.46 (m, 3H, *H*_{Ar}), 6.56 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, *CHOH*), 2.15 (s, 3H, *CH*₃).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 169.2 (*CO*), 134.4 (*C*_{Ar}), 129.7 (*C*_{Ar}), 129.0 (*C*_{Ar}), 127.7 (*C*_{Ar}), 117.7 (qt, *J*_{CF} = 285.0, 36.3 Hz, *CF*₃), 103.8 (tq, *J*_{CF} = 246.5, 43.0 Hz, *CF*₂), 88.5 (t, *J*_{CF} = 6.6 Hz, *C*_{sp}), 72.5 (t, *J*_{CF} = 37.4 Hz, *C*_{sp}), 64.3 (*C*_{sp}³), 20.7 (*CH*₃).

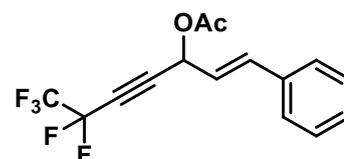
¹⁹F-NMR (565 MHz, CDCl₃): δ = -85.3 (m, 3*F*), -102.6 (m, 2*F*).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 2264 (w), 1749 (m), 1372 (w), 1202 (s), 1120 (s), 1073 (s), 1018 (w), 956 (w), 902 (w), 754 (w), 696 (s), 559 (m), 525 (m).

HRMS (EI) (m/z): [M] berechnet für C₁₃H₉OF₅: 292.0523, gefunden: 292.0517.

(E)-6,6,7,7,7-Pentafluor-1-phenylhept-1-en-4-in-3-yl-acetat (3.32b)

(MK-302)



Gemäß der **AAV 3.2** wurde der Propargylalkohol **3.47b** (0.30 g, 1.08 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) gelöst und Ac_2O (0.41 mL, 4.34 mmol) und Pyridin (0.18 mL, 2.17 mmol) bei 0 °C zugegeben. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, $\text{CH}/\text{EtOAc} = 50:1$) konnte das Propargylacetat **3.32b** als gelbes Öl (324 mg, 1.02 mmol, 94%) erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.41\text{-}7.47$ (m, 2H, H_{Ar}), $7.31\text{-}7.40$ (m, 3H, H_{Ar}), 6.87 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, CH), 6.21 (m, 1H, CH), 6.13-6.19 (m, 1H, CHOAc), 2.17 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.2$ (CO), 136.4 (C_{Ar}), 134.9 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 121.0 (C_{Ar}), 116.5 (qt, $J_{\text{CF}} = 286.1, 37.2$ Hz, CF_3) 104.7 (tq, $J_{\text{CF}} = 246.1, 41.8$ Hz, CF_2), 87.7 (t, $J_{\text{CF}} = 6.4$ Hz, C_{sp}), 72.5 (t, $J_{\text{CF}} = 37.2$ Hz, C_{sp}), 63.0 (C_{sp}^3), 20.7 (CH_3).

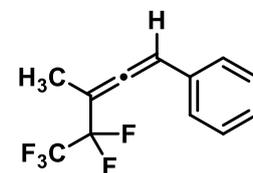
$^{19}\text{F-NMR}$ (471 MHz, CDCl_3): $\delta = -85.2$ (m, 3F), -102.5 (m, 2F).

IR (neat): ν (cm^{-1}) = 3040 (w), 2952 (w), 2262 (w), 1748 (s), 1372 (w), 1199 (s), 1119 (s), 1068 (s), 1043 (s), 1015 (s), 746 (s), 691 (s), 512 (w), 468 (w).

HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{F}_5\text{Na}$: 341.0571, gefunden: 341.0611.

Synthese pentafluorethylierter Allene**(4,4,5,5,5-Pentafluor-3-methylpenta-1,2-dien-1-yl)benzol (3.33a)**

(MK-273A, MK-273B)



Gemäß der **AAV 3.3** wurden CuCN (37.0 mg, 0.41 mmol), MeMgI (0.33 mL, 0.82 mmol, 2.5 M in Et_2O) und das Propargylacetat **3.32a** (100 mg, 0.34 mmol) in trockenem Et_2O gelöst. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, CH) konnte das Allen **3.33a** als hellgelbes Öl (70.0 mg, 0.28 mmol, 83%) erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.32\text{-}7.42$ (m, 2H, H_{Ar}), $7.28\text{-}7.32$ (m, 3H, H_{Ar}), 6.50-6.58 (m, 1H, CH), 2.00 (d, $J = 3.1$ Hz, 3H, CH_3).

3. Herstellung fluorhaltiger Allene

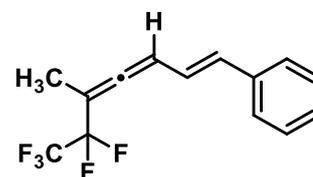
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 205.6 (t, J_{CF} = 7.7 Hz, C_{sp}), 131.8 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 119.1 (qt, J_{CF} = 287.2, 38.5 Hz, CF_3), 112.7 (tq, J_{CF} = 254.2, 38.5 Hz, CF_2), 99.7 (C_{sp}^2), 96.1 (t, J_{CF} = 27.5 Hz, C_{sp}^2), 13.4 (CH_3).

¹⁹F-NMR (565 MHz, CDCl₃): δ = -83.4 (m, 3F), -113.3 (m, 2F).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3037 (w), 2945 (w), 2860 (w), 1967 (w), 1729 (w), 1598 (w), 1465 (w), 1334 (w), 1194 (s), 1128 (s), 1099 (s), 1006 (s), 917 (w), 827 (w), 827 (w), 747 (s), 691 (s), 615 (w), 588 (w), 543 (w), 497 (w).

(E)-(6,6,7,7,7-Pentafluor-5-methylhepta-1,3,4-trien-1-yl)benzol (3.33b)

(MK-303)



Gemäß der **AAV 3.3** wurden CuCN (34 mg, 0.37 mmol), MeMgI (0.30 mL, 0.75 mmol, 2.5 M in Et₂O) und das Propargylacetat **3.32b** (100 mg, 0.31 mmol) in trockenem Et₂O gelöst. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, CH) konnte das Allen **3.33b** als hellgelbes Öl (45.0 mg, 164 μ mol, 54%) erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.41 (d, J = 7.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.27 (t, J = 6.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.61-6.67 (m, 1H, CH), 6.52-6.59 (m, 1H, CH), 6.36 (m, 1H, CH), 1.94 (d, J = 2.6 Hz, 3H, CH_3).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 206.0 (t, J_{CF} = 6.6 Hz, C_{sp}), 136.5 (C_{sp}^2), 133.9 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 126.6 (C_{Ar}), 121.5 (C_{sp}^2), 119.1 (qt, J_{CF} = 287.2, 38.5 Hz, CF_3), 112.6 (tq, J_{CF} = 253.1, 37.4 Hz, CF_2), 99.5 (C_{sp}^2), 93.8 (t, J_{CF} = 27.5 Hz, C_{sp}^2), 13.5 (CH_3).

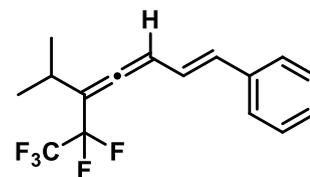
¹⁹F-NMR (565 MHz, CDCl₃): δ = -83.4 (m, 3F), -113.3 (m, 2F).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3036 (w), 2944 (w), 1960 (w), 1710 (w), 1450 (w), 1196 (s), 1132 (s), 1099 (w), 1006 (s), 962 (w), 747 (s), 691 (s), 506 (w).

HRMS (ESI) (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₁₄H₁₂F₅: 275.0854, gefunden: 275.0861.

(E)-(6,6,7,7,7-Pentafluor-5-isopropylhepta-1,3,4-trien-1-yl)benzol (3.48)

(MK-305-B)



Gemäß der **AAV 3.3** wurden CuCN (24 mg, 0.26 mmol), *i*-PrMgCl (0.52 mL, 0.52 mmol, 1.0 M in THF) und das Propargylacetat **3.32b** (70 mg, 0.22 mmol) in trockenem Et₂O gelöst. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, CH) konnte das Allen **3.48** als hellgelbes Öl (40.0 mg, 0.13 mmol, 60%) erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.42 (d, J = 7.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.28 (m, 1H, H_{Ar}), 6.63-6.68 (m, 1H, CH), 6.51-6.57 (m, 1H, CH), 6.48 (m, 1H, CH), 2.55 (dt, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 1.15 (dd, J = 7.9, 7.2 Hz, 6H, 2 x CH₃).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 207.3 (t, J_{CF} = 8.8 Hz, C_{sp}), 136.5 (C_{sp}²), 133.9 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 126.6 (C_{Ar}), 121.5 (C_{sp}²), 102.1 (C_{sp}²), 26.9 (CH), 23.1 (CH₃), 22.8 (CH₃).

Es konnten aufgrund von zu wenig Substanz nicht alle Signale erfasst werden.

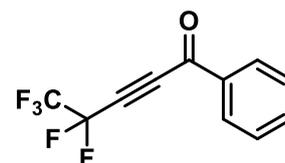
¹⁹F-NMR (565 MHz, CDCl₃): δ = -83.4 (m, 3F), -111.2 (m, 2F).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 2969 (w), 2933 (w), 1952 (w), 1460 (w), 1332 (w), 1202 (s), 1062 (w), 961 (w), 939 (w), 746 (w), 691 (w).

HRMS (APCI) (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₁₆H₁₆F₅: 303.1167, gefunden: 303.1181.

Stereoselektive Synthese pentafluorethylierter Allene**4,4,5,5,5-Pentafluor-1-phenylpent-2-in-1-on (3.49)**

(MK-276A, MK-281)



Gemäß der **AAV 3.4** wurde der Propargylalkohol **3.47a** (0.65 g, 2.60 mmol) und MnO₂ (2.60 g, 29.8 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (18 mL) über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert, das Lösungsmittel entfernt und das Keton **3.49** als braunes Öl (0.50 g, 2.01 mmol, 77%) erhalten.

3. Herstellung fluorhaltiger Allene

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.11 (d, J = 7.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.73 (m, 1H, H_{Ar}), 7.57 (m, 2H, H_{Ar}).

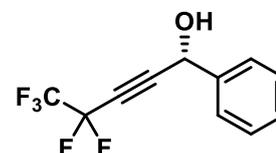
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 174.8 (CO), 135.7 (C_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 117.4 (qt, J_{CF} = 286.1, 36.3 Hz, CF₃), 104.9 (tq, J_{CF} = 248.7, 42.9 Hz, CF₂), 84.6 (t, J_{CF} = 5.5 Hz C_{sp}), 74.3 (t, J_{CF} = 37.4 Hz, C_{sp}).

¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃): δ = -84.8 (m, 3F), -103.9 (m, 2F).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3071 (w), 2983 (w), 2933 (w), 1677 (s), 1598 (s), 1451 (s), 1327 (s), 1201 (s), 1056 (w), 751 (w), 689 (w).

(R)-4,4,5,5,5-Pentafluor-1-phenylpent-2-in-1-ol (R-3.50)

(MK-278)



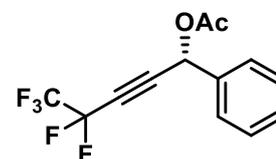
Gemäß der **AAV 3.5** wurde zu der Suspension aus (*R*)-2-Me-CBS-oxazaborolidin (0.18 mL, 0.18 mmol) in THF (10 mL) BH₃·SMe₂ (0.14 mL, 0.26 mmol) zugegeben. Nach Zugabe des Ketons **3.49** (220 mg, 0.88 mmol) in THF (10 mL) und BH₃·SMe₂ (0.31 mL, 0.62 mmol) wurde das Gemisch bei -30 °C gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, CH/EtOAc = 20:1) konnte der Propargylalkohol **R-3.50** als gelbes Öl (70 mg, 0.28 mmol, 32%, 96% ee) erhalten werden.

Spektroskopische Daten von **R-3.50**: siehe **3.47a**.

Spez. Drehung: $[\alpha]^{20} = 2.3$ ($c = 0.5$, CHCl₃)

(R)-4,4,5,5,5-Pentafluor-1-phenylpent-2-in-1-yl-acetat (R-3.51)

(MK-280A)

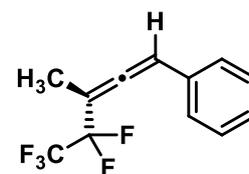


Gemäß der **AAV 3.2** wurde der Propargylalkohol **R-3.50** (70.0 mg, 0.28 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) gelöst und Ac₂O (57.0 mg, 0.56 mmol) und Pyridin (34 mg, 0.42 mmol) bei 0 °C zugegeben. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, CH/EtOAc = 50:1) konnte das Propargylacetat **R-3.51** als gelbes Öl (53.0 mg, 0.18 mmol, 65%) erhalten werden.

Spektroskopische Daten von **R-3.51**: siehe **3.32a**.

(R)-(4,4,5,5,5-Pentafluor-3-methylpenta-1,2-dien-1-yl)benzol (R-3.52)

(MK-284)



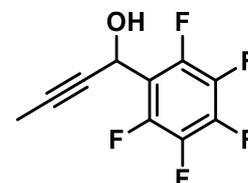
Gemäß der **AAV 3.3** wurden CuCN (20.0 mg, 0.22 mmol), *n*-Bu₃P (0.06 mL, 0.22 mmol), MeMgI (0.17 mL, 0.44 mmol, 2.5 M in Et₂O) und das enantioselektive Propargylacetat **R-3.51** (53 mg, 0.18 mmol) in trockenem Et₂O gelöst. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, CH) konnte das Allen **R-3.52** als hellgelbes Öl (20.0 mg, 0.08 mmol, 45%, 96% ee) erhalten werden.

Spektroskopische Daten von **R-3.52**: siehe **3.33a**.

Spez. Drehung: $[\alpha]^{20} = +2.4$ ($c = 0.25$, CHCl₃).

Synthese pentafluorphenyl-substituierter Allene**1-(Perfluorphenyl)but-2-in-1-ol (3.54)**

(MK-DB-10-A)



Zu einer Lösung von Propin (15.0 mL, 15.0 mmol, 1 M in THF) in trockenem THF (100 mL) wurde eine Lösung *n*-BuLi (4.40 mL, 11.0 mmol, 1.1 eq.) bei -78 °C zugegeben und für 1.5 h gerührt. Anschließend wurde Pentafluorbenzaldehyd (1.96 g, 10.0 mmol, 1 eq.) gelöst in trockenem THF (10 mL) vorsichtig zugetropft und für weitere 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Durch die Zugabe von NH₄Cl (20 mL) wurde die Reaktion beendet und die wässrige Phase (3 x EtOAc) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurde über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, CH:EtOAc 20:1) gereinigt. Der Alkohol **3.54** (2.17 g, 9.19 mmol, 92%) konnte als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.69\text{-}5.75$ (m, 1H, CHOH), 2.53 (br.s., 1H, OH), 1.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 145.5\text{-}145.7$ (m, 1C, CF), 143.5-143.7 (m, 1C, CF), 142.0-142.3 (m, 0.5C, CF), 140.0-140.3 (m, 0.5C, CF), 138.4-138.7 (m, 1C, CF), 136.4-136.8 (m, 1C, CF), 115.2-115.5 (m, 1C, C_{sp}²), 83.7 (C_{sp}), 76.2 (C_{sp}), 55.1 (C_{sp}³), 3.6 (CH₃).

3. Herstellung fluorhaltiger Allene

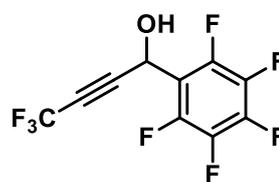
¹⁹F-NMR (471 MHz, CDCl₃): δ = -161.5--161.7 (m, 2F), -154.3--153.4 (m, 1F), -143.8--144.0 (m, 2F).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3333 (br), 2237 (w), 1652 (w), 1524 (w), 1505 (s), 1418 (w), 1340 (w), 1302 (w), 1261 (w), 1150 (w), 1118 (s), 1031 (s), 992 (w), 938 (w), 817 (w), 772 (w), 730 (w), 665 (w), 636 (w).

HRMS (ESI) (m/z): [M-OH]⁻ berechnet für C₁₀H₄F₅: 219.0227, gefunden: 219.0228.

4,4,4-Trifluor-1-(perfluorphenyl)but-2-in-ol (3.55)

(MK-DB-01)



Gemäß der **AAV 3.1** wurde DIPA (3.10 mL, 22.0 mmol) in THF (100 mL) gelöst und *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 8.80 mL, 22.0 mmol) bei -78 °C zugetropft. Daraufhin wurde 2-Brom-3,3,3-trifluor-1-propen (1.55 mL, 15 mmol) und weitere 20 min später bei -78 °C Pentafluorbenzaldehyd **3.35** (1.96 g, 10 mmol) in THF (10 mL) zugegeben und 1 h bei -78 °C gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH/EtOAc = 20:1) konnte der Propargylalkohol **3.55** als gelbes Öl (2.16 g, 7.45 mmol, 75%) erhalten werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.88 (m, 1H, CHOH), 2.75 (br.s., 1H, OH).

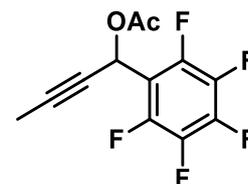
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 145.7-145.9 (m, 1C, CF), 143.7-143.9 (m, 1C, CF), 143.0-143.3 (m, 0.5C, CF), 141.0-141.3 (m, 0.5C, CF), 138.7-138.9 (m, 1C, CF), 136.6-136.9 (m, 1C, CF), 113.7 (q, J_{CF} = 258.0 Hz, CF₃), 112.3 (m, 1C, C_{sp}²), 82.9 (q, J_{CF} = 6.4 Hz, C_{sp}), 73.2 (q, J = 54.5 Hz, C_{sp}), 54.1 (s, 1C, C_{sp}³).

¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃): δ = -51.2--51.3 (m, 3F), -142.6--142.8 (m, 2F), -151.1--151.3 (m, 1F), -160.0--160.3 (m, 2F).

HRMS (EI) (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₁₀H₂OF₈: 289.9978, gefunden: 289.9972.

1-(Perfluorphenyl)but-2-in-1-yl-acetat (3.56)

(MK-DB-04)



Gemäß der **AAV 3.2** wurde der Propargylalkohol **3.54** (2.11 g, 8.93 mmol) in CH_2Cl_2 (45 mL) gelöst und Ac_2O (1.68 mL, 17.9 mmol) und Pyridin (0.87 mL, 10.7 mmol) bei 0 °C zugegeben. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH/EtOAc = 50:1) konnte das Propargylacetat **3.56** als gelbes Öl (2.19 g, 7.87 mmol, 88%) erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 6.63 (s, 1H, CHAc), 2.10 (s, 3H, OCCH_3), 1.87 (d, J = 1.5 Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ = 169.3 (CO), 145.7-145.8 (m, 1C, CF), 144.0-144.1 (m, 1C, CF), 142.4-142.6 (m, 0.5C, CF), 140.7-140.9 (m, 0.5C, CF), 138.3-138.5 (m, 1C, CF), 136.6-136.9 (m, 1C, CF), 112.1-112.3 (m, 1C, C_{sp}^2), 84.4 (C_{sp}), 72.9 (C_{sp}), 55.8 (C_{sp}^3), 20.6 (CH_3), 3.7 (CH_3).

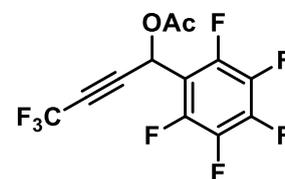
$^{19}\text{F-NMR}$ (471 MHz, CDCl_3): δ = -161.4--161.5 (m, 2F), -152.9--153.1 (m, 1F), -141.0--141.2 (m, 2F).

IR (neat): ν (cm^{-1}) = 2983 (w), 2254 (w), 1734 (s), 1650 (w), 1505 (s), 1427 (w), 1372 (w), 1325 (w), 1302 (w), 1219 (s), 1174 (w), 1143 (w), 1118 (s), 998 (s), 977 (s), 953 (s), 914 (s), 783 (s), 659 (s), 628 (w), 576 (w), 528 (w), 493 (w), 493 (w), 433 (w).

HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M-OAc}]^-$ berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{F}_5$: 219.0227, gefunden: 219.0226.

4,4,4-Trifluor-1-(perfluorphenyl)but-2-in-1-yl-acetat (3.57)

(MK-DB-03)



Gemäß der **AAV 3.2** wurde der Propargylalkohol **3.55** (1.94 g, 6.69 mmol) in CH_2Cl_2 (35 mL) gelöst und Ac_2O (1.27 mL, 13.4 mmol) und Pyridin (0.65 mL, 8.04 mmol) bei 0 °C zugegeben. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH/EtOAc = 50:1) konnte das Propargylacetat **3.57** als gelbes Öl (1.12 g, 3.37 mmol, 50%) erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 6.79 (m, 1H, CHOAc), 2.16 (s, 3H, OCOCH_3).

3. Herstellung fluorhaltiger Allene

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 168.7 (CO), 145.9-146.1 (m, 1C, CF), 144.2-144.4 (m, 1C, CF), 143.3-143.6 (m, 0.5C, CF), 141.7-141.9 (m, 0.5C, CF), 138.5-138.8 (m, 1C, CF), 136.8-137.1 (m, 1C, CF), 113.5 (q, J_{CF} = 258.6 Hz, CF₃), 109.2 (m, 1C, C_{sp}²), 80.1 (q, J_{CF} = 6.6 Hz, C_{sp}), 73.4 (q, J_{CF} = 55.0 Hz, C_{sp}), 53.9 (s, 1C, C_{sp}³), 20.4 (s, 1C, C_{sp}³).

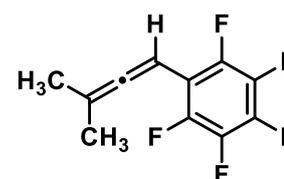
¹⁹F-NMR (565 MHz, CDCl₃): δ = -51.4 (m, 3F), -139.8--140.0 (m, 2F), -150.0--150.1 (m, 1F), -160.0--160.3 (m, 2F).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 2964 (w), 2283 (w), 1762 (s), 1655 (s), 1509 (s), 1433 (w), 1374 (w), 1275 (s), 1206 (s), 1144 (s), 1052 (w), 1002 (s), 933 (s), 907 (s), 737 (w), 659 (w), 607 (w), 573 (w), 516 (w), 488 (w).

HRMS (ESI) (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₁₂H₅O₂F₈: 333.0156, gefunden: 333.0157.

1,2,3,4,5-Pentafluor-6-(3-methylbuta-1,2-dien-yl)benzol (3.58)

(MK-DB-14)



Gemäß der **AAV 3.3** wurden CuCN (77.0 mg, 0.86 mmol), P(OEt)₃ (0.15 mL, 0.86 mmol) MeMgI (0.86 mL, 1.73 mmol, 2.0 M in Et₂O) und das Propargylacetat **3.56** (0.20 g, 0.72 mmol) in Et₂O gelöst. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH) konnte das Allen **3.58** als hellgelbes Öl (80.0 mg, 0.34 mmol, 47%) erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.98 (dt, J = 6.2, 3.0 Hz, 1H, CH), 1.80 (d, J = 2.9 Hz, 6H, 2 x CH₃).

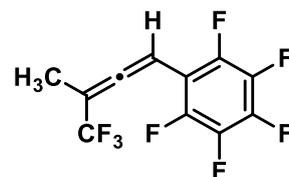
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 206.8 (C_{sp}), 145.7-145.8 (m, 1C, CF), 143.3-143.5 (m, 1C, CF), 139.9-140.2 (m, 0.75C, CF), 138.3-138.5 (m, 1.25C, CF), 136.6-136.9 (m, 1C, CF), 110.9-111.2 (m, 1C, C_{sp}²), 98.5 (C_{sp}²), 77.3-77.5 (m, 1C, C_{sp}²), 19.9 (s, 2C, CH₃).

¹⁹F-NMR (471 MHz, CDCl₃): δ = -163.8--163.9 (m, 2F), -158.5--158.6 (m, 1F), -144.3--144.4 (m, 2F).

HRMS (ESI) (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₁₁H₈F₅: 235.0541, gefunden: 235.0541.

1,2,3,4,5-Pentafluor-6-(4,4,4-trifluor-3-methylbuta-1,2-dien-1-yl)benzol (3.59)

(MK-293A, MK-DB-31)



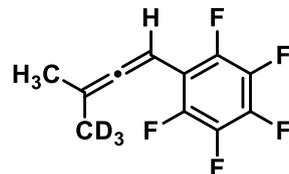
Gemäß der **AAV 3.3** wurden CuCN (49.0 mg, 0.54 mmol), *n*-Bu₃P (0.13 mL, 0.54 mmol) MeMgI (0.47 mL, 1.08 mmol, 2.3 M in Et₂O) und das Propargylacetat **3.57** (0.15 g, 0.45 mmol) in Et₂O gelöst. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH) konnte das Allen **3.59** als hellgelbes Öl (5 mg, 0.02 mmol, 4%) erhalten werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.18 (s, 1H, CH), 2.09 (d, J = 1.2 Hz, 3H, CH₃).

¹⁹F-NMR (471 MHz, CDCl₃): δ = -163.4--163.5 (m, 2F), -156.6--158.7 (m, 1F), -138.4--138.5 (m, 2F).

1,2,3,4,5-Pentafluor-6-(3-methylbuta-1,2-dien-1-yl-4,4,4-d₃)benzol (3.60)

(MK-294)



Gemäß der **AAV 3.3** wurden CuI (124 mg, 0.65 mmol), *n*-Bu₃P (0.16 mL, 0.65 mmol) CD₃MgI (1.85 mL, 1.30 mmol, 0.7 M in Et₂O) und das Propargylacetat **3.56** (0.15 g, 0.54 mmol) in Et₂O gelöst. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH) konnte das Allen **3.60** als hellgelbes Öl (44.0 mg, 0.19 mmol, 34%) erhalten werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.98 (m, 1H, CH), 1.80 (d, J = 3.0 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 206.8 (C_{sp}), 145.1-145.3 (m, 1C, CF), 143.1-143.3 (m, 1C, CF), 140.1-140.3 (m, 0.5C, CF), 138.1-138.7 (m, 1.5C, CF), 136.4-136.7 (m, 1C, CF), 111.1 (td, J = 12.7, 4.5 Hz, C_{sp}²), 98.4 (C_{sp}²), 77.3-77.4 (m, 1C, C_{sp}²), 19.8 (s, 1C, CH₃), 19.1 (s, 1C, CD₃).

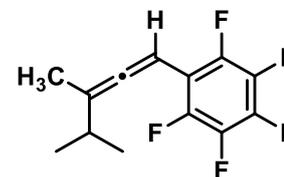
¹⁹F-NMR (471 MHz, CDCl₃): δ = -163.7--163.9 (m, 2F), -158.4--158.6 (m, 1F), -144.3--144.5 (m, 2F).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 2998 (w), 2929 (w), 2871 (w), 2367 (w), 1961 (w), 1652 (w), 1518 (w), 1502 (w), 1389 (w), 1305 (w), 1128 (s), 990 (s), 937 (s), 837 (w), 808 (w), 785 (w), 708 (w), 626 (w), 563 (w).

HRMS (APCI) (m/z): $[M+H]^+$ berechnet für $C_{11}H_5D_3F_5$: 238.0729, gefunden: 238.0737.

1-(3,4-Dimethylpenta-1,2-dien-1-yl)-2,3,4,5-pentafluorbenzol (3.61)

(MK-DB-30)



Gemäß der **AAV 3.3** wurden CuCN (39.0 mg, 0.43 mmol), P(OEt)₃ (0.07 mL, 0.43 mmol) *i*-PrMgCl (0.86 mL, 0.86 mmol, 1 M in THF) und das Propargylacetat **3.56** (0.10 g, 0.36 mmol) in Et₂O gelöst. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH) konnte das Allen **3.61** als hellgelbes Öl (60.0 mg, 0.23 mmol, 64%) erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 6.07-6.11 (m, 1H, CH), 2.20-2.28 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.80 (d, J = 2.9 Hz, 3H, CH₃), 1.08 (d, J = 7.0 Hz, 6H, 2 x CH₃).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 205.7 (C_{sp}), 144.9-145.1 (m, 1C, CF), 143.3-143.5 (m, 1C, CF), 139.8-140.1 (m, 0.5C, CF), 138.3-138.5 (m, 1.5C, CF), 136.6-136.9 (m, 1C, CF), 111.2 (td, J = 13.2, 4.4 Hz, C_{sp}²), 108.7 (C_{sp}²), 79.3-79.5 (m, 1C, C_{sp}²), 32.0 (C_{sp}³), 21.0 (C_{sp}³), 20.8 (C_{sp}³), 16.7 (C_{sp}³).

¹⁹F-NMR (565 MHz, CDCl₃): δ = -163.8--163.9 (m, 2F), -158.7--158.8 (m, 1F), -143.9--144.0 (m, 2F).

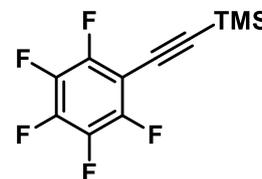
IR (neat): ν (cm⁻¹) = 2966 (s), 2886 (w), 1964 (w), 1732 (w), 1519 (s), 1490 (s), 1368 (w), 1269 (w), 1170 (w), 1128 (w), 996 (s), 940 (w), 838 (w), 705 (w).

HRMS (ESI) (m/z): $[M+H]^+$ berechnet für $C_{13}H_{12}F_5$: 263.0854, gefunden: 263.1060.

Versuch zur Synthese des Pentafluorphenylacetylens 3.36

Trimethyl((perfluorphenyl)ethynyl)silan (3.63)

(MK-CB-51)



Zu einer Lösung von Brompentafluorbenzol **3.62** (3.00 g, 12.1 mmol, 1 eq.) in trockenem THF (30 mL) wurde Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.17 g, 0.24 mmol, 0.02 eq.) und CuI (91.0 mg, 0.48 mmol, 0.04 eq.) gegeben. Daraufhin wurde zunächst DIPA (2.56 mL, 18.2 mmol, 1.5 eq.) und dann TMSA (2.59 mL, 18.2 mmol, 1.5 eq.) langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 22 h auf 70 °C erhitzt. Danach wurde das Reaktionsgemisch gefiltert, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, CH) gereinigt. Das Silan **3.63** konnte als hellgelbes Öl (1.01 g, 3.80 mmol, 31%) erhalten werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.29 (s, 9H, TMS).

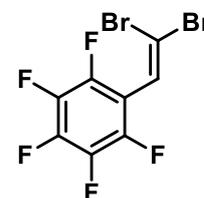
¹⁹F-NMR (471 MHz, CDCl₃): δ = -161.9-162.0 (m, 2F), 152.4-152.5 (m, 1F), 135.8-135.9 (m, 2F).

Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[133]

Synthese des Pentafluorphenylallens

1-(2,2-Dibromvinyl)-2,3,4,5,6-pentafluorbenzol (3.65)

(MK-CB-56)



Zu einer Lösung von CBr₄ (3.70 g, 11.2 mmol, 1.1 eq.) und PPh₃ (5.60 g, 21.4 mmol, 2.1 eq.) in trockenem CH₂Cl₂ (40 mL) wurde eine Lösung von Pentafluorbenzaldehyd **3.35** (2.00 g, 10.2 mmol, 1 eq.) in trockenem CH₂Cl₂ (10 mL) bei 0 °C zugetropft. Die Reaktion wurde für 2 h bei 0 °C und dann 1 h bei RT gerührt. Daraufhin wurde das Reaktionsgemisch in 0 °C kaltes *n*-Pentan gegossen und das resultierende Gemisch filtriert. Das Lösungsmittel wurde entfernt,

[133] D. Matsuo, X. Yang, A. Hamada, K. Morimoto, T. Kata, M. Yahiro, C. Adachi, A. Orita, J. Otera, *Chem. Lett.* **2010**, 39, 1300–1302.

der Rückstand auf Silica aufgenommen und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, CH) gereinigt. **3.65** konnte als farblose Kristalle (2.86 g, 8.10 mmol, 80%) erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.19$ (s, 1H, CH).

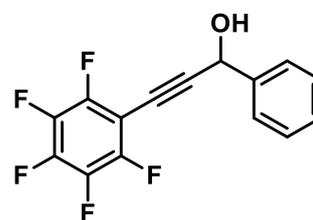
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 144.2-144.3$ (m, CF), 142.5-142.7 (m, CF), 140.5-140.7 (m, CF), 138.5-138.7 (m, CF), 136.8-137.0 (m, CF), 122.8 (C_{sp}²), 110.9-111.2 (m, C_{Ar}), 100.0 (C_{sp}²).

¹⁹F-NMR (471 MHz, CDCl₃): $\delta = -161.3-161.5$ (m, 2F), 152.6-152.7 (m, 1F), 137.2-137.4 (m, 2F).

Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[134]

3-(Perfluorphenyl)-1-phenylprop-2-in-ol (**3.66**)

(MK-CB-60, MK.CB-62)



Zu einer Lösung von 1-(2,2-Dibromvinyl)-2,3,4,5,6-pentafluorbenzol **3.65** (4.16 g, 11.8 mmol, 1 eq.) in trockenem THF (60 mL) wurde *n*-BuLi (9.12 mL, 22.8 mmol, 1.9 eq.) bei -78 °C zugetropft und für 1 h gerührt. Dann wurde eine Lösung von Benzaldehyd (1.27 mL, 12.5 mmol, 1.1 eq.) in trockenem THF (13 mL) bei -78 °C langsam zugetropft und weitere 2 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe wässriger gesättigter NH₄Cl-Lösung beendet, die wässrige Phase extrahiert (3 x Et₂O) und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, CH/EtOAc = 20:1) gereinigt. Der Propargylalkohol **3.66** konnte als gelbes Öl (2.27 g, 7.40 mmol, 63%) erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.60$ (d, J = 7.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.41 (m, 2H, H_{Ar}), 7.37 (m, 1H, H_{Ar}), 5.73 (s, 1H, CHOH), 2.67 (br.s. 1H, OH).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 146.5-146.7$ (m, CF), 142.4-142.7 (m, CF), 140.7-141.0 (m, CF), 139.5 (C_{Ar}), 138.2-138.5 (m, CF), 136.6-136.9 (m, CF), 128.7 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 126.7 (C_{Ar}), 101.5 (m, C_{sp}), 99.4 (td, J_{CF} = 17.6, 4.4 Hz, C_{sp}²), 70.4 (m, C_{sp}), 64.9 (C_{sp}³).

[134] B. R. Kaafarani, B. Wex, B. Strehmel, D. C. Neckers, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2002**, *1*, 924–950.

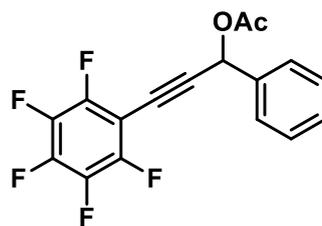
¹⁹F-NMR (565 MHz, CDCl₃): δ = -160.9--162.5 (m, 2F), -151.6--152.3 (m, 1F), -134.4--136.4 (m, 2F).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3253 (br), 1519 (s), 1496 (s), 1451 (s), 1262 (w), 1195 (w), 1045 (s), 983 (s), 920 (s), 817 (w), 758 (w), 696 (s), 554 (s).

HRMS (ESI) (m/z): [M-OH]⁻ berechnet für C₁₅H₆F₅: 281.0390, gefunden: 281.0384.

3-(Perfluorphenyl)-1-phenylprop-2-in-1-yl-acetat (3.67)

(MK-CB-63)



Gemäß der **AAV 3.2** wurde der Propargylalkohol **3.66** (300 mg, 1.00 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) gelöst und Ac₂O (0.19 mL, 2.00 mmol) und Pyridin (0.12 mL, 1.50 mmol) bei 0 °C zugegeben. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH/EtOAc = 50:1) konnte das Propargylacetat **3.67** als gelbes Öl (226 mg, 0.78 mmol, 78%) erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.60 (d, J = 7.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.39-7.48 (m, 3H, H_{Ar}), 6.74 (s, 1H, CHOAc), 2.16 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 169.5 (CO), 146.5-146.8 (m, CF), 142.6-142.9 (m, CF), 140.9-141.2 (m, CF), 138.2-138.6 (m, CF), 136.6-136.9 (m, CF), 135.9 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 99.1 (td, J_{CF} = 17.6, 4.4 Hz, C_{sp^2}), 98.1 (m, C_{sp}), 71.0 (m, C_{sp}), 65.6 (C_{sp^3}), 20.8 (CH₃).

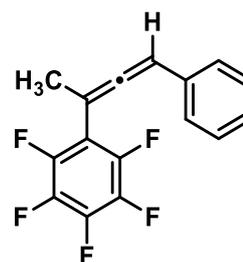
¹⁹F-NMR (565 MHz, CDCl₃): δ = -160.9--162.0 (m, 2F), -151.2--151.5 (m, 1F), -135.2--135.3 (m, CF₂).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3068 (w), 3032 (w), 2933 (w), 2852 (w), 1741 (s), 1529 (s), 1502 (s), 1368 (s), 1211 (s), 1049 (s), 1014 (w), 983 (s), 753 (w), 699 (s), 649 (w), 606 (w), 549 (s), 492 (w) 460 (w)

HRMS (ESI) (m/z): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₇H₉F₅O₂Na: 363.0415, gefunden: 363.0415.

1,2,3,4,5-Pentafluor-6-(4-phenylbuta-2,3-dien-2-yl)benzol (3.68)

(MK-CB-69OF)



Gemäß der **AAV 3.3** wurden CuCN (47.0 mg, 0.53 mmol), MeMgI (0.42 mL, 1.06 mmol, 2.5 M in Et₂O) und das Propargylacetat **3.67** (0.15 mg, 0.44 mmol) in trockenem Et₂O gelöst. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH) konnte das Allen **3.68** als hellgelbes Öl (20.0 mg, 0.07 mmol, 15%) erhalten werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.33-7.37 (m, 4H, *H*_{Ar}), 7.23-7.26 (m, 1H, *H*_{Ar}), 6.34 (m, 1H, *CH*), 2.18 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H, *CH*₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 206.7 (*C*_{sp}), 146.5-146.8 (m, *CF*), 142.6-142.9 (m, *CF*), 140.9-141.2 (m, *CF*), 138.2-138.6 (m, *CF*), 136.6-136.9 (m, *CF*), 133.0 (*C*_{Ar}), 128.7 (*C*_{Ar}), 127.6 (*C*_{Ar}), 127.3 (*C*_{Ar}), 113.1 (m, *C*_{sp}²) 95.6 (m, *C*_{sp}²), 92.1 (m, *C*_{sp}²), 19.3 (*CH*₃).

¹⁹F-NMR (565 MHz, CDCl₃): δ = -162.2--162.4 (m, 2*F*), -156.1--156.3 (m, 1*F*), -140.6--104.7 (m, 2*F*).

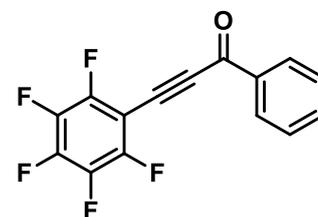
IR (neat): ν (cm⁻¹) = 2973 (w), 2929 (w), 1959 (w), 1650 (w), 1518 (s), 1490 (s), 1381 (w), 1318 (w), 1075 (w), 1046 (w), 981 (s), 880 (w), 843 (w), 747 (w), 695 (s).

HRMS (EI) (m/z): [M] berechnet für C₁₆H₉F₅: 296.0624, gefunden: 296.0619.

Stereoselektive Synthese des Pentafluorphenylallens

3-(Perfluorphenyl)-1-phenylprop-2-in-on (3.69)

(MK-CB-65)



Gemäß der **AAV 3.4** wurde der Propargylalkohol **3.66** (1.00 g, 3.35 mmol) und MnO_2 (3.35 g, 38.6 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (35 mL) über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel entfernt und das Keton **3.69** als braunes Öl (1.00 g, 3.35 mmol, 99%) erhalten.

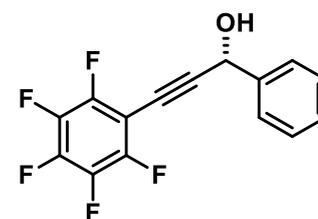
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.13\text{-}8.28$ (m, 2H, H_{Ar}), $7.63\text{-}7.73$ (m, 1H, H_{Ar}), $7.48\text{-}7.61$ (m, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.5$ (CO), $146.8\text{-}147.1$ (m, CF), $144.5\text{-}144.9$ (m, CF), $141.8\text{-}142.3$ (m, CF), $138.8\text{-}139.3$ (m, CF), $136.3\text{-}136.6$ (m, CF), 136.1 (C_{Ar}), 134.8 (C_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 97.7 (C_{sp^2}), 96.7 (m, C_{sp}), 75.3 (m, C_{sp}).

$^{19}\text{F-NMR}$ (377 MHz, CDCl_3): $\delta = -159.9\text{-}160.2$ (m, 2F), $-147.0\text{-}147.3$ (m, 1F), $-132.6\text{-}132.8$ (m, 2F).

(*R*)-3-(Perfluorphenyl)-1-phenylprop-2-in-ol (*R*-3.66a)

(MK-CB-66-1, MK-CB-66-2)



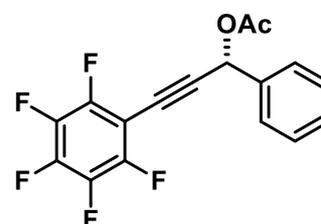
Gemäß der **AAV 3.5** wurde zu der Suspension aus (*R*)-2-Me-CBS-oxazaborolidin (0.34 mL, 0.34 mmol) in THF (10 mL) $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (0.25 mL, 0.51 mmol) zugegeben. Nach Zugabe des Ketons **3.69** (0.50 g, 1.69 mmol) in THF (17 mL) und $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (0.59 mL, 1.18 mmol) wurde das Gemisch bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, $\text{CH}/\text{EtOAc} = 20:1$) konnte der enantioselektive Propargylalkohol ***R*-3.66a** als gelbes Öl (193 mg, 1.30 mmol, 38%, 94% ee) erhalten werden.

Spektroskopische Daten von **R-3.66a**: siehe **3.66**.

Spez. Drehung: $[\alpha]^{20} = -0.65$ ($c = 1$, CHCl_3).

(R)-3-(Perfluorphenyl)-1-phenylprop-2-in-1-yl-acetat (R-3.67a)

(MK-CB-67)

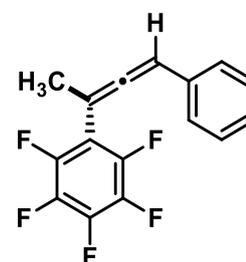


Gemäß der **AAV 3.2** wurde der Propargylalkohol **3.66a** (130 mg, 0.44 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) gelöst und Ac_2O (0.08 mL, 0.87 mmol) und Pyridin (0.05 mL, 0.65 mmol) bei 0 °C zugegeben. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, $\text{CH}/\text{EtOAc} = 50:1$) konnte das Propargylacetat **R-3.67** als gelbes Öl (105 mg, 0.31 mmol, 70%) erhalten werden.

Spektroskopische Daten von **R-3.67a**: siehe **3.67**

(aR)-1,2,3,4,5-Pentafluor-6-(4-phenylbuta-2,3-dien-2-yl)benzol (3.68a)

(MK-CB-72-2)



Gemäß der **AAV 3.3** wurden CuCN (20.0 mg, 0.22 mmol), $n\text{-Bu}_3\text{P}$ (0.06 mL, 0.22 mmol), MeMgI (0.17 mL, 0.44 mmol, 2.5 M in Et_2O) und das enantioselektive Propargylacetat **3.66a** (62.0 mg, 0.18 mmol) in trockenem Et_2O gelöst. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH) konnte das Allen **3.68a** als hellgelbes Öl (6.00 mg, 0.02 mmol, 11%, 94% ee) erhalten werden.

Spektroskopische Daten von **R-3.68a**: siehe **3.68**

Spez. Drehung: $[\alpha]^{20} = -33.9$ ($c = 0.5$, CHCl_3).

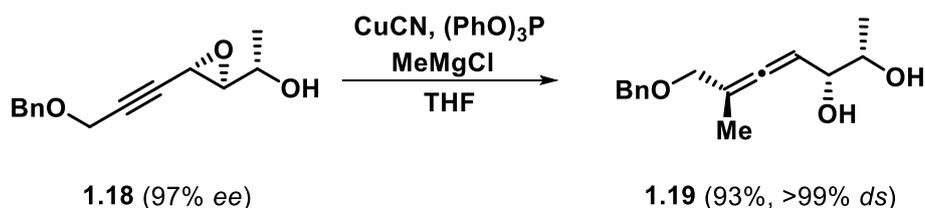
Kapitel 4

Resümee

4. Resümee

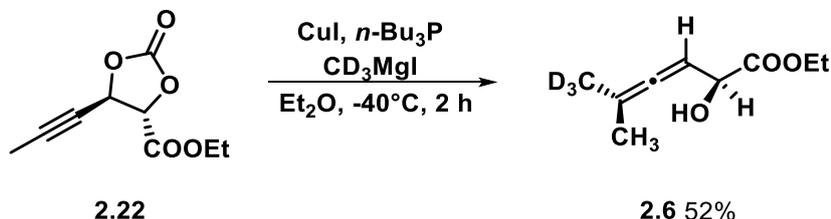
Die Verbindungsklasse der Allene hat sich aufgrund ihrer beeindruckenden Eigenschaften als reizvolles und fruchtbares Gebiet erwiesen. Ein einfacher und effizienter Zugang zu enantiomerenreinen Produkten macht sie beliebt für die Synthese von Natur- und Wirkstoffen, da sie in der Zielmolekül-orientierten Synthese als Intermediate für einen exzellenten Chiralitätstransfer bekannt sind.

Dabei stellen die α -Hydroxyallene eine interessante Gruppe dar, da sie durch ihre Funktionalitäten den Aufbau von komplexen Molekülstrukturen erlauben. Somit können Allene über eine Gold-katalysierte Cycloisomerisierung in 2,5-Dihydrofurane überführt werden, die Grundgerüste von biologisch aktiven Molekülen bilden können. Die S_N2' -Reaktion ist ein möglicher Zugang zu Allenen, der *anti*-selektiv verläuft und dabei zahlreiche funktionelle Gruppen toleriert (Schema 4.1).



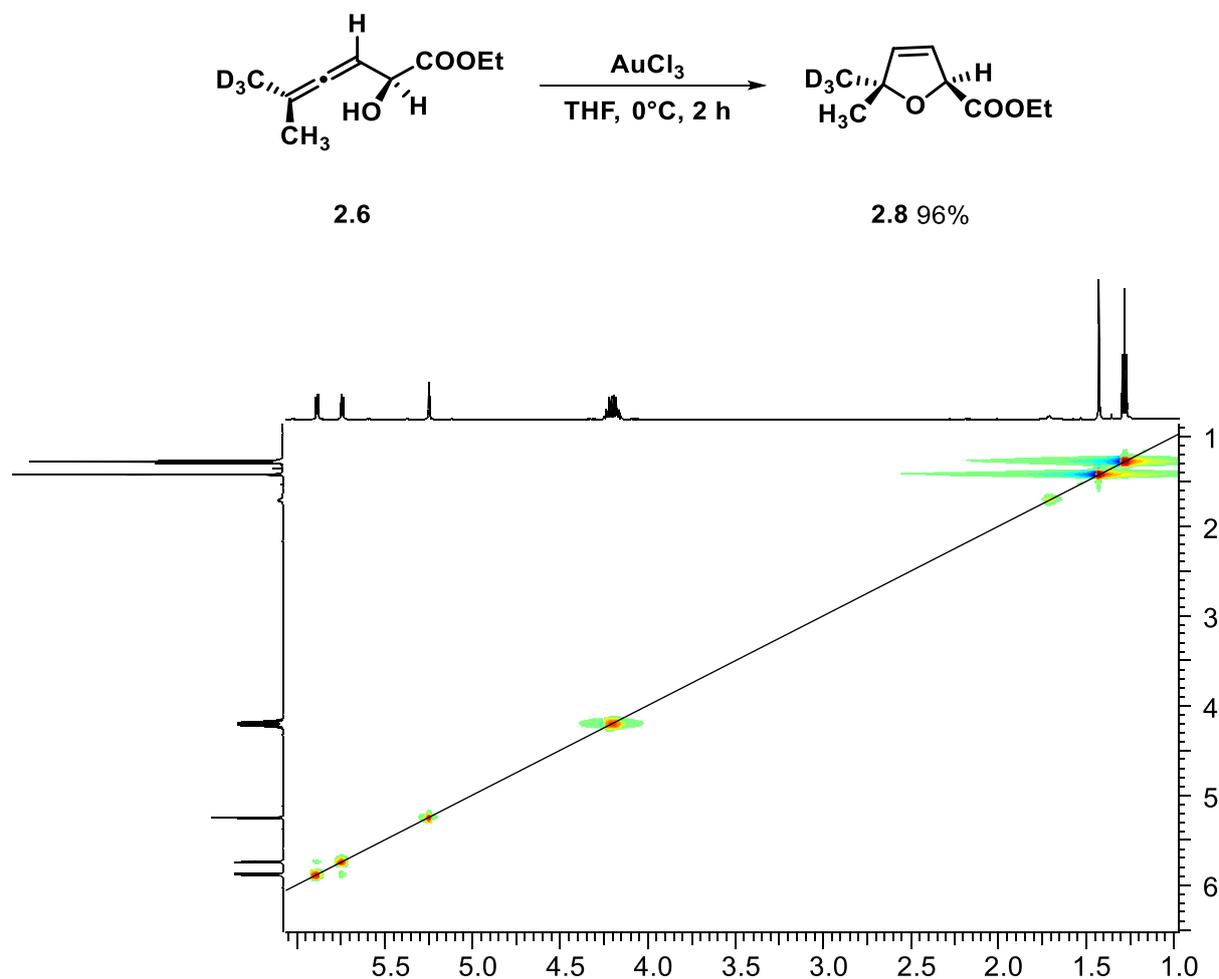
Schema 4.1: S_N2' -Substitution eines chiralen Propargyloxirans **1.18**.

Unter Verwendung eines Kupfersalzes und eines Grignard-Reagenz zur Bildung des Organocuprats in Gegenwart eines Additivs wird das *anti*-konfigurierte α -Hydroxyallen gebildet. Ziel in der hier vorliegenden Arbeit war zunächst die Synthese von *cryptochiralen* Allenen. Diese versteckte Chiralität wurde durch die S_N2' -Reaktion mittels CD_3MgI eingeführt, da die CD_3 -Gruppe sich benachbart zur Methylgruppe befindet. Das α -Hydroxyallen **2.6** konnte mit einer Ausbeute von 52% ausgehend vom Carbonat **2.22** synthetisiert werden (Schema 4.2).



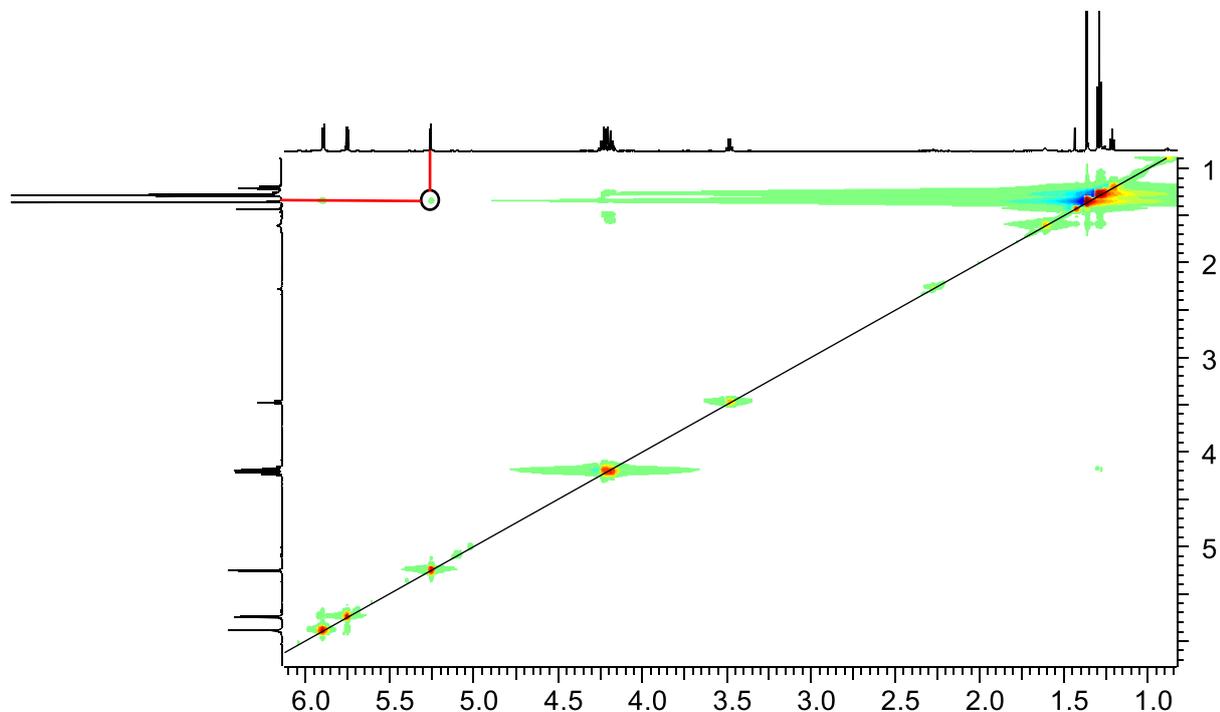
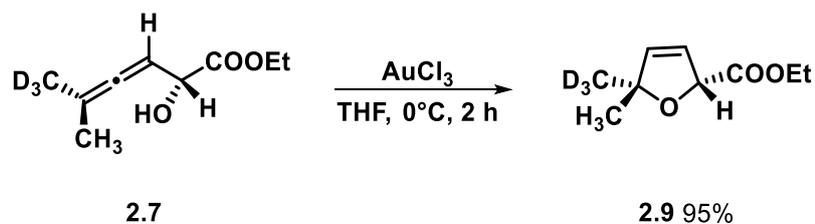
Schema 4.2: S_N2' -Substitution des enantiomerenangereicherten Carbonats **2.22** zum *cryptochiralen* Allen **2.6**.

Um die *Cryptochiralität* zu aufzuzeigen, wurde zunächst das α -Hydroxyallen zum 2,5-Dihydrofuran cyclisiert und dieses in NOESY-Experimenten untersucht. Die Cycloisomerisierung verlief mit einer sehr guten Ausbeute von 96%. Dabei konnte die *trans*-Konfiguration festgestellt werden, da kein Kreuzpeak zwischen der Methylgruppe und dem Proton beobachtet wurde (Schema 4.3).



Schema 4.3: Gold-katalysierte Cycloisomerisierung von **2.6** und NOESY-Experiment des *trans*-konfigurierten 2,5-Dihydrofurans **2.8**.

Damit diese Strukturzuordnung sichergestellt werden konnte, wurde zusätzlich das Diastereomer synthetisiert. Hierzu wurde zunächst der (*Z*)-konfigurierte Eninester unter ANDO-Bedingungen hergestellt. Die Stereoselektivität wurde, wie auch bei dem Diastereomer **2.8**, durch die SHARPLESS-Dihydroxylierung erzeugt. Nach Synthese des Carbonats wurde in der $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reaktion das α -Hydroxyallen **2.7** erhalten und dieses wiederum mithilfe von Gold(III)-chlorid in den Heterocyclus **2.9** mit einer Ausbeute von 95% überführt. Anschließend wurde mittels NOESY-Experiment die Konfiguration überprüft und die *cis*-Stellung der Methylgruppe und des gegenüberliegenden Protons konnten verifiziert werden (Schema 4.4).



Schema 4.4: Gold-katalysierte Cycloisomerisierung von **2.7** und NOESY-Experiment des *cis*-konfigurierten 2,5-Dihydrofurans **2.9**.

Da kaum Literaturbeispiele zu *cryptochiralen* Allenen existieren, konnten darüber hinaus die α -Hydroxyallene **2.10-2.12** hergestellt werden (Abbildung 4.1).

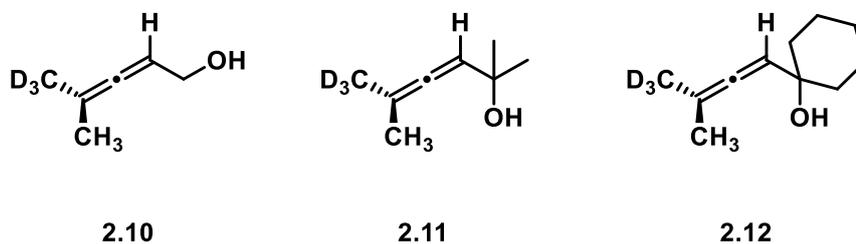


Abbildung 4.1: *Cryptochirale* Allene des Typs I bis III.

Das Allen **2.10** wurde mit einem Enantiomerenüberschuss von 24% ee erhalten, der mittels des MOSHER-Säurechlorids im ^1H -NMR-Spektrum ermittelt wurde. Auch die Synthesen der Allene **2.11** und **2.12** wurden erfolgreich durchgeführt. Allerdings stand das notwendige Grignard-Reagenz CD_3MgI für weitere Versuchsansätze nicht mehr zu Verfügung, so dass die Bildung der

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die S_N2' -Substitution sowohl für die Synthese der *cryptochiralen Allene* als auch der fluorierten Allene genutzt werden kann. Es wurde gezeigt, dass die Allensynthese unter hohem Chiralitätstransfer erfolgt. Beide Themengebiete haben großes Potenzial, da sie im Hinblick auf biologisch aktive Stoffe für die Pharmazie und Medizin einen Beitrag leisten könnten.

