Hydroformylierung und Hydroaminomethylierung von *ortho*-Alkenylphenolen:

Untersuchungen zur Synthese benzoanellierter Heterocyclen und pharmakologisch aktiver Aminoalkylphenole

Dissertation

zur
Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)
des Fachbereiches Chemie der Universität Dortmund

vorgelegt von

Andreas Schmidt
aus Dortmund

Dortmund 2001

Referent:	Prof. Dr. P. Eilbracht
Korreferent:	Prof. Dr. N. Krause
Tag der mündlichen Prüfung:	28. September 2001

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. P. Eilbracht in der Zeit vom Juli 1998 bis August 2001 am Lehrstuhl für Organische Chemie I der Universität Dortmund.

Herrn Prof. Dr. P. Eilbracht danke ich herzlich für die Überlassung des interessanten Themas, die wohlwollende Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit sowie für zahlreiche Anregungen und kritische Diskussionen.

Herrn Prof. Dr. N. Krause danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Mein besonderer Dank für ihre engagierte Mitarbeit gilt Frau S. Schnoor, die im Rahmen ihrer Ausbildung eine Vielzahl wertvoller Ausgangsmaterialien hergestellt hat. Frau U. Vogel danke ich ebenfalls für die Darstellung einer Reihe von Ausgangsverbindungen.

Weiterhin danke ich Herrn. S. Nave für seine engagierte experimentelle Unterstützung im Rahmen seines Wahlpflichtpraktikums.

Für die Ausführung der analytischen und spektroskopischen Arbeiten danke ich den Mitarbeitern der Gemeinsamen Einrichtungen und der Organischen Chemie der Universität Dortmund, insbesondere Frau A. Bokelmann, Herrn Priv. Doz. Dr. B. Costisella, Frau A. Danzmann, Herrn D. Köpke, Herrn F. Koc, Herrn M. Hüffner und Herrn P. Urschel.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei allen Kolleginnen und Kollegen im Arbeitskreis und im Fachbereich bedanken, die auf vielfältige Art zum Gelingen dieser Arbeit und zum angenehmen Arbeitsklima beigetragen haben. Vor allem danke ich Herrn Dr. R. Roggenbuck, Herrn Dr. C. L. Kranemann, Herrn Dr. C. Hollmann, Herrn Priv. Doz. Dr. B. Schmidt, Herrn Dr. C. Buß, Herrn H. Wildemann, Herrn. K.-S. Müller, Herrn F. Koc, Herrn A. M. Schmidt, Frau P. Köhling, Frau S. Fresu, Herrn S. Scognamillo, Herrn G. Angelovski, Herrn M. Keränen, Frau E. van Haren, Frau S. Kuhl und Frau A. Bokelmann für ihre ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft.

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonato
AIBN	α,α'-Azobisisobutyronitril
Ar	Aryl
Bn	Benzyl
br	breit (NMR, IR)
br s	breites Singulett (NMR)
Bu	*n*-Butyl
^{t}Bu	*tert*-Butyl
c	Konzentration
cat.	katalytisch
cod	1,5-Cyclooctadien
COSY	*Correlated Spectroscopy*
Cq	quartäres Kohlenstoffatom (^{13}C-NMR)
Cy	Cyclohexyl
d	Dublett
δ	chemische Verschiebung (NMR)
DC	Dünnschichtchromatographie
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMSO	Dimethylsulfoxid
dr	Diastereomerenverhältnis
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektronensprayionisation
Et	Ethyl
FID	Flammenionisationsdetektor
FT	Fourier-Transformation
GC	Gaschromatographie
IR	Infrarotspektroskopie
J	Kopplungskonstante (NMR)
Kap.	Kapitel

Kat.	Katalysator
konz.	konzentriert
m	Multiplett (NMR), mittelstark (IR)
M^+	Molekülmasse (MS)
Me	Methyl
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie
MTBE	*tert*-Butylmethylether
NMR	*Nuclear Magnetic Resonance*
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl (IR)
p_{CO}, p_{H_2}	Partialdruck von Kohlenmonoxid bzw. Wasserstoff
PE	Petrolether
PG	Schutzgruppe (*Protection Group*)
Ph	Phenyl
ppm	*parts per million*
Pr	Propyl
^{i}Pr	*iso*-Propyl
PTFE	Polytetrafluorethylen
PTSA	*p*-Toluolsulfonsäure (*p-toluene sulphonic acid*)
q	Quartett (NMR)
quint	Quintett (NMR)
s	Singulett (NMR), stark (IR)
Sdp.	Siedepunkt
sept	Septett (NMR)
sext	Sextett (NMR)
t	Reaktionszeit, Triplett (NMR)
TBDMS	*tert*-Butyldimethylsilyl
tert	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TPPTS	Tri(*m*-sulfonyl)-triphenylphosphin, Trinatriumsalz
V, Vers.	Versuch
vs	sehr stark (IR)
w	schwach (IR)
ϑ	Reaktionstemperatur

Die im Text hochgestellten Zahlen verweisen auf Literaturzitate. Die Zahlen hinter den Verbindungsnamen beziehen sich auf die Strukturformeln in den Abbildungen. Diese Zahlen werden auch anstelle der Verbindungsnamen im Text verwendet. Die Zuordnung der unterschiedlichen Reste ist, sofern nicht anders angegeben, den Tabellen des theoretischen Teils zu entnehmen.

1 Einleitung und Problemstellung

Seit ihrer Entdeckung durch Roelen[1] im Jahre 1938 hat sich die Hydroformylierung zu einem der wichtigsten industriellen homogen katalysierten Prozesse entwickelt.[2] Inzwischen beträgt die jährliche Produktion an Oxo-Produkten mehr als 7 Millionen Tonnen, wovon der Hauptteil Hydroformylierungsprodukte von Propylen und Ethylen, bzw. deren Folgeprodukte wie Propanol, 1-Butanol, Isobutanol oder 2-Ethyl-1-hexanol, darstellen (ca. 5 Mio. t/a).[3,4]
Dem gegenüber existieren bisher nur wenige industrielle Anwendungen der Hydroformylierung funktionalisierter Olefine, wie die Umsetzung von Allylalkohol zu 1,4-Butandiol, einem wichtigen Zwischenprodukt zur Herstellung des Poylesters Polybutylenterephthalat (PBT) sowie des Lösemittels Tetrahydrofuran. Dieses Verfahren ist aber mit einer Produktion von 180 kt/a (30 % der Gesamtproduktion an 1,4-Butandiol) im Vergleich zur Hydroformylierung von Propen unbedeutend.[4,5]

In der synthetischen Organischen Chemie dagegen hat die Hydroformylierung lange Zeit wenig Verwendung als eine Methode zur C,C-Verknüpfung gefunden. Gegen diese Reaktion sprach die fehlende Kontrolle der Chemo-, Regio- und Stereoselektivität.[6] So entstehen normalerweise zwei regioisomere Oxoaldehyde bei der Umsetzung monosubstituierter Olefine, von denen das *iso*-Produkt chiral ist (Abb. 1).

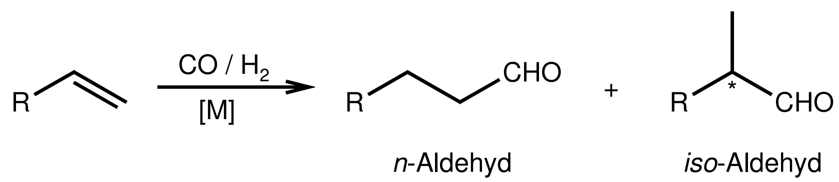


Abb. 1: Regioisomere Hydroformylierungsprodukte

Durch die Verwendung von Rhodiumkomplexen als Katalysatorvorläufer und vor allem durch die Modifizierung dieser Komplexe mittels Phosphor-Liganden gelang es aber, Lösungsansätze für diese Selektivitätsprobleme zu entwickeln und so letztendlich die Hydroformylierung als eine attraktive Methode für die Organische Synthese zu etablieren.[6-9]

Gerade für synthetische Anwendungen erweist sich die Hydroformylierung funktionalisierter Olefine als besonders geeignet. Eine Vielzahl funktioneller Gruppen wird toleriert, da die Reaktion unter besonders milden und annähernd neutralen Bedingungen ablaufen kann.[7] Die eingeführte Aldehyd-Funktion ist synthetisch äußerst wertvoll und kann verschiedensten Transformationen unterworfen werden, um so komplexe Kohlenstoffgerüste aufzubauen.

In den letzten Jahren ist es gelungen, viele dieser Folgereaktionen der Aldehyde mit der Bildung des Aldehyds in einer Eintopfreaktion unter Hydroformylierungsbedingungen zu kombinieren.[8] Dadurch kann die Effizienz der Hydroformylierung weiter erhöht werden, da Arbeitsschritte bei der Isolierung der Zwischenprodukte der Reaktionssequenz entfallen. Somit bieten diese sequentiellen Transformationen oder Tandemreaktionen[10] sowohl ökonomische als auch ökologische Vorteile gegenüber mehrstufigen Synthesen.
Neben einer Hydrierung zum Alkohol kann der Aldehyd mit verschiedenen Hetero- und Kohlenstoff-Nucleophilen umgesetzt werden. Darüber hinaus kann die α-Methylengruppe des Aldehyds selbst als Nucleophil (über das Enol-Tautomer) dienen und so Aldolreaktionen eingehen.[8]

Ein Beispiel für die Umsetzung mit Hetero-Nucleophilen ist die Umsetzung von Olefinen mit primären oder sekundären Aminen unter Hydroformylierungsbedingungen. Man erhält im Sinne einer Tandem-Hydroformylierung-Aminkondensation-Reduktion (Hydroamino-methylierung) höher substituierte Amine.[11,12] Inzwischen konnte die synthetische Bandbreite dieser Reaktionssequenz anhand verschiedener Mono- und Diolefine[13] sowie weiteren Stickstoff-Nucleophilen (wie Ammoniak[14], Nitroaromaten[15] oder Arylhydrazinen[16]) aufgezeigt werden (Abb. 2).

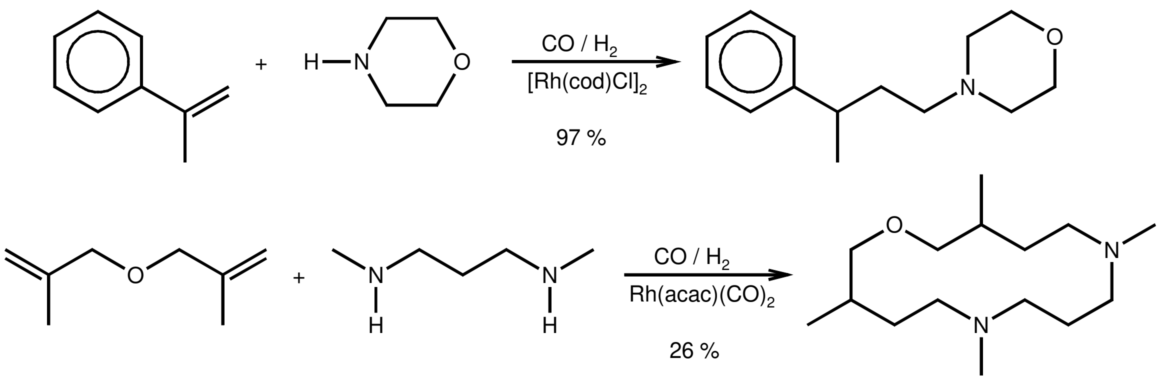


Abb. 2: Beispiele zur intermolekularen Hydroaminomethylierung[13a,e]

Neben der intermolekularen Umsetzung mit Nucleophilen kann auch eine intramolekulare Reaktion erfolgen, wenn dementsprechend funktionalisierte Olefine eingesetzt werden. Es sind allerdings nur wenige Beispiele für intramolekulare Hydroaminomethylierungen bekannt; in den meisten Fällen werden Lactame[17] oder Enamine[18] gebildet. Dagegen verläuft die Umsetzung ungesättigter Alkohole bevorzugt zu cyclischen Halbacetalen oder nach Dehydratisierung zu cyclischen Enolethern, während eine Reduktion zum cyclischen Ether normalerweise nicht stattfindet.[8] Werden Alkendiole eingesetzt, so können auch bicyclische Acetale gebildet werden[19] (Abb. 3).

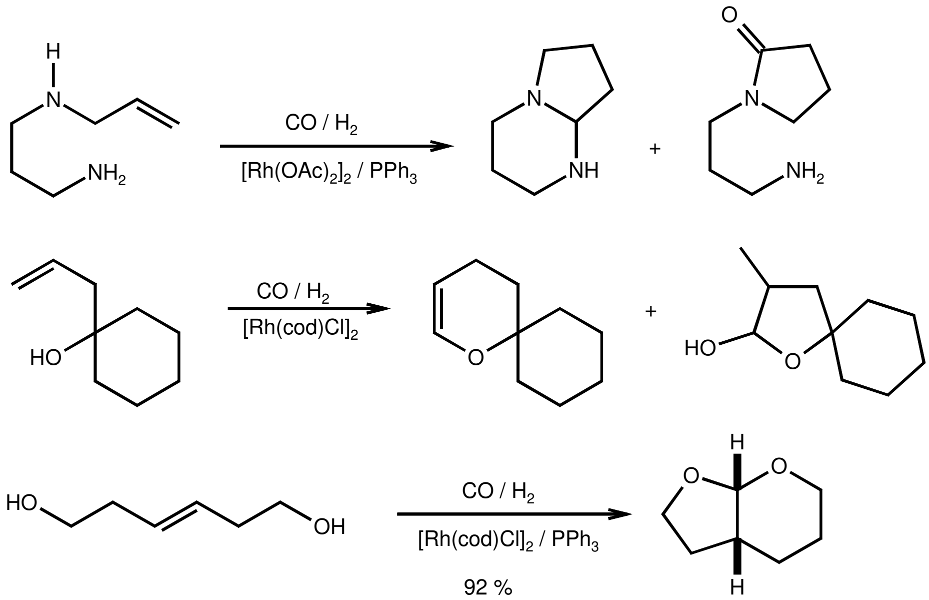


Abb. 3: Beispiele zur Hydroformylierung ungesättigter Amine und Alkohole[17b,19,20]

Des Weiteren können Kohlenstoff-Nucleophile die Aldehydfunktion intramolekular angreifen. Neben der intramolekularen Tandem-Hydroformylierung-Aldolreaktion[21] (Abb. 4) sind inzwischen weitere Sequenzen entwickelt worden, bei denen intramolekulare Mukaiyama-Aldolreaktionen[22], Mannich-Reaktionen[23], Allylborierungen[24] oder auch Carbonyl-En-Reaktionen[25] als Schlüsselschritt den Aufbau carbocyclischer Systeme ermöglichen.

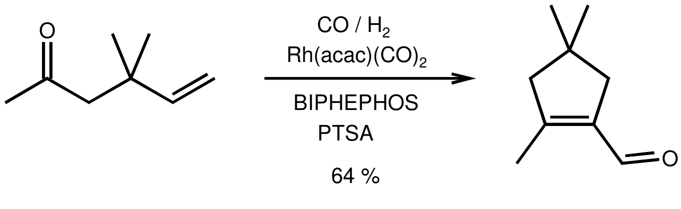


Abb. 4: Beispiel zur Tandem-Hydroformylierung-Aldolkondensation[21]

Während inzwischen viele Beispiele für Tandem-Hydroformylierungen an aliphatischen Olefinen bekannt sind, wurde bisher das synthetische Potential aromatischer Verbindungen noch nicht voll ausgenutzt. Vor allem Styrolderivate wurden für Hydroformylierungs- und Hydroaminomethylierungsreaktionen eingesetzt (vgl. Abb. 2). So gelang Rische durch die Verwendung von 1,1-Diphenylethen als Substrat die Synthese verschiedener pharmakologisch aktiver 3,3-Diarylpropylamine wie Fenpipran oder Diisopromin (Abb. 5)[26].

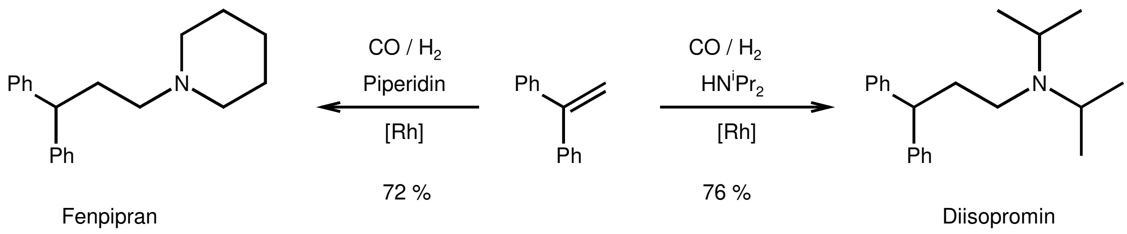


Abb. 5: Synthese pharmakologisch aktiver 3,3-Diarylpropylamine[26]

Seltener ist dagegen die Verwendung von Alkenyl-subsituierten Phenolen oder Anilinen. Diese Substrate ermöglichen die Synthese benzoanellierter Heterocyclen durch Tandem-Hydroformylierung-Hemiacetalisierung bzw. -Aminkondensation.[8]

Im Fall der Aminkondensation wird normalerweise wie bei den aliphatischen Systemen keine Hydrierung zum Amin beobachtet. So gelang die Synthese von Indolen ausgehend von *o*-Vinylanilinen (Abb. 6)[27] oder die Darstellung von Chinazolinen ausgehend von *o*-Allylaminobenzylaminen analog der in Abb. 3 skizzierten Reaktion[28].

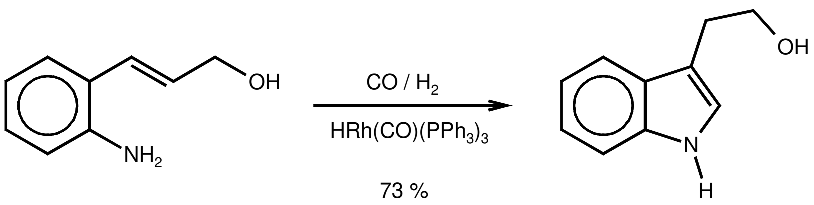


Abb. 6: Beispiel zur Synthese benzoanellierter Stickstoff-Heterocyclen[27]

Auf ähnliche Weise bietet die Umsetzung *ortho*-Alkenyl-substituierter Phenole oder Benzylalkohole einen Zugang zu benzoanellierten Lactonen und Lactolen. Alper *et al.* erhielten bei der palladiumkatalysierten Cyclocarbonylierung von *o*-Allylphenolen Benzofuranone, Chromanone und Benzoxepinone.[29] Analog beobachteten Anastasiou und Jackson bei der regioselektiven Hydroformylierung eines quartär-substituierten *o*-Allylphenols ein Benzoxepinol.[30] Kitsos-Rzychon erhielt bei der Hydroformylierung von 2-Vinylbenzylalkohol beide regioisomeren Lactole (Abb. 7).[31]

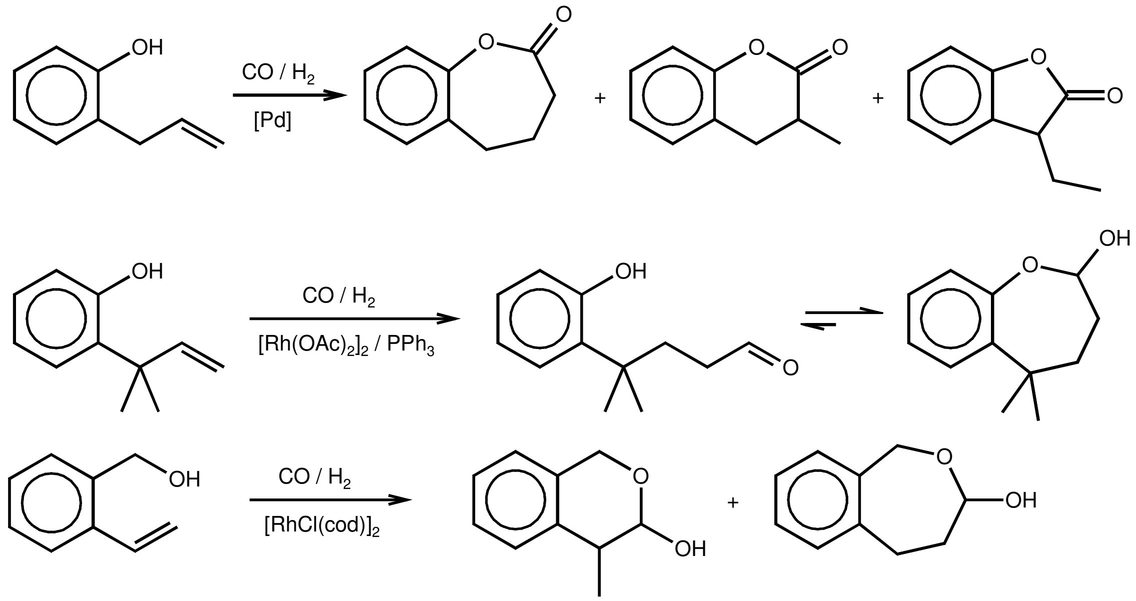


Abb. 7: Synthese benzoanellierter Lactone und Lactole[29-31]

Basierend auf ersten Ergebnissen von Kitsos-Rzychon[31] wurde in eigenen Arbeiten die Tandem-Hydroformylierung-Hemiacetalisierung von *o*-Allylphenolen untersucht.[32] Dabei wurde beobachtet, dass nur der *iso*-Aldehyd, nicht aber der lineare Aldehyd, zum Halbacetal cyclisiert. Bei höheren Reaktionstemperaturen sowie unter Zusatz von Säuren werden zusätzlich Dehydratisierungsprodukte des Lactols erhalten (Abb. 8).

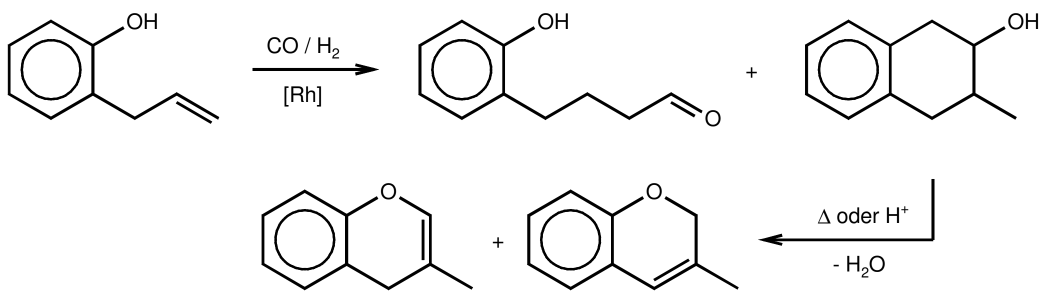


Abb. 8: Hydroformylierung von *o*-Allylphenol[32]

Sowohl die Chromane als auch die linearen Hydroxyaldehyde stellen interessante Zielstrukuren dar. Chromane und Chromene sind Strukturelemente einer Vielzahl pharmakologisch aktiver Verbindungen und treten in verschiedenen Oxidationsstufen in vielen Naturstoffen auf.[33] Die linearen Aldehyde ermöglichen weitere Reaktionen zum Aufbau mittelgroßer Oxacyclen. Unter anderem wurden verschiedene Alkoxybenzoxepine[34] sowie die schwer zugänglichen Benzoxocine[35], die in einigen maritimen Naturstoffen vertreten sind[36], ausgehend von 4-(2-Hydroxyphenyl)-butanal synthetisiert (Abb. 9).

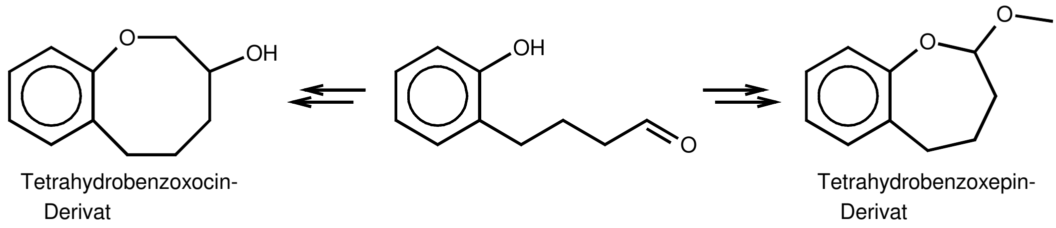


Abb. 9: Darstellung mittelgroßer Oxacyclen ausgehend von 4-(2-Hydroxyphenyl)-butanal[34,35]

Ein bisher noch nicht untersuchter Zugang zu benzoanellierten Oxacyclen ist die Hydroformylierung von *o*-Vinylphenolen. Mit diesen Olefinen sind nicht nur Chromane, sondern auch Benzofurane zugänglich (Abb. 10). Somit sollte durch die Tandem-Hydroformylierung-Acetalisierung bzw. durch die oben erwähnten Folgereaktionen die Darstellung benzoanellierter fünf- bis achtgliedriger Oxacyclen möglich sein.

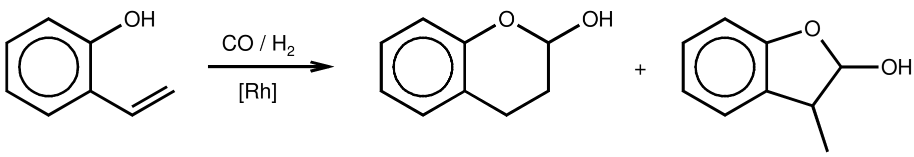


Abb. 10: Erwartete Produkte bei der Hydroformylierung von *o*-Vinylphenol

Ziel dieser Arbeit ist es daher, das Potential der Hydroformylierung *ortho*-Alkenyl-substituierter Phenole in Hinblick auf die selektive Synthese von Strukturelementen für verschiedene Zielverbindungen zu untersuchen. Dabei sollen nicht nur Möglichkeiten zur Steuerung von Chemo- und Regioselektivität bei der Hydroformylierung von *o*-Allylphenol ermittelt werden, sondern es sollen auch die Umsetzungen substituierter *o*-Allylphenole mit dem Ziel der Synthese polycylischer und polyfunktioneller Verbindungen untersucht werden. Die Ergebnisse sollen dann letztendlich zur Erschließung der *o*-Vinylphenole für Hydroformylierungsreaktionen angewandt werden.

Eine Anwendungsmöglichkeit wäre die Synthese von 4-Phenylchromanolen, die Zwischenprodukte für die Synthese von pharmakologisch aktiven 3,3-Diarylpropylaminen darstellen. Ein Beispiel ist die Synthese des muscarinischen Rezeptor-Antagonisten Tolterodin[37,38], das durch reduktive Aminierung von 4-Phenylchroman-2-ol hergestellt wird (Abb. 11).[39]

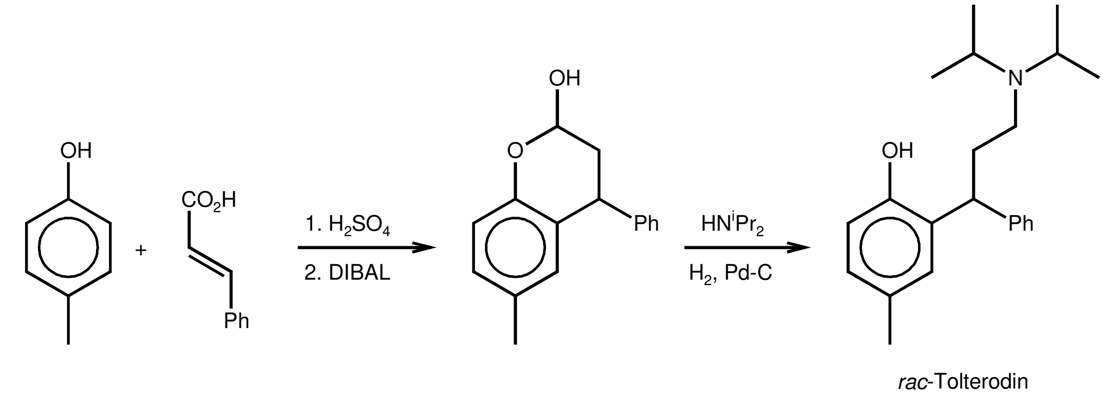


Abb. 11: Industrielle Synthese von Tolterodin[39]

Die reduktive Aminierung ist aber auch ein Teilschritt der Hydroaminomethylierung; es ist somit naheliegend, die Hydroaminomethylierung von *ortho*-Alkenylphenolen als eine weitere synthetische Methode zu untersuchen[40].

Bisher sind in der Literatur nur wenige Anwendungen zur Hydroaminomethylierung funktionalisierter Olefine beschrieben worden. Vor allem wurde die Umsetzung ungesättigter Ether[13d,41-43] (vgl. Abb. 2), Carbonsäureester[44], Ketone[23], Silane[42], Amine[43,45] und Amide[13d,46] (vgl. Abb. 3) untersucht.
Zur Hydroaminomethylierung ungesättigter Alkohole gibt es aber bislang keine systematischen Untersuchungen. So ist bisher nur die Hydroaminomethylierung von Fettalkoholen ausführlicher untersucht worden.[44] Darüber hinaus sind die Umsetzungen eines 1,4-Dienalkohols[46] sowie eines Steroidallylalkohols[47] beschrieben (Abb. 12). Trotz dieser Beispiele ist aber weiterhin unklar, inwieweit die Alkohol- und Amino-Funktionalitäten miteinander wechselwirken oder sogar in Konkurrenz treten können.

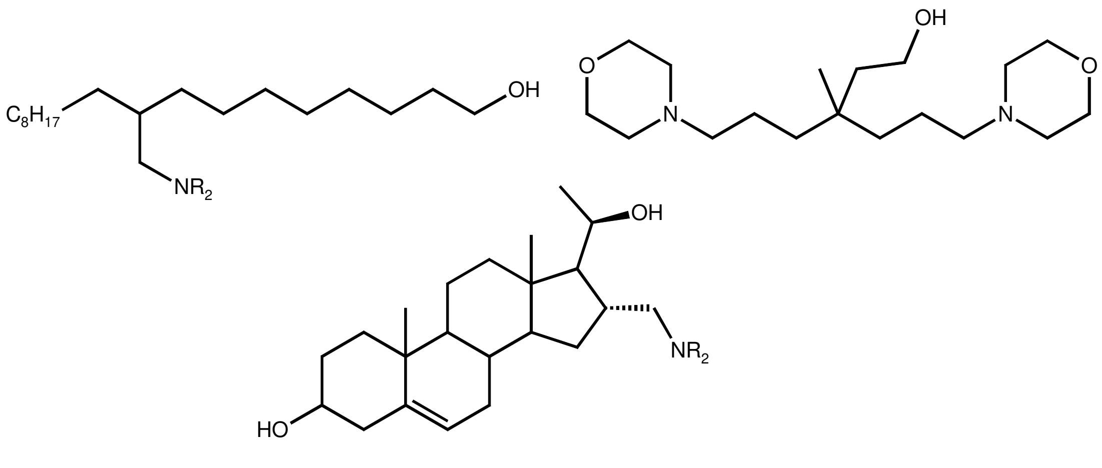


Abb. 12: Hydroaminomethylierungsprodukte ungesättigter Alkohole

Daher werden in dieser Arbeit grundlegende Untersuchungen zur Hydroaminomethylierung von *ortho*-Alkenylphenolen durchgeführt. Neben den Fragen zur Chemoselektivität stehen dabei auch Fragen zur Regiokontrolle im Vordergrund. Während bei den *o*-Allylphenolen primär Lactole als *iso*-Produkte von Interesse sind, sind zur Synthese von pharmakologisch aktiven Aminoalkylphenolen sowie deren Analoga die linearen Produkte von größerer Bedeutung[48]. Daher sollen unterschiedliche Mechanismen zur aktiven Steuerung der Regioselektivität bei der Hydroformylierung und Hydroaminomethylierung an Modellsubstraten getestet werden, so die Verwendung steuernder Liganden oder die Möglichkeiten zur Einführung sterisch oder koordinativ steuernder Substituenten (Abb. 13).[6,4,49]

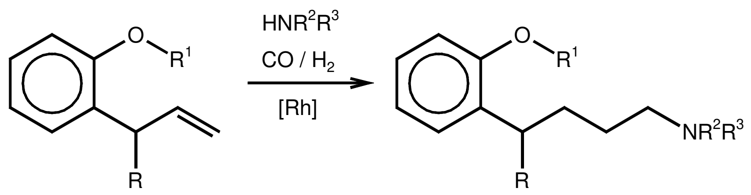


Abb. 13: Konzept zur regioselektiven Hydroaminomethylierung von *o*-Allylphenol

Eine Möglichkeit zur aktiven Steuerung wäre die Einführung einer zweiten koordinierenden Hydroxygruppe in allylischer Position. Basierend auf den Erfahrungen bei der Hydroformylierung aliphatischer Alkendiole (vgl. Abb. 3)[19] soll daher dieses Konzept auf die Umsetzung von *o*-Hydroxyzimtalkoholen angewandt werden. Es wird erwartet, dass die vinylische Doppelbindung dieses Phenols in der *iso*-Position regioselektiv hydroformyliert wird[50], so dass als eine weitere Klasse von benzoanellierten Oxacyclen die Tetrahydrofurobenzofurane, die Bausteine wichtiger Natur- und Wirkstoffe sind[51-56], dargestellt werden könnten (Abb. 14). Somit wird eine möglichst große Bandbreite an Oxoprodukten ausgehend von *ortho*-Allyl- und *ortho*-Vinyl-substituierten Phenolen erschlossen.

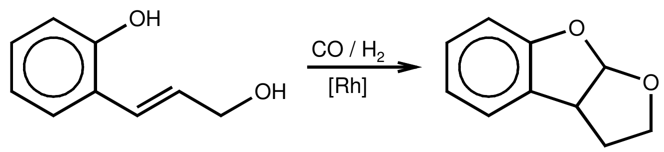


Abb. 14: Konzept zur Synthese von Tetrahydrofurobenzofuranen durch regioselektive Hydroformylierung von *o*-Hydroxyzimtalkoholen

2 Theoretischer Teil

2.1 Hydroformylierung von *o*-Allyl-substituierten Phenolen

2.1.1 Chemo- und Regioselektivität der Hydroformylierung von *o*-Allylphenol

Aus vorhergehenden Untersuchungen im Rahmen der Diplomarbeit ist bekannt, dass bei der Hydroformylierung von *o*-Allylphenol (**1**) mehrere Produkte parallel gebildet werden können (Abb. 15).[32] Während der offenkettige *iso*-Aldehyd **5** sofort zum Hemiacetal **6** cyclisiert, bleibt das lineare Produkt auf der Stufe des Hydroxyaldehyds **2** stehen. Erst bei höheren Reaktionstemperaturen oder durch den Zusatz von Säuren tritt eine Dehydratisierung zu ungesättigten Ethern auf. Der unverzweigte Enolether **4** konnte aber nicht isoliert werden, da er nur im Gleichgewicht mit **2** vorliegt. Bekannt sind dagegen Acetale als Kondensationsprodukte des Hemiacetals **3**.[34] Darüber hinaus erhielten Alper *et al.* bei der Cyclocarbonylierung von **1** das zu **3** analoge Benzoxepinon (s. Abb. 7).[29]

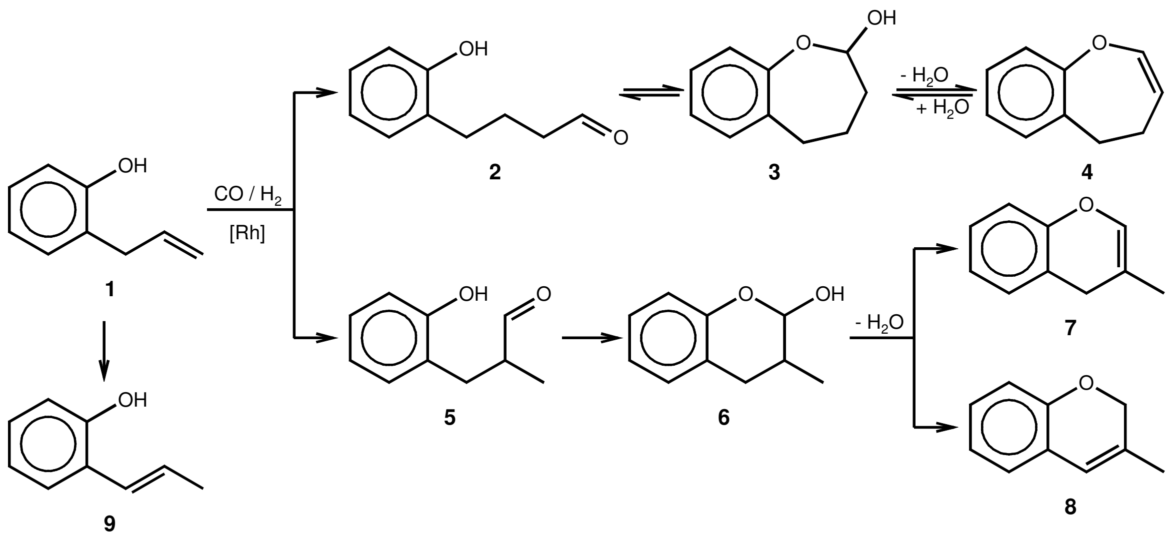
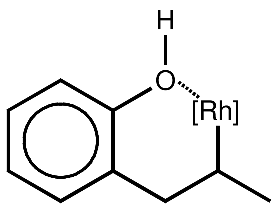


Abb. 15: Produktverteilung bei der Hydroformylierung von *o*-Allylphenol (1)

Bei der Dehydratisierung des Chromanols **6** zum Enolether **7** tritt teilweise eine Doppelbindungsisomerisierung zum Chromen **8** auf. Dieses kann mit der Ausbildung eines konjugierten Systems erklärt werden, allerdings sind solche Umlagerungen bisher noch nicht für Pyrane oder Benzopyrane beschrieben worden, weshalb ein Einfluss des Rhodiums bei der Umlagerung nicht ausgeschlossen werden kann.

Erste Untersuchungen zeigten, dass bei hohen Temperaturen (> 120 °C) der Anteil der Dehydratisierungsprodukte zunimmt, gleichzeitig dabei die Gesamtausbeute an Hydroformylierungsprodukten aber abnimmt. Durch den Zusatz von Säuren wird die Ausbeute deutlich verbessert. Darüber hinaus wird unter diesen Bedingungen eine höhere Selektivität zugunsten des linearen Aldehyds **2** bzw. des Benzoxepins **4** erzielt.[32] Mechanistische Untersuchungen zeigten, dass bei höheren Temperaturen der produkt-bestimmende Schritt, die Hydrometallierung des Alkens, zumindest für das *iso*-Produkt reversibel verläuft[57,58], weshalb generell bei unmodifizierten Rhodiumkatalysatoren eine Zunahme der *n*-Selektivität bei steigender Temperatur beobachtet wird.[4,58d,59]

Neben den Reaktionsbedingungen hat aber auch das Substrat einen Einfluss auf die Regioselektivität der Reaktion. Man kann annehmen, dass bei der Umsetzung von *o*-Allylphenol (**1**) eine intramolekulare Koordinierung des Rhodiums durch die Hydroxy-Gruppe erfolgt.[49,60] Dieses würde eine Bevorzugung des *iso*-Produktes bewirken, da ein sechsgliederiger Metallacyclus **10** anstelle eines siebengliedrigen gebildet würde (Abb. 16). Ähnliche Effekte werden bei der Hydroformylierung von Homoallyl-phosphinen[61], N-Allylacetamid[62] und anderen ungesättigten Aminen und Amiden[6,63] beschrieben. Somit ist aber auch zu erwarten, dass saure oder basische Additive die Koordinierung des Rhodiums durch die Oxo-Funktionalität beeinflussen können. Tatsächlich wurde eine deutliche Veränderung der Regioselektivität der Hydroformylierung von N-Allylacetamid in alkalischer wässriger Lösung beobachtet.[62]



10

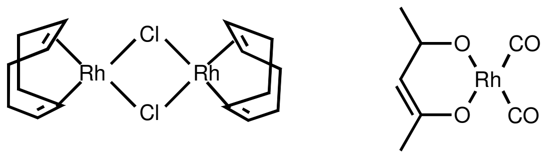
Abb. 16: Intramolekulare Koordinierung des Rhodiums

Ferner kann man die Regioselektivität der Hydroformylierung durch den Zusatz von Phosphin- oder Phosphit-Liganden modifizieren. Vor allem *n*-selektive Reaktionen werden durch verschiedene Liganden ermöglicht.[4,6,9] Daher wird im Folgenden die Hydroformylierung von *o*-Allylphenol (**1**) sowohl unter Zusatz von Säuren und Basen als auch unter Verwendung ein- und zweizähniger Phosphor-Liganden untersucht.

2.1.2 Hydroformylierung von *o*-Allylphenol unter Variation des Katalysatorsystems

2.1.2.1 Hydroformylierung in Gegenwart acider Cokatalysatoren

In Fortführung der Untersuchungen von Kitsos-Rzychon[31] sowie der eigenen Diplomarbeit[32] wird die Hydroformylierung von *o*-Allylphenol unter standardisierten Reaktionsbedingungen (30 bar CO; 20 bar H_2; Dioxan als Lösemittel) durchgeführt (Abb. 18). Dabei wird für Reaktionstemperaturen über 100 °C der Katalysatorvorläufer $[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)[64], für Reaktionen bei Temperaturen unterhalb von 100 °C dagegen der leichter aktivierbare Komplex $Rh(acac)(CO)_2$ (**12**) verwendet (Abb. 17).



11 **12**

Abb. 17: Katalysatorvorläufer $[Rh(cod)Cl]_2$ (11) und $Rh(acac)(CO)_2$ (12)

Sowohl bei 60 °C als auch bei 110 °C wurden nur der lineare Hydroxyaldehyd **2** und das Lactol **6** erhalten (Tabelle 1, Einträge 1 und 2). Bei einer Reaktionstemperatur von 120 °C wurden erstmalig die Dehydratisierungsprodukte **4**, **7** und **8** beobachtet, deren Anteil bei 150 °C weiter zunahm (Einträge 3 und 4). Dabei nahm der Anteil der *iso*-Produkte zu, allerdings betrug die Selektivität der Hydroformylierung nur noch 48 % bei unvollständigem Umsatz**.** Dieses deutet darauf hin, dass bei 150 °C eine Zersetzung des Rhodium-Katalysators eintritt. Durch den Zusatz von Phthalsäure als Cokatalysator kann aber die Aktivität des Katalysators wieder erhöht werden, die Chemoselektivität der Hydroformylierung nahm bei 150 °C auf 74 % zu (Eintrag 5).

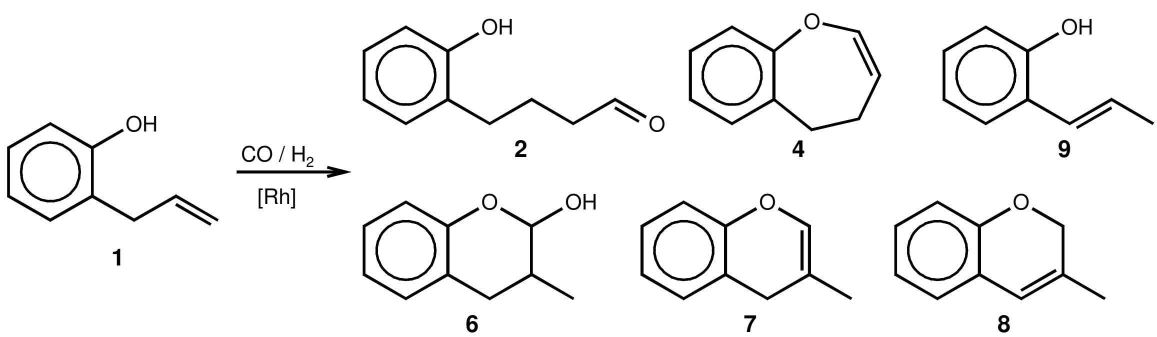


Abb. 18: Hydroformylierung von *o*-Allylphenol (1)

Tabelle 1: Hydroformylierung von *o*-Allylphenol (1)

Vers.	ϑ [°C]	t [h]	Kat.	Zusatz	GC-Anteile [%] 1	2	4	6	7	8	9	*iso* : *n*
[31]	60	20	**12**	---	---	36	---	52	---	---	---	1.4 : 1
[31]	110	20	**11**	---	---	38	---	51	---	---	---	1.3 : 1
[32]	120	20	**11**	---	1	20	11	26	11	4	---	1.3 : 1
[32]	150	20	**11**	---	20	2	16	7	12	11	---	1.7 : 1
[32]	150	20	**11**	Phthalsäure	22	15	23	6	16	14	---	0.9 : 1
V 1	120	65	**11**	PTSA	9	14	15	27	15	6	10	1.7 : 1
V 2	150	65	**11**	PTSA	20	4	16	20	18	18	---	2.8 : 1
V 3	120	65	**11**	Molsieb 3 Å	---	29	---	60	---	2	---	2.1 : 1

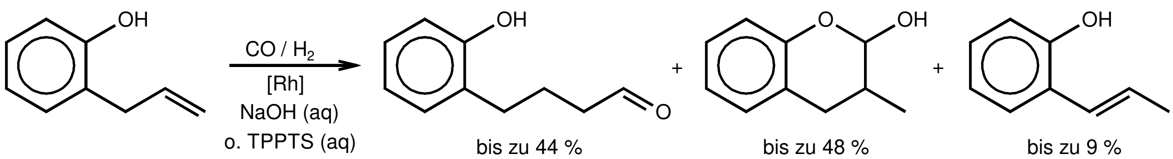
Darüber hinaus nahm der Anteil der unverzweigten Oxoprodukte zu, so dass erstmalig mehr lineare als verzweigte Produkte beobachtet wurden. Dem gegenüber bewirkt die Verwendung von *p*-Toluolsulfonsäure (PTSA) eine höhere *iso*-Selektivität bei der Hydroformylierung von *o*-Allylphenol (**1**), bei 150 °C ist der Anteil der *iso*-Produkte sogar höher als bei 60 °C (V 1 und V 2). Sowohl bei 120 °C als auch bei 150 °C bewirkt die zugesetzte Säure eine höhere Chemoselektivität der Reaktion, allerdings ist auch nach einer Reaktionszeit von drei Tagen der Umsatz unvollständig. Außerdem wird das zum Edukt **1** isomere 2-Propenylphenol (**9**) als Nebenprodukt erhalten.

Gleichzeitig katalysiert die Säure die Dehydratisierung der Halbacetale. So kann man im Vergleich zur schwächeren Säure Phthalsäure mit *p*-Toluolsulfonsäure schon bei 120 °C einen erheblichen Anteil an ungesättigten Ethern erhalten.
Um deren Ausbeute zu erhöhen, wird Molekularsieb (3 Å) als Additiv getestet. Dieses Molsieb hat nicht nur saure Eigenschaften, sondern kann darüber hinaus Wasser an sich binden. Da die Bildung von Enolethern eine Gleichgewichtsreaktion ist, könnte so durch Entfernung des Wassers das Gleichgewicht auf die Seite der ungesättigten Ether verschoben werden. Dieses ist aber nicht der Fall, bei einer Reaktionstemperatur von 120 °C werden Dehydratisierungsprodukte nur in Spuren erhalten (V 3). Allerdings hat der Zusatz des Molsiebes erheblichen Einfluss auf die Chemo- und Regioselektivität der Hydroformylierung. Sowohl die Gesamtausbeute aller Hydroformylierungsprodukte als auch der Anteil des verzweigten Lactols **6** ist deutlich höher als bei den anderen Versuchen bei einer Reaktionstemperatur von 120 °C.

2.1.2.2 Hydroformylierung unter Zusatz wässriger Lösungen

Da der Zusatz von Säuren nur einen geringen Einfluss auf die Regioselektivität, aber einen großen Einfluss auf die Chemoselektivität hatte, wird im Folgenden die Hydroformylierung von *o*-Allylphenol (**1**) bei hohen pH-Werten untersucht.
Es wird beschrieben, dass in zweiphasigen Reaktionssystemen die Hydroformylierung im Basischen sowohl mit höherer Geschwindigkeit als auch mit höherer *n*-Selektivität erfolgt.[62,65] Bei der Hydroformylierung von *o*-Allylphenol (**1**) ist aber zu erwarten, dass die *iso*-Selektivität auch unter basischen Bedingungen erhöht sein sollte, da die in Abb. 16 dargestellte intramolekulare Koordinierung des Rhodiums durch das Phenolat-Anion stärker sein sollte. Des Weiteren sollte auch bei Temperaturerhöhung eine Dehydratisierung des Lactols **6** nicht erfolgen, da Enolether nur säurekatalysiert gebildet werden. Andererseits kann die Chemoselektivität bei zu hohen pH-Werten absinken, da Aldolreaktionen und Hydrierungen der Oxoaldehyde zum Alkohol möglich sind.

So wird bei einer Reaktionstemperatur von 120 °C nach 20 Stunden unter Zusatz von 1 ml einer einmolaren wässrigen Lösung von Natriumhydroxid zwar ein vollständiger Umsatz erzielt, doch beträgt die Selektivität der Hydroformylierung (S_{Hf}) nur 39 %, der Hauptanteil der Produkte besteht aus Höhersiedern, vermutlich höhermolekularen Kondensationsprodukten (V 4).



1 **2** **6** **9**

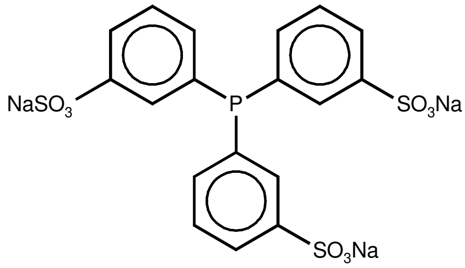
Abb. 19 und Tabelle 2: Hydroformylierung unter Zusatz wässriger Lösungen

Vers.	ϑ [°C]	t [h]	Kat.	Zusatz[1]	GC-Anteile [%] 1	2	6	9	*iso* : *n*	S_{Hf} [%]
V 4	120	20	**11**	NaOH	---	28	11	---	0.4 : 1	39
V 5	80	20	**12**	NaOH	51	6	29	9	4.8 : 1	71
V 6	80	65	**12**	NaOH	---	44	48	4	1.1 : 1	92
V 7	60	65	**12**	NaOH	35	17	39	9	2.3 : 1	86
V 8	120	20	**11**	**13**	---	55	37	---	0.7 : 1	92
V 9	120	20	**11**	**13** + NaOH	---	14	8	43	0.6	22

[1]: jeweils als wässrige Lösung

Verringert man die Reaktionstemperatur auf 80 °C, so sind nach 20 Stunden erst 49 % des *o*-Allylphenols (**1**) umgesetzt (V 5). Die Chemoselektivität nimmt aber auf 71 % zu, neben dem linearen Hydroxyaldehyd **2** und dem verzweigten Lactol **6** wird nur noch das isomerisierte *trans*-Olefin **9** beobachtet (Abb. 19). Interessant ist dabei die hohe *iso*-Selektivität der Hydroformylierung. Wird dagegen die Reaktionszeit auf 65 Stunden verlängert, so nimmt die Chemoselektivität weiter zu. Die Regioselektivität nimmt aber auf Werte ab, wie sie auch mit unmodifizierten Katalysatoren erzielt werden können (V 6).
Ähnliches wird bei weiterer Reduzierung der Reaktionstemperatur beobachtet: Auch nach drei Tagen ist noch kein vollständiger Umsatz erreicht, dafür wird aber bei zufriedenstellender Chemoselektivität ein *iso*:*n*-Verhältnis von 2.3:1 erreicht (V 7).
Somit wird tatsächlich eine höhere *iso*-Selektivität bei Verwendung von basischen Additiven beobachtet, wobei dieser Effekt nur bei unvollständigem Umsatz auftritt. Da die Kinetik der Hydroformylierung noch nicht hinreichend aufgeklärt ist, kann nur vermutet werden, dass bei längerer Reaktionszeit eine Äquilibrierung der beiden Hydroformylierungsprodukte auftritt.[57]

Da die Base als wässrige Lösung zugesetzt und dabei die gute Löslichkeit des Wassers in Dioxan ausgenutzt wird, erscheint es sinnvoll, die Reaktion auch in einem zweiphasigen wässrigen System zu untersuchen.[4,9,66]
Die Zweiphasenkatalyse wurde entwickelt, um sowohl die Vorteile der homogenen Katalyse als auch die der heterogenen Katalyse zu nutzen, und so umweltfreundlichere und wirtschaftlichere Verfahren zu ermöglichen.[4] Dadurch, dass der Katalysator in der wässrigen Phase, Ausgangsverbindungen und Produkte aber in der organischen Phase gelöst sind, kann der Katalysator einfacher von den Produkten abgetrennt werden.[2a,67] Gleichzeitig wird aber eine homogene Katalyse weiterhin ermöglicht, indem die Reaktion an der Phasengrenzschicht bzw. mit dem in der wässrigen Phase löslichen Anteil des Eduktes erfolgt. Das bekannteste Beispiel für solche zweiphasigen Synthesen ist das Ruhrchemie-Rhône Poulenc-Verfahren zu Hydroformylierung von Propen.[68]
In diesem Prozess wird das gebildete Butanal als organisches Lösungsmittel verwendet. Um den Rhodiumkatalysator in die wässrige Phase zu überführen wird als Katalysatorligand das wasserlösliche TPPTS (Tri(*m*-sulfonyl)-triphenylphosphin, Trinatriumsalz) (**13**) verwendet (Abb. 20).[69]



13

Abb. 20: Ligand TPPTS (13) für zweiphasige Hydroformylierungen

Bei Zusatz von sechs Äquivalenten TPPTS (**13**) gelingt die Hydroformylierung von *o*-Allylphenol (**1**) im Zweiphasensystem Toluol/Wasser in sehr guter Ausbeute (V 8). Die Chemoselektivität beträgt nach einer Reaktionszeit von 20 Stunden bei vollständigem Umsatz 92 %. Das Verhältnis der beiden regioisomeren Produkte beträgt *iso*:*n* = 0.7:1, die höhere Selektivität zugunsten des linearen Produktes beruht auf der Anwesenheit des Phosphin-Liganden.

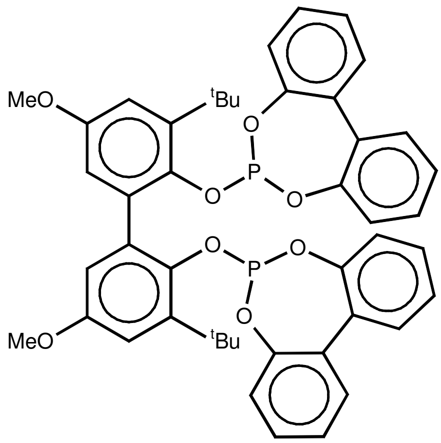
Fügt man zu diesem System Natronlauge hinzu, so wird weiterhin eine hohe *n*-Selektivität beobachtet, allerdings beträgt die Chemoselektivität der Hydroformylierung nur noch 22 %, das isomere Olefin **9** ist sogar das Hauptprodukt bei dieser Umsetzung (V 9).

Das Zweiphasensystem Toluol/Wasser ist somit ein geeignetes Medium für die Hydroformylierung von *o*-Allylphenol (**1**) und bietet sich vor allem für die selektive Synthese von 4-(2-Hydroxyphenyl)-butanal (**2**) an. Für eine Synthese von 3-Methyl-chroman-2-ol (**6**) ist dieses System dagegen weniger gut anwendbar.

2.1.2.3 Hydroformylierung in Gegenwart von Phosphin- und Phosphit-Liganden

Seit Wilkinsons grundlegenden Untersuchungen über mit Triphenylphosphin modifizierte Rhodiumkatalysatoren[70] wurden verschiedene mono- und bidentate Phosphor-Liganden in der Hydroformylierung eingesetzt.[4] Durch diese Katalysatorsysteme gelang es, die Hydroformylierung unter milderen Bedingungen und somit selektiver als mit den vorher verwendeten Cobaltkatalysatoren durchzuführen. So ist es bei Verwendung von Triphenylphosphin möglich, sowohl die Hydrierung als auch die Isomerisierung des Olefins beinahe komplett zu unterdrücken.

Darüber hinaus ermöglichen die Phosphin- und Phosphit-Liganden Umsetzungen mit hoher Regio- und Stereoselektivität. Generell wird ein höherer Anteil an linearen Oxoaldehyden mit Phosphor-modifizierten Rhodiumkatalysatoren erreicht.[71] Besonders wirkungsvoll erwiesen sich bidentate Liganden.[4] Zu den am besten untersuchten Liganden zählt das von Union Carbide eingeführte Diphosphit BIPHEPHOS (**14**)[72], mit dem *n*:*iso*-Verhältnisse >40:1 unter besonders milden Bedingungen (60 °C, 20 bar Synthesegas[21,46]) erreicht werden können (Abb. 21).[73]



14

Abb. 21: Bidentater Ligand BIPHEPHOS (14)

Die Hydroformylierung von *o*-Allylphenol (**1**) mit dem Katalysatorsystem $[Rh(cod)Cl]_2/PPh_3$ verläuft erwartungsgemäß mit hoher Chemoselektivität (Abb. 22). Während bei 120 °C ausschließlich die beiden Produkte **2** und **6** erhalten werden (V 10), nimmt der Anteil der ungesättigten Ether **4** und **8** bei einer Reaktionstemperatur von 150 °C nur sehr wenig zu, allerdings ohne Verringerung der Chemoselektivität der Hydroformylierung (V 11).

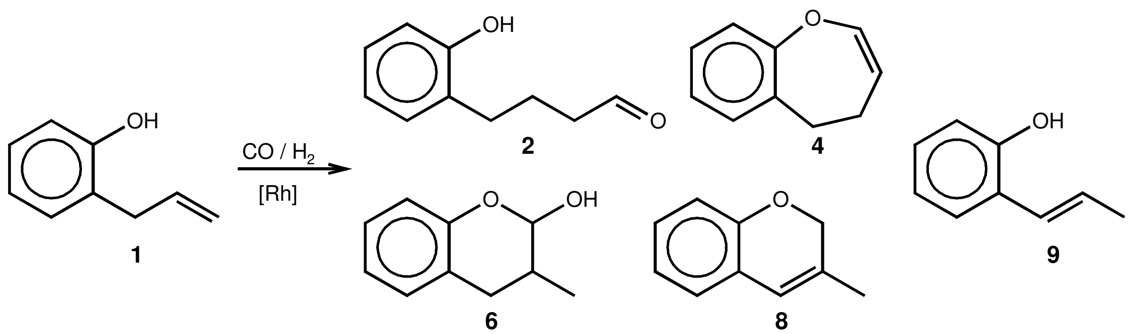


Abb. 22: Hydroformylierung in Gegenwart von Phosphor-Liganden

Tabelle 3: Hydroformylierung in Gegenwart von Phosphor-Liganden

Vers.	ϑ [°C]	t [h]	p_{CO} [bar]	p_{H_2} [bar]	Katalysatorsystem	GC-Anteile [%] **2**	**4**	**6**	**8**	**9**	*n* : *iso*
V 10	120	20	30	20	**11** + 8 PPh_3	47	---	38	< 1	< 1	1.2 : 1
V 11	150	20	30	20	**11** + 8 PPh_3	47	2	33	1	2	1.4 : 1
V 12	120	20	30	20	**11** + 8 $P(OPh)_3$	43	---	38	---	---	1.1 : 1
V 13	120	20	30	20	**11** + 8 PBu_3	54	---	42	---	---	1.3 : 1
V 14	60	20	15	10	**12** + 4 **14**	92	---	3	---	4	31 : 1
V 15	60[1]	20	15	10	**12** + 4 **14**	76	---	9	6	---	5.1 : 1
V 16	60	45	15	10	**12** + 4 **14**[2]	69	---	21	---	---	3.3 : 1

[1] anschließend 65 h bei 120 °C.

[2] zusätzlich 10 Äquiv. PTSA.

Auch Triphenylphosphit und Tributylphosphin sind geeignete Liganden für die Umsetzung von *o*-Allylphenol (**1**). Mit beiden Liganden werden bei einer Reaktionstemperatur von 120 °C ebenfalls nur zwei Produkte erhalten (V12, V 13). Mit Triphenylphosphit sinkt im Vergleich zu Triphenylphosphin die Chemoselektivität von 85 % auf 81 %, mit Tributylphosphin nimmt dagegen die Selektivität auf 96 % zu. Die Regioselektivität wird durch die monodentaten Liganden wenig beeinflusst, das *n*:*iso*-Verhält variiert zwischen 1.1:1 und 1.3:1, insgesamt ist also die Selektivität zugunsten des linearen Aldehyds **2** eher gering.

Dagegen wird der Hydroxyaldehyd **2** unter Verwendung von BIPHEPHOS (**14**) in 92 %iger Ausbeute erhalten (V 14, Abb. 23). BIPHEPHOS ist somit sehr gut geeignet zur selektiven Synthese von 4-(2-Hydroxyphenyl)-butanal (**2**).

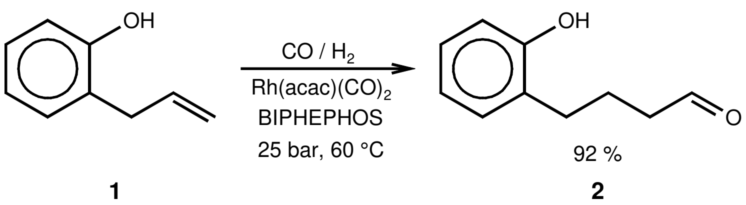


Abb. 23: Regioselektive Hydroformylierung von *o*-Allylphenol (1)

Durch Modifizierung der Reaktionsbedingungen wird abschließend untersucht, ob die hohe Regioselektivität auch bei Erhöhung der Reaktionstemperatur und in Gegenwart von Säuren erreicht werden kann. Beides soll dazu dienen, den unter normalen Reaktionsbedingungen erhaltenen Anteil des Enolethers **4** zu erhöhen. Darüber hinaus ist eine Erhöhung der Reaktionstemperatur nach erfolgter regioselektiver Hydroformylierung wichtig für eine mögliche Hydroaminomethylierung des *o*-Allylphenols (vgl. Kap. 2.2). Daher wird das Reaktionsgemisch zunächst 20 Stunden bei 60 °C umgesetzt und danach weitere 65 Stunden bei 120 °C unter Hydroformylierungsbedingungen gerührt (V 15). Dieses führt allerdings nicht zu einer Cyclisierung des linearen Hydroxyaldehyds **2**, sondern statt dessen zu einem höheren Anteil der *iso*-Produkte **6** und **8**. Das *n*:*iso*-Verhältnis sinkt auf nur noch 5.1:1, was einen Hinweis auf einen reversiblen Mechanismus der Hydroformylierung liefert, da offensichtlich eine Umwandlung des linearen Produktes zu den *iso*-Produkten bei der höheren Temperatur erfolgt.

Auch die Verwendung von *p*-Toluolsulfonsäure als Cokatalysator bei der Hydroformylierung mit BIPHEPHOS führt nicht zur Bildung des Enolethers **4**. Es werden nur der lineare Aldehyd **2** und das Lactol **6** mit einem *n*:*iso*-Verhältnis von nur noch 3.3:1 gebildet. In der Literatur sind mehrere Beispiele für die Verwendung von *p*-Toluolsulfonsäure als saurer Cokatalysator für Folgereaktionen selektiv gebildeter *n*-Aldehyde beschrieben. Insofern kann nicht erklärt werden, wieso in diesem Fall die steuernde Wirkung des Liganden BIPHEPHOS durch die Säure aufgehoben wird.

2.1.2.4 Fazit zur Hydroformylierung von *o*-Allylphenol

Die Hydroformylierung von *o*-Allylphenol (**1**) führt unter milden Bedingungen zu nur zwei Produkten, dem linearen Hydroxyaldehyd **2** und dem Chromanol **6**. Die Folgereaktion dieser Produkte zu Benzoxepinen bzw. Chromenen gelingt unter Verwendung von Säuren als Cokatalysator, wobei die Dehydratisierung nicht vollständig erfolgt und daher bis zu sechs Produkte gleichzeitig beobachtet werden können. Dabei erhöht der Zusatz von Säuren die Chemoselektivität der Hydroformylierung, bei hohen Reaktionstemperaturen erfolgt die Umsetzung selektiver als ohne diese Cokatalysatoren.

Der Zusatz von Basen ist dagegen vor allem bei niedrigen Reaktionstemperaturen sinnvoll. Wird die Hydroformylierung frühzeitig abgebrochen, so kann das heterocyclische Produkt **6** mit guter Selektivität gewonnen werden.

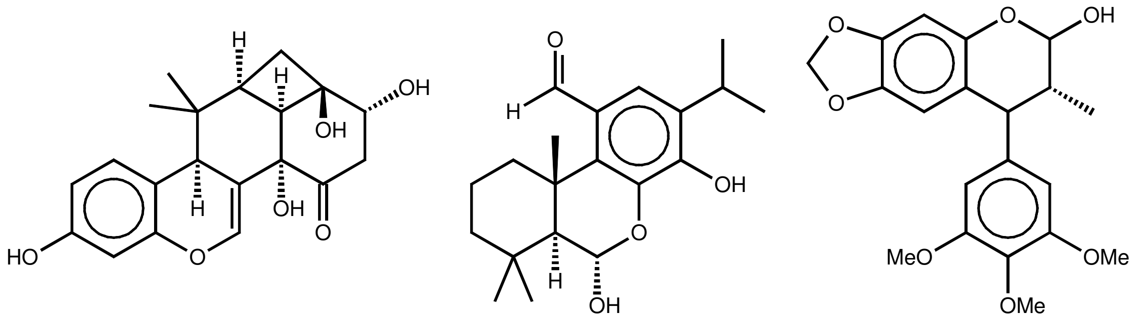
Aus verfahrenstechnischer Sicht ist die Umsetzung von *o*-Allylphenol (**1**) im Zweiphasensystem Toluol/Wasser mit dem Katalysatorsystem $[Rh(cod)Cl]_2$/TPPTS von Bedeutung. Die Reaktion erfolgt mit hoher Ausbeute und übertrifft dabei sowohl in der Chemo- als auch in der Regioselektivität das homogene System $[Rh(cod)Cl]_2/PPh_3$. Wie erwartet wird bevorzugt der lineare Aldehyd **2** gebildet. Eine vollständig regioselektive Synthese dieses Aldehyds gelingt unter Verwendung des Liganden BIPHEPHOS.

Während die Darstellung der aus synthetischer Sicht interessanteren Heterocyclen also nur mit zufriedenstellender Ausbeute möglich ist, kann der lineare Oxoaldehyd in hervorragenden Ausbeuten erzielt werden. Dieser ist ein interessantes Intermediat für weitere Transformationen wie die Synthese von Benzoxocinen (s. Abb. 9).

2.1.3 Synthese und Hydroformylierung substituierter *o*-Allylphenole

2.1.3.1 Allgemeines

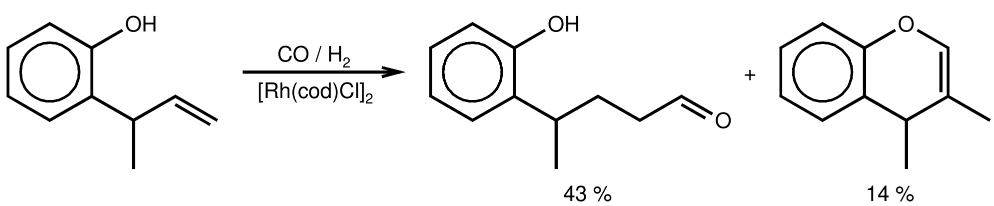
Die bei der Hydroformylierung von *o*-Allylphenol (**1**) erhaltenen Produkte stellen Strukturelemente von pharmakologisch interessanten Verbindungen dar. Insbesondere das Chromanol **6** und die Chromene **7** und **8** sind als Bausteine in Naturstoffen vorhanden.[33,74,75] Dazu zählen das Östrogen Miroestrol[76] (**15**), das Diterpen **16**[77] und der Anti-Tumor-Wirkstoff **17**[78] (Abb. 24).



15 **16** **17**

Abb. 24: Natur- und Wirkstoffe mit Chromen- und Chromanol-Struktureinheiten

Daher ist es von Interesse, Allylphenole mit Substituenten am aromatischen Ring und in der allylischen Position einzuführen. Im Rahmen der Diplomarbeit wurde der Einfluss von Methylsubstituenten in der Allylgruppe auf die Regioselektivität der Hydroformylierung von *o*-Allylphenolen untersucht.[32] Dabei wurde bei der Umsetzung des α-substituierten Allylphenols **18** zu 14 % 3,4-Dimethyl-4*H*-chromen (**20**) erhalten (Abb. 25). Die Cyclocarbonylierung von **18** sowie die Hydroformylierung eines *α,α*-disubstituierten Allylphenols verliefen dagegen mit vollständiger *n*-Selektivität (s. Abb. 7).[29a]



18 **19** **20**

Abb. 25: Hydroformylierung von 3-(2-Hydroxyphenyl)-1-buten (18)[32]

2.1.3.2 Darstellung und Umsetzung substituierter *o*-Allylphenole

Die Synthese der *o*-Allylphenole erfolgt zweistufig ausgehend von den substituierten Phenolen **21**. Im ersten Reaktionsschritt werden die Phenole **21** mit den jeweiligen Allylhalogeniden **22** in einer Williamson'schen Ethersynthese zu den Allylphenylethern **23** umgesetzt.[79] Die verwendeten Phenole sind so acide, dass die Umsetzung unter milden Bedingungen mit Kaliumcarbonat als Base erfolgen kann. Anschließend werden die Ether drei Tage in *p*-Cymol unter Rückfluss gerührt, währenddessen sie unter vergleichsweise milden Bedingungen in einer Claisen-Umlagerung vollständig zum jeweiligen *o*-Allylphenol **24** abreagieren (Abb. 26). Um die Bildung regioisomerer Allylphenole zu unterdrücken werden nur *para*-substituierte Phenole verwendet. Die Ausbeute der Allylphenole beträgt über beide Stufen 28 % bis 75 %, wobei die geringe Ausbeute an 3-Allyl-4-hydroxybenzoesäuremethylester (**24d**) auf die Reaktivität der Esterfunktion zurückgeführt werden kann (V 17-V 20).

Neben den in der Allylgruppe unsubstituierten Phenolen **24a-d** werden auch die α-Methallyl-substituierte Phenole **24e** und **18** synthetisiert (V 21, V 22). Allerdings ist das dafür verwendete Crotylchlorid (**22b**) weniger reaktiv als Allylbromid (**22a**), weshalb die Gesamtausbeute für 2-(1-Methyallyl)-phenol (**18**) bis auf 32 % absinkt.

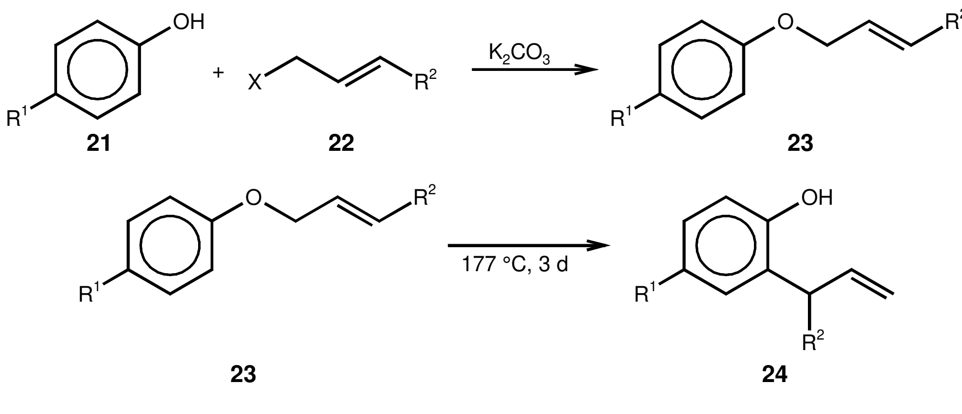
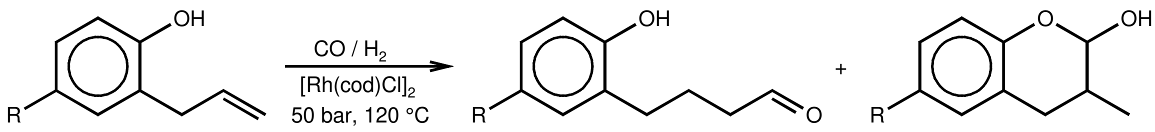


Abb. 26 und Tabelle 4: Synthese der *para*-substituierten *o*-Allylphenole

Vers.	Phenol	R^1	Halogenid	R^2	X	Ether	Ausb. [%]	Produkt	Ausb. [%]
V 17	**21a**	Me	**22a**	H	Br	**23a**	71	**24a**	75
V 18	**21b**	Br	**22a**	H	Br	**23b**	82	**24b**	92
V 19	**21c**	MeO	**22a**	H	Br	**23c**	81	**24c**	75
V 20	**21d**	CO_2Me	**22a**	H	Br	**23d**	67	**24d**	42
V 21	**21a**	Me	**22b**	Me	Cl	**23e**	67	**24e**	84
V 22	**21e**	H	**22b**	Me	Cl	**23f**	60	**18**	53

Die Hydroformylierung der *para*-substituierten Allylphenole **24a-d** führt bei einer Reaktionstemperatur von 120 °C bei allen untersuchten Phenolen zu den erwarteten Produkten. Es werden jeweils nur die Hydroxyaldehyde **25** und die Lactole **26** erhalten, Dehydratisierungsprodukte werden nicht beobachtet (Abb. 27). In keinem Versuchen wird eine Diasteroselektivität bei der Lactolisierung beobachtet.

Mit Ausnahme des *p*-Methoxy-substituierten Allylphenols **24c** verlaufen die Hydroformylierungsreaktionen mit einer höheren Chemoselektivität als bei dem unsubstituierten *o*-Allylphenol ab (vgl. Tabelle 1). Interessanterweise wird bei der Hydroformylierung von 3-Allyl-4-hydroxybenzoesäuremethylester (**24d**) das Chromanol **26d** mit einer deutlich höheren Regioselektivität gebildet (V 26). Während bei den anderen Versuchen das *iso*:*n*-Verhältnis annähernd 1:1 beträgt, wird das Chromanol **26d** mit einer Selektivität von 71 % erhalten.



24a-d **25a-d** **26a-d**

Abb. 27 und Tabelle 5: Hydroformylierung der *para*-substituierten Allylphenole

Vers.	Phenol	R	t	GC-Anteile [%][1]				
			[h]	Aldehyd		Lactol		*iso* : *n*
V 23	**24a**	Me	20	**25a**	38 (22)	**26a**	45 (35)	1.2 : 1
V 24	**24b**	Br	20	**25b**	47 (37)	**26b**	53 (45)	1.1 : 1
V 25	**24c**	MeO	45	**25c**	21 (10)	**26c**	27 (12)	1.3 : 1
V 26	**24d**	CO_2Me	20	**25d**	29	**26d**	71	2.4 : 1

[1] isolierte Ausbeuten in ( ).

Vor allem die Produkte der Umsetzung des *para*-Brom- und *para*-Methoxycarbonyl-substituierten Allylphenols stellen interessante Intermediate für nachfolgende Transformationen dar. So können durch Metallierung des Arylbromids Elektrophile eingeführt werden. Mit der Estergruppe in den Hydroformylierungsprodukten **25d** und **26d** steht eine weitere funktionelle Gruppe für C,C-Verknüpfungen, wie zum Beispiel Grignard-Reaktionen, zur Verfügung.

Die Hydroformylierung von 3-(2-Hydroxy-4-methylphenyl)-1-buten (**24e**) führt im Gegensatz zum unsubstituierten α-Methallylphenol **18** nur zum linearen Produkt **27**, welches in guter Ausbeute erhalten wird (V 27, Abb. 28).

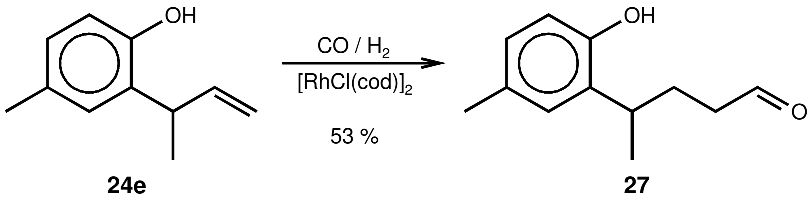


Abb. 28: Hydroformylierung von 3-(2-Hydroxy-4-methylphenyl)-1-buten (24e)

2.1.3.3 Darstellung und Umsetzung von 1-Allyl-2-naphthol

Als ein weiteres ringsubstituiertes Allylphenol wird 1-Allyl-2-naphthol (**30**) in einer zweistufigen Synthese ausgehend von 2-Naphthol (**28**) mit einer Gesamtausbeute von 66 % dargestellt. Die Claisen-Umlagerung von 2-Allyloxynaphthalin (**29**) verläuft regioselektiv zum gewünschten Produkt (V 28, Abb. 29).[80,81]

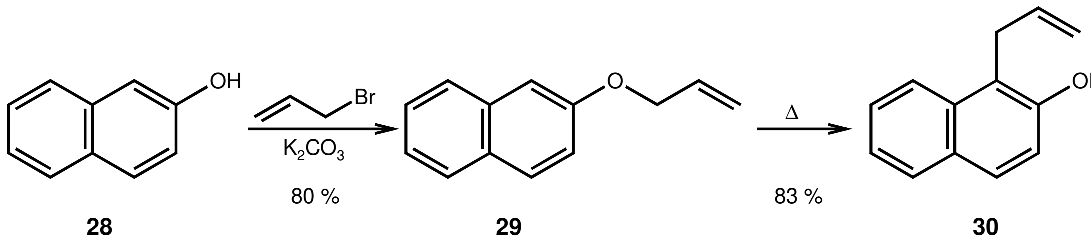


Abb. 29: Synthese von 1-Allyl-2-naphthol (30)

Wie schon bei den anderen Allylphenolen führt auch die Hydroformylierung von 1-Allyl-2-naphthol (**30**) unter den Standardbedingungen zu nur zwei Produkten (Abb. 30). Bei unvollständigem Umsatz beträgt die Chemoselektivität 84 % und das *iso*:*n*-Verhältnis 1.1:1 (V 29), somit ist die Hydroformylierung des Allylnaphthols **30** mit den Reaktionen der anderen Allylphenole vergleichbar. Das tricyclische Produkt 2-Methyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]chroman-3-ol (**32**) wird als Gemisch zweier Diastereomere im Verhältnis 1.1:1 erhalten.

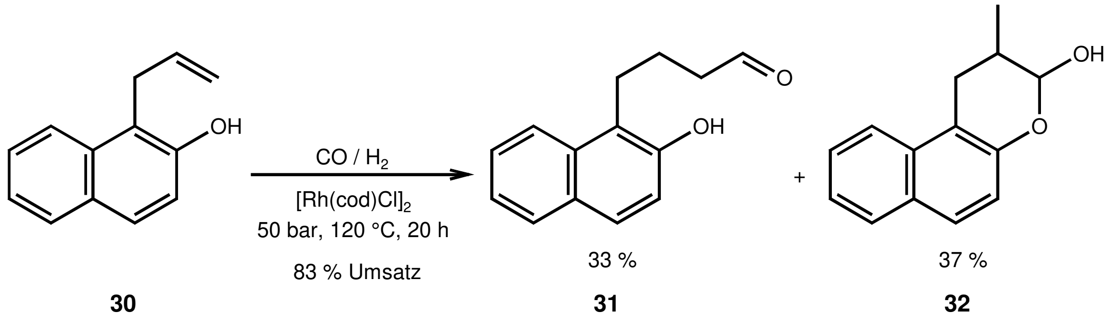


Abb. 30: Hydroformylierung von 1-Allyl-2-naphthol (30)

2.1.3.4 Darstellung und Umsetzung von Cycloalkenyl-substituierten Phenolen

2.1.3.4.1 Allgemeines

Um die Tandem-Hydroformylierung-Hemiacetalisierung als eine wirkungsvolle Methode zur Synthese von Wirkstoffanaloga weiter zu entwickeln, ist es essentiell, die Allylphenole so zu modifizieren, dass polycyclische Produkte erhalten werden können.

So erfolgte die Synthese des Analogons **33** von Miroestrol (**15**) durch Oxidation des Diols **34**, welches über eine mehrstufige Ringanellierungs- und Ringöffnungsstrategie aufgebaut wurde (Abb. 31).[75]

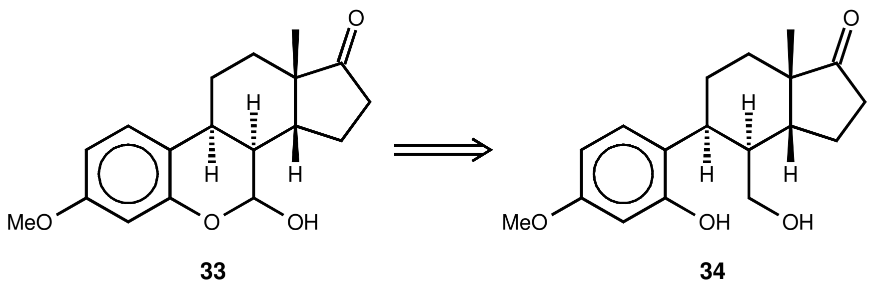
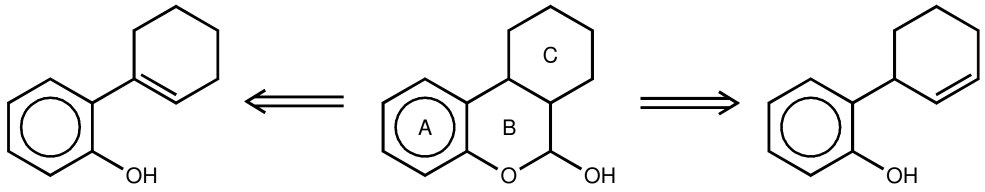


Abb. 31: Retrosynthetische Zerlegung des Miroestrol-Analogons 33

Die in dem Intermediat **34** für den Ringschluss verwendete Hydroxymethyl-Gruppe könnte aber auch durch eine Hydroformylierung am Indenon-Substituenten eingeführt werden. Vereinfacht man das Zielmolekül auf das ABC-Ringfragment, so kann der Tricyclus **36** auf ein Cyclohexenyl-substituiertes Phenol zurückgeführt werden (Abb. 32). Dabei sollten sowohl 2-Cyclohex-1-enylphenol (**35**) mit einer vinylischen Doppelbindung als auch 2-Cyclohex-2-enylphenol (**37**) verwendet werden können.



35 36 37

Abb. 32: Retrosynthetische Analyse des Tricyclus 36

Es muss aber berücksichtigt werden, dass die Cycloalkenyl-substituierten Phenole ein anderes Reaktionsverhalten zeigen können als die bisher betrachteten Allylphenole. Dadurch, dass anstatt terminaler Doppelbindungen 1,2-disubstituierte bzw. trisubstituierte Doppelbindungen vorliegen, ergeben sich Unterschiede in der Reaktivität und Regioselektivität.[6] Im Allgemeinen nimmt die Reaktivität mit steigendem Substitutionsgrad der Doppelbindung ab, das heißt, dass terminale Alkene die höchste, tetrasubstituierte Alkene dagegen die geringste Aktivität besitzen.[82] Darüber hinaus sind cyclische Alkene weniger reaktiv als acyclische.

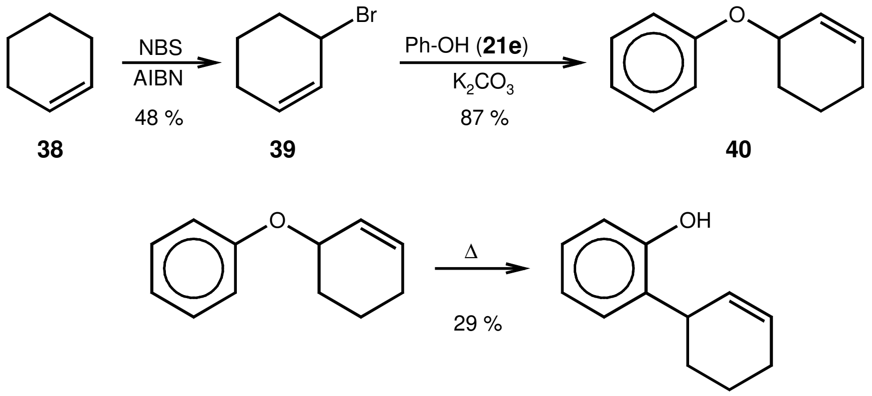
Somit nimmt die Reaktivität des 1,2-disubstituierten Cyclohexens **37** im Vergleich zu den Allylphenolen deutlich ab, ist aber noch höher als beim trisubstituierten Cyclohexen **35**. Allerdings wird das Cyclohexen **35** regioselektiv in der β-Postition hydroformyliert, während bei der allylischen Doppelbindung in **37** zwei regioisomere Produkte zu erwarten sind.[83]

Trotzdem werden aufgrund der höheren Reaktivität und ihrer leichteren Zugänglichkeit für die folgenden Untersuchungen Systeme mit allylischer Doppelbindung betrachtet.

2.1.3.4.2 Synthese der Cycloalkenylphenole

Die Synthese von 2-Cyclohex-2-enylphenol (**37**) erfolgt analog zur Darstellung der acyclischen Allylphenole über eine Ethersynthese gefolgt von einer Claisen-Umlagerung. Das dafür benötigte 3-Bromcyclohexen (**39**) wird durch allylische Bromierung von Cyclohexen (**38**) in 48 %iger Ausbeute hergestellt (Abb. 33).[84]

Die Synthese des Ethers **40** verläuft in guter Ausbeute. Dagegen werden aber auch nach einer Reaktionszeit von fünf Tagen nur 29 % des Allylphenols **37** erhalten (V 30-V 32).



38 39 40

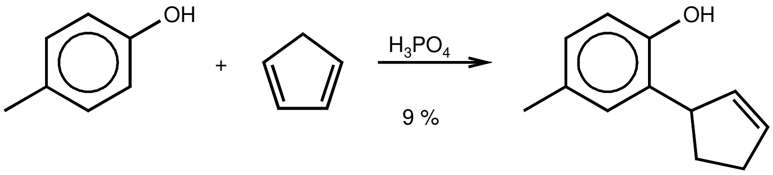
40 37

Abb. 33: Synthese von 2-Cyclohex-2-enylphenol (37)

Während die Darstellung des Cyclehexenyl-substituierten Phenols **37** in der Literatur ausführlich beschrieben ist, sind analoge Synthesen von Cycloalkenylphenolen mit anderen Ringgrößen schwieriger durchführbar. Sowohl die Darstellung der benötigten allylischen Halogenide als auch die Claisen-Umlagerung der Cycloalkenylphenylether verläuft in geringen Ausbeuten und teilweise sehr unselektiv. So ist eine analoge Bromierung von Cyclopenten aufgrund des geringen Siedepunkts des Alkens nicht möglich. Beschrieben sind dagegen palladiumkatalysierte Umsetzungen von *o*-Iodphenol mit verschiedenen Cycloalkenen[85], doch wird hier aufgrund der geringen Selektivitäten dieser Heck-Reaktionen mit freien Phenolen und den teuren iodierten Ausgangsverbindungen auf diese Darstellungsmethode verzichtet.

Statt dessen wird zur Synthese eines Cyclopentenyl-substituierten Phenols eine Synthestrategie über eine Friedel-Crafts-Alkylierung gewählt. In der Literatur ist die säurekatalysierte Umsetzung von Phenol mit Cyclopentadien (**41**) beschrieben, wobei das *para*-substituierte Phenol bevorzugt gebildet wird.[86,87] Um dieses Produkt zu unterdrücken wird daher *p*-Kresol (**21a**) als Alkohol ausgewählt.

Trotzdem wird bei der Umsetzung von frisch destilliertem Cyclopentadien (**41**) mit *p*-Kresol (**21a**) unter Zusatz von konz. Phosphorsäure das gewünschte Produkt 2-Cyclopent-2-enyl-4-methylphenol (**42**) nur in einer Ausbeute von 9 % erhalten. In der Literaturvorschrift wurde ein zehnfacher Überschuss von *p*-Kresol (**21a**) verwendet[87], wohingegen bei der durchgeführten Synthese äquimolare Mengen an Phenol und Cyclopentadien (**41**) verwendet werden (V 33, Abb. 34).

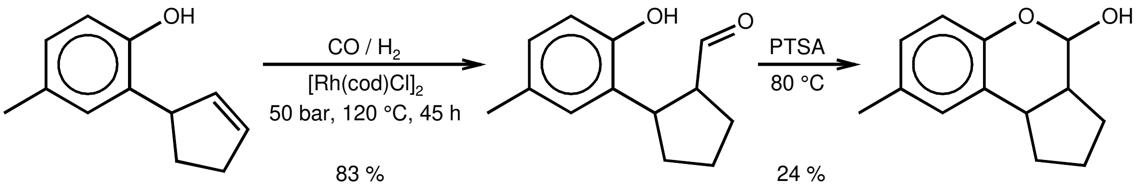


21a **41** **42**

Abb. 34: Synthese von 2-Cyclopent-2-enyl-4-methylphenol (42)

2.1.3.4.3 Hydroformylierung der Cycloalkenylphenole

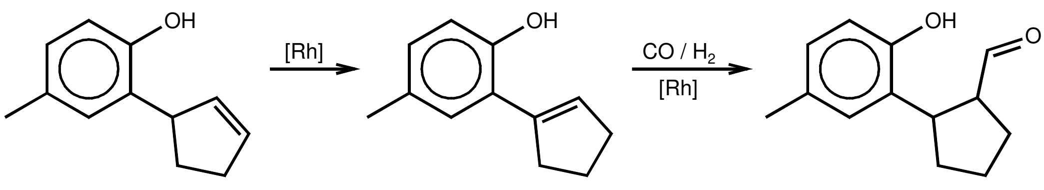
Die Hydroformylierung von 2-Cyclopent-2-enyl-4-methylphenol (**42**) führt zu einem einzigen Produkt, dem „*iso*"-Produkt 2-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-cyclopentan-carbaldehyd (**43**), das als ein 1:1 Gemisch der beiden Diastereomere in 83 %iger Ausbeute erhalten wird (V 34, Abb. 35).



42 **43** **44**

Abb. 35: Umsetzung von 2-Cyclopent-2-enyl-4-methylphenol (42)

Somit wird bei der Umsetzung des Phenols **42** unerwarteterweise eine Regioselektivität zu nur einem Produkt erreicht. Diese Regioselektivität kann aber damit erklärt werden, dass eine rhodiumkatalysierte Isomerisierung der Hydroformylierung vorgelagert ist. Wird das konjugierte System **45** gebildet, so kann, wie bereits oben erläutert, nur das Produkt **43** gebildet werden (Abb. 36).



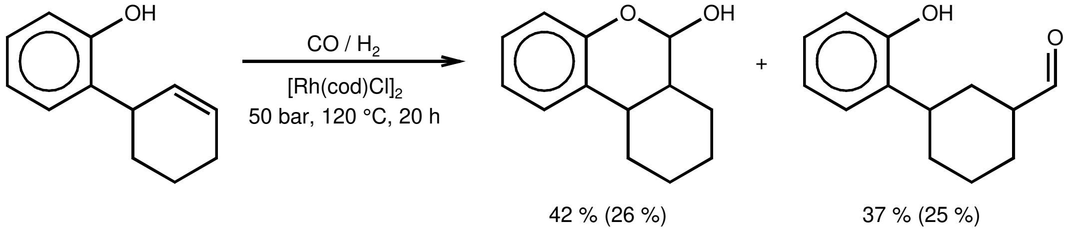
42 **45** **43**

Abb. 36: Möglicher Reaktionsweg zur regioselektiven Bildung von 43

In der Literatur sind bisher nur palladiumkatalysierte Umlagerungen von Cyclopentenyl-phenolen beschrieben.[86-88] Da es aber Beispiele für isomerisierende Hydroformylierungen unter Verwendung von Rhodiumkatalysatoren gibt[6,89], erscheint es plausibel, dass die Umlagerung des Cyclopentenylsystems ebenfalls rhodiumkatalysiert erfolgen kann.
Unklar ist dagegen, weshalb der Oxoaldehyd **43** nicht die Folgereaktion mit der phenolischen Hydroxygruppe zum Halbacetal eingeht. Ein Erklärungsansatz könnten aber konformative Hinderungen sein. Cyclopentane liegen für gewöhnlich in der Briefumschlag- oder Envelope-Konformation vor. In dieser sind benachbarte Substituenten stärker voneinander verdreht als in der von Cyclehexanen bekannten Sessel-Konformation, woraus eine konformative Spannung resultiert. Darüber hinaus führt das Molekül eine Pseudorotation durch. Eventuell verhindert dieses eine Wechselwirkung der Aldehydfunktionalität mit der Hydroxygruppe des Arylsubstituenten.

Um eine Cyclisierung des Oxoaldehyds **43** zu ermöglichen, wird das Rohprodukt der Hydroformylierung nachträglich mit *p*-Toluolsulfonsäure in abs. Dioxan bei einer Temperatur von 80 °C umgesetzt (V 35, Abb. 35). Man erhält ein Reaktionsgemisch, aus dem mit einer Ausbeute von 24 % 8-Methyl-1,2,3,3a,4,9b-hexahydrocyclopenta[*c*]-chroman-4-ol (**44**) sowie mit einer Ausbeute von 29 % nicht umgesetzter Aldehyd **43** isoliert werden können. Der Tricyclus wird als ein Gemisch von drei Diastereomeren im Verhältnis 1:2.5:3.5 erhalten.

Dem gegenüber erhält man bei der Hydroformylierung von 2-Cyclohex-2-enylphenol (**37**) ein Gemisch des linearen Aldehyds und des verzweigten Lactols. Bei einer Gesamtausbeute von 79 % beträgt das Verhältnis des erwünschten 6a,7,8,9,10,10a-Hexahydro-6*H*-benzo[*c*]chroman-6-ol (**36**) zu 3-(2-Hydroxyphenyl)-cyclohexyl-carbaldehyd (**46**) 1.1:1. Die Regioselektivität ist somit ähnlich der bei der Hydroformylierung der *o*-Allylphenole (V 36, Abb. 37).



37 **36** **46**

Abb. 37: Hydroformylierung von 2-Cyclohex-2-enylphenol

Die Umsetzung des Cyclohexenyl-substituierten Phenols erfolgt also ohne Isomerisierung des Olefins. Tatsächlich ist auch in der Literatur nur eine stöchiometrische Isomerisierung mit Palladiumkomplexen beschrieben[90], für gewöhnlich sind basische Bedingungen zur Isomerisierung notwendig[91]. Die Cyclohexenylgruppe ist somit stabiler als die Cyclopentenylgruppe.

Überraschenderweise werden nur zwei Diastereomere des Tricyclus **36** im Verhältnis 2:1 erhalten. Da das Olefin **37** als Racemat eingesetzt wird und zwei neue Stereozentren generiert werden, muss entweder die Hydrometallierung des Olefins bei der Hydroformylierung oder aber die Addition des Phenols an die Carbonylgruppe bei der anschließenden Cyclisierung diastereoselektiv erfolgen. Leider konnte nicht die relative Stereochemie der beiden Diastereomere ermittelt werden; da aber bei dem Carbaldehyd **46** ein Diasteromerenverhältnis von 5:1 erhalten wird, kann vermutet werden, dass die Diastereoselektion bei der Hydroformylierung erfolgt ist. Durch Oxidation des Lactols zum Lacton sollte somit die Synthese einer diastereomerenreinen Verbindung möglich sein, wodurch sich die Hydroformylierung Cyclohexenyl-substituierter Phenole als eine interessante neue Methode zum diastereoselektiven Aufbau tricyclischer Steroidfragmente anbietet.

Die Kontrolle der Diastereoselektivität bei der Hydroformylierung kann wiederum auf die intramolekulare Koordination des Rhodiums durch die Hydroxygruppe zurückgeführt werden. Es existieren viele Beispiel für substratdirigierte diastereoselektive Hydroformylierungen, die besonders bei cyclischen Olefinen mit hohen Selektivitäten ablaufen.[49,92,93]

Da bei der Hydroformylierung des Cyclopentenyl-substituierten Phenols **42** keine Diastereoselektivität beobachtet wird, kann angenommen werden, dass aufgrund konformativer Hinderung auch eine intramolekulare Koordinierung des Rhodiums durch die Hydroxygruppe nicht möglich ist.

2.1.3.5 Fazit zur Hydroformylierung substituierter Allylphenole

Die Hydroformylierung substituierter Allylphenole ist eine effiziente Methode zur Synthese substituierter Chromane und 4-Arylbutanale. Sowohl elektronenziehende als auch elektronenschiebende Substituenten am Aromaten werden toleriert, durch die Verwendung *para*-Brom- und *para*-Methoxycarbonyl-substituierter *o*-Allylphenole werden Produkte gebildet, die weitere funktionelle Gruppen für Transformationen besitzen und dadurch die vorgestellte Methode interessant für Totalsynthesen machen. Diese Ergebnisse sind auch auf Naphthalinderivate übertragbar.

Mit der Verwendung von Cycloalkenylgruppen als olefinische Einheit ergeben sich weitere Möglichkeiten für synthetische Anwendungen. So gelingt mit der Hydroformylierung von 2-Cyclohex-2-enylphenol (**37**) der Aufbau tricyclischer Strukturelemente, wie sie in einigen Steroiden vertreten sind. Dabei werden offenbar die Ringe diastereoselektiv anelliert.

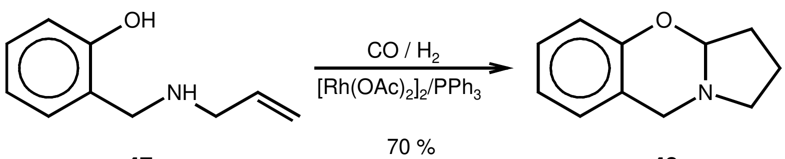
Ein Nachteil der hier vorgestellten Methode ist, dass zwei regioisomere Produkte hergestellt werden. Während eine selektive Darstellung der linearen Aldehyde schon im vorigen Kapitel vorgestellt wurde, wurde in diesem Abschnitt durch die hohe Regioselektivität bei der Umsetzung von 3-Allyl-4-hydroxybenzoesäuremethylester (**24d**) sowie der Bildung von nur einem regioisomeren Produkt infolge von Doppelbindungsisomerisierung angedeutet, dass durch geeignete Modifizierung des Olefins eine sowohl regioselektive als auch diastereoselektive Synthese von Chromanolen möglich sein sollte.

2.2 Hydroaminomethylierung der *o*-Allylphenole

2.2.1 Allgemeines

Die Hydroaminomethylierung ist eine wertvolle Methode zur Darstellung sekundärer und tertiärer Amine ausgehend von Olefinen und primären oder sekundären Aminen.[11-13] Diese Umsetzung verläuft als eine Tandemreaktion, in der eine Hydroformylierung als einleitender Schritt den Oxoaldehyd generiert, der dann mit dem Amin als Nucleophil eine Kondensationsreaktion zum Enamin oder Imin eingeht, welches dann unter den Hydroformylierungsbedingungen zum Amin reduziert wird. Die beiden letzten Teilschritte sind als sogenannte reduktive Aminierung ein etabliertes Verfahren zur selektiven Synthese von substituierten Aminen[94] (vgl. Leuckart-Wallach-Reaktion[95] oder Eschweiler-Clarke-Methylierung[96]).

Betrachtet man nun die Hydroaminomethylierung ungesättigter Alkohole, so können neben den bisher beschriebenen Intermediaten weitere Produkte aufgrund der Konkurrenz zwischen dem Sauerstoff- und dem Stickstoff-Nucleophil gebildet werden. So wurde bei der Hydroformylierung des Aminophenols **47** von Jackson *et al.* als Hauptprodukt das N,O-Acetal **48** erhalten (Abb. 38).[97]



47 48

Abb. 38: Synthese des Benzoxazins 48 nach Jackson *et al.*[97]

Die Acetale als Endprodukte einer Hydroformylierung werden bevorzugt bei intramolekularen Aminkondensationen erhalten. Analog können cyclische Enamine und Imine synthetisiert werden (s. Abb. 6).[8] In der Literatur sind aber auch Beispiele für intermolekulare Synthesen acyclischer Imine beschrieben.[41b,41c,98]

Überträgt man diese Ergebnisse auf eine Umsetzung von *o*-Allylphenol (**1**) mit Aminen, so können verschiedene Reaktionswege durchlaufen werden, wie am Beispiel des *iso*-Produktes näher erläutert werden soll (Abb. 39).

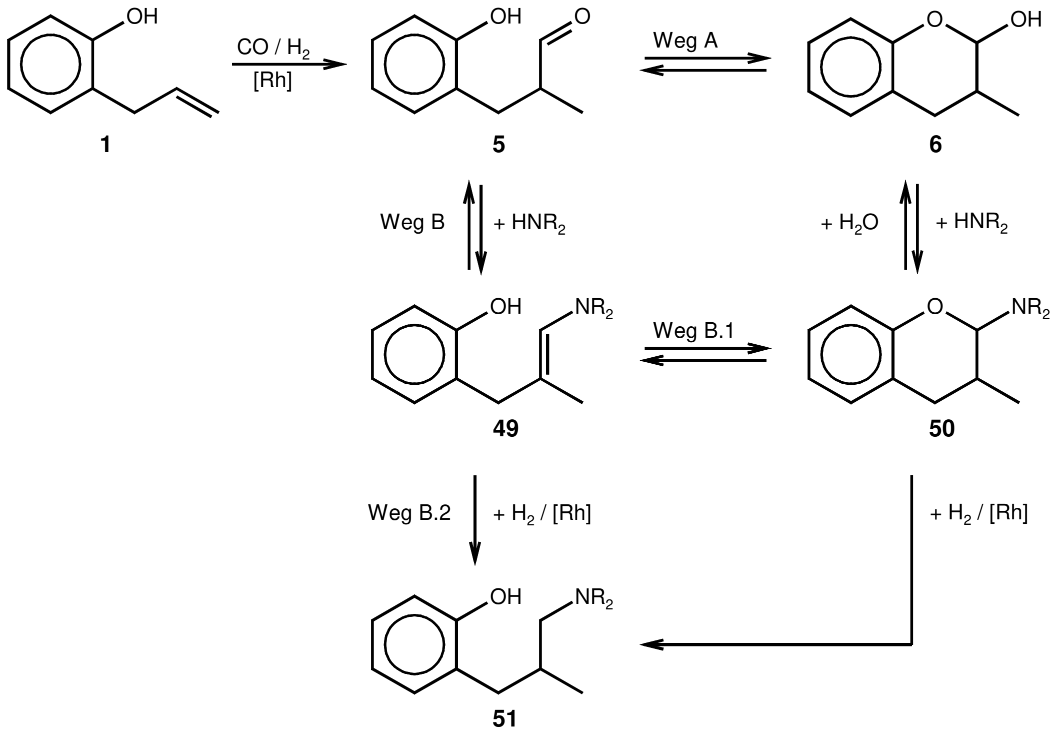
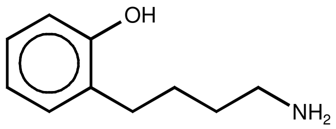


Abb. 39: Teilschritte der Hydroaminomethylierung von *o*-Allylphenol (1)

Der Oxoaldehyd **5** kann sowohl von der Hydroxygruppe intramolekular als auch von dem Amin intermolekular angegriffen werden (Weg A oder Weg B). Es resultieren das bekannte Lactol **6** oder aber das Enamin **49**. Am Lactol kann wiederum das Amin angreifen und im Sinne einer nucleophilen Substitution das N,O-Acetal **50** bilden. Diese Reaktion ist aber reversibel, so wird in der Literatur bei ähnlichen Chromanolen sowohl die Darstellung der N,O-Acetale als auch deren Hydrolyse zum Lactol beschrieben.[78,99] Im letzten Schritt wird dann das N,O-Acetal **50** zum Amin **51** reduziert, die Reaktion vom Lactol **6** zum Amin **51** entspricht also einer reduktiven Aminierung. Solche Reaktionssequenzen sind ebenfalls literaturbekannt (vgl. die Synthese von Tolterodin, Abb. 11).[39]

Ausgehend vom Enamin **49** können wiederum zwei miteinander konkurrierende Reaktionen erfolgen. Einerseits kann zuerst eine Addition des Alkohols an das Enamin gefolgt von der Hydrierung zum Amin **51** stattfinden (Weg B.1)[100], andererseits kann auch das Enamin **49** direkt hydriert werden. Anhand von mechanistischen Untersuchungen ist aber zu vermuten, dass die Hydrierung zum Amin der langsamste Reaktionsschritt ist und somit der Weg über das N,O-Acetal **50** wahrscheinlicher ist. Zu berücksichtigen ist dabei, dass alle Reaktionsschritte vor der Hydrierung reversibel sind.

Im Folgenden soll daher die Anwendbarkeit der Hydroaminomethylierung auf *o*-Allylphenol (**1**) unter verschiedenen Reaktionsbedingungen untersucht werden. Interessant ist vor allem die Regioselektivität der Reaktion, da anders als bei der Hydroformylierung die linearen Produkte für pharmazeutische Anwendungen bedeutsamer sein könnten. So besitzt das primäre Amin 2-(4-Aminobutyl)-phenol (**52**) pharmakologische Wirksamkeit (Abb. 40)[48]. Darüber hinaus sind eine Reihe von pharmakologisch aktiven Aminopropylphenolen bekannt, zu denen N-substituierte Derivate von **52** homologe Verbindungen darstellen (s. Kap. 2.5.1).[101]



52

Abb. 40: Pharmakologisch wirksames 2-(4-Aminobutyl)-phenol (52) [48]

2.2.2 Umsetzung von *o*-Allylphenol mit Morpholin

Als Modellreaktion wird die Umsetzung von *o*-Allylphenol (**1**) mit Morpholin (**53**) betrachtet. Durch Verwendung dieses sekundären Amins kann vermieden werden, dass höhermolekulare Produkte durch Reaktion des Hydroaminomethylierungsproduktes mit dem Oxoaldehyd gebildet werden. Unter den Standardbedingungen bei 120 °C werden die beiden Hydroaminomethylierungsprodukte **54** und **55** in einer Ausbeute von 94 % als ein 1:1 Gemisch der Regioisomere erhalten (V 37, Abb. 41).

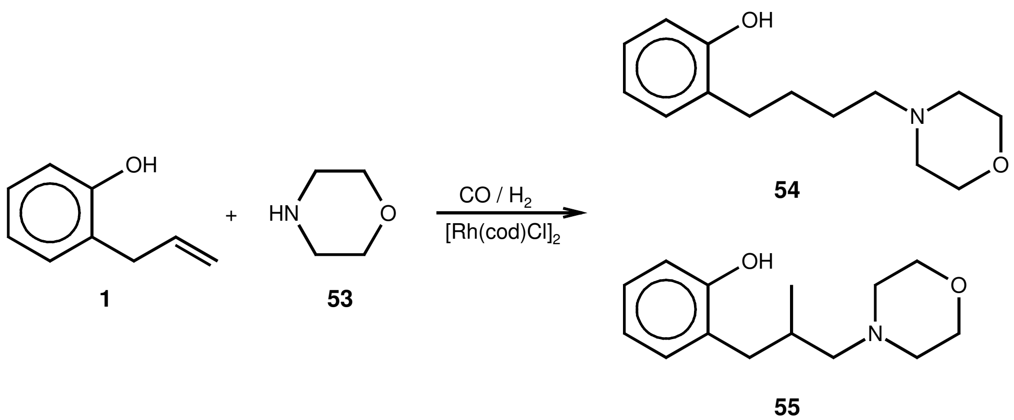


Abb. 41: Hydroaminomethylierung von *o*-Allylphenol (1)

Tabelle 6: Hydroaminomethylierung von *o*-Allylphenol (1)

Vers.	ϑ [°C]	t [h]	Kat.	GC-Anteile [%][1] 6	56	54	55	*n* : *iso*
V 37	120	20	**11**	---	4	50 (33)	44 (33)	1.05 : 1
V 38	80	65	**12**	13	---	49	38	1 : 1.05
V 39	60 + 150	20 + 20	**12**	---	---	41	59	1 : 1.4
V 40[2]	120 + 120	20 + 20	**11**	---	---	30	42	1 : 1.4

[1] isolierte Ausbeuten in ( )

[2] zweistufig

Wird die Reaktionstemperatur auf 80 °C reduziert, so nimmt der Anteil der *iso*-Produkte zu, wobei ein Teil auch nach einer Reaktionszeit von 65 Stunden noch als Lactol **6** vorliegt (V 38). Dieses kann dadurch erklärt werden, dass die reduktive Aminierung des Lactols **6** aufgrund sterischer Hinderung langsamer erfolgt. Um daher eine vollständige Hydroaminomethylierung auch noch bei 60 °C zu ermöglichen, wird die Reaktionstemperatur nach einem Tag auf 150 °C erhöht. Innerhalb von 20 Stunden sollte die Hydroformylierungs vollständig erfolgt sein, so dass dann bei der höheren Temperatur die reduktive Aminierung erfolgen kann (V 39). Insgesamt nimmt der Anteil des linearen Hydroaminomethylierungsproduktes mit steigender Reaktionstemperatur zu. Ähnliches wird auch bei der Hydroformylierung von *o*-Allylphenol (**1**) beobachtet, allerdings überwiegt normalerweise der Anteil des *iso*-Produktes.

Um den Einfluss des Amins auf die Regioselektivität der Hydroformylierung zu untersuchen, wird die Darstellung der Hydroaminomethylierungsprodukte von *o*-Allylphenol (**1**) in einer zweistufigen Reaktion wiederholt.
Zunächst wird die Hydroformylierung bei 120 °C durchgeführt, danach wird das Rohprodukt in einer zweiten Druckreaktion mit Morpholin (**53**) unter identischen Bedingungen umgesetzt (V 40). Man erhält die Amine **55** und **54** im Verhältnis 1.4:1, somit wird bei der zweistufigen Synthese eine höhere *iso*-Selektivität als bei der direkten Hydroaminomethylierung beobachtet. Es lässt sich also sagen, dass das Amin einen Einfluss auf die Regioselektivität der Hydroformylierung nimmt. Ein vorgegebenes Verhältnis an Regioisomeren wird nicht mehr während der reduktiven Aminierung verändert, eine Reversibilität der Hydroformylierung ist also unter den hier gewählten Reaktionsbedingungen nicht mehr gegeben.

Um den Anteil des linearen Amins **54** zu erhöhen, wird versucht, die Hydroaminomethylierung von *o*-Allylphenol (**1**) mit dem Liganden BIPHEPHOS durchzuführen (V 41). Während die Hydroformylierung selektiv zum linearen Aldehyd führt (s. Abb. 23), wird bei der Hydroaminomethylierung das lineare Amin **54** nur mit einer Ausbeute von 49 % erhalten. Als zweites Produkt wird 4-((2*R**,3*R**)-3-Methyl-chroman-2-yl)-morpholin (**56**) mit einer Ausbeute von 49 % erhalten (Abb. 42). Dieses Produkt wurde in Spuren auch schon bei der Hydroaminomethylierung ohne BIPHEPHOS beobachtet (s. V 37).

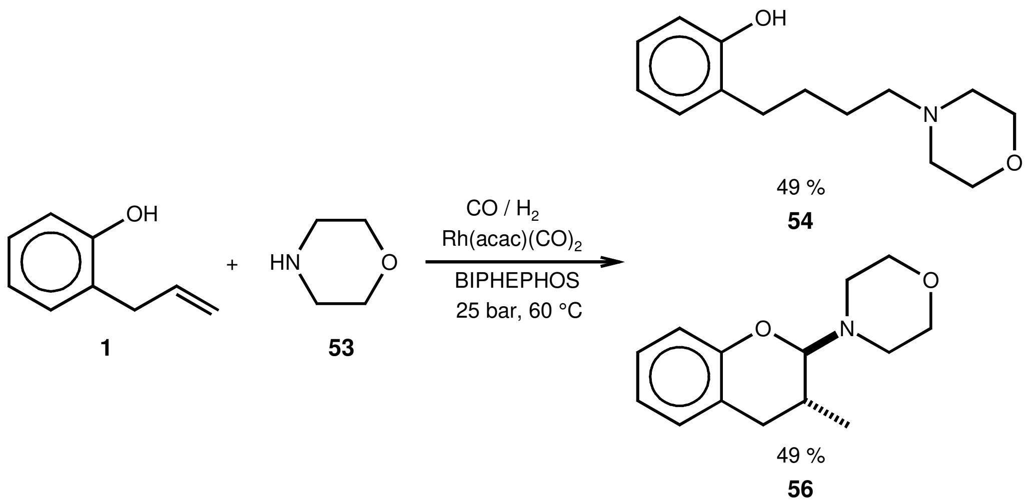


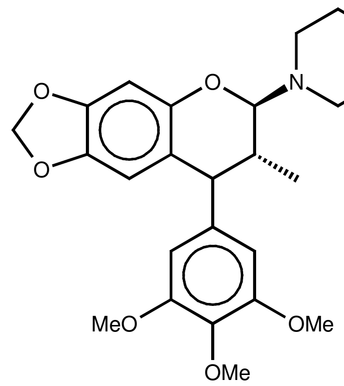
Abb. 42: Umsetzung von *o*-Allylphenol (1) mit Morphin (53) unter Verwendung von BIPHEPHOS (14)

Somit hat bei der Hydroaminomethylierung von *o*-Allylphenol (**1**) der Ligand BIPHEPHOS einen nur geringen Einfluss auf die Regioselektivität. Im Vergleich zur Umsetzung bei 60 °C ohne BIPHEPHOS steigt das *n*:*iso*-Verhältnis von 0.7:1 auf 1:1. Überraschenderweise unterdrückt aber der Ligand selektiv die Hydrierung des N,O-Acetals **56**.

Ojima *et al.* gelang die regioselektive Synthese von N,O-Acetalen ausgehend von Homoallylaminen in Gegenwart von Ethanol unter Verwendung von BIPHEPHOS in hoher Ausbeute.[102] Allerdings wurden dabei nur lineare Produkte erhalten. Sowohl Kranemann als auch Hollmann beobachteten aber Anteile an *iso*-Produkten bei der Hydroaminomethylierung ungesättigter Amide und Malonsäurederivate.[21,46] Offenbar ist die intramolekulare Koordinierung des Rhodiums bei der Hydrometallierung in der *iso*-Position stärker als die Steuerung durch das BIPHEPHOS.

Dagegen ist das durch das BIPHEPHOS koordinierte Rhodium bei der Hydrierung des N,O-Acetals **56** so sehr abgeschirmt, dass nur das lineare Enamin reduziert werden kann.

Diese N,O-Acetale stellen Zielstrukturen für pharmakologisch wirksame Verbindungen dar.[78,103] Ein Beispiel ist das als Antikrebsmittel getestete Chroman **57** (Abb. 43).



57

Abb. 43: Pharmakologisch wirksames Chroman 57[78]

Wird das Gemisch der in Gegenwart von BIPHEPHOS erhaltenen Produkte unter Hydroformylierungsbedingungen umgesetzt, so wird das N,O-Acetal **56** quantitativ zum Amin **55** umgesetzt, ohne dass sich das Verhältnis der Regioisomere ändert (V 42, Abb. 44).

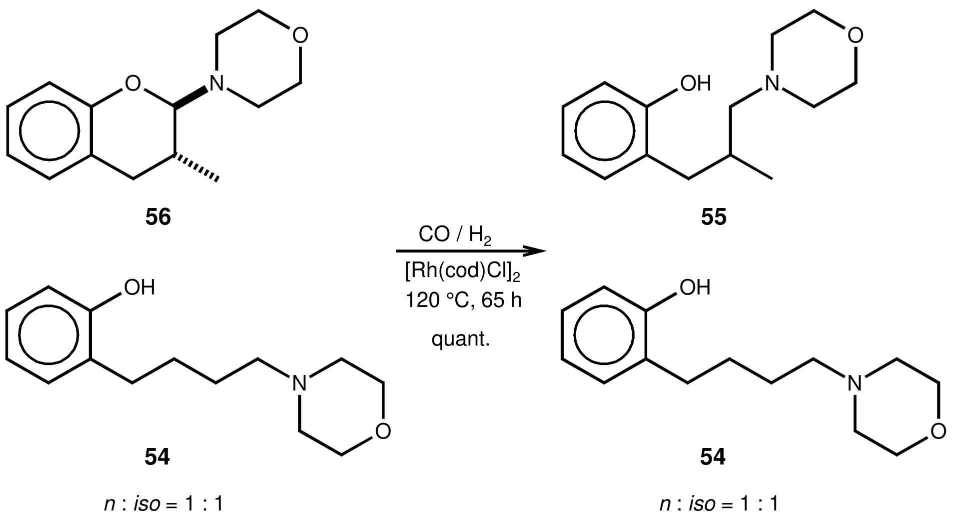


Abb. 44: Reduktion des Chromans 56

Um eine vollständige Umsetzung der Zwischenprodukte zu den Hydroaminomethylierungsprodukten unter Verwendung von BIPHEPHOS zu ermöglichen, kann außerdem ein Temperaturprogramm gefahren werden, indem zuerst die Umsetzung bei 60 °C durchgeführt wird und anschließend die Reaktionstemperatur auf 120 °C erhöht wird. Dieses führt auch tatsächlich zur ausschließlichen Bildung der Amine **55** und **54** (V 43). Das *n*:*iso*-Verhältnis beträgt hierbei 1.4:1, der Anteil an dem linearen Produkt ist somit höher als bei der Umsetzung ohne Temperaturerhöhung.

Dieses kann damit erklärt werden, dass die Regioselektivität der Hydroaminomethylierung von *o*-Allylphenol (**1**) nicht nur durch den Liganden BIPHEPHOS, sondern auch durch die Reaktionstemperatur gesteuert wird. Die für einen effektiven Einsatz von BIPHEPHOS notwendige niedrige Reaktionstemperatur wirkt sich somit negativ auf die *n*-Selektivität aus.

Es ist zu vermuten, dass darüber hinaus auch durch das Substrat ein dirigierender Einfluss auf die Hydroaminomethylierung möglich ist. Kinetische Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Amin Einfluss auf den Rhodiumkatalysator nimmt.[40] Sollte es an das Übergangsmetall koordiniert werden, so besitzt dieses einen höheren sterischen Anspruch als der unmodifizierte Rhodiumkatalysator bei der Hydroformylierung, so dass die *o*-Hydroxygruppe den Angriff in der *iso*-Position besser abschirmt.

Um dieses Verhalten zu überprüfen, werden weitere Amine mit unterschiedlichem sterischen Anspruch bei der Hydroaminomethylierung von *o*-Allylphenol (**1**) eingesetzt.

2.2.3 Umsetzung von *o*-Allylphenol mit weiteren Aminen

Die Hydroaminomethylierung von *o*-Allylphenol (**1**) verläuft sowohl mit sekundären Aminen als auch mit primären Aminen in hoher Ausbeute zu den Aminen **59** und **60** (V 44-V 47, Abb. 45).

Es ist auffällig, dass die Regioselektivität stark von dem verwendeten Amin abhängt. So wird mit Hexamethylenimin (**58a**) und Benzylamin (**58b**) eine höherer Anteil an dem linearen Amin **59** erzielt, mit den primären Aminen Cyclohexylamin (**58c**) und Isopropylamin (**58d**) wird dagegen bevorzugt das verzweigte Amin **60d** gebildet.

Diese Unterschiede im Verhältnis der Regioisomere können sowohl in dem sterischen Anspruch als auch in der Basizität, und damit in der Fähigkeit zur Koordinierung des Rhodiums, begründet sein. Ähnliche Abhängigkeiten wurden auch bei der Hydroaminomethylierung von Styrol und 2-Vinylnaphthalin beobachtet.[13a,104]

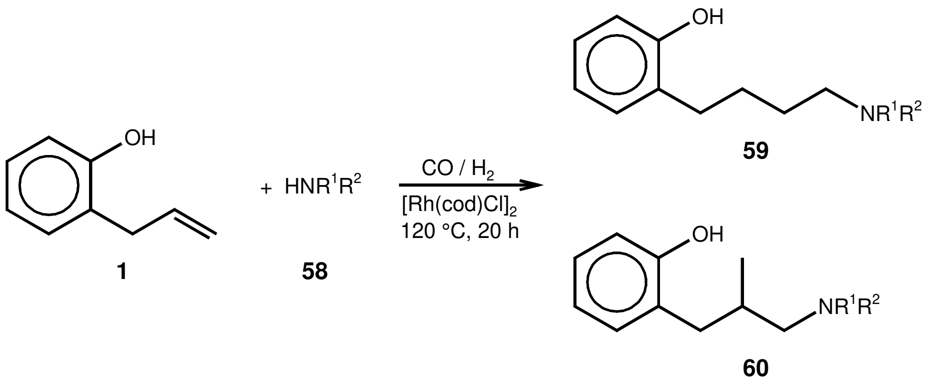


Abb. 45 und Tabelle 7: Umsetzung von *o*-Allylphenol (1) mit primären und sekundären Aminen

Vers.	Amin	R^1	R^2	Ausbeute [%][1]				
				n-Amin		*iso*-Amin		*n* : *iso*
V 44	**58a**	$-(CH_2)_6-$		**59a**	42 (54)	**60a**	30 (45)	1.2 : 1
V 45	**58b**	H	Bn	**59b**	59 (61)	**60b**	24 (29)	2.1 : 1
V 46	**58c**	H	Cy	**59c**	44	**60c**	51	1 : 1.2
V 47	**58d**	H	^{i}Pr	**59d**	21 (42)	**60d**	27 (49)	1 : 1.2

[1] isoliert; GC-Anteile in ( ).

Während die Umsetzung von *o*-Allylphenol (**1**) mit Morpholin (**53**) zu einem höheren Anteil an linearen Produkten führte, wird bei der Hydroaminomethylierung von 3-(2-Hydroxyphenyl)-1-buten (**18**) ein höherer Anteil am *iso*-Amin **62** erzielt. Das *n*:*iso*-Verhältnis sinkt von 3.1:1 auf 1.7:1 (V 48, Abb. 46). Berücksichtigt man, dass bei der Hydroformylierung des *para*-Methyl-substituierten Methallylphenol **24e** kein *iso*-Produkt erhalten wird (V 27), so hat in diesem Fall das Morpholin einen entgegengesetzten Einfluss auf die Regioselektivität als beim *o*-Allylphenol (**1**).

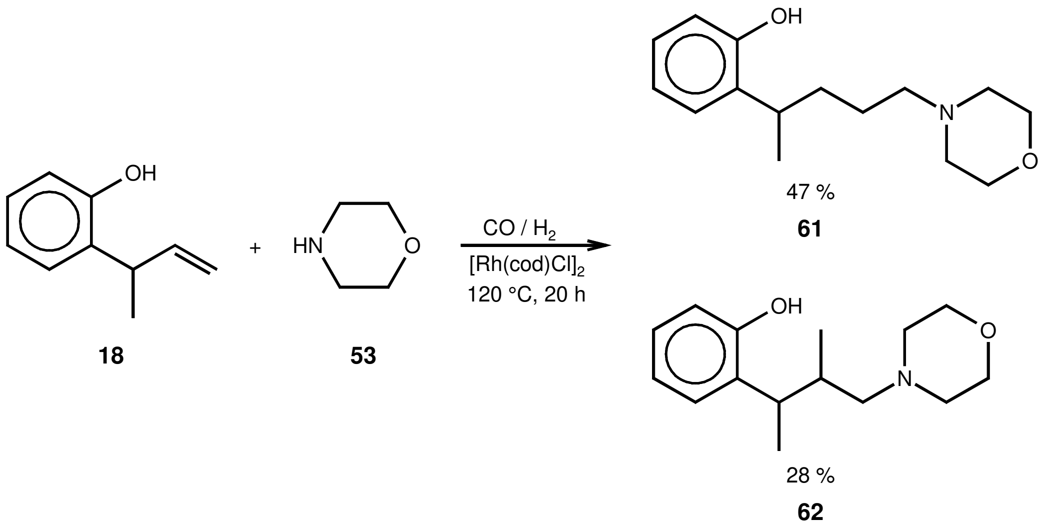


Abb. 46: Hydroaminomethylierung von 3-(2-Hydroxyphenyl)-1-buten (18)

2.2.4 Fazit zur Hydroaminomethylierung von *o*-Allylphenol

o-Allylphenole können mit verschiedenen primären und sekundären Aminen selektiv zu den Hydroaminomethylierungsprodukten umgesetzt werden. Dabei variiert die Regioselektivität im Abhängigkeit vom Amin, es ist dabei erkennbar, dass der sterische Anspruch der Amine Einfluss auf den Anteil des linearen Produktes nimmt.

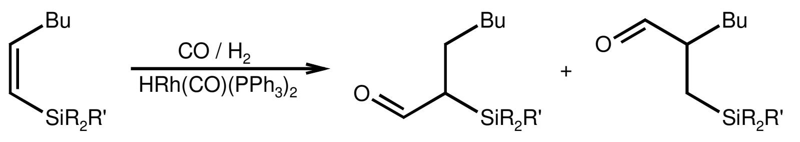
Die Untersuchungen an der Modellreaktion von *o*-Allylphenol (**1**) mit Morpholin (**53**) zeigen, dass der Anteil des linearen Amins **54** bei steigender Reaktionstemperatur zunimmt. Dagegen hat der Zusatz des Liganden BIPHEPHOS nur einen geringen Einfluss auf die Regioselektivität, allerdings wird selektiv das *iso*-Produkt nicht hydriert, so dass das N,O-Acetal **56** in guter Ausbeute erhalten wird.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Substrat aufgrund der *o*-Hydroxygruppe dirigerend auf die Regioselektivität wirkt. Da eine ligandgesteuerte regioselektive Hydroaminomethylierung keinen nennenswerten Erfolg brachte, erscheint es attraktiver, das Substrat so zu modifizieren, dass eine substratgesteuerte regioselektive Hydroaminomethylierung möglich ist.

2.3 Hydroformylierung und Hydroaminomethylierung geschützter Allylphenole

2.3.1 Allgemeines

Eine Möglichkeit, das Olefin so zu modifizieren, dass die Regioselektivität der Hydroformylierung oder Hydroaminomethylierung vom Substrat kontrolliert werden kann, ist die Einführung sterisch anspruchsvoller Gruppen an einer Seite der Doppelbindung. Ein Beispiel ist die Hydroformylierung des Vinylsilans **63**, bei dem durch Variation der Reste R und R' an der Silylgruppe der Anteil am Aldehyd **65** deutlich erhöht werden konnte (Abb. 47).[105]



63 **64** **65**

63	**64** : **65**
a: R=R'=Me	50 : 50
b: R=R'= Ph	10 : 90
c: R= Ph, R'=^{t}Bu	4 : 96

Abb. 47: Regioselektive Hydroformylierung von Vinylsilanen nach Jackson *et al.*[105]

Übertragen auf das Modellsubstrat *o*-Allylphenol (**1**) sollte somit durch eine „Vergrößerung“ der Sauerstoff-funktionellen Gruppe in der *ortho*-Position ein höherer Anteil an den linearen Hydroformylierungs- und Hydroaminomethylierungsprodukten möglich sein. Zur Modifizierung der Hydroxygruppe bieten sich Schutzgruppen für Phenole an, da so die sterisch anspruchsvollere Gruppe einfach eingeführt und nach der Umsetzung auch wieder einfach abgetrennt werden kann (Abb. 48).[106]

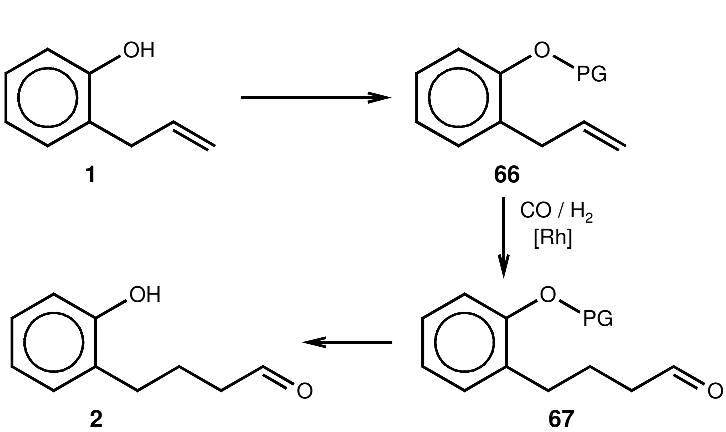


Abb. 48: Konzept der regioselektiven Hydroformylierung geschützter Allylphenole

Neben der Einführung steuernder Gruppen werden natürlich auch weitere funktionalisierte Oxoaldehyde durch dieses Synthesekonzept hergestellt, mit denen Transformationen ermöglicht werden, die mit der freien Hydroxygruppe nicht oder mit geringerer Selektivität möglich sind, wie zum Beispiel Grignard- oder Wittig-Reaktionen. Außerdem stehen so auch die *iso*-Aldehyde für weitere Reaktionen zur Verfügung, da diese nicht mehr *in situ* als Hemiacetale oder Enolether geschützt werden können.

Im Folgenden wird daher die Synthese verschiedener geschützter Allylphenole beschrieben sowie deren Verhalten bei der Hydroformylierung und Hydroaminomethylierung untersucht. Dabei steht zunächst die Stabilität dieser Schutzgruppen im Vordergrund, woraus auch wichtige Erkenntnisse für die Anwendung polyfunktioneller Verbindungen für Totalsynthesen, in denen Schutzgruppen eingesetzt werden müssen, gewonnen werden können.

2.3.2 Einführung der Schutzgruppen

Die wichtigsten Schutzgruppen für Phenole lassen sich in die Klassen der Ether und Ester aufteilen.[106] Zu den Etherschutzgruppen zählen Alkyl-, Benzyl- und Silylether, bei den Estern sind vor allem die Carbonsäureester, Carbonate und Sulfonate zu nennen. Diese Schutzgruppen unterscheiden sich in ihrer Stabilität gegenüber Säuren und Basen, für die Umsetzung der geschützten Allylphenole ist außerdem die Stabilität unter reduzierenden Bedingungen essentiell.

Eine weitverbreitete Schutzgruppe für Phenole ist die Benzyl-Schutzgruppe. Benzylether können leicht durch die Williamson'sche Ethersynthese eingeführt werden. Zur Abspaltung der Schutzgruppe stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Je nach Reaktivität der anderen funktionellen Gruppen im Molekül bieten sich sowohl reduktive[107] als auch oxidative Abspaltungen[108] oder aber die Verwendung von Lewissäuren[109] an. Die Benzylierung von *o*-Allylphenol (**1**) erfolgt nach einer Standardmethode mit Benzylbromid in Aceton und Kaliumcarbonat als Base mit einer Ausbeute von 99 % (V 49, Abb. 49).[110]

Zur Synthese des Methylethers **66b** wird Dimethylsulfat als Alkylierungsmittel verwendet.[111] Bei der Umsetzung in wässriger Lösung erhält man das Produkt mit einer Ausbeute von 67 % (V 50, Abb. 49).[112] Diese Methylether sind wesentlich beständiger als Benzylether, zu ihrer Spaltung müssen starke Lewissäuren verwendet werden.[106,113]

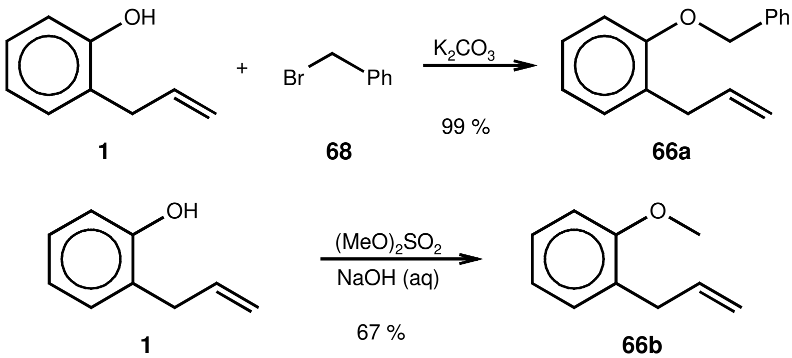


Abb. 49: Synthese des Benzyl- und Methylethers von *o*-Allylphenol (1)

Dem gegenüber können Silylether unter sehr milden Bedingungen abgespalten werden. Durch die Verwendung verschiedener Silane können Gruppen mit einstellbarer Stabilität eingeführt werden.[106] So kann die Trimethylsilyl-Gruppe (TMS) schon in Methanol unter Rückfluss abgespalten werden, während für die Abspaltung der *tert*-Butyldimethylsilyl-Gruppe (TBDMS) saure Bedingungen oder die Verwendung von Kaliumcarbonat in Ethanol unter Rückfluss notwendig sind.[114]

Zur Synthese des TMS-Ethers **66c** wird *o*-Allylphenol (**1**) mit Hexamethyldisilazid (**69**) sauer kataysiert umgesetzt.[115] Das Produkt wird in einer Ausbeute von 83 % erhalten (V 51). Durch Umsetzung von *tert*-Butyldimethylsilylchlorid mit *o*-Allylphenol (**1**) und Triethylamin unter Zusatz von 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) wird der TBDMS-Ether **66d** in 85 %iger Ausbeute erhalten (V 52, Abb. 50).[116]

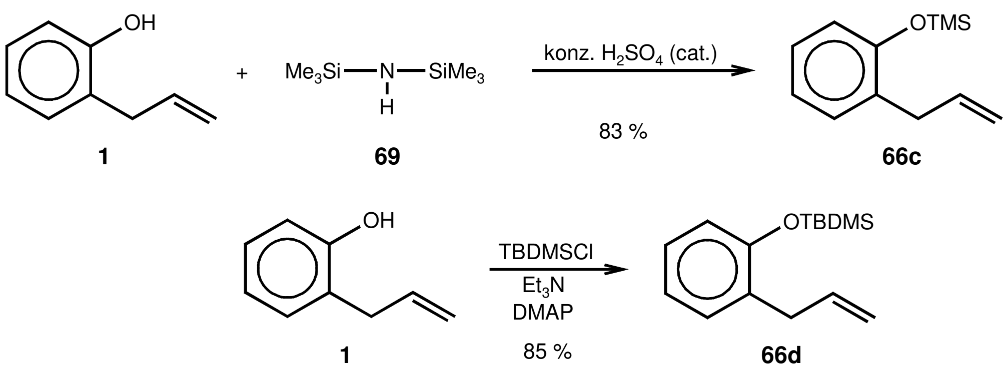


Abb. 50: Synthese der Silylether 66c und 66d

Die Acetat-Schutzgruppe ist einer der wichtigsten Esterschutzgruppen.[106] Sie sind leicht abspaltbar, wobei aromatische Acetate sowohl unter sauren als auch unter basischen Bedingungen leichter verseift werden als aliphatische.[107,117]
Zur Synthese von 1-Acetoxy-2-allylbenzol (**66e**) wird Acetylchlorid (**70**) verwendet, die Umsetzung mit Pyridin als Base liefert das Produkt mit einer Ausbeute von 93 % (V 53, Abb. 51).[118]

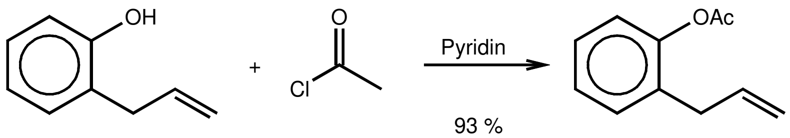


Abb. 51: Synthese von 1-Acetoxy-2-allylbenzol (66c)

Als letzte Schutzgruppe wird die Methoxymethyl-Gruppe (MOM) eingesetzt. Diese Schutzgruppe wird bevorzugt bei metallorganischen Reaktionen verwendet, da die 1,3-Dioxa-Einheit das Metall sehr gut koordinieren kann.[119] Ob dieses auch für die Hydroformylierung und Hydroaminomethylierung ausgenutzt werden kann, ist bisher noch nicht untersucht worden. Da die MOM-Schutzgruppe ein Acetal ist, kann sie sehr leicht unter sauren Bedingungen abgespalten werden.[120]
Zur Synthese des 1-Allyl-2-methoxymethoxybenzols (**66f**) wird Chlormethylmethylether (**72**) verwendet, welches aus Formaldehyddimethylacetal (**71**) und Decansäurechlorid durch Umesterung hergestellt wird. Diese Synthese von Chlormethylmethylether wurde von Chong und Shen als Alternative zu industriellen Darstellung entwickelt, bei der hochtoxische Beiprodukte gebildet werden (V 54).[121] Die Einführung der Methoxymethyl-Schutzgruppe erfolgt wiederum als Ethersynthese, allerdings muss diesmal Natriumhydrid als Base eingesetzt werden (V 55, Abb. 52).

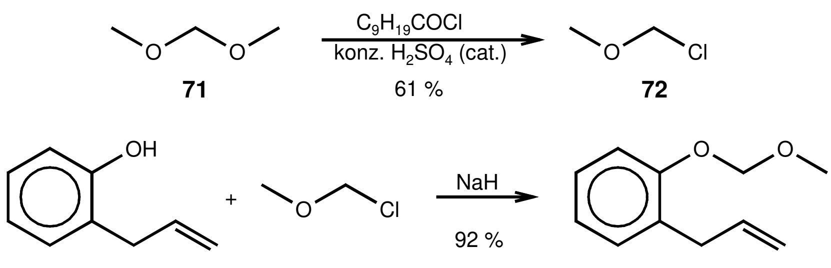
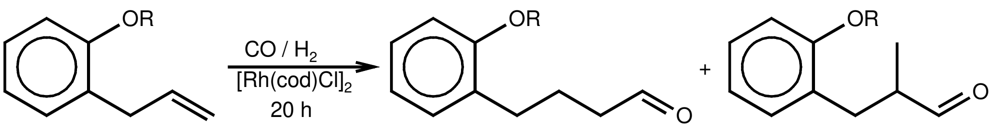


Abb. 52: Synthese von 1-Allyl-2-methoxymethoxybenzol (66f)

2.3.3 Hydroformylierung der geschützten Allylphenole

Die Hydroformylierung der geschützten Allylphenole **66** erfolgt bei den eingesetzten Olefinen mit Ausnahme des Trimethylsilylethers **66c** unter Erhalt der Schutzgruppe (Abb. 53). Dabei werden nur geringe Regioselektivitäten erreicht.
Bei den Ethern **66a** und **66b** wird bevorzugt der *iso*-Aldehyd **74a/b** gebildet (V 56, V 57), beim Methylether **66b** sogar mit einem vergleichsweise hohen Überschuss des *iso*-Produktes.
Bei den Silylethern zeigt sich, dass der Trimethylsilylether zu labil für Hydroformylierungsreaktionen ist. Bei einem geringen Umsatz werden nur die entschützten Hydroformylierungsprodukte mit einer Chemoselektivität von 45 % erhalten (V 58). Dagegen bleibt die *tert*-Butyldimethylsilyl-Gruppe in den Oxoaldehyden **73d** und **74d** vollständig erhalten. Offenbar können dabei tatsächlich größere Substituenten am Silicium Einfluss auf die Regioselektivität nehmen; so beträgt das Verhältnis der Hydroformylierungsprodukte des *tert*-Butyldimethylsilylethers **66d** *n*:*iso* 1.1:1 (V 59).
Die Acetyl-Schutzgruppe scheint ebenfalls zu einer höheren *n*-Selektivität zu steuern, wobei aber nicht nur die Größe der Schutzgruppe sondern auch die Wechselwirkung des Rhodiums mit der Carboxylgruppe eine Rolle spielen kann (V 60).



66 73 74

Abb. 53 und Tabelle 8: Hydroformylierung der geschützten Allylphenole 66

Vers.	Olefin	R	ϑ [°C]	Edukt	*n*-Aldehyd		*iso*-Aldehyd		*n* : *iso*
				GC-Anteile [%]					
V 56	**66a**	Bn	120	---	**73a**	45	**74a**	48	1 : 1.1
V 57	**66b**	Me	120	---	**73b**	24	**74b**	52	1 : 2.2
V 58	**66c**	TMS	120	20	**73c**	---[2]	**74c**	---[2]	1 : 1.2 [2]
V 59	**66d**	TBDMS	120	2	**73d**	47	**74d**	41	1.1 : 1
V 60	**66e**	Ac	120	---	**73e**	49	**74e**	47	1 : 1
V 61	**66f**	MOM	120	---	**73f**	35	**74f**	43	1 : 1.2
V 62	**66f**	MOM	80[1]	2	**73f**	41	**74f**	38	1.1 : 1

[1] Rh(acac)$(CO)_2$ als Katalysatorvorläufer

[2] nur desilylierte Produkte: 16 % **2** und 20 % **6**

Interessant ist das Verhalten des Methoxymethyl-Ethers **66f**. Durch Verringerung der Reaktionstemperatur ändert sich die Regioselektivität, so dass der lineare Aldehyd mit einem geringen Überschuss gebildet wird (V 61, V 62). Damit ist die Temperaturabhängigkeit der Regioselektivität bei der Hydroformylierung des Methoxymethyl-Ethers gegenläufig zu der des freien *o*-Allylphenols. Dieses ist ein Hinweis darauf, dass tatsächlich das Rhodiummetall durch das Acetal koordiniert werden könnte, da zu erwarten ist, dass die Stabilität dieses Komplexes mit steigender Temperatur abnimmt.

Die verwendeten Schutzgruppen erlauben somit nicht, eine hohe *n*-Selektivität bei der Hydroformylierung von *o*-Allylphenol (**1**) zu erzielen. Dieses kann aber auch bei den geschützten Allylphenolen ligandgesteuert erreicht werden. Die Hydroformylierung in Gegenwart von BIPHEPHOS wird exemplarisch für den Benzylether **66a**, den Silylether **66d** und den MOM-Ether **66f** durchgeführt (Tabelle 9). Es wird jeweils mit einer sehr hohen Regioselektivität der Oxoaldehyd **73** erhalten.

Tabelle 9: Regioselektive Hydroformylierung der geschützten Allylphenole 66

Vers.	Olefin	R	ϑ [°C][1]	GC-Anteile [%] Edukt	*n*-Aldehyd		*iso*-Aldehyd		*n* : *iso*
V 63	**66a**	Bn	60	2	**73a**	87	**74a**	8	11 : 1
V 64	**66d**	TBDMS	60	3	**73d**	88	**74d**	3	29 : 1
V 65	**66f**	MOM	60	4	**73f**	88	**74f**	2	44 : 1

[1] $Rh(acac)(CO)_2$ + 4 BIPHEPHOS; 20 bar; 45 h

2.3.4 Hydroaminomethylierung der geschützten Allylphenole

Bei der Hydroaminomethylierung der geschützten Allylphenole mit Morpholin tritt teilweise eine Zersetzung der Ausgangsverbindungen auch bei den Schutzgruppen auf, die unter Hydroformylierungsbedingungen stabil sind (Tabelle 10).

Als besonders stabil erwiesen sich dabei der Benzyl- und der Methylether, mit denen die Amine **75** und **76** quantitativ gebildet werden (Abb. 54). Mit beiden Ethern wird das lineare Amin **75** bevorzugt gebildet, wobei die Benzyl-Gruppe eine höhere *n*-Selektivität bewirkt als die Methyl-Gruppe (V 66, V 67).

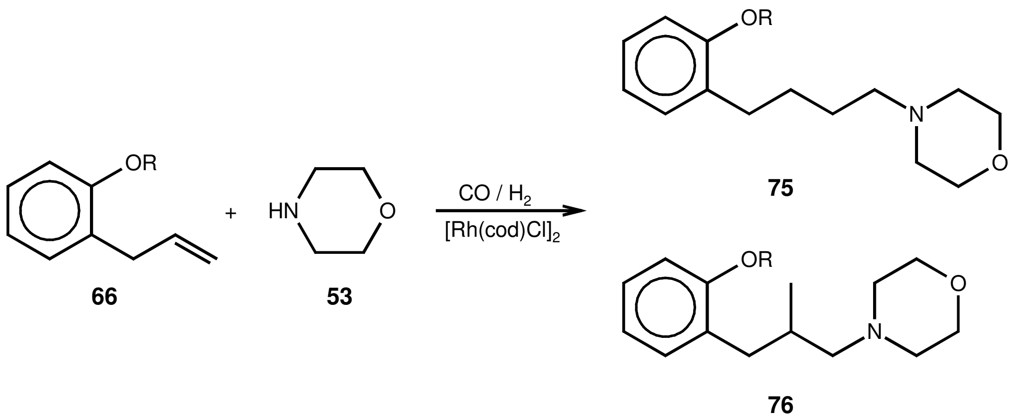


Abb. 54 und Tabelle 10: Umsetzung der geschützten Allylphenole 66 mit Morpholin

Vers.	Olefin	R	ϑ [°C]	t [h]	Edukt	*n*-Amin		*iso*-Amin		*n* : *iso*
V 66	**66a**	Bn	120	20	---	**75a**	61	**76a**	39	1.6 : 1
V 67	**66b**	Me	120	20	---	**75b**	53	**76b**	46	1.2 : 1
V 68	**66c**	TMS	120	20	---	**75c**	---[2]	**76c**	---	---
V 69	**66c**	TMS	60[1]	65	---	**75c**	---[3]	**76c**	---	1 : 3
V 70	**66d**	TBDMS	120	20	48	**75d**	12	**76d**	2	6 : 1
V 71	**66d**	TBDMS	80[1]	45	---	**75d**	51	**76d**	47	1.1 : 1
V 72	**66e**	Ac	120	20	80	**75e**	---[2]	**76e**	---	---
V 73	**66e**	Ac	80[1]	45	50	**75e**	---[2]	**76e**	---	---
V 74	**66f**	MOM	120	20	---	**75f**	---[2]	**76f**	---	---
V 75	**66f**	MOM	80	45	---	**75f**	46	**76f**	41	1.1 : 1

GC-Anteile [%]: Edukt, *n*-Amin, *iso*-Amin

[1] Rh(acac)$(CO)_2$ als Katalysatorvorläufer

[2] unselektive Reaktion

[3] 64 % **56**; 11 % **55**; 25 % **54**

Die beiden Silylether zeigen erneut eine unterschiedliche Stabilität. So werden beide Ether bei einer Reaktionstemperatur von 120 °C zersetzt. Während aber von dem Trimethylsilylether **66c** keine Produkte isoliert werden können (V 68), werden bei dem *tert*-Butyldimethylsilylether **66d** die Amine mit einer Chemoselektivität von 27 % bei einem Umsatz von 52 % gebildet (V 70). Wird die Reaktionstemperatur auf 80 °C reduziert, so verläuft die Hydroaminomethylierung selektiver, führt aber nur bei dem Ether **66d** zu den silylierten Aminen (V 71) mit einer geringeren Regioselektivität als bei der Hydroformylierung.

Die Hydroaminomethylierung des Trimethylsilylethers **66c** führt wiederum zu desilylierten Hydroaminomethylierungsprodukten, wobei eine hohe *iso*-Selektivität mit nur teilweiser Reduktion des N,O-Acetals **56** erreicht wird (V 69, Abb. 55). Bei einer Reaktionstemperatur von 80 °C wird aber trotz der Desilylierung eine hohe Chemoselektivität bei der Hydroformylierung erreicht.

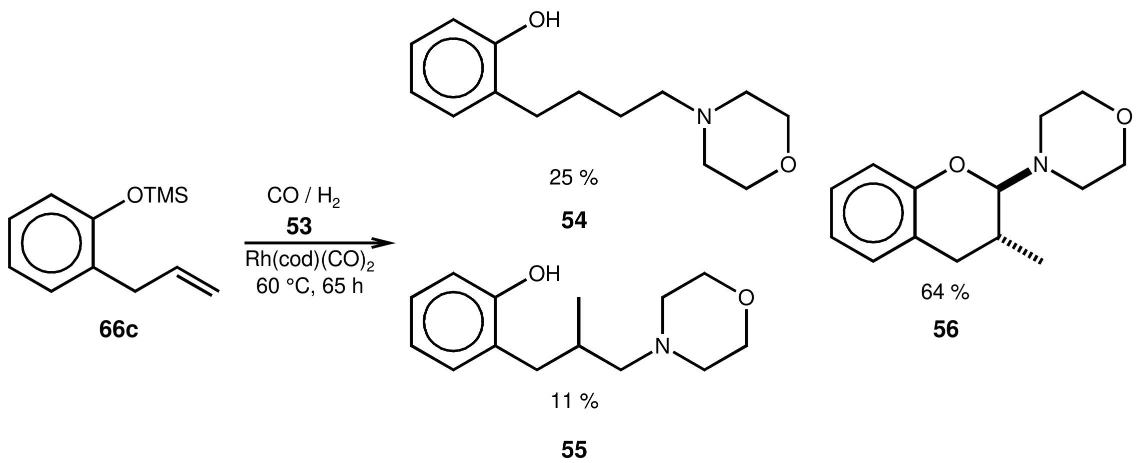


Abb. 55: Umsetzung des Silylethers 66c mit Morpholin (53)

Die Umsetzung des Acetats **66e** führt sowohl bei 120 °C als auch bei 80 °C zu einer Zersetzung des Olefins, es werden keine identifizierbaren Produkte erhalten (V 72, V 73). Offenbar wird eine Esterspaltung durch das Amin induziert. Der Methoxymethylether **66f** wird ebenfalls bei 120 °C zersetzt (V 74), bei 80 °C werden die Amine **75f** und **76** aber mit einer Selektivität von 87 % erhalten (V 75).

Die höchste *n*-Selektivität wird mit der Benzyl-Schutzgruppe erhalten. Hierbei beträgt das *n*:*iso*-Verhältnis aber nur 1.6:1. Es gelingt nicht, durch Umsetzung von **66a** mit Morpholin in Gegenwart von BIPHEPHOS eine höhere Regioselektivität zu erzwingen. Statt dessen wird sogar das *iso*-Amin **76a** mit einer Ausbeute von 55 % erhalten, wohingegen das lineare Amin **75a** nur zu 45 % erhalten wird (V 76). Offenbar hat die Verringerung der Reaktionstemperatur auf 60 °C einen stärkeren Einfluss auf die Regioselektivität als die Verwendung des steuernden Liganden BIPHEPHOS.

Die Umsetzung des Benzylethers **66a** mit den sekundären Aminen Diisopropylamin (**58e**) und Hexamethylenimin (**58a**) sowie mit dem primären Amin Benzylamin (**58b**) zeigt erneut, dass die Regioselektivität der Hydroaminomethylierung stark von dem verwendeten Amin abhängt.

So erreicht man bei der Verwendung von Diisopropylamin ein *n*:*iso*-Verhältnis von 8.1:1 (V 77), wohingegen mit den anderen Aminen geringere *n*-Selektivitäten als bei der Umsetzung des freien *o*-Allylphenols erzielt werden (V 78, V 79; vgl. auch Kap. 2.2.3).

Eine hohe Regioselektivität wird auch bei der Umsetzung von (2-Allylphenoxy)-*tert*-butyldimethylsilan (**66d**) mit Diisopropylamin (**58e**) beobachtet, allerdings ist die *n*-Selektivität deutlich geringer als bei der Hydroaminomethylierung des Benzylethers **66a**. Dabei muss aber berücksichtigt werden, dass die Umsetzung von **66d** bei einer Reaktionstemperatur von 80 °C durchgeführt wurde (V 80). Die Reaktion mit Morpholin (V 70) deutet darauf hin, dass höhere Regioselektivitäten erreicht werden können, allerdings bei einer deutlich geringeren Chemoselektivität.

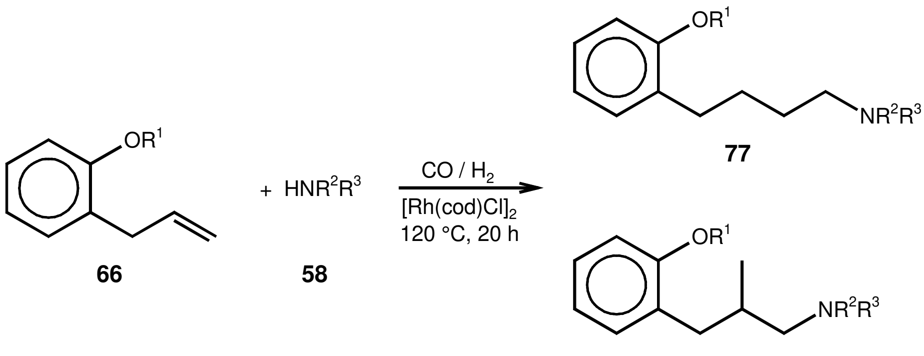


Abb. 56 und Tabelle 11: Hydroaminomethylierung der Aromaten 66

Vers.	Olefin	R^1	Amin	R^2	R^3	ϑ [°C]	t [h]	GC-Anteile[1] [%] *n*-Amin		*iso*-Amin	
V 77	**66a**	Bn	**58e**	^{i}Pr	^{i}Pr	120	20	**77a**	65 (50)	**78a**	8
V 78	**66a**	Bn	**58a**	-$(CH_2)_6$-		120	45	**77b**	48	**78b**	49
V 79	**66a**	Bn	**58b**	H	Bn	120	20	**77c**	54	**78c**	43
V 80	**66d**	TBDMS	**58e**	^{i}Pr	^{i}Pr	80[2]	65	**77d**	56 (52)	**78d**	26 (17)

[1] isolierte Ausbeuten in ( )

[2] $Rh(acac)(CO)_2$ als Katalysatorvorläufer

2.3.5 Untersuchungen zur Debenzylierung der Carbonylierungsprodukte von 1-Allyl-2-benzyloxybenzol

2.3.5.1 In situ Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppe während der Hydroformylierung

Da mit dem als Benzylether derivatisiertem Allylphenol **66a** die besten Ergebnisse bezüglich der Chemoselektivität und bei der Hydroaminomethylierung auch bezüglich der Regioselektivität erhalten werden, werden im Folgenden die Möglichkeiten zur Abspaltung der Schutzgruppe untersucht.

Die am häufigsten angewandte Methode zur Entfernung der Benzyl-Schutzgruppe sind reduktive Abspaltungen, die sowohl in polaren als auch in unpolaren Lösemitteln mit Wasserstoff unter heterogener Palladiumkatalyse durchgeführt werden können.[107] Analoge Reduktionen sind auch bei der Verwendung von Rhodium auf Aktivkohle beschrieben.[106] Insofern ist es möglich, dass auch unter den reduktiven Bedingungen der Hydroformylierung eine Debenzylierung erfolgen könnte.

Es besteht aber auch die Möglichkeit, dass unter Hydroformylierungsbedingungen eine Abspaltung ohne Hydrierung der Benzylgruppe zum Toluol erfolgt. So beobachtete Bärfacker bei dem Versuch der Hydroformylierung des Silylethers **79** unter Wassergasshiftbedingungen eine Freisetzung von Benzylalkohol (**81**).[122] Diese Abspaltung kann übergangsmetallkatalysiert erfolgt sein, da ähnliche Etherspaltungen von Allylphenylethern bekannt sind (Abb. 57).[32,123] Analog zu der Allylgruppe könnte auch die Benzylgruppe vom Rhodium komplexiert werden.

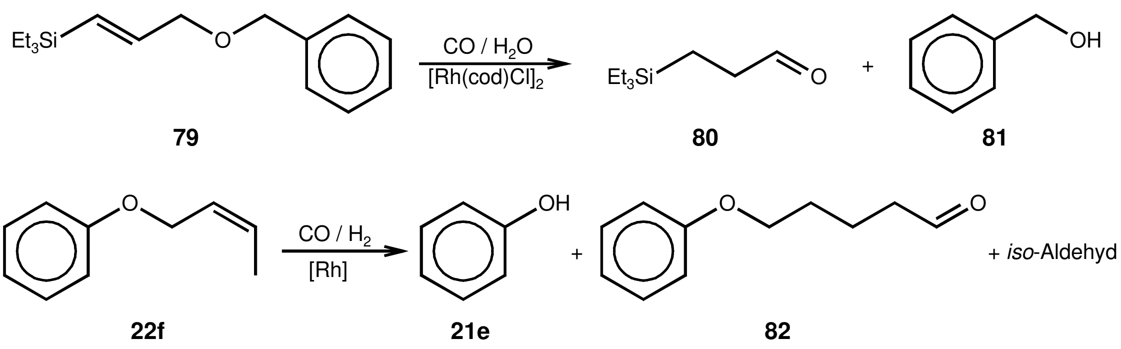
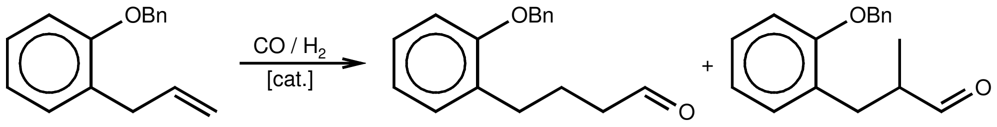


Abb. 57: Beispiele zum rhodiumkatalysierten Entschützen von Alkoholen[122,32]

Wie bereits in den vorigen Abschnitten beschrieben wird aber eine Debenzylierung von 1-Allyl-2-benzyloxybenzol (**66a**) nicht unter den Standardbedingungen der Hydroformylierung beobachtet.

Einerseits können so die benzylierten Oxoaldehyde **73a** und **74a** in hoher Ausbeute isoliert werden, wobei die Schutzgruppe auch noch bei weiteren Umsetzungen der Aldehyd-Gruppe zur Verfügung steht. Andererseits wäre aber eine *in situ* Debenzylierung interessant für die Umsetzung instabiler *o*-Alkenylphenole wie die zur Polymerisation neigenden *o*-Vinylphenole (s. Kap. 2.5), da so eine Tandem-Hydroformylierung-Hemiacetalisierung dieser Olefine möglich wäre.
Daher werden weitere Hydrierkatalysatoren bei der Umsetzung des Benzylethers **66a** auf deren Aktivität getestet (Abb. 58).



66a **73a** **74a**

Abb. 58 und Tabelle 12 : Hydroformylierung des Benzylethers 66a unter reduktiven Bedingungen

Vers.	Katalysator	ϑ	t	GC-Anteile [%]		
		[°C]	[h]	**66a**	**73a**	**74a**
V 81	$[Rh(cod)Cl]_2$ + 11 PTSA	120	65	---	13	73
V 82	$[Rh(cod)Cl]_2$ + $[Ir(cod)Cl]_2$	120	20	48	24	27
V 83	$Rh(acac)(CO)_2$ + 9 Pd-C	80	90	---	48	51
V 84	Pd-C	80	20	100	---	---
V 85	Pd (Pulver)	80	65	92	3	4

Unter Erhöhung des Wasserstoffpartialdruckes (p_{CO} = 30 bar; p_{H_2} = 60 bar) erfolgt eine Debenzylierung mit dem Rhodiumkatalysator $[Rh(cod)Cl]_2$ auch unter dem Zusatz von *p*-Toluolsulfonsäure nicht, statt dessen wird der *iso*-Aldehyd **74a** aber mit einer hohen Regioselektivität gebildet (V 81). Auch der Zusatz der Hydrierkatalysatoren $[Ir(cod)Cl]_2$[124,125] und Palladium auf Aktivkohle führt nur zu benzylierten Hydroformylierungsprodukten (V 82, V 83).
Überraschenderweise wird auch mit Palladium auf Aktivkohle (Pd-C) als alleiniger Katalysator keine Debenzylierung des Olefins **66a** erreicht. Offenbar wird die Hydrierung durch das anwesende Kohlenmonoxid unterdrückt (V 84). Gleiches wird auch bei der Verwendung von Palladiumpulver beobachtet (V 85).

Das gleiche Verhalten zeigt 1-Allyl-2-benzyloxybenzol (**66a**) bei der Hydroaminomethylierung mit Morpholin (**53**). Weder der Zusatz von Palladium auf Aktivkohle noch der Cokatalysator $[Ir(cod)Cl]_2$ bewirken eine Debenzylierung (V 86, V 87; Abb. 59). Auch mit diesen Katalysatorsystemen wird eine höhere *iso*-Selektivität beobachtet, darüber hinaus wird ein geringer Teil der Oxoaldehyde nicht aminiert. Die zugesetzten Hydrierkatalysatoren haben also einen erheblichen Einfluss auf Chemo- und Regioselektivität der Hydroaminomethylierung.

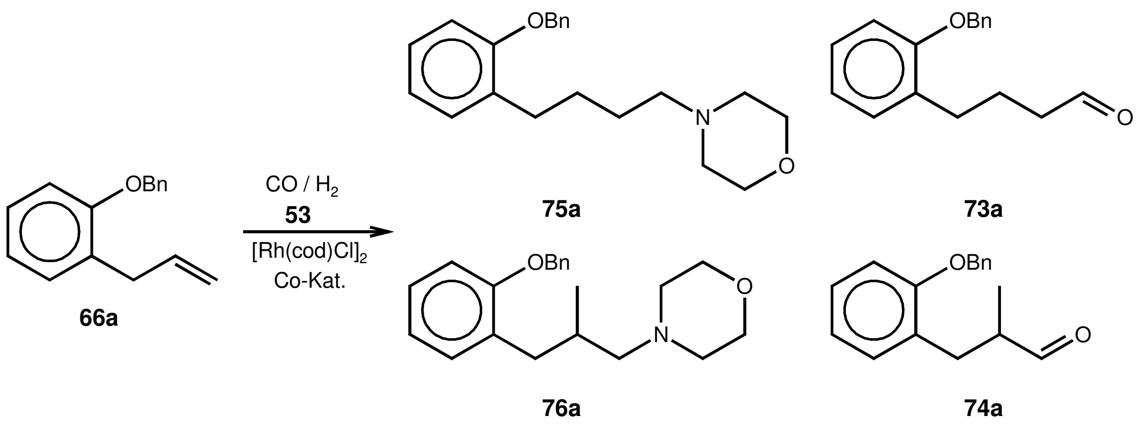


Abb. 59 und Tabelle 13: Hydroaminomethylierung von 66a unter reduktiven Bedingungen

Vers.	Cokatalysator	GC-Anteile [%]				
		73a	**74a**	**75a**	**76a**	*n* : *iso*
V 86	Pd-C	4	1	40	54	1 : 1.3
V 87	$[IrCl(cod)]_2$	5	2	37	44	1 : 1.1

2.3.5.2 Debenzylierung der 2-Benzyloxyphenylbutanale

Da eine Debenzylierung der Hydroformylierungsprodukte von 1-Allyl-2-benzyloxybenzol (**66a**) während der Reaktion nicht erfolgt, wird nun untersucht, unter welchen Bedingungen eine nachgeschaltete Reduktion erfolgen muss. Vor allem die Wahl des Lösemittels ist von Bedeutung, da in einigen Fällen eine Debenzylierung erst in polaren Lösemitteln oder unter dem Zusatz von Salzsäure möglich ist. Dabei sollte die Aldehydgruppe nicht angegriffen werden. Es könnten aber Folgereaktionen der Hydroxyaldehyde eintreten; so ist vor allem von Interesse, inwieweit der lineare Aldehyd cyclisiert werden kann.

So ist von Bravo *et al.* die Debenzylierung des Butenals **83** in Ethanol unter Zusatz von Salzsäure beschrieben worden, wobei von ihm nur der Hydroxyaldehyd erhalten wurde (Abb. 60).[35]

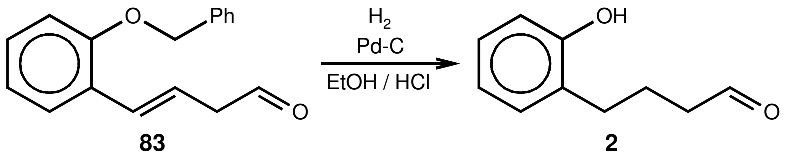


Abb. 60: Debenzylierung von 83 nach Bravo *et al.*[35]

Daher wird zunächst die Debenzylierung in inerten Lösemitteln ausprobiert. Dazu wird ein Gemisch der beiden regioisomeren Oxoaldehyde **73a** und **74a** (1:1 Gemisch) verwendet, um auch die Debenzylierung des *iso*-Aldehyds, der anschließend spontan zum Halbacteal **6** cyclisieren sollte, zu untersuchen (Abb. 61).
Weder in Chloroform noch in Tetrahydrofuran, zwei üblichen Lösemitteln für Debenzylierungen, gelingt diese Umsetzung (V 88, V 89). Erst in Ethylacetat erfolgt die Reduktion, deren Umsatz nach drei Tagen aber nur 86 % beträgt. Da die Debenzylierung bei Raumtemperatur durchführbar ist, kann so die Reaktion aber mit einer hohen Selektivität ohne die Bildung von Nebenprodukten erfolgen (V 90).

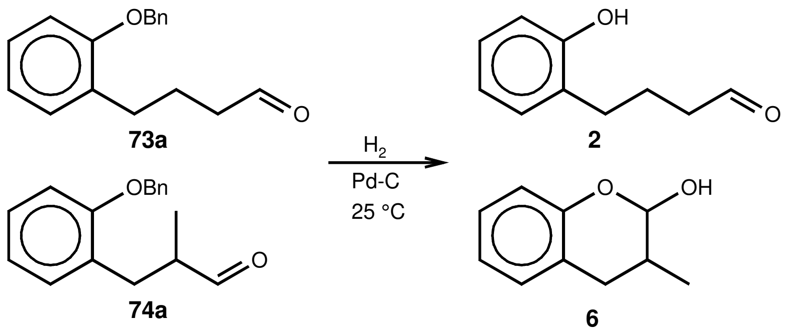


Abb. 61 und Tabelle 14: Debenzylierung der Aldehyde 73a und 74a

Vers.	Lösemittel	GC-Anteile [%]			
		73a	**74a**	**2**	**6**
V 88	Chloroform	49	51	---	---
V 89	Tetrahydrofuran	49	51	---	---
V 90	Ethylacetat	7	7	40	39

Setzt man die Aldehyde in Methanol um, so erhält man anstelle von Hydroxyaldehyd und Hemiacetal Acetale mit einer Chemoselektivität von 89 % (V 91, Abb. 62). Dabei liegt das Chroman **85** als ein Gemisch zweier Diastereomere im Verhältnis 1:1.75 vor, es wird somit eine höhere Diastereoselektivität als bei der Hemiacetalisierung von **5** erreicht, was mit der Größe der Methoxy-Gruppe im Vergleich zur Hydroxygruppe erklärt werden kann. Es ist zu erwarten, dass größere Alkylgruppen eine stärkere Diastereoselektivität bewirken, wie die ausschließliche Bildung der *trans*-Konfiguration beim N,O-Acetal **56** beweist (s. Kap. 2.2.2).

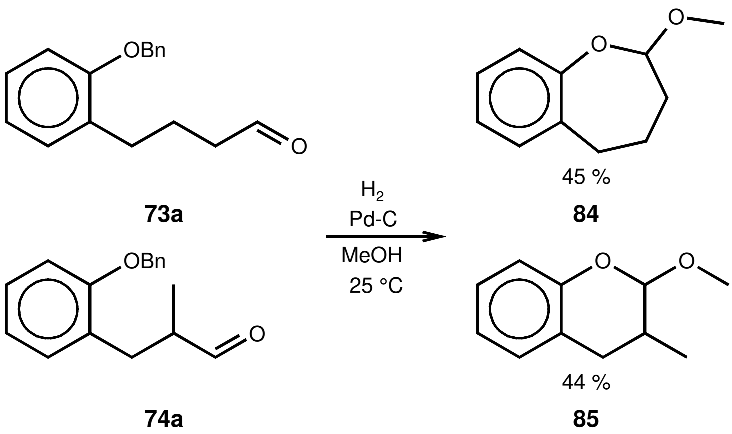


Abb. 62: Tandem-Debenzylierung-Acetalisierung der Aldehyde 73a und 74a

Auch mit Ethanol als Lösemittel erfolgt eine Acetalisierung (V 92). Bei der Debenzylierung des linearen Aldehyds **73a** wird das Benzoxepin **86** mit einer Ausbeute von 83 % erhalten, wobei die Ausgangsverbindung nur mit einer Reinheit von 87 % eingesetzt wurde (vgl. V 63). Anders als bei der von Bravo beschriebenen Umsetzung (vgl. Abb. 60)[35] wird auf den Zusatz von Säuren verzichtet. Da der Aldehyd **2** in Gegenwart von Ethanol nicht spontan cyclisiert, muss somit das Palladium als Katalysator bei der Acetalisierung wirken.

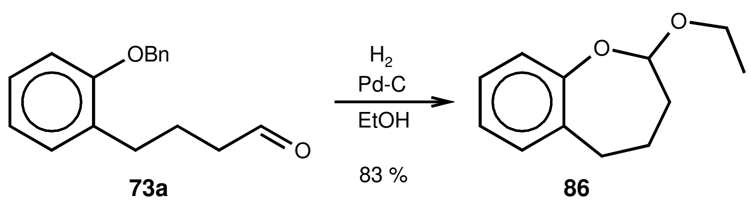


Abb. 63: Synthese des Benzoxepins 86

Diese bisher noch nicht in der Literatur beschriebene palladiumkatalysierte Tandem-Debenzylierung-Acetalisierung bieten einen einfachen Zugang zu 2-Alkoxychromanen und 2-Alkoxytetrahydrobenzo[*b*]oxepinen. Insbesondere zur Synthese der Benzoxepine bietet sich diese Methode an, da 4-(2-Benzyloxyphenyl)-butanal (**73a**) selektiv durch die Hydroformylierung des Benzylethers **66a** mit dem Liganden BIPHEPHOS darstellbar ist (vgl. V 63).

Insgesamt wird das Benzoxepin **86** über drei Stufen ausgehend von *o*-Allylphenol (**1**) mit einer Gesamtausbeute von 82 % synthetisiert (vgl. Abb. 64). Damit ist der hier vorgestellte Syntheseweg deutlich attraktiver als die bisher bekannten Darstellungsmethoden.[34a]

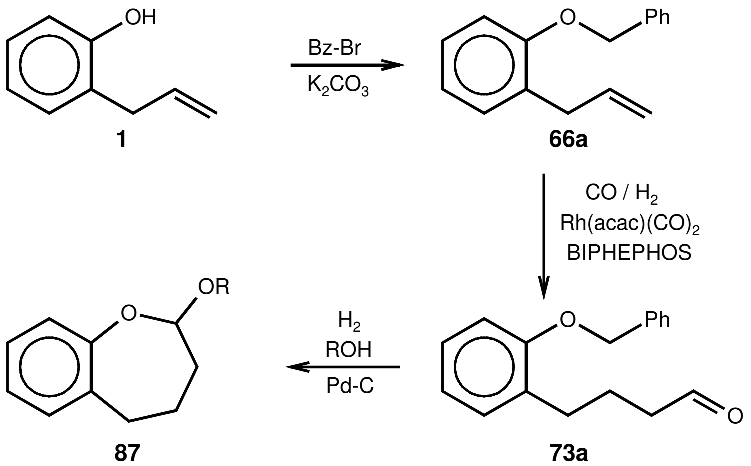


Abb. 64: Synthese von Benzoxepinen 87 ausgehend von *o*-Allylphenol (1)

2.3.5.3 Debenzylierung der Hydroaminomethylierungsprodukte

Die Debenzylierung der Hydroaminomethylierungsprodukte des 1-Allyl-2-benzyloxybenzols (**66a**) kann problemlos in Ethanol als Lösemittel durchgeführt werden. So werden mit einer Selektivität von 95 % die Aminophenole **54** und **55** erhalten (V 93, Abb. 65). Da bei dieser Reaktion auf den Zusatz von Säuren verzichtet werden kann, wird die Aufarbeitung der entschützten Aminoalkohole erheblich vereinfacht. Durch die Verwendung der Benzyl-Schutzgruppe für instabile *ortho*-Alkenylphenole steht somit ein effizientes Verfahren zur Darstellung von Aminoalkylphenolen zur Verfügung.

Es ist außerdem möglich, gleichzeitig Amine und Phenole zu debenzylieren. Die Umsetzung von Benzyl-[4-(2-benzyloxyphenyl)-butyl]-amin (**77c**) sowie des Regiosiomers **78c** führt in hervorragender Ausbeute zu den primären Aminen **52** und **88** (V 94).[126] Somit ergeben sich neue Zugangswege zu primären Aminobutylphenolen, von denen **52** potentielle pharmakologische Aktivität besitzt.[48]

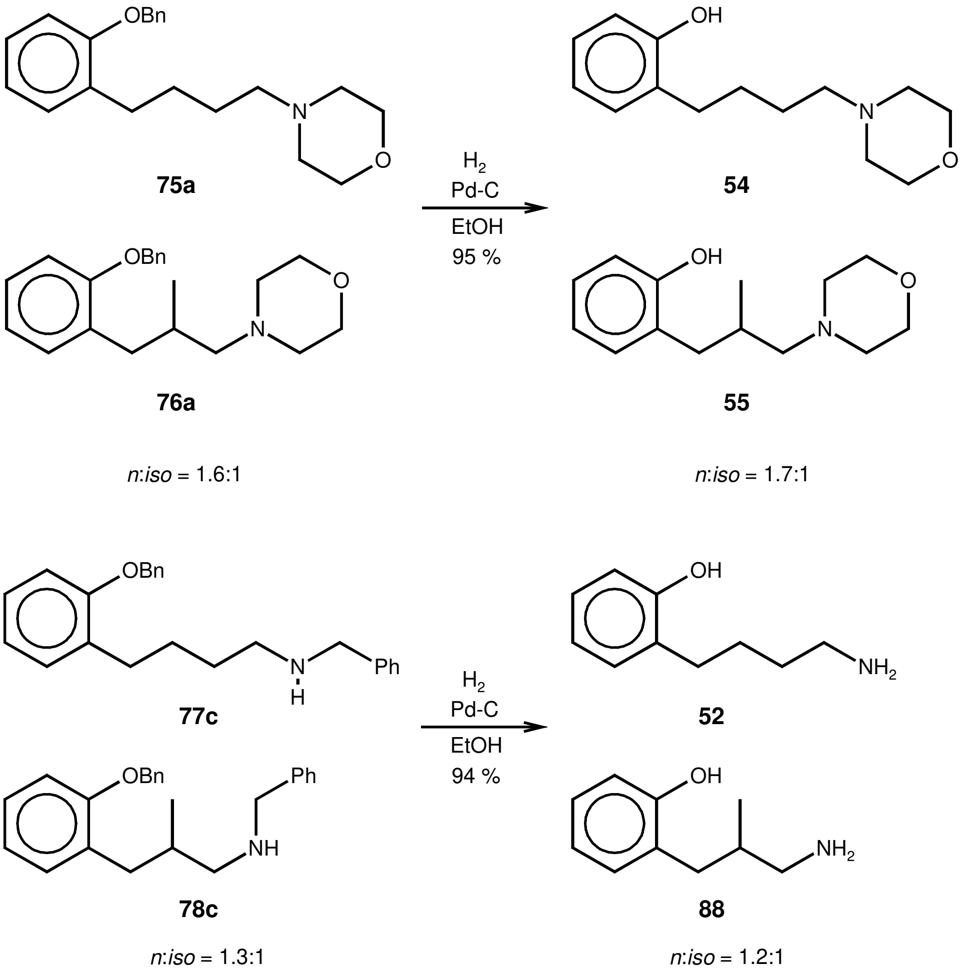


Abb. 65: Debenzylierung von Hydroaminomethylierungsprodukten

2.3.6 Fazit zur Umsetzung geschützter Allylphenole

Durch die Verwendung verschiedenster Schutzgruppen für die Hydroxygruppe des *o*-Allylphenols sind eine Vielzahl neuer Aryl-substituierter Aldehyde und Amine zugänglich. Bei der Hydroformylierung werden bis auf die Trimethylsilyl-Gruppe alle verwendeten Schutzgruppen toleriert, so dass die Oxoaldehyde in Hinblick auf Folgereaktionen wie Wittig- oder Grignard-Reaktionen modelliert werden können. So wurde beispielsweise von Danishefsky *et al.* die Diastereoselektivität der Aldoladdition von 3-(2-Methoxyphenyl)-2-methylpropanal (**74b**) untersucht.[127]

Bei der Hydroaminomethylierung erwiesen sich sowohl die Acetat- als auch die Trimethylsilyl-Schutzgruppe als zu instabil, mit den anderen Schutzgruppen werden aber die Amine in hohen Ausbeuten erhalten.

Exemplarisch wurde das Entschützen der Benzylether während und nach der Carbonylierungsreaktionen untersucht. Unter Hydroformylierungs- bzw. Hydroaminomethylierungsbedingungen erfolgt keine Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppe, die erhaltenen Produkte können aber nachher in sehr guten Ausbeuten debenzyliert werden. Diese Reduktion gelingt auch mit Benzylaminen, so dass ein Zugang zu primären Aminen über eine Hydroaminomethylierung geschaffen wurde. Mit der Debenzylierung der Oxoaldehyde in alkoholischer Lösung erschließt sich ferner ein neuer Zugang zu Alkoxychromanen und -benzoxepinen über eine neuartige palladiumkatalysierte Tandem-Debenzylierung-Acetalisierung.

Allerdings ist der Einfluss der eingeführten Schutzgruppen auf die Regioselektivität der Carbonylierungen eher gering. Zwar kann bei den Silylethern eine Abhängigkeit des Verhältnisses der regioisomeren Aldehyde von der Größe der Substituenten am Silicium beobachtet werden, doch ist die daraus resultierende Steuerung der Regioselektivität eher gering. Effektiver ist dagegen die Steuerung bei der Hydroaminomethylierung mit sterisch anspruchsvollen Aminen.

2.4 Hydroaminomethylierung arylsubstituierter Allylalkohole

2.4.1 Allgemeines

Bei der Hydroformylierung von *o*-Allylphenol wurden bisher verschiedene Modelle zur Steuerung der Regioselektivität untersucht. Einerseits gelang eine *n*-selektive Hydroformylierung durch Verwendung des Liganden BIPHEPHOS. Andererseits wurde das Substrat so modifiziert, dass sowohl eine aktive als auch eine passive Regiokontrolle ermöglicht wurde. Eine aktive Regiokontrolle erfolgt durch die Sauerstoff-Funktionalität im *o*-Allylphenol, die durch Chelatisierung des Rhodiums eine Metallierung der Doppelbindung in der *iso*-Position fördert. Zur Steuerung der *n*-Selektivität können sterisch anspruchsvollere Substituenten sowohl an die Sauerstoff-Funktionalität als auch in die allylische Postion eingeführt werden (Abb. 66).

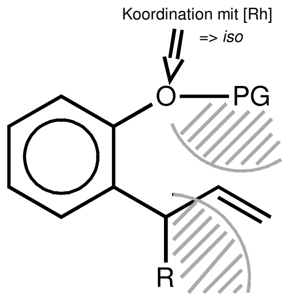


Abb. 66: Möglichkeiten der Regiokontrolle bei der Hydroformylierung von *o*-Allylphenol

Der steuernde Effekt der Schutzgruppen ist aber bei der Hydroformylierung eher gering. Effektiver ist dagegen die Einführung von Resten in der Allylposition, so wurde bei den α-Methallylphenolen teilweise nur der lineare Oxoaldehyd erhalten (vgl. Abb. 28). Diese Regiokontrolle versagte aber bei der Hydroaminomethylierung (Abb. 46).

Da bei der Hydroaminomethylierung auch der Ligand BIPHEPHOS keine *n*-selektive Umsetzung ermöglicht, soll die substratgesteuerte Hydroaminomethylierung weiter untersucht werden. Ein Lösungsansatz ist die Einführung einer aktiv steuernden Gruppe in der Allylposition.[6] Darüber hinaus wäre es von Interesse, dass diese Gruppe leicht aus dem Produkt entfernt werden könnte, um so zu den unsubstituierten, linearen 4-Arylbutylaminen zu gelangen.

Eine Gruppe, die diesen Anforderungen gerecht wird, ist die Hydroxygruppe. Durch Einführung dieser Gruppe erhält man Aryl-substituierte Allylalkohole. Solche Alkohole bilden beinahe ausschließlich das lineare Hydroformylierungsprodukt.[8,50] Die Abspaltung der Hydroxygruppe kann reduktiv erfolgen, wobei durch katalytische Hydrierung mit Palladium auf Aktivkohle in einer Reaktion die Dehydratisierung und die Hydrierung des gebildeten Alkens erfolgt. Diese Reaktion ist sowohl für 4-Hydroxybutanale als auch für 4-Aminobutanole beschrieben.[128-130] Somit ergibt sich ein dreistufiger Syntheseplan zur regioselektiven Darstellung von den 2-(4-Butylamino)-phenolen **59** (Abb. 67).

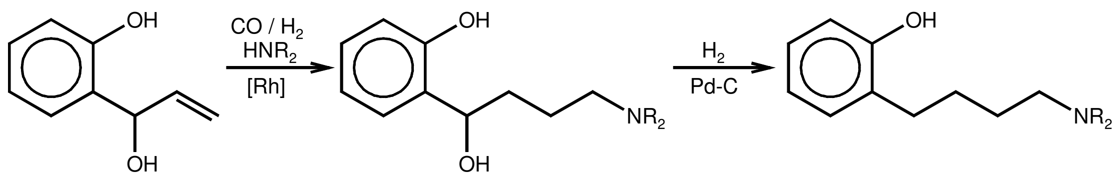


Abb. 67: Konzept zur selektiven Synthese linearer Amine 59

Untersuchungen von Roggenbuck sowie Jackson *et al.*[30] zeigten, dass die Hydroformylierung von **89** tatsächlich ausschließlich zu dem linearen Produkt **92** führt, welches das intramolekulare Acetal **93** ausbilden kann (Abb. 68).[19]

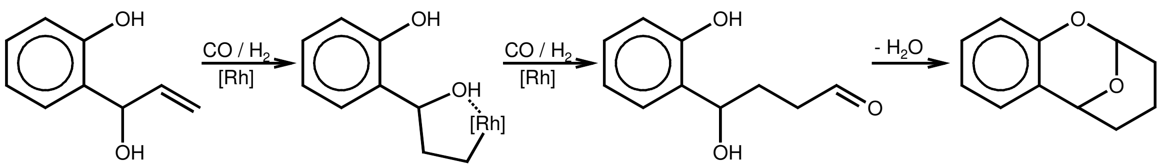


Abb. 68: Tandem-Hydroformylierung-Acetalisierung des Diols 89[19]

Botteghi *et al.* wandten ein ähnliches Konzept bei der Synthese verschiedener 4,4-Bis(*p*-fluorphenyl)-butylamine an.[129] Zur selektiven Synthese des Aldehyds **95** setzten sie den Allylalkohol **94** ein.[131] Aus dem Hydroxyaldehyd **95** wurde in einer dreistufigen Reaktion das Bromid **96** hergestellt, welches dann unter anderem zu dem Neuroleptikum Fluspirilen (**97**)[132] umgesetzt wurde (Abb. 69).[129]

Es ist naheliegend, zu untersuchen, ob diese 4,4-Diarylbutylamine nicht auch durch eine Hydroaminomethylierung des Allylalkohols **94** zugänglich sind und so eine alternative Synthese von Fluspirilen (**97**) entwickelt werden kann, die auf der von Rische entwickelten Darstellung von 3,3-Diarylpropylaminen basiert (vgl. Abb. 5).

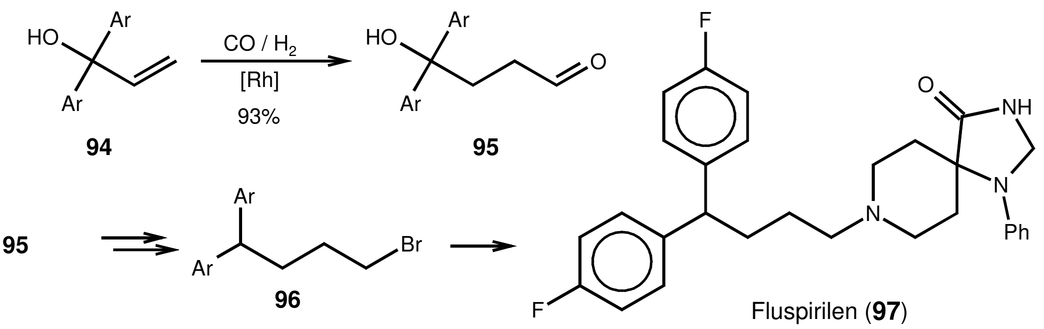


Abb. 69: Synthese von Fluspirilen (97) nach Botteghi *et al.*[129]

Mit diesem Verfahren lassen sich nicht nur pharmakologisch aktive 4,4-Diarylbutylamine wie der H_1-Antagonist **98**[133] oder das Parkinson-Mittel PR-608 (**99**)[129], sondern auch 4-Amino-1,1-diarylbutanole[134-136] wie das Antihistaminikum Difenidol (**100)** oder das Piperazin-Derivat **101** darstellen.[137] Weitere pharmakologisch aktive 4-Aminobutanole wie Pirmenol (**102**)[138] oder Ibutilide (**103**)[139] sollten über ähnliche Hydroaminomethylierungsreaktionen zugänglich sein.

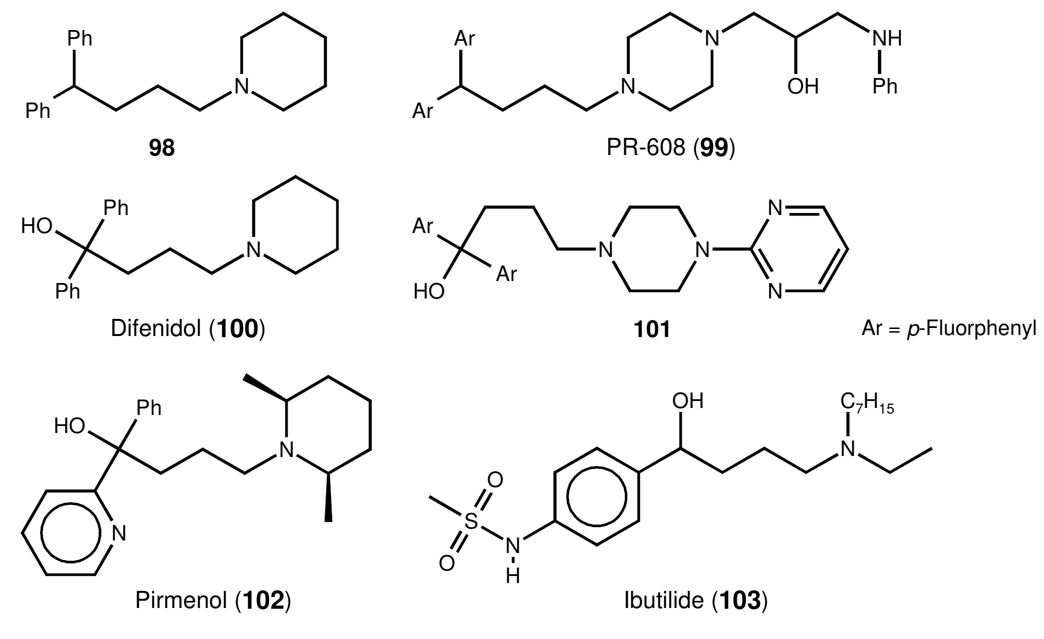


Abb. 70: Pharmakologische aktive 4,4-Diarylbutylamine und 4-Aminobutanole

Difenidol (**100**) wurde 1946 von Ciba entwickelt[134] und wird noch heute vor allem gegen postoperative Übelkeit und Höhenangst eingesetzt. Die industrielle Synthese von Difenidol geht von N-(3-Chlorpropyl)-piperidin (**104**) aus, lässt sich also nicht ohne weiteres auf andere Amine übertragen. Inzwischen existieren aber Verfahren, bei denen die Amin-Komponente zuletzt mit dem Chlorid **106** umgesetzt wird, und die somit auf die Darstellung anderer 4-Amino-1,1-diphenylbutanole anwendbar sind (Abb. 71).[135a]

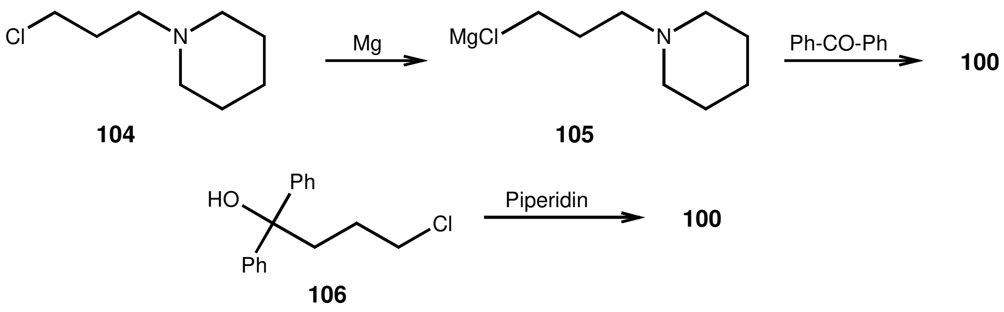
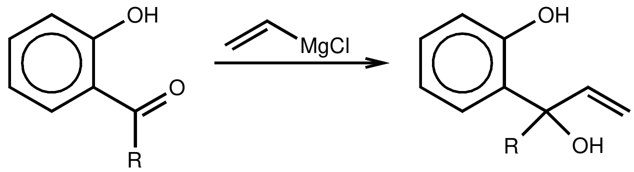


Abb. 71: Industrielle Synthesen von Difenidol (100)[135]

2.4.2 Darstellung und Umsetzung 2-Hydroxyphenyl-substituierter Allylalkohole

Um den dirigierenden Effekt der allylischen Hydroxygruppe mit den bisherigen Ergebnissen vergleichen zu können, wird neben dem sekundären Alkohol **89** auch der tertiäre Alkohol **108** als Synthon für das α-Methallyl-phenol **18** verwendet.
Beide Alkohole werden durch eine Grignard-Reaktion von Salicylaldehyd (**107a**) bzw. *o*-Hydroxyacetophenon (**107b**) mit Vinylmagnesiumchlorid in hoher Ausbeute hergestellt (V 95, Abb. 72).



107a: R=H
107b: R=Me
89: 97 %
108

Abb. 72: Synthese der Allylalkohole 89 und 108

Die Hydroaminomethylierung des sekundären Alkohols **89** mit Morpholin (**53**) führt unter Standardbedingungen nur zu einem komplexen Produktgemisch. Die beiden Hauptprodukte sind das durch Hydrierung des Olefins gebildete 2-(1-Hydroxypropyl)-phenol (**110**) mit einem GC-Anteil von 22 % und das gewünschte Amin 2-(1-Hydroxy-4-morpholin-4-ylbutyl)-phenol (**109**) mit einem GC-Anteil von 29 % (V 96, Abb. 73).

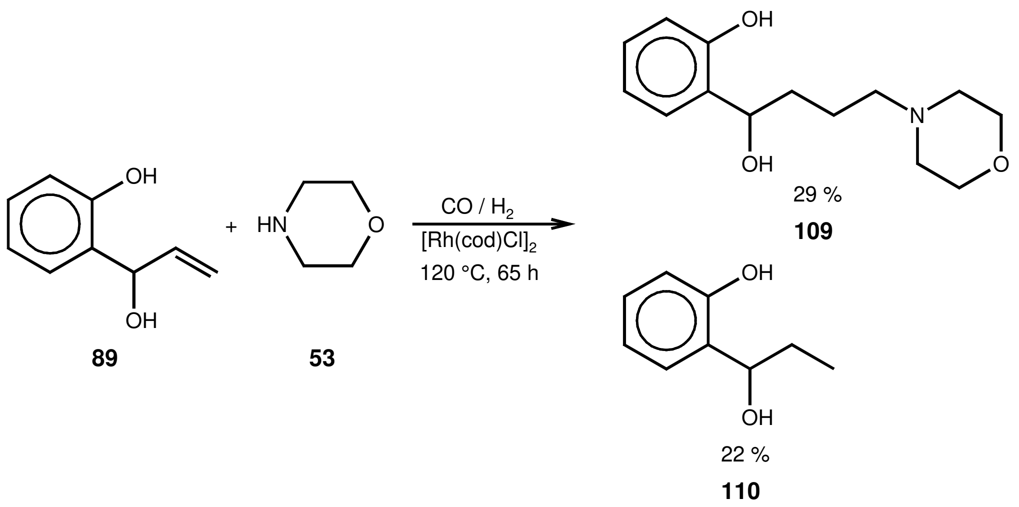


Abb. 73: Hydroaminomethylierung des Allylalkohols 89

Aufgrund NMR-spektroskopischer Untersuchungen kann man aber davon ausgehen, dass kein *iso*-Amin gebildet wird. Damit zeigt dieses Ergebnis, dass die Hydroxygruppe tatsächlich die Regioselektivität der Hydroaminomethylierung aktiv kontrolliert. Da mit der Methylgruppe in allylischer Position ein 1.7:1 Gemisch der beiden regioisomeren Amine erhalten wurde, ist nur ein sterischer Effekt der Hydroxygruppe unwahrscheinlich.
Die Chemoselektivität ist aber deutlich geringer als bei der Hydroformylierung von **89**, so wurden von Roggenbuck keine Hydrierungsprodukte beobachtet.[19] Um eine regioselektive Synthese von **109** in guten Ausbeuten zu entwickeln, muss also das Katalysatorsystem weiter modifiziert werden, um die Chemoselektivität zu erhöhen.

Mit dem tertiären Alkohol **108** verläuft dagegen die Hydroaminomethylierung mit Morpholin (**53**) hoch selektiv zum Amin **111** (V 97, Abb. 74). Das quartäre Zentrum in der Allylposition steuert somit nicht nur die Regioselektivität, sondern stabilisiert offenbar auch den Benzylalkohol und bewirkt so eine höhere Chemoselektivität der Hydroaminomethylierung.

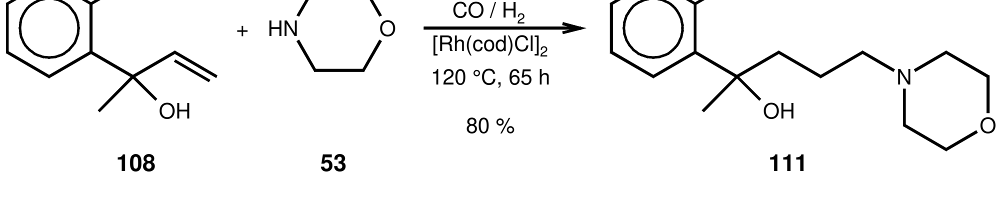
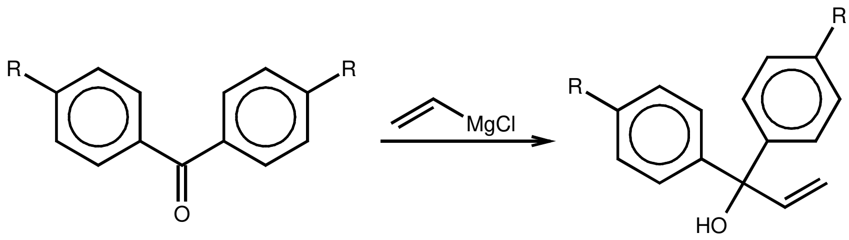


Abb. 74: Selektive Hydroaminomethylierung des Allylalkohols 108

Durch die Verwendung des tertiären Alkohols **108** lassen sich also mit hohen Ausbeuten neue trifunktionelle Verbindungen aufbauen. Auf eine Abspaltung der aliphatischen Hydroxygruppe wird an dieser Stelle verzichtet.

2.4.3 Darstellung und Umsetzung der 1,1-Diarylallylalkohole

Zur Entwicklung eines vereinfachten Zugangs zu Fluspirilen wird nicht nur das bisfluorierte Olefin **94b** sondern auch 1,1-Diphenylallylalkohol (**94a**) als Modellsubstrat verwendet. Beide sind durch Umsetzung des jeweiligen Benzophenons **112** mit Vinylmagnesiumchlorid in sehr guter Ausbeute erhältlich (V 98, V 99, Abb. 75).[129,140]



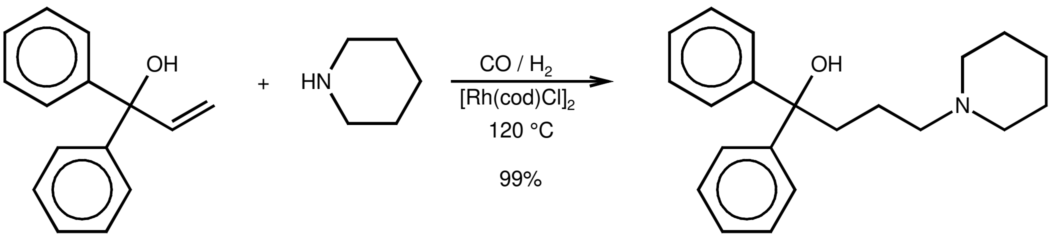
112 94

a: R=H 90 %

b: R=F 91 %

Abb. 75: Darstellung der 1,1,-Diarylallylalkohole 94

Die Hydroaminomethylierung der Allylalkohole **94** mit verschiedenen sekundären cyclischen und acyclischen Aminen verläuft in den meisten Fällen mit quantitativer Ausbeute (V 100-V 107, Abb. 77).
So erhält man bei Verwendung von Piperidin (**113c**) als Aminkomponente den Wirkstoff Difenidol (**100**) mit einer Ausbeute von 99% (V 102, Abb. 76).



94a 113c 100

Abb. 76: Synthese von Difenidol (100)

Hiermit steht nun eine zweistufige Synthese von Difenidol ausgehend von Benzophenon (**112a**) mit einer Gesamtausbeute von 89 % unter Verwendung einfacher und kostengünstiger Reagentien zu Verfügung.

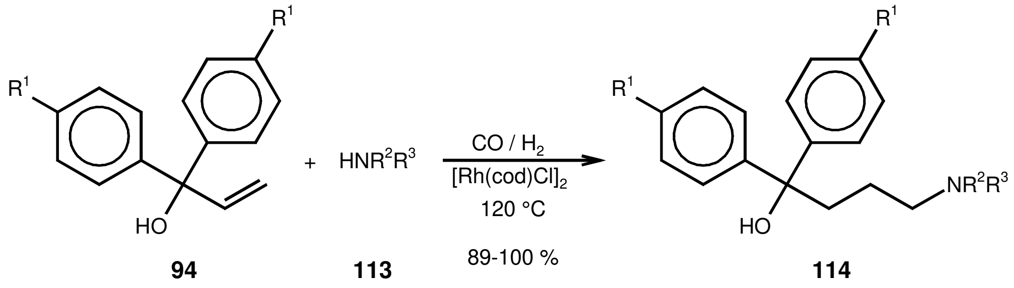


Abb. 77 und Tabelle 15: Hydroaminomethylierung der Allylalkohole 94

Vers.	Olefin	R^1	Amin	R^2	R^3	t [h]	Ausbeute [%] Produkt	
V 100	**94a**	H	**113a**	$-(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-		65	**114a**	100
V 101	**94a**	H	**113b**	$-(CH_2)_6$-		45	**114b**	99
V 102	**94a**	H	**113c**	$-(CH_2)_5$-		65	**100**	99
V 103	**94a**	H	**113d**	Me	Me	65	**114d**	100
V 104	**94a**	H	**113e**	Bn	Bn	65	**114e**	100
V 105	**94a**	H	**113f**	s. Abb. 78		65	**114f**	100
V 106	**94b**	F	**113a**	$-(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-		45	**114g**	99
V 107	**94b**	F	**113f**	s. Abb. 78		65	**114h**	89

Auch die Synthese des Vorläufers **114h** des Wirkstoffs Fluspirilen (**97**) gelingt mit hoher Ausbeute, so dass dieses Intermediat mit einer Gesamtausbeute von 81 % ausgehend von *p,p'*-Difluorbenzophenon (**112b**) in zwei Stufen zugänglich ist. Dabei wird das Aminal im 1-Phenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-on (**113f**) unter den reduktiven Bedingungen der Hydroaminomethylierung nicht angegriffen (V 107, Abb. 78).

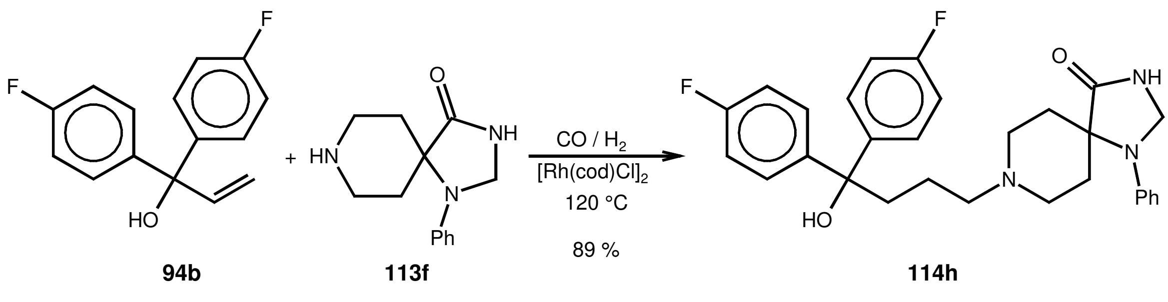


Abb. 78: Synthese des Fluspirilen-Vorläufers 114h

Die Reaktivität des fluorierten Olefins **94b** ist geringer als die des Olefins **94a**. So wird das zu **114h** analoge Amin **114f** quantitativ gebildet (V 105). Ähnliche Abstufungen der Reaktivität wurden schon Botteghi *et al.* beschrieben.[66]

Die Defunktionalisierung der 4-Amino-1,1-diarylbutanole durch katalytische Hydrierung wird exemplarisch für das Morpholinderivat **114a** untersucht. Um eine Dehydratisierung des Alkohols zu ermöglichen, wird die Hydrierung in Ethanol unter Zusatz katalytischer Mengen an konz. Salzsäure durchgeführt. Unter diesen Bedingungen wird 4-(4,4-Diphenylbutyl)-morpholin (**115**) mit einer Ausbeute von 97 % erhalten (V 108, Abb. 79).

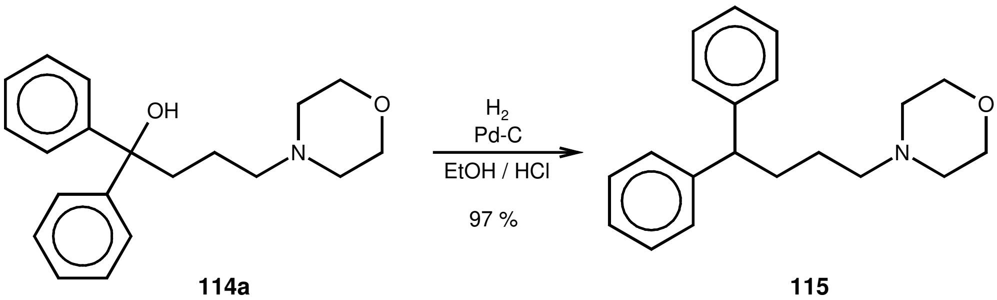


Abb. 79: Defunktionalisierung des Aminoalkohols 114a

Es ist also tatsächlich möglich, 4,4-Diarylbutylamine aus den Alkoholen zu synthetisieren. Somit können pharmakologisch aktive 4,4-Diarylbutylamine ausgehend von Diarylketonen regioselektiv in einer dreistufigen Synthese hergestellt werden. Dieses Verfahren führt zu den Produkten in deutlich weniger Stufen und mit einer deutlich höheren Ausbeute im Vergleich zu den bisher etablierten Synthesen.[129,134,135]

2.4.4 Fazit zur Hydroaminomethylierung arylsubstituierter Allylalkohole

Mit der Einführung einer Hydroxygruppe in der Allylposition gelingt es, 2-(1-Hydroxy-4-aminobutyl)-phenole ausgehend von 2-(1-Hydroxyallyl)-phenol (**89**) durch Hydroaminomethylierung regioselektiv herzustellen. Dabei werden aber zufriedenstellende Chemoselektivitäten erst mit tertiären Alkoholen erreicht.

Mit diesem Syntheseprinzip können pharmakologisch aktive Diarylbutylamine hergestellt werden, so dass Fluspirilen (**97**) in einer dreistufigen Synthese zugänglich sein sollte. Darüber hinaus sind pharmakologisch aktive 4-Amino-1,1-diarylbutanole durch Hydroaminomethylierung darstellbar, so ist das Antihistaminikum Difenidol (**100**) mit einer Gesamtausbeute von 89 % aus Benzophenon zugänglich. Von den untersuchten Verfahren ist somit die Einführung einer aktiv dirigierenden Gruppe in die Allylposition die erfolgsversprechendste Methode zur regioselektiven Hydroaminomethylierung von Allylphenolen.

2.5 Darstellung und Umsetzung von *o*-Vinylphenolen

2.5.1 Allgemeines

Während *o*-Allylphenole durch die Claisen-Umlagerung von Allylphenylethern leicht zugänglich sind, stellt die Darstellung von *o*-Vinylphenolen immer noch eine Herausforderung dar, da viele dieser Verbindungen leicht polymerisieren können und daher gängige Verfahren zur Vinylierung von Aromaten nicht ohne Weiteres auf die Synthese von *o*-Vinylphenolen übertragbar sind.

Andererseits sind solche Olefine überaus interessante Verbindungen für Hydroformylierungs- und Hydroaminomethylierungsreaktionen. Überträgt man die Erkenntnisse von der Umsetzung der *o*-Allylphenole auf die *o*-Vinylphenole, so ist zu erwarten, dass bei der Hydroformylierungs dieser Verbindungen beide regioisomere Produkte cyclisieren. Somit sind neben Chromanen und Benzoxepinen auch Benzofurane durch Hydroformylierungsraktionen zugänglich (s. Abb. 10).

Analoge Ergebnisse sind für die Hydroaminomethylierung der *o*-Vinylphenole zu erwarten. Interessant sind dabei die linearen Hydroaminomethylierungsprodukte, da einige dieser Propylaminophenole pharmakologische Aktivität besitzen, wie zum Beispiel der 5-HT_{1D} Rezeptor-Antagonist GR55562 (**116**)[141]. Darüber hinaus sind aber mehrere 2-Alkoxyphenylpropylamine mit pharmakologischer Aktivität bekannt (Abb. 80)[101c,142], weshalb neben *o*-Vinylphenol auch geschützte Phenole synthetisiert und eingesetzt werden sollen.

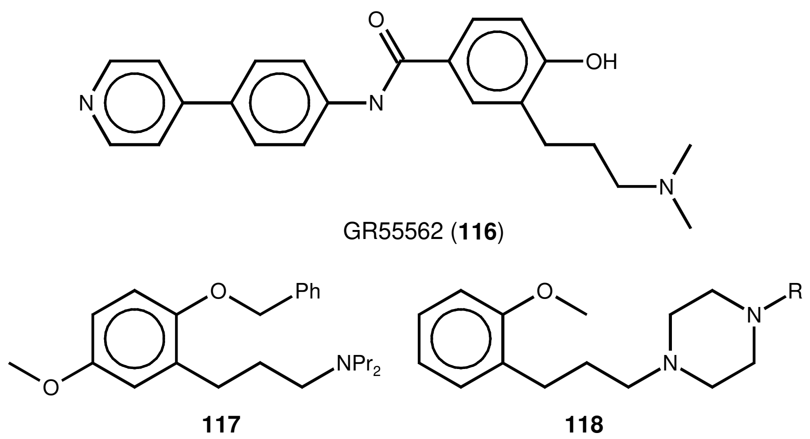


Abb. 80: Pharmakologisch aktive 3-Arylpropylamine

2.5.2 Darstellung von *o*-Vinylphenol

In der Literatur sind verschiedene Reaktionen zur Synthese von *o*-Vinylphenol beschrieben. Eine klassische Methode ist die Decarboxylierung von *o*-Hydroxyzimtsäure, andere Methoden lieferten *o*-Vinylphenol nur in geringer Ausbeute und waren teilweise nicht reproduzierbar.[143] Die Vinylierung von Salicylaldehyd mit Wittig-Reagentien ist zwar bekannt, allerdings tritt sehr oft die Polymerisierung des säureempfindlichen *o*-Vinylphenols während der Aufarbeitung auf.[144] Andere Methoden der Vinylierung sind Heck- und andere übergangsmetallkatalysierte Reaktionen, allerdings werden dafür iodierte Phenole benötigte, die schwer zugänglich sind.[145,146]

Als Alternative bietet sich eine von Yamaguchi *et al.* entwickelte Methode zur *ortho*-Alkenylierung von Phenolen an, die auf beliebig substituierte Phenole anwendbar ist.[147,148] Bei diesem Verfahren wird das Phenol **119** mit 1-Alkinen **123** unter Zusatz mehrerer Äquivalente Zinntetrachlorid und Tributylamin umgesetzt. Der produktbestimmende Schritt der Reaktion ist eine streng regioselektive Carbostannylierung des stannylierten Alkins **124** durch das nucleophile Phenoxyzinnderivat **120**. Es wird ausschließlich das *β,β*-Bisstannylalken **121** gebildet.[148] Durch Hydrolyse dieses Intermediats wird das *exo*-Olefin **122** gebildet (Abb. 81).

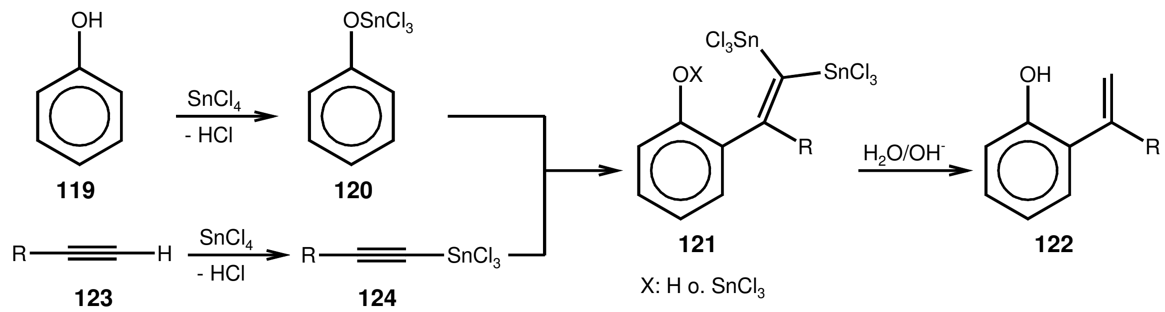


Abb. 81: Mechanismus der *ortho*-Alkenylierung nach Yamaguchi *et al.*[147,148]

Diese Reaktion kann nicht nur mit verschiedenen Phenolen, sondern auch mit unterschiedlichen 1-Alkinen durchgeführt werden. Mit Acetylen sind so die gewünschten *o*-Vinylphenole zugänglich.[148] An Nebenprodukten werden vor allem zweifach vinylierte Phenole erhalten, der Anteil dieser Produkte lässt sich aber durch Kontrolle der Reaktionstemperatur reduzieren.

Zur Darstellung von *o*-Vinylphenol (**125**) wird Phenol (**119**) mit Acetylen sowie Zinntetrachlorid und Tributylamin umgesetzt. Nach chromatographischer Aufarbeitung erhält man mit einer Ausbeute von 44 % *o*-Vinylphenol (**125**) (V 109, Abb. 82). Yamaguchi erzielte bei seiner Synthese eine Ausbeute von 80 % nachdem er die Hydroxygruppe als Acetat schützte.[148a] Berücksichtigt man aber die geringen Ausbeuten beim anschließenden Entschützen der isolierten Acetate, so ist die direkte Aufarbeitung des Phenols einfacher und mit einer höheren Ausbeute verbunden. Es kann also auf eine Derivatisierung verzichtet werden. Allerdings ist *o*-Vinylphenol (**125**) nur begrenzt lagerfähig, da eine Zersetzung schon nach wenigen Tagen eintritt.

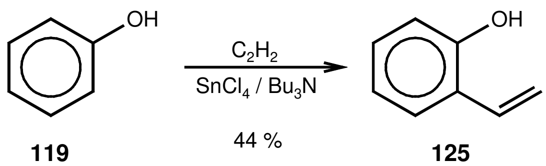


Abb. 82: Synthese von *o*-Vinylphenol (125)

2.5.3 Hydroformylierung und Hydroaminomethylierung von *o*-Vinylphenol

Die Hydroformylierung von *o*-Vinylphenol (**125**) führt unter Standardbedingungen zu einem Gemisch von Chroman-2-ol (**126**) und 3-Methyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-ol (**127**) (Abb. 83).

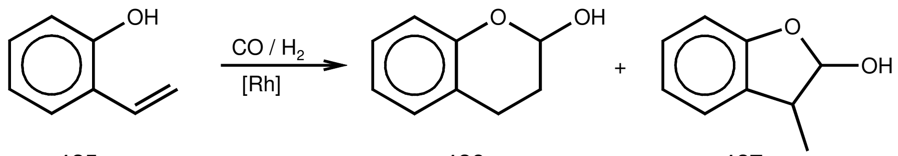


Abb. 83 und Tabelle 16: Hydroformylierung von *o*-Vinylphenol (125)

Vers.	Kat.	ϑ [°C]	t [h]	Umsatz [%]	GC-Anteile [%] **126**	**127**	*n* : *iso*
V 110	$[Rh(cod)Cl]_2$	120	20	100	44	33	1.3 : 1
V 111	$Rh(acac)(CO)_2$	80	65	100	33	63	1 : 1.9
V 112	$Rh(acac)(CO)_2$ + 4 BIPHEPHOS	60	65	100	95	5	19 : 1

Dabei steigt der Anteil des linearen Hydroformylierungsproduktes **126** mit zunehmender Reaktionstemperatur. Bei einer Temperatur von 80 °C beträgt das *n*:*iso*-Verhältnis 1:1.9 (V 111), bei 120 °C wird dagegen das lineare Produkt **126** bevorzugt gebildet (V 110).
Das Benzofuranol **127** wird als ein 1:3 Gemisch zweier Diastereomere gebildet. Diese Diastereoselektivität ist deutlich höher als die bei der Umsetzung von *o*-Allylphenol zum *iso*-Produkt **6**. Wie bereits diskutiert wird auch hier die Diastereoselektivität aufgrund sterische Effekte erhöht, da in dem Fünfring die beiden Stereozentren näher an dem Aromaten liegen.
Zur selektiven Synthese des Chromanols **126** kann das Katalysatorsystem Rh(acac)$(CO)_2$/BIPHEPHOS verwendet werden. Unter diesen Bedingungen erhält man Chroman-2-ol (**126**) mit einer sehr guten Ausbeute von 95 % (V 112).

Bei der Umsetzung von *o*-Vinylphenol (**125**) mit Morpholin (**53**) unter den Bedingungen der Hydroaminomethylierung erhält man dagegen ein komplexes Produktgemisch, das die zu erwartenden Amine nur in Spuren enthält. Als Hauptprodukt wird statt dessen das Carbonsäureamid **128** erhalten (V 113, Abb. 84).

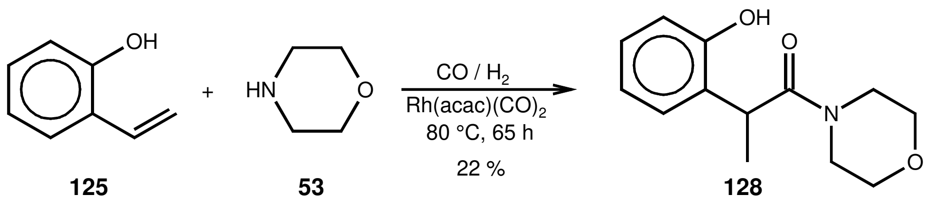


Abb. 84: Umsetzung von *o*-Vinylphenol (125) mit Morpholin (53)

Dieses Amid wird nicht durch Hydroformylierung, sondern durch Hydrocarbonylierung gebildet.[149] Dabei wird die nach der Hydrometallierung am Olefin und der CO-Insertion gebildete Rhodium-Acyl-Spezies **131** nicht hydrogenolytisch gespalten, sondern durch Morpholin (**53**) nucleophil angegriffen, die Bildung des Amids ist also eine Konkurrenzreaktion zur normalen Hydroformylierung (Abb. 85).
Die Darstellung von Amiden durch rhodiumkatalysierte Carbonylierung tritt bevorzugt bei ungesättigten Aminen auf, vor allem Fünf- und Sechsringlactame können in hohen Ausbeuten erhalten werden (vgl. Abb. 3).[17b,150]

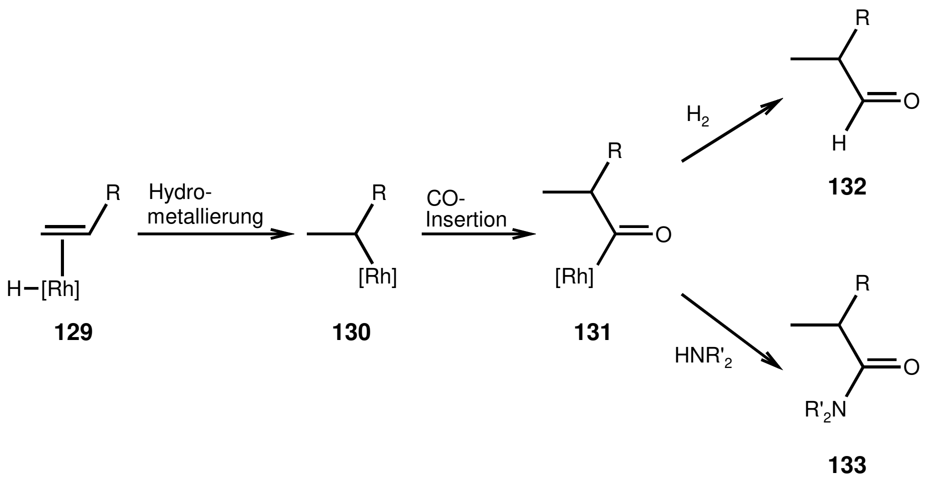


Abb. 85: Konkurrenz zwischen Hydroformylierung und Hydrocarbonylierung

Die Chemoselektivität der Umsetzung dieser Amine ist stark von der Katalysatorkonzentration und von der Zusammensetzung des Synthesegases abhängig. So fördern Synthesegase mit einem hohen Anteil an Kohlenmonoxid die Bildung von Lactamen.[43,151]

Im Fall des *o*-Vinylphenols (**125**) können diese Verdünnungseffekte aber nicht als Erklärung dienen, da hier eine intermolekulare Reaktion stattfindet. Da bei der Hydroaminomethylierung von *o*-Allylphenol keine Amid-Bildung beobachtet wurde, kann die unerwartete Reaktivität auch nicht auf die Hydroxygruppe zurückgeführt werden.

Es bleibt somit festzustellen, dass die Hydroformylierung von *o*-Vinylphenol (**125**) in guten Ausbeuten zu den erwarteten Produkten führt. Ähnlich wie bei den untersuchten *o*-Allylphenolen kann die Regioselektivität der Reaktion mit dem Liganden BIPHEPHOS zu dem linearen Produkt gesteuert werden.

Die Hydroaminomethylierung ist dagegen mit dem freien Phenol **125** nicht durchführbar. Daher werden im Folgenden Hydroformylierung und Hydroaminomethylierung an derivatisierten *o*-Vinylphenolen durchgeführt.

2.5.4 Darstellung und Umsetzung geschützter *o*-Vinylphenole

2.5.4.1 Darstellung der geschützten Vinylphenole

Aufgrund ihrer Stabilität bei der Hydroformylierung und Hydroaminomethylierung der *ortho*-Allyl-substituierten Ether werden zur Derivatisierung der *o*-Vinylphenole ausschließlich Benzyl- und Methylgruppen eingeführt.

Die Darstellung des Benzylethers von *o*-Vinylphenol (**125**) erfolgt zweistufig durch O-Benzylierung von Salicylaldehyd (**107a**) und Wittig-Olefinierung mit Methyl-triphenylphosphoniumbromid.[152] Beide Reaktion verlaufen mit zufriedenstellender Ausbeute (V114/V115, Abb. 86). Analog werden 2-Vinylanisol (**135b**) und 2,5-Dimethoxystyrol (**135c**) ausgehend von den Aldehyden **107a** und **136** durch Methylierung mit Dimethylsulfoxid und nachfolgender Olefinierung synthetisiert (V 116-V 119).

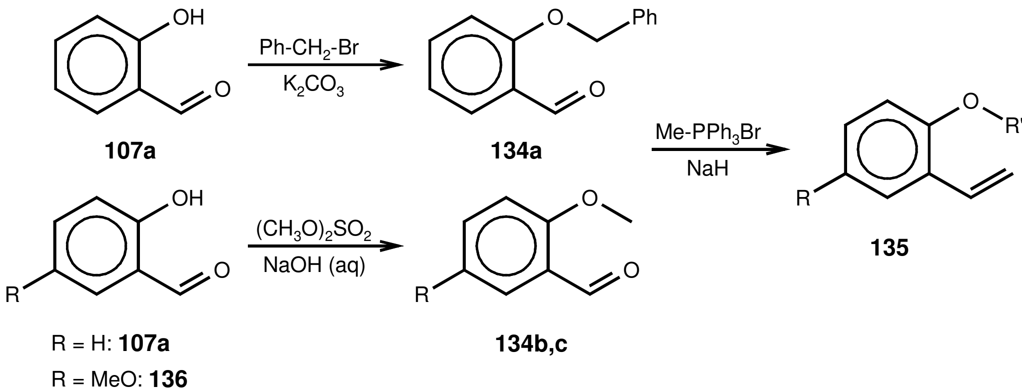


Abb. 86 und Tabelle 17: Synthese von *o*-Benzyloxy- und *o*-Methoxystyrolen 135

Vers.	Phenol	R	Ether	R'	Ausb. [%]	Vers.	Styrol	Ausb. [%]
V 114	**107a**	H	**134a**	Bn	52	V 115	**135a**	27
V 116	**107a**	H	**134b**	Me	68	V 117	**135b**	49
V 118	**136**	MeO	**134c**	Me	57	V 119	**135c**	91

Als ein weiteres Olefin wird 2-Methoxy-1-vinylnaphthalin (**138**) durch Wittig-Olefinierung von 2-Methoxynaphthalin-1-carbaldehyd (**137**) mit einer Ausbeute von 80 % dargestellt (V 120, Abb. 87).

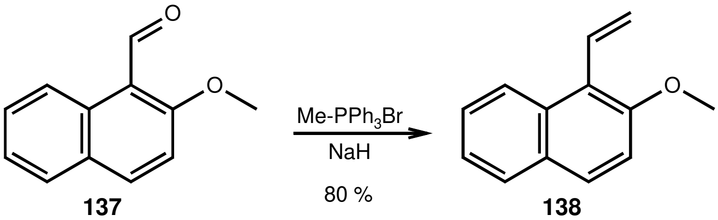


Abb. 87: Synthese von 2-Methoxy-1-vinylnaphthalin (138)

2.5.4.2 Hydroformylierung der geschützten Vinylphenole

Die Hydroformylierung der geschützten *o*-Vinylphenole führt unter den Standardbedingungen hauptsächlich zu den *iso*-Aldehyden (Abb. 88). Ähnlich wie bei der Umsetzung der geschützten Allylphenole erfolgt auch bei den geschützten *o*-Vinylphenolen keine Steigerung der Ausbeute des linearen Aldehyds, bei dem Benzylether **135a** wird sogar eine deutliche Erhöhung des Anteil des *iso*-Produktes **140** beobachtet (V 121). Eine noch höhere *iso*-Selektivität wird mit Vinylnaphthalin **138** erreicht (V 123). Hier fehlt allerdings die Vergleichsmöglichkeit mit dem ungeschützten Naphthol.

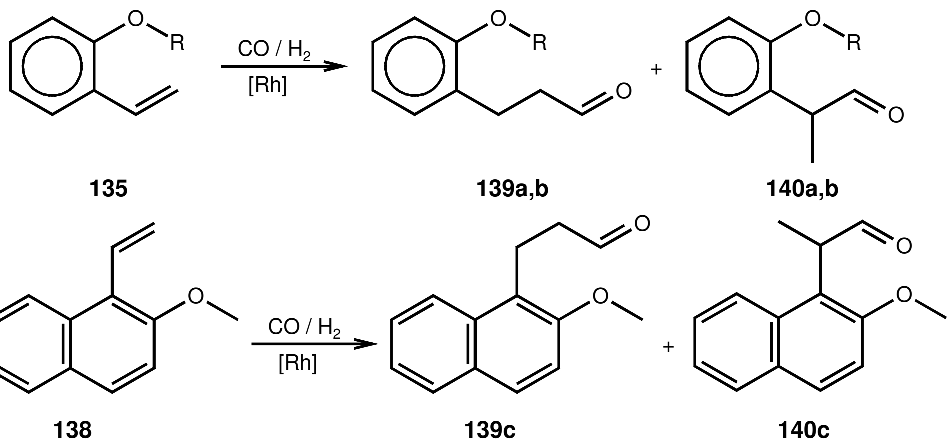


Abb. 88 und Tabelle 18: Hydroformylierung der geschützten Vinylphenole

Vers.	Olefin	R	ϑ [°C]	t [h]	GC-Anteile [%] *n*-Aldehyd		*iso*-Aldehyd		*n* : *iso*
V 121	**135a**	Bn	120	65	**139a**	28	**140a**	65	1 : 2.3
V 122	**135b**	Me	80[1]	110	**139b**	26	**140b**	45	1 : 1.7
V 123	**138**	---	120	20	**139c**	18	**140c**	82	1 : 4.6

[1] $Rh(acac)(CO)_2$ als Katalysatorvorläufer

Auffällig ist ferner die geringere Chemoselektivität der Hydroformylierung von 2-Vinylanisol (**135b**), die Ausbeute an Oxoaldehyden beträgt nur 71 %. Bei dieser geringeren Chemoselektivität wird aber eine höhere *n*-Selektivität in Vergleich zur Umsetzung des freien *o*-Vinylphenols erreicht (V 122). Der lineare Aldehyd **139b** ist von Bedeutung, da dieser Verbindung eine pharmakologische Aktivität nachgewiesen wurde.[153] Bisherige Darstellungswege sind mehrstufige Reaktionen über 3-(2-Methoxyphenyl)-propionsäure[154], daher kann die hier vorgestellte Synthese des Aldehyds **139b** als eine sinnvolle Alternative betrachtet werden.

2.5.4.3 Hydroaminomethylierung der geschützten Vinylphenole

Die Hydroaminomethylierung der Styrolderivate **135** gelingt mit verschiedenen primären und sekundären Aminen. Dabei werden unterschiedliche Regioselektivitäten beobachtet. So wird bei der Hydroaminomethylierung von 2-Benzyloxystyrol (**135a**) und 2,5-Dimethoxystyrol (**135c**) mit Morpholin (**53**) das *iso*-Produkt mit Ausbeuten von 81 % bzw. 79 % erhalten, wohingegen bei der Umsetzung von 2-Vinylanisol (**135b**) ein *n*:*iso*-Verhältnis von 1.2:1 erreicht wird (Abb. 89, Tabelle 19).

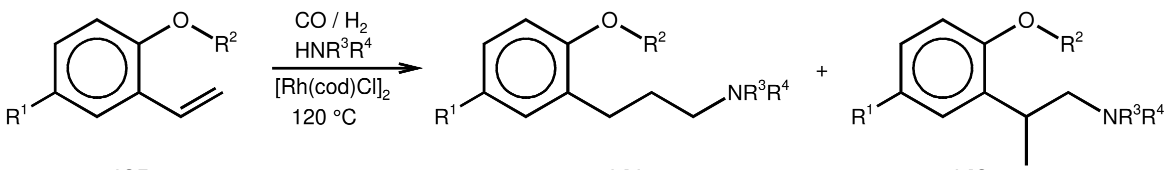


Abb. 89 und Tabelle 19: Hydroaminomethylierung der geschützten Vinylphenole

Vers.	Olefin	R[1]	R[2]	Amin	R[3]	R[4]	t [h]	GC-Anteile [%] *n*-Amin		*iso*-Amin	
V 124	**135a**	H	Bn	**53**	$-C_2H_4$-O-C_2H_4-		20	**141a**	14	**142a**	81
V 125	**135b**	H	Me	**53**	$-C_2H_4$-O-C_2H_4-		65	**141b**	54 (51)	**142b**	46 (43)
V 126	**135b**	H	Me	**58e**	^{i}Pr	^{i}Pr	20	**141c**	22 (20)[1]	**142c**	18 (12)[1]
V 127	**135b**	H	Me	**58b**	Bn	H	20	**141d**	27 (25)	**142d**	61 (54)
V 128	**135b**	H	Me	**58f**	C_5H_9	H	20	**141e**	30	**142e**	68 (43)
V 129	**135c**	MeO	Me	**53**	$-C_2H_4$-O-C_2H_4-		20	**141f**	< 5	**142f**	79

[1] zusätzlich 59 % **143**

Eine ähnliche *n*-Selektivität wird scheinbar auch bei der Umsetzung von 2-Vinylanisol (**135b**) mit Diisopropylamin (**58e**) erhalten. Die Chemoselektivität der Hydroaminomethylierung ist aber mit 40 % sehr gering (V 126), da das Hauptprodukt der Umsetzung der durch Hydrierung des *iso*-Aldehyds **140b** gebildete Alkohol **143** ist (Abb. 90). Somit wird bei der Hydroformylierung ein *n*:*iso*-Verhältnis von 1:3.5 erzielt, die Reaktion ist also hoch *iso*-selektiv.

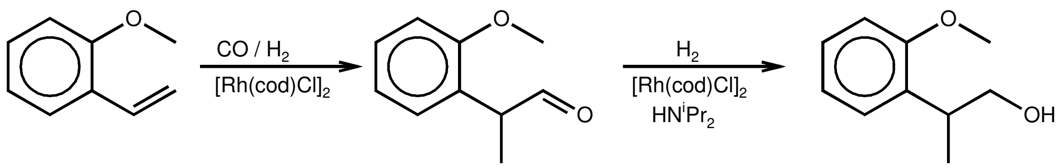


Abb. 90: Bildung des Alkohols 143

Die Umsetzung von **135b** mit primären Aminen verläuft ebenfalls mit hoher *iso*-Selektivität (V 127, V 128), sie ist aber geringer als bei der Umsetzung mit Diisopropylamin. Dafür wird aber eine deutlich höhere Chemoselektivität erzielt.

2.5.4.4 Fazit zur Umsetzung der geschützten Vinylphenole

Sowohl die Hydroformylierung als auch die Hydroaminomethylierung der 2-Methoxy- und 2-Benzyloxystyrole verläuft in guten Ausbeuten, allerdings wird keine Bevorzugung der linearen Produkte beobachtet. Statt dessen scheint sogar die Derivatisierung der Hydroxygruppe eine Förderung der Bildung der *iso*-Produkte zu bewirken. Somit haben die verwendeten Etherschutzgruppen bei den Vinylphenolen eine vollkommen gegenläufige Wirkung als bei den Allylphenolen.

Der Vorteil der verwendeten Ether liegt in deren einfachen Darstellung und hohen Stabilität im Vergleich zum freien Vinylphenol. Darüber hinaus ermöglichen diese Ether die selektive Hydroaminomethylierung, damit ist diese Reaktion nun auch auf vinylische Systeme anwendbar.

Prinzipiell können somit die aufgrund ihrer vielfältigen pharmakologischen Aktivität interessanten 3-(2-Alkoxyphenyl)-propylamine in einer kurzen Synthesesequenz ausgehend von Salicylaldehyden hergestellt werden, doch spricht noch die geringe Ausbeute an linearen Aminen gegen dieses Verfahren.

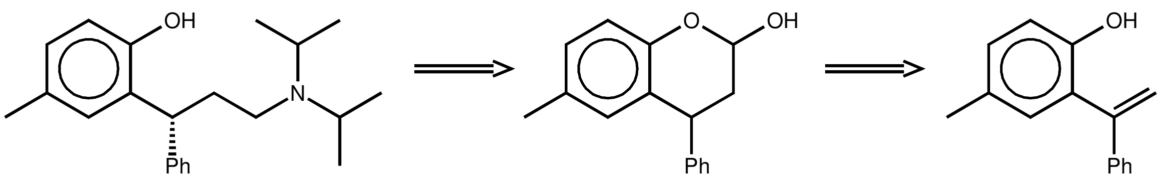
2.6 Untersuchungen zur Synthese von Tolterodin

2.6.1 Allgemeines

Sowohl die Hydroformylierung als auch die Hydroaminomethylierung der 2-Alkoxystyrole **135** führt zu Produktgemischen mit geringer Regioselektivität. Dagegen sollten α-substituierte Vinylphenole regioselektiv zu linearen Produkten führen, da aufgrund der sterischen Abschirmung eine Hydrometallierung an dem 1,1-disubstituierten Terminus der Doppelbindung nicht möglich ist.[6,82]

Rische zeigte die Möglichkeiten zur Synthese pharmakologisch aktiver 3,3-Diarylpropylamine durch die Hydroaminomethylierung von 1,1-Diarylethenen auf (vgl. Abb. 5).[26] Ein 3,3-Diarylpropylamin mit einer *ortho*-Hydroxygruppe ist das Parasympatholytikum Tolterodin (**144**). Es wurde 1989 von Pharmacia & Upjohn patentiert[38e] und wird unter dem Markennamen Detrusitol® zur Behandlung von Harninkontinenz vertrieben.[38a] Der Vorteil von Tolterodin im Vergleich zu anderen Anticholinergika ist die geringere Fettlöslichkeit, wodurch offenbar geringere Nebenwirkungen im Zentralnervensystem auftreten.[155] Insofern besitzt die Hydroxygruppe eine besondere Bedeutung im Vergleich zu anderen 3,3-Diarylpropylaminen.

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, verläuft die industrielle Synthese von Tolterodin über das Lactol **145**, welches ausgehend von *p*-Kresol und Zimtsäure in zwei Stufen hergestellt wird (Abb. 11).[39] Während ursprünglich die Diisopropylamino-Gruppe in einer mehrstufigen Reaktion durch Substitution eingeführt wurde, wird inzwischen eine direkte reduktive Aminierung des Lactols **145** durchgeführt. Diese Lactol sollte auch durch Hydroformylierung des 2-(1-Phenylvinyl)-phenols **146** zugänglich sein, woraus folgt, dass prinzipiell die Synthese von Tolterodin durch Hydroaminomethylierung von **146** möglich sein sollte (Abb. 91).



144 **145** **146**

Abb. 91: Retrosynthetische Analyse von Tolterodin (144)

Erste Untersuchungen zur Synthese von Tolterodin-Derivaten durch Buß zeigten, dass sowohl die Hydroformylierung als auch die Hydroaminomethylierung der Ether **148** in hohen Ausbeuten gelingt (Abb. 92).[40] Versuche zur asymmetrischen Hydroformylierung von **148** schlugen aber aufgrund der geringen Reaktivität des Alkens fehl. Es ist aber möglich, durch Racemat-Spaltung das aktive Enantiomer abzutrennen. Inzwischen wurde eine asymmetrische Synthese von (+)-(*R*)-Tolterodin (**144**) publiziert.[37]

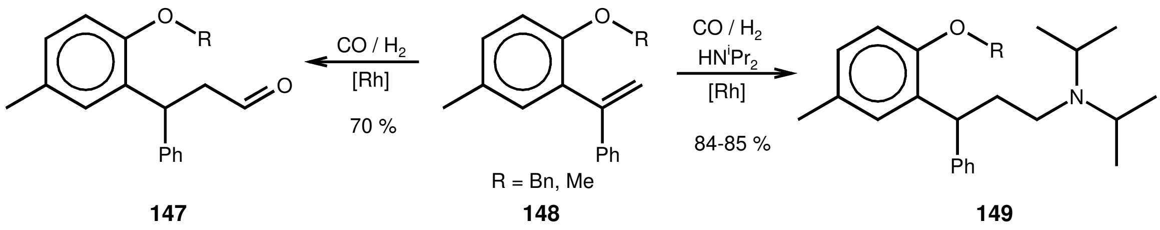


Abb. 92: Synthese der Tolterodin-Vorstufen 147 und 149 nach Buß[40]

Im Folgenden wird nun die bisher noch nicht durchgeführte Umsetzung des freien Phenols **146** beschrieben. Dabei stehen nicht Fragen zur Enantioselektivität, sondern vielmehr zur Chemoselektivität der Hydroaminomethylierung im Vordergrund, da bei dem unsubstituierten Vinyphenol **125** eine Hydroaminomethylierung nicht gelang.

2.6.2 Darstellung und Umsetzung von 4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenol

Zur Synthese des Phenols **146** wird wiederum die *ortho*-Alkenylierung nach Yamaguchi *et al.* angewandt.[147] Ausgehend von *p*-Kresol (**21a**) und Phenylacetylen (**150**) erhält man nach Umsetzung mit Zinntetrachlorid und Tributylamin und anschließender basischer Hydrolyse 4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenol (**146**) in 44 %iger Ausbeute (V 130, Abb. 93). Im Gegensatz zum *o*-Vinylphenol (**125**) ist dieses Olefin lagerbeständig und neigt nicht zur Polymerisation.

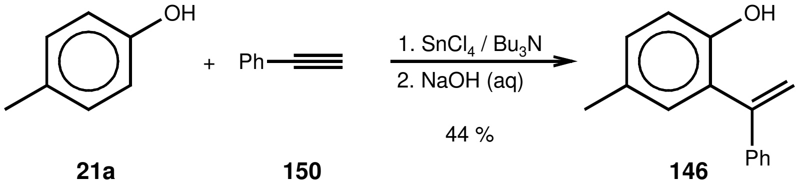


Abb. 93: Synthese von 4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenol (146)

Die Hydroformylierung von 4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenol (**146**) führt zu dem Lactol **151** in 64 %iger Ausbeute nach einer Reaktionszeit von 65 Stunden bei einer Temperatur von 120 °C (V 131, Abb. 94). Das Produkt liegt als ein Gemisch zweier Diastereomere im Verhältnis 4:1 vor. Auch bei diesem Produkt beruht die hohe Diasteroselektivität auf sterischen Wechselwirkungen.

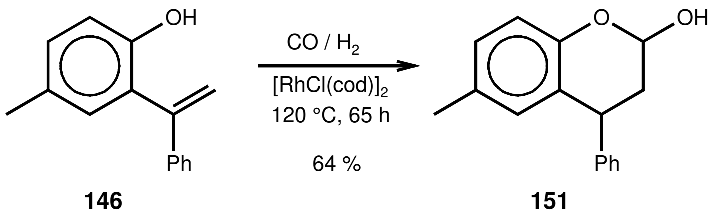


Abb. 94: Hydroformylierung von 4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenol (146)

Zur Untersuchung der Chemoselektivität der Hydroaminomethylierung von **146** wird als Aminkomponente Morpholin (**53**) verwendet, da dieses erfahrungsgemäß reaktiver als Diisopropylamin ist. Allerdings werden auch mit Morpholin (**53**) Konkurrenzreaktionen beobachtet (Abb. 95, Tabelle 20). So erfolgt bei einer Reaktionstemperatur von 140 °C und einem Gesamtdruck von 50 bar mit einem Partialdruckverhältnis von $p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2 die ausschließliche Hydrierung des Olefins **146** zum Alkan **152** (V 132).

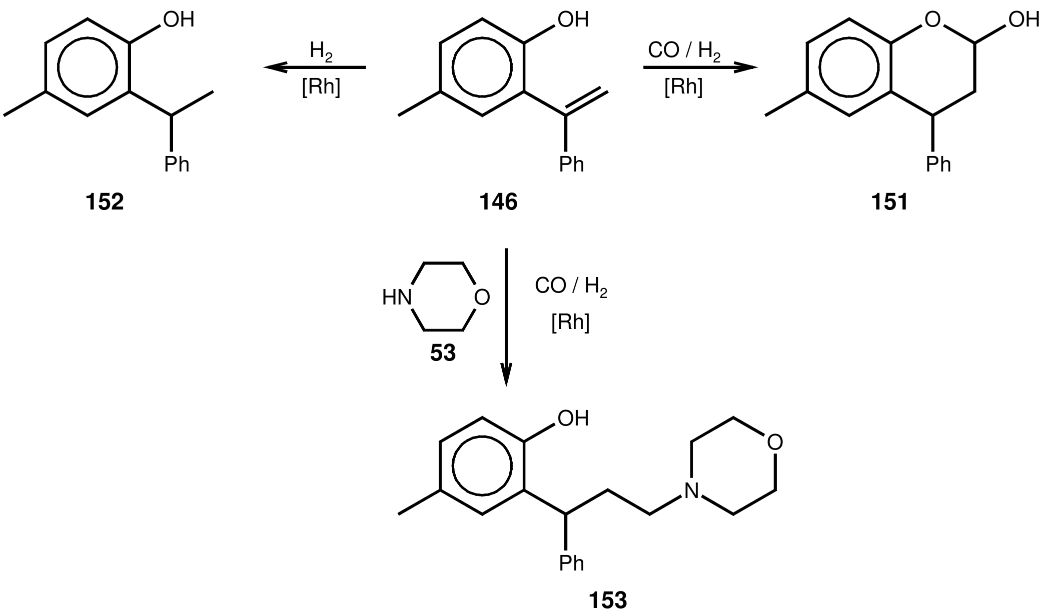


Abb. 95: Produktverteilung bei der Umsetzung des Vinylphenols 146 mit Morpholin (53)

Die Substrathydrierung der 1,1-Diarylethene ist ein bekanntes Problem, das lange die Anwendung dieser Olefine für Hydroaminomethylierungsreaktionen unmöglich machte.[156] Dabei ist diese Reaktivität auf die Anwesenheit des Amins zurückzuführen, da die Hydroformylierung in guten Ausbeuten gelingt. Erst durch den Zusatz des σ-Donor-Liganden Tributylphosphin gelang Rische die direkte Synthese von 3,3-Diarylpropylaminen.[26]
Daher wird zur Vermeidung der Hydrierung in Anlehnung an Risches Bedingungen die Hydroaminomethylierung von 4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenol (**146**) mit Morpholin unter Zusatz des Phosphorliganden und unter Erhöhung des Kohlenmonoxid-Partialdruckes bei einer geringen Erhöhung des Gesamtdruckes auf 60 bar ($p_{CO} : p_{H_2} = 5{:}1$) durchgeführt. Unter diesen Reaktionsbedingungen wird folgerichtig die Hydrierung des Olefins unterdrückt, allerdings wird auch kein Hydroaminomethylierungsprodukt erhalten. In einem komplexen Produktgemisch ist mit einem Anteil von 35 % das Lactol **151** das Hauptprodukt (V 133). Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass unter den gewählten Reaktionsbedingungen zwar die Edukthydrierung unterbunden wird, aber auch die reduktive Aminierung unterdrückt wird.
Da die Untersuchungen von Buß zeigten, dass die Hydroaminomethylierung des Phenolderivats **148** auch ohne den Zusatz gelang[40], wird in einem dritten Versuch ebenfalls auf Tributylphosphin verzichtet und statt dessen der Gesamtdruck auf 90 bar bei einem Partialdruckverhältnis $p_{CO} : p_{H_2} = 3.5{:}1$ erhöht. Diese Bedingungen führen auch tatsächlich zu dem gewünschten Hydroaminomethylierungsprodukt **153** mit einer Ausbeute von 82 % (V 134).

Tabelle 20: Umsetzung von 4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenol (146) mit Morpholin (53)

Vers.	ϑ [°C]	p_{CO} [bar]	p_{H_2} [bar]	Zusatz	Ausbeute [%] **151**	**152**	**153**
V 132	140	30	20	---	---	82	---
V 133	120	50	10	8 equiv. PBu_3	35 %	---	---
V 134	120	70	20	---	---	---	82

Wendet man diese optimierten Reaktionsbedingungen auf die Umsetzung von 4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenol (**146**) mit Diisopropylamin (**58e**) an, so wird ein Gemisch von *rac*-Tolterodin (**144**) und 6-Methyl-4-phenylchroman-2-ol (**151**) erhalten (V 135, Abb. 96). Weitere Produkte werden nicht beobachtet, die Hydroformylierung von **146** verläuft also vollständig.

Insgesamt beträgt der Anteil des Tolterodins (**144**) in diesem Gemisch 71 %. Die Ausbeute an dem Hydroaminomethylierungsprodukt ist somit höher als die des Lactols bei der Hydroformylierung von **146**. Dieses kann auf eine höhere Aktivität des Katalysatorsystems in Gegenwart des sekundären Amins zurückgeführt werden.

Unklar ist, weshalb ein Teil des Lactols **151** trotz eines Überschusses am Amin **58e** nicht aminiert wird. Aus verfahrenstechnischer Sicht ist dieses Selektivitätsproblem aber als gering zu betrachten, da das Lactol nur ein Zwischenprodukt darstellt, das unabhängig von der Druckreaktion zum Tolterodin (**144**) umgesetzt werden kann.

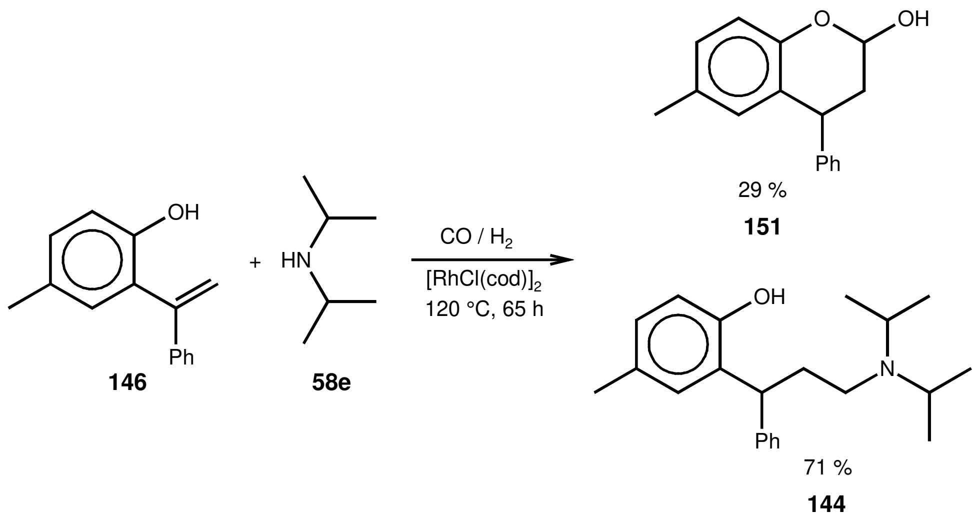


Abb. 96: Synthese von *rac*-Tolterodin (144) durch Hydroaminomethylierung von 146

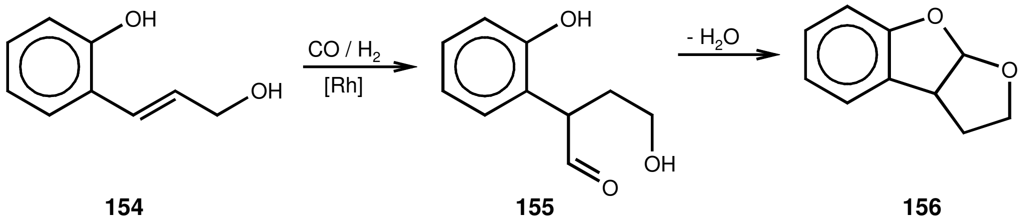
Damit ist die Hydroaminomethylierung von 4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenol (**146**) ein konkurrenzfähiges Verfahren zur Synthese von Tolterodin. Für eine Anwendung dieser Reaktion sollte in Zukunft die Möglichkeit der asymmetrischen Synthese ausgehend vom freien Phenol untersucht werden. Darüber hinaus muss aber eine alternative Synthese des Olefins **146** gefunden werden, da zinnvermittelte Reaktion aufgrund der Biotoxizität des Metalls eher ungeeignet für angewandte Wirkstoffsynthesen sind.

2.7 Synthese von Tetrahydrofuro[2,3*b*]benzofuranen

2.7.1 Allgemeines

Wie in den vorigen Kapiteln dargelegt, kann die Regioselektivität der Hydroformylierung von *o*-Vinylphenolen so gesteuert werden, dass selektiv Chromanole gebildet werden. Die Regiokontrolle kann durch das Katalysatorsystem per Zugabe von BIPHEPHOS erfolgen oder aber durch die Verwendung von 1,1-disubstituierten Alkenen.

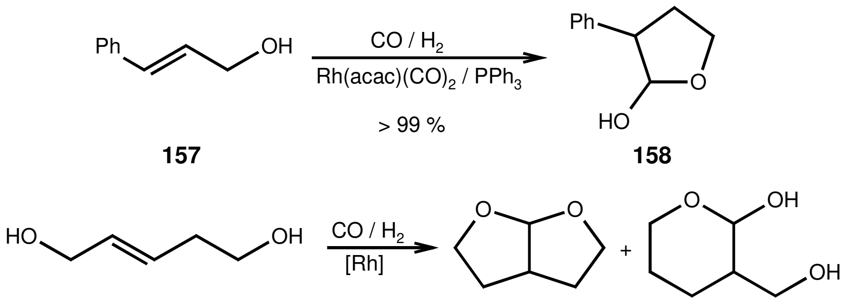
In diesem Abschnitt soll nun die Möglichkeit zur selektiven Bildung von Benzofuranen durch die Verwendung einer aktiv steuernden Hydroxygruppe näher betrachtet werden. Dazu wird die Hydroformylierung von *o*-Hydroxyzimtalkoholen untersucht. Wie bei den Aryl-substituierten Allylalkoholen (vgl. Abb. 68) liegt auch im Zimtalkohol **154** eine allylische Hydroxygruppe vor, die die Metallierung in die α-Position dirigiert. Der so regioselektiv gebildete Aldehyd **155** sollte eine Acetalisierung zum Tetrahydrofuro[2,3*b*]benzofuran **156** eingehen (Abb. 97).



154 **155** **156**

Abb. 97: Modell der regioselektiven Hydroformylierung des Diols 154

So beobachteten Nozaki *et al.*, dass die Umsetzung von Zimtalkohol (**157**) mit einer Regioselektivität von über 99 % zum Lactol **158** verläuft.[50] Roggenbuck erhielt allerdings bei der Umsetzung von Pent-2-en-1,5-diolen **159** regioisomere Produkte (Abb. 98).[19]

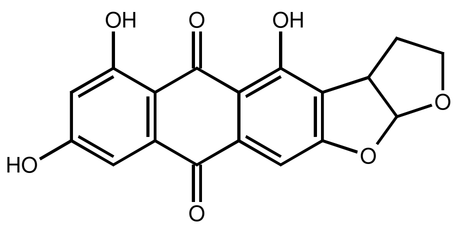


157 **158** **159** **160** **161**

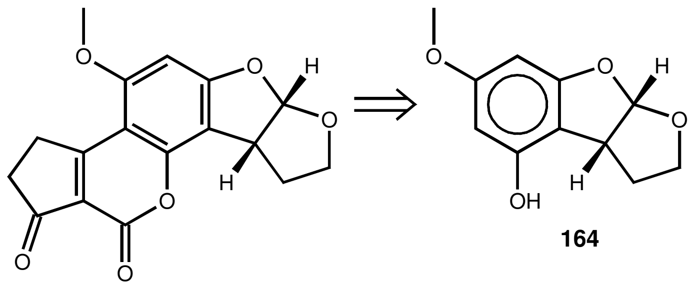
Abb. 98: Beispiele zur Hydroformylierung von Zimtalkoholen und Alkendiolen[50,19]

Lässt sich die von Roggenbuck an verschiedenen aliphatischen Systemen untersuchte intramolekulare Tandem-Hydroformylierung-Acetalisierung ungesättigter Diole auch auf *o*-Hydroxyzimtalkohole (**154**) übertragen, so wäre dadurch ein neuer Zugang zu benzanellierten bicyclischen Acetalen eröffnet. Vor allem Tetrahydrofuro[2,3*b*]benzofurane wie der Tricyclus **156** sind Struktureinheiten verschiedener biologisch und pharmakologisch aktiver Verbindungen.[51] Besonders wichtige Vertreter sind die Aflatoxine[52], eine Klasse von Mycotoxinen mit hoher Toxizität[157], die von dem Schimmelpilz *Aspergillus flavus* produziert werden. Von diesen Aflatoxinen besitzen das Aflatoxin B_2 (**163**) und G_2 das ABC-Fragment **156**[52a]. Weitere Mycotoxine mit einer Furofuran-Baueinheit sind Versicolorin B und C (**162**)[53], die Metabolite der Aflatoxine darstellen. Zwei wichtige Vertreter von Furofuranen mit Substituenten in den Positionen C-2 und C-3 sind die Antimalaria-Mittel Semiglabrin (**165**)[54] und Microminutinin (**166**)[55] (Abb. 99).

Insbesondere die Totalsynthese von Aflatoxin B_2 (**163**) ist intensiv untersucht worden, wobei eine effiziente Synthese des tricyclischen Intermediats **164** im Zentrum des Interesses stand.[52a,158] Insofern könnte eine Tandem-Hydroformylierung-Acetalisierung eine deutliche Vereinfachung zur Totalsynthese von Aflatoxin B_2 (**163**) darstellen.

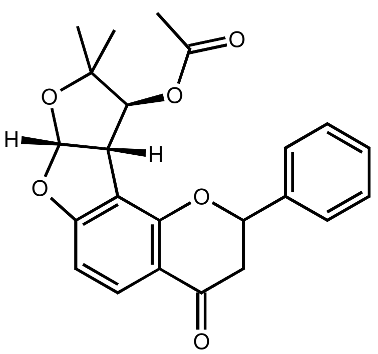


Versicolorin C (**162**)

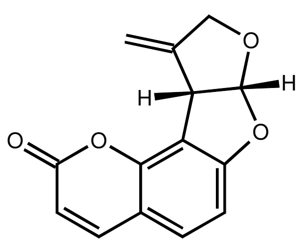


164

Aflatoxin B_2 (**163**)



Semiglabrin (**165**)



Microminutinin (**166**)

Abb. 99: Natur- und Wirkstoffe mit Tetrahydrofuro[2,3*b*]benzofuran-Baueinheiten

2.7.2 Darstellung der *o*-Hydroxyzimtalkohole

o-Hydroxyzimtalkohole sind generell aus Cumarinen zugänglich.[159,160] Durch Reduktion von Cumarin (**168**) mit Lithiumalanat wird der primäre Zimtalkohol **167a** in 45 %iger Ausbeute erhalten (V 136). Durch Umsetzung von Cumarin (**168**) mit Methyl- oder Ethyl-Grignard-Reagentien erhält man die entsprechenden tertiären Alkohole **167b/c** allerdings nur in geringen Ausbeuten von 11 – 28 % (V 137, V 138, Abb. 100).

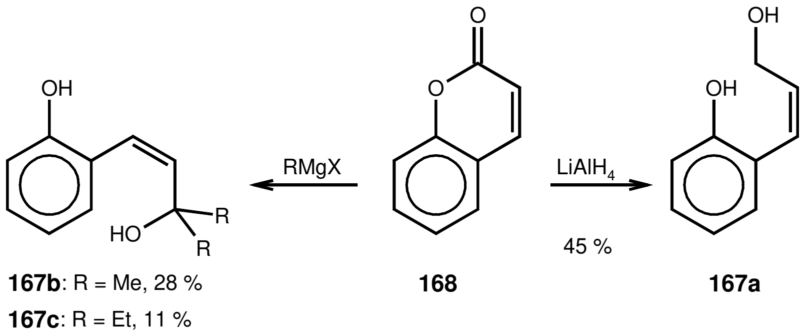


Abb. 100: Synthese der Zimtalkohole 167a-c

β-Substituierte Zimtalkohole sind ebenfalls ausgehend von Cumarinen darstellbar[161,162]. So wird 2-((*Z*)-3-Hydroxy-2-methylpropenyl)-phenol (**167d**) durch Reduktion von 3-Methyl-cumarin (**171**) mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) mit einer Ausbeute von 27 % synthetisiert. Bei diesem Cumarin muss das selektivere Reduktionsmittel DIBAL verwendet werden, da mit Lithiumalanat die 1,4-Addition zum gesättigten Alkohol die Hauptreaktion ist. 3-Methylcumarin wird in einer zweistufigen Synthese nach Wadia *et al.*[162] ausgehend von Propionsäurechlorid (**169**) und Salicylaldehyd (**107a**) mit einer Gesamtausbeute von 74 % hergestellt (V 139-V 141, Abb. 101). Wie auch bei den vorigen Reaktionen wird hier das (*Z*)-Alken erhalten.

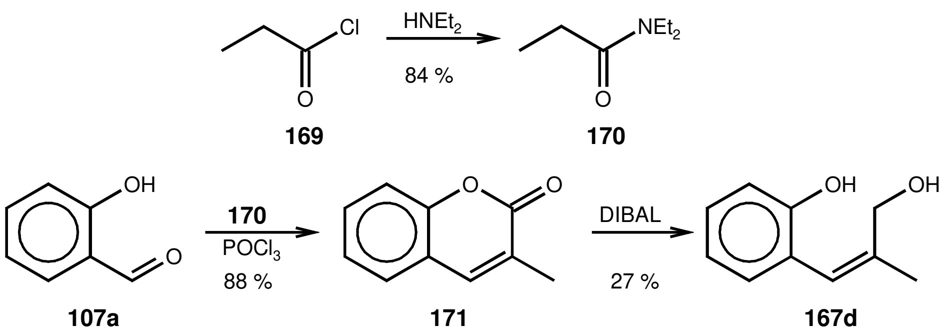
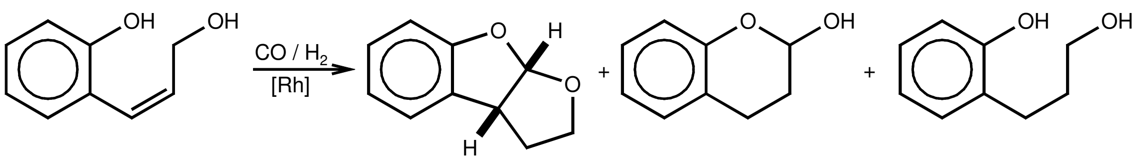


Abb. 101: Synthese des Zimtalkohols 167d

2.7.3 Hydroformylierung der *o*-Hydroxyzimtalkohole

Zur Optimierung der Reaktionsbedingungen wird zunächst der unsubstituierte *o*-Hydroxyzimtalkohol **167a** umgesetzt. Man erhält ein Gemisch des gewünschten Produktes **156a** zusammen mit dem Hydrierungsprodukt **172** und Chroman-2-ol (**126**) (Abb. 102). Das Chromanol **126** entsteht durch rhodiumkatalysierte Doppelbindungsisomerisierung zum Enol, an das dann die phenolische Hydroxygruppe addiert wird.

Bei einer Reaktionstemperatur von 120 °C beträgt die Chemoselektivität der Hydroformylierung (S_{Hf}) nur 17 % (V 142). Daher wird zur Verringerung des Anteils an Hydrier- und Isomerisierungsprodukt Triphenylphosphin zugesetzt. Dieses gelingt, doch kann gleichzeitig die Chemoselektivität der Hydroformylierung nur auf 24 % gesteigert werden (V 143). Reduziert man die Reaktionstemperatur auf 60 °C, so wird nicht nur die Hydrierung, sondern auch die Isomerisierung der Doppelbindung minimiert, so dass die Chemoselektivität der Hydroformylierung bis auf 69 % gesteigert werden kann. Dabei erwies sich der mit Triphenylphoshin modifizierte Rhodiumkatalysator als der selektivere im Vergleich zum Katalysatorsystem $Rh(acac)(CO)_2$ / PBu_3 (V 144, V 145).



167a **156a** **126** **172**

Abb. 102 und Tabelle 21: Hydroformylierung des *o*-Hydroxyzimtalkohols 167a

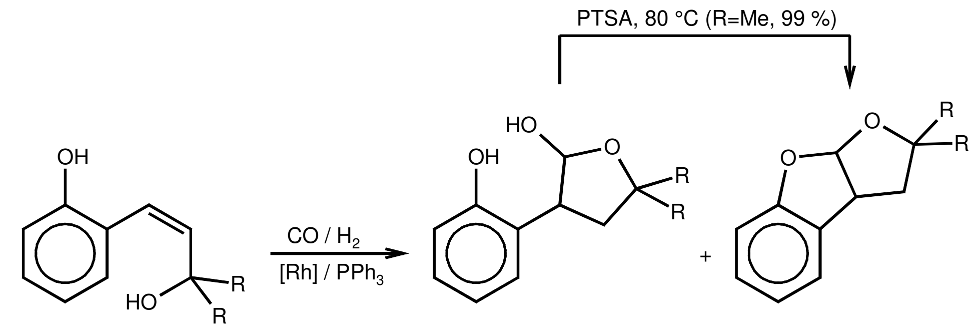
Vers.	ϑ [°C]	t [h]	Katalysatorsystem	GC-Anteile [%][1] **167a**	**156**	**126**	**172**	S_{Hf} [%]
V 142	120	45	$[Rh(cod)Cl]_2$	---	17 (9)	35 (17)	37 (29)	17
V 143	120	65	$[Rh(cod)Cl]_2$ + 4 PPh_3	5	23	18	---	24
V 144	60	20	$Rh(acac)(CO)_2$ + 4 PPh_3	27	50	7	2	69
V 145	60	20	$Rh(acac)(CO)_2$ + 4 PBu_3	19	37	4	2	46

[1] isolierte Ausbeuten in ( )

Zweidimensionale NMR-Experimente bestätigten die *cis*-Verknüpfung der beiden Oxacyclen im Acetal **156a**, somit verläuft die Acetalisierung streng diastereoselektiv.[163] Diese Diastereoselektivität ist von Bedeutung in Hinblick auf eine mögliche enantioselektive Synthese von 2,3,3a,8a-Tetrahydrofuro[2,3*b*]benzofuran (**156a**), da

Nozaki *et al.* die asymmetrische Hydroformylierung von Zimtalkohol (**157**) gelang.[50] Die analoge asymmetrische Hydroformylierung von *o*-Hydroxyzimtalkoholen wäre von großer Bedeutung für Natur- und Wirkstoffsynthesen, wird hier aber nicht weiter untersucht.

Die Hydroformylierung des tertiären Alkohols **167b** unter den optimierten Reaktionsbedingungen führt allerdings nicht zu Acetal. Statt dessen endet die Reaktion auf der Stufe des Halbacetals **173b** (V 146). Es ist aber möglich, die Kondensation quantitativ in einer nachgeschalteten Reaktion unter Verwendung von *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysator durchzuführen (V 147), so dass das Tetrahydrofuro[2,3*b*]benzofuran **156b** mit einer Gesamtausbeute von 34 % erhältlich ist (Abb. 103). Da die Substituenten in der *γ*-Position eine Isomerisierung der Doppelbindung zum Enol verhindern, wird die Hydroformylierung von **167b** bei 120 °C wiederholt. Dieses führt zu einer erheblichen Steigerung der Ausbeute, man erhält nun das Acetal **156b** mit einer Ausbeute von 62 %.
Der Ethyl-substituierte Zimtalkohol **167c** geht dagegen keine Reaktion ein. Auch nach einer Reaktionszeit von 45 Stunden werden bei einer Reaktionstemperatur von 120 °C keine Produkte beobachtet (V 149). Dieses könnte mit einer sterischen Abschirmung der Alkoholgruppe durch die Substituenten erklärt werden, wodurch die Reaktivität des Olefins stark reduziert ist. Ähnliche sterische Probleme wurden auch von Roggenbuck bei den aliphatischen Alkendiolen beobachtet.[19]



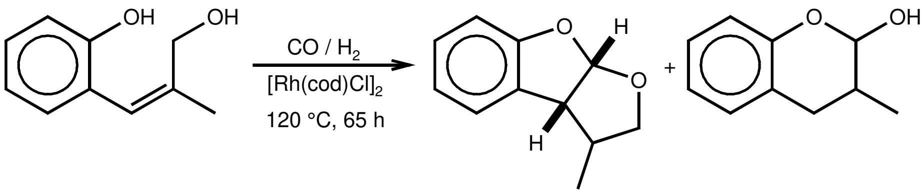
167b,c **173b** **156b**

Abb. 103 und Tabelle 22: Hydroformylierung der tertiären Zimtalkohole 167b,c

Vers.	Olefin	R	ϑ [°C]	t [h]	Katalysator	Ums. [%]	Ausbeute [%] Lactol		Acetal	
V 146	**167b**	Me	60	65	$Rh(acac)(CO)_2$	100	**173b**	34	**156b**	---
V 148	**167b**	Me	120	20	$[Rh(cod)Cl]_2$	100	**173b**	---	**156b**	62[1]
V 149	**167c**	Et	120	45	$[Rh(cod)Cl]_2$	0	**173c**	---	**156c**	---

[1] GC-Anteil

Bei der Hydroformylierung von 2-((*Z*)-3-Hydroxy-2-methylpropenyl)-phenol (**167d**) wird eine Reaktionstemperatur von 120 °C gewählt, da die hier vorliegende trisubstituierte Doppelbindung erfahrungsgemäß eine geringe Reaktivität aufweist. Dieses führt dazu, dass die bei dem primären Alkohol **167a** beobachteten Nebenprodukte ebenfalls gebildet werden können. Trotzdem wird das Tetrahydrofuro[2,3*b*]benzofuran **156d** mit einer Ausbeute von 47 % erhalten (V 150, Abb. 104). Als einziges Nebenprodukt wird das Lactol **6** durch Doppelbindungsisomerisierung gebildet. Offenbar ist die Hydrierung der trisubstituierten Doppelbindung kinetisch gehemmt.



47 % (22 %) 30 % (30%)

167d **156d** **6**

Abb. 104: Hydroformylierung des Zimtalkohols 167d

2.7.4 Fazit zur Hydroformylierung von *o*-Hydroxyzimtalkoholen

Die Hydroformylierung von *o*-Hydroxyzimtalkoholen verläuft streng regioselektiv zu den *cis*-verknüpften Tetrahydrofuro[2,3*b*]benzofuranen. Die Steuerung der Regio- und Diastereoselektivität durch die allylische Hydroxygruppe gelingt also hervorragend. In Hinblick auf die Anwendung dieser Tandem-Hydroformylierung-Acetalisierung auf Naturstoffsynthesen können offenbar ohne größere Probleme Substituenten in die Positionen C-2 und C-3 des Furan-Ringes eingeführt werden, einzig die Verwendung sperriger Reste in der allylischen Position scheint das Olefin zu stark zu desaktivieren. Es ist aber nicht auszuschließen, dass *trans*-Olefine hier anderer Ergebnisse liefern könnten. Die eingeführten Methylgruppen in der β- und γ-Position desaktivieren ebenfalls das Edukt, doch werden bei einer Reaktionstemperatur von 120 °C noch hervorragende Resultate erzielt. So wird mit dem tertiären Alkohol **167b** die höchste Chemoselektivität bei der Hydroformylierung erzielt, da die Substituenten die bei den primären Alkoholen als Konkurrenzreaktion auftretende Isomerisierung verhindern.
Verglichen mit den anderen mehrstufigen Synthesen ist somit diese Tandemreaktion eine attraktive Alternative zum Aufbau tricyclischen Acetale.

3 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, aufzuzeigen, inwieweit Hydroformylierung und Hydroaminomethylierung von *o*-Allyl- und *o*-Vinylphenolen zur selektiven Darstellung heterocyclischer oder polyfunktioneller Verbindungen geeignet sind. Dabei sollten verschiedene Methoden zur Steuerung der Chemo- und Regioselektivität untersucht werden, gleichzeitig wurden erstmalig *o*-Vinylphenole für Carbonylierungsreaktionen eingesetzt.

Intensive Optimierungsversuche am Modellsubstrat *o*-Allylphenol (**1**) zeigten, dass eine Steigerung der *iso*-Selektivität bei der Hydroformylierung nur begrenzt möglich ist. Die höchste Selektivität zum Chromanol **6** wurde unter dem Zusatz von Natronlauge erreicht, allerdings sinkt die Regioselektivität mit steigendem Umsatz.
Dagegen ist eine Synthese des linearen Aldehyds **2** in Ausbeuten von 92 % mit dem Diphosphit-Liganden BIPHEPHOS möglich. Das synthetische Potential dieses Aldehyds ist aufgrund der bisherigen schwierigen Zugänglichkeit jedoch noch nicht ausgeschöpft, es sind aber in der Literatur interessante Umsetzungen des Aldehyds **2** zu mittleren Oxacyclen zu finden. Bedeutsam ist ferner, dass die Umsetzung von *o*-Allylphenol (**1**) mit hohen Selektivitäten in einem zweiphasigen System aus Toluol und Wasser unter Verwendung von TPPTS möglich ist (Abb. 105). Durch den Einsatz wasserlöslicher Derivate des BIPHEPHOS sollte es daher möglich sein, 4-(2-Hydroxy)butanal (**2**) selektiv in einem Zweiphasenprozess auch im größeren Maßstab herzustellen.[9]

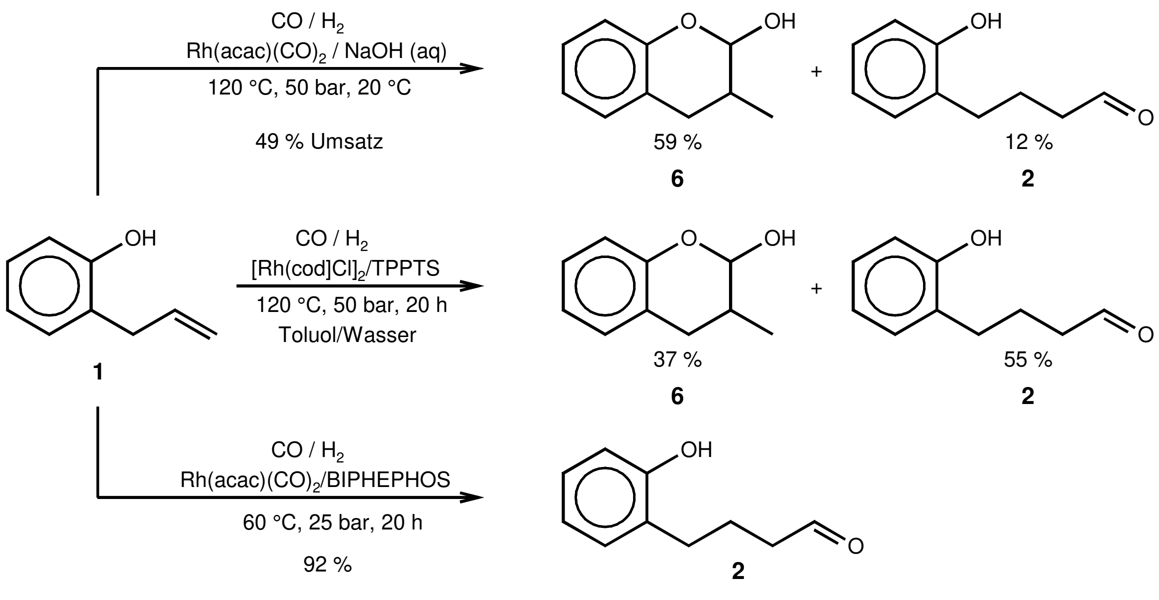


Abb. 105: Optimierungsmöglichkeiten bei der Hydroformylierung von 1

Ebenfalls in sehr guten Ausbeuten verlief die Hydroformylierung *para*-substutierter *o*-Allylphenole **24** sowie von 1-Allyl-2-naphthol (**30**) (Abb. 106). Durch die Verwendung *p*-Brom- und *p*-Methoxycarbonyl-substituierter Ausgangsverbindungen konnten so Produkte mit weiteren funktionellen Gruppen hergestellt werden, die für mögliche Anwendungen der Hydroformylierung von *o*-Allylphenolen in Totalsynthesen von Bedeutung sein können.

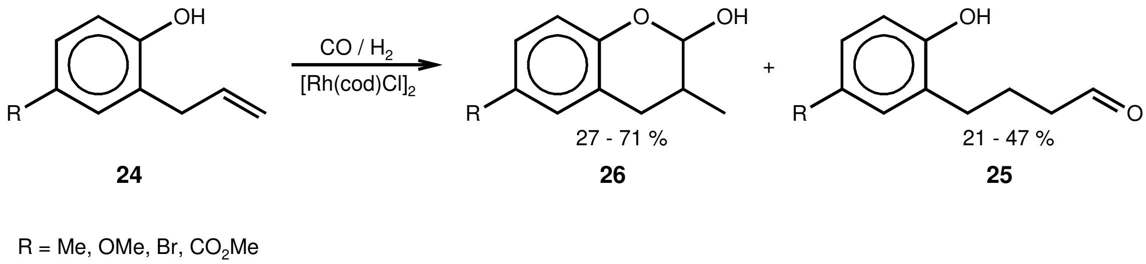


Abb. 106: Hydroformylierung substituierter *o*-Allylphenole 24

Von einem noch größeren Nutzen für Totalsynthesen kann die Verwendung von Cycloalkenyl-substituierten Phenolen sein. An den Modellsubstraten Cyclopentenyl-phenol **42** und Cyclohexenylphenol **37** wurden sowohl isomerisierende als auch diastereoselektive Tandem-Hydroformylierung-Acetalsierungen erschlossen (Abb. 107). Dadurch eröffnen sich neue Methoden zum Aufbau steroider Systeme. Es ist lohnenswert, die Umsetzung vinylischer Doppelbindungen in weiteren Arbeiten näher zu betrachten, da so eventuell mit dem Cyclohexenylsystem **35** regio- und diastereoselektive Hydroformylierungen möglich sein könnten.

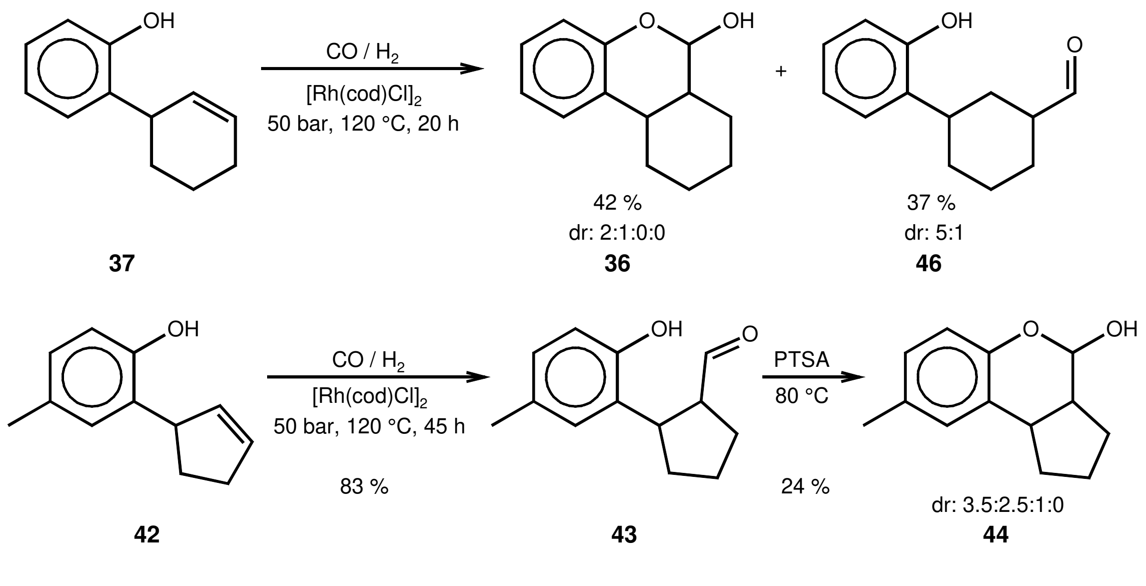


Abb. 107: Hydroformylierung von Cycloalkenylphenolen

Die Hydroaminomethylierung von *o*-Allylphenol (**1**) verlief ebenfalls in hohen Ausbeuten, dabei wurde eine starke Abhängigkeit der Regioselektivität der Hydroaminomethylierung von dem verwendeten Amin beobachtet. Interessanterweise hatte der Zusatz von BIPHEPHOS einen geringen Einfluss auf die Regioselektivität, aber dafür einen großen Einfluss auf die Chemoselektivität der Reaktion. So wurde als *iso*-Produkt ausschließlich das N,O-Acetal **56** in einer Ausbeute von 49 % erhalten (Abb. 108). Damit eröffnet sich ein neuer Zugang zu pharmakologisch aktiven 2-Aminochromanen.

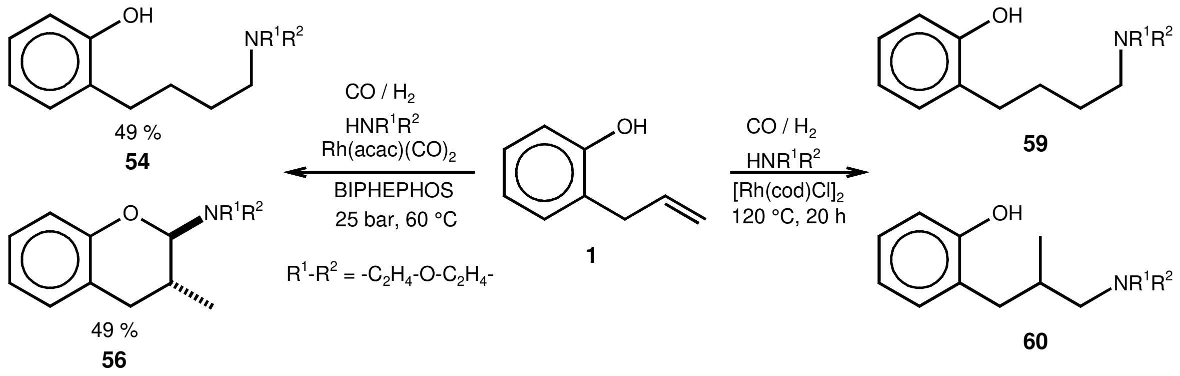


Abb. 108: Hydroaminomethylierung von *o*-Allylphenol (1)

Zur Steuerung der Regioselektivität durch das Substrat wurden verschiedene Konzepte getestet. Die Einführung von Schutzgruppen an die Hydroxygruppe sollte eine sterische Abschirmung der *iso*-Position bewirken, doch führte dieses weder bei der Hydroformylierung noch bei der Hydroaminomethylierung zu einer nenneswerten Erhöhung der Regioselektivität. So kann die Verwendung geschützter *o*-Allylphenole nur zur Erzeugung neuer, bisher unbekannter Aldehyde und Amine effektiv genutzt werden. Dabei hatten sich Etherschutzgruppen als die stabilsten für die Hydroaminomethylierung erwiesen; für Hydroformylierungsreaktionen werden aber auch leichter abspaltbare Acetat- und Silylschutzgruppe toleriert (Abb. 109).

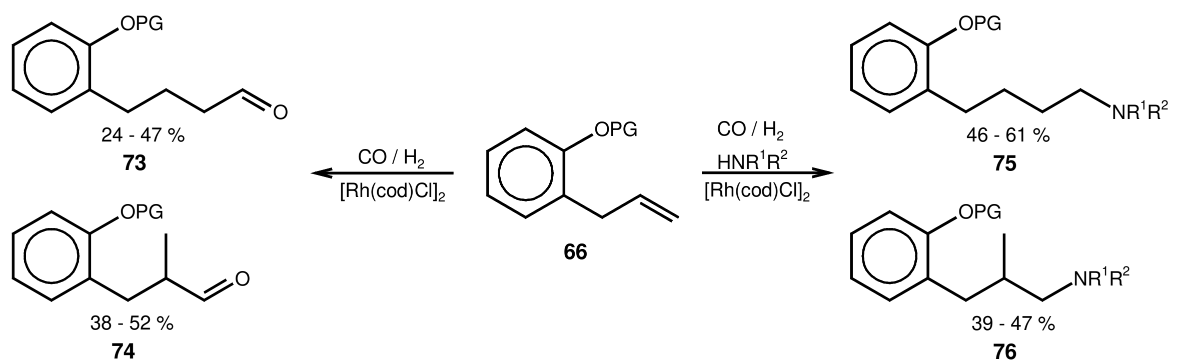


Abb. 109: Umsetzung der geschützten Allylphenole

Besonderes Interesse fanden die Benzylether, da die Benzylgruppe leicht unter reduktiven Bedingungen von den Hydroformylierungs- und Hydroaminomethylierungsprodukten abgespalten werden kann. Wird die Abspaltung in alkoholischen Lösemitteln durchgeführt, so werden bei den Oxoaldehyden Acetalisierungen mit dem Alkohol und der freigewordenen Hydroxygruppe beobachtet. So gelang die Synthese des Benzoxepins **86** mit einer Ausbeute von 97 % durch diese neuartige palladiumkatalysierte Tandem-Debenzylierung-Acetalsierung (Abb. 110). Ausgehend von *o*-Allylphenol können so durch diese neue Reaktionssequenz nach Benzylierung, Hydroformylierung und Tandem-Debenzylierung-Acetalisierung 2-Alkoxytetrahydrobenzoxepine mit einer Gesamtausbeute von über 80 % hergestellt werden.

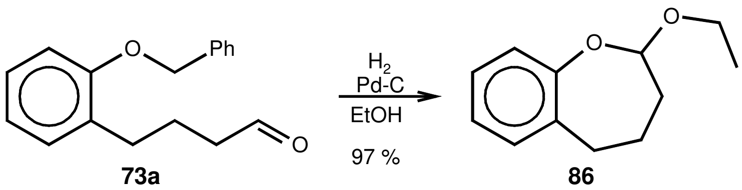


Abb. 110: Tandem-Debenzylierung-Acetalisierung des Aldehyds 73a

Eine Übertragung dieser Ergebnisse auf *o*-Vinylphenole war möglich. Die Hydroformylierung führte zu Benzofuranen und Benzopyranen, wobei die Ausbeute der Chromane durch die Verwendung von BIPHEPHOS bis auf 95 % gesteigert werden konnte. Allerdings ist eine Hydroaminomethylierung ohne eine noch auszuarbeitende Modifizierung des Katalysatorsystems nicht möglich, da unter den gewählten Standardbedingungen als Hauptprodukt ein Carbonsäureamid erhalten wurde.
Es konnten aber Hydroaminomethylierungsprodukte durch Umsetzung von ethergeschützten Vinylphenolen in hohen Ausbeuten gebildet werden, wodurch eine Reihe von pharmakologisch aktiven Verbindungen zugänglich ist (Abb. 111).

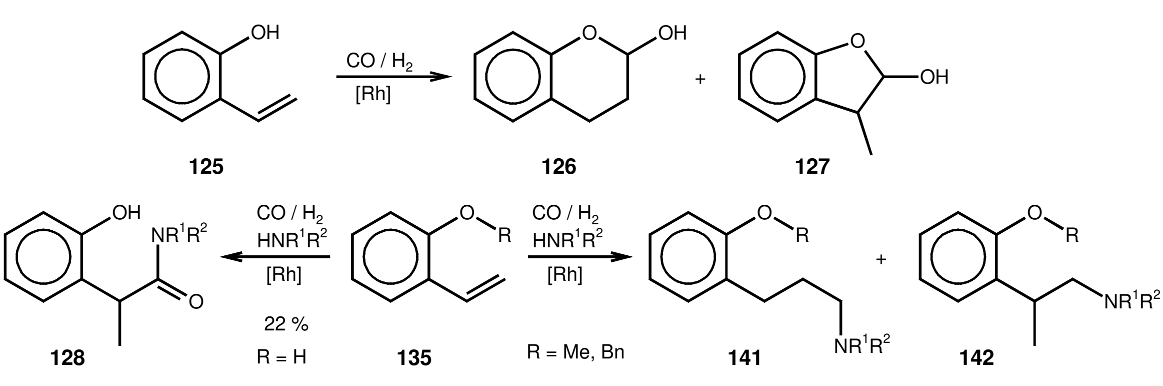


Abb. 111: Hydroaminomethylierung von *o*-Vinylphenolen

Auch bei den *o*-Vinylethern **135** konnte keine Regiokontrolle durch die verwendeten Schutzgruppen beobachtet werden. Allerdings kann eine vollständige Regioselektivität zu Benzopyranen und linearen Aminopropylphenolen durch die Einführung von Substituenten in der α-Position erzielt werden. So gelang die Synthese des Parasympatholytikums Tolterodin (**144**) durch Hydroaminomethylierung des Vinylphenols **146** mit einer Ausbeute von 71 % (Abb. 112). Damit ist diese Reaktion eine konkurrenzfähige Alternative zu den bisher bekannten Synthesen von Tolterodin (**144**).

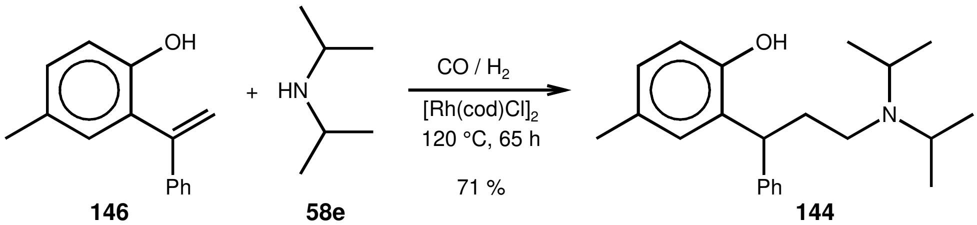


Abb. 112: Synthese von *rac*-Tolterodin (144)

Während bei der Synthese von Tolterodin (**144**) die Regioselektivität durch den Substitutionsgrad der Doppelbindung gesteuert wurde, konnte sowohl für allylische als auch für vinylische Systeme sehr erfolgreich eine aktive Steuerung durch die Einführung allylischer Hydroxygruppen erreicht werden. So gelang mit dem Diol **108** die Darstellung der trifunktionellen Verbindung **111** mit einer Ausbeute von 80 %.

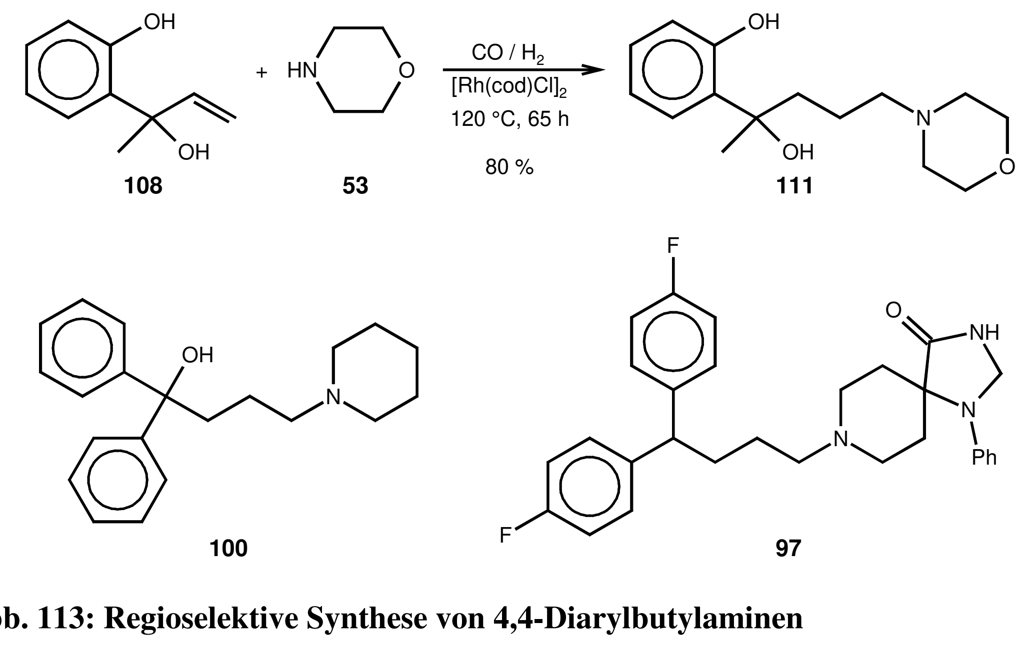
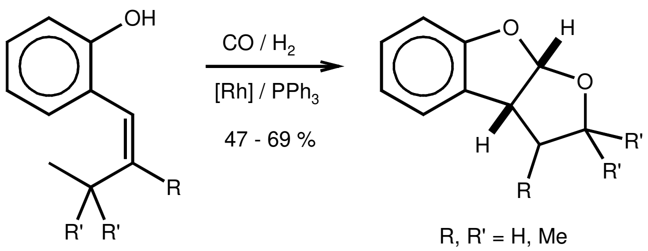


Abb. 113: Regioselektive Synthese von 4,4-Diarylbutylaminen

Das Verfahren ist noch besser auf 1,1-Diarylallylalkohole anwendbar, da sowohl pharmakologisch aktive 4-Amino-1,1-diarylbutanole wie das Antihistaminikum Difenidol (**100**) als auch nach einer leicht durchführbaren Reduktion 4,4-Diarylbutylamine wie das Neuroleptikum Fluspirilen (**97**) in hervorragenden Ausbeuten zugänglich sind (Abb. 113).

Auch bei *o*-Vinylphenolen kann eine Steuerung durch eine Modifizierung des Olefins mit einer zweiten Hydroxygruppe erfolgen. Die Hydroformylierung von *o*-Hydroxyzimtalkoholen **167** verläuft vollständig *iso*-selektiv, der gebildete Oxoaldehyd cyclisiert zum *cis*-Tetrahydrofuro[2,3*b*]benzofuran **174** (Abb. 114). Diese Tricyclen sind wichtige Strukturbausteine von Natur- und Wirkstoffen, daher ist diese Methode sicherlich noch weiter entwicklungsfähig in Hinblick auf Totalsynthesen.



167 **174**

Abb. 114: Synthese von Tetrahydrofuro[2,3*b*]benzofuranen 174

Es sollten in Zukunft auch asymmetrische Hydroformylierungen dieser Substrate untersucht werden. Auch bei der vorgestellten Synthese von Tolterodin (**144**) sowie bei der Synthese tricyclischer Produkte durch Hydroformylierung von Cycloalkenylphenolen sind stereochemische Fragen weiterhin ungeklärt.

Nachdem nun in dieser Arbeit vielversprechende Lösungsansätze zu den Problemen der Chemo- und Regioselektivität bei der Hydroformylierung und Hydroaminomethylierung von *o*-Alkenylphenolen gefunden und erfolgreich bei ausgewählten Totalsynthesen angewandt wurden, sollte die Klärung stereochemischer Probleme vor allem bei weiteren Umsetzungen von *o*-Vinylphenolen im Vordergrund stehen.
Sollten die Stereoselektivitätsprobleme geklärt werden können, so stünden die in dieser Arbeit vorgestellten Synthesen und Methoden für weitere wichtige Zielsynthesen zur Verfügung.

4 Experimenteller Teil

4.1 Allgemeine Bemerkungen

4.1.1 Spektroskopische und analytische Methoden

Kernresonanzspektren werden auf den Geräten DPX 300, DRX 400 und DRX 500 der Firma Bruker aufgenommen. Die chemische Verschiebung der Signale wird bei Proben in deuteriertem Chloroform ($CDCl_3$) auf Tetramethylsilan als internem Standard, bei Proben in anderen Lösungsmitteln auf die Eigenresonanz des jeweiligen Lösemittels bezogen. Die Aufnahme der ^{13}C-NMR Spektren erfolgt ^{1}H-breitbandentkoppelt. Die Multiplizitäten der ^{13}C-Signale werden mit Hilfe einer DEPT-135 Pulsfrequenz ermittelt. Zur Zuordnung der Signale werden in vielen Fällen H,H-, C,H- und *long range* C,H-Korrelationsspektren (COSY) durchgeführt.
Bei Diastereomerengemischen werden die zu demselben Kohlenstoffatom unterschiedlicher Diastereomere gehörenden ^{13}C-Signale einzeln aufgeführt und zugeordnet. Die ^{1}H-Signale gleicher Protonen unterschiedlicher Diastereomere werden sofern möglich separat aufgeführt. Der Integrationswert wird entsprechend dem Anteil des Diastereomers aufgeführt.
Entspricht die beobachtete Multiplizität eines Signals im ^{1}H-NMR Spektrum nicht der erwarteten für ein Spektrum erster Ordnung, wird es mit einem Asteriskus gekennzeichnet.

Zur Aufnahme von **Infrarot-Spektren** wird ein Nicolet-Impact 400D FT-IR-Spektrometer verwendet. Flüssige Substanzen werden als Film zwischen zwei NaCl-Platten, Feststoffe werden als KBr-Pressling vermessen.

Massenspektren werden auf einem Finnigan MS 8200 Massenspektrometer (Electron Impact, 70 eV) und auf einem Finnigan ThermoQuest TSQ (ESI) aufgenommen.

Zur **GC-MS-Kopplung** wird ein ION-TRAP (Mod. 800) der Fa. Finnigan (EI, 70 eV) in Verbindung mit einem Aerograph 8521-a (CP-Sil-5CB 25 m) der Fa. Dani verwendet.

Die **GC-FTIR-Kopplung** erfolgt mit einem Bruker IFS 48 (Software: Opus) zusammen mit einem Carlo Erba GC (4160, CP-Sil-5CB 25 m, Detektor: FID).

Elementaranalysen werden mittels eines CHNS-932-Gerätes der Fa. Leco durchgeführt.

Die **Schmelzpunkte** fester Substanzen werden mit einer Schmelzpunktapparatur Büchi Melting Point B-540 bestimmt und sind nicht korrigiert.

4.1.2 Chromatographische Methoden

Zur **gaschromatographischen Analyse** wird ein Gaschromatograph GC 9130 der Fa. Fisons Instruments (CP-Sil-19CB 15 m, Detektor: FID) verwendet. Die Signale der Substanzgemische werden durch die Aufnahme von Vergleichschromatogrammen der Edukte bzw. der isolierten Produkte zugeordnet. Gaschromatographisch bestimmte Produktverhältnisse werden durch den Vergleich mit NMR-Spektren verifiziert.

Die **analytische Dünnschichtchromatographie** wird mit DC-Aluminium-Fertigplatten Kieselgel 60 F_{254} sowie Aluminumoxid 60 F_{254} neutral der Fa. Merck mit den jeweils angegebenen Lösemittelgemischen durchgeführt.

Die **säulenchromatographischen Trennungen** erfolgen an Kieselgel 60 (Korngröße 0.063 - 0.2 mm) der Fa. Merck oder an Aluminiumoxid B (Aktivität II - III) der Fa. ICN Biochemicals mit den jeweils angegebenen Lösemittelgemischen als Eluens.

4.1.3 Allgemeine Arbeitsweisen

Die in dieser Arbeit beschriebenen Reaktionen werden in handelsüblichen Normschliff-Glasapparaturen durchgeführt. Für Umsetzungen, die eine inerte Atmosphäre erforderlich machen, wird Argon 4.6 als Schutzgas verwendet. Zur Erzeugung der Schutzgasatmosphäre wird die Apparatur mit einer Membranpumpe evakuiert, mit einem Heißluftgerät ausgeheizt und dann mit Argon befüllt.
Druckreaktionen werden in Labordruckbehältern des Typs A der Fa. Berghoff (250 ml mit PTFE-Einsatz) oder in von der institutseigenen Werkstatt hergestellten Druckbehältern (100 ml ohne Einsatz) durchgeführt.

Die angegebenen Temperaturen beziehen sich auf die Voreinstellung an der Heizkalotte. Die tatsächliche Temperatur im Inneren des Druckbehälters kann geringer sein. Die angegebenen Drücke werden direkt nach dem Aufpressen der Gase bei Raumtemperatur abgelesen.

4.1.4 Ausgangsmaterialien und Reagenzien

Die verwendeten Lösemittel werden nach den üblichen Methoden getrocknet[164] und unter einer Schutzgasatmosphäre aufbewahrt.
2-(1-Hydroxy-1-methylallyl)-phenol (**108**) und 2-Hydroxy-5-methoxybenzaldehyd (**136**) wurden dankenswerterweise von Herrn Dr. R. Roggenbuck zur Verfügung gestellt. 2-Methoxynaphthalin-1-carbaldehyd (**137**) wurde freundlicherweise von Herrn PD Dr. B. Schmidt bereitgestellt. *p*,*p*'-Difluorbenzophenon (**112b**) und 1-Phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-on (**113f**) wurden freundlicherweise von Herrn Prof. Dr. M. Marchetti zur Verfügung gestellt.
Der als Katalysatorvorläufer eingesetzte Rhodiumkomplex $[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**) wird nach einer Vorschrift von Crabtree aus $RhCl_3{\cdot}3H_2O$ und 1,5-Cyclooctadien dargestellt.[64] Der ebenfalls als Katalysatorvorläufer verwendete Komplex $Rh(acac)(CO)_2$ (**12**) sowie $RhCl_3{\cdot}3H_2O$ wurden als Spende von der Degussa AG zur Verfügung gestellt.
Der Ligand BIPHEPHOS (**14**) wird mehrstufig nach einer Vorschrift von Cuny und Buchwald hergestellt.[73]

Alle anderen Verbindungen wurden im Handel erworben und ohne weitere Reinigungsoperationen direkt eingesetzt.

4.2 Hydroformylierung von *o*-Allylphenol unter Variation des Katalysatorsystems

AAV 1: Hydroformylierung ungesättigter Alkohole

Das Olefin, der Katalysatorvorläufer sowie weitere, bei den jeweiligen Versuchen aufgeführte, Zusätze wie Liganden oder Cokatalysatoren werden zusammen mit den angegebenen Lösemitteln in einen Druckbehälter gefüllt. Nach einmaligem Spülen des Druckbehälters mit Argon werden die angegeben Partialdrücke an Kohlenmonoxid und Wasserstoff nacheinander aufgepresst. Die Reaktionsmischung wird bei der angegebenen Temperatur mit einem Magnetrührkern gerührt. Nach Beendigung der Reaktionszeit wird der Druckbehälter auf Raumtemperatur abgekühlt, entspannt und mit Argon gespült. Der Inhalt des Autoklaven wird über eine kurze Säule mit Aluminiumoxid als Adsorbens und Diethylether sowie Ethanol als Elutionsmittel filtriert. Die Lösemittel werden anschließend am Rotationsverdampfer abgetrennt.

V 1-V 3 Hydroformylierung in Gegenwart acider Cokatalysatoren

<u>Ansatz:</u>	671 mg	(5.0 mmol)	*o*-Allylphenol (**1**)
	12 mg	(24 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	95 mg	(0.5 mmol)	*p*-Toluolsulfonsäure
oder	1.0 g		Molsieb 3 Å
	10 ml		abs. Dioxan

<u>Durchführung:</u> analog **AAV 1**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 65 h

<u>Aufarbeitung:</u> Das filtrierte Rohprodukt wird direkt gaschromatographisch untersucht (s. Tabelle 23). 4,5-Dihydrobenzo[*b*]oxepin (**4**) kann nur im GC beobachtet werden. Eine Isolierung ist nicht möglich.[34b] Die übrigen Produkte werden durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan / PE (1:1) als Eluens getrennt.

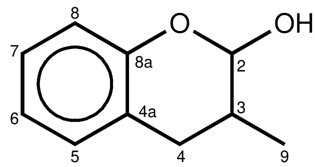
Die spektroskopischen Daten von 4-(2-Hydroxyphenyl)-butanal (**2**)[35], 3-Methyl-2*H*-chromen (**8**)[165] und (*E*)-1-(2-Hydroxyphenyl)-propen (**9**)[166] stimmen mit denen in der Literatur überein.

Tabelle 23: Hydroformylierung von *o*-Allylphenol (1) in Gegenwart von Säuren

Vers.	ϑ	Zusatz	GC-Anteile [%]						
	[°C]		**1**	**2**	**4**	**6**	**7**	**8**	**9**
V 1	120	PTSA	9	14	15	27	15	6	10
V 2	150	PTSA	20	4	16	20	18	18	---
V 3	120	Molsieb 3 Å	---	29	---	60	---	2	---

Spektroskopische Daten: **2-Hydroxy-3-methylchroman (6)** als 1 : 1.2 Diastereomerengemisch

$C_{10}H_{12}O_2$ (164.20 g/mol)

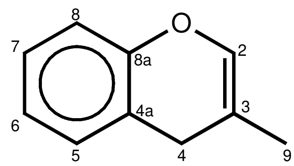


6

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 164 (100, M$^+$), 147 (43), 131 (40), 115 (5), 107 (80), 79 (12), 63 (5). **IR** (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 3430 s, 2930 s, 1585 m, 1489 s, 1458 s, 1222 vs. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.96 (d, 1.5H, ^3J = 6.8 Hz, CH_3-9), 1.04 (d, 1.5H, ^3J = 7.0 Hz, CH_3-9), 2.05 (m, 1H, CH-3), 2.36 (dd, 0.5H, ^2J = 16.3, ^3J = 5.5 Hz, C*H*H-4), 2.55 (dd, 0.5H, ^2J = 16.0, ^3J = 5.5 Hz, C*H*H-4), 2.65 (dd, 0.5H, ^2J = 16.0, ^3J = 11.9 Hz, C*H*H-4), 2.96 (dd, 0.5H, ^2J = 16.3, ^3J = 5.8 Hz, C*H*H-4), 3.15 (s, 0.5H, OH), 3.34 (s, 0.5H, OH). 5.12 (d, 0.5H, ^3J = 4.5 Hz, CH-2), 5.33 (d, 0.5H, ^3J = 2.0 Hz, CH-2), 6.73-6.82 (2H, CH-6, CH-8), 6.96-7.05 (2H, CH-5, CH-7). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 15.9 (CH_3, C-9), 16.0 (CH_3, C-9), 27.7 (CH_2, C-4), 28.6 (CH_2 , C-4), 31.0 (CH, C-3), 31.1 (CH, C-3), 94.6 (CH, C-2), 96.7 (CH, C-2), 116.5 (CH, C-8), 116.7 (CH, C-8), 120.8 (CH, C-6), 121.0 (CH, C-6), 121.0 (Cq, C-4a), 122.1 (Cq, C-4a), 127.3 (CH, C-5), 127.3 (CH, C-5), 129.2 (CH, C-7), 129.5 (CH, C-7), 151.2 (Cq, C-8a), 151.5 (Cq, C-8a).

Spektroskopische Daten: **3-Methyl-4*H*-chromen (7)**

$C_{10}H_{10}O$ (146.19 g/mol)



7

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 146 (100, M$^+$), 131 (81), 115 (7), 103 (11), 89 (6), 63 (5), 57 (5). **IR** (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 2928 m, 1489 s, 1454 s, 1208 s, 1094 s. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H, ^4J = 7.5 Hz, CH_3-9), 2.60 (dq, 2H, ^2J = 1.0, ^4J =

7.5 Hz, CH_2-4), 6.86-7.20 (4H, Ar-H), 7.40 (dd, 1H, ^4J = 7.5, 7.5 Hz, CH-2). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 13.4 (CH_3, C-9), 16.9 (CH_2, C-4), 110.6 (Cq, C-3), 111.3 (CH, C-8), 119.5 (CH, C-6), 122.1 (CH, C-5), 124.0 (CH, C-7), 128.2 (Cq, C-4a), 140.5 (CH, C-2), 155.3 (Cq, C-8a).

V 4-V 9 Hydroformylierung unter Zusatz wässriger Lösungen

Ansatz:	671 mg	(5.0 mmol)	*o*-Allylphenol (**1**)
	12 mg	(24 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
oder	13 mg	(50 µmol)	$Rh(acac)(CO)_2$ (**12**)
	10 ml		Lösemittel (s. Tabelle 24)
	1 ml		wässrige NaOH-Lsg., c = 1 mol/l
oder	10 ml		TPPTS (**13**), 0.03 molare wässrige Lösung

Durchführung: analog **AAV 1**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2) (s. Tabelle 24)

Aufarbeitung: Das dem Druckbehälter entnommene Gemisch wird mit 1 ml konz. Salzsäure angesäuert und danach wie in der AAV angegeben filtriert. Das filtrierte Rohprodukt wird direkt gaschromatographisch untersucht.

Tabelle 24: Hydroformylierung unter Zusatz wässriger Lösungen

Vers.	ϑ [°C]	t [h]	Solvens	Kat.	Zusatz	GC-Anteile [%] **1**	**2**	**6**	**9**
V 4	120	20	Dioxan	**11**	NaOH	---	28	11	---
V 5	80	20	Dioxan	**12**	NaOH	51	6	29	9
V 6	80	65	Dioxan	**12**	NaOH	---	44	48	4
V 7	60	65	Dioxan	**12**	NaOH	35	17	39	9
V 8	120	20	Toluol	**11**	**13**	---	55	37	---
V 9	120	20	Toluol	**11**	**13** + NaOH	---	14	8	43

V 10-V 16 Hydroformylierung in Gegenwart von Phosphin- und Phosphit-Liganden

Ansatz:		671 mg	(5.0 mmol)	*o*-Allylphenol (**1**)
		12 mg	(24 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	oder	13 mg	(50 µmol)	$Rh(acac)(CO)_2$ (**12**)
		157 mg	(200 µmol)	BIPHEPHOS (**14**)
	oder			Phosphor-Ligand (s. Tabelle 25)
		10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 1**; s. Tabelle 25

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt wird direkt gaschromatographisch untersucht.

Tabelle 25: Hydroformylierung in Gegenwart von P-Liganden

Vers.	ϑ	t	p_{CO}	p_{H_2}	Katalysatorsystem	GC-Anteile [%]					
	[°C]	[h]	[bar]	[bar]		**1**	**2**	**4**	**6**	**8**	**9**
V 10	120	20	30	20	**11** + 8 PPh_3	---	47	---	38	< 1	< 1
V 11	150	20	30	20	**11** + 8 PPh_3	---	47	2	33	1	2
V 12	120	20	30	20	**11** + 8 $P(OPh)_3$	---	43	---	38	---	---
V 13	120	20	30	20	**11** + 8 PBu_3	---	54	---	42	---	---
V 14	60	20	15	10	**12** + 4 **14**	---	92	---	3	---	4
V 15	60[1]	20	15	10	**12** + 4 **14**	---	76	---	9	6	---
V 16	60	45	15	10	**12** + 4 **14**[2]	---	69	---	21	---	---

[1] anschließend 65 h bei 120 °C

[2] zusätzlich 10 äquiv. PTSA

4.3 Darstellung substituierter *o*-Allylphenole

AAV 2: Darstellung der Allylphenole[79]

1. Stufe: Ein Äquivalent des Phenols wird mit 1.1 - 1.25 Äquivalenten Kaliumcarbonat in 125 ml Aceton suspendiert und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung von 0.9 - 1.1 Äquivalenten des Allylhalogenids in 25 ml Aceton wird dazugegeben. Es wird über Nacht unter Rückfluss gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt und mit Aceton gewaschen.

Das Filtrat wird in 100 ml *n*-Pentan gelöst, dreimal mit je 100 ml Wasser und anschließend dreimal mit je 100 ml einmolarer Natronlauge gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt destilliert.

2. Stufe: Der Allylphenylether wird in 50 ml *p*-Cymol gelöst und unter Argon 3 Tage unter Rückfluss gerührt. Das *p*-Cymol wird im Wasserstrahlvakuum abdestilliert, das Rohprodukt wird durch fraktionierende Destillation im Vakuum oder Umkristallisation aufgereinigt.

V 17 2-Allyl-4-methylphenol (24a)

1. Stufe:

Ansatz:	14.1 g	(130 mmol)	*p*-Kresol (**21a**)
	10.0 ml	(118 mmol)	Allylbromid (**22a**)
	21.1 g	(152 mmol)	Kaliumcarbonat

Durchführung: analog **AAV 2**

Aufarbeitung: Nach Destillation im Wasserstrahlvakuum erhält man 12.4 g (84 mmol; 71 %) 1-Allyloxy-4-methylbenzol (**23a**) (Sdp. 102 °C / 25 hPa). Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur[167].

2. Stufe:

Ansatz: 12.4 g (84 mmol) 1-Allyloxy-4-methylbenzol (**23a**)

Durchführung: analog **AAV 2**

Aufarbeitung: Nach Destillation im Wasserstrahlvakuum erhält man 9.28 g (63 mmol; 75 %) 2-Allyl-4-methylphenol (**24a**) (Sdp. 115 °C / 15 hPa). Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur[167].

V 18 2-Allyl-4-bromphenol (24b)

1. Stufe:

Ansatz: 17.3 g (100 mmol) *p*-Bromphenol (**21b**)
8.0 ml (92 mmol) Allylbromid (**22a**)
16.0 g (112 mmol) Kaliumcarbonat

Durchführung: analog **AAV 2**

Aufarbeitung: Man erhält 16.05 g (75 mmol; 82 %) 1-Allyloxy-4-brombenzol (**23b**). Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur[167].

2. Stufe:

Ansatz: 16.0 g (75 mmol) 1-Allyloxy-4-brombenzol (**23b**)

Durchführung: analog **AAV 2**

Aufarbeitung: Nach Umkristallisation des Rohproduktes aus Petrolether erhält man 14.68 g (69 mmol; 92 %) 2-Allyl-4-bromphenol (**24b**). Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur[168].

V 19 2-Allyl-4-methoxyphenol (24c)

1. Stufe:

Ansatz: 16.0 g (129 mmol) *p*-Methoxyphenol (**21c**)
10.0 ml (118 mmol) Allylbromid (**22a**)
21.0 g (152 mmol) Kaliumcarbonat

Durchführung: analog **AAV 2**

Aufarbeitung: Nach Destillation im Ölpumpenvakuum erhält man 15.74 g (96 mmol; 81 %) 1-Allyloxy-4-methoxybenzol (**23c**) (Sdp. 70 °C / 0.1 hPa). Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur[169].

2. Stufe:

Ansatz:	15.7 g	(96 mmol)	1-Allyloxy-4-methoxybenzol (**23c**)

Durchführung: analog **AAV 2**

Aufarbeitung: Nach Destillation im Ölpumpenvakuum erhält man 11.8 g (72 mmol; 75 %) 2-Allyl-4-methoxyphenol (**24c**) (Sdp. 70 °C / 0.09 hPa). Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur[169].

V 20 3-Allyl-4-hydroxybenzoesäuremethylester (24d)

1. Stufe:

Ansatz:	15.2 g	(100 mmol)	*p*-Hydroxybenzoesäuremethylester (**21d**)
	8.0 ml	(92 mmol)	Allylbromid (**22a**)
	16.0 g	(112 mmol)	Kaliumcarbonat

Durchführung: analog **AAV 2**

Aufarbeitung: Man erhält 11.88 g (62 mmol; 67 %) 4-Allyloxybenzoesäuremethylester (**23d**). Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur[170].

2. Stufe:

Ansatz:	11.8 g	(61 mmol)	4-Allyloxybenzoesäuremethylester (**23d**)

Durchführung: analog **AAV 2**

Aufarbeitung: Nach Umkristallisation des Rohproduktes aus Benzol erhält man 4.97 g (26 mmol; 42 %) 3-Allyl-4-hydroxybenzoesäuremethylester (**24d**). Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur[170].

V 21 3-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-1-buten (24e)

1. Stufe:

Ansatz:	11.02 g	(102 mmol)	*p*-Kresol (**21a**)
	9.0 ml	(92 mmol)	Crotylchlorid (**22b**)
	16.6 g	(120 mmol)	Kaliumcarbonat

Durchführung: analog **AAV 2**

Aufarbeitung: Nach Destillation im Ölpumpenvakuum erhält man 10.08 g (62 mmol; 67 %) 1-(But-2-enyloxy)-4-methylbenzol (**23e**) (Sdp. 39 °C / 0.3 hPa). Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur[171].

2. Stufe:

Ansatz: 10.0 g (62 mmol) 1-(But-2-enyloxy)-4-methylbenzol (**23e**)

Durchführung: analog **AAV 2**

Aufarbeitung: Nach Destillation im Wasserstrahlvakuum erhält man 8.40 g (52 mmol; 84 %) 3-(2-Hydroxy-4-methylphenyl)-1-buten (**24e**). Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur[171].

V 22 3-(2-Hydroxyphenyl)-1-buten (18)

1. Stufe:

Ansatz:	10.35 g	(110 mmol)	Phenol (**21e**)
	10.0 ml	(102 mmol)	Crotylchlorid (**22b**)
	18.0 g	(130 mmol)	Kaliumcarbonat

Durchführung: analog **AAV 2**

Aufarbeitung: Nach Destillation im Wasserstrahlvakuum erhält man 9.0 g (61 mmol; 60 %) 1-(But-2-enyloxy)-benzol (**23f**) (Sdp. 90 °C / 15 hPa). Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur[172].

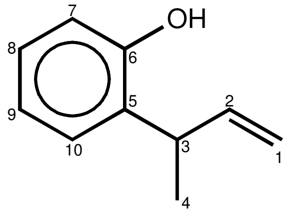
2. Stufe:

Ansatz: 7.43 g (50 mmol) 1-(But-2-enyloxy)-benzol (**23f**)

Durchführung: analog **AAV 2**

Aufarbeitung: Nach Destillation im Wasserstrahlvakuum erhält man 3.92 g (26 mmol; 53 %) 3-(2-Hydroxyphenyl)-1-buten (**18**) (Sdp. 97 °C / 10 hPa).

Spektroskopische Daten: **3-(2-Hydroxyphenyl)-1-buten (18)**



18

$C_{10}H_{12}O$ (148.21 g/mol)
IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 3454 s, 2967 s, 1636 vs, 1592 vs, 1453 vs. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.37 (d, 3H, ^3J = 7.0 Hz, CH_3-4), 3.71 (m, 1H, CH-3), 5.13-5.18 (2H, CH_2-1), 5.27 (s, 1H, OH), 6.07 (ddd, 1H, ^3J = 6.0, 10.6, 17.3 Hz, CH-2), 6.77 (d, 1H, ^3J = 8.0 Hz, CH-7), 6.90 (m, 1H, CH-9), 7.11 (m, 2H, CH-8, CH-10). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 18.7 (CH_3, C-4), 37.4 (CH, C-3), 114.2 (CH_2, C-1), 116.0 (CH, C-7), 120.9 (CH, C-9), 127.5 (CH, C-8), 127.9 (CH, C-10), 130.4 (Cq, C-5), 142.3 (CH, C-2), 153.5 (Cq, C-6).

4.4 Hydroformylierung der substituierten Allylphenole

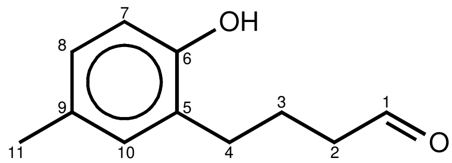
V 23 Hydroformylierung von 2-Allyl-4-methylphenol (24a)

Ansatz:
742 mg (5.0 mmol) 2-Allyl-4-methylphenol (**24a**)
13 mg (26 µmol) $[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
10 ml abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 1**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2), 120 °C, 1 d

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (895 mg) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 38 % 4-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-butanal (**25a**) und zu 45 % 2-Hydroxy-3,6-dimethylchroman (**26a**). Durch Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Dichlormethan (3:1) als Eluens erhält man 195 mg (1.09 mmol; 22 %) **25a** und 310 mg (1.74 mmol; 35 %) **26a**.

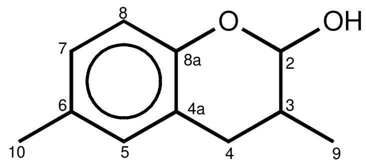
Spektroskopische Daten: **4-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-butanal (25a)**



25a

$C_{11}H_{14}O_2$ (178.23 g/mol)
GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 178 (100, M^+), 161 (42), 147 (4), 134 (20), 121 (35), 107 (11), 91 (25), 77 (18), 65 (5), 53 (10). **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.83 (quint, 2H, ^3J = 6.8 Hz, CH_2-3), 2.17 (s, 3H, CH_3-11), 2.44 (t, 2H, ^3J = 6.8 Hz, CH_2-2), 2.52 (t, 2H, ^3J = 6.8 Hz, CH_2-4), 3.63 (s, 1H, OH), 6.62 (m, 1H, CH-7), 6.77-6.84 (2H, CH-8, CH-10), 9.69 (s, 1H, CH-1). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 20.4 (CH_3, C-11), 22.2 (CH_2, C-3), 29.3 (CH_2, C-4), 43.0 (CH_2, C-2), 115.4 (CH, C-7), 127.9 (2xCH, C-8, C-10), 130.0 (Cq, C-5 oder C-9), 130.1 (Cq, C-5 oder C-9), 151.7 (Cq, C-6), 203.7 (CH, C-1).

Spektroskopische Daten: **2-Hydroxy-3,6-dimethylchroman (26a)** als ein 1:1 Gemisch der Diastereomere



26a

$C_{11}H_{14}O_2$ (178.23 g/mol)
GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 178 (97, M^+), 161 (34), 145 (42), 133 (4), 121 (100), 108 (35), 91 (70), 86 (5), 77 (29), 73 (5), 65 (20), 57 (10), 53 (16). **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.95 (d, 1.5H, ^3J = 7.0 Hz, CH_3-9), 1.03 (d, 1.5H, ^3J = 6.8 Hz, CH_3-9), 2.10 (br s*, 1H, CH-3), 2.17 (s, 1.5H, CH_3-10), 2.17 (s, 1.5H, CH_3-10), 2.32 (dd, 0.5H, ^2J = 16.6, ^3J = 5.5 Hz, C*H*H-4), 2.61 (dd, 0.5H, ^2J = 16.0, ^3J = 11.8 Hz, C*H*H-4), 2.70 (m, 0.5H, C*H*H-4), 2.93 (dd, 0.5H, ^2J = 16.6, ^3J = 5.8 Hz, C*H*H-4), 3.14 (br s, 0.5H, OH), 3.33 (br s, 0.5H, OH), 5.10 (d, 0.5H, ^3J = 4.3 Hz, CH-2), 5.30 (d, 0.5H, ^3J = 1.8 Hz, CH-2), 6.62 (m, 1H, CH-8), 6.82 (m, 2H, CH-5, CH-7). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 16.0 (CH_3, C-9), 16.1 (CH_3, C-9), 20.4 (CH_3, C-10), 20.5 (CH_3, C-10), 27.7 (CH_2, C-4), 28.5 (CH_2, C-4), 31.1 (CH, C-3), 31.2 (CH, C-3), 94.6 (CH, C-2), 96.6 (CH, C-2), 116.3 (CH, C-8), 116.5 (CH, C-8), 120.6 (Cq, C-4a), 121.7 (Cq, C-4a), 128.3 (CH, C-5), 128.6 (CH, C-5), 129.6 (CH, C-7), 129.9 (CH, C-7), 130.0 (Cq, C-6), 130.1 (Cq, C-6), 148.9 (Cq, C-8a), 149.3 (Cq, C-8a).

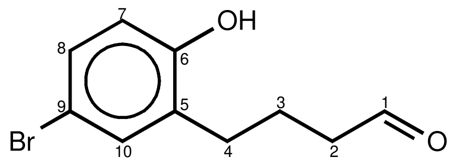
V 24 Hydroformylierung von 2-Allyl-4-bromphenol (24b)

Ansatz:	639 mg	(3.0 mmol)	2-Allyl-4-bromphenol (**24b**)
	8 mg	(16 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 1**: 50 bar (p_{CO} : p_{H_2} = 3:2), 120 °C, 1 d

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (730 mg) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 47 % 4-(5-Brom-2-hydroxyphenyl)-butanal (**25b**) und zu 53 % 6-Brom-2-hydroxy-3-methylchroman (**26b**). Durch säulenchromatographische Trennung an Kieselgel mit Cyclohexan / MTBE (1:2) als Eluens erhält man 270 mg (1.11 mmol; 37 %) **25b** und 325 mg (1.34 mmol; 45 %) **26b** als ein 1:1 Diastereomerengemisch.

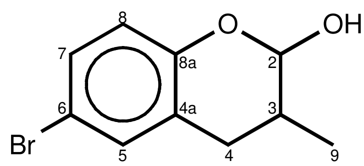
Spektroskopische Daten: **4-(5-Brom-2-hydroxyphenyl)-butanal (25b)**



25b

$C_{10}H_{11}BrO_2$ (243.10 g/mol)
GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 244/242 (62/68, M^+), 225 (15), 213 (50), 211 (100), 209 (70), 187/185 (82/85), 174/172 (26/27), 157 (8), 145 (12), 132 (32), 115 (19), 107 (15), 91 (8), 77 (27). **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.88 (quint, 2H, ^3J = 7.5 Hz, CH_2-3), 2.52-2.59 (4H, CH_2-2, CH_2-4), 3.71 (s, 1H, OH), 6.69 (m, 1H, CH-7), 7.11-7.20 (2H, CH-8, CH-10), 9.77 (t, 1H, ^3J = 1.2 Hz, CH-1). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 21.9 (CH_2, C-3), 29.1 (CH_2, C-4), 42.8 (CH_2, C-2), 112.2 (Cq, C-9), 117.2 (CH, C-7), 130.1 (CH, C-10), 130.3 (Cq, C-5), 132.3 (CH, C-8), 155.2 (Cq, C-6), 203.8 (CH, C-1).

Spektroskopische Daten: **6-Brom-2-hydroxy-3-methylchroman (26b)**



26b

$C_{10}H_{11}BrO_2$ (243.10 g/mol)
GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 244/242 (34/40, M^+), 224 (2), 215/213 (55/62), 187/185 (100/98), 171 (2), 157 (5), 134 (17), 115 (15), 107 (6), 91 (6), 78 (12), 63 (4). **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.01 (d, 1.5H, ^3J = 7.0 Hz, CH_3-9), 1.10 (d, 1.5H, ^3J = 7.0 Hz,

CH_3-9), 2.09 (m, 1H, CH-3), 2.39 (dd, 0.5H, ^2J = 16.3, ^3J = 5.3 Hz, C*H*H-4), 2.53 (dd, 0.5H, ^2J = 16.6, ^3J = 6.4 Hz, C*H*H-4), 2.70 (dd, 0.5H, ^2J = 16.6, ^3J = 12.0 Hz, C*H*H-4), 3.02 (dd, 0.5H, ^2J = 16.3, ^3J = 5.8 Hz, C*H*H-4), 5.19 (d, 1H, ^3J = 4.3 Hz, CH-2), 5.39 (d, 1H, ^3J = 2.0 Hz, CH-2), 6.70 (m, 1H, CH-8), 7.16-7.20 (2H, CH-5, CH-7). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 15.8 (CH_3, C-9), 16.0 (CH_3, C-9), 27.5 (CH_2, C-4), 28.2 (CH_2, C-4), 30.6 (CH, C-3), 30.8 (CH, C-3), 94.5 (CH, C-2), 96.5 (CH, C-2), 112.8 (Cq, C-6), 112.9 (Cq, C-6), 118.3 (CH, C-8), 118.5 (CH, C-8), 123.3 (Cq, C-4a), 124.4 (Cq, C-4a), 131.7 (CH, C-5), 132.1 (CH, C-5), 132.3 (CH, C-7), 132.6 (CH, C-7), 150.5 (Cq, C-8a), 150.7 (Cq, C-8a).

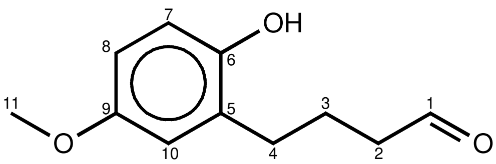
V 25 Hydroformylierung von 2-Allyl-4-methoxyphenol (24c)

Ansatz:	824 mg	(5.0 mmol)	2-Allyl-4-methoxyphenol (**24c**)
	12 mg	(24 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 1**: 50 bar (p_{CO} : p_{H_2} = 3:2), 120 °C, 2 d

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (985 mg) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 21 % 4-(2-Hydroxy-5-methoxyphenyl)-butanal (**25c**) und zu 27 % 2-Hydroxy-6-methoxy-3-methylchroman (**26c**). Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung an Kieselgel mir Toluol / MTBE (5:1) erhält man 95 mg (0.49 mmol; 10 %) **25c** und 120 mg (0.62 mmol; 12 %) **26c**.

Spektroskopische Daten: **4-(2-Hydroxy-5-methoxyphenyl)-butanal (25c)**

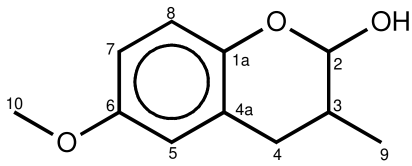


25c

$C_{11}H_{14}O_3$ (194.23 g/mol)
GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 194 (100, M^+), 177 (72), 161 (6), 150 (30), 137 (65), 123 (18), 109 (15), 105 (16), 91 (28), 79 (34), 77 (28), 73 (10), 65 (21), 53 (18). **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.89 (quint, 2H, ^3J = 7.8 Hz, CH_2-3), 2.49 (t, 2H, ^3J = 7.8 Hz, CH_2-2), 2.57 (t, 2H, ^3J = 7.8 Hz, CH_2-4), 3.72 (s, 3H, CH_3-11), 4.60 (s, 1H, OH), 6.54-6.73 (3H,

Ar-H), 9.76 (s*, 1H, CH-1). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 22.2 (CH_2, C-3), 29.5 (CH_2, C-4), 42.9 (CH_2, C-2), 55.9 (CH_3, C-11), 112.1 (CH, C-10), 112.5 (CH, C-8), 113.2 (CH, C-7), 128.3 (Cq, C-5), 142.5 (Cq, C-6), 153.5 (Cq, C-9), 203.6 (CH, C-1).

Spektroskopische Daten: **2-Hydroxy-6-methoxy-3-methylchroman (26c)** als 1 : 1 Gemisch zweier Diastereomere



26c

$C_{11}H_{14}O_3$ (194.23 g/mol)
GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 194 (100, M^+), 177 (30), 163 (9), 151 (3), 137 (34), 124 (4), 109 (14), 91 (7), 79 (23), 77 (15), 65 (16), 51 (11). **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.00 (d, 1.5H, ^3J = 7.0 Hz, CH_3-9), 1.09 (d, 1.5H, ^3J = 7.0 Hz, CH_3-9), 2.06 (m, 1H, CH-3), 2.39 (dd, 0.5H, ^2J = 16.3, ^3J = 5.2 Hz, C*H*H-4), 2.56-2.65 (1H, C*H*H-4), 3.01 (dd, 0.5H, ^2J = 10.3, ^3J = 6.0 Hz, C*H*H-4), 3.72 (s, 3H, CH_3-10), 3.75 (s, 1H, OH), 5.15 (d, 0.5H, ^3J = 4.3 Hz, CH-2), 5.35 (d, 0.5H, ^3J = 1.8 Hz, CH-2), 6.57- 6.78 (3H, Ar-H). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 16.0 (CH_3, C-9), 16.1 (CH_3, C-9), 28.1 (CH_2, C-4), 28.8 (CH_2, C-4), 31.0 (CH, C-3), 31.1 (CH, C-3), 55.6 (CH_3, C-10), 55.6 (CH_3, C-10), 94.5 (CH, C-2), 96.5 (CH, C-2), 113.8 (CH, C-8), 114.1 (CH, C-8), 115.8 (CH, C-5), 116.1 (CH, C-5), 117.1 (CH, C-7), 117.3 (CH, C-7), 121.6 (Cq, C-4a), 122.7 (Cq, C-4a), 146.0 (Cq, C-1a), 148.0 (Cq, C-1a), 153.3 (Cq, C-6), 153.7 (Cq, C-6).

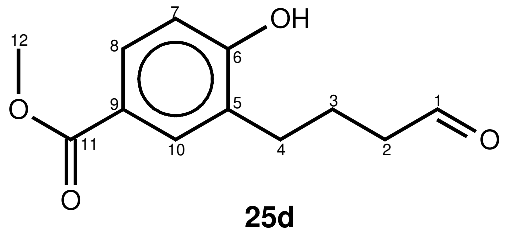
V 26 Hydroformylierung von 3-Allyl-4-hydroxybenzoesäuremethylester (24d)

Ansatz:	577 mg	(3.0 mmol)	3-Allyl-4-hydroxybenzoesäuremethylester (**24d**)
	8 mg	(31 µmol)	Rh(acac)$(CO)_2$ (**12**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 1**: 50 bar (p_{CO} : p_{H_2} = 3:2), 80 °C, 20 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (670 mg) wird direkt NMR-spektroskopisch untersucht. Es enthält zu 29 % 4-Hydroxy-3-(4-oxobutyl)-benzoesäure-methylester (**25d**) und zu 71 % 2-Hydroxy-3-methylchroman-6-carbonsäuremethylester (**26d**) als 1:1 Gemisch der Diastereomere. Eine Trennung dieses Gemisches gelang nicht.

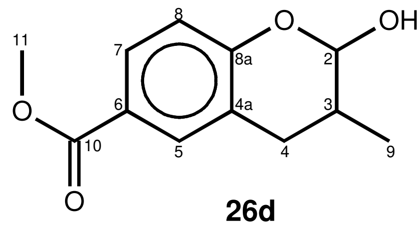
Spektroskopische Daten: **4-Hydroxy-3-(4-oxobutyl)-benzoesäuremethylester (25d)**



25d

$C_{12}H_{14}O_4$ (222.24 g/mol)
GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 222 (19, M^+), 191 (12), 178 (100), 166 (42), 147 (90), 135 (18), 115 (7), 107 (18), 91 (10), 77 (12), 65 (5). **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.92 (quint, 2H, ^3J = 6.8 Hz, CH_2-3), 2.55 (t, 2H, ^3J = 6.8 Hz, CH_2-2), 2.64 (t, 2H, ^3J = 6.8 Hz, CH_2-4), 3.72 (s, 1H, OH), 3.88 (s, 3H, CH_3-12), 6.87 (m, 1H, CH-7), 7.77-7.81 (2H, CH-8, CH-10), 9.78 (s, 1H, CH-1). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 21.8 (CH_2, C-3), 29.2 (CH_2, C-4), 42.9 (CH_2, C-2), 53.4 (CH_3, C-12), 115.3 (CH, C-7), 121.8 (Cq, C-9), 127.3 (Cq, C-5), 129.8 (CH, C-8), 131.3 (CH, C-10), 159.1 (Cq, C-6), 167.3 (Cq, C-11), 203.8 (CH, C-1).

Spektroskopische Daten: **2-Hydroxy-3-methylchroman-6-carbonsäuremethylester (26d)**



26d

$C_{12}H_{14}O_4$ (222.24 g/mol)
GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 222 (48, M^+), 203 (25), 190 (100), 172 (14), 165 (80), 145 (18), 135 (15), 121 (19), 107 (10), 91 (8), 77 (8), 65 (4), 57 (5). **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.02 (d, 1.5H, ^3J = 7.0 Hz, CH_3-9), 1.13 (d, 1.5H, ^3J = 6.8 Hz, CH_3-9), 2.10 (m, 1H, CH-3), 2.46 (dd, 0.5H, J = 5.5, 16.2 Hz, C*H*H-4), 2.66 (dd, 0.5H, J = 5.5, 10.6 Hz, C*H*H-4), 2.76 (dd, 0.5H, J = 12.0,16.2 Hz, C*H*H-4), 3.07 (dd, 0.5H, J = 5.5, 16.6 Hz, C*H*H-4), 3.24 (s, 0.5H, OH), 3.49 (s, 0.5H, OH), 3.88 (s, 3H, CH_3-11), 5.26 (d, 0.5H, ^3J = 4.3 Hz, CH-2), 5.46 (d, 0.5H, ^3J = 2.2 Hz, CH-2), 6.84 (m, 1H, CH-8), 7.74 (m, 2H, CH-5, CH-7). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 15.8 (CH_3, C-9), 15.9 (CH_3, C-9), 27.5 (CH_2, C-4), 28.3 (CH_2, C-4), 30.8 (CH, C-3), 30.9 (CH, C-3), 51.9 (CH_3, C-11), 51.9 (CH_3, C-11), 94.9 (CH, C-2), 97.1 (CH, C-2), 116.5 (CH, C-8), 116.7 (CH, C-8), 120.9 (Cq, C-4a), 121.8 (Cq, C-4a), 122.1 (Cq, C-6), 122.3 (Cq, C-6), 129.2 (CH, C-5), 129.2 (CH, C-5), 131.6 (CH, C-7), 131.9 (CH, C-7), 155.7 (Cq, C-8a), 156.0 (Cq, C-8a), 167.3 (Cq, C-10), 167.3 (Cq, C-10).

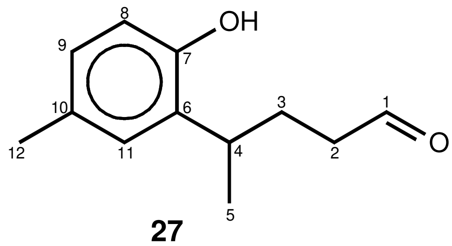
V 27 Hydroformylierung von 3-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-1-buten (24e)

Ansatz:	814 mg	(5.0 mmol)	3-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-1-buten (**24e**)
	12 mg	(24 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 1**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2), 120 °C, 2 d

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (972 mg) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 53 % 4-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-pentanal (**27**). Durch säulenchromatische Aufarbeitung an Kieselgel mit Cyclohexan/MTBE (1:2) erhält man 360 mg (1.87 mmol; 37 %) **27**.

Spektroskopische Daten: **4-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-pentanal** (**27**)



27

$C_{12}H_{16}O_2$ (196.26 g/mol)
IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 3434 s, 2961 s, 2927 s, 2871 m, 1716 s, 1611 w, 1509 vs, 1498 vs, 1456 s, 1207 s, 814 s. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.28 (d, 3H, ^3J = 6.8 Hz, CH_3-5), 1.80 (m, 1H, C*H*H-3), 1.94 (m, 1H, C*H*H-3), 2.28-2.32 (4H, CH_3-12, C*H*H-2), 2.45 (td, 1H, *J* = 1.2, 7.0 Hz, C*H*H-2), 3.07 (m, 1H, CH-4), 5.81 (s, 1H, OH), 6.68-6.95 (3H, CH-8, CH-9, CH-11), 9.73 (s, 1H, CH-1). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 20.0 (CH_3, C-5 oder C-12), 20.6 (CH_3, C-5 oder C-12), 29.6 (CH_2, C-3), 31.2 (CH, C-4), 41.8 (CH_2, C-2), 115.5 (CH, C-8), 127.3 (CH, C-9 oder C-11), 127.5 (CH, C-9 oder C-11), 129.7 (Cq, C-6 oder C-10), 131.5 (Cq, C-6 oder C-10), 151.2 (Cq, C-7), 204.0 (CH, C-1).

4.5 Darstellung und Umsetzung von 1-Allyl-2-naphthol

V 28 1-Allyl-2-naphthol (30)

1. Stufe:

Ansatz:	14.4 g	(100 mmol)	2-Naphthol (**28**)
	10.0 ml	(118 mmol)	Allylbromid (**22a**)
	18.0 g	(130 mmol)	Kaliumcarbonat

Durchführung: analog **AAV 2**

Aufarbeitung: Nach Destillation im Ölpumpenvakuum erhält man 14.68 g (80 mmol; 80 %) 2-Allyloxynaphthalin (**29**) (Sdp. 70 °C / 0.08 hPa). Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur[80].

2. Stufe:

Ansatz: 14.6 g (80 mmol) 2-Allyloxynaphthalin (**29**)

Durchführung: analog **AAV 2**

Aufarbeitung: Nach Destillation im Ölpumpenvakuum bei 0.1 hPa erhält man bei einem Siedepunkt von 95 °C das zu 90 % angereicherte Rohprodukt, das in der Vorlage erstarrt. Nach Umkristallisation aus 200 ml *n*-Pentan erhält man 12.05 g (65 mmol; 83 %) 1-Allyl-2-naphthol (**30**). Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur[81].

V 29 Hydroformylierung von 1-Allyl-2-naphthol (30)

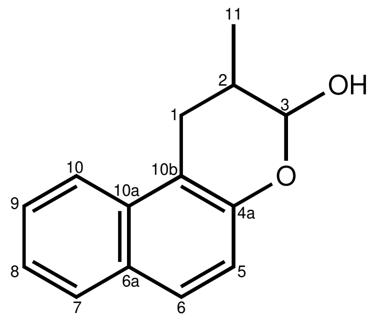
Ansatz:	732 mg	(4.0 mmol)	1-Allyl-2-naphthol (**30**)
	10 mg	(20 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 1**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2} = 3:2$), 120 °C, 20 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (870 mg) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 17 % das Edukt **30**, zu 33 % 4-(2-Hydroxy-naphthalin-1-yl)-butanal (**31**) und zu 37 % 2-Methyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]chroman-3-ol (**32**) als 1.1:1 Gemisch der Diastereomere.

Durch säulenchromatographische Trennung an Kieselgel mit *n*-Pentan/Dichlormethan (1:1) als Eluens können nur 300 mg (1.4 mmol; 35 %) des Chromanols **32** isoliert werden. Die spektroskopischen Daten von **31** entsprechen denen der Literatur[173].

Spektroskopische Daten: **2-Methyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]chroman-3-ol (32)**



32

$C_{14}H_{14}O_2$ (214.27 g/mol)

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 214 (90, M^+), 197 (17), 169 (22), 157 (100), 141 (5), 129 (82), 115)20), 102 (7), 87 (4), 71 (8), 63 (10), 51 (8). **IR** (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 3443 m, 2963 m, 2930 m, 1625 s, 1600 s, 1515 m, 1469 s, 1399 m, 1225 vs, 1175 m, 1110 s, 982 s, 810 s, 746 s. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.04 (d, 1.5H, ^3J = 7.0 Hz, CH_3-11), 1.16 (d, 1.5H, ^3J = 7.0 Hz, CH_3-11), 2.17 (m, 1H, CH-2), 2.66 (dd, 0.5H, ^2J = 16.6, ^3J = 5.8 Hz, C*H*H-1), 2.77 (dd, 0.5H, ^2J = 16.3, ^3J = 11.5 Hz, C*H*H-1), 3.01 (dd, 0.5H, ^2J = 16.3, ^3J = 6.0 Hz, C*H*H-1), 3.17 (dd, 0.5H, ^2J = 16.6, ^3J = 6.2 Hz, C*H*H-1), 3.57 (s, 0.5H, OH), 3.78 (s, 0.5H, OH), 5.15 (s*, 0.5H, CH-3), 5.40 (s*, 0.5H, CH-3), 7.02 (dd, 1H, ^3J = 8.8, ^4J = 2.2 Hz, CH-10), 7.32 (m, 1H, CH-5), 7.44 (m, 1H, CH-8), 7.58 (d, 1H, ^3J = 8.8 Hz, CH-6), 7.71-7.81 (2H, CH-7, CH-9). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 16.1 (CH_3, C-11), 16.5 (CH_3, C-11), 24.7 (CH_2, C-1), 25.8 (CH_2, C-1), 30.9 (CH, C-2), 31.0 (CH, C-2), 94.4 (CH, C-3), 96.6 (CH, C-3), 112.9 (Cq, C-10b), 113.9 (Cq, C-10b), 118.5 (CH, C-5), 118.7 (CH, C-5), 122.0 (CH, C-10), 123.4 (CH, C-8), 126.2 (CH, C-9), 126.3 (CH, C-9), 127.8 (CH, C-7), 128.3 (CH, C-6), 128.4 (CH, C-6), 129.2 (Cq, C-6a), 129.2 (Cq, C-6a), 132.5 (Cq, C-10a), 132.8 (Cq, C-10a), 148.3 (Cq, C-4a), 148.8 (Cq, C-4a).

4.6 Synthese und Umsetzung der Cycloalkenylphenole

V 30 Darstellung von 3-Bromcyclohexen (39)[84]

57.2 g (697 mmol) frisch destilliertes Cyclohexen (**38**), 124 g (697 mmol) N-Bromsuccinimid und 1.1 g (6.7 mmol) α,α'-Azobisisobutyronitril (AIBN) werden in 300 ml wasserfreiem Tetrachlormethan suspendiert und langsam auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nach einstündigem Rühren unter Rückfluss wird die Suspension auf Raumtemperatur abgekühlt. Der Feststoff wird abgesaugt und mit Tetrachlormethan gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeengt, das restliche Lösemittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand im Wasserstrahlvakuum fraktioniert. Es werden 53.61 g (333 mmol, 48 %) 3-Bromcyclohexen (**39**) (Sdp. 65 °C / 20 hPa) erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur[174].

V 31 Darstellung von 3-Phenoxycyclohexen (40)[84]

<u>Ansatz:</u>	50.0 g	(311 mmol)	3-Bromcyclohexen (**39**)
	32.0 g	(340 mmol)	Phenol (**21e**)
	55.0 g	(398 mmol)	Kaliumcarbonat

<u>Durchführung:</u> analog **AAV 2**

<u>Aufarbeitung:</u> Nach fraktionierender Destillation im Ölpumpenvakuum erhält man 42.14 g (242 mmol, 87 %) 3-Phenoxycyclohexen (**40**) (Sdp. 58 °C / 0.1 hPa). Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur[175].

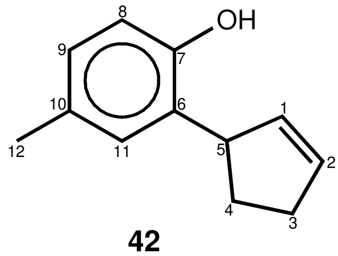
V 32 Darstellung von 2-Cyclohex-2-enylphenol (37)

Eine Lösung von 17.45 g (0.1 mol) 3-Phenoxycyclohexen (**40**) in 100 ml *p*-Cymol wird 5 Tage unter Rückfluss gerührt. Das Lösemittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Produkt durch fraktionierende Destillation über eine Vigreux-Kolonne isoliert. Man erhält 5.04 g (29 mmol, 29 %) 2-Cyclohex-2-enylphenol (**37**) (Sdp. 100 °C / 0.4 hPa). Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein[175].

V 33 Synthese von 2-Cyclopent-2-enyl-4-methylphenol (42)[87]

10.82 g (100 mmol) *p*-Cresol (**21a**) werden in 20 ml Toluol gelöst und mit 11.5 ml (200 mmol) 85-proz. Phosphorsäure versetzt. Es wird 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Zu der Lösung werden 8.02 ml (100 mmol) frisch destilliertes Cyclopentadien (**41**) in 10 ml Toluol langsam zugetropft. Es wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit 16 g Natriumcarbonat neutralisiert und filtriert. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeengt. Man erhält 16.20 g eines Gemisches, aus dem man durch säulenchromatographische Aufarbeitung an Kieselgel mit Cyclohexan als Eluens 1.55 g (8.9 mmol; 9 %) 2-Cyclopent-2-enyl-4-methylphenol (**42**) erhält.

Spektroskopische Daten: **2-Cyclopent-2-enyl-4-methylphenol (42)**



42

$C_{12}H_{14}O$ (174.24 g/mol)
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.77 (m, 1H, C*H*H-4), 2.25 (s, 3H, CH_3-12), 2.39-2.61 (3H, CH_2-3, C*H*H-4), 4.02 (m, 1H, CH-5), 5.08 (s, 1H, OH), 5.88 (m, 1H, CH-2), 6.07 (m, 1H, CH-1), 6.68 (d, 1H, ^{3}J = 8.0 Hz, CH-8), 6.89 (m, 2H, CH-9, CH-11). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 20.5 (CH_3, C-12), 31.5 (CH_2, C-4), 32.7 (CH_2, C-3), 47.0 (CH, C-5), 115.8 (CH, C-8), 127.9 (CH, C-9 oder C-11), 129.3 (CH, C-9 der C-11), 129.7 (Cq, C-6 oder C-10), 130.4 (Cq, C-6 oder C-10), 133.4 (CH, C-2), 134.1 (CH, C-1), 141.8 (Cq, C-7).

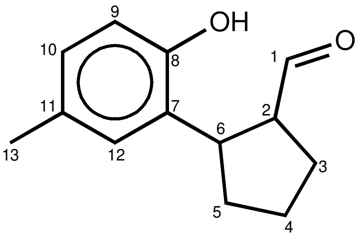
V 34 Hydroformylierung von 2-Cyclopent-2-enyl-4-methylphenol (42)

Ansatz:	436 mg	(2.5 mmol)	2-Cyclopent-2-enyl-4-methylphenol (**42**)
	6 mg	(12 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 1**; 50 bar (p_{CO} : p_{H_2} = 3:2), 120 °C, 45 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (505 mg) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 83 % 2-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-cyclopentancarbaldehyd (**43**) als ein 1:1 Diastereomerengemisch.

Spektroskopische Daten: **2-(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-cyclopentancarbaldehyd (43)**



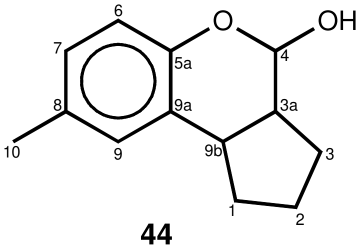
43

$C_{13}H_{16}O_2$ (204.27 g/mol)
IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 3412 s, 2956 s, 2869 s, 1709 s, 1497 s, 1450 m, 1262 s, 1209 s, 1129 m, 1014 m, 813 s. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.51-2.09 (7H, 3xCH_2, CH-2), 2.25 (s, 1.5H, CH_3-13), 2.25 (s, 1.5H, CH_3-13), 3.73 (q, 1H, ^3J = 7.0 Hz, CH-6), 5.28 (s, 1H, OH), 6.65 (d, 1H, ^3J = 8.0 Hz, CH-9), 6.84-6.99 (2H, CH-10, CH-12), 9.68 (d, 0.5H, ^3J = 2.2 Hz, CH-1), 9.69 (d, 0.5H, ^3J = 2.5 Hz, CH-1). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 20.6 (CH_3, C-13), 20.6 (CH_3, C-13), 25.9 (CH_2, C-4), 26.0 (CH_2, C-4), 27.0 (CH_2, C-3), 27.7 (CH_2, C-3), 32.6 (CH_2, C-5), 32.8 (CH_2, C-5), 40.1 (CH, C-6), 45.8 (CH, C-6), 51.0 (CH, C-2), 51.3 (CH, C-2), 115.2 (CH, C-9), 115.2 (CH, C-9), 127.4 (CH, C-10), 127.4 (CH, C-10), 127.7 (CH, C-12), 127.9 (CH, C-12), 129.5 (Cq, C-7), 129.5 (Cq, C-7), 129.6 (Cq, C-11), 130.0 (Cq, C-11), 151.5 (Cq, C-8), 204.3 (CH, C-1), 204.4 (CH, C-1).

V 35 Cyclisierung von 2-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-cyclopentancarbaldehyd (43)

Das Rohprodukt aus V 34 wird in 20 ml abs. Dioxan gelöst. 35 mg *p*-Toluolsulfonsäure werden zu der Lösung gegeben. Es wird zwei Stunden bei 80 °C gerührt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/MTBE (10:1) gereinigt. Man erhält 125 mg (0.61 mmol; 24 %) 8-Methyl-1,2,3,3a,4,9b-hexahydrocyclopenta[*c*]-chroman-4-ol (**44**) als ein 1:2.5:3.5 Gemisch dreier Diastereomere sowie 150 mg (0.73 mmol; 29 %) nichtcyclisierter 2-(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-cyclopentancarb-aldehyd (**43**) als ein 1.3:1 Diastereomerengemisch.

Spektroskopische Daten: **8-Methyl-1,2,3,3a,4,9b-hexahydrocyclopenta[*c*]chroman-4-ol (44)**



44

$C_{13}H_{16}O_2$ (204.27 g/mol)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.27-2.04 (6H, 3xCH_2), 2.18 (s, 3H, CH_3-10), 2.48 (m, 0.5H, CH-3a), 2.79 (m, 0.35H, CH-3a), 3.01 (m, 0.15H, CH-3a), 3.56 (m, 0.5H, CH-9b), 3.85 (m, 0.35H, CH-9b), 3.99 (m, 0.15H, CH-9b), 4.90 (d, 0.15H, ^3J = 3.5 Hz, CH-4), 5.07 (d, 0.35H, ^3J = 8.5 Hz, CH-4), 5.22 (d, 0.5H, ^3J = 1.8 Hz, CH-4), 6.66 (m, 1H, CH-6), 6.74-6.84 (2H, CH-7, CH-9). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 20.5 (CH_3, C-10), 20.6 (CH_3, C-10), 20.6 (CH_3, C-10), 22.9 (CH_2, C-2), 22.9 (CH_2, C-2), 23.1 (CH_2, C-2), 24.4 (CH_2, C-3), 24.7 (CH_2, C-3), 25.5 (CH_2, C-3), 26.7 (CH_2, C-1), 27.4 (CH_2, C-1), 27.7 (CH_2, C-1), 41.2 (CH, C-9b), 41.6 (CH, C-9b), 41.6 (CH, C-9b), 45.2 (CH, C-3a), 45.6 (CH, C-3a), 47.1 (CH, C-3a), 94.9 (CH, C-4), 99.4 (CH, C-4), 102.1 (CH, C-4), 115.6 (CH, C-6), 115.6 (CH, C-6), 115.7 (CH, C-6), 125.9 (CH, C-7), 126.7 (CH, C-7), 127.0 (CH, C-7), 127.5 (Cq, C-9a), 127.6 (Cq, C-9a), 127.6 (CH, C-9), 127.7 (Cq, C-9a), 127.7 (CH, C-9), 127.8 (CH, C-9), 129.3 (Cq, C-8), 129.3 (Cq, C-8), 129.4 (Cq, C-8), 149.7 (Cq, C-5a), 150.9 (Cq, C-5a), 151.9 (Cq, C-5a).

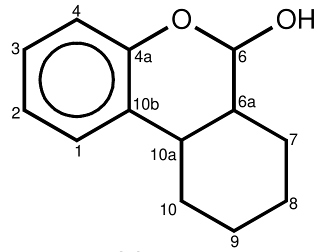
V 36 Umsetzung von 2-Cyclohex-2-enylphenol (37)

Ansatz:	880 mg	(5.1 mmol)	2-Cyclohex-2-enylphenol (**37**)
	13 mg	(26 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 1**; 50 bar (p_{CO} : p_{H_2} = 3:2), 120 °C, 20 h

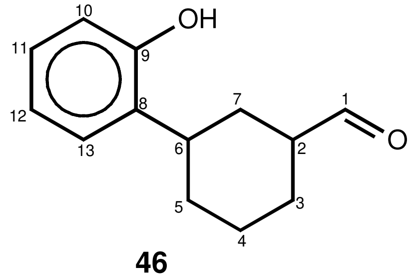
Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (1.04 g) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 42 % 6a,7,8,9,10,10a-Hexahydro-6*H*-benzo[*c*]chroman-6-ol (**36**) und zu 37 % 3-(2-Hydroxyphenyl)-cyclohexancarbaldehyd (**46**). Durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Cyclohexan / MTBE (4:1) als Eluens erhält man 265 mg (1.30 mmol; 26 %) **36** als weissen Feststoff und 253 mg (1.24 mmol; 25 %) **46** als gelbliches Öl.

Spektroskopische Daten: **6a,7,8,9,10,10a-Hexahydro-6*H*-benzo[*c*]chroman-6-ol (36)** als ein 2:1 Gemisch zweier Diastereomere


36

Schmelzpunkt: 30 °C. **Elementaranalyse** berechnet für $C_{13}H_{16}O_2$ (204.27 g/mol): C: 76.4 %, H: 7.9 %; gefunden: C: 76.5 %, H: 7.9 %. **GC-MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 204 (100, M^+), 187 (76), 171 (25), 157 (83), 144 (5), 131 (24), 115 (25), 107 (57), 91 (44), 77 (24), 63 (21), 51 (20). **IR** (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 3435 s, 2930 vs, 2856 s, 1722 w, 1581 m, 1487 s, 1455 s, 1219 s, 1141 m, 1126 m, 1112 m, 749 s. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.99-1.83 (8H, 4xCH_2), 2.30-2.42 (1.3H, CH-6a, CH-10a), 2.63 (td, 0.7H, ^3J = 3.5, 11.8 Hz, CH-10a), 3.37 (br s, 1H, OH), 5.03 (d, 0.3H, ^3J = 8.6 Hz, CH-6), 5.28 (d, 0.7H, ^3J = 2.0 Hz, CH-6), 6.73 (dd, 1H, ^3J = 6.3, ^4J = 7.5 Hz, CH-4), 6.83 (t, 1H, ^3J = 7.5 Hz, CH-2), 7.04 (m, 1H, CH-3), 7.14 (d, 1H, ^3J = 7.5 Hz, CH-1). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 25.0 (CH_2, C-8), 25.6 (CH_2, C-8), 25.6 (CH_2, C-9), 25.9 (CH_2, C-9), 27.6 (CH_2, C-7), 27.7 (CH_2, C-7), 29.1 (CH_2, C-10), 29.6 (CH_2, C-10), 31.7 (CH, C-10a), 37.5 (CH, C-10a), 41.5 (CH, C-6a), 43.9 (CH, C-6a), 94.1 (CH, C-6), 98.2 (CH, C-6), 116.2 (CH, C-4), 116.7 (CH, C-4), 120.6 (CH, C-2), 120.8 (CH, C-2), 125.0 (CH, C-1), 125.7 (CH, C-1), 126.0 (Cq, C-10b), 126.2 (Cq, C-10b), 127.3 (CH, C-3), 127.5 (CH, C-3), 151.1 (Cq, C-4a), 152.9 (Cq, C-4a).

Spektroskopische Daten: **3-(2-Hydroxyphenyl)-cyclohexancarbaldehyd (46)** als ein 5:1 Diastereomerengemisch


46

$C_{13}H_{16}O_2$ (204.27 g/mol)
GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 204 (70, M^+), 186 (19), 157 (83), 144 (17), 133 (40), 121 (44), 107 (97), 91 (79), 77 (100), 73 (62), 67 (23), 63 (23), 57 (37), 51 (87). **IR** (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 3400 br, 2927 s, 2854 m, 1709 s, 1503 m, 1454 s, 1351 m, 1238 m, 753 s. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.21-1.41 (4H, CH_2-4, CH_2-5), 1.88-2.18 (4H, CH_2-3, CH_2-7), 2.42 (m, 1H, CH-2), 2.96 (m, 0.2H, CH-6), 2.99 (tt, 0.8H, ^3J = 3.2, 12.0 Hz, CH-6), 5.26 (s, 1H, OH), 6.75 (d, 1H, ^3J = 8.0 Hz, CH-10), 6.86 (t, 1H, ^3J = 6.9 Hz, CH-12), 7.03 (m, 1H, CH-13), 7.13 (m, 1H, CH-11), 9.58 (d, 0.8H, ^3J = 1.5 Hz, CH-1), 9.79 (s, 0.2H, CH-1).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 25.5 (CH_2, C-3 oder C-4), 25.6 (CH_2, C-3 oder C-4), 31.9 (CH_2, C-5 oder C-7), 31.9 (CH_2, C-5 oder C-7), 35.8 (CH, C-6), 36.2 (CH, C-6), 47.5 (CH, C-2), 50.7 (CH, C-2), 115.2 (CH, C-10), 115.3 (CH, C-10), 120.3 (CH, C-12), 120.4 (CH, C-12), 126.5 (CH, C-11 oder C-13), 126.7 (CH, C-11 oder C-13), 126.8 (CH, C-11 oder C-13), 126.9 (CH, C-11 oder C-13), 132.4 (Cq, C-8), 133.3 (Cq, C-8), 153.2 (Cq, C-9), 153.4 (Cq, C-9), 205.4 (Cq, C-1), 207.1 (Cq, C-1).

4.7 Hydroaminomethylierung der Allylphenole

AAV 3: Hydroaminomethylierung ungesättigter Alkohole

Das Olefin, das Amin, der Katalysatorvorläufer sowie weitere Zusätze wie Liganden oder Cokatalysatoren werden zusammen mit dem angegebenen Lösemttel in einen Druckbehälter gefüllt. Nach einmaligem Spülen des Druckbehälters mit Argon werden die angegeben Partialdrücke an Kohlenmonoxid und Wasserstoff nacheinander aufgepresst. Das Reaktionsgemisch wird bei der angegebenen Temperatur mit einem Magnetrührkern gerührt. Nach Beendigung der Reaktionszeit wird der Druckbehälter auf Raumtemperatur abgekühlt, entspannt und mit Argon gespült. Der Inhalt des Autoklaven wird über eine kurze Säule mit Aluminiumoxid als Adsorbens und Diethylether als Elutionsmittel filtriert und anschließend am Rotationsverdampfer eingeengt.

4.7.1 Umsetzung von *o*-Allylphenol mit Morpholin

V 37-V 39 direkte Hydroaminomethylierung

Ansatz:	671 mg	(5.0 mmol)	*o*-Allylphenol (**1**)
	436 mg	(5.0 mmol)	Morpholin (**53**)
	12 mg	(24 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
oder	13 mg	(50 µmol)	$Rh(acac)(CO)_2$ (**12**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2) (s. Tabelle 26)

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt wird direkt gaschromatographisch untersucht (s. Tabelle 26). Durch säulenchromatographische Trennung des Rohproduktes aus V 37 an Aluminiumoxid mit Dichlormethan / PE (1:1) erhält man 390 mg (1.6 mmol; 33 %) 2-(2-Methyl-3-morpholin-4-ylpropyl)-phenol (**55**) und 390 mg (1.6 mmol; 33 %) 2-(4-Morpholin-4-ylbutyl)-phenol (**54**).

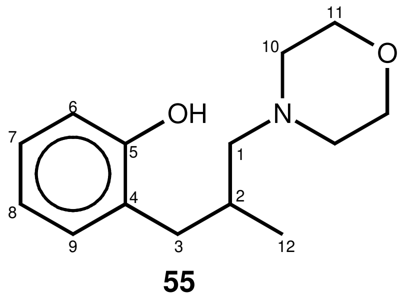
Tabelle 26: Hydroaminomethylierung von *o*-Allylphenol (1)

Vers.	ϑ [°C]	t [h]	Kat.	GC-Anteile [%] **6**	**56**	**55**	**54**
V 37	120	20	**11**	---	4	44 (33)	50 (33)
V 38	80	65	**12**	13	---	38	49
V 39	60[1]	20	**12**	---	---	59	41

[1] zusätzlich 20 h bei 150 °C

Spektroskopische Daten: **2-(2-Methyl-3-morpholin-4-ylpropyl)-phenol (55)**

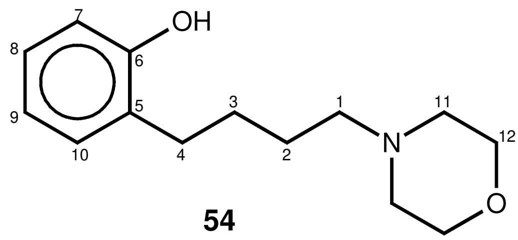
$C_{14}H_{21}NO_2$ (235.33 g/mol)



55

MS (ESI): m/z (%) = 236 (100, M^++1). **IR** (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 2959 br, 1580 s, 1485 s, 1459 s, 1271 s, 1252 s, 1119 s, 1013 s, 865 s, 755 s. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.91 (d, 3H, ^3J = 6.8 Hz, CH_3-12), 1.97-2.07 (2H, CH-2, C*H*H-1), 2.23 (m, 1H, C*H*H-1), 2.36 (br s, 2H, CH_2-10), 2.41 (dd, 1H, ^2J = 14.0, ^3J = 3.2 Hz, C*H*H-3), 2.62 (br s, 2H, CH_2-10), 2.93 (dd, 1H, ^2J = 14.0, ^3J = 4.1 Hz, C*H*H-3), 3.78 (m, 4H, CH_2-11), 5.22 (s, 1H, OH), 6.76 (td, 1H, *J* = 1.3, 7.4 Hz, CH-8), 6.85 (dd, 1H, *J* = 1.3, 8.0 Hz, CH-6), 6.98 (dd, 1H, *J* = 1.8, 7.4 Hz, CH-9), 7.09 (td, 1H, ^2J = 1.8, 8.0 Hz, CH-7). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 17.2 (CH_3, C-12), 28.9 (CH, C-2), 32.1 (CH_2, C-3), 52.9 (2xCH_2, C-10), 61.2 (CH_2, C-1), 65.9 (2xCH_2, C-11), 116.9 (CH, C-6), 118.8 (CH, C-8), 122.9 (Cq, C-4), 127.6 (CH, C-9), 132.3 (CH, C-7), 156.7 (Cq, C-5).

Spektroskopische Daten: **2-(4-Morpholin-4-ylbutyl)-phenol (54)**



54

Schmelzpunkt: 101 °C. **Elementaranalyse** berechnet für $C_{14}H_{21}NO_2$ (235.33 g/mol): C: 71.5 %, H: 9.0 %, N: 6.0 %; gefunden: C: 71.3 %, H: 8.8 %, N: 5.9 %. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 235 (67, M^+), 217 (3), 146 (6), 132 (1), 113 (3), 107 (14), 100 (100), 91 (8), 87 (9), 77 (6), 70 (6), 56 (14), 44 (12). **IR** (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 3465 w, 2951 m, 2919 m, 2849 m, 1601 m, 1451 s, 1240 s, 1122 s, 1110 s, 861 m, 762 s. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.58-1.66 (4H, CH_2-2, CH_2-3), 2.47-2.51 (6H, CH_2-1, CH_2-11), 2.57 (t, 2H, ^3J = 6.8 Hz, CH_2-4), 3.80 (t, 4H, ^3J = 4.5 Hz, CH_2-12), 6.79 (m, 2H, Ar-H), 7.06 (m, 2H, Ar-H). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 23.8 (CH_2, C-2 oder C-3), 27.4 (CH_2, C-2 oder C-3), 28.5 (CH_2, C-4), 53.7 (2xCH_2, C-11), 57.7 (CH_2, C-1), 66.2 (2xCH_2, C-12), 116.1 (CH, C-7), 119.7 (CH, C-9), 127.2 (CH, C-8), 128.4 (Cq, C-5), 129.7 (CH, C-10), 154.8 (Cq, C-6).

V 40 Zweistufige Umsetzung von *o*-Allylphenol (1)

1. Stufe:

Ansatz:	671 mg	(5.0 mmol)	*o*-Allylphenol (**1**)
	12 mg	(24 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 1**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C, 20 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt wird direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

2. Stufe:

Ansatz:			Hydroformylierungsprodukte der 1. Stufe
	438 mg	(5.0 mmol)	Morpholin
	12 mg	(24 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C; 20 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (1.17 g) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 30 % das lineare Amin **54** und zu 42 % das verzweigte Amin **55**.

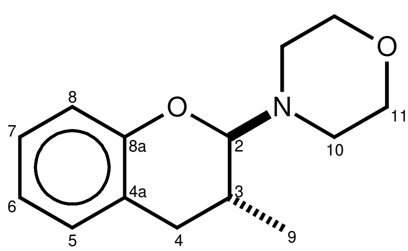
V 41 Hydroaminomethylierung in Gegenwart von BIPHEPHOS

Ansatz:	671 mg (5.0 mmol)	*o*-Allylphenol (**1**)
	436 mg (5.0 mmol)	Morpholin (**53**)
	13 mg (50 µmol)	$Rh(acac)(CO)_2$ (**12**)
	157 mg (200 µmol)	BIPHEPHOS (**14**)
	10 ml	abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 3**: 20 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 1:1); 60 °C, 65 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (1.165 g) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 49 % 2-(4-Morpholin-4-ylbutyl)-phenol (**54**) und zu 49 % 4-((2*R**,3*R**)-3-Methylchroman-2-yl)-morpholin (**56**). Zur Charakterisierung von **56** wird eine Probe aus einem Analogversuch säulenchromatographisch an Aluminiumoxid mit Dichlormethan / PE / MTBE (1:5:1) getrennt. Die Zuordnung der relativen Konfiguration erfolgte durch NOESY-Experimente.

Spektroskopische Daten: **4-((2*R**,3*R**)-3-Methyl-chroman-2-yl)-morpholin (56)**



56

Schmelzpunkt: 92 °C. **HRMS** berechnet für $C_{14}H_{19}NO_2$: 233.1416; gefunden: 233.1414. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 233 (68, M^+), 218 (12), 192 (4), 174 (4), 160 (5), 127 (100), 112 (19), 100 (10), 91 (9), 69 (9), 41 (8). **IR** (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 3300 br, 2958 s, 2853 s, 1662 s, 1585 s, 1488 s, 1457 s, 1265 s, 1237 s, 1194 s, 1116 s, 922 s, 754 s. **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.06 (d, 3H, ^3J = 6.4 Hz, CH_3-9), 2.15 (m, 1H, CH-3), 2.57 (dd, 1H, ^2J = 16.2, $^3J_{trans}$ = 11.7 Hz, C*H*H-4), 2.73 (m, 2H, C*H*H-10), 2.79 (dd, 1H, ^2J = 16.2, $^3J_{cis}$ = 4.9 Hz, CH*H*-4), 2.99 (m, 2H, C*H*H-10), 3.73 (m, 4H, CH_2-11), 4.28 (d, 1H, $^3J_{trans}$ = 9.4 Hz, CH-2), 6.78-6.83 (2H, Ar-H), 6.99-7.10 (2H, Ar-H). **^{13}C-**

NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 17.1 (CH_3, C-9), 28.4 (CH, C-3), 34.4 (CH_2, C-4), 43.8 (CH_2, C-10), 47.5 (CH_2, C-10), 67.2 (2xCH_2, C-11), 97.1 (CH, C-2), 116.2 (CH, C-8), 119.8 (CH, C-6), 121.9 (Cq, C-4a), 127.2 (CH, C-5), 128.7 (CH, C-7), 155.2 (Cq, C-8a).

V 42 Reduktion von 4-((2R*,3R*)-3-Methylchroman-2-yl)-morpholin (56)

Ansatz:	1.160 g	(5.0 mmol)	Rohprodukt V 41
	12 mg	(24 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 1**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C, 65 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (1.152 g) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Man erhält zu 49 % 2-(2-Methyl-3-morpholin-4-ylpropyl)-phenol (**55**) und zu 49 % 2-(4-Morpholin-4-ylbutyl)-phenol (**54**). Die spektroskopischen Daten beider Produkte sind bei Versuch V 37 aufgeführt.

V 43 Umsetzung mit BIPHEPHOS unter Temperaturerhöhung

Ansatz:	671 mg	(5.0 mmol)	*o*-Allylphenol (**1**)
	436 mg	(5.0 mmol)	Morpholin (**53**)
	13 mg	(50 µmol)	$Rh(acac)(CO)_2$ (**12**)
	157 mg	(200 µmol)	BIPHEPHOS (**14**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 3**: 20 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 1:1); 60 °C, 65 h; anschließend 20 h bei 120 °C

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (1.162 g) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 58 % 2-(4-Morpholin-4-ylbutyl)-phenol (**54**) und 42 % 2-(2-Methyl-3-morpholin-4-ylpropyl)-phenol (**55**).

4.7.2 Weitere Hydroaminomethylierungsreaktionen

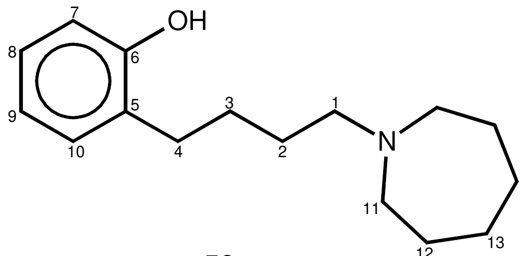
V 44 Umsetzung von *o*-Allylphenol (1) mit Hexamethylenimin (58a)

Ansatz:	671 mg	(5.0 mmol)	*o*-Allylphenol (**1**)
	536 mg	(5.0 mmol)	Hexamethylenimin (**58a**)
	12 mg	(24 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C; 20 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (1.218 g) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 54 % 2-(4-Azepan-1-ylbutyl)-phenol (**59a**) und 45 % 2-(3-Azepan-1-yl-2-methylpropyl)-phenol (**60a**).
Durch säulenchromatographische Aufarbeitung an Kieselgel mit Cyclohexan/MTBE/Diethylamin (5:5:1) als Eluens erhält man 520 mg (2.1 mmol; 42 %) **59a** und 365 mg (1.5 mmol; 30 %) **60a**.

Spektroskopische Daten: **2-(4-Azepan-1-ylbutyl)-phenol (59a)**

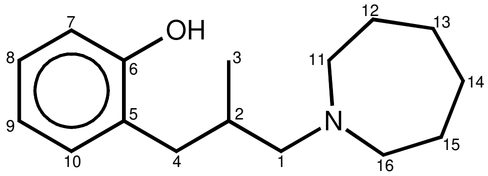


59a

$C_{16}H_{25}NO$ (247.38 g/mol)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.52-1.72 (12H, CH_2-2, CH_2-3, CH_2-12, CH_2-13), 2.56 (t, 2H, ^3J = 7.8 Hz, CH_2-4), 2.60 (t, 2H, ^3J = 6.3 Hz, CH_2-1), 2.71 (t, 4H, ^3J = 5.2 Hz, CH_2-11), 6.78 (m, 1H, CH-7), 6.86 (td, 1H, ^3J = 8.0, ^4J = 1.0 Hz, CH-9), 7.06 (m, 2H, CH-8, CH-10), 8.56 (br s, 1H, OH) . **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 24.3 (CH_2, C-2), 25.5 (CH_2, C-13), 27.2 (CH_2, C-12), 27.9 (CH_2, C-3), 28.0 (CH_2, C-4), 55.2 (CH_2, C-1), 55.4 (CH_2, C-11), 116.8 (CH, C-7), 119.4 (CH, C-9), 127.2 (CH, C-8), 128.7 (Cq, C-5), 129.6 (CH, C-10), 155.6 (Cq, C-6).

<u>Spektroskopische Daten:</u> **2-(3-Azepan-1-yl-2-methylpropyl)-phenol (60a)**



60a

$C_{16}H_{25}NO$ (247.38 g/mol)

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 3560 m, 2960 s, 2928 s, 1579 m, 1484 s, 1457 m, 1257 s, 1112 m, 1076 m, 1040 m, 807 m, 753 s. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.83 (d, 3H, ^3J = 6.5 Hz, CH_3-3), 1.22 (m, 1H, CH-2), 1.56-1.72 (8H, 4xCH_2), 2.15 (m, 2H, CH_2-1), 2.34 (dd, 1H, ^2J = 13.8, ^3J = 3.3 Hz, C*H*H-4), 2.51 (m, 2H, CH_2-11), 2.64 (m, 2H, CH_2-16), 2.91 (dd, 1H, ^2J = 13.8, ^3J = 3.8 Hz, C*H*H-4), 6.67 (td, 1H, ^3J = 7.5, ^4J = 1.2 Hz, CH-9), 6.80 (dd, 1H, ^3J = 7.5, ^4J = 1.2 Hz, CH-7), 6.91 (dd, 1H, ^3J = 7.5, ^4J = 1.7 Hz, CH-10), 7.02 (td, 1H, ^3J = 7.5, ^4J = 1.7 Hz). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 17.5 (CH_3, C-3), 26.3 (CH_2, C-13, C-14), 26.7 (CH_2, C-12, C-15), 30.7 (CH, C-2), 32.7 (CH_2, C-4), 55.0 (CH_2, C-11, C-16), 60.6 (CH_2, C-1), 117.4 (CH, C-7), 118.5 (CH, C-9), 123.6 (Cq, C-5), 127.6 (CH, C-10), 132.4 (CH, C-8), 157.4 (Cq, C-6).

V 45 Umsetzung von *o*-Allylphenol (1) mit Benzylamin (58b)

<u>Ansatz:</u>	671 mg	(5.0 mmol)	*o*-Allylphenol (**1**)
	536 mg	(5.0 mmol)	Benzylamin (**58b**)
	12 mg	(24 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

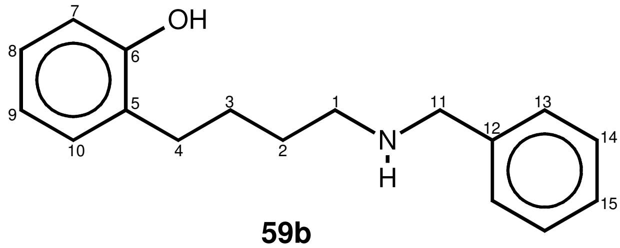
<u>Durchführung:</u> analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C; 20 h

<u>Aufarbeitung:</u> Das filtrierte Rohprodukt (1.265 g) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 61 % 2-(4-Benzylaminobutyl)-phenol (**59b**) und zu 29 % 2-(3-Benzylamino-2-methylpropyl)-phenol (**60b**).

Durch säulenchromatographische Trennung des Rohproduktes an Aluminiumoxid mit Dichlormethan / Ethanol / Cyclohexan (2:1:4) erhält man 750 mg (2.94 mmol; 59 %) **59b** und 310 mg (1.21 mmol; 24 %) **60b**.

Spektroskopische Daten: **2-(4-Benzylaminobutyl)-phenol (59b)**

$C_{17}H_{21}NO$ (255.36 g/mol)

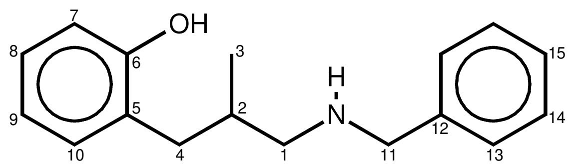


59b

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.56 (quint, 2H, ^3J = 6.5 Hz, CH_2-2), 1.67 (quint, 2H, ^3J = 6.5 Hz, CH_2-3), 2.59 (t, 2H, ^3J = 6.5 Hz, CH_2-1), 2.72 (t, 2H, ^3J = 6.5 Hz, CH_2-4), 3.81 (s, 2H, CH_2-11), 6.79 (t, 1H, ^3J = 7.8 Hz, CH-9), 6.92 (dd, 1H, ^3J = 7.8, ^4J = 1.0 Hz, CH-7), 7.01-7.12 (2H, CH-8, CH-10), 7.26-7.36 (5H, Ph-H). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 26.9 (CH_2, C-2), 26.9 (CH_2, C-3), 37.1 (CH_2, C-4), 47.8 (CH_2, C-1), 53.7 (CH_2, C-11), 116.3 (CH, C-7), 119.7 (CH, C-9), 124.7 (Cq, C-5), 127.6 (CH, C-15), 128.5 (CH, C-13), 128.7 (CH, C-14), 129.9 (CH, C-8), 131.9 (CH, C-10), 138.2 (Cq, C-12), 155.0 (Cq, C-6).

Spektroskopische Daten: **2-(3-Benzylamino-2-methyl-propyl)-phenol (60b)**

$C_{17}H_{21}NO$ (255.36 g/mol)



60b

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 3291 m, 3062 m, 3029 m, 2957 s, 2929 s, 2870 m, 1579 m, 1485 s, 1455 s, 1252 s, 1114 w, 1096 w, 753 s, 699 s. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.99 (d, 3H, ^3J = 6.8 Hz, CH_3-3), 2.06 (m, 1H, CH-2), 2.26 (dd, 1H, J = 8.8, 11.3 Hz, C*H*H-1), 2.53-2.60 (2H, C*H*H-1, C*H*H-4), 2.94 (dd, 1H, J = 4.5, 14.0 Hz, C*H*H-4), 3.76 (s, 2H, CH_2-11), 6.79 (td, 1H, ^3J = 7.6, ^4J = 1.3 Hz, CH-9), 6.92 (dd, 1H, ^3J = 7.6, ^4J = 1.3 Hz, CH-7), 7.02 (dd, 1H, ^3J = 7.6, ^4J = 1.8 Hz, CH-10), 7.13 (td, 1H, ^3J = 7.6, ^4J = 1.8 Hz, CH-8), 7.29-7.35 (5H, Ph-H). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 18.2 (CH_3, C-3), 33.6 (CH_2, C-4), 33.8 (CH, C-2), 51.8 (CH_2, C-1), 53.6 (CH_2, C-11), 117.3 (CH, C-7), 119.0 (CH, C-9), 126.9 (Cq, C-5), 127.6 (CH, C-15), 128.1 (CH, C-10), 128.5 (CH, C-13), 128.7 (CH, C-14), 131.9 (CH, C-8), 138.2 (Cq, C-12), 157.3 (Cq, C-6).

V 46 Umsetzung von *o*-Allylphenol (1) mit Cyclohexylamin (58c)

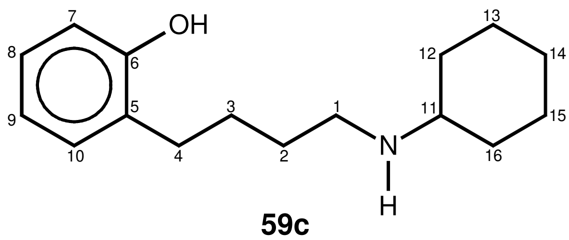
Ansatz:	671 mg	(5.0 mmol)	*o*-Allylphenol (**1**)
	496 mg	(5.0 mmol)	Cyclohexylamin (**58c**)
	12 mg	(24 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C; 20 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (1.235 g) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 44 % 2-(4-Cyclohexylaminobutyl)-phenol (**59c**) und zu 51 % 2-(3-Cyclohexylamino-2-methylpropyl)-phenol (**60c**).

Spektroskopische Daten: **2-(4-Cyclohexylaminobutyl)-phenol (59c)**

$C_{16}H_{25}NO$ (247.38 g/mol)

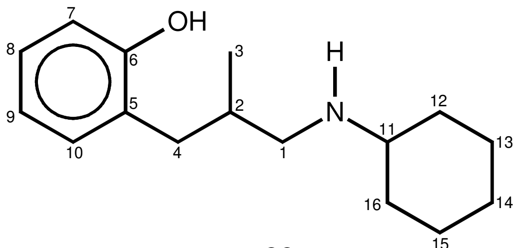


59c

[1]H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.25 (m, 3H, Cy), 1.56 (quint, 2H, ^3J = 6.8 Hz, CH_2-2), 1.60 (m, 2H, Cy), 1.68 (quint, 2H, ^3J = 6.8 Hz, CH_2-3), 1.73 (m, 3H, Cy), 1.96 (m, 2H, Cy), 2.47 (m, 1H, CH-11), 2.61 (t, 2H, ^3J = 6.8 Hz, CH_2-1), 2.79 (t, 2H, ^3J = 6.8 Hz, CH_2-4), 6.76 (m, 1H, CH-7), 6.87 (m, 1H, CH-9), 7.00-7.12 (2H, CH-8, CH-10). **[13]C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 24.9 (CH_2, C-13), 25.1 (CH_2, C-15), 25.8 (CH_2, C-14), 27.0 (CH_2, C-2), 28.0 (CH_2, C-3), 28.8 (CH_2, C-4), 32.7 (CH_2, C-12), 33.7 (CH_2, C-16), 45.5 (CH_2, C-1), 57.1 (CH, C-11), 116.4 (CH, C-7), 119.4 (CH, C-9), 125.2 (Cq, C-5), 127.5 (CH, C-8), 129.8 (CH, C-10), 155.3 (Cq, C-6).

Spektroskopische Daten: **2-(3-Cyclohexylamino-2-methylpropyl)-phenol (60c)**

$C_{16}H_{25}NO$ (247.38 g/mol)



60c

[1]H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.01 (d, 3H, ^3J = 6.8 Hz, CH_3-3), 1.25 (m, 3H, Cy), 1.60-1.72 (5H, Cy), 1.95 (m, 2H, Cy), 2.02 (m, 1H, CH-2), 2.47 (dd, 1H, ^2J = 11.0, ^3J = 4.0 Hz, C*H*H-1), 2.50 (m, 1H, CH-11), 2.54 (m, 2H, CHH-1, CHH-4), 2.90 (dd, 1H, ^2J = 13.8, ^3J = 4.5 Hz, CHH-4), 6.78 (m, 1H, CH-7), 6.88 (m, 1H, CH-9), 7.02-7.10 (2H, CH-8, CH-10). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 18.4 (CH_3, C-3), 25.0 (CH_2, C-13), 25.0 (CH_2, C-15), 25.9 (CH_2, C-14), 32.1 (CH_2, C-12), 32.4 (CH_2, C-16), 33.2 (CH_2, C-4), 33.9 (CH, C-2), 48.8 (CH_2, C-1), 56.4 (CH, C-11), 117.5 (CH, C-7), 118.9 (CH, C-9), 127.1 (CH, C-8), 128.6 (Cq, C-5), 131.7 (CH, C-10), 157.3 (Cq, C-6).

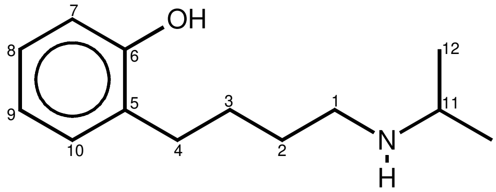
V 47 Umsetzung von *o*-Allylphenol (1) mit Isopropylamin (58d)

Ansatz:	682 mg	(5.1 mmol)	*o*-Allylphenol (**1**)
	298 mg	(5.0 mmol)	Isopropylamin (**58d**)
	12 mg	(24 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C; 20 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (1.030 g) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 42 % 2-(4-Isopropylaminobutyl)-phenol (**59d**), zu 49 % 2-(3-Isopropylamino-2-methylpropyl)-phenol (**60d**) und zu 2 % 2-Hydroxy-3-methylchroman (**6**).
Durch säulenchromatographische Trennung des Rohproduktes an Aluminiumoxid mit Ethylacetat / PE / Ethanol (8:2:0.1) erhält man 329 mg (1.59 mmol; 32 %) **59d** und 316 mg (1.52 mmol; 30 %) **60d**.

Spektroskopische Daten: **2-(4-Isopropylaminobutyl)-phenol (59d)**

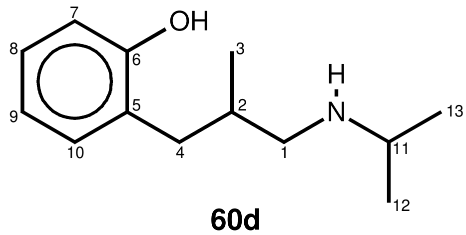


59d

$C_{13}H_{21}NO$ (207.32 g/mol)
GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 207 (94, M^+), 192 (62), 176 (2), 164 (2), 148 (10), 133 (17), 115 (7), 107 (50), 91 (12), 77 (28), 72 (100), 58 (43). **IR** (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 3280 br, 2963 s, 2930 m, 2872 m, 1580 m, 1484 s, 1456 s, 1385 m, 1256 s, 754 s. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ

[ppm] = 1.12 (d, 6H, ^3J = 6.4 Hz, CH_3-12), 1.55 (quint, 2H, ^3J = 7.0 Hz, CH_2-2), 1.67 (quint, 2H, ^3J = 7.0 Hz, CH_2-3), 2.60 (t, 2H, ^3J = 7.0 Hz, CH_2-1), 2.71 (t, 2H, ^3J = 7.0 Hz, CH_2-4), 2.84 (sept, 1H, ^3J = 6.4 Hz, CH-11), 5.26 (s, 1H, OH), 5.65 (br s, 1H, NH), 6.77 (m, 2H, CH-7, CH-9), 7.03 (m, 2H, CH-8, CH-10). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 22.2 (CH_3, C-12), 27.6 (CH_2, C-2 oder C-3), 27.9 (CH_2, C-2 oder C-3), 29.1 (CH_2, C-4), 46.2 (CH_2, C-1), 49.0 (CH, C-11), 116.2 (CH, C-7), 119.4 (CH, C-9), 127.0 (CH, C-8), 128.8 (Cq, C-5), 129.8 (CH, C-10), 155.2 (Cq, C-6).

Spektroskopische Daten: **2-(3-Isopropylamino-2-methylpropyl)-phenol (60d)**



60d

$C_{13}H_{21}NO$ (207.32 g/mol)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.91 (d, 3H, ^3J = 6.8 Hz, CH_3-3), 1.02 (d, 6H, ^3J = 6.0 Hz, CH_3-12, CH_3-13), 1.92 (m, 1H, CH-2), 2.05 (dd, 1H, J = 9.0, 11.0 Hz, C*H*H-1), 2.37-2.45 (2H, C*H*H-1, C*H*H-4), 2.71 (sept, 1H, ^3J = 6.0 Hz, CH-11), 2.80 (dd, 1H, J = 4.5, 13.8 Hz, C*H*H-4), 5.13 (s, 1H, OH), 6.67 (m, 1H, CH-9), 6.79 (dd, 1H, ^3J = 8.0, ^4J = 0.8 Hz, CH-7), 6.92 (dd, 1H, ^3J = 7.5, ^4J = 1.5 Hz, CH-10), 6.99 (m, 1H, CH-8). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 18.3 (CH_3, C-3), 21.4 (CH_3, C-12), 22.1 (CH_3, C-13), 33.6 (CH_2, C-4), 33.8 (CH, C-2), 48.6 (CH, C-11), 49.3 (CH_2, C-1), 117.4 (CH, C-7), 118.9 (CH, C-9), 125.1 (Cq, C-5), 127.4 (CH, C-10), 131.7 (CH, C-8), 157.2 (Cq, C-6).

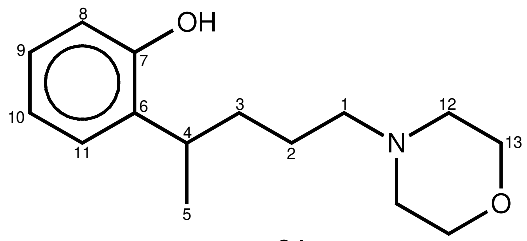
V 48 Umsetzung von 3-(2-Hydroxyphenyl)-1-buten (18) mit Morpholin (53)

Ansatz:	741 mg	(5.0 mmol)	3-(2-Hydroxyphenyl)-1-buten (**18**)
	436 mg	(5.0 mmol)	Morpholin (**53**)
	12 mg	(24 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C; 45 h

Aufarbeitung: Nach säulenchromatographischer Trennung des Rohproduktes (1.244 g) an Kieselgel mit Cyclohexan/MTBE/Diethylamin (10:10:1) erhält man 580 mg (2.3 mmol; 47 %) 2-(1-Methyl-4-morpholin-4-ylbutyl)-phenol (**61**) und 345 mg (1.4 mmol; 28 %) 2-(1,2-Dimethyl-3-morpholin-4-ylpropyl)-phenol (**62**) als ein 1:1 Diastereomerengemisch. Die Diastereomere konnten getrennt werden, doch gelang es nicht, die relative Stereochemie den Isomeren zuzuordnen.

Spektroskopische Daten: **2-(1-Methyl-4-morpholin-4-ylbutyl)-phenol (61)**



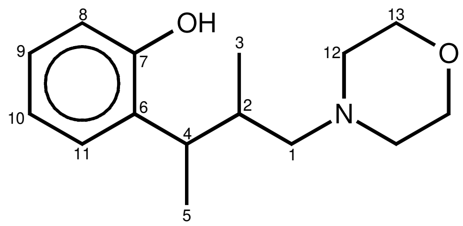
61

$C_{15}H_{23}NO_2$ (249.36 g/mol)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.27 (d, 3H, ^3J = 6.8 Hz, CH_3-5), 1.42 (dm, 1H, ^2J = 18.6 Hz, C*H*H-3), 1.56-1.67 (3H, CH_2-2, C*H*H-3), 2.35 (dt, 1H, ^2J = 12.3, ^3J = 5.5 Hz, C*H*H-1), 2.47 (m, 4H, CH_2-12), 2.61 (dt, 1H, ^2J = 12.3, ^3J = 7.8 Hz, C*H*H-1), 3.00 (m, 1H, CH-4), 3.81 (t, 4H, ^3J = 4.8 Hz, CH_2-13), 6.16 (br s, 1H, OH), 6.83-6.87 (2H, CH-8, CH-10), 7.07 (td, 1H, ^3J = 7.8, ^4J = 1.8 Hz, CH-9), 7.13 (dd, 1H, ^3J = 7.5, ^4J = 1.8 Hz, CH-11). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 18.7 (CH_3, C-5), 22.1 (CH_2, C-2), 29.7 (CH, C-4), 35.3 (CH_2, C-3), 53.7 (CH_2, C-12), 47.6 (CH_2, C-1), 66.0 (CH_2, C-13), 116.3 (CH, C-8), 119.7 (CH, C-10), 125.6 (CH, C-11), 126.8 (CH, C-9), 133.0 (Cq, C-6), 154.6 (Cq, C-7).

Spektroskopische Daten: **2-(1,2-Dimethyl-3-morpholin-4-ylpropyl)-phenol (62)**

$C_{15}H_{23}NO_2$ (249.36 g/mol)



62

1. Diastereomer:

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.80 (d, 3H, ^3J = 6.5 Hz, CH_3-3), 1.32 (d, 3H, ^3J = 7.3 Hz, CH_3-5), 2.07 (dd, 1H, ^2J = 12.3, ^3J = 4.5 Hz, C*H*H-1), 2.15 (m, 1H, C*H*H-1), 2.39 (m, 4H, CH_2-12), 3.35 (qd, 1H, ^3J = 3.3, 7.3 Hz, CH-4), 3.70 (m, 1H, CH-2), 3.85 (m, 4H, CH_2-13), 6.82-6.89 (2H, CH-8, CH-10), 7.07-7.12 (2H, CH-9, CH-11), 11.03 (s, 1H, OH). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$):

δ [ppm] = 11.9 (CH_3, C-3), 19.1 (CH_3, C-5), 30.3 (CH, C-2), 34.5 (CH, C-4), 53.8 (CH_2, C-12), 62.4 (CH_2, C-1), 66.3 (CH_2, C-13), 117.2 (CH, C-8), 119.1 (CH, C-10), 124.3 (Cq, C-6), 127.2 (CH, C-9), 129.0 (CH, C-11), 156.5 (Cq, C-7).

2. Diastereomer:

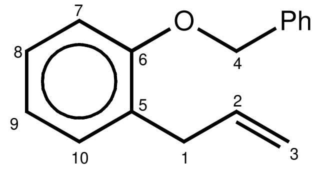
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.93 (d, 3H, ^3J = 7.0 Hz, CH_3-3), 1.27 (d, 3H, ^3J = 7.0 Hz, CH_3-5), 2.20 (dd, 1H, ^2J = 12.8, ^3J = 3.8 Hz, C*H*H-1), 2.27 (dd, 1H, ^2J = 12.8, ^3J = 8.8 Hz, C*H*H-1), 2.54 (m, 4H, CH_2-12), 3.02 (qd, 1H, ^3J = 4.0, 7.0 Hz, CH-4), 3.81 (m, 5H, CH-2, CH_2-13), 6.82-6.89 (2H, CH-8, CH-10), 7.08-7.15 (2H, CH-9, CH-11), 11.03 (s, 1H, OH). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 14.8 (CH_3, C-3), 16.0 (CH_3, C-5), 26.9 (CH, C-2), 35.4 (CH, C-4), 54.6 (CH_2, C-12), 64.9 (CH_2, C-1), 66.4 (CH_2, C-13), 117.2 (CH, C-8), 119.8 (CH, C-10), 126.6 (CH, C-9), 127.2 (CH, C-11), 132.5 (Cq, C-6), 155.0 (Cq, C-7).

4.8 Darstellung der geschützten Allylphenole

V 49 1-Allyl-2-benzyloxybenzol (66a)[110]

Zu einer Suspension von 13.42 g (100 mmol) *o*-Allylphenol (**1**) und 15.10 g (110 mmol) Kaliumcarbonat in 100 ml wasserfreiem Aceton wird eine Lösung von 17.10 g (100 mmol) Benzylbromid (**68**) in 10 ml Aceton gegeben. Es wird über Nacht unter Rückfluss gerührt. Die Mischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, der Feststoff abgesaugt und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Man erhält 22.38 g (99 mmol; 99 %) 2-Allyl-1-benzyloxybenzol (**66a**).

Spektroskopische Daten: **1-Allyl-2-benzyloxybenzol (66a)**



66a

$C_{16}H_{16}O$ (224.30 g/mol)

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 3065 m, 3033 m, 2905 m, 1638 m, 1600 s, 1588 m, 1493 s, 1452 s, 1430 m, 1380 m, 1321 m, 1290 m, 1241 s, 1126 m, 1113 m, 1025 s, 996 m, 914 s, 735 s, 695 s.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3.36 (d, 2H, ^3J = 6.8

Hz, CH_2-1), 4.94 (m, 1H, CH*H*-3), 4.96 (s, 2H, CH_2-4), 4.99 (m, 1H, CH*H*-3), 5.92 (ddt, 1H, ^3J = 6.8, 13.3, 16.8 Hz, CH-2), 6.82 (m, 2H, Ar-H), 7.07 (m, 2H, Ar-H), 7.19-7.34 (5H, Ph-H). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 34.4 (CH_2, C-1), 69.8 (CH_2, C-4), 111.6 (CH, C-7), 115.4 (CH_2, C-3), 120.8 (CH, C-9), 127.0 (2xCH, C_{Ph}-H), 127.3 (CH, C_{Ph}-H), 127.7 (CH, C-8 o. C-10), 128.4 (2xCH, C_{Ph}-H), 129.0 (Cq, C-5), 129.8 (CH, C-8 o. C-10), 136.9 (CH, C-2), 137.3 (Cq, Cq_{Ph}), 156.3 (Cq, C-6).

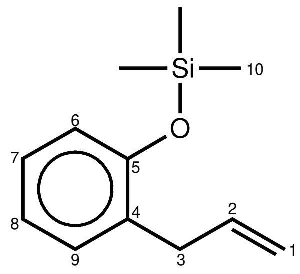
V 50 2-Allylanisol (66b)[112]

6.71 g (50 mmol) *o*-Allylphenol (**1**) werden zu einer Lösung von 2.60 g (65 mmol) Natriumhydroxid in 25 ml Wasser gegeben. Die Lösung wird 15 min gerührt. 5.2 ml (6.94 g; 55 mmol) Dimethylsulfat werden langsam zugetropft und die Lösung 30 min unter Rückfluss gerührt.
Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase wird mit Ether extrahiert. Die vereinigten Phasen werden sukzessive mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen. Die Destillation des Rohprodukts im Wasserstrahlvakuum (15 hPa) liefert 4.97 g (34 mmol; 67 %) 2-Allylanisol (**66b**) mit einem Siedepunkt von 90 °C. Die spektroskopischen Daten entsprechen denen in der Literatur[112].

V 51 (2-Allylphenoxy)-trimethylsilan (66c)[115]

13.42 g (100 mmol) *o*-Allylphenol (**1**), 21.1 ml (100 mmol) Hexamethyldisilazid (**69**) und 1.0 ml konz. Schwefelsäure werden vier Stunden im Argonstrom unter Rückfluss erhitzt. Die Mischung wird anschließend mit 50 ml Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Das Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösemittel am Rotationsverdampfer abgezogen und das Rohprodukt im Wasserstrahlvakuum (15 hPa) destilliert. Die Fraktion mit dem Siedepunkt von 110 °C liefert 17.10 g (83 mmol; 83 %) des Silylethers **66c**.

Spektroskopische Daten: **(2-Allylphenoxy)-trimethylsilan (66c)**



66c

$C_{12}H_{18}OSi$ (206.36 g/mol)
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 206 (100, M^+), 191 (91), 175 (11), 163 (52), 151 (33), 149 (31), 135 (13), 115 (16), 91 (8), 88 (7), 73 (34), 59 (8), 45 (15). **IR** (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 2961 w, 1638 w, 1600 w, 1583 w, 1491 s, 1452 m, 1267 s, 1254 s, 922 s, 844 s, 755 m. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.27 (s, 9H, CH_3-10), 3.34 (d, 2H, ^3J = 6.5 Hz, CH_2-3), 5.02-6.07 (2H, CH_2-1), 5.95 (ddt, 1H, ^3J = 6.5, 10.3, 16.8 Hz, CH-2), 6.79 (d, 1H, ^3J = 7.5 Hz, CH-6), 6.90 (td, 1H, ^3J = 7.5, ^4J = 1.5 Hz, CH-8), 7.08 (td, 1H, ^3J = 7.5, ^4J = 1.5 Hz, CH-7), 7.13 (dd, 1H, ^3J = 7.5, ^4J = 1.5 Hz, CH-9). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.5 (CH_3, C-10), 34.6 (CH_2, C-3), 115.4 (CH_2, C-1), 118.8 (CH, C-6), 121.3 (CH, C-8), 127.1 (CH, C-9), 130.1 (CH, C-7), 130.8 (Cq, C-4), 137.0 (CH, C-2), 153.2 (Cq, C-5).

V 52 (2-Allylphenoxy)-*tert*-butyldimethylsilan (66d)[116]

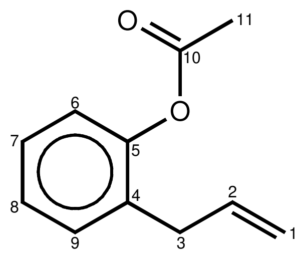
6.71 g (50 mmol) *o*-Allylphenol (**1**) und 8.29 g (55 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid werden in 150 ml abs. Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von 611 mg (5 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 7.59 g (75 mmol) Triethylamin wird die Lösung über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Lösung sukzessive mit 70 ml ges. Natriumchlorid-Lösung, 70 ml Wasser und 70 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Cyclohexan / MTBE (10:1) werden 10.59 g (43 mmol; 85 %) des Silylethers **66d** isoliert. Die spektroskopischen Daten entsprechen denen in der Literatur[116].

V 53 2-Acetoxy-1-allylbenzol (66e)

In Anlehnung an eine Vorschrift von Schlosser und Michel[118] werden zu einer Lösung von 13.40 g (100 mmol) *o*-Allylphenol (**1**) in 100 ml abs. Dichlormethan 9.9 g (125 mmol) Pyridin gegeben. 9.40 g (120 mmol) Acetylchlorid (**70**) werden langsam zugetropft.

Danach wird die Lösung drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 100 ml verd. Salzsäure wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 50 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und das Rohprodukt im Wasserstrahlvakuum (20 hPa) destillert. Man erhält 16.38 g (93 mmol; 93 %) 1-Acetoxy-2-allylbenzol (**66e**) mit einem Siedpunkt von 117 °C.

Spektroskopische Daten: **1-Acetoxy-2-allylbenzol (66e)**



66e

$C_{11}H_{12}O_2$ (176.22 g/mol)
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 176 (28, M^+), 134 (100), 119 (34), 115 (9), 107 (7), 105 (7), 91 (13), 77 (8), 51 (5), 43 (28). **IR** (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 3079 w, 1763 vs, 1639 w, 1488 s, 1453 m, 1434 m, 1370 s, 1210 vs, 1171 vs, 1118 m, 1092 m, 1010 m, 997 m, 917 s, 752 s. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2.28 (s, 3H, CH_3-11), 3.30 (d, 2H, ^3J = 6.5 Hz, CH_2-3), 5.04 (m, 1H, C*H*H-1), 5.08 (m, 1H, C*H*H-1), 5.89 (ddt, 1H, ^3J = 6.5, 9.3, 17.8 Hz, CH-2), 7.02 (m, 1H, CH-6), 7.17 (td, 1H, ^3J = 7.5, ^4J = 1.2 Hz, CH-8), 7.21-7.25 (2H, CH-7, CH-9). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 20.8 (CH_3, C-11), 34.6 (CH_2, C-3), 116.1 (CH_2, C-1), 122.3 (CH, C-6), 126.1 (CH, C-8), 127.3 (CH, C-9), 130.3 (CH, C-7), 131.8 (Cq, C-4), 135.8 (CH, C-2), 148.9 (Cq, C-5), 169.3 (Cq, C-10).

V 54-V 55 1-Allyl-2-methoxymethoxybenzol (66f)

V 54 Darstellung von Chlormethylmethylether (72)

Nach einer Vorschrift von Chong[121] werden 17.7 ml (0.2 mol) Formaldehyddimethylacetal (**71**), 41.5 ml (0.2 mol) Decansäurechlorid und 0.1 ml konz. Schwefelsäure unter Argon über Nacht bei 70 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Lösung mit 0.2 g Natriumcarbonat versetzt und über eine kurze Vigreux-Kolonne unter Normaldruck destilliert. Die Fraktion mit dem Siedepunkt von 60 °C liefert 9.89 g (123 mmol; 61 %) Chlormethylmethylether (**72**). Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturangaben[121].

V 55 Darstellung von 1-Allyl-2-methoxymethoxybenzol (66f)[121]

Zu einer Suspension von 1.0 g (25 mmol) Natriumhydrid (60 %ige Suspension in Mineralöl) in 25 ml abs. THF wird eine Lösung von 2.6 ml (20 mmol) *o*-Allylphenol (**1**) in 25 ml abs. THF langsam zugetropft. Es wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe einer Lösung von 1.5 ml (20 mmol) Chlormethylmethylether (**72**) in 10 ml abs. THF wird 3 Stunden unter Rückfluss gerührt. Danach wird das Gemisch mit 20 ml Methanol und 100 ml Wasser hydrolysiert. Nach Abtrennung der organischen Phase wird die wässrige Phase mit dreimal je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden sukzessive mit ges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels erhält man 3.27 g (18 mmol; 92 %) des Ethers **66f**. Die spektroskopischen Daten entsprechen denen in der Literatur[176].

4.9 Hydroformylierung und Hydroaminomethylierung der geschützten Allylphenole

4.9.1 Hydroformylierung

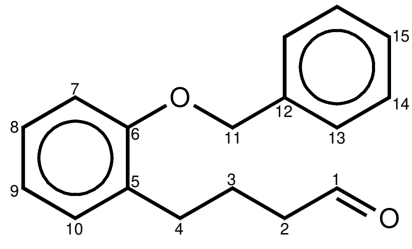
V 56 Hydroformylierung von 1-Allyl-2-benzyloxybenzol (66a)

Ansatz:	673 mg	(3.0 mmol)	1-Allyl-2-benzyloxybenzol (**66a**)
	8 mg	(16 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 1**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C; 20 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (765 mg) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 45 % 4-(2-Benzyloxyphenyl)-butanal (**73a**) und zu 48 % 3-(2-Benzyloxyphenyl)-2-methylpropanal (**74a**).

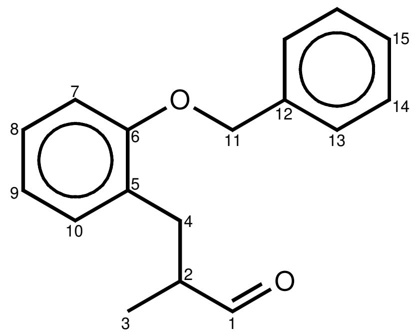
Spektroskopische Daten: **4-(2-Benzyloxyphenyl)-butanal (73a)**



73a

$C_{17}H_{18}O_2$ (254.32 g/mol)
GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 255 (12, M^++1), 238 (2), 223 (2), 197 (2), 165 (5), 148 (97), 133 (20), 107 (22), 91 (100), 77 (6), 65 (19). **IR** (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 3063 w, 3033 w, 2933 m, 2866 m, 1722 s, 1600 m, 1587 m, 1493 s, 1452 s, 1381 m, 1240 s, 1119 m, 1047 m, 1024 m, 753 s, 697 m. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.87 (quint, 2H, ^3J = 7.5 Hz, CH_2-3), 2.32 (td, 2H, ^3J = 1.8, 7.5 Hz, CH_2-2), 2.63 (t, 2H, ^3J = 7.5 Hz, CH_2-4), 4.97 (s, 2H, CH_2-11), 6.79-6.81 (2H, CH-7, CH-9), 7.03-7.12 (2H, CH-8, CH-10), 7.21-7.33 (5H, Ph-H), 9.59 (t, 1H, ^3J = 1.8 Hz, CH-1). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 22.8 (CH_2, C-3), 30.1 (CH_2, C-4), 43.8 (CH_2, C-2), 70.3 (CH_2, C-11), 112.1 (CH, C-7), 120.7 (CH, C-9), 127.1 (CH, C-13), 127.3 (CH, C-8), 127.7 (CH, C-15), 127.9 (CH, C-10), 128.5 (CH, C-14), 129.9 (Cq, C-5), 137.2 (Cq, C-12), 157.0 (Cq, C-6), 203.2 (CH, C-1).

Spektroskopische Daten: **3-(2-Benzyloxyphenyl)-2-methylpropanal (74a)**



74a

$C_{17}H_{18}O_2$ (254.32 g/mol)
GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 256 (7, M^++2), 225 (2), 165 (2), 148 (57), 119 (25), 107 (32), 91 (100), 77 (7), 65 (16). **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.96 (d, 3H, ^3J = 6.8 Hz, CH_3-3), 2.54-2.68 (2H, CH-2, C*H*H-4), 3.04 (dd, 1H, ^2J = 13.3, ^3J = 6.3 Hz, C*H*H-4), 4.97 (s, 2H, CH_2-11), 6.79-6.82 (2H, CH-7, CH-9), 7.03-7.10 (2H, CH-8, CH-10), 7.27-7.34 (5H, Ph-H), 9.56 (d, 1H, ^3J = 1.5 Hz, CH-1). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 13.8 (CH_3, C-3), 32.1 (CH_2, C-4), 47.1 (CH, C-2), 70.3 (CH_2, C-11), 112.1 (CH, C-7), 120.6 (CH, C-9), 127.1 (CH, C-13), 127.4 (Cq, C-5), 127.8 (CH, C-15), 128.5 (CH, C-14), 130.1 (CH, C-10), 131.0 (CH, C-8),137.0 (Cq, C-12), 157.0 (Cq, C-6), 205.3 (CH, C-1).

V 57 Hydroformylierung von 2-Allylanisol (66b)

Ansatz:	741 mg	(5.0 mmol)	2-Allylanisol (**66b**)
	12 mg	(25 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dichlormethan

Durchführung: analog **AAV 1**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C; 20 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 24 % 4-(2-Methoxyphenyl)-butanal (**73b**) und zu 52 % 3-(2-Methoxyphenyl)-2-methylpropanal (**74b**). Die spektroskopischen Daten beider Produkte entsprechen denen in der Literatur[177].

V 58 Hydroformylierung von (2-Allylphenoxy)-trimethylsilan (66c)

Ansatz:	630 mg	(3.05 mmol)	(2-Allylphenoxy)-trimethylsilan (**66c**)
	8 mg	(16 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dichlormethan

Durchführung: analog **AAV 1**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C; 20 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 20 % das Edukt, zu 16 % 4-(2-Hydroxyphenyl)-butanal (**2**) und zu 20 % 3-Hydroxy-2-methylchroman (**6**). Die spektroskopischen Daten der desilylierten Produkte sind bei Versuch V 1 angegeben.

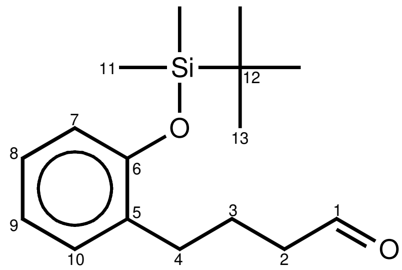
V 59 Hydroformylierung von (2-Allylphenoxy)-*tert*-butyldimethylsilan (66d)

Ansatz:	745 mg	(3.0 mmol)	(2-Allylphenoxy)-*tert*-butyldimethylsilan (**66d**)
	8 mg	(16 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dichlormethan

Durchführung: analog **AAV 1**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C; 20 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (817 mg) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 47 % 4-(2-*tert*-Butyldimethylsilanyloxyphenyl)-butanal (**73d**) und zu 41 % 3-(2-*tert*-Butyldimethylsilanyloxyphenyl)-2-methylpropanal (**74d**) sowie zu 2 % das Edukt **66d**. Durch säulenchromatographische Trennung an Kieselgel mit Cyclohexan / Dichlormethan (1:1) als Eluens erhält man 46 mg (0.17 mmol; 6 %) **73d** und 190 mg (0.68 mmol; 23 %) **74d**.

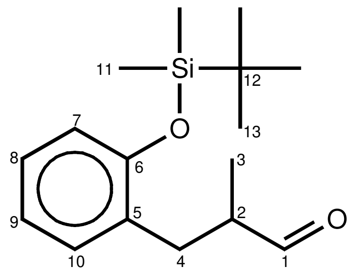
Spektroskopische Daten: **4-(2-*tert*-Butyldimethylsilanyloxyphenyl)-butanal (73d)**



73d

$C_{16}H_{26}O_2Si$ (278.46 g/mol)
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.15 (s, 6H, CH_3-11), 0.93 (s, 9H, CH_3-13), 1.84 (quint, 2H, ^3J = 7.5 Hz, CH_2-3), 2.34 (td, 2H, ^3J = 1.8, 7.5 Hz, CH_2-2), 2.55 (t, 2H, ^3J = 7.5 Hz, CH_2-4), 6.71 (m, 1H, CH-7), 6.79 (td, 1H, ^3J = 7.3, ^4J = 0.8 Hz, CH-8), 6.99-7.03 (2H, CH-9, CH-10), 9.65 (t, 1H, ^3J = 1.8 Hz, CH-1). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = -4.2 (CH_3, C-11), 18.2 (Cq, C-12), 22.3 (CH_2, C-3), 25.7 (CH_3, C-13), 29.8 (CH_2, C-4), 43.4 (CH_2, C-2), 118.4 (CH, C-7), 121.0 (CH, C-9), 127.1 (CH, C-10), 130.3 (CH, C-8), 131.7 (Cq, C-5), 153.6 (Cq, C-6), 202.6 (CH, C-1).

Spektroskopische Daten: **3-(2-*tert*-Butyldimethylsilanyloxyphenyl)-2-methylpropanal (74d)**



74d

$C_{16}H_{26}O_2Si$ (278.46 g/mol)
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.16 (s, 6H, CH_3-11), 0.93 (s, 9H, CH_3-13), 0.98 (d, 3H, ^3J = 7.0 Hz, CH_3-3), 2.47 (dd, 1H, ^2J = 13.3, ^3J = 8.0 Hz, C*H*H-4), 2.65 (m, 1H, CH-2), 2.98 (dd, 1H, ^2J = 13.3, ^3J = 6.4 Hz, C*H*H-4), 6.71 (td, 1H, ^3J = 7.3, ^4J =1.0 Hz, CH-8), 6.79 (td, 1H, ^3J = 7.3, ^4J = 0.8 Hz, CH-9), 6.97-7.03 (2H, CH-7, CH-10), 9.61 (d, 1H, ^3J = 1.5 Hz, CH-1). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = -4.1 (CH_3, C-11), 13.3 (CH_3, C-3), 18.2 (Cq, C-12), 25.8 (CH_3, C-13), 31.8 (CH_2, C-4), 46.6 (CH, C-2), 118.4 (CH, C-7), 121.0 (CH, C-9), 127.5 (CH, C-10), 129.3 (Cq, C-5), 131.2 (CH, C-8), 153.7 (Cq, C-6), 204.9 (CH, C-1).

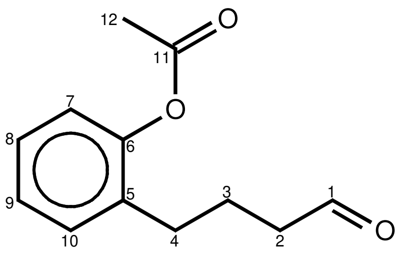
V 60 Hydroformylierung von 2-Acetoxy-1-allylbenzol (66e)

Ansatz:	528 mg	(3.0 mmol)	2-Acetoxy-1-allylbenzol (**66e**)
	8 mg	(16 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dichlormethan

Durchführung: analog **AAV 1**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C; 20 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (621 mg) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 49 % 4-(2-Acetoxyphenyl)-butanal (**73e**) und zu 47 % 3-(2-Acetoxyphenyl)-2-methylpropanal (**74e**).

Spektroskopische Daten: **4-(2-Acetoxyphenyl)-butanal (73e)**

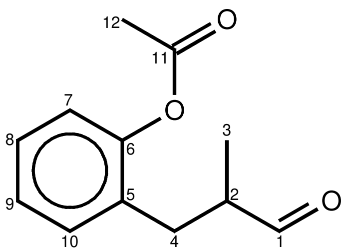


73e

$C_{12}H_{14}O_3$ (206.24 g/mol)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.83 (quint, 2H, ^3J = 7.2 Hz, CH_2-3), 2.23 (s, 3H, CH_3-12), 2.37 (td, 2H, ^3J = 1.3, 7.2 Hz, CH_2-2), 2.49 (t, 2H, ^3J = 7.2 Hz, CH_2-4), 6.95 (m, 1H, CH-7), 7.08-7.16 (3H, Ar-H), 9.67 (t, 1H, ^3J = 1.3 Hz, CH-1). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 22.2 (CH_2, C-3), 20.8 (CH_3, C-12), 29.1 (CH_2, C-4), 42.9 (CH_2, C-2), 122.4 (CH, C-7), 126.1 (CH, C-9), 127.3 (CH, C-10), 130.2 (CH, C-8), 133.0 (Cq, C-5), 148.9 (Cq, C-6), 169.6 (Cq, C-11), 202.1 (CH, C-1).

Spektroskopische Daten: **3-(2-Acetoxyphenyl)-2-methylpropanal (74e)**



74e

$C_{12}H_{14}O_3$ (206.24 g/mol)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.01 (d, 3H, ^3J = 7.0 Hz, CH_3-3), 1.81 (m, 1H, CH-2), 2.25 (s, 3H, CH_3-12), 2.42 (dd, 1H, ^2J = 14.0, ^3J = 8.0 Hz, C*H*H-4), 2.93 (dd, 1H, ^2J = 14.0, ^3J = 6.2 Hz, C*H*H-4), 6.95 (m, 1H, CH-7), 7.10-7.20 (3H, Ar-H), 9.60 (d, 1H, ^3J = 1.3 Hz, CH-1). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 13.3 (CH_3, C-3), 20.8 (CH_3, C-12), 30.9 (CH_2, C-4), 46.7 (CH, C-2), 122.5 (CH, C-7), 126.0 (CH, C-9), 127.7 (CH, C-10), 130.8 (Cq, C-5), 130.9 (CH, C-8), 148.9 (Cq, C-6), 169.3 (Cq, C-11), 203.9 (CH, C-1).

V 61-V 62 Hydroformylierung von 1-Allyl-2-methoxymethoxybenzol (66f)

Ansatz:	535 mg	(3.0 mmol)	1-Allyl-2-methoxymethoxybenzol (**66f**)
	8 mg	(16 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
oder	8 mg	(31 µmol)	$Rh(acac)(CO)_2$ (**12**)
	10 ml		abs. Dichlormethan

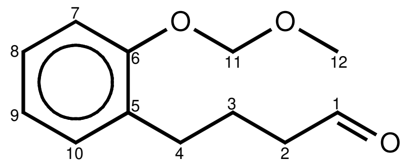
Durchführung: analog **AAV 1**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 20 h (s. Tabelle 27)

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt wird direkt gaschromatographisch untersucht (s. Tabelle 27).

Tabelle 27: Hydroformylierung von 1-Allyl-2-methoxymethoxy-benzol (66f)

Vers.	ϑ [°C]	Kat.	GC-Anteile [%] **66f**	**73f**	**74f**
V 61	120	**11**	---	35	43
V 62	80	**12**	2	41	38

Spektroskopische Daten: **4-(2-Methoxymethoxyphenyl)-butanal (73f)**

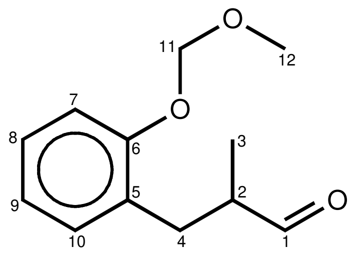


73f

$C_{12}H_{16}O_3$ (208.26 g/mol)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.94 (quint, 2H, ^3J = 7.3 Hz, CH_2-3), 2.44 (td, 2H, ^3J = 1.8, 7.3 Hz, CH_2-2), 2.59 (tm*, 2H, ^3J = 7.3 Hz, CH_2-4), 3.46 (s, 3H, CH_3-12), 5.17 (s, 2H, CH_2-11), 6.92 (m, 1H, CH-7), 7.04-7.19 (3H, Ar-H), 9.74 (t, 1H, ^3J = 1.8 Hz, CH-1). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 27.0 (CH_2, C-3), 31.7 (CH_2, C-4), 43.4 (CH_2, C-2), 56.1 (CH_3, C-12), 94.4 (CH_2, C-11), 113.9 (CH, C-7), 121.7 (CH, C-9), 128.0 (CH, C-10), 128.6 (Cq, C-5), 131.1 (CH, C-8), 155.3 (Cq, C-6), 195.3 (CH, C-1).

Spektroskopische Daten: **3-(2-Methoxymethoxyphenyl)-2-methylpropanal (74f)**



74f

$C_{12}H_{16}O_3$ (208.26 g/mol)
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.07 (d, 3H, ^3J = 7.0 Hz, CH_3-3), 2.59-2.72 (2H, CH-2, C*H*H-4), 3.09 (dd, 1H, ^2J = 13.0, ^3J = 6.0 Hz, C*H*H-4), 3.46 (s, 3H, CH_3-12), 5.17 (s, 2H, CH_2-11), 6.90 (m, 1H, CH-7), 7.03-7.17 (3H, Ar-H), 9.70 (d, 1H, ^3J = 1.5 Hz, CH-1). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 13.4 (CH_3, C-3), 29.8 (CH_2, C-4), 46.8 (CH, C-2), 56.2 (CH_3, C-12), 94.4 (CH_2, C-11), 114.0 (CH, C-7), 121.7 (CH, C-9), 126.1 (Cq, C-5), 128.0 (CH, C-10), 131.1 (CH, C-8), 155.5 (Cq, C-6), 205.0 (CH, C-1).

V 63 Regioselektive Hydroformylierung von 1-Allyl-2-benzyloxybenzol (66a)

Ansatz:

	1.35 g	(6.0 mmol)	1-Allyl-2-benzyloxybenzol (**66a**)
	8 mg	(31 µmol)	Rh(acac)$(CO)_2$ (**12**)
	94 mg	(102 µmol)	BIPHEPHOS (**14**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 1**: 20 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 1:1); 60 °C; 45 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (1.53 g) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 87 % 4-(2-Benzyloxyphenyl)-butanal (**73a**), zu 8 % 3-(2-Benzyloxyphenyl)-2-methylpropanal (**74a**) und zu 2 % das Edukt **66a**. Die spektroskopischen Daten sind bei Versuch V 56 angegeben.

V 64 Regioselektive Hydroformylierung von (2-Allylphenoxy)-*tert*-butyldimethylsilan (66d)

Ansatz:

	745 mg	(3.0 mmol)	(2-Allylphenoxy)-*tert*-butyldimethylsilan (**66d**)
	8 mg	(31 µmol)	Rh(acac)$(CO)_2$ (**12**)
	94 mg	(120 µmol)	BIPHEPHOS (**14**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 1**: 20 bar ($p_{CO}:p_{H_2}$ = 1:1); 60 °C; 45 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (830 mg) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 88 % 4-(2-*tert*-Butyldimethylsilanyloxyphenyl)-butanal (**73d**) und zu 3 % 3-(2-*tert*-Butyldimethylsilanyloxyphenyl)-2-methylpropanal (**73d**) sowie zu 3 % das Edukt **66d**. Die spektroskopischen Daten der Produkte sind bei Versuch V 59 aufgeführt.

V 65 Regioselektive Hydroformylierung von 1-Allyl-2-methoxymethoxybenzol (66f)

Ansatz:	535 mg	(3.0 mmol)	1-Allyl-2-methoxymethoxybenzol (**66f**)
	8 mg	(31 µmol)	Rh(acac)$(CO)_2$ (**12**)
	94 mg	(120 µmol)	BIPHEPHOS (**14**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 1**: 20 bar ($p_{CO}:p_{H_2}$ = 1:1); 60 °C; 45 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (623 mg) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 88 % 4-(2-Methoxymethoxyphenyl)-butanal (**73f**) und zu 2 % 3-(2-Methoxymethoxyphenyl)-2-methylpropanal (**74f**) sowie zu 4 % das Edukt **66f**. Die spektroskopischen Daten der Produkte sind bei Versuch V 61 aufgeführt.

4.9.2 Hydroaminomethylierung

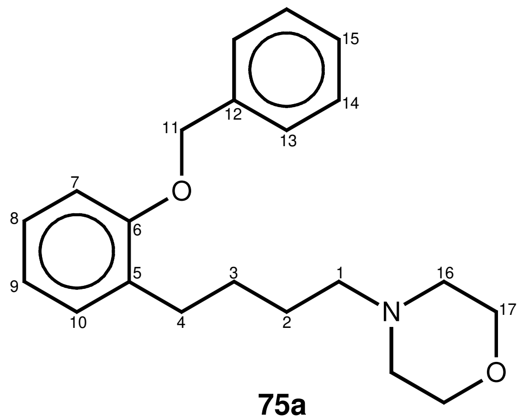
V 66 Umsetzung von 1-Allyl-2-benzyloxybenzol (66a) mit Morpholin (53)

Ansatz:	673 mg	(3.0 mmol)	1-Allyl-2-benzyloxybenzol (**66a**)
	0.3 ml	(3.45 mmol)	Morpholin (**53**)
	6 mg	(12 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO}:p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C, 20 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (978 mg) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 61 % 4-[4-(2-Benzyloxyphenyl)-butyl]-morpholin (**75a**) und zu 39 % 4-[3-(2-Benzyloxyphenyl)-2-methyl-propyl]-morpholin (**76a**). Eine chromatographische Trennung der Isomere gelang nicht.

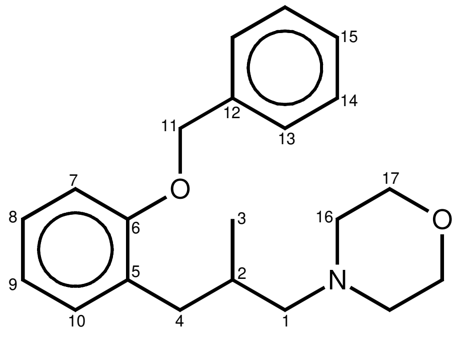
Spektroskopische Daten: **4-[4-(2-Benzyloxyphenyl)-butyl]-morpholin (75a)**



75a

$C_{21}H_{27}NO_2$ (325.45 g/mol)
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.47 (quint, 2H, ^3J = 7.5 Hz, CH_2-2), 1.56 (quint, 2H, ^3J = 7.5 Hz, CH_2-3), 2.67 (t, 2H, ^3J = 7.5 Hz, CH_2-1), 2.33 (br s, 4H, CH_2-16), 2.62 (t, 2H, ^3J = 7.5 Hz, CH_2-4), 3.62 (t, 4H, ^3J = 4.8 Hz, CH_2-17), 4.99 (s, 2H, CH_2-11), 6.80-6.83 (2H, CH-7, CH-9), 7.05-7.10 (2H, CH-8, CH-10), 7.29-7.37 (5H, Ph-H). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 26.2 (CH_2, C-2), 27.8 (CH_2, C-3), 30.2 (CH_2, C-4), 53.8 (CH_2, C-16), 58.9 (CH_2, C-1), 66.8 (CH_2, C-17), 69.7 (CH_2, C-11), 111.6 (CH, C-7), 120.6 (CH, C-9), 127.0 (CH, C-10), 127.0 (CH, C-13), 127.6 (CH, C-15), 128.5 (CH, C-14), 129.9 (CH, C-8), 131.1 (Cq, C-5), 137.2 (Cq, C-12), 156.5 (Cq, C-6).

Spektroskopische Daten: **4-[3-(2-Benzyloxyphenyl)-2-methylpropyl]-morpholin (76a)**



76a

$C_{21}H_{27}NO_2$ (325.45 g/mol)
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.73 (d, 3H, ^3J = 6.2 Hz, CH_3-3), 1.97-2.15 (4H, CH_2-1, CH-2, C*H*H-4), 2.22 (br s, 4H, CH_2-16), 2.95 (dd, 1H, ^2J = 12.6, ^3J = 4.2 Hz, C*H*H-4), 3.48 (m, 4H, CH_2-17), 4.94 (s, 2H, CH_2-11), 6.79-6.85 (2H, CH-7, CH-9), 7.03-7.11 (2H, CH-8, CH-10), 7.23-7.35 (5H, Ph-H). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 18.2 (CH_3, C-3), 30.1 (CH, C-2), 36.2 (CH_2, C-4), 53.8 (CH_2, C-16), 66.1 (CH_2, C-1), 66.9 (CH_2, C-

17), 69.9 (CH_2, C-11), 111.3 (CH, C-7), 120.3 (CH, C-9), 126.9 (CH, C-13), 127.1 (Cq, C-5), 127.7 (CH, C-15), 127.9 (CH, C-10), 128.5 (CH, C-14), 129.9 (CH, C-8), 137.4 (Cq, C-12), 156.8 (Cq, C-6).

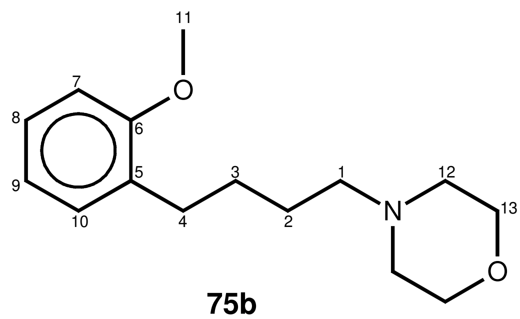
V 67 Umsetzung von 1-Allyl-2-methoxybenzol (66b) mit Morpholin (53)

Ansatz:	741 mg	(5.0 mmol)	1-Allyl-2-methoxybenzol (**66b**)
	0.5 mg	(5.75 mmol)	Morpholin (**53**)
	12 mg	(24 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C, 20 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (1.19 g) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 53 % 4-[4-(2-Methoxyphenyl)-butyl]-morpholin (**75b**) und zu 46 % 4-[3-(2-Methoxyphenyl)-2-methylpropyl]-morpholin (**76b**).

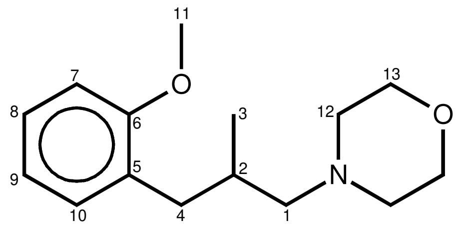
Spektroskopische Daten: **4-[4-(2-Methoxyphenyl)-butyl]-morpholin (75b)**



75b

$C_{15}H_{23}NO_2$ (249.36 g/mol)
IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 2936 s, 2836 s, 2806 s, 1682 m, 1600 m, 1463 s, 1242 vs, 1118 vs, 1049 m, 1013 m, 755 s. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.47-1.62 (4H, CH_2-2, CH_2-3), 2.33 (t, 2H, ^3J = 7.3 Hz, CH_2-4), 2.40 (br s*, 4H, CH_2-12), 2.60 (t, 2H, ^3J = 7.0 Hz, CH_2-1), 3.68 (t, 4H, ^3J = 4.8 Hz, CH_2-13), 3.78 (CH_3, C-11), 6.80 (d, 1H, ^3J = 8.3 Hz, CH-7), 6.84 (m, 1H, CH-9), 7.08 (m, 1H, CH-10), 7.13 (m, 1H, CH-8). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 26.5 (CH_2, C-2), 27.8 (CH_2, C-3), 30.1 (CH_2, C-4), 53.9 (CH_2, C-12), 55.3 (CH_3, C-11), 59.1 (CH_2, C-1), 67.1 (CH_2, C-13), 110.3 (CH, C-7), 120.4 (CH, C-9), 127.0 (CH, C-10), 129.8 (CH, C-8), 130.8 (Cq, C-5), 157.7 (Cq, C-6).

Spektroskopische Daten: **4-[3-(2-Methoxyphenyl)-butyl]-morpholin (76b)**



76b

$C_{15}H_{23}NO_2$ (249.36 g/mol)
IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 2953 s, 2855 s, 2767 m, 1677 m, 1585 m, 1458 s, 1440 m, 1290 m, 1271 m, 1118 vs, 1070 w, 1030 s, 860 m, 753 s. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.80 (d, 3H, ^3J = 6.8 Hz, CH_3-3), 1.99 (m, 1H, CH-2), 2.10-2.23 (3H, CH_2-1, C*H*H-4), 2.39 (br s*, 4H, CH_2-12), 2.90 (dd, 1H, ^2J = 13.3, ^3J = 4.8 Hz, C*H*H-4), 3.68 (t, 4H, ^3J = 4.8 Hz, CH_2-13), 3.76 (s, 3H, CH_3-11), 6.80 (d, 1H, ^3J = 8.3 Hz, CH-7), 6.84 (m, 1H, CH-9), 7.08 (m, 1H, CH-10), 7.13 (m, 1H, CH-8). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 18.3 (CH_3, C-3), 30.5 (CH, C-2), 35.9 (CH_2, C-4), 54.1 (CH_2, C-12), 55.3 (CH_3, C-11), 66.0 (CH_2, C-1), 67.2 (CH_2, C-13), 110.3 (CH, C-7), 120.2 (CH, C-9), 127.0 (CH, C-10), 129.8 (Cq, C-5), 131.1 (CH, C-8), 157.5 (Cq, C-6).

V 68-V 69 Umsetzung von (2-Allylphenoxy)-trimethylsilan (66c) mit Morpholin (53)

Ansatz:	619 mg	(3.0 mmol)	(2-Allylphenoxy)-trimethylsilan (**66c**)
	0.3 ml	(3.45 mmol)	Morpholin (**53**)
	8 mg	(16 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
oder	8 mg	(31 µmol)	$Rh(acac)(CO)_2$ (**12**)
	10 ml		abs. Dichlormethan

Durchführung: analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); (s. Tabelle 28)

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt wird direkt gaschromatographisch untersucht. Während bei 120 °C nur Polymerisate erhalten werden (V 68), erhält man bei 60 °C nur die im Abschnitt 4.7.1 beschriebenen desilylierten Hydroaminomethylierungsprodukte mit einer Gesamtausbeute von 695 mg.

Tabelle 28: Hydroaminomethylierung von (2-Allylphenoxy)-trimethylsilan (66c)

Vers.	ϑ [°C]	Kat.	t [h]	GC-Anteile [%] **66c**	**56**	**55**	**54**
V 68	120	**11**	20	---[1]	---	---	---
V 69	60	**12**	65	---	64	11	25

[1]: Polymere

V 70-V 71 Umsetzung von (2-Allylphenoxy)-*tert*-butyldimethylsilan (66d) mit Morpholin (53)

Ansatz:

	745 mg	(3.0 mmol)	(2-Allylphenoxy)-*tert*-butyldimethylsilan (**66d**)
	0.3 ml	(3.45 mmol)	Morpholin (**53**)
	8 mg	(16 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
oder	8 mg	(31 µmol)	$Rh(acac)(CO)_2$ (**12**)
	10 ml		abs. Dichlormethan

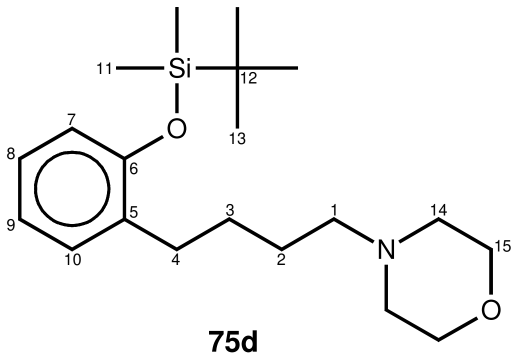
Durchführung: analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); (s. Tabelle 29)

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt wird direkt gaschromatographisch untersucht.

Tabelle 29: Hydroaminomethylierung von (2-Allylphenoxy)-*tert*-butyldimethylsilan (66d)

Vers.	ϑ [°C]	Kat.	t [h]	GC-Anteile [%] **66d**	**75d**	**76d**
V 70	120	**11**	20	48	12	2
V 71	80	**12**	45	---	51	47

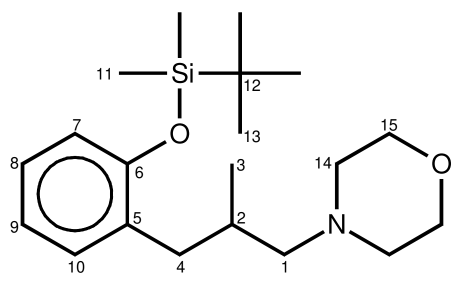
Spektroskopische Daten: **4-{4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-phenyl]-butyl}-morpholin (75d)**



75d

$C_{20}H_{35}NO_2Si$ (349.58 g/mol)
GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 349 (44, M$^+$), 334 (12), 306 (12), 293 (18), 262 (14), 205 (11), 186 (7), 141 (10), 100 (100), 91 (6), 70 (11), 56 (4). **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.22 (s, 6H, CH_3-11), 1.01 (s, 9H, CH_3-13), 1.52-1.62 (4H, CH_2-2, CH_2-3), 2.34 (m, 2H, CH_2-4), 2.42 (br s*, 4H, CH_2-14), 2.60 (t, 2H, ^3J = 7.8 Hz, CH_2-1), 3.69 (m, 4H, CH_2-15), 6.76 (d, 1H, ^3J = 4.0 Hz, CH-7), 6.86 (td, 1H, ^3J = 7.3, ^4J = 1.0 Hz, CH-9), 7.03-7.10 (2H, CH-8, CH-10). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = -4.1 (CH_3, C-11), 18.2 (Cq, C-12), 25.8 (CH_3, C-13), 26.5 (CH_2, C-2), 28.0 (CH_2, C-3), 30.5 (CH_2, C-4), 54.0 (CH_2, C-14), 59.1 (CH_2, C-1), 67.0 (CH_2, C-15), 118.3 (CH, C-7), 120.6 (CH, C-9), 126.6 (CH, C-10), 130.1 (CH, C-8), 132.9 (Cq, C-5), 153.4 (Cq, C-6).

Spektroskopische Daten: **4-{3-[2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-phenyl]-2-methyl-propyl}-morpholin (76d)**



76d

$C_{20}H_{35}NO_2Si$ (349.58 g/mol)
GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 349 (18, M$^+$), 334 (8), 293 (13), 262 (27), 206 (24), 163 (12), 141 (7), 100 (100), 91 (7), 70 (14), 56 (4). **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.23 (s, 6H, CH_3-11), 0.86 (d, 3H, ^3J = 6.5 Hz, CH_3-3), 1.01 (s, 9H, CH_3-13), 2.04 (m, 1H, CH-2), 2.14 (dd, 1H, ^2J = 12.0, ^3J = 8.6 Hz, C*H*H-1), 2.23 (dd, 1H, ^2J = 12.0, ^3J = 6.0 Hz, C*H*H-1), 2.42 (m, 5H, C*H*H-4, CH_2-14), 2.69 (dd, 1H, ^2J = 13.0, ^3J = 5.5 Hz, C*H*H-4), 3.70 (m, 4H, CH_2-15), 6.78 (d, 1H, ^3J = 3.8 Hz, CH-7), 6.86 (td, ^3J = 7.2, ^4J = 1.0 Hz, CH-9), 7.04-7.13 (2H, CH-8, CH-10). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = -4.2 (CH_3, C-11), 18.1 (CH_3, C-3), 18.2 (Cq, C-12), 25.9 (CH_3, C-13), 30.7 (CH, C-2), 36.1 (CH_2, C-4), 53.8 (CH_2, C-14), 65.8 (CH_2, C-1), 67.1 (CH_2, C-15), 118.3 (CH, C-7), 120.9 (CH, C-9), 126.6 (CH, C-10), 131.1 (CH, C-8), 131.4 (Cq, C-5), 153.8 (Cq, C-6).

V 72-V 73 Umsetzung von 2-Acetoxy-1-allylbenzol (66e) mit Morpholin (53)

Ansatz:	528 mg	(3.0 mmol)	2-Acetoxy-1-allylbenzol (**66e**)
	0.3 ml	(3.45 mmol)	Morpholin (**53**)
	8 mg	(16 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
oder	7 mg	(27 µmol)	$Rh(acac)(CO)_2$ (**12**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); (s. Tabelle 30)

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt wird direkt gaschromatographisch untersucht. Man erhält bei beiden Versuchen eine Vielzahl nichtidentifizierbarer Produkte.

Tabelle 30: Hydroaminomethylierung von 2-Acetoxy-1-allylbenzol (66e)

Vers.	ϑ [°C]	t [h]	Kat.	Umsatz [%]
V 72	120	20	**11**	20[1]
V 73	80	45	**12**	50[1]

[1]: Reaktion verläuft ohne erkennbare Selektivität

V 74-V 75 Umsetzung von 1-Allyl-2-methoxymethoxybenzol (66f) mir Morpholin (53)

Ansatz:	745 mg	(3.0 mmol)	1-Allyl-2-methoxymethoxybenzol (**66f**)
0.3 ml	(3.45 mmol)		Morpholin (**53**)
	8 mg	(16 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
oder	8 mg	(31 µmol)	$Rh(acac)(CO)_2$ (**12**)
	10 ml		abs. Dichlormethan

Durchführung: analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); (s. Tabelle 31)

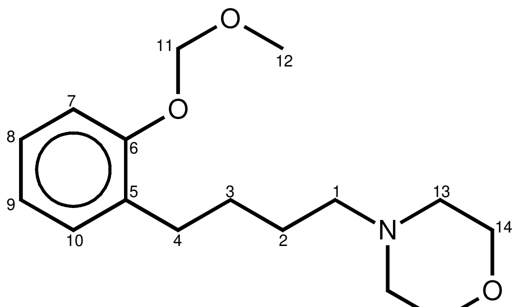
Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt wird direkt gaschromatographisch untersucht.

Tabelle 31: Hydroaminomethylierung von 1-Allyl-2-methoxymethoxybenzol (66f)

Vers.	ϑ	Kat.	t	GC-Anteile [%]		
	[°C]		[h]	**66f**	**75f**	**76f**
V 74	120	**11**	20	---[1]	---	---
V 75	80	**12**	45	---	46	41

[1] Reaktion erfolgt unselektiv

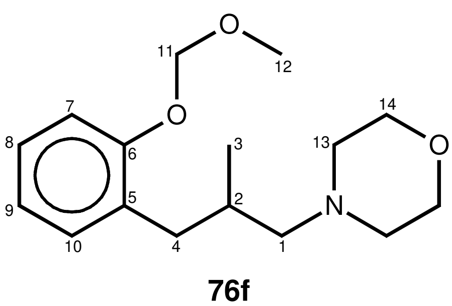
Spektroskopische Daten: **4-[4-(2-Methoxymethoxyphenyl)-butyl]-morpholin (75f)**



75f

$C_{16}H_{25}NO_3$ (279.38 g/mol)
IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 2954 s, 2855 s, 1601 w, 1492 s, 1234 s, 1119 vs, 1011 s, 865 m, 755 s. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.52-1.66 (4H, CH_2-2, CH_2-3), 2.43 (br s, 4H, CH_2-13), 2.50 (t, 2H, ^3J = 6.5 Hz, CH_2-4), 2.65 (t, 2H, ^3J = 7.0 Hz, CH_2-1), 3.46 (s, 3H, CH_3-12), 3.71 (t, 4H, ^3J = 4.5 Hz, CH_2-14), 5.19 (s, 2H, CH_2-11), 6.91 (m, 1H, CH-7), 7.00-7.16 (3H, Ar-H). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 26.3 (CH_2, C-2), 27.8 (CH_2, C-3), 30.1 (CH_2, C-4), 53.7 (CH_2, C-13), 55.9 (CH_3, C-12), 58.9 (CH_2, C-1), 67.0 (CH_2, C-14), 94.3 (CH_2, C-11), 113.6 (CH, C-7), 121.3 (CH, C-9), 126.9 (CH, C-10), 130.2 (Cq, C-5), 131.1 (CH, C-8), 155.2 (Cq, C-6).

Spektroskopische Daten: **4-[3-(2-Methoxymethoxyphenyl)-2-methylpropyl]-morpholin (76f)**



76f

$C_{16}H_{25}NO_3$ (279.38 g/mol)
IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 2933 s, 2807 s, 1586 m, 1456 s, 1271 m, 1079 ms, 1118 vs, 1079 s, 1010 m, 922 m, 785 w, 754 s. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.85 (d, 3H, ^3J = 6.5 Hz, CH_3-3), 2.05 (m, 1H, CH-2), 2.17 (dd, 1H, ^2J = 12.0, ^3J = 7.0 Hz, C*H*H-1), 2.26 (dd, 1H, ^2J = 12.0, ^3J = 8.0 Hz, CH*H*-

1), 2.37 (dd, 1H, ^2J = 13.3, ^3J = 8.0 Hz, C*H*H-4), 2.43 (br s, 4H, CH_2-13), 2.95 (dd, 1H, ^2J = 13.3, ^3J = 4.5 Hz, C*H*H-4), 3.48 (s, 3H, CH_3-12), 5.17 (s, 2H, CH_2-11), 6.79 (m, 1H, CH-7), 6.93 (m, 1H, CH-9), 7.03-7.16 (2H, CH-8, CH-10). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 18.1 (CH_3, C-3), 30.6 (CH, C-2), 35.7 (CH_2, C-4), 55.8 (CH_2, C-13), 55.9 (CH_3, C-12), 66.2 (CH_2, C-1), 66.9 (CH_2, C-14), 94.3 (CH_2, C-11), 113.8 (CH, C-7), 121.5 (CH, C-9), 126.9 (Ch, C-10), 129.9 (CH, C-8), 131.3 (Cq, C-5), 155.0 (Cq, C-6).

V 76 Versuch der regioselektiven Hydroaminomethylierung von 1-Allyl-2-benzyloxybenzol (66a)

Ansatz:	673 mg	(3.0 mmol)	1-Allyl-2-benzyloxybenzol (**66a**)
	0.3 ml	(3.45 mmol)	Morpholin (**53**)
	8 mg	(31 µmol)	Rh(acac)$(CO)_2$ (**12**)
	157 mg	(120 µmol)	BIPHEPHOS
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 3**: 20 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 1:1); 60 °C, 65 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (970 mg) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 45 % 4-[4-(2-Benzyloxyphenyl)-butyl]-morpholin (**75a**) und zu 55 % 4-[3-(2-Benzyloxyphenyl)-2-methylpropyl]-morpholin (**76a**). Die spektroskopischen Daten dieser Produkte sind bei Versuch V 66 angegeben.

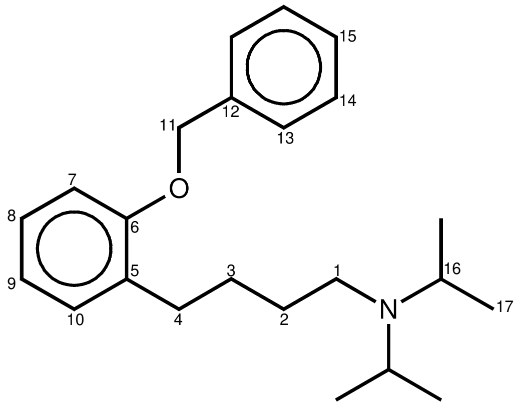
V 77 Umsetzung von 1-Allyl-2-benzyoxybenzol (66a) mit Diisopropylamin (58e)

Ansatz:	673 mg	(3.0 mmol)	1-Allyl-2-benzyloxybenzol (**66a**)
	0.5 ml	(3.5 mmol)	Diisopropylamin (**58e**)
	8 mg	(31 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C, 20 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (980 mg) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 65 % [4-(2-Benzyloxyphenyl)-butyl]-diisopropylamin (**77a**), zu 8 % [3-(2-Benzyloxyphenyl)-2-methylpropyl]-diisopropylamin (**78a**) sowie zu 23 % 4-(2-Benzyloxyphenyl)-butanal (**73a**). Durch Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan / MTBE / Triethylamin (1:2:0.15) erhält man 510 mg (50 %) des linearen Amins **77a**.

Spektroskopische Daten: **[4-(2-Benzyloxyphenyl)-butyl]-diisopropylamin (77a)**



77a

$C_{23}H_{33}NO$ (339.53 g/mol)
GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 339 (5, M^+), 324 (100), 308 (3), 296 (10), 282 (3), 248 (13), 233 (5), 218 (100), 206 (2), 197 (2), 147 (24), 126 (22), 114 (91), 100 (7), 91 (69), 72 (27), 65 (7). **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.91 (d, 12H, ^3J = 6.5 Hz, CH_3-17), 1.41 (quint, 2H, ^3J = 7.5 Hz, CH_2-2), 1.52 (quint, 2H, ^3J = 7.5 Hz, CH_2-3), 2.32 (t, 2H, ^3J = 7.5 Hz, CH_2-1), 2.61 (t, 2H, ^3J = 7.5 Hz, CH_2-4), 2.93 (sept, 2H, ^3J = 6.5 Hz, CH-16), 4.99 (s, 2H, CH_2-11), 6.79-6.85 (2H, CH-7, CH-9), 7.04-7.09 (2H, CH-8, CH-10), 7.22-7.36 (5H, Ph-H). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 20.5 (CH_3, C-17), 27.8 (CH_2, C-3), 30.3 (CH_2, C-2), 33.3 (CH_2, C-4), 45.3 (CH_2, C-1), 48.6 (CH, C-16), 70.2 (CH_2, C-11), 111.5 (CH, C-7), 120.8 (CH, C-9), 126.9 (CH, C-13), 127.3 (CH, C-15), 127.6 (CH, C-10), 128.4 (CH, C-14), 129.2 (Cq, C-5), 129.8 (CH, C-8), 137.5 (Cq, C-12), 156.5 (Cq, C-6).

V 78 Umsetzung von 1-Allyl-2-benzyloxybenzol (66a) mit Hexamethylenimin (58a)

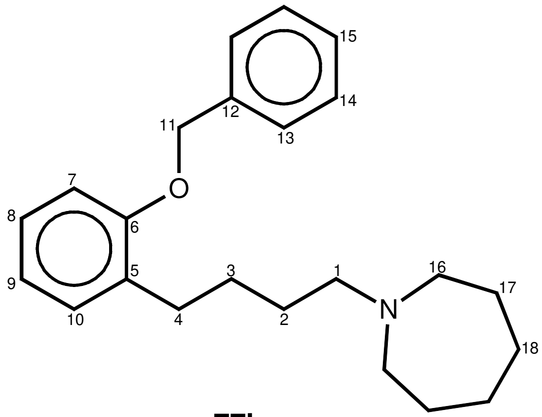
Ansatz:	673 mg	(3.0 mmol)	1-Allyl-2-benzyloxybenzol (**66a**)
	0.4 ml	(3.5 mmol)	Hexamethylenimin (**58a**)
	8 mg	(16 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C, 45 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (1.005 g) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 48 % [4-(2-Benzyloxyphenyl)-butyl]-azepan (**77b**) und zu 49 % [3-(2-Benzyloxyphenyl)-2-methylpropyl]-azepan (**78b**).

Spektroskopische Daten: **[4-(2-Benzyloxyphenyl)-butyl]-azepan (77b)**

$C_{23}H_{31}NO$ (337.50 g/mol)

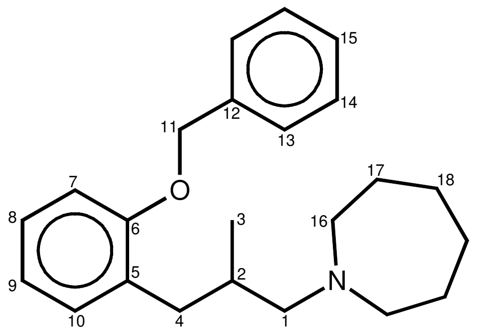


77b

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.42-1.58 (12H, CH_2-2, CH_2-3, CH_2-17, CH_2-18), 2.38 (t, 2H, ^3J = 7.5 Hz, CH_2-4), 2.49 (m, 4H, CH_2-16), 2.61 (t, 2H, ^3J = 6.8 Hz, CH_2-1), 4.96 (s, 2H, CH_2-11), 6.77-6.80 (2H, CH-7, CH-9), 7.02-7.09 (m, 2H, CH-8, CH-10), 7.22-7.35 (5H, Ph-H). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 27.2 (CH_2, C-18), 27.4 (CH_2, C-2), 28.0 (CH_2, C-3), 28.2 (CH_2, C-17), 30.2 (CH_2, C-4), 55.6 (CH_2, C-16), 58.2 (CH_2, C-1), 69.7 (CH_2, C-11), 111.4 (CH, C-7), 120.3 (CH, C-9), 126.7 (CH, C-10), 126.9 (CH, C-13), 127.2 (CH, C-15), 128.4 (CH, C-14), 130.4 (Cq, C-5), 131.1 (CH, C-8), 137.4 (Cq, C-12), 156.7 (Cq, C-6).

Spektroskopische Daten: **[3-(2-Benzyloxyphenyl)-2-methylpropyl]-azepan (78b)**

$C_{23}H_{31}NO$ (337.50 g/mol)



78b

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.74 (d, 3H, ^3J = 6.2 Hz, CH_3-3), 1.45-1.52 (8H, CH_2-17, CH_2-18), 1.90 (m, 1H, CH-2), 2.17 (m, 2H, CH_2-1), 2.29 (dd, 1H, ^2J = 12.8, ^3J = 7.0 Hz, C*H*H-4), 2.49 (t, 4H, ^3J = 5.8 Hz, CH_2-16), 2.87 (dd, 1H, ^2J = 12.8, ^3J = 4.5 Hz, C*H*H-4), 4.98 (s, 2H, CH_2-11), 6.77-6.81 (2H, CH-7, CH-9), 7.03-7.08 (2H, CH-8, CH-10), 7.22-7.33 (5H, Ph-H). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 18.2 (CH_3, C-3), 26.9 (CH_2, C-18), 27.8 (CH_2, C-17), 32.2 (CH, C-2), 36.0 (CH_2, C-4), 55.5 (CH_2, C-16), 65.0

(CH_2, C-1), 69.7 (CH_2, C-11), 111.5 (CH, C-7), 120.6 (CH, C-9), 126.8 (CH, C-10), 126.9 (CH, C-13), 127.6 (CH, C-15), 128.4 (CH, C-14), 129.9 (CH, C-8), 131.4 (Cq, C-5), 137.5 (Cq, C-12), 156.5 (Cq, C-6).

V 79 Umsetzung von 1-Allyl-2-benzyloxybenzol (66a) mit Benzylamin (58b)

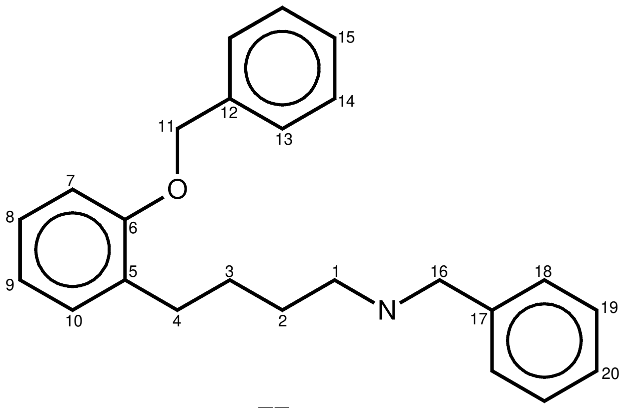
Ansatz:	673 mg	(3.0 mmol)	1-Allyl-2-benzyloxy-benzol (**66a**)
	321 mg	(3.0 mmol)	Benzylamin (**58b**)
	8 mg	(16 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C, 20 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (1.040 g) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 54 % Benzyl-[4-(2-benzyloxyphenyl)-butyl]-amin (**77c**) und zu 43 % Benzyl-[3-(2-benzyloxyphenyl)-2-methylpropyl]-amin (**78c**). Eine Trennung der Isomere gelang nicht.

Spektroskopische Daten: **Benzyl-[4-(2-benzyloxyphenyl)-butyl]-amin (77c)**

$C_{24}H_{27}NO$ (345.49 g/mol)

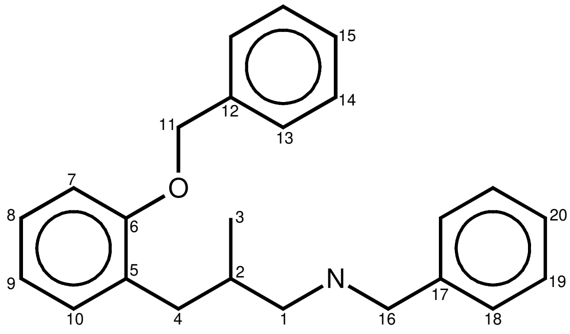


77c

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.51 (m, 4H, CH_2-2, CH_2-3), 2.57 (t, 2H, ^3J = 7.5 Hz, CH_2-1), 2.85 (t, 2H, ^3J = 7.5 Hz, CH_2-4), 3.74 (s, 2H, CH_2-16), 4.95 (s, 2H, CH_2-11), 6.80 (m, 2H, CH-7, CH-9), 7.05 (m, 2H, CH-8, CH-10), 7.16-7.36 (10H, Ph-H). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 26.8 (CH_2, C-2), 27.2 (CH_2, C-3), 36.9 (CH_2, C-4), 47.8 (CH_2, C-1), 53.2 (CH_2, C-16), 70.2 (CH_2, C-11), 112.0 (CH, C-7), 120.6 (CH, C-9), 126.9 (CH, C-10), 126.9 (CH, C-13), 127.1 (CH, C-15), 127.4 (CH, C-8), 127.7 (Cq, C-5), 127.8 (CH, C-20), 128.2 (CH, C-18), 128.5 (CH, C-14), 128.5 (CH, C-19), 137.3 (Cq, C-12), 137.5 (Cq, C-17), 156.6 (Cq, C-6).

Spektroskopische Daten: **Benzyl-[4-(2-benzyloxyphenyl)-2-methylpropyl]-amin (78c)**

$C_{24}H_{27}NO$ (345.49 g/mol)



78c

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.84 (d, 3H, ^3J = 6.8 Hz, CH_3-3), 2.01 (m, 1H, CH-2), 2.37 (dd, 1H, ^2J = 13.2, ^3J = 7.8 Hz, C*H*H-1), 2.41 (dd, 1H, ^2J = 11.8, ^3J = 6.8 Hz, C*H*H-4), 2.51 (dd, 1H, ^2J = 11.8, ^3J = 6.2 Hz, C*H*H-4), 2.75 (dd, 1H, ^2J = 13.2, ^3J = 6.0 Hz, C*H*H-1), 3.74 (s, 2H, CH_2-16), 4.98 (s, 2H, CH_2-11), 6.80 (m, 2H, CH-7, CH-9), 7.05 (m, 2H, CH-8, CH-10), 7.16-7.36 (10H, Ph-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 18.3 (CH_3, C-3), 33.9 (CH_2, C-4), 35.8 (CH, C-2), 51.1 (CH_2, C-1), 53.8 (CH_2, C-16), 70.3 (CH_2, C-11), 111.9 (CH, C-7), 120.5 (CH, C-9), 126.5 (Cq, C-5), 126.9 (CH, C-13), 127.1 (CH, C-15), 127.2 (CH, C-10),127.5 (CH, C-8), 127.8 (CH, C-20), 128.2 (CH, C-18), 128.5 (CH, C-14), 128.5 (CH, C-19), 137.4 (Cq, C-12), 137.4 (Cq, C-17), 156.8 (Cq, C-6).

V 80 Umsetzung von (2-Allylphenoxy)-*tert*-butyldimethylsilan (66d) mit Diisopropylamin (58e)

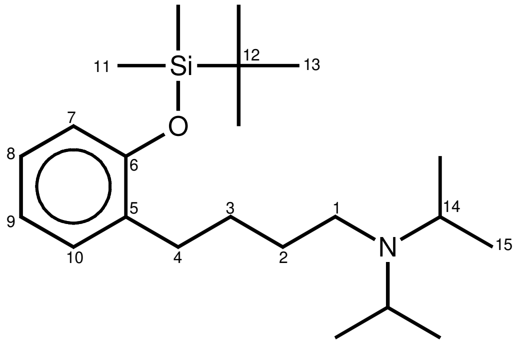
Ansatz:	745 mg	(3.0 mmol)	(2-Allylphenoxy)-*tert*-butyldimethylsilan (**66d**)
	0.5 ml	(3.5 mmol)	Diisopropylamin (**58e**)
	8 mg	(31 µmol)	$Rh(acac)(CO)_2$ (**12**)
	10 ml		abs. Dichlormethan

Durchführung: analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 80 °C; 65 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (1.077 g) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 56 % {4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-phenyl]-butyl}-diisopropylamin (**77d**) und zu 26 % {3-[2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-phenyl]-2-methylpropyl}-diisopropylamin (**78d**). Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel mit Toluol / MTBE (10:1) erhält man 565 mg (1.55 mmol; 52 %) **77d** und 190 mg (0.52 mmol; 17 %) **78d**.

Spektroskopische Daten: **{4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-phenyl]-butyl}-diisopropylamin (77d)**

$C_{22}H_{41}NOSi$ (363.66 g/mol)

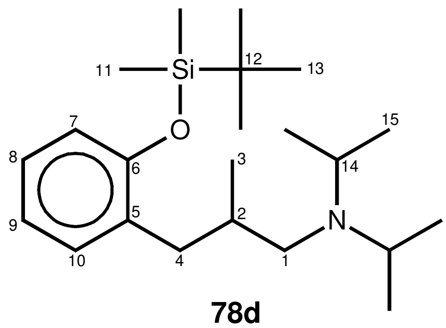


77d

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 3033 w, 2962 s, 2930 s, 2867 m, 1672 w, 1600 m, 1587 m, 1493 s, 1452 s, 1382 m, 1239 s, 1118 m, 1048 s, 1026 s, 751 s. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.22 (s, 6H, CH_3-11), 0.99 (d, 12H, ^{3}J = 6.8 Hz, CH_3-15), 1.01 (s, 9H, CH_3-13), 1.44-1.57 (4H, CH_2-2, CH_2-3), 2.39 (t, 2H, ^{3}J = 7.8 Hz, CH_2-1), 2.58 (t, 2H, ^{3}J = 7.8 Hz, CH_2-4), 3.00 (sept, 2H, ^{3}J = 6.8 Hz, CH-14), 6.76 (d, 1H, ^{3}J = 8.0 Hz, CH-7), 6.85 (t, 1H, ^{3}J = 8.3 Hz, CH-9), 7.05 (m, 1H, CH-10), 7.11 (m, 1H, CH-8). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = -4.2 (CH_3, C-11), 18.2 (Cq, C-12), 20.5 (CH_3, C-15), 25.8 (CH_3, C-13), 28.0 (CH_2, C-3), 30.6 (CH_2, C-2), 33.8 (CH_2, C-4), 45.4 (CH_2, C-1), 48.7 (CH, C-14), 118.2 (CH, C-7), 120.9 (CH, C-9), 126.5 (CH, C-10), 130.0 (CH, C-8), 131.1 (Cq, C-5), 153.4 (Cq, C-6).

Spektroskopische Daten: **{3-[2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-phenyl]-2-methyl-propyl}-diisopropylamin (78d)**

$C_{22}H_{41}NOSi$ (363.66 g/mol)



78d

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.23 (s, 6H, CH_3-11), 0.95 (d, 3H, ^{3}J = 6.8 Hz, CH_3-3), 0.99 (d, 12H, ^{3}J = 6.8 Hz, CH_3-15), 1.01 (s, 9H, CH_3-13), 1.95 (m, 1H, CH-2), 2.49 (dd, 1H, ^{2}J = 13.3, ^{3}J = 7.0 Hz, C*H*H-1), 2.65 (dd, 1H, ^{2}J = 13.3, ^{3}J = 7.8 Hz, C*H*H-1), 3.00 (sept, 2H, ^{3}J = 6.8 Hz, CH-14), 3.38 (dd, 1H, 10.8, ^{3}J = 5.5 Hz, C*H*H-4), 3.45 (dd, 1H, ^{2}J = 10.8, ^{3}J = 5.3 Hz, C*H*H-4), 6.79 (d, 1H, ^{3}J = 8.6 Hz, CH-7), 6.87 (t, 1H, ^{3}J = 7.8 Hz, CH-9), 7.03 (m, 1H, CH-10), 7.10 (m, 1H, CH-8). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = -4.1 (CH_3, C-11), 17.0 (CH_3, C-3), 18.2 (Cq, C-12), 20.5 (CH_3, C-15), 25.8 (CH_3, C-13), 33.3 (CH, C-2), 35.8 (CH_2, C-4), 48.7 (CH, C-14), 51.5 (CH_2, C-1), 118.7 (CH, C-7), 121.1 (CH, C-9), 126.9 (CH, C-10), 131.2 (CH, C-8), 133.4 (Cq, C-5), 153.6 (Cq, C-6).

4.9.3 Untersuchungen zur Debenzylierung der Hydroformylierungs- und Hydroaminomethylierungsprodukte

V 81-V 85 Hydroformylierung von 1-Allyl-2-benzyloxybenzol (66a) in Gegenwart von Hydrierkatalysatoren

Ansatz: 673 mg (3.0 mmol) 1-Allyl-2-benzyloxybenzol (**66a**)
10 ml abs. Dichlormethan

Durchführung: analog **AAV 3**: 90 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:6); (s. Tabelle 32)

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt wird direkt gaschromatographisch untersucht. Als Hydroformylierungsprodukte werden nur 4-(2-Benzyloxyphenyl)-butanal (**73a**) und 3-(2-Benzyloxyphenyl)-2-methylpropanal (**74a**) beobachtet. Die spektroskopischen Daten sind bei Versuch V 56 aufgeführt.

Tabelle 32: Hydroformylierung von 66a unter reduktiven Bedingungen

Vers.	Katalysator[1]	ϑ [°C]	t [h]	GC-Anteile [%] **66a**	**73a**	**74a**
V 81	**11** + 11 PTSA	120	65	---	13	73
V 82	**11** + $[IrCl(cod)]_2$	120	20	48	24	27
V 83	**12** + 9 Pd-C	80	90	---	48	51
V 84	Pd-C	80	20	100	---	---
V 85	Pd (Pulver)	80	65	92	3	4

[1] 16 µmol $[RhCl(cod)]_2$ (11) bzw. 31 µmol $Rh(acac)(CO)_2$ bzw. 110 µmol Pd-Kat.

V 86-V 87 Hydroaminomethylierung von 1-Allyl-2-benzyloxybenzol in Gegenwart von Hydrierkatalysatoren

<u>Ansatz:</u>	673 mg	(3.0 mmol)	1-Allyl-2-benzyloxybenzol (**66a**)
	0.3 ml	(3.45 mmol)	Morpholin (**53**)
	8 mg	(16 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	150 mg	(1.4 mmol)	Pd-C (10 Gew.-%)
oder	10 mg	(15 µmol)	$[IrCl(cod)]_2$
	10 ml		abs. Dichlormethan

<u>Durchführung:</u> analog **AAV 1**: 80 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:5); 120 °C; 65 h (s. Tabelle 33)

<u>Aufarbeitung:</u> Das filtrierte Rohprodukt wird direkt gaschromatographisch untersucht. Die spektroskopischen Daten sind bei den Versuchen V 56 und V 66 aufgeführt.

Tabelle 33: Hydroaminomethylierung von 66a unter reduktiven Bedingungen

Vers.	Cokatalysator	GC-Anteile [%]			
		73a	**74a**	**75a**	**76a**
V 86	Pd-C	4	1	40	54
V 87	$[IrCl(cod)]_2$	5	2	37	44

V 88-V 90 Debenzylierung der 2-Benzyloxyphenylbutanale

AAV 4: Heterogenkatalysierte Hydrierung bei Raumtemperatur

Die Ausgangsverbindung sowie die angegebene Menge an Palladium auf Aktivkohle werden in 50 ml des bei den jeweiligen Versuchen angegebenen Lösemittels suspendiert. Nach Entgasung der Suspension wird drei Tage bei Raumtemperatur in einer Wasserstoff-Atmosphäre (ca. 1.5 bar) gerührt.

Anschließend wird der Katalysator abgesaugt. Wurde konz. Salzsäure zugesetzt, so wird das Filtrat mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und mit MTBE extrahiert, ansonsten wird das Lösemittel direkt am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Ansatz: 250 mg (0.98 mmol) 4-(2-Benzyloxyphenyl)-butanal (**73a**)/3-(2-Benzyloxyphenyl)-2-methylpropanal (**74a**) (1:1 Gemisch)

200 mg Pd-C (10 Gew.-%)

Durchführung: analog **AAV 4**: (s. Tabelle 34)

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt wird direkt gaschromatographisch untersucht.

Tabelle 34: Debenzylierung der Aldehyde 73a und 74a

Vers.	Lösemittel	GC-Anteile [%]			
		73a	**74a**	**2**	**6**
V 88	Chloroform	49	51	---	---
V 89	Tetrahydrofuran	49	51	---	---
V 90	Ethylacetat	7	7	40	39

V 91 Debenzylierung der 2-Benzyloxyphenylbutanale in Methanol

Ansatz: 400 mg (1.6 mmol) 4-(2-Benzyloxyphenyl)-butanal (**73a**)/3-(2-Benzyloxyphenyl)-2-methylpropanal (**74a**) (1:1 Gemisch)

300 mg Pd-C (10 Gew.-%)

50 ml Methanol

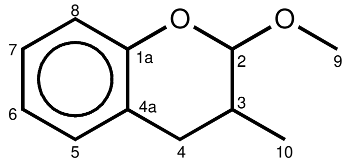
Durchführung: analog **AAV 4**

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (293 mg) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 45 % 2-Methoxy-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]oxepin (**84**) und zu 44 % 2-Methoxy-3-methylchroman (**85**) als ein 1:1.75 Diastereomerengemisch. Die spektroskopischen Daten von **84** entsprechen denen in der Literatur.[34a]

Spektroskopische Daten: **2-Methoxy-3-methylchroman (85)**

$C_{11}H_{14}O_2$ (178.23 g/mol)

Hauptdiastereomer:



85

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.09 (d, 3H, ^3J = 6.8 Hz, CH_3-10), 2.11 (m, 1H, CH-3), 2.57 (dd, 1H, ^2J =15.8, ^3J = 6.0 Hz, C*H*H-4), 3.05 (dd, 1H, ^2J = 15.8, ^3J = 6.5 Hz, C*H*H-4), 3.46 (s, 3H, CH_3-9), 4.90 (d, 1H, ^3J = 2.3 Hz, CH-2), 6.77-6.89 (2H, CH-6, CH-8), 7.01-7.12 (2H, CH-5, CH-7). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 16.2 (CH_3, C-10), 28.4 (CH_2, C-4), 31.1 (CH, C-3), 55.9 (CH_3, C-9), 101.3 (CH, C-2), 116.8 (CH, C-8), 120.7 (CH, C-6), 122.8 (Cq, C-4a), 127.2 (CH, C-7), 129.2 (CH, C-5), 151.4 (Cq, C-1a).

Nebendiastereomer:

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.00 (d, 3H, ^3J = 7.3 Hz, CH_3-10), 2.11 (m, 1H, CH-3), 2.38 (dd, 1H, ^2J = 15.8, ^3J = 3.8 Hz, C*H*H-4), 2.57 (dd, 1H, ^2J =15.8, ^3J = 6.0 Hz, C*H*H-4), 3.50 (s, 3H, CH_3-9), 4.78 (d, 1H, ^3J = 3.2 Hz, CH-2), 6.77-6.89 (2H, CH-6, CH-8), 7.01-7.12 (2H, CH-5, CH-7). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 16.1 (CH_3, C-10), 28.1 (CH_2, C-4), 31.0 (CH, C-3), 55.7 (CH_3, C-9), 102.6 (CH, C-2), 116.7 (CH, C-8), 120.9 (CH, C-6), 121.3 (Cq, C-4a), 127.2 (CH, C-7), 129.7 (CH, C-5), 151.3 (Cq, C-1a).

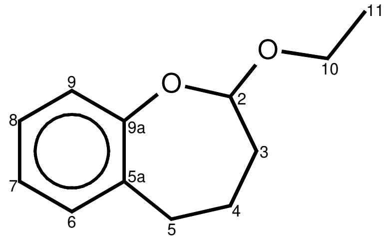
V 92 Debenzylierung von 4-(2-Benzyloxyphenyl)-butanal (73a) in Ethanol

Ansatz:	509 mg (2.0 mmol)	4-(2-Benzyloxyphenyl)-butanal (**73a**) (aus V 63)
	300 mg	Pd-C (10 Gew.-%)
	50 ml	Ethanol

Durchführung: analog **AAV 4**

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (375 mg) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 83 % 2-Ethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*b*]oxepin (**86**) sowie in Spuren 3-Methylchroman-2-ol (**6**) und 4-(2-Hydroxy-phenyl)-butanal (**2**).

Spektroskopische Daten: **2-Ethoxy-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]oxepin (86)**



86

$C_{12}H_{16}O_2$ (192.26 g/mol)
IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 2933 s, 2870 m, 1714 m, 1593 m, 1504 m, 1489 s, 1456 s, 1376 m, 1353 m, 1261 m, 1233 s, 1215 s, 1177 m, 1124 s, 1108 s, 1058 s, 1042 s, 933 m, 754 s. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H, ^3J = 7.0 Hz, CH_3-11), 1.48-2.00 (4H, CH_2-3, CH_2-4), 2.70 (td, 1H, ^2J = 2.2, ^3J = 7.0 Hz, C*H*H-5), 2.82 (td, 1H, ^2J = 2.2, ^3J = 13.8 Hz, C*H*H-5), 3.60 (dq, 1H, ^2J = 9.3, ^3J = 7.0 Hz, C*H*H-10), 4.12 (dq, 1H, ^2J = 9.3, ^3J = 7.0 Hz, C*H*H-10), 4.60 (dd, 1H, ^3J = 1.8, 8.1 Hz, CH-2), 6.80 (m, 1H, CH-9), 6.98-7.18 (3H, Ar-H). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 14.9 (CH_3, C-11), 23.4 (CH_2, C-4), 32.9 (CH_2, C-3), 36.7 (CH_2, C-5), 61.2 (CH_2, C-10), 105.3 (CH, C-2), 121.5 (CH, C-9), 124.0 (CH, C-7), 127.4 (CH, C-8), 129.9 (CH, C-6), 136.5 (Cq, C-5a), 154.9 (Cq, C-9a).

V 93 Debenzylierung der N-(2-Benzyloxyphenyl)-butylmorpholine

Ansatz:	950 mg (2.92 mmol)	4-[4-(2-Benzyloxyphenyl)-butyl]-morpholin (**75a**)/ 4-[3-(2-Benzyloxyphenyl)-2-methyl-propyl]-morpholin (**76a**) (1.6:1 Gemisch; s. V 66)
	200 mg	Pd-C (10 Gew.-%)
	50 ml	Ethanol

Durchführung: analog **AAV 4**

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (681 mg) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 60 % 2-(4-Morpholin-4-ylbutyl)-phenol (**54**) und zu 35 % 2-(2-Methyl-3-morpholin-4-ylpropyl)-phenol (**55**). Die spektroskopischen Daten dieser Produkte sind beim Versuch V 37 aufgeführt.

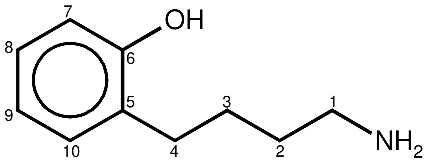
V 94 Synthese von 2-(4-Aminobutyl)-phenol (52) und 2-(3-Amino-2-methylpropyl)-phenol (88)

Ansatz:	900 mg (2.60 mmol)	Benzyl-[4-(2-benzyloxyphenyl)-butyl]-amin (**77c**) / Benzyl-[3-(2-benzyloxyphenyl)-2-methylpropyl]-amin (**78c**) (1.3:1 Gemisch; s. V 79)
	200 mg	Pd-C (10 Gew.-%)
	50 ml	Ethanol

Durchführung: analog **AAV 4**

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (435 mg) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 52 % 2-(4-Aminobutyl)-phenol (**52**) und zu 42 % 2-(3-Amino-2-methylpropyl)-phenol (**88**).

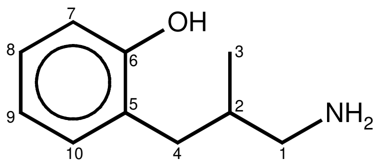
Spektroskopische Daten: **2-(4-Aminobutyl)-phenol (52)**



52

$C_{10}H_{15}NO$ (165.24 g/mol)
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.39-1.60 (4H, CH_2-2, CH_2-3), 2.28- 2.54 (4H, CH_2-1, CH_2-4), 5.29 (s, 1H, OH), 6.70-6.82 (m, 1H, CH-7), 6.93-7.33 (3H, CH-8, CH-9, CH-10). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 27.0 (CH_2, C-3), 29.9 (CH_2, C-2), 34.6 (CH_2, C-4), 47.7 (CH_2, C-1), 110.2 (CH, C-7), 120.3 (CH, C-9), 126.9 (CH, C-8), 129.7 (CH, C-10), 141.7 (Cq, C-5), 157.3 (Cq, C-6).

Spektroskopische Daten: **2-(3-Amino-2-methylpropyl)-phenol (88)**



88

$C_{10}H_{15}NO$ (165.24 g/mol)
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.82 (d, 3H, ^3J = 6.8 Hz, CH_3-3), 1.75 (m, 1H, CH-2), 2.20-2.63 (4H, CH_2-1, CH_2-4), 4.95 (s, 1H, OH), 6.68-6.82 (2H, CH-7, CH-9), 7.01-7.24 (2H, CH-8, CH-10). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 18.4 (CH_3, C-3), 36.8 (CH_2, C-4), 36.8 (CH, C-2), 58.1 (CH_2, C-1), 110.2 (CH, C-7), 120.2 (CH, C-9), 128.0 (CH, C-10), 128.9 (CH, C-8), 140.0 (Cq, C-5), 157.5 (Cq, C-6).

4.10 Hydroaminomethylierung arylsubstituierter Allylalkohole

4.10.1 Darstellung und Umsetzung von *o*-Hydroxyphenyl-substituierten Allylalkoholen

V 95 Darstellung von 2-(1-Hydroxyallyl)-phenol (89)

Nach einer Vorschrift von Jackson *et al.*[30] wird eine Lösung von 4.10 g (34 mmol) Salicylaldehyd (**107a**) in 100 ml abs. THF zu 50 ml (84 mmol) einer 15-proz. Lösung von Vinylmagnesiumchlorid in Tetahydrofuran getropft. Es wird zwei Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 200 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert. Die organische Phase wird abdekantiert, die wässrige Phase wird viermal mit jeweils 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Man erhält 4.89 g (32.6 mmol; 97 %) 2-(1-Hydroxyallyl)-phenol (**89**). Die spektroskopischen Daten entsprechen denen in der Literatur[30].

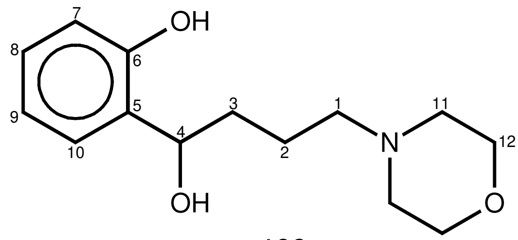
V 96 Hydroaminomethylierung von 2-(1-Hydroxyallyl)-phenol (89)

Ansatz:	450 mg	(3.0 mmol)	2-(1-Hydroxyallyl)-phenol (**89**)
	0.3 ml	(3.5 mmol)	Morpholin (**53**)
	8 mg	(16 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C, 65 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (720 mg) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 22 % 2-(1-Hydroxypropyl)-phenol (**110**) und zu 29 % 2-(1-Hydroxy-4-morpholin-4-ylbutyl)-phenol (**109**).
Die spektroskopischen Daten des Diols **110** entsprechen den Literaturwerten[178].

Spektroskopische Daten: **2-(1-Hydroxy-4-morpholin-4-ylbutyl)-phenol (109)**



109

$C_{14}H_{21}NO_3$ (251.33 g/mol)
IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 3246 br, 2960 s, 2855 s, 1589 m, 1489 m, 1456 s, 1256 s, 1118 vs, 1070 m, 1005 m, 865 m, 757 s, 736 s. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.51 (sext*, 2H, ^3J = 7.5 Hz, CH_2-2), 1.82 (m, 2H, CH_2-3), 2.31 (t, 4H, ^3J = 4.8 Hz, CH_2-11), 2.67 (m, 2H, CH_2-1), 3.65 (t, 4H, ^3J = 4.8 Hz, CH_2-12), 4.81 (dd, 1H, ^3J = 3.2, 8.5 Hz, CH-4), 5.29 (s, 1H, C6-OH), 6.76 (m, 1H, CH-7), 6.91 (td, 1H, ^3J = 7.5, ^4J = 1.2 Hz, CH-9), 7.09-7.20 (2H, CH-8, CH-10). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 23.6 (CH_2, C-2), 38.4 (CH_2, C-3), 52.7 (CH_2, C-11), 58.8 (CH_2, C-1), 66.7 (CH_2, C-12), 75.4 (CH, C-4), 116.8 (CH, C-7), 119.1 (CH, C-9), 124.1 (Cq, C-5), 126.6 (CH, C-8), 128.0 (CH, C-10), 156.2 (Cq, C-6).

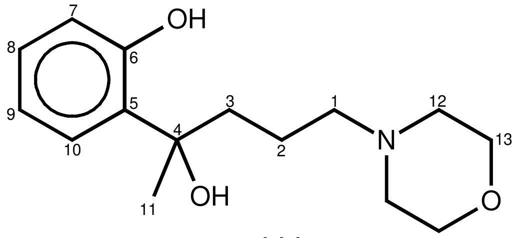
V 97 Hydroaminomethylierung von 2-(1-Hydroxy-1-methylallyl)-phenol (108)

Ansatz:	411 mg	(2.5 mmol)	2-(1-Hydroxy-1-methylallyl)-phenol (**108**)
	0.25 ml	(2.9 mmol)	Morpholin (**53**)
	6 mg	(12 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C, 65 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 80 % 2-(1-Hydroxy-1-methyl-4-morpholin-4-ylbutyl)-phenol (**111**).

Spektroskopische Daten: **2-(1-Hydroxy-1-methyl-4-morpholin-4-yl-butyl)-phenol (111)**



111

$C_{15}H_{23}NO_3$ (265.36 g/mol)

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 3246 br m, 2960 s, 2856 s, 1583 m, 1488 s, 1453 s, 1373 m, 1245 s, 1117 vs, 1070 m, 1007 m, 862 m, 755 s. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.51 (s, 3H, CH_3-11), 1.65 (m, 1H, C*H*H-3), 1.82 (m, 2H, CH_2-2), 2.01 (m, 1H, C*H*H-3), 2.32 (br s*, 4H, CH_2-12), 2.85 (t, 2H, ^3J = 4,8 Hz, CH_2-1), 3.67 (m, 4H, CH_2-13), 4.73 (s, 1H, C4-OH), 5.56 (s, 1H, Ar-OH), 6.73-6.98 (2H, CH-7, CH-9), 7.05-7.28 (2H, CH-8, CH-10). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 21.0 (CH_2, C-2), 31.8 (CH_3, C-11), 41.7 (CH_2, C-3), 53.9 (CH_2, C-1), 59.2 (CH_2, C-12), 66.1 (CH_2, C-13), 76.4 (Cq, C-4), 117.7 (CH, C-7), 118.9 (CH, C-9), 126.3 (CH, C-8), 128.3 (CH, C-10), 129.8 (Cq, C-5), 157.4 (Cq, C-6).

4.10.2 Darstellung der 1,1-Diarylallylalkohole

V 98 Darstellung von 1,1-Diphenylprop-2-en-1-ol (94a)[140]

Zu einer Lösung von 3.62 g (20 mmol) Benzophenon (**112a**) in 25 ml abs. Tetrahydrofuran werden 25 ml (40 mmol) einer 15-proz. Lösung von Vinylmagnesiumchlorid in Tetahydrofuran getropft. Das Gemisch wird drei Stunden unter Rückfluss und danach über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit 25 g Eis hydrolysiert und der Niederschlag mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung aufgelöst. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird viermal mit jeweils 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösemittel werden am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhält 3.77 g (18 mmol; 90 %) 1,1-Diphenyl-prop-2-en-1-ol (**94a**). Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur[140] überein.

V 99 Darstellung von 1,1-Bis(*p*-fluorphenyl)-prop-2-en-1-ol (94b)[129]

Zu einer Lösung von 3.27 g (15 mmol) *p*,*p*'-Difluorbenzophenon (**112b**) in 20 ml abs. Tetrahydrofuran werden 19 ml (30 mmol) einer 15-proz. Lösung von Vinylmagnesiumchlorid in Tetahydrofuran getropft. Es wird zuerst drei Stunden unter Rückfluss und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 20 g Eis hydrolysiert und der Niederschlag wird mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung gelöst. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase wird viermal mit jeweils 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Man erhält 3.35 g (13.6 mmol; 91 %) 1,1-Bis(*p*-fluorphenyl)-prop-2-en-1-ol (**94b**) als gelbes Öl. Die spektroskopischen Daten entsprechen denen in der Literatur[129].

4.10.3 Hydroaminomethylierung von 1,1-Diphenylprop-2-en-1-ol

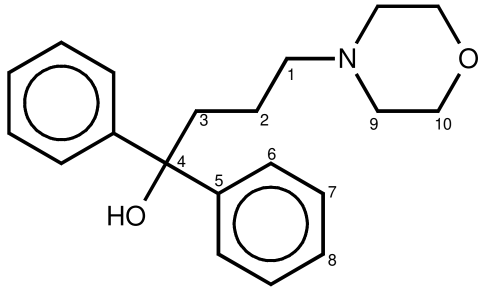
V 100 Umsetzung mit Morpholin (113a)

<u>Ansatz:</u>	421 mg	(2.0 mmol)	1,1-Diphenylprop-2-en-1-ol (**94a**)
	0.2 ml	(2.3 mmol)	Morpholin (**113a**)
	6 mg	(12 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

<u>Durchführung:</u> analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C, 65 h

<u>Aufarbeitung:</u> Nach säulenchromatographischer Filtrierung erhält man 730 mg eines Feststoffes. Durch Umkristallisation aus Ethanol erhält man 620 mg (2.0 mmol; 100 %) 4-Morpholin-4-yl-1,1-diphenylbutan-1-ol (**114a**)[179].

Spektroskopische Daten: **4-Morpholin-4-yl-1,1-diphenylbutan-1-ol (114a)**



114a

$C_{20}H_{25}NO_2$ (311.43 g/mol)
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.63 (quint, 2H, ^3J = 5.5 Hz, CH_2-2), 2.27 (br s*, 4H, CH_2-9), 2.39 (dd, 2H, ^3J = 5.5, 5.5 Hz, CH_2-3), 2.48 (dd, 2H, ^3J = 5.5, 5.5 Hz, CH_2-1), 3.70 (t, 4H, ^3J = 4.8 Hz, CH_2-10), 7.16 (m, 2H, CH-8), 7.27 (m, 4H, CH-7), 7.49 (d, 4H, ^3J = 7.3 Hz, CH-6), 8.15 (s, 1H, OH). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 21.1 (CH_2, C-2), 42.5 (CH_2, C-3), 53.1 (CH_2, C-9), 59.5 (CH_2, C-1), 66.3 (CH_2, C-10), 76.6 (Cq, C-4), 126.1 (CH, C-6), 126.2 (CH, C-8), 127.9 (CH, C-7), 148.1 (Cq, C-5).

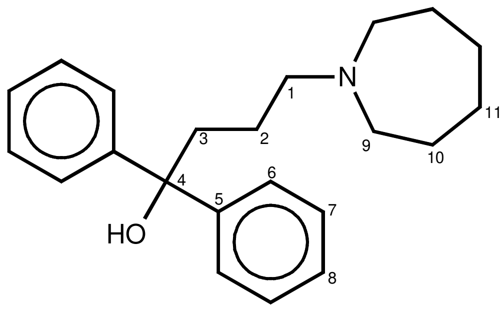
V 101 Umsetzung mit Hexamethylenimin (113b)

Ansatz:	315 mg	(1.5 mmol)	1,1-Diphenylprop-2-en-1-ol (**94a**)
	0.23 ml	(2.0 mmol)	Hexamethylenimin (**113b**)
	6 mg	(12 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C, 65 h

Aufarbeitung: Man erhält 482 mg (1.5 mmol; 99 %) 4-Azepan-1-yl-1,1-diphenylbutan-1-ol (**114b**).

Spektroskopische Daten: 4-Azepan-1-yl-1,1-diphenylbutan-1-ol **(114b)**



114b

$C_{22}H_{29}NO$ (323.47 g/mol)
MS (ESI): m/z (%) = 324 (100, M^++1). **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.54-1.75 (12H, CH_2-2, CH_2-10, CH_2-11, C*H*H-9), 2.42-2.48 (6H, CH_2-1, CH_2-3, C*H*H-9), 7.15 (t, 2H, ^3J = 7.3 Hz, CH-8), 7.26 (m, 4H, CH-7), 7.50 (d, 4H, ^3J = 8.5 Hz, CH-6). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ

[ppm] = 22.9 (CH_2, C-2), 26.4 (CH_2, C-11), 26.7 (CH_2, C-10), 42.7 (CH_2, C-3), 55.7 (CH_2, C-9), 59.1 (CH_2, C-1), 76.4 (Cq, C-4), 126.0 (CH, C-8), 126.2 (CH, C-6), 127.7 (CH, C-7), 148.6 (Cq, C-5).

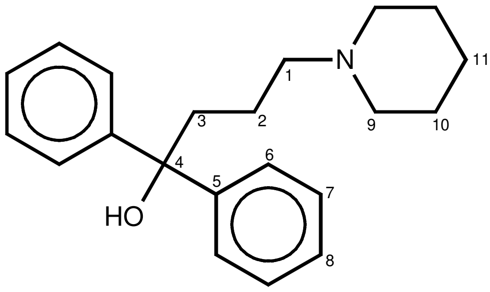
V 102 Umsetzung mit Piperidin (113c)

Ansatz:	315 mg	(1.5 mmol)	1,1-Diphenylprop-2-en-1-ol (**94a**)
	0.2 ml	(2.0 mmol)	Piperidin (**113c**)
	6 mg	(12 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C, 65 h

Aufarbeitung: Man erhält 460 mg (1.5 mmol; 99 %) 1,1-Diphenyl-4-piperidin-1-yl-butan-1-ol (Difenidol, **100**)[180] als weissen Feststoff.

Spektroskopische Daten: **1,1-Diphenyl-4-piperidin-1-yl-butan-1-ol (100)**



100

$C_{21}H_{27}NO$ (309.45 g/mol)
MS (ESI): m/z (%) = 310 (100, M^++1). **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.43-1.62 (8H, CH_2-2, CH_2-10, CH_2-11), 2.22 (br s*, 4H, CH_2-9), 2.31 (dd, 2H, ^3J = 5.5, 5.5 Hz, CH_2-3), 2.47 (dd, 2H, ^3J = 5.5, 5.5 Hz, CH_2-1), 7.13-7.38 (6H, CH-7, CH-8), 7.50 (dd, 4H, ^3J = 8.6, ^4J = 1.3 Hz, CH-6), 7.96 (s, 1H, OH). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 21.7 (CH_2, C-2), 24.1 (CH_2, C-11), 25.2 (CH_2, C-10), 42.7 (CH_2, C-3), 54.1 (CH_2, C-9), 59.8 (CH_2, C-1), 76.4 (Cq, C-4), 126.0 (CH, C-8), 126.2 (CH, C-6), 127.8 (CH, C-7), 148.5 (Cq, C-5).

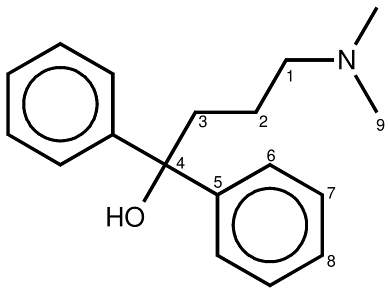
V 103 Umsetzung mit Dimethylamin (113d)

Ansatz:	430 mg	(2.0 mmol)	1,1-Diphenylprop-2-en-1-ol (**94a**)
	1 ml	(5.0 mmol)	Dimethylamin (**113d**) in Ethanol (c = 5 mol/l)
	6 mg	(12 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C, 45 h

Aufarbeitung: Man erhält 550 mg (2.0 mmol; 100 %) 4-Dimethylamino-1,1-diphenylbutan-1-ol (**114d**).[136]

Spektroskopische Daten: **4-Dimethylamino-1,1-diphenylbutan-1-ol (114d)**



114d

$C_{18}H_{23}NO$ (269.38 g/mol)

Schmelzpunkt: 102 °C. **MS** (ESI): m/z (%) = 270 (100, M^++1). **IR** (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 3423 w, 3058 m, 2954 m, 2942 s, 2785 m, 2638 m, 1658 m, 1597 m, 1487 s, 1447 s, 1252 m, 1179 m, 1065 m, 1017 s, 777 s, 744 s, 707 vs. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.56 (quint, 2H, ^3J = 5.8 Hz, CH_2-2), 2.09 (s, 6H, CH_3-9), 2.32 (dd, 2H, ^3J = 5.8, 5.8 Hz, CH_2-3), 2.48 (dd, 2H, ^3J = 5.8, 5.8 Hz, CH_2-1), 5.81 (s, 1H, OH), 7.13-7.38 (6H, CH-7, CH-8), 7.49 (d, 4H, ^3J = 7.8 Hz, CH-6). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 22.5 (CH_2, C-2), 42.2 (CH_2, C-3), 44.7 (CH_3, C-9), 59.9 (CH_2, C-1), 76.2 (Cq, C-4), 126.0 (CH, C-6), 126.1 (CH, C-8), 127.8 (CH, C-7), 128.4 (Cq, C-5).

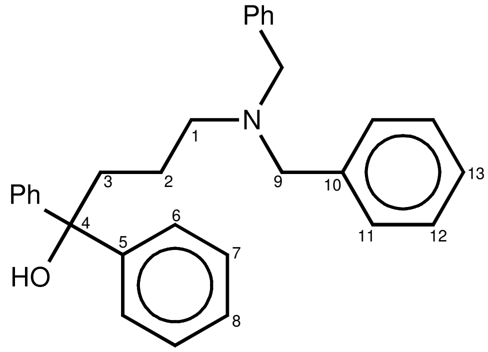
V 104 Umsetzung mit Dibenzylamin (113e)

Ansatz:	315 mg	(1.5 mmol)	1,1-Diphenylprop-2-en-1-ol (**94a**)
	0.38 ml	(2.0 mmol)	Dibenzylamin (**113e**)
	6 mg	(12 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C, 65 h

Aufarbeitung: Man erhält 630 mg (1.5 mmol; 100 %) 4-Dibenzylamino-1,1-diphenylbutan-1-ol (**114e**) als gelblichen Feststoff.

Spektroskopische Daten: **4-Dibenzylamino-1,1-diphenylbutan-1-ol (114e)**



114e

Schmelzpunkt: 90 °C. **Elementaranalyse** berechnet für $C_{30}H_{31}NO$ (421.57 g/mol): C: 85.5 %, H: 7.4 %, N: 3.8 %; gefunden: C: 84.9 %, H: 7.5 %, N: 3.8 %. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 421 (10, M^+), 287 (8), 210 (100), 196 (9), 183 (12), 161 (3), 148 (7), 118 (3), 105 (20), 91 (87), 77 (8). **IR** (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 3435 m, 3060 s, 3028 s, 2936 s, 2817 s, 1599 m, 1495 s, 1450 s, 1383 m, 1376 m, 1247 m, 1168 m, 1103 m, 1055 s, 1027 s, 990 s, 734 vs, 698 vs. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.60 (quint, 2H, ^3J = 6.3 Hz, CH_2-2), 2.25 (t, 2H, ^3J = 6.3 Hz, CH_2-3), 2.42 (t, 2H, ^3J = 6.3 Hz, CH_2-1), 3.48 (s, 4H, CH_2-9), 7.15-7.44 (20H, Ph-H). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 21.6 (CH_2, C-2), 41.4 (CH_2, C-3), 53.1 (CH_2, C-1), 58.0 (CH_2, C-9), 77.3 (Cq, C-4), 126.3 (CH, C-6), 126.9 (CH, C-13), 127.1 (CH, C-8), 127.9 (CH, C-7), 128.4 (CH, C-12), 129.6 (CH, C-11), 40.2 (Cq, C-10), 147.9 (Cq, C-5).

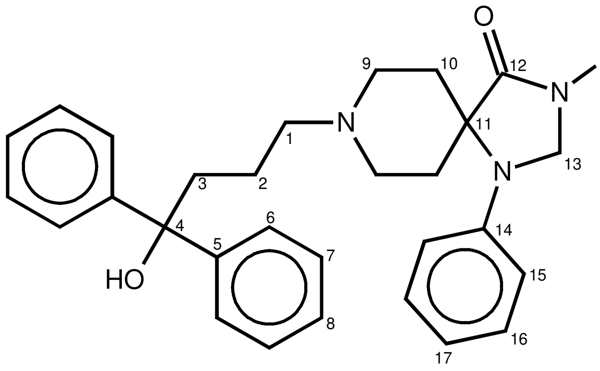
V 105 Umsetzung mit 1-Phenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-on (113f)

Ansatz:	315 mg	(1.5 mmol)	1,1-Diphenylprop-2-en-1-ol (**94a**)
	382 mg	(1.7 mmol)	1-Phenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-on (**113f**)
	6 mg	(12 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C, 65 h

Aufarbeitung: Man erhält 680 mg (1.5 mmol; 100 %) 8-(4-Hydroxy-4,4-diphenylbutyl)-1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-on (**114f**) als weissen Feststoff.

Spektroskopische Daten: **8-(4-Hydroxy-4,4-diphenyl-buyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-on (114f)**



114f

$C_{29}H_{33}N_3O_2$ (455.59 g/mol)
Schmelzpunkt: 80 °C. **MS** (ESI): m/z (%) = 456 (100, M^+). **IR** (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 3391 m, 3204 m, 3958 m, 2926 m, 2848 m, 1705 s, 1600 s, 1502 s, 1371 s, 1308 m, 1264 m, 1189 m, 748 s, 698 s. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.60-1.77 (4H, CH_2-2, C*H*H-10), 2.48 (dd, 2H, ^3J = 5.2, 5.1 Hz, CH_2-3), 2.54 (dd, 2H, ^3J = 5.2, 5.3 Hz, CH_2-1), 2.64-2.91 (6H, CH_2-9, C*H*H-10), 3.70 (s, 1H, OH), 4.72 (s, 2H, CH_2-13), 6.87-7.60 (15 H, Ph-H), 9.05 (s, 1H, NH). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 22.1 (CH_2, C-2), 28.3 (CH_2, C-10), 42.4 (CH_2, C-3), 49.3 (CH_2, C-9), 58.8 (Cq, C-11), 58.9 (CH_2, C-1 oder C-13), 59.2 (CH_2, C-1 oder C-13), 76.2 (Cq, C-4), 114.3 (CH, C-15), 118.5 (CH, C-17), 125.9 (CH, C-6), 126.0 (CH, C-8), 127.9 (CH, C-7), 129.4 (CH, C-16), 142.9 (Cq, C-14), 148.8 (Cq, C-5), 177.9 (Cq, C-12).

4.10.4 Hydroaminomethylierung von 1,1-Bis(*p*-fluorphenyl)-prop-2-en-1-ol

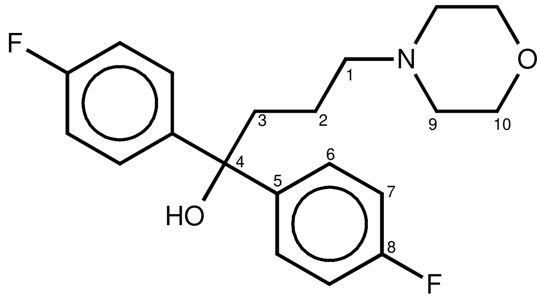
V 106 Umsetzung mit Morpholin (113a)

Ansatz:	407 mg	(1.7 mmol)	1,1-Bis(*p*-fluorphenyl)-prop-2-en-1-ol (**94b**)
	0.15 ml	(1.7 mmol)	Morpholin (**113a**)
	6 mg	(12 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C, 45 h

Aufarbeitung: Man erhält 585 mg (1.7 mmol; 99 %) 1,1-Bis-(*p*-fluorphenyl)-4-morpholin-4-ylbutan-1-ol (**114g**).

Spektroskopische Daten: **1,1-Bis-(*p*-fluorphenyl)-4-morpholin-4-ylbutan-1-ol (114g)**



114g

$C_{20}H_{23}F_2NO_2$ (347.40 g/mol)
MS (ESI): m/z (%) = 348 (100, M^{+}+1). **IR** (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 3410 m, 3068 m, 2956 s, 2921 s, 2856 s, 2818 s, 1662 m, 1601 s, 1506 vs, 1457 m, 1446 m, 1305 m, 1268 m, 1223 s, 1158 s, 1117 s, 1013 m, 837 s. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.62 (quint, 2H, ^{3}J = 5.5 Hz, CH_2-2), 2.29 (br s*, 4H, CH_2-9), 2.40 (dd, 2H, ^{3}J = 5.5, 5.5 Hz, CH_2-3), 2.43 (dd, 2H, ^{3}J = 5.5, 5.5 Hz, CH_2-1), 3.69 (t, 4H, ^{3}J = 4.8 Hz, CH_2-10), 6.97 (td, 4H, ^{3}J = 2.0, 8.8 Hz, CH-7), 7.43 (m, 4H, CH-6) . **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 21.1 (CH_2, C-2), 42.8 (CH_2, C-3), 53.0 (CH_2, C-9), 59.4 (CH_2, C-1), 66.2 (CH_2, C-10), 76.0 (Cq, C-4), 114.7 (CH, $J_{C,F}$ = 21 Hz, C-7), 127.7 (CH, $J_{C,F}$ = 8 Hz, C-6), 143.8 (Cq, $J_{C,F}$ = 3 Hz, C-5), 161.4 (Cq, $J_{C,F}$ = 243 Hz, C-8).

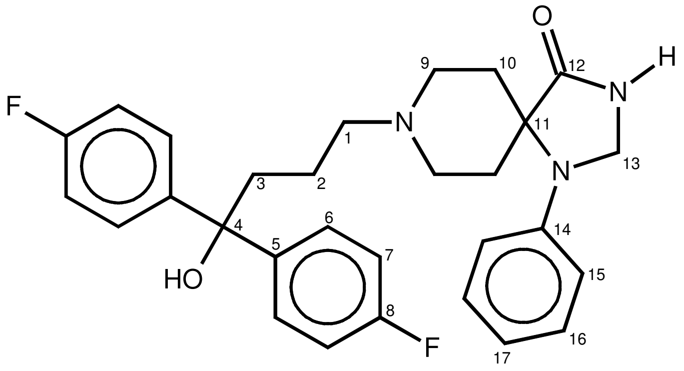
V 107 Umsetzung mit 1-Phenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-on (113f)

Ansatz:	369 mg	(1.5 mmol)	1,1-Bis(*p*-fluorphenyl)-prop-2-en-1-ol (**94b**)
	400 mg	(1.7 mmol)	1-Phenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-on (**113f**)
	6 mg	(12 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C, 65 h

Aufarbeitung: Nach säulenchromatographischer Filtration erhält man 700 mg eines Feststoffes. Durch Umkristallisation aus Ethanol erhält man 655 mg (1.3 mmol; 89 %) 8-(4,4-Bis-(*p*-fluorphenyl)-4-hydroxybutyl)-1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-on (**114h**) als weissen Feststoff.

Spektroskopische Daten: **8-(4,4-Bis-(*p*-fluorphenyl)-4-hydroxy-butyl)-1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-on (114h)**



114h

Schmelzpunkt: 203 °C. **Elementaranalyse** berechnet für $C_{29}H_{31}F_2N_3O_2$ (491.57 g/mol): C: 70.9 %, H: 6.4 %, N: 8.6 %; gefunden: C: 70.4 %, H: 6.6 %, N: 8.4 %. **MS** (ESI): m/z (%) = 492.2 (100, M^+). **IR** (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 3381 w, 3118 w, 3072 m, 2973 w, 2952 m, 2930m, 2857 m, 1707 vs, 1599 s, 1502 s, 1369 m, 1223 m, 1155 m, 822 m, 748 m, 558 m. **^{1}H-NMR** (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.63-1.69 (4H, CH_2-2, C*H*H-10), 2.48 (m, 4H, CH_2-1, CH_2-3), 2.65-2.85 (6H, C*H*H-10, CH_2-9), 3.71 (s, 1H, OH), 4.74 (s, 2H, CH_2-13), 6.88-7.06 (7H, Ar-H), 7.36-7.39 (3H, Ar-H), 7.50-7.52 (4H, Ar-H) . **^{13}C-NMR** (125 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 22.1 (CH_2, C-2), 28.3 (CH_2, C-10), 42.7 (CH_2, C-3), 49.3 (CH_2, C-9), 58.8 (CH_2, C-1 oder C-13), 58.8 (Cq, C-11), 59.2 (CH_2, C-1 oder C-13), 75.6 (Cq, C-4), 114.5 (CH, C-15),114.7 (CH, $J_{C,F}$ = 20 Hz, C-7), 118.7 (CH, C-17), 127.5 (CH, $J_{C,F}$ = 9 Hz, C-6), 129.4 (CH, C-16), 142.9 (Cq, C-14), 144.5 (Cq, C-5), 161.3 (Cq, $J_{C,F}$ = 233, C-8), 177.9 (Cq, C-12).

4.10.5 Defunktionalisierung der 1,1-Diaryl-4-aminobutanole

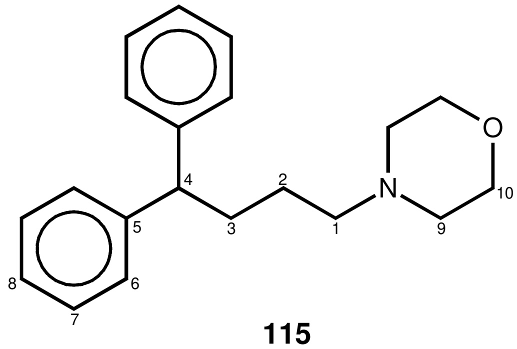
V 108 Umsetzung von 4-Morpholin-4-yl-1,1-diphenylbutan-1-ol (114a)

Ansatz:	65 mg	(0.21 mmol)	4-Morpholin-4-yl-1,1-diphenylbutan-1-ol (**114a**)
	200 mg		Pd-C (10 Gew.-%)
	50 ml		Ethanol
	1 ml		konz. Salzsäure

Durchführung: analog **AAV 4**

Aufarbeitung: analog **AAV 4**. Man erhält 60 mg (0.20 mmol; 97 %) 4-(4,4-Diphenyl-butyl)-morpholin (**115**).

<u>Spektroskopische Daten:</u> **4-(4,4-Diphenylbutyl)-morpholin (115)**



115

$C_{20}H_{25}NO$ (295.43 g/mol)
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.47 (quint, 2H, ^{3}J = 7.8 Hz, CH_2-2), 2.07 (q*, 2H, ^{3}J = 7.8 Hz, CH_2-3), 2.35-2.41 (6H, CH_2-1, CH_2-9), 3.69 (t, 4H, ^{3}J = 4.5 Hz, CH_2-10), 3.89 (t, 1H, ^{3}J = 7.8 Hz, CH-4), 7.14-7.29 (10H, Ph-H). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 24.9 (CH_2, C-2), 33.4 (CH_2, C-3), 51.3 (CH, C-4), 53.6 (CH_2, C-9), 58.8 (CH_2, C-1), 66.8 (CH_2, C-10), 126.1 (CH, C-8), 127.8 (CH, C-6), 128.4 (CH, C-7), 144.9 (Cq, C-5).

4.11 Darstellung und Umsetzung der *o*-Vinylphenole

4.11.1 Darstellung und Umsetzung von *o*-Vinylphenol

V 109 Darstellung von *o*-Vinylphenol (125)

Nach einer Vorschrift von Yamaguchi *et al.*[148a] wird zwei Stunden lang getrocknetes Acetylen in eine auf - 40 °C abgekühlte Lösung von 11.8 ml (100 mmol) Zinntetrachlorid und 23.8 ml (100 mmol) Tributylamin in 100 ml abs. Chlorbenzol geleitet. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 2.35 g (25 mmol) Phenol (**119**) werden in 10 ml abs. Chlorbenzol gelöst zugegeben. Das Gemisch wird zwei Stunden bei 60 °C gerührt. Nach Zugabe von 24 g (600 mmol) Natriumhydroxid gelöst in 100 ml Wasser wird eine weitere Stunde unter Rückfluss gerührt.
Das Gemisch wird auf eine Mischung aus 100 ml einmolarer Salzsäure und 100 ml MTBE gegossen und vorsichtig mit konz. Salzsäure neutralisiert. Der Feststoff wird durch eine mit Kieselgel gefüllte Glasfritte filtriert und das Filtrat viermal mit jeweils 100 ml MTBE extrahiert.

Zur Abtrennung von Nebenprodukten wird das Extrakt anschließend viermal mit jeweils 100 ml verd. Natronlauge (c = 1 mol/l) extrahiert. Die alkalische Phase wird angesäuert und mit MTBE extrahiert. Das Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingeengt und säulenchromatographisch an Kieselgel mit Toluol / MTBE (10:1) als Eluens aufgereinigt. Man erhält 1.31 g (10.9 mmol; 44 %) *o*-Vinylphenol (**125**). Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur[148].

V 110-V 112 Hydroformylierung von *o*-Vinylphenol

Ansatz:

	360 mg	(3.0 mmol)	*o*-Vinylphenol (**125**)
	6 mg	(12 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
oder	6 mg	(23 µmol)	$Rh(acac)(CO)_2$ (**12**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 1**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2) (s. Tabelle 35)

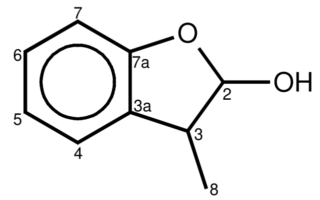
Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt wird direkt gaschromatographisch untersucht. Die spektroskopischen Daten von Chroman-2-ol (**126**) entsprechen denen in der Literatur[181]. Die Isolierung einer analytischen Probe von 3-Methyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-ol (**127**) gelingt durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Cyclohexan / MTBE (1:3) als Eluens.

Tabelle 35: Hydroformylierung von *o*-Vinylphenol (125)

Vers.	ϑ [°C]	t [h]	Kat.	GC-Anteile [%] **125**	**126**	**127**
V 110	120	20	**11**	---	44	33
V 111	80	65	**12**	---	33	63
V 112	60	65	**12**[1]	---	95	5

[1] + 78 mg (0.10 mmol) BIPHEPHOS

Spektroskopische Daten: **3-Methyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-ol (127)** als 1 : 3 Diastereomerengemisch


127

$C_9H_{10}O_2$ (150.18 g/mol)
GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 150 (42, M^+), 133 (15), 121 (100), 107 (17), 103 (26), 92 (20), 91 (27), 77 (36), 65 (13), 63 (12), 51 (20).

Hauptdiastereomer:
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.19 (d, 3H, ^3J = 7.3 Hz, CH_3-8), 3.12 (dq, 1H, ^3J = 2.3, 7.3 Hz, CH-3), 4.00 (s, 1H, OH), 5.50 (d, 1H, ^3J = 2.3 Hz, CH-2), 6.73-6.84 (2H, CH-5, CH-7), 7.06 (m, 2H, CH-4, CH-6). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 18.3 (CH_3, C-8), 44.4 (CH, C-3), 107.5 (CH, C-2), 109.8 (CH, C-7), 121.2 (CH, C-5), 124.1 (C-4), 128.0 (CH, C-6), 130.7 (Cq, C-3a), 156.9 (Cq, C-7a).

Nebendiastereomer:
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.27 (d, 3H, ^3J = 7.2 Hz, CH_3-8), 3.38 (m, 1H, CH-3), 3.73 (s, 1H, OH), 5.83 (d, 1H, ^3J = 6.3 Hz, CH-2), 6.80-6.91 (2H, CH-5, CH-7), 7.06 (m, 2H, CH-4, CH-6). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 11.3 (CH_3, C-8), 40.3 (CH, C-3), 102.4 (CH, C-2), 109.7 (CH, C-7), 120.8 (CH, C-5), 123.8 (C-4), 127.4 (CH, C-6), 129.3 (Cq, C-3a), 162.2 (Cq, C-7a).

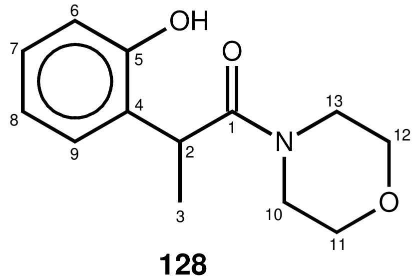
V 113 Versuch der Hydroaminomethylierung von *o*-Vinylphenol (125)

Ansatz:	300 mg	(2.5 mmol)	*o*-Vinylphenol (**125**)
	0.25 ml	(2.9 mmol)	Morpholin (**53**)
	6 mg	(23 µmol)	Rh(acac)$(CO)_2$ (**12**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 80 °C; 65 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt wird direkt NMR-spektrokopisch untersucht. Die erwarteten Amine sind nur in Spuren vorhanden. Das Öl wird in Dichlormethan aufgenommen. Nach einigen Tagen im Kühlschrank scheiden sich 130 mg (0.55 mmol; 22%) 4-[(2-Hydroxyphenyl)-propionyl]-morpholin (**128**) als farblose Kristalle ab.

Spektroskopische Daten: **4-[(2-Hydroxyphenyl)-propionyl]-morpholin (128)**



128

$C_{13}H_{17}NO_3$ (235.28 g/mol)
Schmelzpunkt: 146 °C. **MS** (ESI): m/z (%) = 236 (100, M^++1). **IR** (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 3186 br s, 2964 s, 2861 s, 1618 s, 1591 s, 1473 s, 1451 s, 1379 m, 1369 m,1277 s, 1253 s, 1243 s, 1112 s, 1066 m, 1030 m, 837 m, 756 m. **^{1}H-NMR** (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.54 (d, 3H, ^3J = 6.7 Hz, CH_3-3), 3.46-3.72 (8H, CH_2-10, CH_2-11, CH_2-12, CH_2-13), 4.03 (q, 1H, ^3J = 6.7 Hz, CH-2), 8.81 (t, 1H, ^3J = 7.8 Hz, CH-8), 6.91 (d, 1H, ^3J = 7.8 Hz, CH-6), 6.99 (d, 1H, ^3J = 7.8 Hz, CH-9), 7.15 (t, 1H, ^3J = 7.8 Hz, CH-7). **^{13}C-NMR** (120 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 17.4 (CH_3, C-3), 40.9 (CH, C-2), 42.7 (CH_2, C-13), 46.6 (CH_2, C-10), 66.5 (CH_2, C-12), 66.6 (CH_2, C-11), 118.3 (CH, C-6), 120.2 (CH, C-8), 125.4 (Cq, C-2), 128.9 (CH, C-7), 129.7 (CH, C-9), 155.8 (Cq, C-5), 174.9 (Cq, C-1).

4.11.2 Darstellung der geschützten *o*-Vinylphenole

V 114 Synthese von 2-Benzyloxybenzaldehyd (134a)[152]

12.2 g (100 mmol) Salicylaldehyd (**107a**) werden mit 15.2 g (110 mmol) Kaliumcarbonat in 100 ml abs. Aceton suspendiert. Zu dieser Suspension wird eine Lösung von 11.9 ml (100 mmol) Benzylbromid in 10 ml abs. Aceton getropft. Es wird über Nacht unter Rückfluss gerührt.

Der Feststoff wird abgesaugt, das Filtrat wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Man erhält 10.96 g (52 mmol; 52 %) 2-Benzyloxy-benzaldehyd (**134a**). Die spektroskopischen Daten entsprechen denen in der Literatur[182].

V 115 Synthese von 2-Benzyloxystyrol (135a)

19.6 g (55 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid werden zu einer Suspension von 2.3 g (55 mmol) Natriumhydrid (60-proz. Suspension in Paraffinöl) in 50 ml abs. Tetrahydrofuran gegeben. Das Gemisch wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt.
Es wird eine Lösung von 10.61 g (50 mmol) 2-Benzyloxybenzaldehyd (**134a**) in 20 ml abs. Tetrahydrofuran langsam zugetropft und anschließend zwei Stunden unter Rückfluss gerührt. Das Gemisch wird mit verd. Salzsäure neutralisiert und mit MTBE extrahiert. Das Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wird im Wasserstrahlvakuum destilliert. Man erhält 2.94 g (14 mmol; 27 %) 2-Benzyloxystyrol (**135a**) (Sdp. 95 °C / 15 hPa). Die spektroskopischen Daten entsprechen denen in der Literatur[189].

V 116 Synthese von 2-Methoxybenzaldehyd (134b)

18.32 g (150 mmol) Salicylaldehyd (**107a**) werden schnell mit 80 ml (200 mmol) einer 10-proz. Natriumhydroxid-Lösung versetzt. 16.1 ml (170 mmol) Dimethylsulfat werden so zugetropft, dass die Temperatur der Lösung 40 °C nicht übersteigt. Es wird 30 min unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen der Lösung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden sukzessive mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Die Lösemittel werden am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhält 13.95 g (102 mmol; 68 %) 2-Methoxybenzaldehyd (**134b**). Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein[183].

V 117 Synthese von 2-Vinylanisol (135b)

Zu einer Suspension von 2.3 g (55 mmol) Natriumhydrid (60-proz. Suspension in Paraffinöl) in 50 ml abs. Tetrahydrofuran werden 19.6 g (55 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid gegeben. Das Gemisch wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt. 6.81 g (50 mmol) 2-Methoxybenzaldehyd (**134b**) werden in 20 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst langsam zugetropft. Anschließend wird die Suspension zwei Stunden unter Rückfluss gerührt.

Es wird mit verd. Salzsäure neutralisiert und mit MTBE extrahiert. Das Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wird im Wasserstrahlvakuum fraktioniert. Man erhält 3.27 g (24 mmol; 49 %) 2-Vinylanisol (**135b**) (Sdp. 90 °C / 15 hPa). Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein[151].

V 118 Synthese von 2,5-Dimethoxybenzaldehyd (134c)

4.56 g (40 mmol) 2-Hydroxy-5-methoxybenzaldehyd (**136**) werden schnell mit 20 ml (50 mmol) einer 10-proz. Natriumhydroxid-Lösung versetzt. 4.2 ml (44 mmol) Dimethylsulfat werden so zugetropft, dass die Temperatur der Lösung 40 °C nicht übersteigt. Es wird 30 min unter Rückfluss gerührt.

Nach dem Abkühlen der Lösung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden sukzessive mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Die Lösemittel werden am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhält 3.79 g (23 mmol; 57 %) 2,5-Dimethoxybenzaldehyd (**134c**). Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein[183].

V 119 Synthese von 2,5-Dimethoxystyrol (135c)

Zu einer Suspension von 1.05 g (25 mmol) Natriumhydrid (60-proz. Suspension in Paraffinöl) in 25 ml abs. Tetrahydrofuran werden 8.9 g (55 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid gegeben. Das Gemisch wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt.

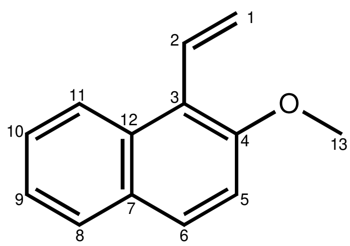
3.65 g (22 mmol) 2,5-Dimethoxybenzaldehyd (**134c**) werden in 20 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst langsam zugetropft. Anschließend wird die Suspension zwei Stunden unter Rückfluss gerührt. Es wird mit verd. Salzsäure neutralisiert und mit MTBE extrahiert. Das Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Man erhält 3.28 g (20 mmol; 91 %) 2,5-Dimethoxystyrol (**135c**). Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein[184].

V 120 Synthese von 2-Methoxy-1-vinylnaphthalin (138)

7.14 g (20 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid werden zu einer Suspension von 0.80 g (20 mmol) Natriumhydrid (60-proz. Suspension in Paraffinöl) in 50 ml abs. Tetrahydrofuran portionsweise zugegeben und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung von 3.72 g (20 mmol) 2-Methoxynaphthalin-1-carbaldehyd (**137**) in 10 ml abs. Tetrahydrofuran wird langsam zu der Suspension getropft, danach wird das Gemisch drei Stunden unter Rückfluss gerührt.

Es wird mit 100 ml Wasser hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird viermal mit jeweils 75 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wird durch Kugelrohrdestillation im Ölpumpenvakuum aufgereinigt. Man erhält 2.93 g (15.9 mmol; 80 %) 2-Methoxy-1-vinylnaphthalin (**138**) (Sdp. 85 °C / 0.4 hPa).

Spektroskopische Daten: **2-Methoxy-1-vinylnaphthalin (138)**



138

$C_{13}H_{12}O$ (184.24 g/mol)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3.91 (s, 3H, CH_3-13), 5.70 (s*, 1H, C*H*H-1), 5.77 (dd, 1H, ^{2}J = 2.2, ^{3}J = 6.1 Hz, C*H*H-1), 7.03-7.48 (4H, 3xCH_{Ar}, CH-2), 7.75 (m, 2H, CH_{Ar}), 8.18 (d, 1H, ^{3}J = 8.8 Hz, CH-11). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 56.3 (CH_3, C-13), 113.1 (CH, C-5), 120.6 (CH_2, C-1), 121.1 (Cq, C-3), 123.4 (CH, C-11), 124.2 (CH. C-9), 126.4 (CH, C-10), 128.2 (CH, C-8), 128.8 (CH, C-6), 129.1 (Cq, C-7), 130.3 (CH, C-2), 132.3 (Cq, C-12), 154.2 (Cq, C-4).

4.11.3 Hydroformylierung der geschützten *o*-Vinylphenole

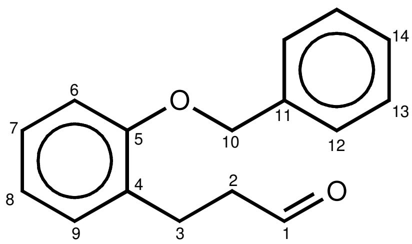
V 121 Hydroformylierung von 2-Benzyloxystyrol (135a)

Ansatz:	631 mg	(3.0 mmol)	2-Benzyloxystyrol (**135a**)
	8 mg	(16 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 1**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C, 65 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (712 mg) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 28 % 3-(2-Benzyloxyphenyl)-propanal (**139a**)[185] und zu 65 % 2-(2-Benzyloxyphenyl)-propanal (**140a**).

Spektroskopische Daten: **3-(2-Benzyloxyphenyl)-propanal (139a)**

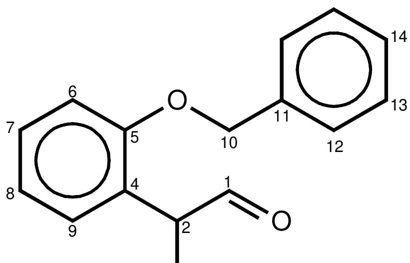


139a

$C_{16}H_{16}O_2$ (240.30 g/mol)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2.66 (td, 2H, ^3J = 1.5, 7.5 Hz, CH_2-2), 2.92 (t, 2H, ^3J = 7.5 Hz, CH_2-3), 4.99 (s, 2H, CH_2-10), 6.79-6.83 (2H, CH-6, CH-8), 7.15-7.26 (2H, CH-7, CH-9), 7.28-7.33 (5H, Ph-H), 9.68 (t, 1H, ^3J = 1.5 Hz, CH-1). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 23.5 (CH_2, C-3), 43.8 (CH_2, C-2), 69.8 (CH_2, C-10), 111.6 (CH, C-6), 121.3 (CH, C-8), 127.1 (CH, C-12), 127.6 (CH, C-9), 127.8 (CH, C-14), 128.4 (CH, C-13), 128.9 (Cq, C-4), 128.9 (CH, C-7), 137.1 (Cq, C-11), 156.4 (Cq, C-5), 202-4 (CH, C-1).

Spektroskopische Daten: **2-(2-Benzyloxyphenyl)-propanal (140a)**



140a

$C_{16}H_{16}O_2$ (240.30 g/mol)

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 3033 m, 2929 s, 2871 m, 1723 s, 1600 m, 1492 s, 1452 s, 1381 m, 1291 m, 1240 s, 1121 m, 1018 s, 751 s, 696 s, 541 s. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.33 (d, 3H, ^3J = 7.0 Hz, CH_3-3), 3.87 (q, 1H, ^3J = 7.0 Hz, CH-2), 5.01 (s, 2H, CH_2-10), 6.91 (m, 1H, CH-6), 7.05 (dd, 1H, ^3J = 7.8, ^4J = 1.8 Hz, CH-

8), 7.16 (m, 1H, CH-7), 7.25 (m, 1H, CH-9), 7.29-7.33 (5H, Ph-H), 9.62 (s, 1H, CH-1). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 13.4 (CH_3, C-3), 47.2 (CH, C-2), 70.1 (CH_2, C-10), 112.0 (CH, C-6), 120.8 (CH, C-8), 127.2 (CH, C-12), 127.2 (Cq, C-4), 127.9 (CH, C-14), 128.6 (CH, C-9), 128.6 (CH, C-13), 129.1 (CH, C-7), 136.6 (Cq, C-11), 156.2 (Cq, C-5), 201.9 (CH, C-1).

V 122 Hydroformylierung von 2-Vinylanisol (135b)

Ansatz:	403 mg	(3.0 mmol)	2-Vinylanisol (**135b**)
	8 mg	(31 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 1**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 80 °C, 110 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 26 % 3-(2-Methoxyphenyl)-propanal (**139b**) und zu 45 % 2-(2-Methoxyphenyl)-propanal (**140b**). Die spektroskopischen Daten beider Produkte entsprechen denen in der Literatur.[154]

V 123 Hydroformylierung von 2-Methoxy-1-vinylnaphthalin (138)

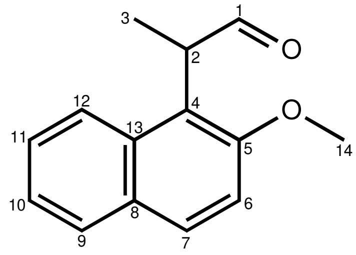
Ansatz:	471 mg	(2.6 mmol)	2-Methoxy-1-vinylnaphthalin (**138**)
	12 mg	(24 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog AAV 1: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C, 20 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (553 mg) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 82 % 2-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-propanal (**139c**) und zu 18 % 3-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-propanal (**140c**).

Spektroskopische Daten: **2-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-propanal (139c)**

$C_{14}H_{14}O_2$ (214.27 g/mol)

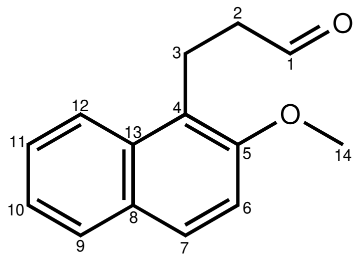


139c

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 2935 s, 2839 m, 1725 s, 1623 m, 1595 s, 1513 s, 1464 s, 1380 m, 1259 vs, 1148 m, 1086 s, 1035 m, 1026 m, 807 s, 747 s. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.49 (d, 3H, ^3J = 6.8 Hz, CH_3-3), 3.87 (s, 3H, CH_3-14), 4.13 (q, 1H, ^3J = 6.8 Hz, CH-2), 7.25-7.39 (3H, Ar-H), 7.49 (m, 1H, Ar-H), 7.82 (m, 2H, Ar-H), 9.75 (s, 1H, CH-1). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 13.1 (CH_3, C-3), 44.9 (CH, C-2), 56.3 (CH_3, C-14), 113.3 (CH, C-6), 121.0 (Cq, C-4), 122.2 (CH, C-12), 123.6 (CH, C-10), 127.1 (CH, C-11), 128.8 (CH, C-9), 129.5 (Cq, C-8), 129.5 (CH, C-7), 132.6 (Cq, C-13), 154.2 (Cq, C-5), 202.6 (CH, C-1).

Spektroskopische Daten: **3-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-propanal (140c)**

$C_{14}H_{14}O_2$ (214.27 g/mol)



140c

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2.71 (td, 2H, ^3J = 1.5, 8.0 Hz, CH_2-2), 3.39 (t, 2H, ^3J = 8.0 Hz, CH_2-3), 3.87 (s, 3H, CH_3-14), 7.23-7.33 (2H, Ar-H), 7.45 (m, 1H, Ar-H), 7.67-7.89 (3H, Ar-H), 9.84 (t, 1H, ^3J = 1.5 Hz, CH-1). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 29.6 (CH_2, C-3), 43.8 (CH_2, C-2), 56.2 (CH_3, C-14), 112.9 (CH, C-6), 121.0 (Cq, C-4), 122.4 (CH, C-12), 123.3 (CH, C-10), 126.6 (CH, C-11), 128.2 (CH, C-9), 128.7 (CH, C-7), 129.2 (Cq, C-8), 132.5 (Cq, C-13), 154.2 (Cq, C-5), 202.7 (CH, C-1).

4.11.4 Hydroaminomethylierung der geschützten Vinylphenole

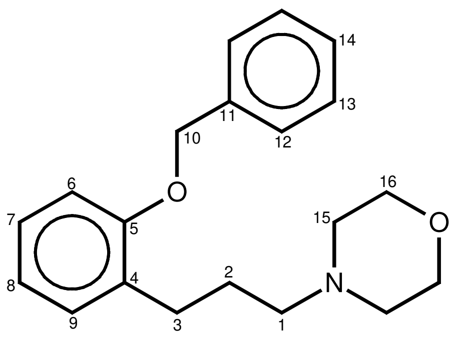
V 124 Umsetzung von 2-Benzyloxystyrol (135a) mit Morpholin (53)

Ansatz:	631 mg	(3.0 mmol)	2-Benzyloxystyrol (**135a**)
	0.3 mg	(3.45 mmol)	Morpholin (**53**)
	6 mg	(12 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C, 20 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (939 mg) wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 14 % 4-[3-(2-Benzyloxyphenyl)-propyl]-morpholin (**141a**) und zu 81 % 4-[2-(2-Benzyloxyphenyl)-propyl]-morpholin (**142a**). Eine chromatographische Trennung der Isomere gelang nicht.

Spektroskopische Daten: **4-[3-(2-Benzyloxyphenyl)-propyl]-morpholin (141a)**

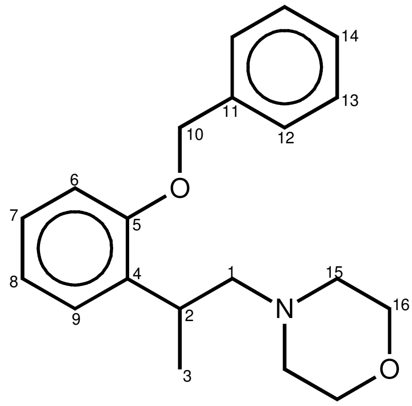


141a

$C_{20}H_{25}NO_2$ (311.43 g/mol)
MS (ESI): m/z (%) = 312 (100, M^++1). **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.73 (m, 2H, CH_2-2), 2.22-2.45 (6H, CH_2-3, CH_2-15), 2.62 (t, 2H, ^3J = 7.5 Hz, CH_2-1), 3.59 (m, 4H, CH_2-16), 4.98 (s, 2H, CH_2-10), 6.73-6.84 (2H, CH-6, CH-8), 7.02-7.12 (2H, CH-7, CH-9), 7.24-7.36 (5H, Ph-H). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 26.5 (CH_2, C-3), 28.3 (CH_2, C-2), 53.5 (CH_2, C-15), 58.7 (CH_2, C-1), 69.8 (CH_2, C-16), 69.8 (CH_2, C-10), 111.5 (CH, C-6), 120.6 (CH, C-8), 127.0 (CH, C-9), 127.2 (CH, C-7), 127.4 (CH, C-12), 127.8 (CH, C-14), 128.4 (CH, C-13), 132.1 (Cq, C-4), 137.4 (Cq, C-11), 156.0 (Cq, C-5).

Spektroskopische Daten: **4-[3-(2-Benzyloxyphenyl)-propyl]-morpholin (142a)**

$C_{20}H_{25}NO_2$ (311.43 g/mol)



142a

MS (ESI): m/z (%) = 312 (100, M^++1). **IR** (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 3063 m, 2958 s, 2927 s, 2854 s, 2806 m, 1677 m, 1599 m, 1491 s, 1451 s, 1357 m, 1293 m, 1236 s, 1118 vs, 1070 m, 1011 s, 864 m, 752 s, 697 s, 542 m. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.19 (d, 3H, ^3J = 6.8 Hz, CH_3-3), 2.30-2.45 (6H, CH_2-1, CH_2-15), 3.41 (m, 1H, CH-2), 3.54 (t, 4H, ^3J = 4.5 Hz, CH_2-16), 4.98 (s, 2H, CH_2-10), 6.83-6.88 (2H, CH-6, CH-8), 7.07-7.16 (2H, CH-7, CH-9), 7.24-7.37 (5H, Ph-H). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 18.6 (CH_3, C-3), 29.3 (CH, C-2), 53.9 (CH_2, C-15), 65.6 (CH_2, C-1), 67.0 (CH_2, C-16), 70.1 (CH_2, C-10), 111.6 (CH, C-6), 120.8 (CH, C-8), 126.8 (CH, C-7), 127.0 (CH, C-9), 127.4 (CH, C-12), 127.8 (CH, C-14), 128.4 (CH, C-13), 134.3 (Cq, C-4), 137.2 (Cq, C-11), 156.0 (Cq, C-5).

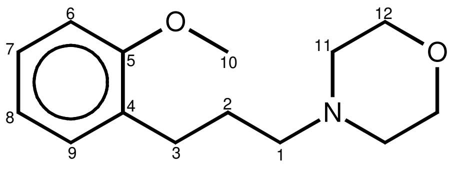
V 125 Umsetzung von 2-Vinylanisol (135b) mit Morpholin (53)

Ansatz:	403 mg	(3.0 mmol)	2-Vinylanisol (**135b**)
	0.3 ml	(3.45 mmol)	Morpholin (**53**)
	6 mg	(12 μmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C, 65 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 54 % 4-[3-(2-Methoxyphenyl)-propyl]-morpholin (**141b**) und zu 46 % 4-[2-(2-Methoxyphenyl)-propyl]-morpholin (**142b**). Durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Toluol / MTBE (10:1) als Eluens erhält man 360 mg (1.5 mmol; 51 %) **141b** und 305 mg (1.3 mmol; 43 %) **142b**.

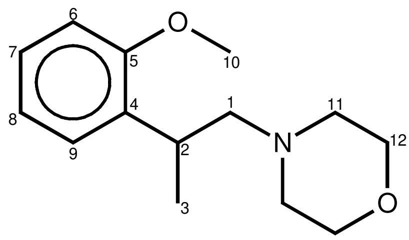
Spektroskopische Daten: **4-[3-(2-Methoxyphenyl)-propyl]-morpholin (141b)**



141b

Elementaranalyse berechnet für $C_{14}H_{21}NO_2$ (235.32 g/mol): C: 71.5 %, H: 9.0 %, N: 6.0 %; gefunden: C: 71.3 %, H: 8.9 %, N: 5.7 %. **GC-MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 235 (95, M^+), 127 (100), 100 (95), 121 (100). **IR** (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 2954 m, 1494 s, 1242 s, 1118 s. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.71 (quint, 2H, ^3J = 7.6 Hz, CH_2-2), 2.30 (t, 2H, ^3J = 7.6 Hz, CH_2-3), 2.37 (m, 4H, CH_2-11), 2.55 (t, 2H, ^3J = 7.6 Hz, CH_2-1), 3.64 (m, 4H, CH_2-12), 3.73 (s, 3H, CH_3-10), 6.74-6.86 (2H, CH-6, CH-8), 7.02-7.12 (2H, CH-7, CH-9). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 26.5 (CH_2, C-2 oder C-3), 28.1 (CH_2, C-2 oder C-3), 53.6 (CH_2, C-11), 55.1 (CH_3, C-10), 58.7 (CH_2, C-1), 66.9 (CH_2, C-12), 110.1 (CH, C-6), 120.2 (CH, C-8), 127.0 (CH, C-9), 129.7 (CH, C-7), 130.4 (Cq, C-4), 157.4 (Cq, C-5).

Spektroskopische Daten: **4-[2-(2-Methoxyphenyl)-propyl]-morpholin (142b)**



142b

Elementaranalyse berechnet für $C_{14}H_{21}NO_2$ (235.32 g/mol): C: 71.5 %, H: 9.0 %, N: 6.0 %; gefunden: C: 71.8 %, H: 8.9 %, N: 5.7 %. **IR** (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 2958 m, 1493 s, 1239 s, 1118 s. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.17 (d, 3H, ^3J = 7.0 Hz, CH_3-3), 2.27-2.46 (6H, CH_2-1, CH_2-11), 3.35 (m, 1H, CH-2), 3.60 (m, 4H, CH_2-12), 3.74 (s, 3H, CH_3-10), 6.85 (m, 1H, CH-6), 6.85 (dt, 1H, ^3J = 7.5, ^4J = 1.0 Hz, CH-8), 7.08-7.12 (2H, CH-7, CH-9). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 18.8 (CH_3, C-3), 29.2 (CH, C-2), 54.0 (CH_2, C-11), 55.3 (CH_3, C-10), 65.5 (CH_2, C-1), 67.1 (CH_2, C-12), 110.4 (CH, C-6), 120.5 (CH, C-8), 126.8 (CH, C-7 oder C-9), 126.9 (CH, C-7 oder C-9), 134.1 (Cq, C-4), 156.9 (Cq, C-5).

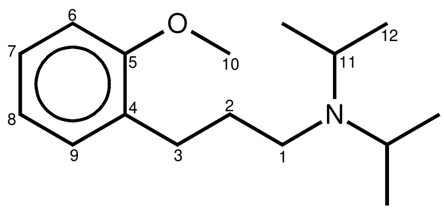
V 126 Umsetzung von 2-Vinylanisol (135b) mit Diisopropylamin (58e)

Ansatz:	403 mg	(3.0 mmol)	2-Vinylanisol (**135b**)
	0.5 ml	(3.5 mmol)	Diisopropylamin (**58e**)
	6 mg	(12 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C, 20 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 22 % Diisopropyl-[3-(2-methoxyphenyl)-propyl]-amin (**141c**), zu 18 % Diisopropyl-[2-(2-methoxyphenyl)-propyl]-amin (**142c**) und zu 59 % 2-(2-Methoxyphenyl)-propan-1-ol (**143**). Durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Toluol / MTBE (10:1) als Eluens erhält man 150 mg (0.60 mmol; 20 %) **141c**, 90 mg (0.36 mmol; 12 %) **142c** und 265 mg (1.6 mmol; 53 %) **143**. Die spektroskopischen Daten von 2-(2-Methoxyphenyl)-propan-1-ol (**143**) entsprechen den Literaturwerten[186].

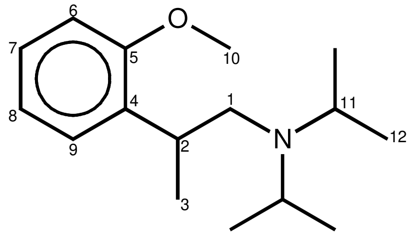
Spektroskopische Daten: **Diisopropyl-[3-(2-methoxyphenyl)-propyl]-amin (141c)**



141c

$C_{16}H_{27}NO$ (249.40 g/mol)
MS (ESI): m/z (%) = 250 (100, M^++1). **IR** (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 2963 s, 1602 w, 1494 m, 1466 w, 1440 w, 1261 s, 1094 s, 1020 s, 865 m, 801 s, 750 m, 701 w, . **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.92 (d, 12H, ^3J = 6.6 Hz, CH_3-12), 1.63 (quint, 2H, ^3J = 8.0 Hz, CH_2-2), 2.38 (t, 2H, ^3J = 8.0 Hz, CH_2-1), 2.51 (t, 2H, ^3J = 8.0 Hz, CH_2-3), 2.92 (sept, 2H, ^3J = 6.6 Hz, CH-11), 3.74 (s, 3H, CH_3-10), 6.74-6.82 (2H, CH-6, CH-8), 7.06-7.18 (2H, CH-7, CH-9). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 20.6 (CH_3, C-12), 28.0 (CH_2, C-3), 31.2 (CH_2, C-2), 45.3 (CH_2, C-1), 48.5 (CH, C-11), 55.2 (CH_3, C-10), 110.1 (CH, C-6), 120.3 (CH, C-8), 126.7 (CH, C-9), 129.6 (CH, C-7), 131.1 (Cq, C-4), 157.4 (Cq, C-5).

Spektroskopische Daten: **Diisopropyl-[2-(2-methoxyphenyl)-propyl]-amin (142c)**



142c

$C_{16}H_{27}NO$ (249.40 g/mol)
MS (ESI): m/z (%) = 250 (100, M^{+}+1). ^{1}**H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.91 (d, 12H, ^{3}J = 6.6 Hz, CH_3-12), 1.18 (d, 3H, ^{3}J = 6.6 Hz, CH_3-3), 2.32 (m, 1H, C*H*H-1), 2.59 (m, 1H, *C*HH-1), 3.06 (m, 1H, CH-2), 3.44 (sept, 2H, ^{3}J = 6.6 Hz, CH-11), 3.74 (s, 3H, CH_3-10), 6.72-7.14 (4H, Ar-H). ^{13}**C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 19.8 (CH_3, C-12), 21.8 (CH_3, C-3), 25.8 (CH, C-2), 47.6 (CH, C-11), 55.3 (CH_3, C-10), 61.9 (CH_2, C-1), 110.2 (CH, C-6), 120.4 (CH, C-8), 126.4 (CH, C-9), 127.1 (CH, C-7), 130.1 (Cq, C-4), 157.1 (Cq, C-5).

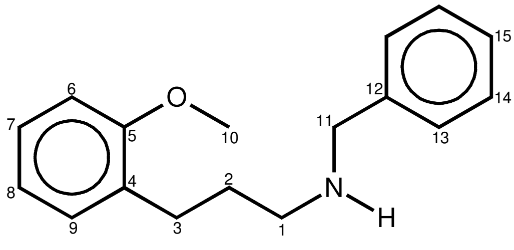
V 127 Umsetzung von 2-Vinylanisol (135b) mit Benzylamin (58b)

Ansatz:	403 mg	(3.0 mmol)	2-Vinylanisol (**135b**)
	321 mg	(3.0 mmol)	Benzylamin (**58b**)
	6 mg	(12 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C, 20 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 27 % Benzyl-[3-(2-methoxyphenyl)-propyl]-amin (**141d**) und zu 61 % Benzyl-[2-(2-methoxyphenyl)-propyl]-amin (**142d**). Durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Toluol als Eluens erhält man 190 mg (0.74 mmol; 25 %) **141d** und 415 mg (1.6 mmol; 54 %) **142d**.

Spektroskopische Daten: **Benzyl-[3-(2-methoxyphenyl)-propyl]-amin (141d)**



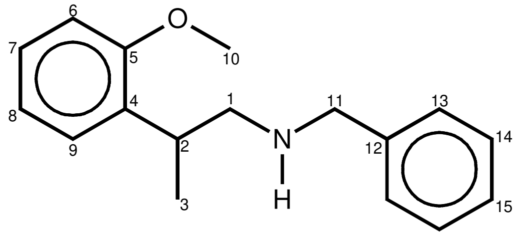
141d

$C_{17}H_{21}NO$ (255.36 g/mol)
^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.57 (br s, 1H, NH), 1.73 (m, 2H, CH_2-2), 2.65 (dd, 2H, *J* = 6.5, 11.5 Hz, CH_2-3), 2.77 (dd, 2H, *J* = 8.3, 11.5 Hz, CH_2-1), 3.67 (s, 3H, CH_3-10), 3.71 (s,

2H, CH_2-11), 6.71-6.81 (2H, Ar-H), 6.94-7.30 (7H, Ph-H, Ar-H). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 27.7 (CH_2, C-3), 29.9 (CH_2, C-2), 49.0 (CH_2, C-1), 53.9 (CH_2, C-11), 55.1 (CH_3, C-10), 110.1 (CH, C-6), 120.3 (CH, C-8), 126.7 (CH, C-15), 127.1 (CH, C-9), 128.1 (CH, C-13), 128.3 (CH, C-14), 128.9 (CH, C-7), 130.4 (Cq, C-4), 140.2 (Cq, C-12), 157.2 (Cq, C-5).

<u>Spektroskopische Daten:</u> **Benzyl-[2-(2-methoxyphenyl)-propyl]-amin (142d)**

$C_{17}H_{21}NO$ (255.36 g/mol)



142d

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.13 (d, 3H, ^3J = 7.0 Hz, CH_3-3), 1.57 (br s, 1H, NH), 3.35-3.49 (3H, CH-2, CH_2-1), 3.66 (s, 2H, CH_2-11), 3.69 (s, 3H, CH_3-10), 6.77-6.85 (2H, Ar-H), 7.03-7.30 (7H, Ph-H, Ar-H). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 18.9 (CH_3, C-3), 32.2 (CH, C-2), 53.6 (CH_2, C-11), 55.0 (CH_2, C-1), 55.2 (CH_3, C-10), 110.5 (CH, C-6), 120.6 (CH, C-8), 126.7 (CH, C-7 oder C-9), 126.8 (CH, C-7 oder C-9), 126.9 (CH, C-15), 128.0 (CH, C-13), 128.2 (CH, C-14), 133.3 (Cq, C-4), 140.5 (Cq, C-12), 157.3 (Cq, C-5).

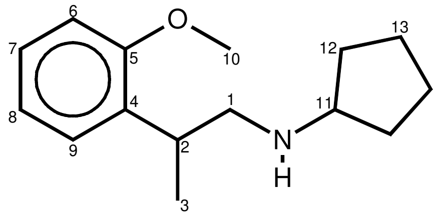
V 128 Umsetzung von 2-Vinylanisol (135b) mit Cyclopentylamin (58f)

<u>Ansatz:</u>	403 mg	(3.0 mmol)	2-Vinylanisol (**135b**)
	255 mg	(3.0 mmol)	Cyclopentylamin (**58f**)
	6 mg	(12 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

<u>Durchführung:</u> analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C, 20 h

<u>Aufarbeitung:</u> Das filtrierte Rohprodukt wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 30 % Cyclopentyl-[3-(2-methoxyphenyl)-propyl]-amin (**141e**) und zu 68 % Cyclopentyl-[2-(2-methoxyphenyl)-propyl]-amin (**142e**). Durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Toluol / MTBE (5:1) als Eluens wird nur das *iso*-Amin isoliert. Man erhält 300 mg (1.29 mmol; 43 %) **142e**.

Spektroskopische Daten: **Cyclopentyl-[2-(2-methoxyphenyl)-propyl]-amin (142e)**



142e

$C_{15}H_{23}NO$ (233.36 g/mol)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.22 (d, 3H, ^3J = 6.8 Hz, CH_3-3), 1.28 (m, 2H, C*H*H-13), 1.49 (m, 2H, C*H*H-13), 1.64 (m, 2H, C*H*H-12), 1.80 (m, 2H, C*H*H-12), 1.96 (br s, 1H, NH), 2.71 (dd, 1H, ^2J = 11.6, ^3J = 6.8 Hz, C*H*H-1), 2.85 (dd, 1H, ^2J = 11.6, ^3J = 7.5 Hz, C*H*H-1), 3.06 (quint, 1H, ^3J = 7.0 Hz, CH-11), 3.43 (sext*, 1H, ^3J = 7.0 Hz, CH-2), 3.81 (s, 3H, CH_3-10), 6.86 (dd, 1H, ^3J = 8.5, ^4J = 1.0 Hz, CH-6). 6.93 (td, 1H, ^3J = 7.3, ^4J = 1.0 Hz, CH-8), 7.17 (m, 2H, CH-7, CH-9). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 19.0 (CH_3, C-3), 24.0 (CH_2, C-13), 32.3 (CH, C-2), 32.9 (CH_2, C-12), 54.4 (CH_2, C-1), 55.3 (CH3, C-10), 59.5 (CH, C-11), 110.5 (CH, C-6), 120.6 (CH, C-8), 126.8 (CH, C-7 oder C-9), 127.0 (CH, C-7 doer C-9), 133.5 (Cq, C-4), 157.3 (Cq, C-5).

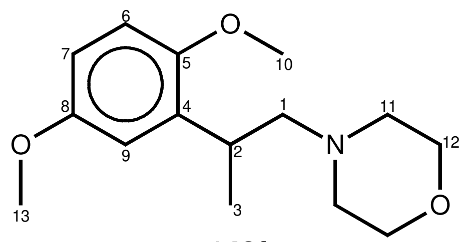
V 129 Umsetzung von 2,5-Dimethoxystyrol (135c) mit Morpholin (53)

Ansatz:	493 mg	(3.0 mmol)	2,5-Dimethoxystyrol (**135c**)
	0.3 ml	(3.45 mmol)	Morpholin (**53**)
	6 mg	(12 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 3**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C, 20 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt wird direkt gaschromatographisch untersucht. Es enthält zu 79 % 4-[2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-propyl)-morpholin (**142f**). In Spuren kann im Gaschromatogramm und im ^{13}C-NMR-Spektrum 4-[3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-propyl)-morpholin (**141f**) nachgewiesen werden, eine Charakterisierung ist aber nicht möglich.

Spektroskopische Daten: **4-[2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-propyl)-morpholin (142f)**



142f

$C_{15}H_{23}NO_3$ (265.36 g/mol)
MS (ESI): m/z (%) = 266 (100, M^++1). **IR** (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 2958 s, 2854 s, 1678 s, 1499 s, 1459 s, 1397 m, 1358 m, 1297 m, 1272 s, 1218 s, 1180 s, 1069 m, 1023 s, 1010 s, 865 m, 801 m, 590 m. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.23 (d, 3H, ^3J = 6.8 Hz, CH_3-3), 2.33-2.51 (6H, CH_2-1, CH_2-11), 3.41 (m, 1H, CH-2), 3.68 (m, 4H, CH_2-12), 3.77 (s, 3H, CH_3-13), 3.78 (s, 3H, CH_3-10), 6.67-6.79 (3H, CH-6, CH-7, CH-9). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 18.8 (CH_3, C-3), 29.3 (CH, C-2), 54.0 (CH_2, C-11), 55.6 (CH_3, C-10), 56.0 (CH_3, C-13), 65.5 (CH_2, C-1), 67.0 (CH_2, C-12), 110.3 (CH, C-6), 111.3 (CH, C-7), 113.9 (CH, C-9), 135.6 (Cq, C-4), 151.2 (Cq, C-5), 153.6 (Cq, C-8).

4.12 Untersuchungen zur Synthese von Tolterodin

V 130 Synthese von 4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenol (146)

Nach einer Vorschrift von Yamaguchi *et al.*[147b] werden 5.41 g (50 mmol) *p*-Kresol (**21a**), 5.0 ml (46 mmol) Phenylacetylen (**150**), 12.0 ml (103 mmol) Zinntetrachlorid und 24.0 ml (101 mmol) Tributylamin in 100 ml abs. Acetonitril gelöst über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach Zugabe von 250 ml 4 molare Natronlauge wird eine weitere Stunde unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf eine Mischung aus 100 ml Diethylether und 100 ml 2 molarer Salzsäure gegossen und mit konz. Salzsäure neutralisiert. Das Gemisch wird durch eine mit Kieselgel gefüllte Glasfritte filtriert, das Filtrat wird mit Diethylether extrahiert. Das Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Toluol / MTBE (10:1) als Eluens aufgereinigt. Man erhält 4.29 g (20.4 mmol; 44 %) 4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenol (**146**). Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur[147].

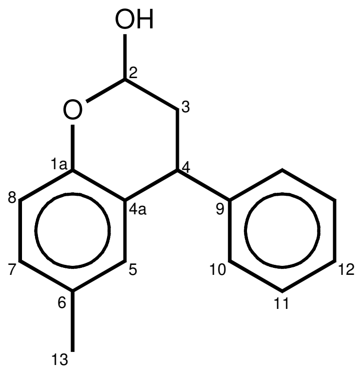
V 131 Hydroformylierung von 4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenol (AS264)

Ansatz:	421 mg (2.0 mmol)		4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenol (**146**)
	5 mg	(10 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 1**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C, 65 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Toluol / MTBE (3:1) als Eluens aufgereinigt, man erhält 310 mg (1.3 mmol; 64 %) 6-Methyl-4-phenylchroman-2-ol (**151**)[39].

Spektroskopische Daten: **6-Methyl-4-phenylchroman-2-ol (151)** als 4:1 Gemisch zweier Diastereomere



151

$C_{16}H_{16}O_2$ (240.30 g/mol)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2.01-2.08 (4H, C*H*H-3, CH_3-13), 2.17 (ddd, 1H, ^2J = 3.8, ^3J = 5.8, 13.6 Hz, C*H*H-3), 4.21 (dd, 1H, ^3J = 5.8, 10.8 Hz, CH-4), 5.20 (s, 1H, OH), 5.41 (dd, 0.2H, ^3J = 2.0, 8.8 Hz, CH-2), 5.54 (t*, 0.8H, ^3J = 3.0 Hz, CH-2), 6.50 (m, 1H, CH-8), 6.70 (m, 1H, CH-5), 6.85 (m, 1H, CH-7), 7.10-7.26 (5H, Ph-H). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 20.5 (CH_3, C-13), 36.3 (CH_2, C-3), 36.9 (CH, C-4), 90.7 (CH, C-2), 91.2 (CH, C-2), 116.5 (CH, C-8), 116.6 (CH, C-8), 124.7 (Cq), 124.8 (Cq), 126.6 (CH, C-12), 126.8 (CH, C-12), 128.4 (CH, C-5 oder C-7), 128.4 (CH, C-11), 128.5 (CH, C-5 oder C-7), 128.5 (CH, C-10), 128.7 (CH, C-10), 128.8 (CH, C-11), 129.5 (CH, C-5 oder C-7), 129.8 (CH, C-5 oder C-7), 130.1 (Cq), 130.2 (Cq), 144.0 (Cq), 144.4 (Cq), 149.6 (Cq, C-1a), 151.1 (Cq, C-1a).

V 132-V 134 Umsetzung mit Morpholin

Ansatz:	210 mg	(1.0 mmol)	4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenol (**146**)
	0.1 ml	(1.15 mmol)	Morpholin (**53**)
	6 mg	(12 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 1**: s. Tabelle 36

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt wird direkt NMR-spektroskopisch untersucht. Durch säulenchromatographische Aufarbeitung von V 132 an Kieselgel mit Cyclohexan / MTBE / Diethylamin (1:3:0.1) als Eluens erhält man 174 mg (0.82 mmol; 82 %) des Hydrierproduktes 4-Methyl-2-(1-phenylethyl)-phenol (**152**). Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein[187]. Durch säulenchromatographische Aufarbeitung von V 134 an Kieselgel mit Cyclohexan / MTBE (1:1) erhält man 255 mg (0.82 mmol; 82 %) 4-Methyl-2-(3-morpholin-4-yl-1-phenylpropyl)-phenol (**153**).

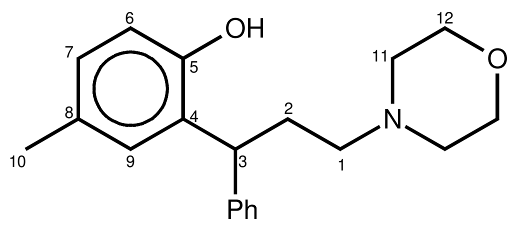
Tabelle 36: Umsetzung von 4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenol (146) mit Morpholin

Vers.	ϑ	p_{CO}	p_{H_2}	Zusatz	Ausbeute [%]		
	[°C]	[bar]	[bar]		**151**	**152**	**153**
V 132	140	30	20	---	---	82	---
V 133	120	50	10	8 equiv. PBu_3	35 %	---	---
V 134	120	70	20	---	---	---	82

Spektroskopische Daten: **4-Methyl-2-(3-morpholin-4-yl-1-phenylpropyl)-phenol (153)**

$C_{20}H_{25}NO_2$ (311.42 g/mol)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2.09 (s, 3H, CH_3, C-10), 2.32-2.49 (6H, CH_2-2, CH_2-11), 2.65 (m, 2H, CH_2-1), 3.82 (m, 4H, CH_2-12), 4.44 (dd, 1H, ^3J = 3.7, 12.8 Hz, CH-3), 6.48 (s, 1H, OH), 6.85 (m, 2H, Ar-H), 7.19-7.33 (6H, Ar-H).



153

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 20.6 (CH_3, C-10), 30.4 (CH_2, C-2), 38.1 (CH, C-3), 54.5 (CH_2, C-11), 58.3 (CH_2, C-1), 66.3 (CH_2, C-12), 117.4 (CH, C-6), 126.2 (CH, C-7), 128.0 (2xCH, Ph), 128.3 (2xCH, Ph), 129.2 (2xCH, C-9, Ph), 129.5 (Cq, C-8), 130.7 (Cq, C-4), 144.5 (Cq, Ph), 153,4 (Cq, C-5).

V 135 Synthese von *rac*-Tolterodin (144)

Ansatz:	210 mg	(1.0 mmol)	4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenol (**146**)
	0.17 ml	(1.2 mmol)	Diisopropylamin (**58e**)
	6 mg	(25 μmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 1**: 90 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 7:2); 120 °C, 65 h

Aufarbeitung: Man erhält 295 mg eines Rohproduktes, das laut NMR zu 71 % *rac*-Tolterodin (**144**) und zu 29 % 6-Methyl-4-phenyl-chroman-2-ol (**151**) enthält. Die spektroskopischen Daten von **144** entsprechen denen der Literatur[37].

4.13 Synthese und Umsetzung der *o*-Hydroxyzimtalkohole

4.13.1 Synthese der *o*-Hydroxyzimtalkohole

V 136 Synthese von 2-((Z)-3-Hydroxypropenyl)-phenol (167a)[160]

Zu einer Suspension von 7.7 g (203 mmol) Lithiumalanat in 250 ml abs. Diethylether wird eine Lösung von 14.75 g (101 mmol) Cumarin (**168**) in 150 ml abs. Diethylether innerhalb von einer Stunde zugetropft. Es wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Suspension mit 100 ml Eiswasser hydrolysiert und mit verd. Schwefelsäure angesäuert.

Die etherische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase dreimal mit je 150 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit jeweils 100 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wird aus 60 ml Diethylether umkristallisiert. Man erhält 6.74 g (45 mmol; 45 %) 2-((*Z*)-3-Hydroxypropenyl)-phenol (**167a**) als weissen kristallinen Feststoff. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein[188].

V 137 Darstellung von 2-((*Z*)-3-Hydroxy-3-methylbut-1-enyl)-phenol (167b)[159]

2.43 g (100 mmol) Magnesiumspäne werden in 10 ml abs. Diethylether vorgelegt. Nach Initiierung der Reaktion mit einigen Tropfen Methyliodid wird eine Lösung von 6.8 ml (109 mmol) Methyliodid in 15 ml abs. Diethylether langsam zugetropft. Anschließend wird die Grignard-Lösung eine Stunde bis zum vollständigem Umstz unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird eine Lösung von 7.3 g (50 mmol) Cumarin (**168**) in 200 ml abs. Diethylether langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch eine Stunde unter Rückfluss gerührt. Es wird mit 25 g Eis hydrolysiert und der Niederschlag mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gelöst. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit jeweils 100 ml verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 100 ml Wasser gewaschen und über Natriumcarbonat getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen, der Rückstand wird aus *n*-Hexan umkristallisiert. Man erhält 2.50 g (14 mmol; 28 %) 2-((*Z*)-3-Hydroxy-3-methylbut-1-enyl)-phenol (**167b**). Die spektroskopischen Daten entsprechen denen in der Literatur[189].

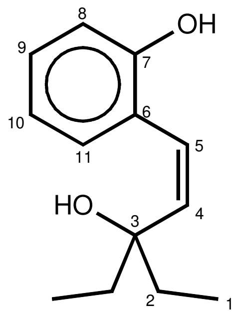
V 138 Darstellung von 2-((*Z*)-3-Ethyl-3-hydroxypent-1-enyl)-phenol (167c)[159]

3.6 g (150 mmol) Magnesiumspäne werden in 10 ml abs. Tetrahydrofuran vorgelegt. Nach Initiierung der Reaktion mit einigen Tropfen Ethylbromid wird eine Lösung von 9.6 ml (125 mmol) Ethylbromid in 20 ml abs. Tetrahydrofuran so zugetropft, dass die Reaktion unter Rückfluss erfolgt. Anschließend wird 30 min bei Raumtemperatur weitergerührt. Es wird eine Lösung von 7.3 g (50 mmol) Cumarin (**168**) in 200 ml abs. Tetrahydrofuran zugetropft. Die Lösung wird eine Stunde unter Rückfluss gerührt.

Es wird mit 30 g Eis hydrolysiert und der Niederschlag mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung aufgelöst. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase wird dreimal mit jeweils 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit jeweils 100 ml verd. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. und Wasser gewaschen und über Natriumcarbonat getrocknet. Die Lösemittel werden am Rotationsverdampfer abgezogen, das Rohprodukt wird aus *n*-Pentan umkristallisiert. Man erhält 1.18 g (5.7 mmol; 11 %) 2-((*Z*)-3-Ethyl-3-hydroxypent-1-enyl)-phenol (**167c**).

Spektroskopische Daten: **2-((*Z*)-3-Ethyl-3-hydroxypent-1-enyl)-phenol (167c)**

$C_{13}H_{18}O_2$ (206.28 g/mol)



167c

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.82 (t, 6H, ^3J = 7.4 Hz, CH_3-1), 1.49 (q, 4H, ^3J = 7.4 Hz, CH_2-2), 5.64 (d, 1H, ^3J = 12.8 Hz, CH-4), 6.34 (d, 1H, ^3J = 12.8 Hz), 6.68-6.82 (2H, CH-8, CH-10), 7.00-7.17 (2H, CH-9, CH-11). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8.0 (CH_3, C-1), 33.2 (CH_2, C-2), 77.4 (Cq, C-3), 116.8 (CH, C-8), 120.4 (CH, C-10), 125.1 (Cq, C-6), 128.7 (CH, C-9), 129.5 (CH, C-5 oder C-11), 129.6 (CH, C-5 oder C-11), 138.9 (CH, C-4), 162.5 (Cq, C-7).

V 139-V 141 Synthese von 2-((Z)-3-Hydroxy-2-methylpropenyl)-phenol (167d)

V 139 Synthese von N,N-Diethylpropionsäureamid (170)

Zu einer Lösung von 51.7 ml (500 mmol) Diethylamin in 100 ml Chloroform werden 17.4 ml (200 mmol) Propionsäurechlorid (**169**) getropft. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung mit 100 ml Eiswasser hydrolysiert. Die organische Phase wird abgetrennt, sukzessive mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und das Produkt im Wasserstrahlvakuum destilliert. Man erhält 21.64 g (167 mmol; 84 %) N,N-Diethylpropionsäureamid (**170**) (Sdp. 80 °C / 15 hPa). Die spektroskopischen Daten entsprechen denen in der Literatur[190].

V 140 Darstellung von 3-Methylcumarin (171)[162]

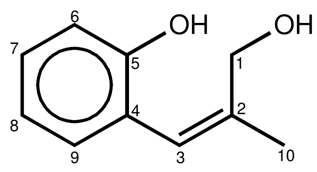
18.4 ml (200 mmol) Phosphorylchlorid werden zu einer Lösung von N,N-Dimethylpropionsäureamid (**170**) in 100 ml abs. Chloroform innerhalb von 30 min getropft. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur wird eine Lösung von 24.4 g (200 mmol) Salicylaldehyd (**107a**) in 50 ml abs. Chloroform langsam zugetropft und anschließend die Lösung über Nacht unter Rückfluss gerührt.
Das Chloroform wird am Rotationsverdampfer vorsichtig abgezogen, der Rückstand wird in 250 ml 10-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen und 15 min bei 80 °C gerührt. Die Lösung wird mit verd. Salzsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Das Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 23.5 g (147 mmol; 88 %) 3-Methylcumarin (**171**). Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur[191].

V 141 Reduktion von 3-Methylcumarin (171)[161]

16.0 g (100 mmol) 3-Methylcumarin (**171**) werden in 100 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und in einem Eis/Natriumchlorid-Bad gekühlt. 40 ml (225 mmol) DIBAL werden langsam zu der Lösung getropft. Es wird zuerst zwei Stunden bei 0 °C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit 50 ml Methanol und 50 ml Eiswasser hydrolysiert und mit verd. Salzsäure angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird aus Benzol umkristallisiert. Man erhält 4.43 g (27 mmol; 27 %) 2-((*Z*)-3-Hydroxy-2-methylpropenyl)-phenol (**167d**).

Spektroskopische Daten: **2-((*Z*)-3-Hydroxy-2-methylpropenyl)-phenol (167d)**

$C_{10}H_{12}O_2$ (164.20 g/mol)



167d

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.90 (s, 3H, CH_3-10), 4.01 (s, 2H, CH_2-1), 4.76 (br s, 1H, OH), 6.32 (s, 1H, CH-3), 6.74 (t, 1H, ^3J = 7.4 Hz, CH-8), 6.81 (d, 1H, ^3J =7.4 Hz, CH-6), 7.02-7.09 (2H, CH-7, CH-9), 9.29 (br s, 1H, OH). **^{13}C-NMR**

(100 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 21.9 (CH_3, C-10), 60.6 (CH_2, C-1), 115.1 (CH, C-6), 118.5 (CH, C-3), 122.5 (CH, C-8), 124.2 (Cq, C-4), 127.9 (CH, C-9), 130.3 (CH, C-7), 137.7 (Cq, C-2), 154.9 (Cq, C-5).

4.13.2 Hydroformylierung der *o*-Hydroxyzimtalkohole

V 142-V 145 Hydroformylierung von 2-((Z)-3-Hydroxypropenyl)-phenol (167a)

Ansatz:	751 mg	(5.0 mmol)	2-((*Z*)-3-Hydroxypropenyl)-phenol (**167a**)
	12 mg	(25 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
oder	13 mg	(50 µmol)	$Rh(acac)(CO)_2$ (**12**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 1**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); s. Tabelle 37

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt wird direkt gaschromatographisch untersucht. Eine säulenchromatographische Trennung erfolgte exemplarisch für V 142 an Aluminiumoxid mit MTBE / PE (1:2) als Eluens.

Die spektroskopischen Daten von 2,3,3a,8a-Tetrahydrofuro[2,3*b*]benzofuran (**156a**)[51], Chroman-2-ol (**126**)[181] und 2-(3-Hydroxypropyl)-phenol (**172**)[192] stimmen mit den Literaturdaten überein.

Tabelle 37: Hydroformylierung von 2-((*Z*)-3-Hydroxy-propenyl)-phenol (154)

Vers.	ϑ [°C]	t [h]	Katalysatorsystem	GC-Anteile [%] **154**	**156a**	**126**	**172**
V 142	120	45	**11**	---	17 (9)	35 (17)	37 (29)
V 143	120	65	**11** + 4 PPh_3	5	23	18	---
V 144	60	20	**12** + 4 PPh_3	27	50	7	2
V 145	60	20	**12** + 4 PBu_3	19	37	4	2

V 146 Hydroformylierung von 2-((*Z*)-3-Hydroxy-3-methyl-but-1-enyl)-phenol (167b) bei 60 °C

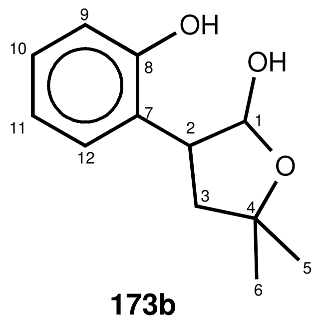
<u>Ansatz:</u>

713 mg	(4.0 mmol)	2-((*Z*)-3-Hydroxy-3-methylbut-1-enyl)-phenol (**167b**)
10 mg	(40 µmol)	Rh(acac)$(CO)_2$ (**12**)
42 mg	(0.16 mmol)	Triphenylphosphin
10 ml		abs. Dioxan

<u>Durchführung:</u> analog **AAV 1**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 60 °C, 65 h

<u>Aufarbeitung:</u> Das filtrierte Rohprodukt wird über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Es scheiden sich 284 mg (1.4 mmol; 34 %) 3-(2-Hydroxyphenyl)-5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-ol (**173b**) als weisse Nadeln ab.

<u>Spektroskopische Daten:</u> **3-(2-Hydroxyphenyl)-5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-ol (173b)** als 1:1 Gemisch zweier Diastereomere



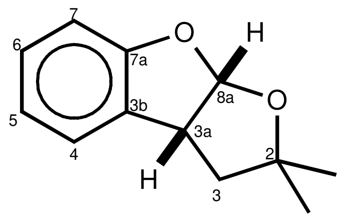
173b

Schmelzpunkt: 159 °C. **Elementaranalyse** berechnet für $C_{12}H_{16}O_3$ (208.26 g/mol): C: 69.2 %, H: 7.7 %; gefunden: C: 69.1 %, H: 7.7 %. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 208 (2, M^+), 190 (100), 175 (24), 161 (85), 147 (99), 133 (26), 119 (21), 107 (76), 91 (27), 77 (27), 51 (12), 43 (56). **IR** (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 3323 s, 3253 s, 2971 m, 1609 w, 1595 w, 1508 w, 1457 m, 1387 w, 1381 w, 1355 m, 1284 m, 1263 s, 1243 m, 1031 s, 1006 s, 753 s. **^{1}H-NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.26 (s, 1.5H, CH_3-5), 1.28 (s, 1.5H, CH_3-5), 1.39 (s, 1.5H, CH_3-6), 1.45 (s, 1.5H, CH_3-6), 1.90 (m, 1H, C*H*H-3), 2.18 (m, 0.5H, C*H*H-3), 2.36 (m, 0.5H, C*H*H-3), 3.61 (m, 1H, CH-2), 5.44 (m, 1H, CH-1), 6.75-6.85 (2H, Ar-H), 7.08 (m, 1H, Ar-H), 7.19 (m, 1H, Ar-H). **^{13}C-NMR** (100 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 29.0 (CH_3, C-5), 29.7 (CH_3, C-5), 29.8 (CH_3, C-6), 31.3 (CH_3, C-6), 39.0 (CH_2, C-3), 45.0 (CH_2, C-3), 43.5 (CH, C-2), 46.9 (CH, C-2), 79.1 (Cq, C-4), 80.0 (Cq, C-4), 96.7 (CH, C-1), 102.3 (CH, C-1), 114.5 (CH, C-9), 115.2 (CH, C-9), 118.4 (CH, C-11), 119.0 (CH, C-11), 126.9 (CH, C-12), 127.0 (CH, C-12), 127.5 (Cq, C-7), 128.0 (CH, C-10), 128.9 (CH, C-10), 155.2 (Cq, C-8), 155.3 (Cq, C-8).

V 147: Cyclisierung von 3-(2-Hydroxyphenyl)-5,5-dimethyl-tetrahydrofuran-2-ol (173b)

Eine Lösung von 200 mg (0.96 mmol) 3-(2-Hydroxyphenyl)-5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-ol (**173b**) und 25 mg (0.15 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure in 20 ml abs. Dioxan wird zwei Stunden unter Rückfluss gerührt. Das Rohprodukt wird über eine kurze Säule aus Kieselgel mit Dichlormethan als Eluens filtriert. Man erhält 180 mg (0.95 mmol; 99 %) 2,3,3a,8a-Tetrahydro-2,2-dimethylfuro[2,3*b*]benzofuran (**156b**) als farbloses Öl.

Spektroskopische Daten: **2,3,3a,8a-Tetrahydro-2,2-dimethylfuro[2,3*b*]benzofuran (156b)**



156b

Elementaranalyse berechnet für $C_{12}H_{14}O_2$ (190.24 g/mol): C: 75.8 %, H: 7.4 %; gefunden: C: 75.8 %, H: 7.4 %. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 190 (100, M^+), 175 (25), 161 (89), 147 (67), 131 (20), 119 (15), 107 (23), 91 (11), 77 (12), 51 (8), 43 (40). **IR** (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 2972 s, 1598 m, 1480 s, 1462 s, 1328 m, 1264 m, 1229 s, 1083 s, 952 s, 932 s, 750 s. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.94 (s, 3H, CH_3), 1.23 (s, 3H, CH_3), 1.97 (dd, 1H, ^2J = 12.5, ^3J = 2.0 Hz, C*H*H-3), 2.15 (dd, 1H, ^2J = 12.5, ^3J = 9.8 Hz, C*H*H-3), 3.96 (m, 1H, CH-3a), 6.25 (d, 1H, ^3J = 6.3 Hz, CH-8a), 6.73 (d, 1H, ^3J = 7.8 Hz, CH-7), 6.82 (td, 1H, ^3J = 1.0, 7.5 Hz, CH-5), 7.05-7.10 (2H, CH-4, CH-6). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 28.6 (CH_3), 29.7 (CH_3), 44.8 (CH_2, C-3), 47.8 (CH, C-3a), 84.5 (Cq, C-2), 109.7 (CH, C-8a), 111.7 (CH, C-7), 121.0 (CH, C-5), 124.2 (CH, C-4), 128.6 (CH, C-6), 130.1 (Cq, C-3b), 158.5 (Cq, C-7a).

V 148 Hydroformylierung von 2-((*Z*)-3-Hydroxy-3-methylbut-1-enyl)-phenol (167b) bei 120 °C

Ansatz:	613 mg	(3.4 mmol)	2-((*Z*)-3-Hydroxy-3-methyl-but-1-enyl)-phenol (**167b**)
	10 mg	(20 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	42 mg	(0.16 mmol)	Triphenylphosphin
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 1**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C, 20 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (638 mg) wird gaschromatographisch untersucht. Das Produkt **156b** ist zu 62 % enthalten.

V 149 Versuch der Hydroformylierung von 2-((*Z*)-3-Ethyl-3-hydroxypent-1-enyl)-phenol (167c)

Ansatz:	412 mg	(2.0 mmol)	2-((*Z*)-3-Ethyl-3-hydroxy-pent-1-enyl)-phenol (**167c**)
	6 mg	(13 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
	10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 1**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 140 °C, 45 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt (410 mg) wird gaschromatographisch untersucht. Es ist nur das Edukt vorhanden.

V 150: Hydroformylierung von 2-((*Z*)-3-Hydroxy-2-methylpropenyl)-phenol (167d)

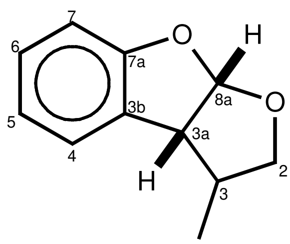
Ansatz:

821 mg	(5.0 mmol)	2-((*Z*)-3-Hydroxy-2-methyl-propenyl)-phenol (**167d**)
12 mg	(25 µmol)	$[Rh(cod)Cl]_2$ (**11**)
10 ml		abs. Dioxan

Durchführung: analog **AAV 1**: 50 bar ($p_{CO} : p_{H_2}$ = 3:2); 120 °C, 65 h

Aufarbeitung: Das filtrierte Rohprodukt wird direkt gaschromatographisch untersucht, es enthält zu 47 % 2,3,3a,8a-Tetrahydro-3-methylfuro[2,3*b*]benzofuran (**156d**) und zu 30 % 3-Methylchroman-2-ol (**6**). Durch säulenchromatographische Trennung an Kieselgel mit Cyclohexan / MTBE (5:1) als Eluens erhält man 195 mg (1.1 mmol; 22 %) **156d** und 245 mg (1.5 mmol; 30 %) **6**. Die spektroskopischen Daten von **6** sind bei Versuch V 1 aufgeführt.

Spektroskopische Daten: **2,3,3a,8a-Tetrahydro-3-methylfuro[2,3*b*]benzofuran (156d)** als 7:1 Diastereomerengemisch



156d

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 176 (100, M^+), 161 (80), 147 (13), 133 (60), 115 (24), 105 (45), 91 (21), 77 (38), 63 (13), 52 (12). **IR** (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]= 2969 s, 2875 m, 1611 m, 1594 s, 1479 s, 1461 s, 1326 m, 1234 s, 1120 m, 1082 s, 1062 s, 1018 m, 961 s, 874 m, 753 s. **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.05 (d, 2.6H, ^3J = 7.0 Hz, CH_3), 1.22 (d, 0.4H, ^3J = 7.3 Hz, CH_3), 2.62 (m, 1H, CH-3), 3.31 (dd, 1H, ^3J = 8.6, 11.6 Hz, CH-3a), 3.86 (dd, 1H, ^2J = 8.3, ^3J = 5.8 Hz, C*H*H-2), 3.98 (dd, 1H, ^2J = 8.3, ^3J = 6.8 Hz, C*H*H-2), 6.36 (d, 1H, ^3J = 8.6 Hz, CH-8a), 6.80-7.00 (2H, Ar-H), 7.12-7.24 (2H, Ar-H). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 11.4 (CH_3), 37.7 (CH, C-3), 49.8 (CH, C-3a), 72.6 (CH_2, C-2), 109.1 (CH, C-8a), 111.9 (CH, C-7), 120.2 (CH, C-5), 123.6 (Cq, C-3b), 126.4 (CH, C-4), 128.7 (CH, C-6), 160.1 (Cq, C-7a).

Im ^{13}C-NMR-Spektrum sind nur die Signale des Hauptdiastereomers zu erkennen.

5 Literaturverzeichnis

1 a) O. Roelen (Ruhrchemie AG) *D.R.P.* 949,548, **1938**; b) O. Roelen *Angew. Chem.* **1948**, *A60*, 62.

2 a) W. A. Herrmann, B. Cornils *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1074-1095; b) J. Falbe *Carbon Monoxide in Organic Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin **1970**; c) B. Cornils in *New Synthesis with Carbon Monoxide*, J. Falbe (Ed.), Springer-Verlag, Berlin **1980**; d) C. D. Frohning, C. W. Kohlpaintner *in Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds, Vol. 1*, B. Cornils, W. A. Herrmann (Eds.), VCH, Weinheim **1996**.

3 K. Weissermel, H.-J. Arpe *Industrielle Organische Chemie*, 4. Aufl., VCH, Weinheim, **1994**, 137-152.

4 P. W. N. M. Van Leeuwen, C. Claver *Rhodium Catalyzed Hydroformylation*, Kluwer Academic Press, Dordrecht, **2000**.

5 S. Ichikawa, Y. Ohgomori, N. Sumitani, H. Hayashi, M. Imanari *Ind. Eng. Chem. Res.* **1995**, *34*, 971.

6 B. Breit, W. Seiche *Synthesis* **2001**, 1-36.

7 C. Botteghi, R. Ganzerla, M. Lenarda, G. Moretti *J. Mol. Catal.* **1987**, *40*, 129-182.

8 P. Eilbracht, L. Bärfacker, C. Buß, C. Hollmann, B. E. Kitsos-Rzychon, C. L. Kranemann, T. Rische, R. Roggenbuck, A. Schmidt *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3329-3365.

9 A. M. Trzeciak, J. J. Ziolkowski *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *190-192*, 883-900.

10 a) L. F. Tietze, U. Beifuss *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137-170; b) L. F. Tietze *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136.

11 M. Beller, B. Cornils, C. D. Frohning, C. W. Kohlpaintner *J. Mol. Catal.* **1995**, *104*, 17-85.

12 M. M. Schulte, J. Herwig, R. W. Fischer, C. W. Kohlpaintner *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *150*, 147-153.

13 a) T. Rische, P. Eilbracht *Synthesis* **1997**, 1331-1337; b) T. Rische, B. Kitsos-Rzychon, P. Eilbracht *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2723-2742; c) C. L. Kranemann, P. Eilbracht *Synthesis* **1998**, 71-77; d) C. L. Kranemann, B. Costisella, P. Eilbracht *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7773-7776; e) C. L. Kranemann, P. Eilbracht *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2367-2377.

14 B. Zimmermann, J. Herwig, M. Beller *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2515-2518.

15 T. Rische, P. Eilbracht *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8441-8450.

16 P. Köhling, *Diplomarbeit*, Universität Dortmund, **2001**.

17 a) G. W. Parshall, S. D. Ittel *Homogeneous Catalysis: The Application and Chemistry by Soluble Transition Metal Complexes*, Wiley, New York, **1992**; b) D. J. Bergman, E. N. Campi, W. R. Jackson, Q. J. McCubbin, A. F. Patti *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17449-17460.

18 a) Y. Becker, A. Eisenstadt, J. K. Stille *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2145-2151; b) I. Ojima, E. S. Vidal *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7999-8003; c) I. Ojima, A. Korda, W. R. Shay *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2024-2030.

19 R. Roggenbuck, *Dissertation*, Universität Dortmund **2001**.

20 B. Kitsos-Rzychon, P. Eilbracht *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10721-10732.

21 C. Hollmann, *Dissertation*, Universität Dortmund **2000**.

22 C. Hollmann, P. Eilbracht *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1685-1692.

23 C. Hollmann, P. Eilbracht *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4313-4316.

24 a) R. W. Hoffmann, J. Krüger, D. Brückner *New J. Chem.* **2001**, *25*, 102-107; b) R. W. Hoffmann, D. Brückner *New J. Chem.* **2001**, *25*, 369-373.

25 R. Roggenbuck, P. Eilbracht *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7455-7456.

26 T. Rische, P. Eilbracht *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1915-1920.

27 Y. Dong, C. A. Busacca *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6464-6465.

28 E. N. Campi, W. R. Jackson, Q. J. McCubbin, A. E. Trnacek *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1061-1070.

29 a) B. El Ali, K. Okuro, G. Vasapollo, H. Alper *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4264-4270; b) A. Orejon, H. Alper *J. Mol. Catal A: Chem.* **1999**, *143*, 137-142.

30 D. Anastasiou, W. R. Jackson *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 21-37.

31 B. E. Kitsos-Rzychon, *Dissertation*, Universität Dortmund **1998**.

32 A. Schmidt, *Diplomarbeit*, Universität Dortmund, **1998**.

33 S. E. Drewes *Chroman and Related Compounds*, VCH, Weinheim **1974**.

34 a) S. Désilets, M. St-Jacques *Tetrahedron* **1988**, *44*, 7027-7036; b) G. Fontaine *Ann. Chim.* **1968**, *3*, 469-479

35 A. Arnone, R. Bernardi, P. Bravo, M. Frigerio, C. Ticozzi *Gazz. Chim. Ital.* **1989**, *119*, 87-94.

36 a) L. S. Schreiber, S. E. Kelly *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1757-1760; b) G. S. Cockerill, P. Kocienski, R. Treadgold *J. Chem Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2093; c) K. C. Nicolau, M. E. Duggan, C. K. Hwang *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2468-

2469; d) L. E. Overman, T. A. Blumenkopf, A. Castaneda, A. S. Thompson *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3516-3517.

37 P. G. Andersson, H. E. Schink, K. Österlund *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8067-8070.

38 a) L. Nilvebrandt, K.-E. Andersson, P.-G. Gillberg, M. Stahl, B. Sparf *Eur. J. Pharm.* **1997**, *327*, 195-207; b) L. Nilvebrandt, B. Hallen, G. Larsson *Life Sciences* **1997**, *60*, 1129-1136; c) B. Sparf, C. O. Meese (Schwarz Pharma AG) *Eur. Pat.* 0,957,073 A1, **1999**; *Chem. Abstr.* **1999**, *131*, 336818r; d) R. A. Johansson, P. Moses, L. Nilvebrant, B. Sparf (Kabi Pharmacia AB) *Int. Pat.* WO 94/11337, **1994**; *Chem. Abstr.* **1994**, *121*, 108197a; e) N. Jönsson, B. Sparf, L. Mikiver, P. Moses, L. Nilvebrant (Kabivitrum AB) *Int. Pat.* WO 89/06644, **1989**; *Chem Abstr.* **1989**, *112*, 55211f; f) R. Johansson, M. Haraldsson, E. Rongberg, J. Vagberg, K. Beierlein, R. Emond, B. Sjöberg (Pharmacia & Upjohn AB) *Int. Pat.* WO 98/43942, **1998**; *Chem. Abstr.* **1998**, *129*, 316029q.

39 J. R. Gage, J. E. Cabaj (Pharmacia & Upjohn Company) *Int. Pat.* WO 98/29402, **1998**; *Chem. Abstr.* **1998**, *129*, 95317c.

40 C. Buß, *Dissertation*, Universität Dortmund **2000**.

41 a) B. Breit *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5163-5166; b) A. L. Lapidus, L. Y. Brezhnev, M. M. Vartanyan; T. Y. Solov'eva, E. Y. Vol'f *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1989**, 1198-1199; c) A. L. Lapidus, A. P. Rodin, L. Y. Brezhnev, I. G. Pruidze, B. I. Ugrak *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1990**, 1448-1449.

42 a) T. Rische, L. Bärfacker, P. Eilbracht *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 653-660; b) L. Bärfacker, T. Rische, P. Eilbracht *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7177-7190.

43 D. J. Bergmann, E. M. Campi, W. R. Jackson, A. F. Patti, D. Saylik *Aust. J. Chem.* **2000**, *53*, 835-844.

44 a) F. Koc, *Diplomarbeit*, Universität Dortmund **2000**; b) A. Behr, M. Fiene, C. Buß, P. Eilbracht *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2000**, *102*, 467-471.

45 a) T. Rische, P. Eilbracht *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3917-3922; b) T. Rische, K.-S. Müller, P. Eilbracht *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9801-9816; c) A. Jegorov, T. Trnka, F. Turecek, V. Hanus *Catal. Lett.* **1993**, *18*, 261-264.

46 C. Kranemann, *Dissertation*, Universität Dortmund **1999**.

47 S. Töros, I. Gémes-Pécsi, B. Heil, S. Mahó, Z. Tuba *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 858-859.

48 B. L. Goodwin, C. R. J. Ruthven, M. Sandler *Xenobiotica* **1994**, *24*, 129-142.

49 A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307-1370.

50 K. Nozaki, W.-g. Li, T. Horiuchi, H. Takaya *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2611-2614.

51 C. P. Gorst-Allman, P. S. Steyn *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 163-168.

52 a) P. Schuda *Top. Curr. Chem.* **1980**, *91*, 75-111; b) R. E. Minto, C. A. Townsend *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2537-2555.

53 C. M. Maes, P. S. Steyn *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1984**, 1137-1140.

54 M. C. Pirrung, Y. R. Lee *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4814-4821.

55 M. Rahmani, Y. H. Taufiq-Yap, H. M. M. Ismail, A. Sukari, P. G. Waterman *Phytochemistry* **1994**, *37*, 561-564.

56 a) T. A. van Beek, A. de Groot *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1986**, *105*, 513-527; b) M. C. Elliott *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 4175-4200; C. J. Burns, D. Middleton *Contemp. Org. Synth.* **1996**, *3*, 229-242.

57 J. Freng, M. Garland *Organometallics* **1999**, *18*, 417-427.

58 a) C. P. Casey, L. M. Petrovic *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6007-6014; b) R. Lazzaroni, G. Uccello-Barretta, R. Settimbolo, P. Salvadori *Organometallics* **1989**, *8*, 2323; c) G. Uccello-Barretta, R. Lazzaroni, R. Settimbolo, P. Salvadori *J. Organomet. Chem.* **1991**, *417*, 111-119; d) R. Lazzaroni, R. Settambolo, G. Uccello-Barretta *Organometallics* **1995**, *14*, 4644-4650.

59 a) R. Lazzaroni, R. Raffaelli, R. Settambolo, S. Bertozzi, G. Vitulli *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1989**, *50*, 1; b) B. E. Hanson, N. E. Davis *J. Chem. Educ.* **1987**, *64*, 928.

60 a) O. Reiser *Nach. Chem. Tech. Lab.* **1996**, *44*, 996-1001; b) M. M: Taqui Khan, S. B. Halligudi, S. H. R. Abdi *J. Mol. Catal.* **1988**, *48*, 7-9.

61 a) W. R. Jackson, P. Perlmutter, G.-H. Suh *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 724-725; b) W. R. Jackson, P. Perlmutter, G.-H. Suh, E. E. Tasdelen *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 823-834.

62 G. Verspui, G. Elbertse, G. Papadogianakis, R. A. Sheldon *J. Organomet. Chem.* **2001**, *621*, 337-343.

63 R. G. da Rosa, J. D. de Campos, R. Buffon *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *113*, 1739-1741.

64 G. Giordano, R. H. Crabtree *Inorg. Synth.* **1979**, *19*, 218-219.

65 a) R. M. Deshpande, Purwanto, H. Delmas, R. V. Chaudhari *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1997**, *126*, 133-140; b) E. Mieczynska, A. M. Trzeciak, J. J. Ziólkowski *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *148*, 59-68.

66 S. Paganelli, M. Zanchet, M. Marchetti, G. Mangano *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *157*, 1-8.

67 a) N. Karodia, S. Guise, C. Newlands, J.-A. Andersen *Chem. Commun.* **1998**, 2341-2342; b) R. A: Sheldon *ChemTech* **1994**, *3*, 38.

68 a) E. G. Kuntz (Rhône-Pulenc Recherches) *Fr. Pat.* 2,314,910 **1975**, *Chem. Abstr.* **1977**, *87*, 101944 ; b) E. G. Kuntz *CHEMTECH* **1987**, *17*, 570.

69 a) R. Gärtner, B. Cornils, H. Springer, B. Lappe (Ruhrchemie AG) *DE* 3.235.030 **1982**; b) I. Horváth, R. V. Kastrup, A. A. Oswald, E. J. Mozeleski *Catal. Lett.* **1989**, *2*, 85.

70 a) D. Evans, J. A. Osborn, G. Wilkinson *J. Chem. Soc. (A)* **1968**, 3133-3142; b) C. K. Brown, G. Wilkinson *Tetrahedron Lett.* **1969**, *22*, 1725-1726.

71 R. L. Pruett, J. A: Smith *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 327.

72 E. Billig, A. G. Abatjoglou, D. R. Bryant (Union Carbide) *U.S. Pat.* 4,668,651 **1987**; *Chem. Abstr.* **1987**, *107*, 7392.

73 G. D. Cuny, S. L. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2066-2068.

74 N. E. Taylor, D. C. Hodgkin, J. S. Rollett *J. Chem. Soc.* **1960**, 3685-3695.

75 J. A. Findlay, P. Mebe, M. D. Stern, M. L. Givner *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 1427-1434.

76 a) D. G. Bounds, G. S. Pope *J. Chem. Soc.* **1960**, 3696-3701; b) E. J. Corey, L. I. Wu *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9327-9328; c) M. Miyano, C. R. Dorn *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 259-274.

77 A. Kelecom, T. C. Dos Santos, W. L. B. Medeiros *Phytochem.* **1987**, *26*, 2337-2340.

78 L. Jurd *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1919-1925.

79 a) B. D. Johnston, E. Czyzewska, A. C. Oehlschlager *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3693-3697; b) H. L. Goering, R. R. Jacobson *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3277-3285; c) W. N. White, B. E. Norcross *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1968-1974.

80 A. N. Abeywickrema, A. L. J. Beckwith, S. Gerba *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4072-4078.

81 A. S. R. Anjaneyulu, B. M. Isaa *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 993-998.

82 B. Heil, L. Markó *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 2238.

83 A. I. M. Keulemans, A: Kwantes, T. van Bavel *Recl. Trav. Pays-Bas* **1948**, *67*, 298-307.

84 A. Marcincal-Lefebvre, P. Depreux *J. Chem. Res. (M)* **1981**, 0569-0582.

85 R. C. Larock, W. H. Gong, B. E. Baker *Tetrahedron Lett*. **1989**, *30*, 2603-2606.

86 S. H. Dai, C. Y. Lin, D. V. Rao, F. A: Stuber, P. S. Carleton, H. Ulrich *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1722-1725.

87 A. R. Bader *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5967-5971.

88 D. V. Rao, F. A. Stuber *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2337-2340.

89 D. Selent, D. Hess, K.-D. Wiese, D. Röttger, C. Kunze, A. Börner *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1739-1741.

90 T. Hosokawa, H. Ohkata, I. Moritani *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 1533-1536.

91 J. Gripenberg, T. Hase *Acta Chem. Scand.* **1966**, *20*, 1561-1570.

92 P. Eilbracht in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl) Vol. E21c: Stereoselective Synthesis*, G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzo, E. Schaumann (Eds.), Thieme, Stuttgart **1995**, 2488-2558.

93 a) W. R. Jackson, P. Perlmutter, E. E. Tasdelen *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 763-764; b) S. D. Burke, J. E. Cobb, K. Takeuchi *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2138-2151.

94 P. N. Rylander *Hydrogenation Methods*, Academic Press, New York **1985**, 82-93.

95 M. L. Moore *Org. React.* **1949**, *5*, 301-330.

96 S. Ram, R. E. Ehrenkaufer *Synthesis* **1988**, 91-95.

97 E. N. Campi, W. R. Jackson, Q. J. McCubbin, A. E. Trnacek *Aust. J. Chem.* **1996**, *49*, 219-230.

98 a) T. Baig, J. Molinier, P. Kalck *J. Organomet. Chem.* **1993**, *454*, 219-224; b) T. Baig, P. Kalck *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1373-1374.

99 L. Jurd *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 983-986.

100 a) V. I. Tararov, R. Kadyrov, T. H. Riermeier, A. Börner *Chem. Commun.* **2000**, 1867-1868; b) S. Kiyooka, K. Suzuki *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 2081.

101 a) J. D. Albright, V. G. DeVries, E. E. Largis, T. G. Miner, M. F. Reich *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 1378-1393; b) R. A. Glennon, J. J. Salley, O. S. Steinsland, S. Nelson *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 678-683; c) J. Wieringa, A. van den Meerendonk, J. Steenvoorden, G. Heeres, F. Bakel *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1993**, *112*, 143-150; d) P. J. Garratt, S. Travard, S. Vonhoff, A. Tsotinis, D. Sugden *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1796-1805 ; e) D. M. Zimmerman, J. D. Leander, B. E. Cantrell, J. K. Reel, J. Snoddy *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2833-2841 ; f) D. B. Lewis, D. Matecka, Y. Zhang, L.-W. Hsin, C. M. Dersch, D. Stafford, J. R. Glowa, R. B. Rothman, K. C. Rice *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5029-5042.

102 a) I. Ojima, M. Tzamarioudaki, M. Eguchi *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7078-7079; b) I. Ojima, D. M. Iula, M. Tzamarioudaki *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4599-4602; c) I. Ojima, E. S. Vidal *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7999-8003.

103 J. K. Batra, G. J. Kang, L. Jurd, E. Hamel *Biochem. Pharmacol.* **1988**, *37*, 259.

104 T. Rische, P. Eilbracht *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7841-7846.

105 a) M. M. Doyle, W. R. Jackson, P. Perlmutter *Aust. J. Chem.* **1989**, *42*, 1907-1918; b) M. M. Doyle, W. R. Jackson, P. Perlmutter *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 233-234.

106 a) T. W. Greene, P. G. M. Wuts *Protective Groups in Organic Chemistry*, Wiley, New York **1991**; b) P. J. Kocienski *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart **1994**.

107 G. Büchi, S. M; Weinreb *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 746-752.

108 T. Tanaka, Y. Oikawa, N. Nakajima, T. Hamada, O. Yonemitsu *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 2203-2208.

109 a) K. Fuji, K. Ichikawa, M. Node, E. Fujita *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1661-1664; b) R. S. Lott, V. S. Chauhan, C. H. Stammer *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 495.

110 M. C. Venuti, B. E. Loe, G. H. Jones, J. M. Young *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2132-2136.

111 G. N. Vyas, N. N. Shah *Org. Synth. Collect., Vol. IV* **1963**, 836.

112 A. Y. Arkhipov, D. A. Romanova, A. V. Anisimov *Russ. J. Org. Chem.* **1998**, *34*, 530-533.

113 M. E. Jung, M. A. Lyster *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3761-3765.

114 a) N. S. Wilson, B. A. Keay *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 187-190; b) C. Porakash, S. Saleh, I. A. Blair *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7565-7568.

115 A. L. Suvorov, T. G. Khonina, M. I. Kodess, A. V. Podol'skii *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1991**, *61*, 1262-1268.

116 L. Ripa, A. Hallberg *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 595-602.

117 a) E. Haslam, G. K. Makinson, M. O. Naumann, J. Cunningham *J. Chem. Soc.* **1964**, 2137-2146; b) J. Quick, J. K. Crelling *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 155-156.

118 M. Schlosser, D. Michel *Tetrahedron* **1996**, *52*, 99-108.

119 a) M. R. Agharahimi, N. A. LeBel *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1856-1863; b) C. A. Townsend, L. M. Bloom *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3923-3924; c) J. H. Zaidi *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 2407-2419; J.-R. Labrosse, C. Poncet, P. Lhoste, D. Sinou *Tetrahedron : Asymm.* **1999**, *10*, 1069-1078.

120 J. P. Yardley, H. Fletcher, 3rd *Synthesis* **1976**, 244.

121 J. M. Chong, L. Shen *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 2801-2806.

122 L. Bärfacker, *Dissertation*, Universität Dortmund **1999**.

123 J. Stresinka, M. Marko, V. Macho *Chem. Zvesti* **1968**, *22*, 263-271; *Chem. Abstr.* **1968**, *69*, 76825t.

124 C. Abu-Gnim, I. Amer *J. Organomet. Chem.* **1996**, *516*, 235-243.

125 P. Schnider, G. Koch, R. Prétôt, G. Wang, F. M. Bohnen, C. Krüger, A. Pfaltz *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 887-891.

126 a) R. C. Bernotas, R. V. Cube *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 415-418; b) J. Kagan *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3541-3544.

127 a) C. R. Harris, S. D. Kuduk, A. Balog, K. A. Savin, S. J. Danishefsky *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2267-2270; b) C. R. Harris, S. D. Kuduk, A. Balog, K. Savin, S. J. Danishefsky *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7050-7062.

128 A. B. Reitz, E. W. Baxter, E. E. Codd, C. B. Davis, A. D. Jordan, B. E. Maryanoff, C. A. Maryanoff, M. E. McDonnell, E. T. Powell, M. J. Renzi, M. R. Schott, M. K. Scott, R. P. Shank, J. L. Vaught *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1997-2009.

129 C. Botteghi, M. Marchetti, S. Paganelli, F. Persi-Paoli *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1631-1637.

130 R. M. Schelkun, P.-w. Yuen, T. C. Malone, D. M. Rock, S. Stoehr, B. Szoke, K. Tarczy-Hornoch *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2447-2452.

131 C. Botteghi, S. Paganelli, M. Marchetti, P. Pannocchia *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *143*, 233-241.

132 N. Nakachi, Y. Kiuchi, M. Inagaki, M. Inazu, Y. Yamazaki, K. Oguchi *Eur. J. Pharmacol.* **1995**, *281*, 195-204.

133 J. Lehmann, F. Knoch, W. Schunack *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)* **1988**, *321*, 807-812.

134 K. Miescher, A. Marxer *U.S. Pat.* 2,411,664 **1946**; *Chem. Abstr.* **1947**, *41*, P6276e.

135 a) A. A. Vitale, F. Doctorovich, N. S. Nudelman *J. Organomet. Chem.* **1987**, *332*, 9-18; b) R. Tacke, D. Terunuma, A. Tafel, M. Mühleisen, B. Forth, M. Waelbroeck, J. Gross, E. Mutschler, T. Friebe, G. Lambrecht *J. Organomet. Chem.* **1995**, *501*, 145-154.

136 A. Miodownik, J. Kreisberger, M. Nussim, D. Avnir *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 241-246.

137 J. P. Yevich, J. S. Neu, W. G. Lobeck, P. Dextraze, E. Brenstein *J. Med. Chem.* 1**992**, *35*, 4516-4525.

138 M. L. Hoefle, L. T. Blouin, R. W. Fleming, S. Hastings, J. M. Hinkley *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 12-19.

139 J. J. Lynch, E. P. Baskin, E. M. Nutt, P. J. Guinosso, T. Hamill *J. Cardiovas. Pharmacol.* **1995**, *25*, 336-340.

140 J. J. Eisch, J. H. Merkley *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1148-1155.

141 a) D. M. Walsh, D. T. Beattie, H. E. Connor *Eur. J. Pharmacol.* **1995**, *287*, 79-84; b) M. Lamothe, P. J. Pauwels, K. Belliard, P. Schambel, S. Halazy *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3542-3550.

142 A. Nakazato, K. Ohta, Y. Sekiguchi, S. Okuyama, S. Chaki, Y. Kawashima, K. Hatayama *J. Med. Chem.* 1**999**, *42*, 1076-1087.

143 a) A. R. Bader *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4155; b) B. B. Carson, W. J. Heintzelmann, L. H. Schwartzmann, H. E. Tiefenthal, R. J. Lokken, J. E. Nickels, G. R. Atwood, F. J. Paulik *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 544-549.

144 N. Bettach, Y. Le Bigot, Z. Mouloungui, M. Delmas, A. Gaset *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 513-518.

145 C. B. Ziegler Jr., R. F. Heck *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2941-2946.

146 a) N. A. Bumagin, E. V. Luzikova *J. Organomet. Chem.* **1997**, *532*, 271-273; b) N. A. Bumagin, N. P. Andryukhova, I. P. Beletskaya *Bull Acad. Sci. USSR Chem. Ser.* **1987**, *36*, 1561-1562; c) S. E. Denmark, Z. Wang *Synthesis* **2000**, 999-1003; d) E. Shirakawa, K. Yamasaki, T. Hiyama *Synthesis* **1998**, 1544-1549; e) T. Jeffrey *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1287-1289.

147 a) M. Yamaguchi *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1091-1096; b) M. Yamaguchi, A. Hayashi, M. Hirama *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1151-1152.

148 a) M. Yamaguchi, M. Arisawa, K. Omata, K. Kabuto, M. Hirama, T. Uchimaru *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7298-7305; b) K. Kobayashi, M. Yamaguchi *Org. Lett.* **2001**, *3*, 241-242.

149 A. Mullen in *New Synthesis with Carbon Monoxide*, J. Falbe (Ed.), Springer-Verlag, Berlin **1980.**

150 a) Z. Zhang, I. Ojima *J. Organomet. Chem.* **1993**, *454*, 281-289; b) R. G. da Rosa, J. D. R. de Campos, R. Buffon *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *137*, 275-282; c) M. E. Krafft, L. J. Wilson, K. D. Onan *Organometallics* **1988**, *7*, 2528; d) J. Berthoux, Y. Chevallier, J. P. Martinand (Rhône-Progil) *Fr.* 2,211,002 **1972**.

151 E. Shirakawa, K, Yamasaki, T. Hiyama *Synthesis* **1998**, 1544-1549.

152 Z. Wang, Z. Li, T. Liu, J. Ren *Synth Commun.* **1999**, *29*, 2361-2364.

153 B.-M. Kwon, S.-H. Lee, Y.-K. Cho, S.-H. Bok, S.-H. So *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2473-2476.

154 a) J. H. Billman, J. A. Tonnis *J. Pharm. Sci.* **1971**, *60*, 1188-1192; b) A. I. Meyers, R. D. Walkup *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5089-5106.

155 C. Reinke *Ars Med.* **2001**, 19-22.

156 C. Botteghi, L. Cazzolato, M. Marchetti, S. Paganelli *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6612-6615.

157 a) W. F. Busby, Jr., G. N. Wogan in *Chemical Carginogens*, 2nd ed., C. Searle (Ed.), American Chemical Society, Washington **1984**, 945-1136; b) G. N. Wogan *Bacteriol. Rev.* **1996**, *30*, 460; c) D. L. Eaton, J. D. Groopman *The Toxicology of Aflatoxins*, Academic Press, San Diego **1994**; d) L. A. Goldblatt *Pure Appl. Chem.* **1973**, 223-238.

158 a) T. Bando, K. Shishido *Synlett* **1997**, 665-666; b) S. Horne, G. Weeratunga, R. Rodrigo *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 39-41; c) E. R. Civitello, H. Rapoport *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3775-3782; d) M. C. Pirrung, Y. R. Lee *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2391-2394.

159 a) L. I. Smith, P. M. Ruoff *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 145-148; b) D. R. Boyd, N. D. Sharma, R. Boyle, T. A. Evans, J. F. Malone, K. M. McCombe, H. Dalton, J. Chima *J Chem Soc, Perkin Trans. 1* **1996**, 1757-1766.

160 a) J. N. Chatterjea *J. Ind. Chem. Soc.* **1959**, *36*, 76-82; b) B. Wang, H. Zhang, A. Zheng, W. Wang *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 417-426.

161 A. Alberola, A. G. Ortega, R. Pedrosa, J. L. P. Bragado, J. F. R. Amo *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 715-718.

162 C. P. Phadke, S. L. Kelkar, M. S. Wadia *Synth. Commun.* **1984**, 407-412.

163 C. Alemán, P. M. Donate, R. da Silva, G. V. J. Da Silva *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1929-1932.

164 D. D. Perrin, W. L. F. Amarengo, D. R. Perrin *Purification of Laboratory Chemicals*, 2. Auflage, Pergamon, London **1980**.

165 a) E. Bradley, W. D. Cotterill, R. Livingstone, P. A. O'Donnell *J. Chem. Res. (M)* **1993**, 2101-2124; b) B. Begasse, M. Le Corre *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3409-3412.

166 W. Wenkert, E. L. Michelotti, C. S. Swindell, M. Tingoli *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4894-4899.

167 V. Satyanarayana, C. P. Rao, G. L. D. Krupadanam, G. Srimannarayana *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 1455-1464.

168 K. Nakashima, R. Ito, M. Sono., M. Tori *Heterocycles* **2000**, *53*, 301-314.

169 F.-T- Hong, K.-S. Lee, Y.-F. Tsai, C.-C. Liao *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei)* **1998**, *45*, 1-12.

170 S. R. Kasibhatla, B. C. Bookser, G. Probst, J. R. Appelman, M. D. Erion *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1508-1518.

171 L. I. Bunina-Krivorukova, V. G. Yagodin, K. V. Bal'yan *J. Org. Chem. USSR* **1971**, 1496-1500.

172 J. Beger, C. Duschek, H. Füllbier, W. Gaube *J. prakt. Chem.* **1974**, *316*, 26-42.

173 M. Bodajla, G. R. Jones, C. A. Ramsden *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2573-2576.

174 M. Sllen, J.-E. Baeckvall, P. Helquist *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 835-839.

175 A. V. Malkov, S. L. Davis, I. R. Baxemdale, W. L. Mitchell, P. Kocovsky *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2751-2764.

176 T. S. Kaufman, R. D. Sindelar, A. R. Juergens *Magn. Res. Chem.* **1989**, *27*, 1178-1181.

177 J. Wennerberg, F. Ek, A. Hansson, T. Frejd *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 54-59.

178 G. Pedrocchio-Fantoni, S. Servi *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 1029-1034.

179 J. Yovell, D. Hirsch, S. Sarel *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 850-855.

180 K. Shklyaev *Nauchn. Tr. Permsk. Gos. Farm. Inst.* **1971**, *4*, 97-101; *Chem. Abstr.* **1973**, *78*, 147757w.

181 X. Verdaguer, M. C. Hansen, S. C. Berk, S. L. Buchwald *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8522-8528.

182 T. Horaguchi, C. Tsukada, E. Hasegawa, T. Shimizu, T. Suzuki, K, Tanemura *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 1261-1272.

183 I. M. Downie, M. J. Earle, H. Heaney, K. F. Shuhaibar *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4015-4034.

184 M. Mayen, F. Marechal *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 4662-4678.

185 L. Schmitt, N. Cavusoglu, B. Spiess, G. Schlewer *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4009-4012.

186 R. H. Burnell, M. Jean, D. Poirier, S. Savard *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 2822-2829.

187 F. Yamada, T. Nishiyama, Y. Suzuura, T. Yamamura *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 115-119.

188 K. Pitchumani, P. Velusamy, C. Srinivasan *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12979-12988.

189 M. Yasuda, T. Sone, K. Tanabe, K. Shima *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 459-464.

190 A. Dondoni, L. Kniezo, A. Medici *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3994-3998.

191 A. D. Turner, S. V. Pizzo, G. Rozakis, N. A. Porter *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 244-250.

192 S. Fukuzawa, T. Fujinami, S. Yamauchi, S. Sakai *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1986**, 1929-1932.