

**Enantioselektive Synthese von Propargylalkoholen
mit 3-substituierten 1,4-Pentadiinen unter
Carreira-Bedingungen
und
Lithiumphenylselenid-katalysierte Baylis-Hillman-
Reaktion**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades

des Doktors der Naturwissenschaften

der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät

der Universität des Saarlandes

vorgelegt von

Danjano Trenz

Saarbrücken

2022

Tag des Kolloquiums:	14.Oktober 2022
Dekan:	Prof. Dr. Jörn Eric Walter
Berichterstatter:	Prof. Dr. Johann Jauch Prof. Dr. Andreas Speicher
Vorsitz:	Prof. Dr. David Scheschkewitz
Akademischer Mitarbeiter:	Dr. Bernd Morgenstern

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Johann Jauch für die ausgezeichnete Betreuung und die Möglichkeit, meine Promotion in seinem Arbeitskreis durchzuführen, bedanken. Seine Tür stand immer offen und bei Problemstellungen stand er während meiner gesamten Promotionszeit mit Rat und Tat zur Verfügung.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Andreas Speicher als wissenschaftlicher Begleiter und Zweitprüfer meiner Promotionsarbeit bedanken.

Außerdem gilt mein Dank Dr. Klaus Hollemeyer für die Aufnahmen der Massenspektren.

Ein herzliches Dankeschön möchte ich an den gesamten Arbeitskreis richten, bestehend aus den aktuellen Mitarbeitern: David Hartmann, Julien König, Janick Schug und Eric Metzmaker sowie den ehemaligen Mitarbeitern: Tobias Jung, Julian Lenhof und Sebastian Frey, die bei Problemen und Fragen ebenfalls immer behilflich waren und für ein ausgezeichnetes und angenehmes Arbeitsklima sorgten.

Damit einhergehend gilt mein Dank auch dem gegenüberliegenden Arbeitskreis von Prof. Dr. Andreas Speicher bestehend aus den aktuellen Mitarbeitern: Tobias Sauter, Sarah Bauspieß, Yannik Kiefer und Jeremy Arweiler sowie der ehemaligen Mitarbeiterin Lisa Marx, die ebenfalls für ein sehr gutes Arbeitsklima auf dem Stockwerk sorgten.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Freunden, die mich während meines gesamten Studiums und meiner Promotion unterstützt und begleitet haben und abseits meiner Promotionsarbeit und Tätigkeiten im Labor immer für mich da waren. Hierbei möchte ich mich namentlich noch bei Alexander Horn und Robert Becker bedanken, die mich bereits während der Schulzeit begleitet haben und den Weg des Chemiestudiums mit mir gegangen sind. Auch sie standen mir bei Fragen und Problemen während des Studiums und der Promotion immer zur Seite.

Zum Schluss möchte ich meinen größten Dank an meine Mutter Therese Trenz richten. Sie begleitete mich mein ganzes Leben und ist immer für mich da. Sie ermöglichte mir diesen Weg und ohne sie hätte ich so viel nicht erreicht. Danke Mama!

Zusammenfassung

Diese Dissertation beschäftigt sich zum einen mit der enantioselektiven Synthese von Propargylalkoholen unter Carreira-Bedingungen. Als Ausgangsstoffe wurden 3-monosubstituierte Pentadiene synthetisiert, da in der Literatur meist nur einfache Alkine für Carreira-Alkinylierungen verwendet werden. Mit Hilfe der leicht zugänglichen chiralen Liganden (+)/(-) N-Methylephedrin können die entsprechenden Propargylalkohole stereoselektiv in der *S*- bzw. *R*-Konfiguration synthetisiert werden. Aufgrund der basischen Reaktionsbedingungen spielt die Isomerisierung der geskippten Diene zu den entsprechenden Alleninen eine entscheidende Rolle. Dadurch können hochfunktionalisierte optisch aktive Alleninole erhalten werden. Die Reaktion wurde unter verschiedenen Bedingungen optimiert und mit unterschiedlichen Aldehyden untersucht.

Im zweiten Teil dieser Dissertation wurden Baylis-Hillman-Reaktionen mit Lithiumphenylselenid als Katalysator untersucht. Da solche Reaktionen in der Literatur bisher wenig beschrieben sind, wurden verschiedene acyclische sowie cyclische Michael-Akzeptoren mit verschiedenen Elektrophilen umgesetzt. Weiterhin wurden α,β -ungesättigte Verbindungen mit einer Aldehyd-Funktion synthetisiert und damit intramolekulare Baylis-Hillman-Reaktionen mit PhSeLi untersucht. Schlussendlich wurde noch ein enantiomerenreines Selenreagenz hergestellt und in einer enantioselektiven Baylis-Hillman-Reaktion angewendet.

Abstract

In the first part, this PhD-thesis deals with the enantioselective synthesis of propargylic alcohols under Carreira conditions. 3-Monosubstituted pentadiynes were synthesized as starting materials for the reaction because in the literature mostly simple alkynes are used for such alkynylations. The corresponding propargylic alcohols can be synthesized stereoselectively in the *S*- or *R*-configuration with the aid of the readily available chiral ligands (+)/(-) N-methylephedrine. Due to the basic reaction conditions, the isomerization of the skipped diynes to the corresponding allenynes plays a crucial role. The reaction was optimized under different conditions and studied with different aldehydes. In the end, highly functionalized optically active allenynols could be obtained.

In the second part, lithium phenylselenide-catalyzed Baylis-Hillman reactions were investigated. Since such reactions are scarcely described in the literature, various acyclic and cyclic Michael acceptors have been reacted with different electrophiles. Furthermore, α,β -unsaturated carbonyls with an additional aldehyde function were synthesized and used to study intramolecular Baylis-Hillman reactions with PhSeLi. Finally, an enantiomerically pure selenium reagent was prepared and applied in enantioselective Baylis-Hillman reactions.

Inhaltsverzeichnis

Teil I	
Enantioselektive Synthese von Propargylalkoholen mit 3-substituierten 1,4-Pentadiinen unter Carreira-Bedingungen	
1 Einleitung.....	1
2 Theorie und Kenntnisstand	4
2.1 Die ersten 1,3- und 1,4-Diine sowie 1,3- und 1,4-Pentadiine	4
2.2 Spätere Synthesen und Anwendungen von geskippten Diinen	8
2.3 Carreira-Alkinylierung.....	15
2.4 Bisherige Forschungen über die Carreira-Alkinylierung in unserem Arbeitskreis	19
2.5 Allene und Allenine.....	24
3 Zielsetzung	28
4 Ergebnisse und Diskussion.....	31
4.1 Herstellung der symmetrischen 1,4-Pentadiine 166.....	31
4.2 Orientierende Carreira-Reaktionen mit den Pentadiinen 166.....	33
4.3 Isomerisierungsversuche von Alleninol in Diinol	37
4.4 Umsetzungen der vier Pentadiin Derivate 166 mit Isobutyraldehyd (115) zu den entsprechenden Alleninolen 183	41
4.5 Umsetzungen von PNB-geschütztem 1,4-Pentadiin 166c mit verschiedenen Äquivalenten Base und chiralem Ligand	43
4.6 Umsetzungen des PNB-geschützten Derivats 166c mit verschiedenen Aldehyden unter optimierten Bedingungen	46
4.7 Versuch einer diastereo- und enantioselektiven Carreira-Reaktion	49
5 Zusammenfassung und Ausblick	64
6 Experimenteller Teil	67
6.1 Allgemeine Angaben	67
6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften.....	69
6.3 Kochvorschriften	70
7 Literaturverzeichnis.....	114
Teil II	
Lithiumphenylselenid-katalysierte Baylis-Hillman-Reaktion.....	
1 Einleitung.....	121
2 Theorie und Kenntnisstand	123

2.1 Die Baylis-Hillman-Reaktion	123
2.2 Intramolekulare Baylis-Hillman-Reaktion	129
2.3 Asymmetrische Baylis-Hillman-Reaktion	131
2.4 Selenid-induzierte Baylis-Hillman-Reaktion	135
3 Zielsetzung	142
4 Ergebnisse und Diskussion	145
4.1 Baylis-Hillman-Reaktion mit acyclischen α,β -ungesättigten Verbindungen	145
4.2 Baylis-Hillman-Reaktion mit cyclischen α,β -ungesättigten Verbindungen .	153
4.3 Baylis-Hillman-Reaktion mit α -substituierten Verbindungen	160
4.4 Phenylselenid-katalysierte Baylis-Hillman-Reaktion mit zusätzlicher Lewis-Säure	162
4.5 Variation des Metalls bei der Herstellung des Phenylselenids.....	164
4.6 Intramolekulare Baylis-Hillman-Reaktion	166
4.7 Stereoselektive Baylis-Hillman-Reaktion	175
5 Zusammenfassung und Ausblick.....	180
6 Experimenteller Teil.....	185
6.1 Allgemeine Angaben.....	185
6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften	187
6.3 Kochvorschriften	188
7 Literaturverzeichnis	240

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
abs.	absolutiert
Ac	Acetat
ald.	Aldehyd
B.-H.-R.	Baylis-Hillman-Reaktion
Bn	Benzyl
brsm	based on recovered starting material
bs	breites Singulett
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
CAMP	Cyclohexyl-(2-methoxyphenyl)methylphosphan
cat.	Katalytisch
Cosy	Correlated Spectroscopy
Cy	Cyclohexyl
d	Dublett
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
de	Diastereomerenüberschuss
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DIBAL	Diisobutylaluminium
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
dr	Diastereomerenverhältnis
DS	Diastereomer
EE	Essigsäureethylester
ee	Enantiomerenüberschuss
eq.	Äquivalent
er	Enantiomerenverhältnis
Et	Ethyl
EWG	elektronenziehende Gruppe
F	Fluss
ges.	gesättigter
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

HRMS	hochaufgelöste Massenspektrometrie
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
I-Effekt	Induktiver Effekt
<i>i</i> Pr	iso-Propyl
IR	Infrarot
L	Ligand
LG	abgehende Gruppe
LM	Lösungsmittel
m	Multipllett
<i>m</i> CPBA	meta-Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
NME	N-Methylephedrin
NMR	Kernresonanzspektroskopie
non	Nonett
Nu	Nukleophil
ONB	ortho-Nitrobenzyl
OTf	Triflat
PE	Petrolether
PG	Schutzgruppe
Ph	Phenyl
PMB	para-Methoxybenzyl
PNB	para-Nitrobenzyl
<i>p</i> -TsOH	para-Toluolsulfonsäure
Py	Pyridin
q	Quartett
quint	Quintett
RAMP	(<i>R</i>)-(+)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin
RDS	reaktionsbestimmender Schritt
<i>R</i> _f	Retentionsfaktor
RMP	(<i>R</i>)-2-Methoxymethylpyrrolidin
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SAMP	(<i>S</i>)-(+)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin
SDS	Natriumdodecylsulfat
sept	Septett
sext	Sextett
SMP	(<i>S</i>)-2-Methoxymethylpyrrolidin
T	Temperatur
t	Tripllett
<i>t</i> Bu	tert-Butyl
<i>t</i> _R	Retentionszeit
Tab.	Tabelle
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid

TBDMS	tert-Butyldimethylsilyl
TBDPS	tert-Butyldiphenylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMEDA	Tetramethylethyldiamin
TMS	Trimethylsilyl
Ts	Tosyl
UV	Ultraviolett
WL	Wellenlänge
ZChL	Zentrales Chemikalienlager

Teil I

Enantioselektive Synthese von Propargylalkoholen mit 3-substituierten 1,4-Pentadiinen unter Carreira- Bedingungen

1 Einleitung

In der organischen Chemie und vor allem in der Naturstoffsynthese spielen hochfunktionalisierte Verbindungen eine entscheidende Rolle. Verbindungen mit mehreren verschiedenen funktionellen Gruppen dienen als Grundbausteine und Vorstufen zum Aufbau vieler Naturstoffe und Pharmazeutika. Da viele Naturstoffe nur in geringen Mengen aus ihren natürlichen Quellen isoliert werden können, ist es unumgänglich neue Synthesemethoden und Totalsynthesen für solche Stoffe zu entwickeln. Damit einhergehend ist es von großer Bedeutung für die hochfunktionalisierten Grundbausteine Methoden zu entwickeln, um diese in großen Ausbeuten und hoher Stereoselektivität zu erhalten. Doppel- und Dreifachbindungen sind in Molekülen der organischen Chemie weit verbreitet. Treten mehrere Doppelbindungen auf, werden diese in kumuliert, konjugiert und isoliert eingeteilt. Solche Verbindungen mit nur zwei kumulierten Doppelbindungen, auch Allene genannt, kommen auch in Naturstoffen vor die von Mikroorganismen, Pilzen, Pflanzen und Insekten produziert werden. N. Krause beschäftigte sich intensiv mit Allenen und veröffentlichte 2004 sein Buch darüber.^[1] Zwei Vertreter solcher Pilz-Metabolite sind das Mycomycin **1**^[2] und das Marasin **2**.^[3,4] Beide Substanzen zeigen hoch antibiotische Aktivität.^[1]

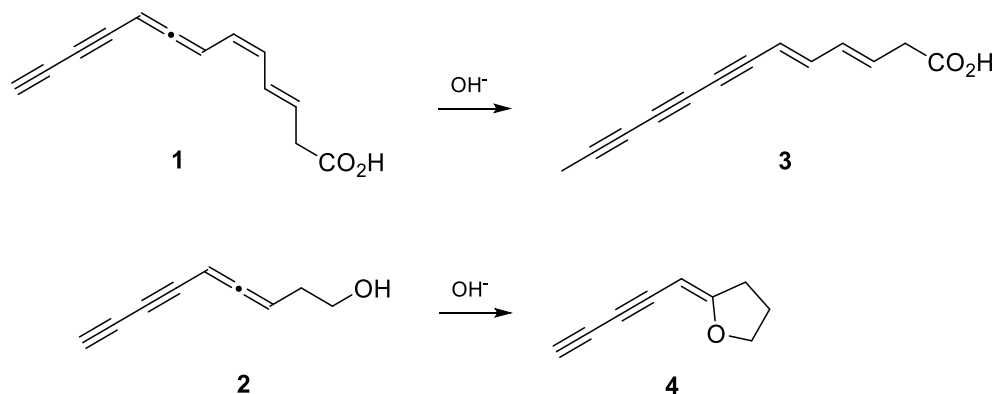


Abb. 1. Umlagerung der linearen Allene Mycomycin **1** und Marasin **2**.^[1]

Schon vor über 60 Jahren wurde herausgefunden, dass diese beiden linearen Allene unter basischen Bedingungen isomerisieren. Aus dem Mycomycin **1** entsteht dadurch das entsprechende Alkin, das Isomycomycin **3** und aus dem Marasin **2** das cyclische Isomarasin **4**. Hierbei wird die hohe Reaktivität von Allenen ausgenutzt, sodass durch einfache Umlagerungen leicht neue funktionelle Gruppen in Form von konjugierten Dreifachbindungen gebildet werden können.

1979 beschrieben Van Horn et al. erstmals das Enprostil.^[5] Es ist ein Naturstoff-Analogon mit einer Allen-Struktur und gehört zur Klasse der Prostaglandine. Crabbé und Mitarbeiter befassten sich 1972 mit solchen Molekülen.^[6] Dabei konnten die Verbindungen bzw. die Allen-Struktur aus einer ursprünglichen Dreifachbindung über

eine S_N2' -Reduktion aufgebaut werden. Abb. 2 ist auf dem Review-Artikel von Collins et al. und zeigt den Syntheseschritt zur Herstellung von Enprostil.^[7]

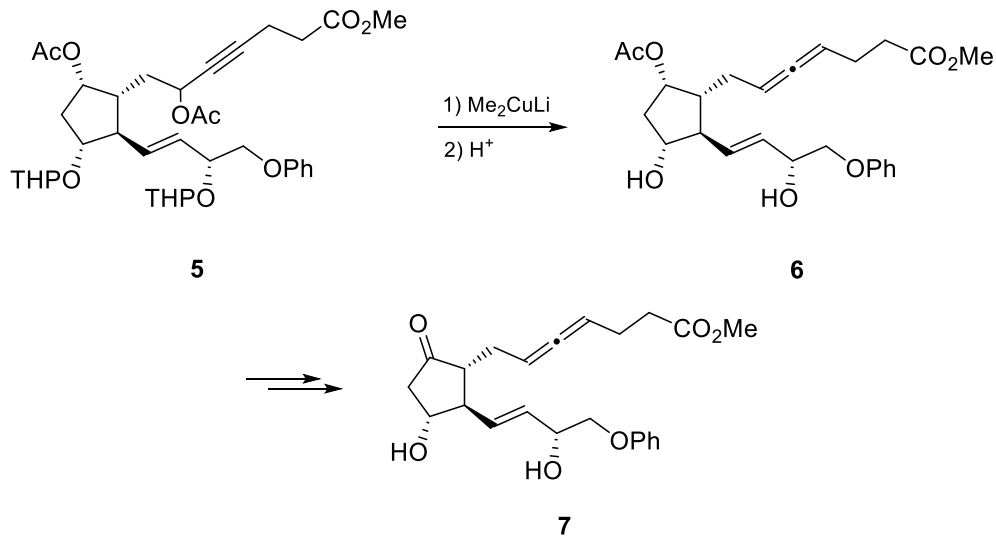


Abb. 2. Herstellung von Enprostil **7** über einen S_N2' -Mechanismus.

Neben der Klassifizierung mehrerer Doppelbindungen in einem Molekül können auch Dreifachbindungen entsprechend eingeteilt werden. Dabei wird zwischen 1,3-Diinen, 1,4-Diinen usw. unterschieden. Solche 1,4-Diine, auch geskippte Diene genannt, sind eine interessante Stoffklasse, da sie am mittleren C-Atom hoch substituiert sein können und die Dreifachbindungen entsprechend reduziert werden können.

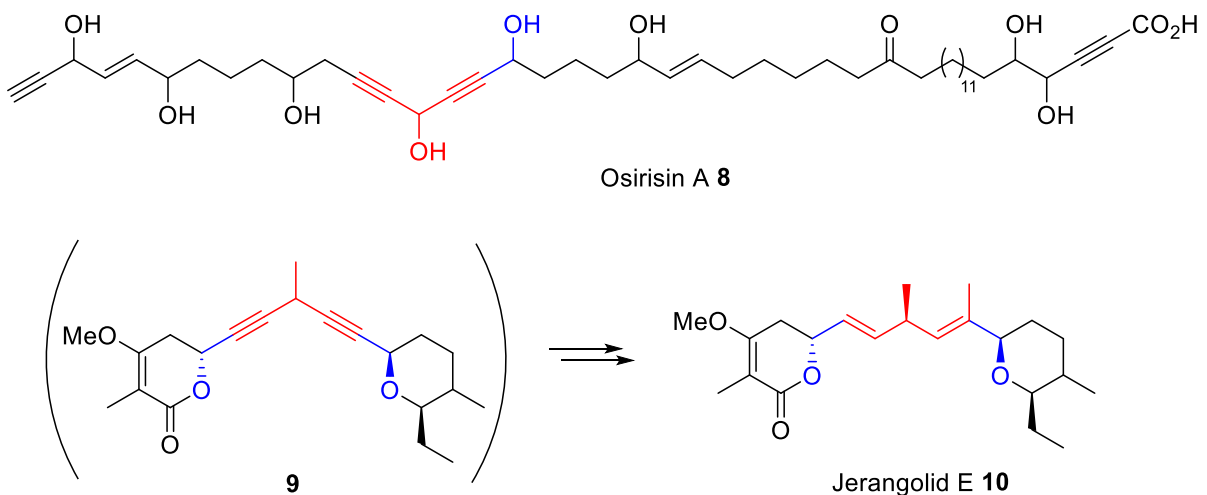


Abb. 3. Osirisin A **8** als Beispiel für ein geskipptes Diin und Jerangolid E **10** als Folgestufe eines geskippten Diins.

Abb. 3 zeigt das Osirisin A **8**^[8] und das Jerangolid E **10**.^[9] Das Osirisin A **8** konnte erstmals von Paul und Mitarbeitern im Jahr 1998 aus dem Meeresschwamm *Haliclona osiris* isoliert werden und ist mäßig zytotoxisch gegenüber menschlichen Leukämie-Zellen.^[8] Das mittlere C-Atom des geskippten Diins enthält dabei noch eine zusätzliche

OH-Gruppe (rot gekennzeichnet in Abb. 3). Das Jerangolid E **10** gehört zur Klasse der Jerangolide, welche erstmals aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* (So ce 307) im Jahr 1996 isoliert werden konnten.^[10] Es sind Polyketide mit hoher antimykotischer Wirkung. Wie Abb. 3 zeigt, besteht das Jerangolid in der Mitte aus einem 1,4-Dien (rot gekennzeichnet). Auch solche 1,4-Diene können durch entsprechende Vorstufen durch Reduktion von 1,4-Diinen (geskippten Diinen) erhalten werden. Wird als hypothetische Vorstufe ein geskipptes Diin **9** angenommen, zeigt sich, dass beide Verbindungen **8** und **10** in Propargylposition ein Sauerstoff-Atom enthalten in Form eines Propargylalkohols, -lactons oder -ethers (in Abb. 3 blau gekennzeichnet).

Solche Propargylalkohole können beispielsweise durch Alkinylierungen mit Aldehyden hergestellt werden. Ein interessantes Beispiel hierfür ist die Alkinylierung nach Carreira et al.,^[11] welche sich Anfang der 2000er Jahre als stereoselektive Reaktion etabliert hat und Propargylalkohole **13** in sehr guten Ausbeuten und sehr guten *ee*-Werten liefert.

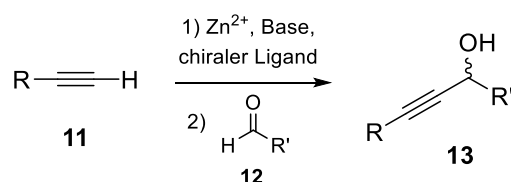


Abb. 4. Allgemeine Reaktionsbedingungen für Carreira-Alkinylierungen.

Damit Moleküle mit bestimmten funktionellen Gruppen als Grundbausteine für viele Synthesemethoden in guten Ausbeuten und hoch selektiv erhalten werden können, ist es äußerst wichtig, neue Methoden für bereits bekannte Reaktionen zu entwickeln und diese für zukünftige Synthesen zugänglich zu machen. Aus diesem Grund liegt der Fokus dieser Arbeit unter anderem auf der Untersuchung der Umsetzung von geskippten Diinen unter Carreira-Bedingungen.

2 Theorie und Kenntnisstand

2.1 Die ersten 1,3- und 1,4-Diine sowie 1,3- und 1,4-Pentadiene

Im Jahr 1869 veröffentlichte Carl Glaser die ersten Synthesen von 1,3-Diinen. Bei der noch heute sehr bekannten Namensreaktion in der organischen Chemie, der Glaser-Kupplung, reagieren zwei terminale Alkine **11** mithilfe einer Base und eines Katalysators unter dem Einfluss von Sauerstoff zu symmetrischen 1,3-Diinen **14**.^[12,13] Dabei wird als Base klassischerweise Ammoniak verwendet und als Katalysator Kupfer(I)-Salze wie beispielsweise CuCl oder CuBr. Einige Jahrzehnte später, in den 1950er Jahren, wurden weitere Varianten der Glaser-Kupplung entwickelt. Die Eglinton Variante ist eng mit der Glaser-Kupplung verwandt, verwendet aber klassischerweise Pyridin als Base und Kupfer(II)-Salze wie beispielsweise Kupfer(II)-acetat als Katalysator zur Herstellung symmetrischer 1,3-Diine **14**.^[14,15] Bei der Cadiot-Chodkiewicz Methode wurden erstmals unsymmetrische 1,3-Diine **16** synthetisiert. Dabei wird ein terminales Alkin **11** und ein Bromalkin **15** mit Kupfer(I)-bromid und einer Amin-Base umgesetzt.^[16,17] 1962 berichtete A. S. Hay über eine weitere Variante der Glaser-Kupplung, bei der TMEDA statt Ammoniak verwendet wird, um die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln zu erhöhen (Reaktionsführung in homogener Phase).^[18]

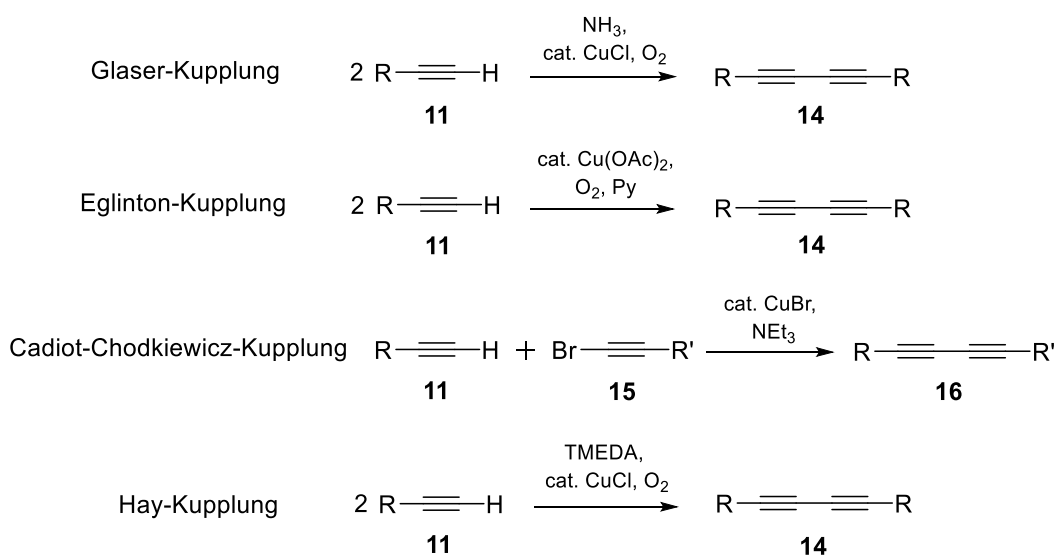


Abb. 5. Beispiele zur Herstellung der ersten 1,3-Diinen.

Anders als bei den 1,3-Diinen, kennzeichnen sich 1,4-Diine durch ein sp^3 -hybridisiertes Kohlenstoffatom zwischen den beiden Dreifachbindungen aus.

Die ersten „skipped diyne“ wurden im Jahr 1955 von Gensler und Mahadevan synthetisiert.^[19] Sie nutzten unter anderem Hexinylmagnesiumbromid (**17**) und Propargylbromid (**18**) in Gegenwart von Kupferchlorid zur Herstellung von 1,4-Nonadiin (**19**).

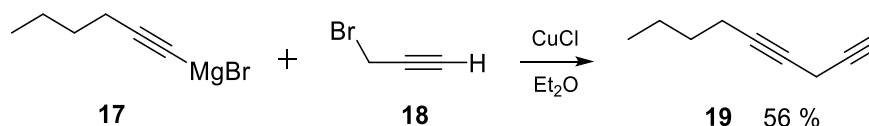


Abb. 6. Erste Synthese zur Herstellung eines geskippten Diins **19**.

Zwei Jahre später fanden Gensler und Casella heraus, dass das 1,4-Nonadiin (**19**) unter alkalischen Bedingungen bereits bei Raumtemperatur isomerisiert. Dabei beschreiben sie in ihrem Artikel den „Wechsel“ eines Kohlenwasserstoffs. Durch den Kontakt mit alkalischer Lösung isomerisiert das 1,4-Nonadiin (**19**) zunächst in die Allen-Verbindung Nona-1,2-dien-4-in (**20**) und unter gleichen Bedingungen weiter zu dem stabilen 2,4-Nonadiin (**21**).^[20]

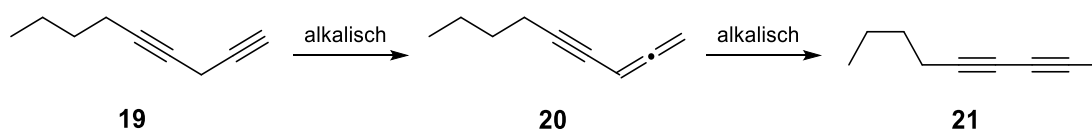


Abb. 7. Isomerisierung von 1,4-Nonadiin (**19**) zu 2,4-Nonadiin (**21**).

Im gleichen Jahrzehnt befassten sich zuvor Schlubach und Wolf^[21] sowie Jones und Mitarbeiter^[22] ebenfalls mit acetylenischen Verbindungen. Schlubach et al. untersuchten unter anderem die beiden Diacetylene 1,3-Butadiin und 1,3-Pentadiin (**24**). Ursprünglich wollten sie zur Herstellung von 1,4-Pentadiinen Monokupferacetylide mit Propargylbromid (**18**) umsetzen. Entsprechende Dikupferacetylide, welche bifunktionell zu einer Aneinanderreihung von Ketten reagieren können, waren bereits im Jahr 1926 von Straus und Mitarbeitern veröffentlicht worden.^[23] Die Überlegungen von Schlubach et al. basierten auf den Kenntnissen, dass Natrium mit Acetylen bei Temperaturen $< -33\text{ }^\circ\text{C}$ in flüssigem Ammoniak Mononatriumacetylide (**22**) bildet. Allerdings gelang ihnen die Herstellung einer entsprechenden Monokupferverbindung nicht, auch nicht durch verschiedene Strategien, da sich immer die Dikupferverbindung bildete. Aus diesem Grund konzentrierten sie sich auf die Umsetzung mit bereits bekannten monosubstituierten Natriumacetyliden (**22**). Letztendlich konnten sie bei der Reaktion mit Methylenechlorid (**23**) sowie Propargylbromid (**18**) lediglich das 1,3-Pentadiin (**24**) statt dem unbekanntem 1,4-Pentadiin (**32**) isolieren.

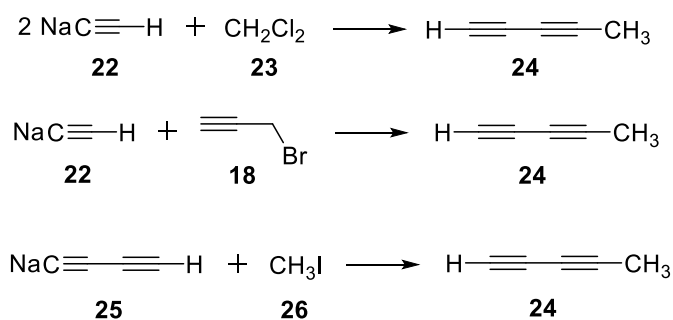


Abb. 8. Gescheiterte Versuche zur Herstellung von 1,4-Pentadiin.

Ähnliche Erfahrungen machten auch Jones und Mitarbeiter, die das Natriumdiacetylen **25** mit Methyljodid (**26**) zum 1,4-Pentadiin (**32**) umsetzen wollten. Auch sie konnten lediglich das 1,3-Pentadiin (**24**) isolieren.

Als Fazit konnte gesagt werden, dass die Synthese von langkettigen geskippten Diinen (1,4-Diinen) erfolgreich war, die Herstellung des einfachsten Vertreters, des 1,4-Pentadiins (**32**), sich aber als schwierig erwies.

Taniguchi et al.^[24] untersuchten Mitte der 60er Jahre ebenfalls 1,3-Diine und 1,4-Diine. Für sie war es keine Überraschung, dass bei den bekannten Reaktionen in Anwesenheit einer Base nur selten 1,4-Diine entstehen aufgrund der Isomerisierung über die Allen-Struktur zu 1,3-Diinen. Außerdem fanden sie heraus, dass 1,4-Diine schnell bei Raumtemperatur zerfallen, wenn sie Licht ausgesetzt sind. Ihr Ziel war es, 1-Phenyl-1,4-pentadiin **28** herzustellen. Ihre Ansätze beruhten auf der Methode nach Gensler^[19] indem sie ein Grignard-Reagenz **27** mit Propargylbromid (**18**) in Anwesenheit von Kupferchlorid umsetzten.

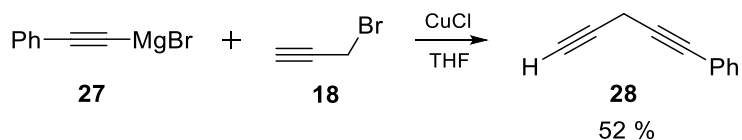


Abb. 9. Synthese von 1-Phenyl-1,4-pentadiin (**28**).

Allerdings führten sie die Reaktionen im Gegensatz zu den Jahren zuvor in THF durch, da die Kupplung in THF schneller als in Diethylether verlief. Somit konnten 52 % des Produktes **28** isoliert werden. Außerdem untersuchten Taniguchi und Mitarbeiter noch weitere Methoden zur Herstellung solcher 1,4-Diinen. Dabei fanden sie heraus, dass diese sich mit verschiedenen Basen in protischen Lösungsmitteln ähnlich wie Carbonsäuren verhalten. Sie beobachteten, dass 1,4-Diine bei Raumtemperatur in ethanolischer Lösung von Natriumethanolat ebenfalls zu 1,3-Diinen isomerisierten. Dieser Effekt fiel ihnen auch in zwei Fällen bei der Chromatographie mit basischem Aluminiumoxid auf.

Im Jahr 1969 isolierten Sondheimer und Mitarbeiter die ersten 1,4-Pentadiene.^[25] Sie veröffentlichten ein Jahr zuvor schon die Umsetzung von Ethynylmagnesiumbromid (**30**) mit einem Allylbromid **29** zu einem 1,4-enin **31**.^[26] Darauf basierend setzten sie Ethynylmagnesiumbromid (**30**) mit Propargylbromid (**18**) und katalytischen Mengen Kupferchlorid in THF zum geskippten Pentadiin **32** um.

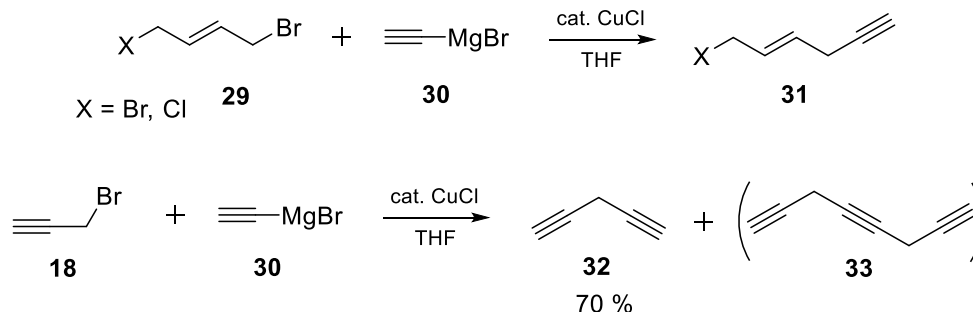


Abb. 10. Umsetzung von Vinyl- **29** und Allylbromid **18** mit Grignard Reagenz **30**.

Als Nebenprodukt erhielten sie in geringen Ausbeuten das 1,4,7-Octatriin (**33**), welches durch Reaktion mit dem Mono-Grignard-Derivat von **32** mit Propargylbromid (**18**) erhalten wurde. Das bis dorthin noch unbekannte 1,4-Pentadiin (**32**) konnten sie in 70 % Ausbeute erhalten. Die Isolierung des reinen Produktes erwies sich nämlich als schwierig. Die Verbindung ist sehr flüchtig, relativ instabil und der Siedepunkt ist dem des THFs sehr ähnlich. Nach einigen experimentellen Untersuchungen konnten sie das reine Produkt **32** als farblose Flüssigkeit isolieren, indem sie das Lösungsmittel THF durch Pentan ersetzten. Dabei ermittelten sie einen Schmelzpunkt von -19 bis -21 °C und eine Siedetemperatur von 63 bis 64 °C für das 1,4-Pentadiin (**32**).^[25]

Zehn Jahre später, im Jahr 1979, konnten Verkruijse und Hasselaar weitere 1,4-Diine sowie das 1,4-Pentadiin (**32**) isolieren.^[27] Dafür setzten sie Ethynylmagnesiumbromid (**30**) mit 3-Tosyloxypropin (**34**) in Gegenwart von katalytischen Mengen CuBr in THF um. Sie fanden heraus, dass die Ausbeuten mit Tosylaten besser sind als mit Bromiden. Dabei konzentrierten sie sich auf Umsetzungen in THF, da hierbei die besten Ausbeuten erzielt werden konnten.

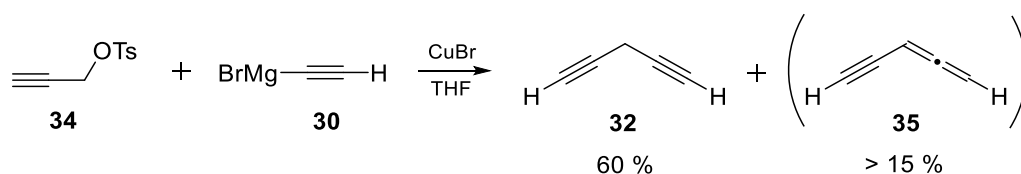


Abb. 11. Isolierung von 1,4-Pentadiin (**32**) aus THF.

Die Ausbeuten an isoliertem 1,4-Pentadiin (**32**) waren jedoch nie höher als 60 %. Dies lag unter anderem auch daran, dass bei allen Reaktionen nach der destillativen Reinigung ein hochsiedender Rückstand in mehr als 15 % Ausbeute zurückblieb. Dies

könnte teilweise ein Polymerisationsprodukt des Allenins **35** sein. Weiterhin war bekannt, dass das 1,4-Pentadiin (**32**) leicht flüchtig ist und bei Raumtemperatur schon einen hohen Dampfdruck besitzt. Aufgrund der Problematik, dass der Siedepunkt von THF und der Siedepunkt des geskippten Diins **32** nahe beieinander liegen, war eine destillative Reinigung des Rohproduktes nicht möglich. Verkrujisse machte sich zunutze, dass THF mit Wasser mischbar ist und konnte das Lösungsmittel so durch 15-maliges Waschen und Extrahieren der Reaktionslösung zum größten Teil entfernen. Durch die aufwendige Methode konnte er aber schlussendlich durch destillative Reinigung das 1,4-Pentadiin (**32**) in 60 % Ausbeute isolieren.

Mittlerweile hat sich vermehrt gezeigt, dass Isomerisierungen zwischen Allen und Alkin, auch als unerwünschte Nebenreaktionen, immer ablaufen können. Aus diesem Grund werden heutzutage DFT-Rechnungen für die untersuchten Verbindungen durchgeführt, um Aussagen über Mechanismen machen zu können. Die ersten Rechnungen der einfachen isomeren C_3H_4 -Verbindungen wurden bereits Anfang 1970^[28] durchgeführt und in den 2000er Jahren bestätigt.^[29,30]

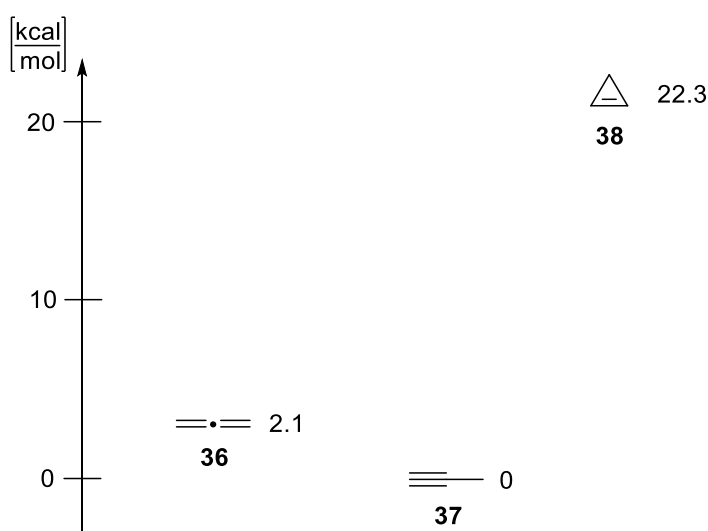


Abb. 12. Grundzustandsenergien der isomeren Verbindungen C_3H_4 .^[1]

Prinzipiell ist das 1-Propin (**37**) thermodynamisch stabiler als das entsprechende Allen **36**, allerdings beschreibt Krause in seinem Buch,^[1] dass die Stabilität auch abhängig von den Substituenten ist und somit nicht generell auf alle Verbindungen übertragen werden kann.

2.2 Spätere Synthesen und Anwendungen von geskippten Diinen

Im Jahr 2002 veröffentlichten Chauvin et al. einen Review-Artikel zu 1,4 Diinen.^[31] Solche geskippten Diene zeichnen sich durch ihre charakteristische $sp-sp-sp^3-sp-sp$ Hybridisierungssequenz aus. Die Verbindungen können allgemein auf drei Wegen hergestellt werden. Zum einen kann das acide H-Atom einer Acetylenverbindung mit

einem Metallreagenz deprotoniert werden, sodass sich ein Metallalkynyl **39** bildet, welches mit einer elektrophilen Propargylverbindung **40** reagieren kann (Weg **A**). Zum anderen können im umgekehrten Fall auch Metallpropargyle **43** mit elektrophilen Alkinen **42** umgesetzt werden (Weg **B**). Alternativ können auch Alken-Präkursor **44** eingesetzt werden, welche eliminieren und so zu geskippten Diinen **41** führen (Weg **C**).

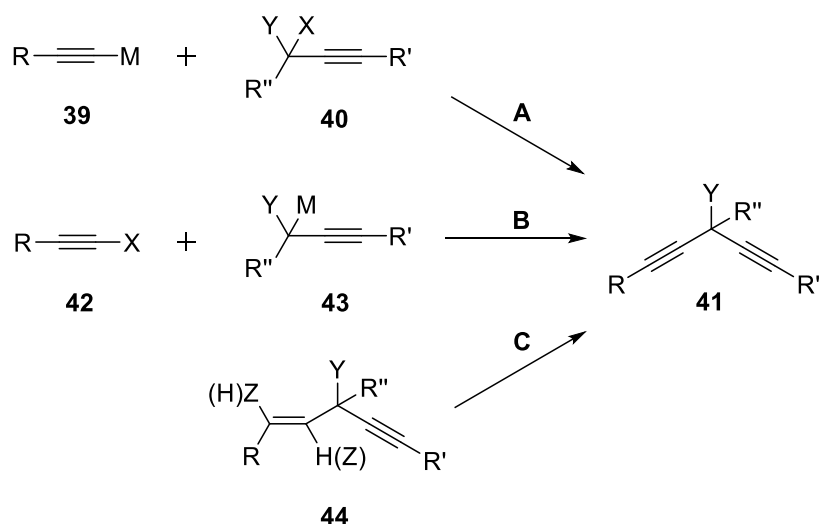


Abb. 13. Allgemeine Möglichkeiten zur Herstellung von geskippten Diinen.

Die bekannteste Variante um 1,4-Diine zu synthetisieren, führt über den Weg **A**. Wie unter Punkt 2.1 bereits gezeigt, werden oft Lithium-, Natrium-, Magnesium- oder Kupferalkyne als bimetallische Systeme eingesetzt, die meist in Form von Magnesium-Kupfer oder Lithium-Kupfer durch Transmetallierung erhalten werden. Aber auch Natrium/Kalium-Kupfer Systeme wurden 1992 von Jeffery et al. veröffentlicht.^[32]

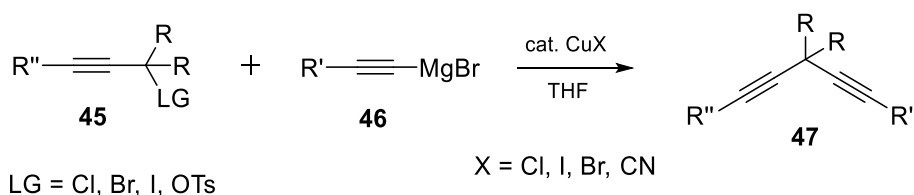


Abb. 14. Allgemeine CuX-katalysierte Propargylierung von Grignard-Acetyliden **46**.

Als Propargylverbindungen werden meist Propargylhalogenide oder Tosylate eingesetzt, da diese gute Abgangsgruppen sind und auch Kupfercyanide haben sich neben Kupferhalogeniden als Katalysatoren bewährt. Außerdem wird beschrieben, dass generell neutrale Aufarbeitungen erforderlich sind, da ansonsten die Diine zu den entsprechenden Allenen isomerisieren.

Ein besonderes Beispiel zur Herstellung von geskippten Diinen ist die Ringschluss-synthese nach Scott et al.^[33,34] Dabei werden Alkynylsilane **48** in Gegenwart von Aluminiumchlorid zu geskippten Diinen **51** umgesetzt. Der Mechanismus verläuft über ein stabilisiertes tertiäres Carbokation **49**. Wie die beiden Beispiele in Abbildung 15

zeigen, können so Cyclen mit großen Kettenlängen hergestellt werden. Durch Variation der Reste der Propargylverbindung können hoch substituierte Ringe **53** mit verschiedenen Substituenten am C-Atom zwischen den Dreifachbindungen aufgebaut werden. Bemerkenswert ist auch, dass kupferkatalysierte Synthesen mit tertiären Propargylhalogeniden und Alkynylmagnesiumbromiden bei der intramolekularen Variante wenig erfolgreich waren.

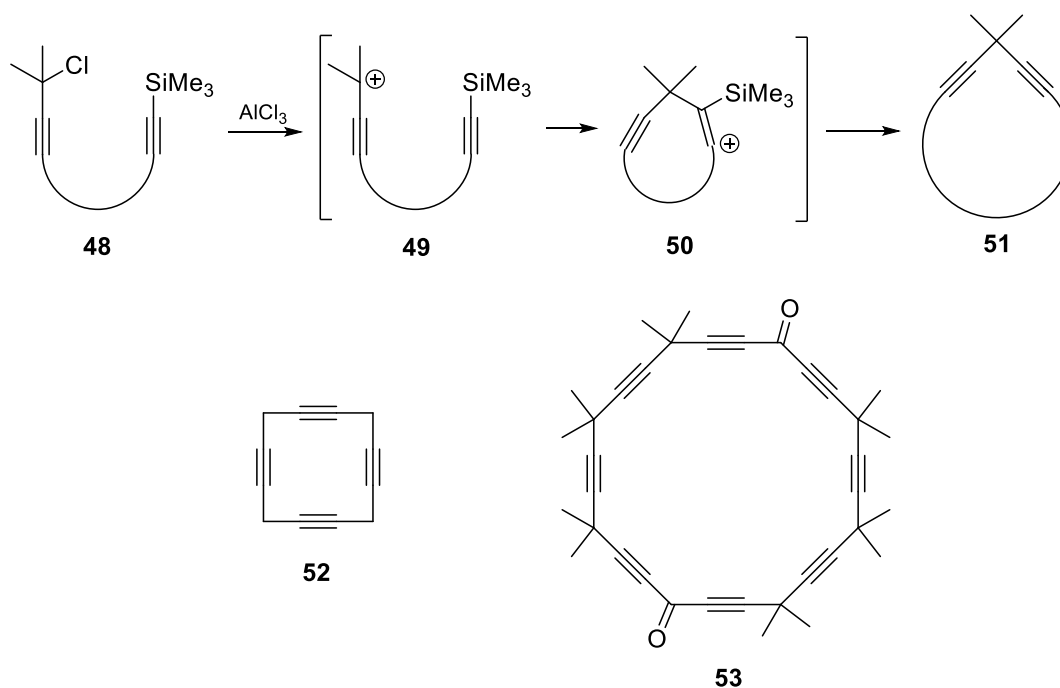


Abb. 15. Synthese von cyclischen geskippten Diinen **51** nach Scott et al.

Alle bisher veranschaulichten Synthesen für Diene beruhen auf Substitutionsreaktionen. Allerdings können geskippte Diene auch über Additionsreaktionen hergestellt werden. Eine der bekanntesten Methoden hierfür sind Umsetzungen von Metallalkinen **39** mit Propargylaldehyden oder Propargylketonen **54**. Solche Alkinylierungen verlaufen unter 1,2-Addition und werden unter Punkt 2.3 noch genauer betrachtet.

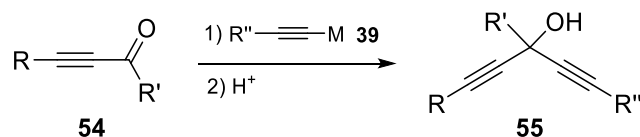


Abb. 16. Allgemeine Alkinylierung mit einem Propargylketon **54**.

Bei der Variante **B** (Abb. 13) werden nucleophile Propargylverbindungen **56** mit elektrophilen Alkinen **57** umgesetzt. Dieses Prinzip beruht auf der Umpolung des Kohlenstoffatoms, wie es auch schon von Grignard-Reagenzien bekannt ist. Im Beispiel in Abb. 17 wird zunächst das Trimethylsilylethynyl-1,3-dioxan mit *n*BuLi lithiiert

wodurch der Kohlenstoff umgepolt wird und mit dem elektrophilen Bromalkin **56** umgesetzt werden kann.

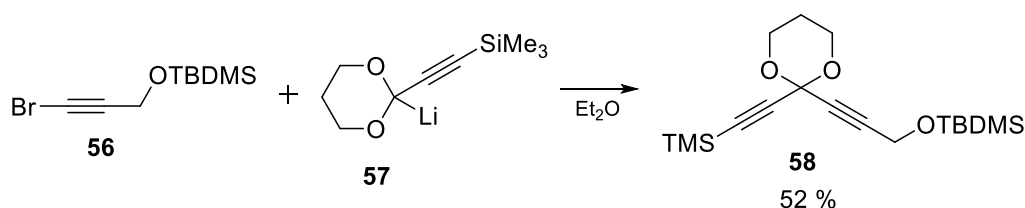


Abb. 17. Herstellung eines 1,4-Pentadiins **58** über Variante **B** nach Kuwatani et al.

Die bei der Reaktion entstehende spiro-Verbindung **58** konnten Kuwatani und Mitarbeiter in 52 % Ausbeute isolieren.^[35]

Bei der letzten von Chauvin et al.^[31] beschriebenen Variante werden geskippte Diene über einen Alken-Präkursor hergestellt. Bei dieser Methode werden Alkene mit guten Abgangsgruppen eingesetzt. In dem Beispiel von Kataoka und Mitarbeitern erfolgt die Synthese mit einem Vinylsulfon **59**. Dieses wird zunächst in α -Position mit MeLi bei -90°C deprotoniert und anschließend mit einem Propargylaldehyd **60** umgesetzt. Das entstehende Enin-Sulfon **61** kann nun in β -Position bei -78°C deprotoniert werden, wodurch das 1,4-Diin **62** durch Desulfonierung entsteht.^[36]

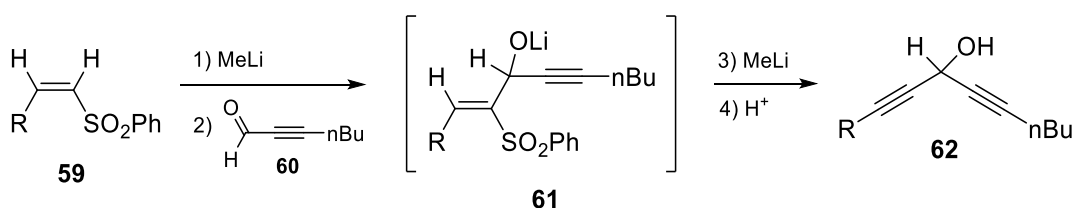


Abb. 18. Herstellung geskippter Diene über einen Alken-Präkursor **59**.

Eine weitere interessante Variante wurde 1983 von Nicholas und Mitarbeitern veröffentlicht.^[37] Bei der heute bekannten Nicholas-Reaktion werden Propargylalkohole, -ester oder -ether umgesetzt, nachdem die Dreifachbindung mit einem Kobaltkomplex „geschützt“ wird.^[38,39] Diese Besonderheit machten Nicholas et al. sich auch bei der Herstellung von Diinen zunutze.

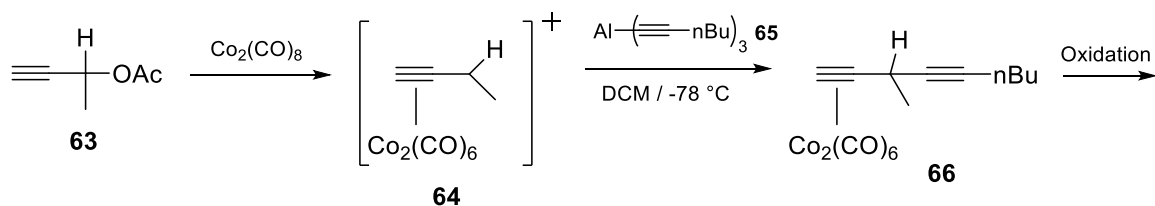


Abb. 19. Herstellung von 1,4-Diinen nach Nicholas et al.

Wird die Dreifachbindung nicht geschützt, können Allene durch die Umlagerung der Dreifachbindung entstehen, wodurch die Regioselektivität der Reaktion beeinflusst

wird. Bei der Umsetzung mit Tris-hexinyl-alan **65** wurden 94 % des geskippten Diins **66** erhalten. Durch Oxidation mit Ce^{4+} oder Fe^{3+} -Kationen kann der Kobaltkomplex wieder gespalten und die Dreifachbindung regeneriert werden.

Eine der Hauptanwendungen von geskippten Diinen ist der Aufbau von Naturstoffen, insbesondere in Form von mehrfach ungesättigter Fettsäuren. Dabei wird ausgenutzt, dass die endständigen Alkine durch Alkinylierungen, beispielsweise mit weiteren Propargylverbindungen, zu langkettigen Molekülen aufgebaut werden können. In den 1950er Jahren befassten sich Sondheimer und Gensler, die sich, wie unter Punkt 2.1 beschrieben, auch viel mit der Herstellung von 1,4-Pentadiinen auseinandersetzen, auch mit der Synthese von ungesättigten Fettsäuren. Ein zu dieser Zeit bekannter Vertreter ist die Linolsäure **76**. Sondheimer und Raphael veröffentlichten 1950 eine Totalsynthese zur Herstellung der Linolsäure **76**.^[40] Ein entscheidender Schritt ist dabei die Lindlar-Hydrierung, bei der das geskippte Diin **75** zu einem geskippten (Z,Z)-Dien **76** reduziert wird.^[41,42]

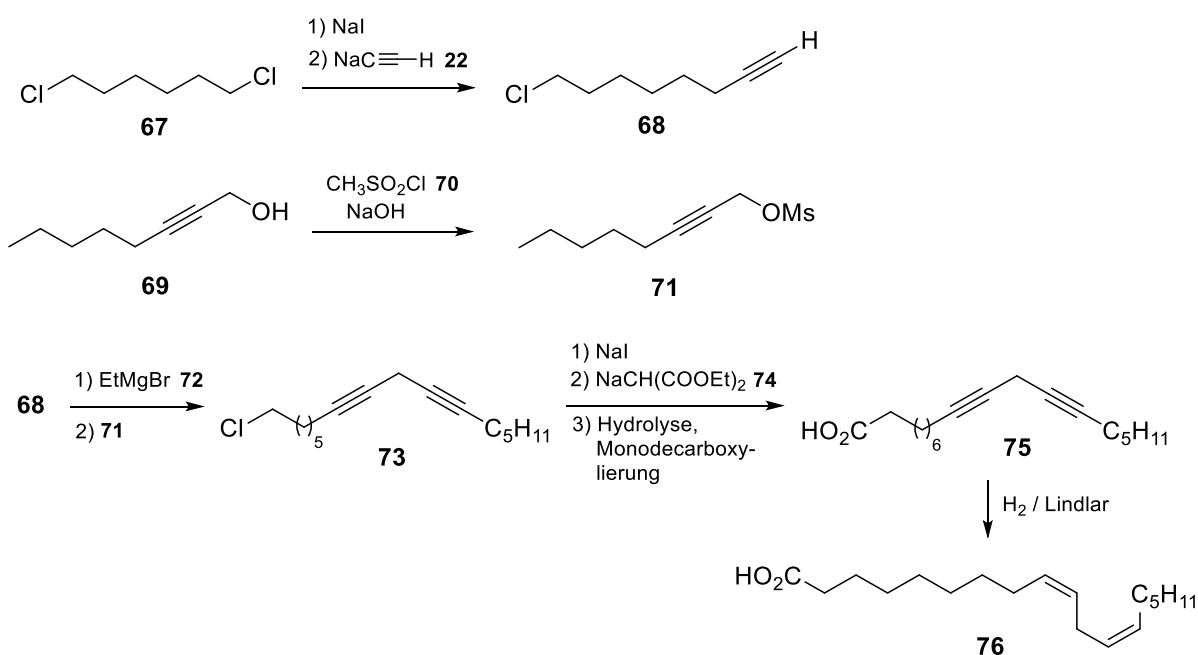


Abb. 20. Totalsynthese von Linolsäure nach Sondheimer und Raphael.

Ein Jahr später publizierten Gensler und Mitarbeiter ebenfalls eine Totalsynthese zur Herstellung der Linolsäure. Ihre Methode war ähnlich der von Sondheimer et al. Sie fanden heraus, dass ein Überschuss des terminalen Alkins zu verbesserten Ausbeuten führt.^[43] Bei beiden Methoden wurden katalytische Mengen Kupferchlorid verwendet.

Stefan Reber beschäftigte sich in seiner Promotionsarbeit von 2007 intensiv mit Fettsäuren, insbesondere mit Derivaten und Präkursoren von mehrfach ungesättigten Fettsäuren.^[44] Generell bestehen sie meist aus 14-24 C-Atomen und üblicherweise aus 16-18 C-Atomen. Die natürlich vorkommenden Fettsäuren (tierische und

pflanzliche) bestehen in der Regel aus einer geraden Anzahl Kohlenstoffatome und sind unverzweigt. Die Alkylkette ist gesättigt oder besteht aus Doppelbindungen, die üblicherweise durch Methylengruppen voneinander getrennt sind (geskippte Diene). In den meisten Fällen haben die Doppelbindungen cis-Konfiguration. Außerdem wird zwischen essenziellen Fettsäuren und nicht essenziellen Fettsäuren unterschieden. Die essenziellen werden vom Organismus benötigt, können aber nicht selbst hergestellt werden und müssen über die Nahrung aufgenommen werden. Die Linolsäure ist eine solche essentielle Fettsäure. Reber zitiert in seinem Artikel die Totalsynthese der Arachidonsäure von Pabon und Mitarbeitern.^[45] Es ist insofern eine besondere Variante, da Pabon et al. den Naturstoff durch sich wiederholende Reaktionen (3 mal) synthetisiert haben.

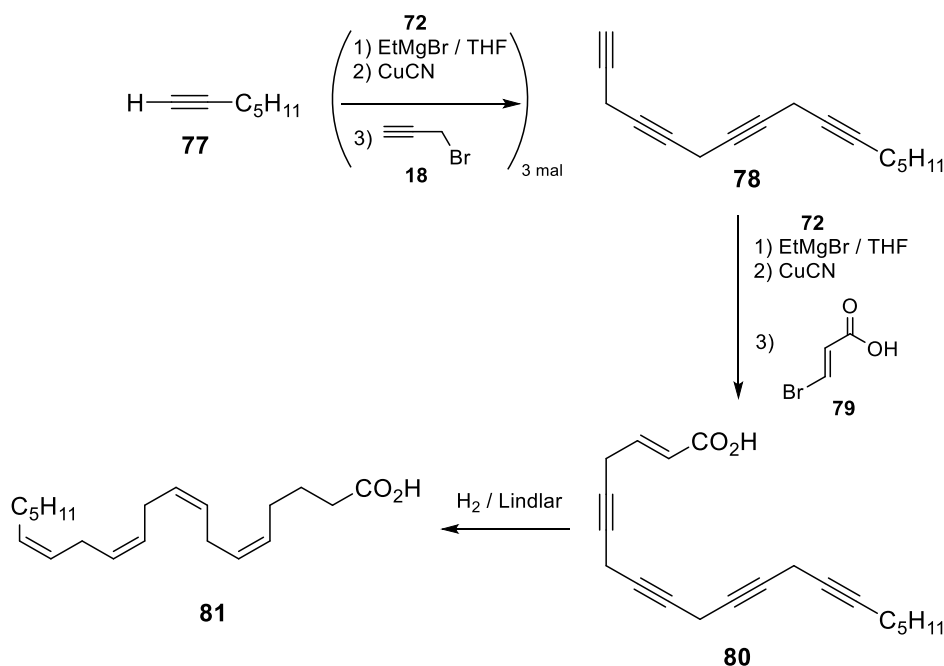


Abb. 21. Totalsynthese von Arachidonsäure **81** nach Pabon et al.

Geskippte Diene spielen eine entscheidende Rolle bei der Synthese von ungesättigten Fettsäuren und deren Derivate. Durch die einfache Herstellung solcher 1,4-Diene über Kupplungsreaktionen mit Metallalkinen und Propargylverbindungen mit entsprechender Abgangsgruppe können leicht langkettige Moleküle aufgebaut werden. Ist die entsprechende Acetylen-Sequenz erreicht können die geskippten Diene mithilfe der Lindlar Hydrierung zu den entsprechenden geskippten Dienen reduziert werden.

Neben der Verwendung als Vorstufe für ungesättigte Fettsäuren, können durch solche Sequenz-Abfolgen auch cyclische Moleküle aufgebaut werden. Ein Beispiel wurde in Abb. 15 bereits gezeigt bei der Ringschlussynthese nach Scott et al.^[33,34] Dadurch können käfigartige Moleküle synthetisiert werden die dazu dienen, Metalle zu komplexieren. Unter Punkt 2.5 wird dies noch weiter erläutert.

In den letzten Jahren haben Diene auch immer mehr an Bedeutung in der Goldkatalyse gewonnen, da sie eine sehr effiziente Methode zur Funktionalisierung ungesättigter Moleküle darstellt.^[46] Eine interessante Methode wurde vor ein paar Jahren von Czekelius in der Totalsynthese von Mesembrin veröffentlicht.^[47,48]

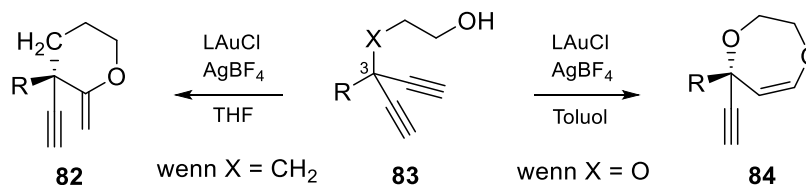


Abb. 22. Goldkatalyse eines 1,4-Pentadiins **83** nach Czekelius.

Darin setzte er das geskippte Diin, das Diinol **83**, mit einem kationischen Goldkatalysator um. Durch die Cyclisierung (Abb. 22) kam es zu einer regioselektiven Desymmetrisierung. Befindet sich in C3-Position ein Alkoxyrest, findet ausschließlich eine 7-endo-Cyclisierung zu Verbindung **84** statt. Bei einem einfachen Alkylrest in C-3 Position wird ausschließlich das 6-exo-Produkt **82** erhalten. Zunächst vermutete er die Ursache in einer goldvermittelten Meyer-Schuster-Umlagerung, die ein paar Jahre zuvor von Nolan et al. untersucht worden war.^[49,50] Allerdings konnte er dies durch Kontrollexperimente widerlegen. Aus diesem Grund vermutete er, dass elektronische Effekte für die Regioselektivität verantwortlich sind.

Weiterhin können mit geskippten Diinen auch hochfunktionalisierte Heterocyclen wie beispielsweise Derivate von Chinolin und Isochinolin,^[51] oder auch Indol-Derivate aufgebaut werden.^[52–54] Die Arbeitsgruppe um Ohno befasste sich ebenfalls intensiv mit goldkatalysierten Reaktionen von Diinen. Im Jahr 2015 veröffentlichten sie eine Indol-Synthese, ausgehend von Pyrrol **85** mit 1,3-Diinen **14** in Gegenwart eines Gold-Katalysators. Über eine [4+2] Cycloaddition gelang es ihnen, substituierte Indol-Derivate **88** aufzubauen.

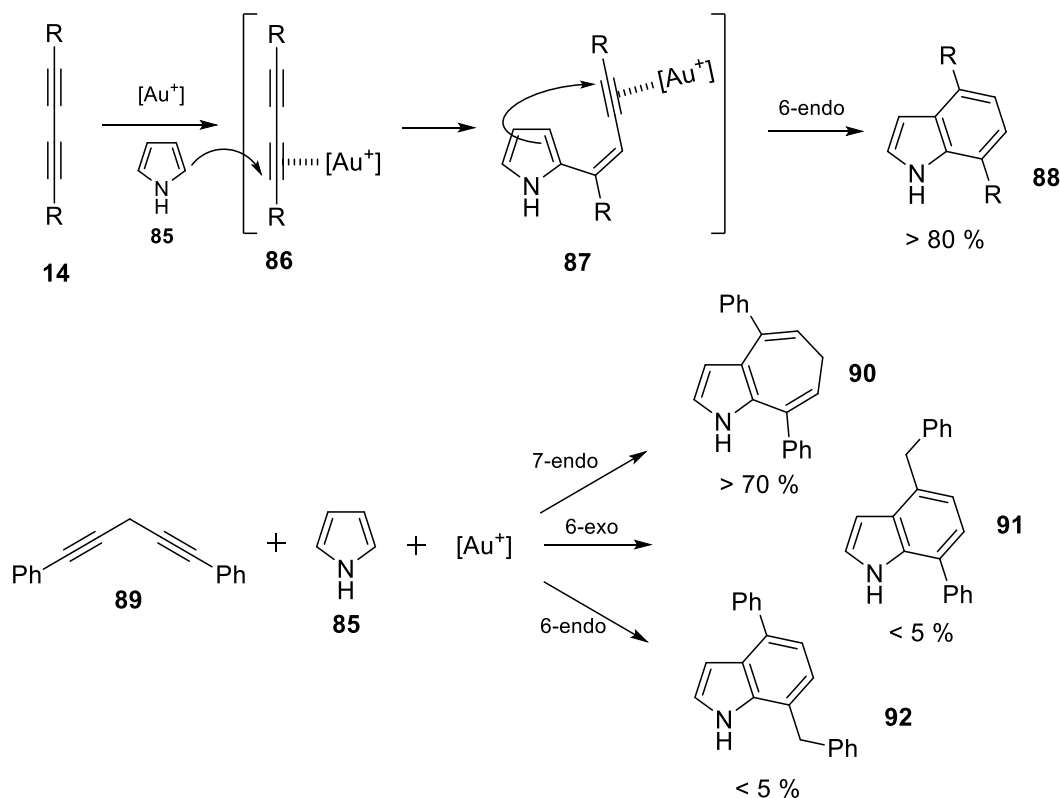


Abb. 23. Goldkatalysierte Synthese von Pyrrol **85** mit 1,3-Dienen **14** und 1,4-Dienen **89**.

Zwei Jahre später erweiterten sie ihre Synthesen auf geskippte Diene. Ebenfalls mit Pyrrol **85** und verschiedenen 1,4-Dienen gelang ihnen auch auf diese Weise eine [5+2] Cyclisierung mithilfe von Gold-Katalysatoren. Aufgrund der zusätzlichen Methylengruppe des Diens **89**, verlief die Reaktion fast ausschließlich über eine 7-endo Cyclisierung **90**. Die beiden Nebenprodukte, die über eine 6-exo **91** bzw. 6-endo **92** Cyclisierung entstanden sind, konnten sie nur in geringer Ausbeute isolieren. Durch Cyclisierung der beiden Ausgangsverbindungen besitzen solche Reaktionen eine hohe Atomökonomie.

2.3 Carreira-Alkinylierung

Wie unter Punkt 2.1 und 2.2 bereits gesehen, können terminale Alkine **11** leicht mit den verschiedensten Metallen umgesetzt werden. Dadurch stellen sie eine ideale Klasse als Nucleophile dar und können somit vielseitig verwendet werden. Additionsreaktionen mit C=O und C=N Elektrophilen rückten dabei besonders in den Vordergrund und entwickelten sich zu effizienten Reaktionen in der organischen Synthese. Solche Alkinylierungsreaktionen führen zu einer neuen C-C-Bindungs-knüpfung. Anfang der 2000er befassten sich Carreira et al. sehr intensiv mit solchen Umsetzungen.^[11,55–60]

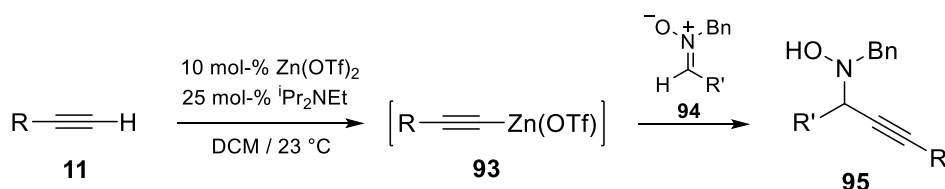


Abb. 24. Addition eines terminalen Alkins **11** an ein Nitron **94**.

Anfangs beschränkten sie sich auf die Umsetzung von terminalen Alkinen **11** mit Nitronen **94**.^[11] Das Alkin **11** wird mit Zinktriflat in Gegenwart einer Amin-Base deprotoniert wodurch das Zinkacetylid **93** *in situ* gebildet wird, welches an die C=N Bindung addieren kann. Metallsalz und Base setzten sie in katalytischen Mengen ein. Die Reaktion konnte dabei unter milden Bedingungen (bei 23 °C) durchgeführt werden. Abhängig von den Substituenten an den Ausgangsverbindungen konnten Ausbeuten von bis zu 99 % erzielt werden.

Weiterhin konzentrierten sich Carreira und Mitarbeiter auf die Umsetzung von terminalen Alkinen mit Aldehyden. Die heute bekannte Carreira-Alkinylierung dient zur Herstellung sekundärer optisch aktiver Propargylalkohole, welche wichtige Bausteine bei der Synthese von Naturstoffen, Pharmazeutika und Makromolekülen darstellen. Bei dieser enantioselektiven Reaktion werden terminale Alkine **11** mit Aldehyden **12** in Gegenwart eines Zinksalzes, eines chiralen Aminoalkohol-Liganden und einer Base umgesetzt. Typischerweise wird $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ als Metallsalz, (+)/(-)-NME als chiraler Ligand und NEt_3 als Base verwendet. R. Fässler beschreibt in seiner Dissertation von 2003, dass sich milde tertiäre Amine wie Triethylamin und Zinkacetylde, generiert durch Zinktriflat, am besten für die Reaktion eignen.^[61] Carreira et al. untersuchten auch Kupfer- und Magnesiumsalze, allerdings waren diese weniger effizient. Großer Vorteil der stereoselektiven Reaktion ist die Verwendung von N-Methylephedrin als Ligand. Beide Enantiomere ((+)-NME **97** und (-)-NME **96**) sind leicht zugänglich und können aus dem verfügbaren (+)/(-)-Ephedrin einfach hergestellt werden. Wird bei der Carreira-Alkinylierung das (+)-NME **97** verwendet, wird der Alkohol mit (*R*)-Konfiguration erhalten, durch Verwendung von (-)-NME **96** der Alkohol mit (*S*)-Konfiguration. So können beide Enantiomere mit hoher Selektivität gebildet werden. Außerdem kann NME leicht durch saure Extraktion entfernt werden.

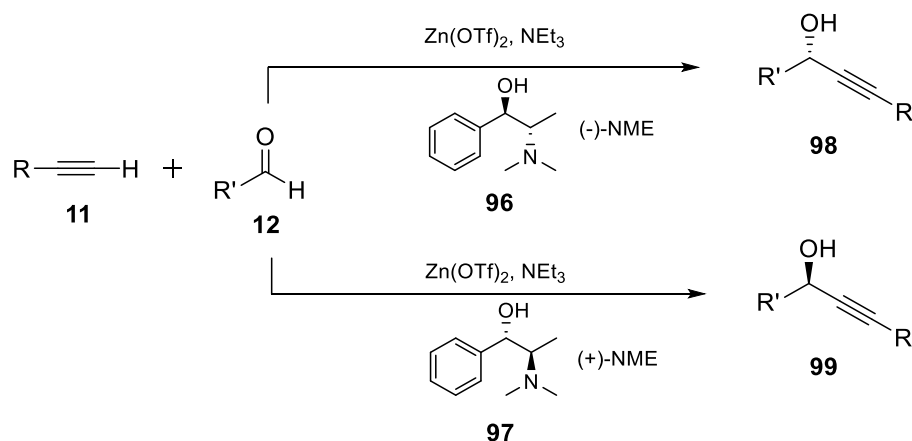


Abb. 25. Allgemeine Carreira-Alkinylierung mit (+)-NME **97** und (-)-NME **96**.

Bei ihren ersten Versuchen verwendeten Carreira et al. meist katalytische Mengen an Zinktriflat und Base, später fanden sie als beste Bedingungen, wenn sie 1.1 eq. $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, 1.2 eq. NME und 1.2 eq. Base verwenden.^[57]

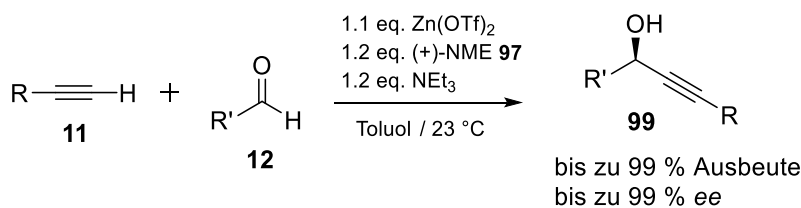


Abb. 26. Carreira-Alkinylierung unter optimierten Bedingungen.

Sie testeten die Reaktion in Toluol, THF und DCM. In Toluol erhielten sie ee-Werte von bis zu 99 %, wohingegen sie in DCM einen Abfall auf 97 % ee und in THF sogar einen Abfall auf 81 % ee feststellen konnten. Dies liegt daran, weil THF als Lösungsmittel mit dem Zn-Ligand konkurrieren kann. Allerdings sind die Reaktionen in DCM etwas schneller als in Toluol. Weiterhin fanden sie heraus, dass α -substituierte Aldehyde sehr gute Ausbeuten und sehr gute ee-Werte liefern und sich deshalb am besten eignen. Unverzweigte nicht substituierte Aldehyde weisen ebenfalls hohe Selektivität, aber nur mäßige Ausbeuten auf, wohingegen die Ausbeuten bei aromatischen Aldehyden noch geringer sind und die Reaktionszeiten länger.^[57,59,60] Isobutyraldehyd (**115**) bestätigte sich als guter Vertreter bei der Durchführung der Reaktionen. Ein weiterer Vorteil der Reaktion ist, dass das Zinksalz sehr robust gegenüber Luft und Feuchtigkeit ist. Als sie die Reaktionen ohne Luftausschluss durchführten, konnten sie kaum eine Verringerung der Ausbeute und ee-Werte beobachten. Im Hinblick auf atomökonomische Aspekte veröffentlichten Carreira und Mitarbeiter 2001 noch eine Variante, bei der sie terminale Alkine mit Cyclohexanaldehyden ohne Lösungsmittel untersuchten.^[59] Dabei konnten sie trotzdem Ausbeuten von bis zu 99 % und ee-Werte von bis zu 94 % erzielen und die Methode für Umsetzungen von bis zu 150 mmol anwenden.

Die Untersuchungen von Carreira et al. beschränkten sich anfangs auf die Umsetzung einfacher Alkine. 2003 veröffentlichten sie eine Totalsynthese von (*R*)-Strongyloidiol A und B, in der sie das vorhandene Stereozentrum im letzten Schritt über ihre Carreira-Alkinylierung aufbauten.^[62] Hierfür setzten sie das 1,3-Diin **100** mit Aldehyd **101** mit stöchiometrischen Mengen Zn(OTf)₂, NEt₃ und (+)-NME **97** in Toluol bei 23 °C um. Sie erhielten die TBDMS geschützte Verbindung **102** in 62 % Ausbeute und 82 % ee. Anschließend wurde die Silyl-Schutzgruppe noch mit TBAF abgespalten, sodass sie das (*R*)-Strongyloidiol erhielten.

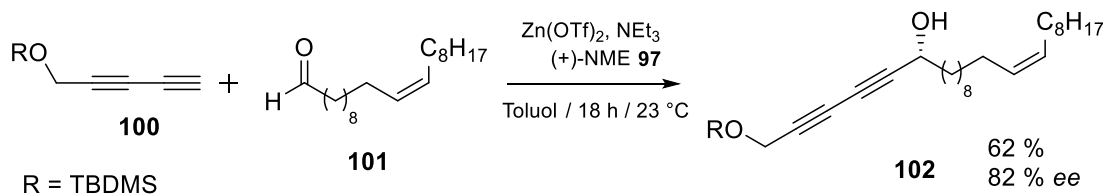


Abb. 27. Carreira-Alkinylierung mit 1,3-Diin **100**.

Durch diese Totalsynthese konnte gezeigt werden, dass ihre Alkinylierung auch bei 1,3-Dienen anwendbar ist. Weiterhin wurde die Reaktion bei der Synthese von Epothilon A angewendet.^[63,64]

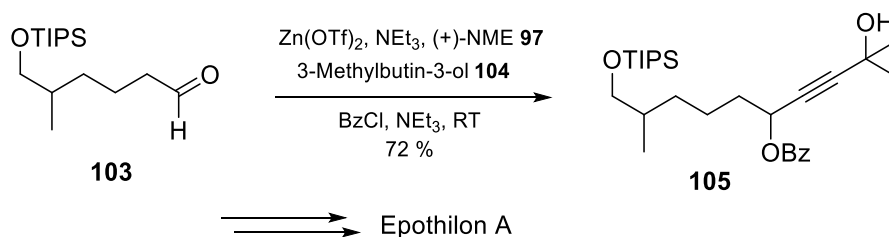


Abb. 28. Carreira-Alkinylierung als Schlüsselschritt für die Epothilon Synthese.

In den folgenden Jahren wurde die Reaktion unter Carreira Bedingungen auch für zahlreiche Totalsynthesen in anderen Arbeitskreisen verwendet. In Abbildung 29 sind einige Vertreter dargestellt, bei denen das mit „*“ gekennzeichnete Stereozentrum über die Carreira-Alkinylierung aufgebaut wurde.^[65–68] Auffallend bei den dargestellten Verbindungen ist, dass die Dreifachbindung bei allen vier Beispielen zur Doppelbindung reduziert wurde, aus den optisch aktiven Propargylalkoholen also optisch aktive Allylalkohole entstanden sind, was wiederum eine gute Anwendungsmöglichkeit der Carreira-Alkinylierung darstellt.

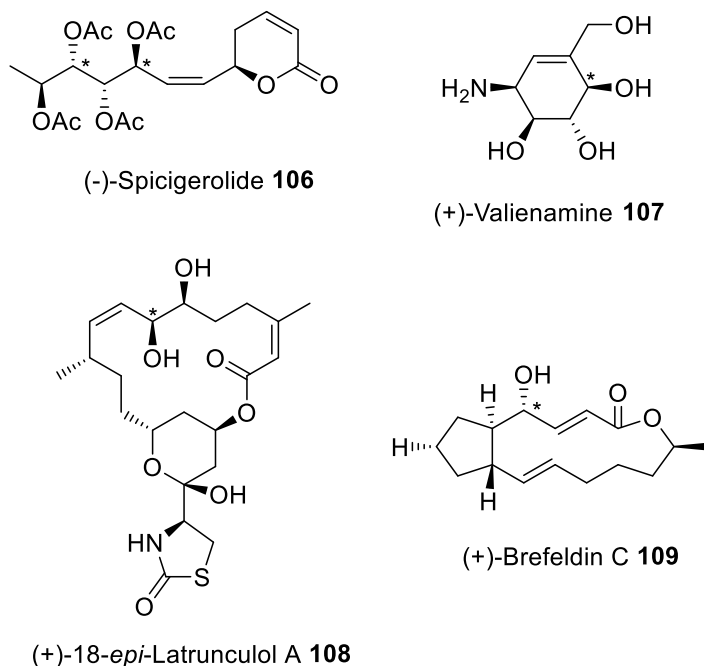


Abb. 29. Beispiele von aufgebauten Stereozentren über Carreira-Alkinylierungen.

2.4 Bisherige Forschungen über die Carreira-Alkinylierung in unserem Arbeitskreis

Carreira et al. befassten sich bei ihren Alkinylierungs-Reaktionen überwiegend mit terminalen Monoalkinen und vereinzelt mit 1,3-Diinen. Über ihre Reaktion mit 1,4-Diinen ist in der Literatur bisher nichts bekannt. Julian Lenhof aus unserem Arbeitskreis befasste sich während seiner Promotion intensiv mit geskippten Diinen und Carreira-Alkinylierungen.^[69] Ursprünglich war das Ziel, die Jerangolide, welche in unserem Arbeitskreis untersucht werden, über die Carreira-Alkinylierung in einem Schlüsselschritt stereoselektiv aufzubauen. In Abbildung 30 sind die Stereozentren wieder mit „*“ gekennzeichnet. Die Idee war, das Jerangolid B mit dem 3-Methyl-Penta-1,4-diin (**110**) über die Carreira-Alkinylierung auf beiden Seiten des geskippten Diins aufzubauen, sodass durch spätere Reduktion der Dreifachbindungen die stereoselektiven Allylalkohole bzw. die stereoselektive Allylpositionen erhalten werden.

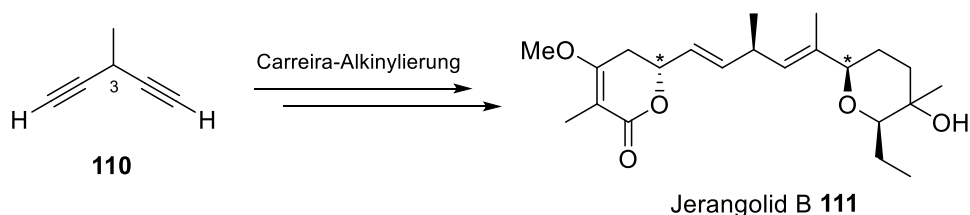


Abb. 30. Ursprünglicher Ansatz zum Aufbau des Jerangolids B **111**.

Wie unter Punkt 2.1 bereits gesehen, ist die Isolierung solcher Pentadiene recht schwierig, da die Verbindungen bereits bei Raumtemperatur hohe Dampfdrücke besitzen und leicht flüchtig sind. Brandsma beschreibt in seinem Buch über Acetylene, dass solche Verbindungen besser in großen Maßstäben isoliert werden können.^[70] Das geskippte Diin **110** wurde durch Desilylierung der beiden TMS-Gruppen erhalten, welche sich bei der Vorstufe **112** an den beiden Dreifachbindungen befanden. Durch diese Entschützung entstand auch teilweise das entsprechende Allen, das Allenin **113**.

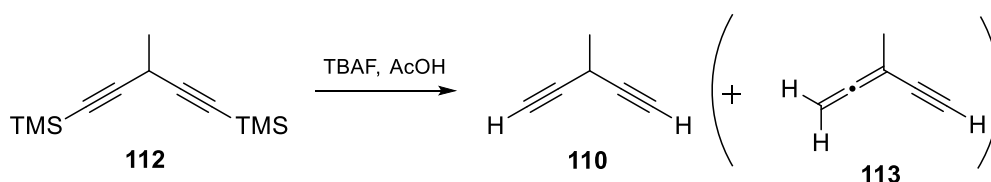


Abb. 31. Desilylierung von Pentadiin **112** zu Pentadiin **110** und Allenin **113**.

Die unter Punkt 2.1 dargestellte Allen-Problematik in früheren Jahren zeigte sich auch in unserem Arbeitskreis (näheres unter Punkt 4). Taniguchi und Mitarbeiter untersuchten im Jahr 1967 Pentadiene auf ihre Acidität in Bezug auf ihre Isomerisierungskinetik zum entsprechenden Allen. Dabei fanden sie keinen genauen pKs-Wert für das H-Atom am mittleren C-3 Atom, vermuteten aber, dass der pKs-Wert < 21 ist.^[71] Ein genauer pKs-Wert ist auch bis heute noch nicht bekannt. Aufgrund der schwierigen Isolierung von Pentadiin **110** führte Julian Lenhof die Desilylierung in Toluol durch und verwendete eine Lösung aus Pentadiin **110** in Toluol für die Carreira-Alkinylierungen. Zunächst führte er Carreira-Alkinylierungen unter den von Carreira beschriebenen Standardbedingungen mit 1.1 eq. $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, 1.2 eq. NME und 1.2 eq. NEt_3 durch, allerdings konnte kein Umsatz verzeichnet werden. Auch wenn Temperatur und Dauer der Reaktion variiert wurden, konnte kein Umsatz beobachtet werden, außer, dass sich das Allenin **113** aufgrund des basischen Milieus immer mehr gebildet hat. Daraufhin setzte er 1-Octin (**114**) mit Isobutyraldehyd (**115**) um, wodurch das Produkt in hoher Ausbeute und mit gutem ee-Wert erhalten wurde.

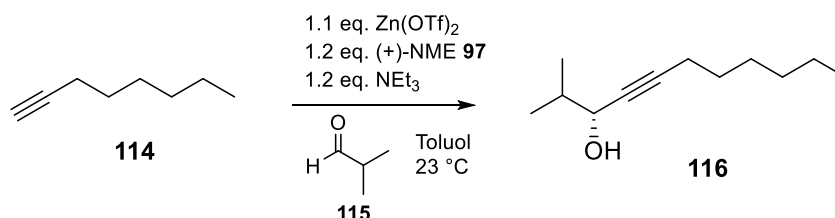


Abb. 32. Carreira-Alkinylierung mit 1-Octin unter Standardbedingungen.

Julian Lenhof konnte somit darauf schließen, dass es vermutlich an dem Pentadiin **110** lag. Um der Problematik der Allenbildung aus dem Weg zu gehen, synthetisierte er das 3-Methyl-penta-1,4-diin-3-ol (**120**). Wegen des quartären C-Atoms und dem somit fehlenden H-Atom am mittleren C-Atom, kann das geskippte Diin **120** nicht zum Allen isomerisieren und konnte auch im Vergleich zu Pentadiin **110** gut isoliert werden.

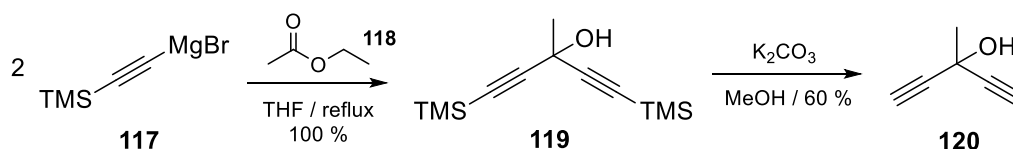


Abb. 33. Herstellung von Pentadiin **120** von Julian Lenhof.

Mit dem geskippten Diin **120** in Händen führte er wiederum eine Carreira-Alkinylierung unter Standardbedingungen durch. Wieder konnte kein Umsatz beobachtet werden. Daraufhin variierte er zahlreiche Parameter wie Temperatur, Lösungsmittel, Äquivalente an Zinktriflat, Äquivalente an Triethylamin und auch die Zugabe des eingesetzten Aldehyds.

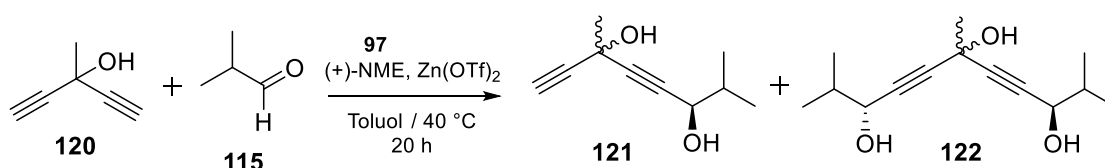


Abb. 34. Carreira-Alkinylierung mit Pentadiin **120** und Isobutyraldehyd (**115**).

Bei seinen Testreaktionen fand Julian Lenhof heraus, dass für die geskippten Diene mindestens 2 eq. Zinktriflat für die Umsetzung nötig waren. Als optimale Bedingungen kristallisierten sich 2.5 eq. $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, 2.5 eq. NME, 2.0 eq. Base, Toluol als Lösungsmittel und eine erhöhte Reaktionstemperatur (40 - 60 °C) heraus. Außerdem spielte die Aldehydzugabe noch eine entscheidende Rolle. Wurde Isobutyraldehyd (**115**) direkt zur Reaktionsmischung gegeben, bildete sich auch teilweise der doppelte Propargylalkohol, das Diol **122**. Wurde der Aldehyd mithilfe einer Spritzenpumpe über mehrere Stunden zugegeben, waren die Ausbeuten des Diols **122** noch etwas höher. Dies lag wahrscheinlich daran, dass die Konzentration an monosubstituiertem Produkt **121** mit fortschreitender Reaktion zunahm und dadurch die Bildung des doppelten Propargylalkohols als Konkurrenzreaktion immer mehr begünstigt wurde. Mit den optimierten Bedingungen setzte er nun wieder Pentadiin **110** mit Isobutyraldehyd (**115**) um. Dabei konnte er einen Umsatz von 75 % erzielen, allerdings war das Alleninol **124** als Hauptprodukt entstanden (Verhältnis 68:32).

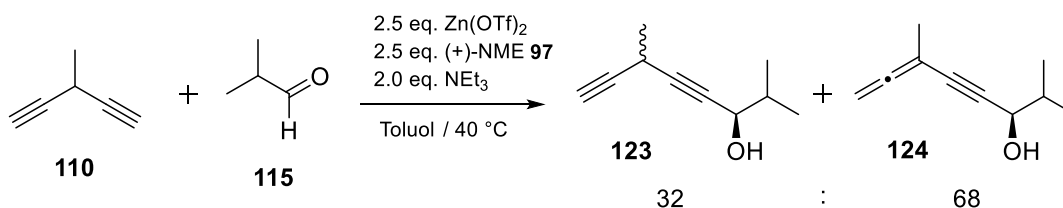


Abb. 35. Alkinylierung unter den von Julian Lenhof optimierten Bedingungen.

Wegen der Allen-Bildung im basischen Milieu testete Julian Lenhof noch verschiedene Basen, dies war allerdings erfolglos, da die Verhältnisse ähnlich waren oder gar kein Umsatz stattgefunden hat. Dadurch hat sich bestätigt, dass Triethylamin die bestgeeignete Base für die Reaktion ist, wie es auch von R. Fässler in seiner Dissertation beschrieben wurde.^[61] Julian Lenhof konnte zeigen, dass die von Carreira und Mitarbeitern veröffentlichten Bedingungen zur Alkinylierung von Monoalkinen für geskippte Diene nicht anwendbar sind.

Um mehr über die Isomerisierung zwischen Pentadiin **110** und Allenin **113** zu erfahren, wurden von Jauch et al. DFT-Rechnungen durchgeführt, welche im Jahr 2020 publiziert wurden.^[72] Ebenfalls wurden die theoretischen Nullpunktsenergien für verschiedene Zinkkomplexe berechnet.

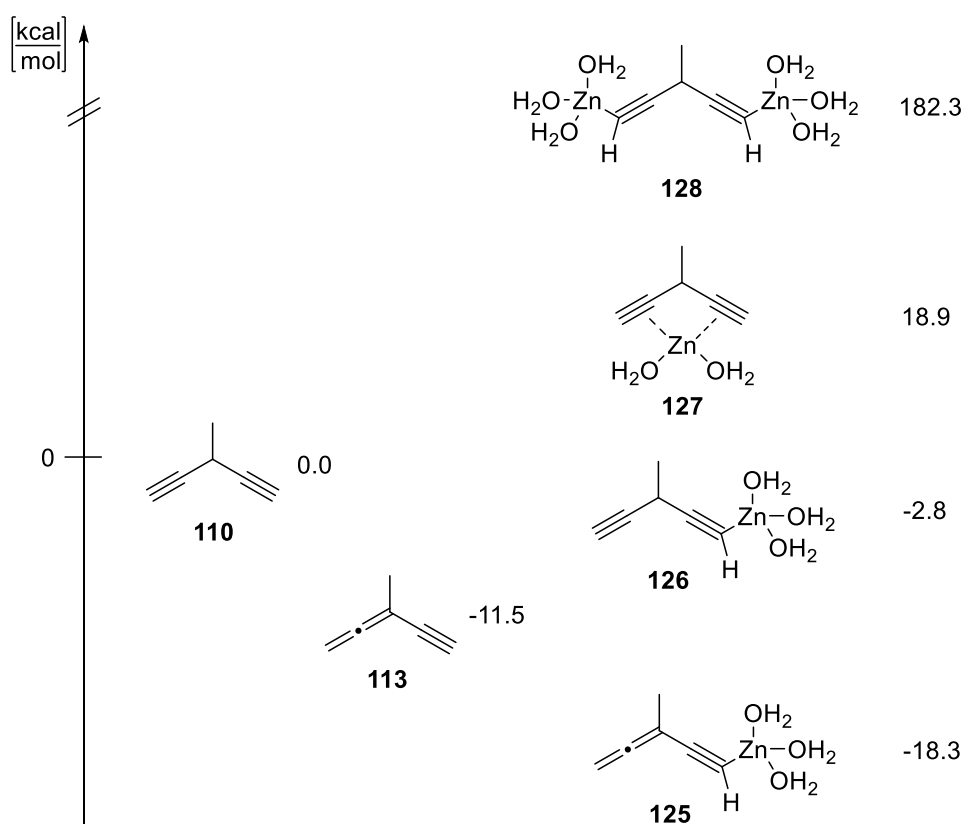


Abb. 36. DFT-Rechnungen für verschiedene Zinkkomplexe.

Wie schon zu erwarten war, liegt das Allenin **113** 11.5 kcal/mol unter dem Pentadiin **110**. Somit konnte bestätigt werden, dass das Allenin die thermodynamisch günstigere Verbindung ist. Bei den entsprechenden Zinkkomplexen ist es ähnlich, so ergab sich für den Allenin-Mono-Zinkkomplex **125** eine Verringerung der Grundzustandsenergie von -18.3 kcal/mol. Damit ist dieser Komplex um 15.5 kcal/mol stabiler als der Diin-Mono-Zinkkomplex **126**. Der chelatartige Zinkkomplex **127** sowie der Diin-Di-Zinkkomplex **128** sind energetisch ungünstig, sodass diese beiden Zinkkomplexe wohl nicht gebildet werden. Außerdem wurden neben den theoretischen Rechnungen noch IR/UV-Vis und NMR-Studien durchgeführt. Allerdings waren die

Untersuchungen erfolglos, sodass keine Bildung eines Zinkacetylids beobachtet werden konnte.^[69] Somit konnten letztendlich keine Methoden gefunden werden, bei der die Isomerisierung zum entsprechenden Allen unterdrückt werden konnte. Daraus resultiert, dass die Problematik der Allenbildung bei der Carreira-Alkinylierung für geskippte Diene in gewissem Maß immer vorhanden ist. Basierend auf den Ergebnissen der DFT-Rechnungen beschreiben Jauch et al.^[72] in ihrer Publikation einen möglichen Mechanismus, der die Entstehung der Produkte in Form von Alleninol **132**, Pentadiinol **134** und des Diols **135** erklärt. Der Weg über den blauen Pfeil beschreibt den Mechanismus über das thermodynamisch stabilere Allen bzw. dessen Zinkkomplex, sodass zu erwarten ist, dass dies die schnellere Reaktion ist. Der Weg über den roten Pfeil ist dann dementsprechend die langsamere Reaktion, was sich auch bei den Ausbeuten widerspiegelt.

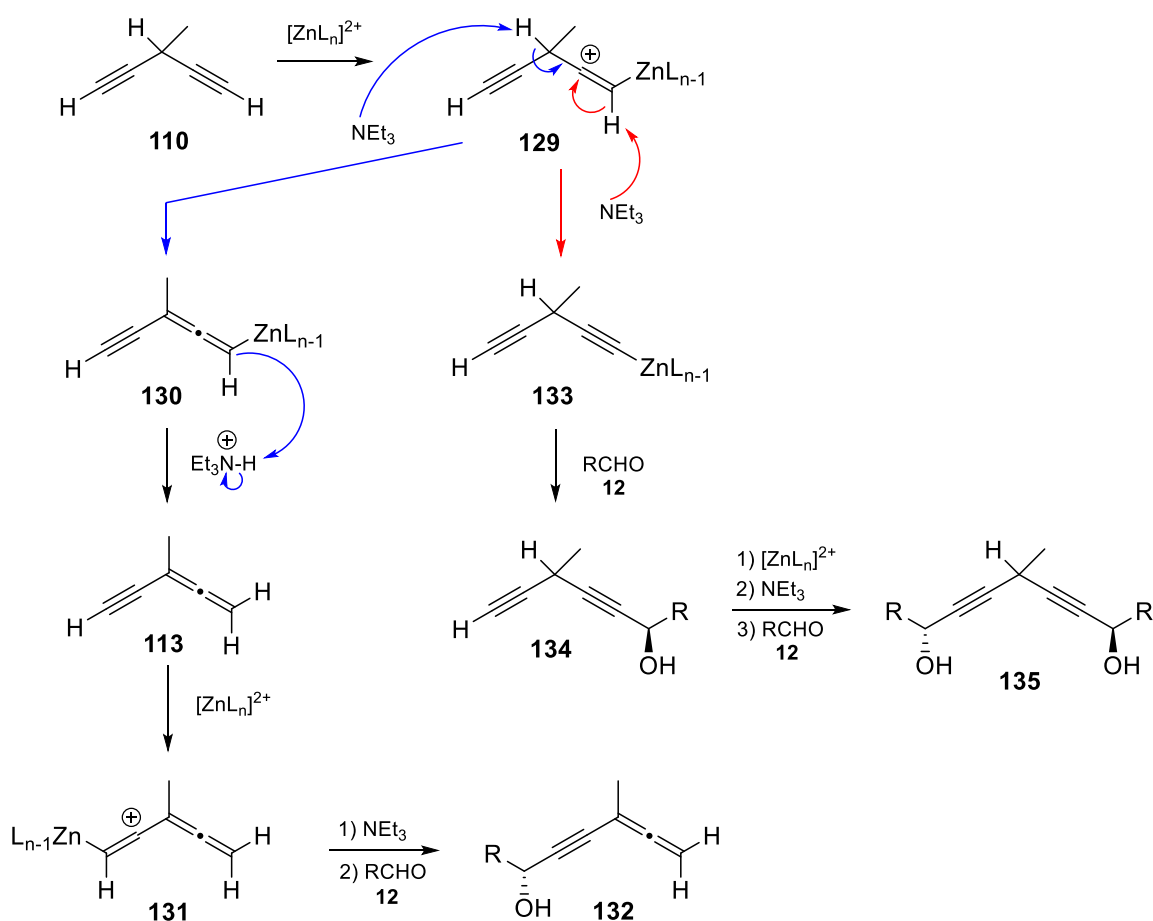


Abb. 37. Möglicher Reaktionsmechanismus von Jauch und Mitarbeitern. Der Weg über den blauen Pfeil ist der schnellere und somit bevorzugte Weg der Reaktion im Vergleich zu dem Reaktionsweg mit dem roten Pfeil.

2.5 Allene und Allenine

Die Strukturen und Synthesen der Allenine hatten, wie die Diene (Punkt 2.1), in den 1950er Jahren ihre ersten Anfänge. 1952 konnten Celmer und Mitarbeiter die Struktur des instabilen antibiotisch wirkenden Mycomycin **1** erschließen, einem Allenin, welches in wässriger KOH-Lösung zum entsprechenden Acetylen, dem Isomycomycin **3**, isomerisierte.^[2] Wie unter Punkt 2.1 beschrieben, befassten sich auch Gensler und Casella bei ihren Forschungen über Diene teilweise mit Alleninen. Sie fanden heraus, dass die Isomerisierung von 1,4-Nonadiin (**19**) zu 2,4-Nonadiin (**21**) über eine Allenin-Zwischenstufe verläuft.^[20]

Mitte der 1960er Jahre befassten sich Landor et al.^[73] und Sevin und Mitarbeiter^[74] explizit mit den ersten Alleninen. Allenine bestehen aus einer Allen-Struktur und einer Dreifachbindung in Konjugation dazu. Landor und Mitarbeiter kuppelten Allenhalogenide **136** mit einem terminalen Alkin **137** in Gegenwart eines Kupferkations und einer geeigneten Base. Sevin et al. setzten bei ihren Untersuchungen Propargylhalogenide **45** mit terminalen Alkinen **11** in Gegenwart eines Kupferkations um, wodurch sie ebenfalls das geskippte Diin **47** isolieren konnten.

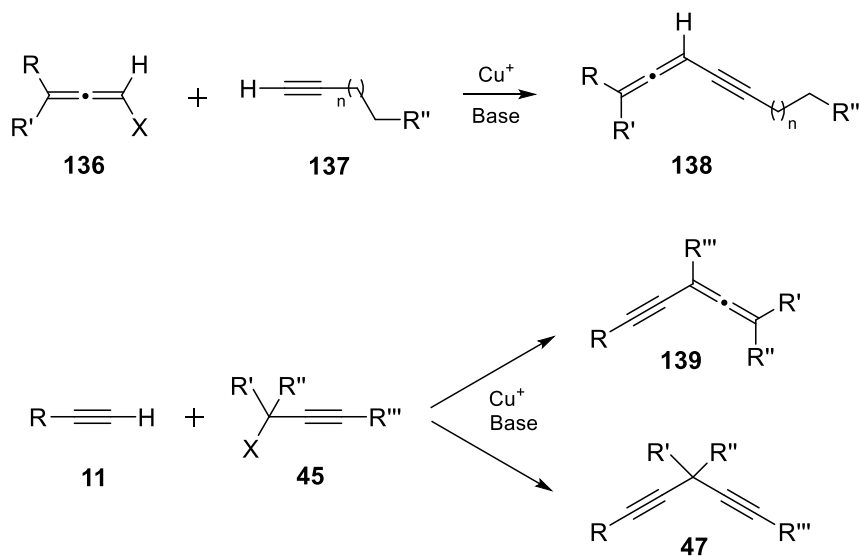


Abb. 38. Herstellung von Alleninen von Landor et al. (oben) und Sevin et al. (unten).

Bei Sevin et al. reagierte das Kupferacetylid einmal in einer S_N2-Reaktion und einmal in einer S_N2'-Reaktion. Wie heutzutage bereits bekannt, sind Kupferorganyle dafür prädestiniert, Produkte nach einer S_N2'-Reaktion herzustellen. 1980 beschäftigten sich Macdonald und Mitarbeiter intensiv mit Reaktionen von Propargylsubstraten mit Organokupfer-Verbindungen.^[75] Die Entstehung des S_N2-Produktes bzw. des S_N2'-Produktes ist dabei von zahlreichen Faktoren wie dem Kupferorganyl, der Abgangsgruppe, der Temperatur, des Lösungsmittels und sterischen Effekten abhängig.

Allenine haben Anfang der 2000er Jahre immer mehr an Bedeutung gewonnen. Sie sind mittlerweile präparativ gut zugänglich, konnten in Naturstoffen nachgewiesen werden und fanden auch erste Anwendungen als Wirkstoffbausteine.^[76,77] Vor allem die Allen-Struktur macht die Verbindung zu einer interessanten Klasse wegen ihrer hohen Reaktivität und chiralen Axialität. Bereits 1875 sagte Van't Hoff voraus, dass die vier Substituenten am Allen in zwei senkrecht stehenden Ebenen angeordnet sein müssen.^[78,79] Durch entsprechende Substituenten am Allen folgt daraus, dass diese eine chirale Achse aufweisen. 60 Jahre später wurde die Annahme von Van't Hoff durch Maitland und Mills experimentell bestätigt.^[80] Dies machte sich auch N. Krause et al. zunutze, die sich intensiv mit Allenen und enantioselektiven Synthesen von und mit Allenen befassten, wodurch sie einige Naturstoffe synthetisieren konnten.^[77] Als Beispiel hierfür ist die Synthese von (-)-Malyngolid **144** in Abb. 39 dargestellt.

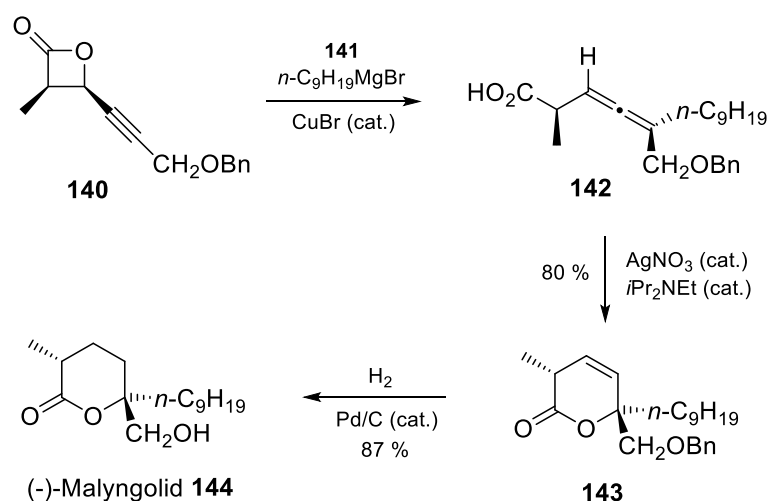


Abb. 39. Herstellung von (-)-Malyngolid **144** nach Krause et al.

Wie bei den Alleninen können Allene ebenfalls mit Kupferorganylanen über eine S_N2' -Reaktion hergestellt werden. Ein interessantes Beispiel für eine weitere Herstellung von Allenen wurde von L. Skattebøl Mitte der 1960er Jahre veröffentlicht.^[81,82] Dabei wird aus Dihalocyclopropan **146** durch Zugabe einer Organolithium-Verbindung *in situ* ein Carben **147** gebildet, welches sich in einer nach Skattebøl benannten Umlagerung zum Allen **148** umlagert.

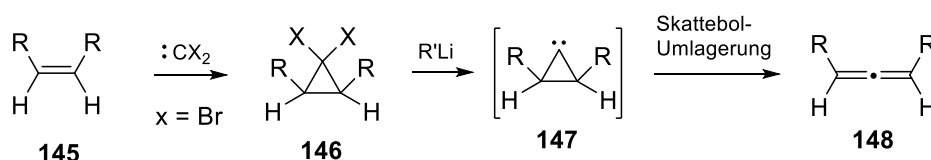


Abb. 40. Allen-Herstellung nach Skattebøl.

In der Literatur gibt es zahlreiche Synthesen, in denen Allene für Cyclisierungen verwendet werden (s. Abb. 39). Neben der Herstellung von 5- und 6-Ringen haben sich auch Synthesen für 4-Ringe immer mehr etabliert. Ein Beispiel für eine thermische

[2+2]-Cycloaddition ist in Abb. 41 dargestellt, bei der Phenylacetylen (**149**) mit Allen **150** umgesetzt und die hoch substituierte Verbindung **151** erhalten wurde.^[83]

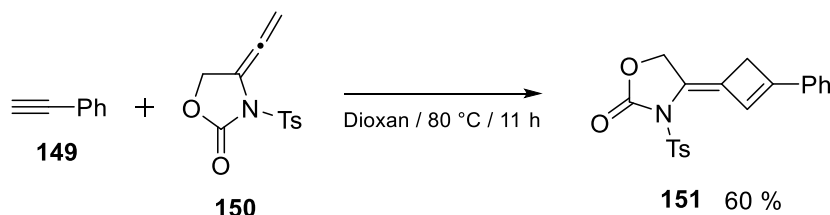


Abb. 41. Thermische [2+2]-Cycloaddition mit Allen **150**.

Weiterhin sind in der Literatur auch zahlreiche Palladium-katalysierte Reaktionen mit Allenen beschrieben. Hierfür werden meist organische Halogene **152** mit Pd⁰ umgesetzt, sodass sich die Palladium-Verbindung **153** bildet, die den entsprechenden Rest auf das mittlere C-Atom einer Allen-Struktur **154** übertragen kann. Durch Zugabe eines Nucleophils können demnach zwei mögliche Produkte **156** und **157** erhalten werden.^[84] Wird auf ein Nucleophil verzichtet, findet eine β-H-Eliminierung statt. Ein Beispiel hierfür ist in Abb. 42 (unten) dargestellt bei der Allen **158** mit Phenyliodid (**159**) in Gegenwart eines Palladium-Katalysators zu Produkt **161** umgesetzt wurde.^[85]

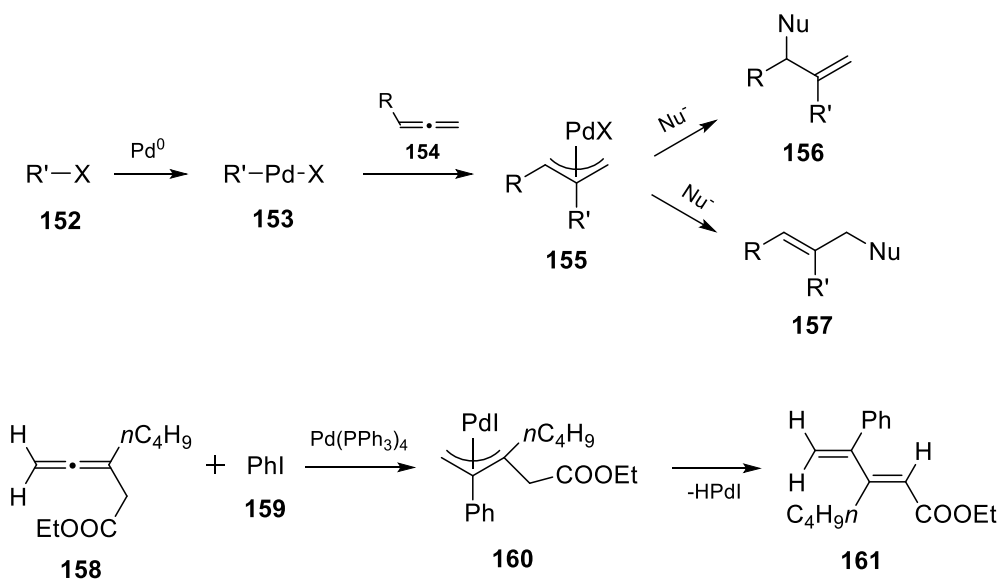


Abb. 42. Beispiele von Palladium-katalysierten Reaktionen mit Allenen in Gegenwart eines Nucleophils (oben) und ohne Nucleophil (unten).

Anfang der 2000er Jahre prägte F. Diederich die Synthese von Allenen und vor allem von Alleninen. Seine Forschungen über diese Substanzklassen sind heutzutage immer noch aktuell. Er publizierte zahlreiche Synthesen und Anwendungen seiner 1,3-Diethynylallene **163**.^[86–91] In Abb. 43 ist seine erste Synthese solcher Verbindungen dargestellt.^[92]

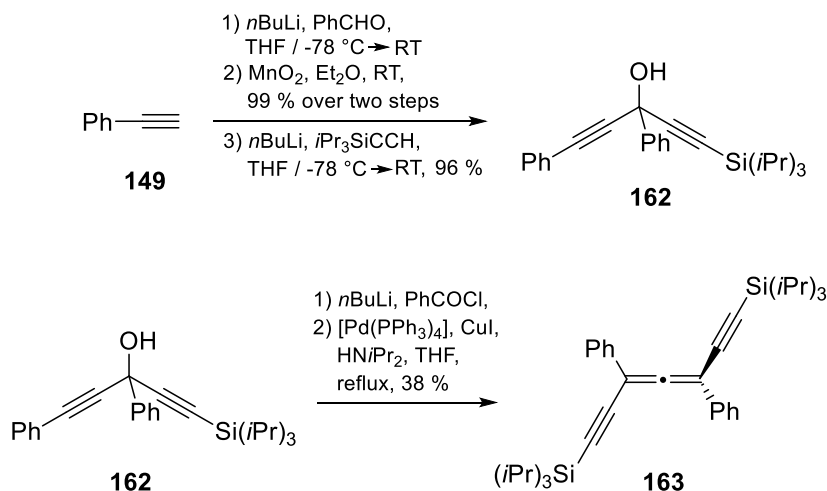


Abb. 43. 1. Synthese von 1,3-Diethynylallenen **163** nach Diederich et al.

Aufbauend auf seiner ersten Synthese solcher Verbindungen synthetisierte er noch weitere Derivate mit unterschiedlichen Substituenten. Sein Ziel war es, verschiedene Makromoleküle mit Allen-Strukturen und Allenin-Strukturen herzustellen. Dabei orientierte er sich an der Publikation von Krause im Jahr 1999, der die ersten stabilen Cyclophane bzw. Allenophane **164** synthetisiert hatte (Abb. 44, links).^[93] Solche formbeständigen Allenophane haben interessante Eigenschaften als chirale Wirte/Liganden für Metallionen und kleinere Gastmoleküle. Außerdem sind sie axial chiral aufgrund der Allen-Struktur und sollen für Untersuchungen elektronischer Eigenschaften dienen. Diederich und Mitarbeiter wollten diese Erkenntnisse erweitern und synthetisierten Makrocyclen mit Allenin-Strukturen (Abb. 44, rechts), die unter anderem auch als Präkursor von 2D Polymeren dienen sollen.^[89]

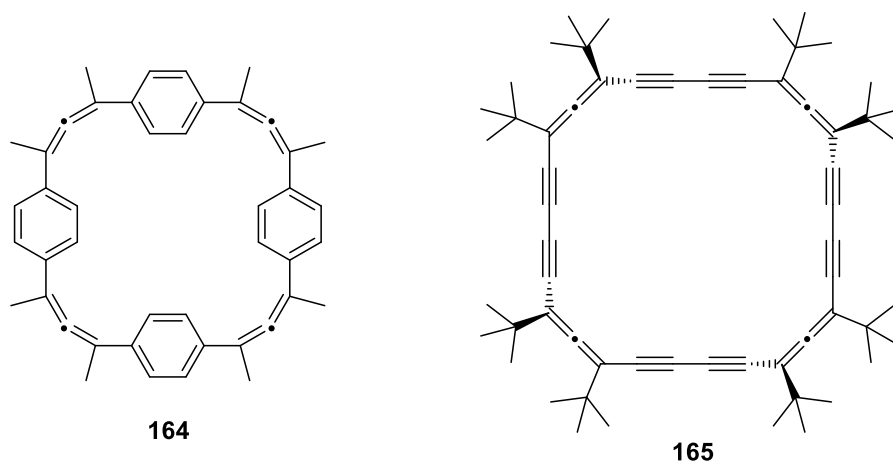
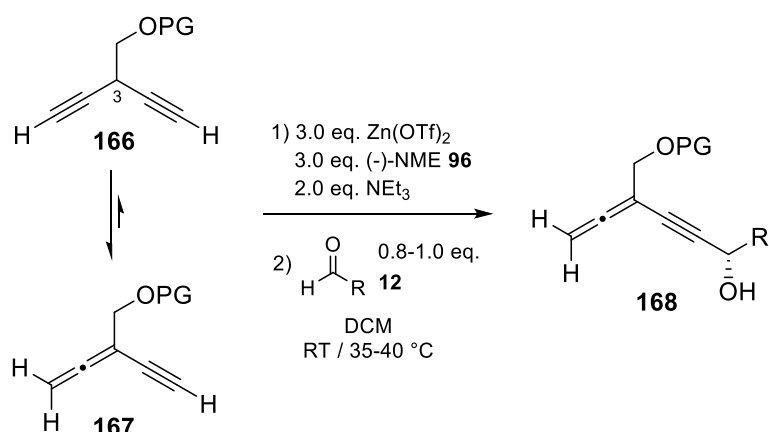


Abb. 44. Beispiel für Allenophan **164** (links) und Makromolekül mit Allenin-Struktur **165** (rechts).

3 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war eine Methodenentwicklung für die Umsetzung von 3-substituierten symmetrischen Pentadienen unter Carreira Bedingungen. Darin sollen geskippte Diene mit verschiedenen Aldehyden zu optisch aktiven Propargylalkoholen umgesetzt werden. Die eingesetzten Diene sind Pentadien-Derivate **166** mit verschiedenen Benzyl-oxy-methyl Substituenten am mittleren C3-Atom, welche im Rahmen meiner Masterarbeit bereits synthetisiert und im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit auch wieder teilweise hergestellt wurden.^[94] Anders als bei Carreira-Alkinylierungen mit Monoalkinen, werden, wie unter Punkt 2.4 bereits beschrieben, für geskippte Diene mindestens 2.0-2.5 eq. Zinktriflat für die Reaktionen unter Carreira Bedingungen benötigt. Aus diesem Grund werden die Reaktionen zunächst mit 3.0 eq. $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ und entsprechend mit 3.0 eq. chiraalem Ligand (-)-NME **96** und 2.0 eq. Triethylamin durchgeführt. Wie unter Punkt 2.4 beschrieben, zeigten Vorarbeiten im Arbeitskreis Jauch bereits, dass es bei den Reaktionen immer zu Schwierigkeiten wegen der Isomerisierung zum entsprechenden Allen kam,^[69,72] sodass in der hier vorliegenden Arbeit die Reaktionen ganz spezifisch auf die Allenbildung gesteuert werden. Dadurch sollen optisch aktive Alleninole **168** hergestellt werden.



PG = benzyl- (Bn), p-methoxybenzyl- (PMB), p-nitrobenzyl- (PNB), o-nitrobenzyl- (ONB)

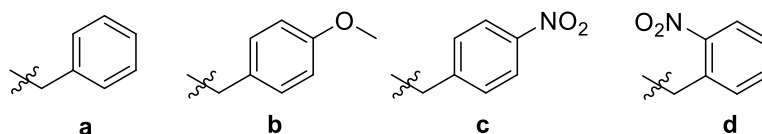


Abb. 45. Allgemeine Reaktionsbedingungen für die Umsetzung von 3-substituierten Pentadienen **166** unter Carreira Bedingungen.

Die Reaktionen werden mit verschiedenen Aldehyden und bei verschiedenen Temperaturen getestet. Außerdem werden die Äquivalente von (-)-NME **96** und Triethylamin variiert, um Ausbeuten und *ee*-Werte zu vergleichen und die Reaktion zu optimieren.

Zweiter Teil dieser Arbeit ist die Untersuchung von einseitig substituierten unsymmetrischen 1,4-Diinen **176**. Dabei sollen die Ausgangsverbindungen nach Abb. 46 hergestellt werden. Die Syntheseroute ist ähnlich der, nach der die zuvor verwendeten Ausgangsverbindungen, die beidseitig unsubstituierten 1,4-Pentadiene **166**, synthetisiert wurden.

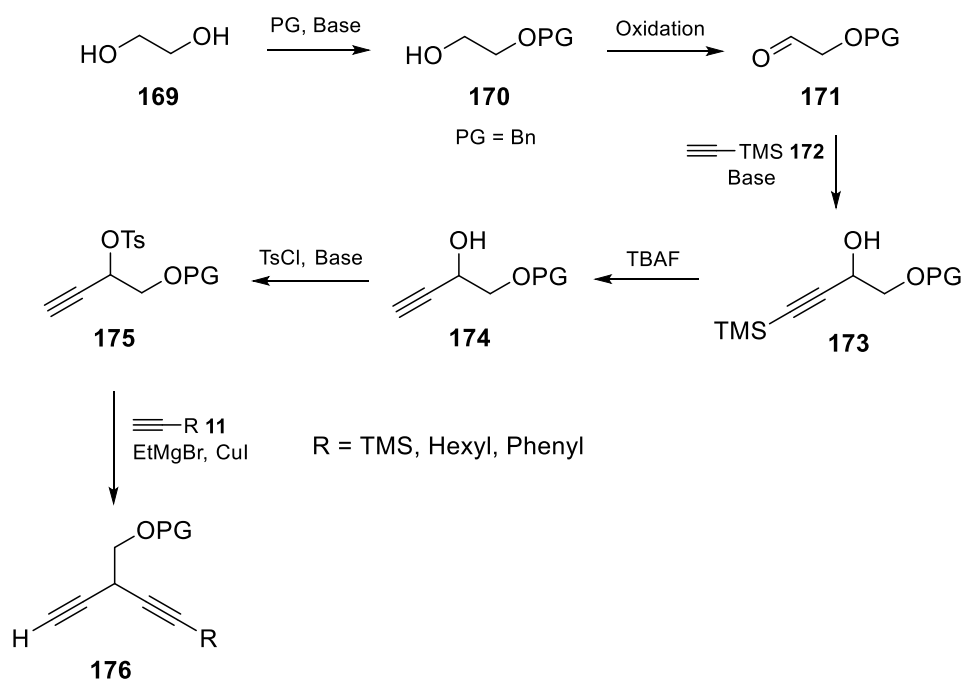


Abb. 46. Allgemeine Synthese zur Herstellung der unsymmetrischen 1,4-Diinen **176**.

Anders als zuvor, soll für die Ausgangsverbindung **176** die Schutzgruppe am O-Atom nicht variiert werden, jedoch der Rest R. Mit den Pentadienen **176** in Händen sollen wiederum Reaktionen unter den zuvor optimierten Carreira Bedingungen durchgeführt werden. Zum einen soll untersucht werden, wie sich die Ausbeuten bei den einseitig substituierten unsymmetrischen 1,4-Diinen verhalten und mit den Ausbeuten der beidseitig unsubstituierten symmetrischen 1,4-Pentadienen verglichen werden. Zum anderen wird durch den Rest R, des im letzten Reaktionsschritt eingeführten Alkins **11**, ein neues stereogenes Element in Form einer chiralen Achse generiert, wenn sich das Alkin **176** zum Allen **177** umlagert. Dabei soll untersucht werden, wie sich die Diastereoselektivität bei der Carreira-Reaktion verhält und ob mit dem racemischen Allen **177** eine kinetische Racematspaltung abläuft, wodurch die Diastereomere **178** und **179** gegebenenfalls in unterschiedlichen Mengen erhalten werden würden.

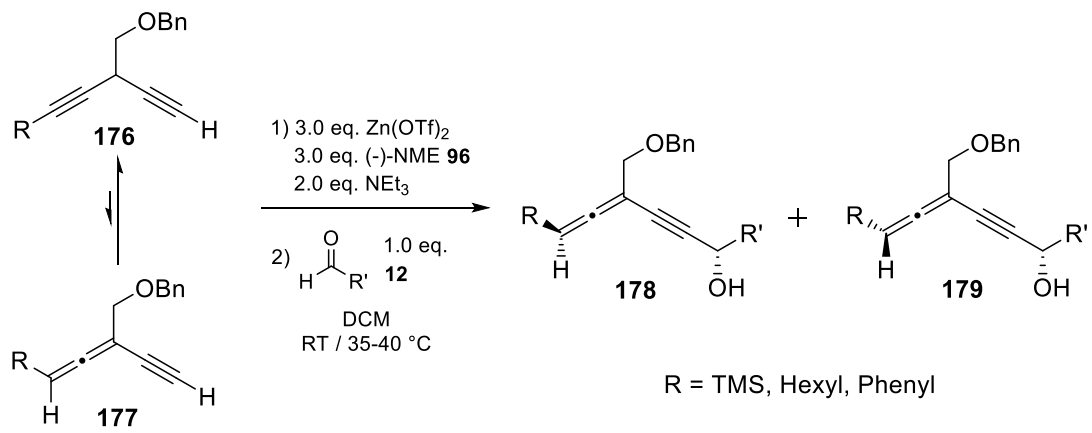


Abb. 47. Allgemeine Herstellung von chiralen Alleninolen unter Carreira Bedingungen.

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Herstellung der symmetrischen 1,4-Pentadiene 166

Im Rahmen meiner Masterarbeit^[94] hatte ich die 3-substituierten 1,4-Pentadiene **166**, welche als Ausgangsverbindungen für die Carreira-Alkinylierung benötigt wurden, bereits synthetisiert. Aufgrund der gezeigten Problematik unter Punkt 2.4 mit dem 1,4-Pentadiin **110** wurden von mir 1,4-Pentadiene mit Benzyl-oxy-methyl Substituenten am C3-Atom hergestellt, da diese eine höhere Molmasse besitzen, somit schwerer und weniger flüchtig sind und leichter zu handhaben. Zur Veranschaulichung wird die Synthese in Abb. 48 wieder kurz dargestellt.

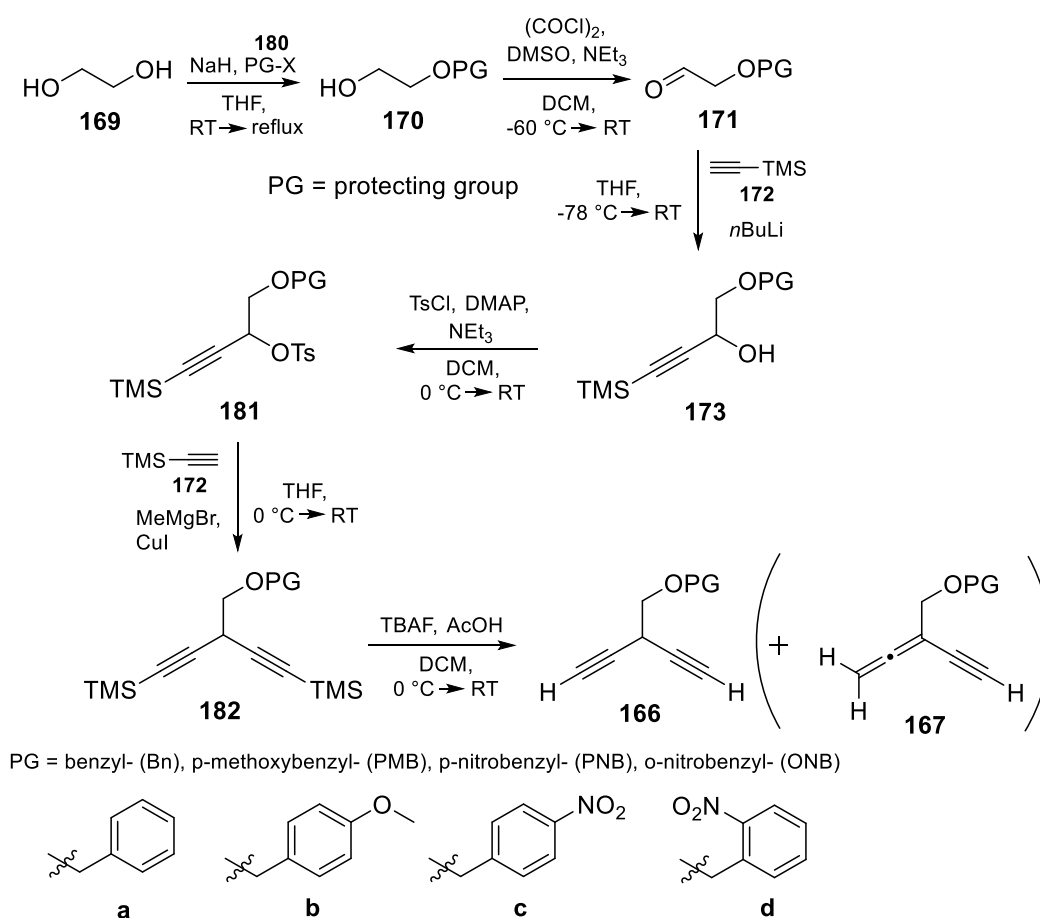


Abb. 48. Herstellung der 3-substituierten 1,4-Pentadienen.

Ausgehend von Ethylenglykol (**169**) wurde zunächst eine OH-Gruppe monogeschützt. Als Schutzgruppen wurden Benzyl **180a**,^[95] para-Methoxybenzyl **180b**,^[96,97] para-Nitrobenzyl **180c**^[98] und ortho-Nitrobenzyl **180d**^[98] verwendet. Je nach Derivat lagen die Ausbeuten zwischen 75 % und 91 %. Im nächsten Schritt wurde der monogeschützte Alkohol **170** unter Swern Bedingungen^[99,100] oder mit DMP^[101] zum entsprechenden monogeschützten Aldehyd **171** oxidiert. Die Swern-Reaktion wurde eher bei größeren Ansätzen angewendet, da die Reaktionsbedingungen billiger sind als das DMP bei der Dess-Martin Oxidation. Abhängig von der Schutzgruppe konnte

der Aldehyd in 70-80 % Ausbeute isoliert werden. Anschließend erfolgte eine Addition vom TMS-Acetylen (**172**) mit *n*BuLi an den Aldehyden **171**.^[102] Die Ausbeuten betragen maximal 59 %, in manchen Fällen sogar nur 30 %. Danach wurde die OH-Gruppe mit Tosylchlorid und DMAP in das entsprechende Propargyltosylat **181** (Ausbeuten > 90 %) überführt,^[103] um so eine gute Abgangsgruppe für die Substitution mit einem weiteren TMS-Acetylen (**172**) in Gegenwart eines Grignard-Reagenz und katalytischen Mengen Kupferiodid zu gewährleisten.^[27,104] Je nach Derivat betragen die Ausbeuten bis zu 83 %. Im letzten Schritt wurden beide Silylgruppen mit 2.0 eq. TBAF in Gegenwart von 2.0 eq. Essigsäure abgespalten.^[105] Hier kam es allerdings schon zu Problemen bzgl. der Allenbildung. Die Ausbeuten des entsprechenden 1,4-Pentadiins **166** und des entsprechenden Allenins **167** sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tab. 1. Vergleich der Ausbeuten zwischen 1,4-Pentadiin **166** und Allenin **167**.^[94]

Substanz	Ausbeute 1,4-Pentadiin [%]	Ausbeute Allenin [%]
Bn-Derivat	48	5
PMB-Derivat	51	8
PNB-Derivat	49	20
ONB-Derivat	68	19

J. Lenhof hatte sich im Rahmen seiner Masterarbeit^[106] sowie seiner Promotion^[69] bereits mit Desilylierungsreaktionen am doppelt TMS-geschützten 1,4-Pentadiin auseinandergesetzt. Er testete die Entschützungen am 1,4-Pentadiin **112** mit einer Methyl-Gruppe am mittleren C-Atom.

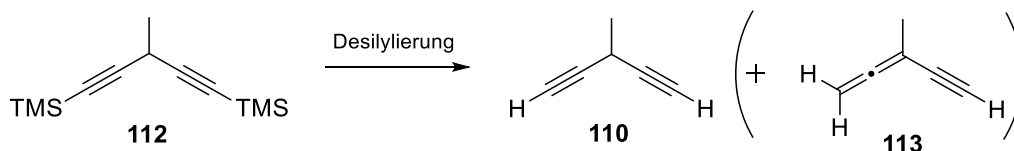


Abb. 49. Desilylierungsversuche am Pentadiin.

Dabei fand er in der Literatur Versuche mit K_2CO_3 ,^[107,108] Pyridin-HF-Komplexen^[109,110] und TBAF in Gegenwart von Essigsäure.^[105] Die Ergebnisse, die J. Lenhof beobachtete, sind in Tabelle 2 aufgelistet. Die Resultate zeigten, dass mit Kaliumcarbonat und TBAF ausschließlich das Nebenprodukt, das Allenin **113**, entstanden ist. Wenn der Pyridin-HF-Komplex verwendet wurde, wurde das Hauptprodukt, das 1,4-Pentadiin **110**, mit 25 % bzw. mit 50 % bei längerer Reaktionsdauer erhalten. Mit TBAF in Gegenwart von Essigsäure in verschiedenen Lösungsmitteln konnte das Hauptprodukt **110** in 100 % isoliert werden.

Tab. 2. Desilylierungsversuche von J. Lenhof.^[69]

Nr.	Reaktanten	Äq.	LM	Zeit [h]	Pentadiin 110 [%]	Allenin 113 [%]
1	K ₂ CO ₃	2	MeOH	1	0	100
2	TBAF	2	DCM	0.5	0	100
3	Pyridin-HF-Komplex	2	DCM	2	25	0
4	Pyridin-HF-Komplex	2	DCM	24	50	0
5	TBAF, AcOH	2	THF	1	100	0
6	TBAF, AcOH	2	Toluol	48	100	0
7	TBAF, AcOH	2	DCM	1.5	100	0

Wie unter Punkt 2.4 bereits beschrieben, ist der pK_s-Wert am mittleren C-Atom < 21.^[71] Bei den Versuchen mit K₂CO₃ und TBAF waren die Reaktionsbedingungen so basisch, dass das geskippte Diin **110** zum Allenin **113** isomerisierte und nur das Nebenprodukt erhalten wurde. Durch die Zugabe von HF bzw. AcOH wurde der pH-Wert gesenkt, sodass die Reaktionsmischung sauer ist und die Allen-Bildung zurückgedrängt werden konnte. Säure und Reagenz wurden dabei gleichzeitig zur Reaktionslösung gegeben.

In meinem Fall, bei der Herstellung der Pentadiine **166**, konnte die Allen-Bildung nicht vollständig zurückgedrängt werden, was vermutlich am Substituenten am mittleren C-Atom liegt. Außerdem sind 1,4-Pentadiin **166** und Allenin **167** ähnlich polar, sodass durch säulenchromatographische Reinigung auch teilweise noch Mischfraktionen entstanden sind mit weniger als 10 % Allen **167**, da dieses nicht vollständig abgetrennt werden konnte. Insgesamt konnten die vier Derivate über sechs Stufen mit Gesamtausbeuten zwischen 7.7 % und 9.2 %, abhängig von der jeweiligen Schutzgruppe, hergestellt werden.

Tab. 3. Vergleich der Gesamtausbeuten der verschiedenen Pentadiinen.^[94]

Substanz	Gesamtausbeute [%]
Bn-geschütztes Pentadiin 166a	8.7
PMB-geschütztes Pentadiin 166b	7.7
PNB-geschütztes Pentadiin 166c	8.1
ONB-geschütztes Pentadiin 166d	9.2

4.2 Orientierende Carreira-Reaktionen mit den Pentadiinen **166**

Mit den geskippten Diinen **166** in Händen wurden nun die ersten Carreira-Alkinylierungen durchgeführt. Zunächst wurden die Reaktionen so getestet, dass bestenfalls wenig Allen entstehen sollte. An dieser Stelle soll noch angemerkt werden, dass die von Jauch et al. durchgeführten DFT Rechnungen,^[72] welche unter Punkt 2.4 dargestellt sind, zu diesem Zeitpunkt noch nicht bekannt waren. Wie J. Lenhof bereits

gefunden hat, werden für die Umsetzungen mit geskippten Diinen mindestens 2.0-2.5 eq. Zinktriflat benötigt.^[69] Aus diesem Grund wurden die Reaktionen zunächst mit 3.0 eq. Zinktriflat, 3.0 eq. (-)-NME **96** und 2.0 eq. Base durchgeführt. Wie von Carreira und Mitarbeitern beschrieben, wird durch Verwendung von (-)-NME **96** der Propargylalkohol **168** mit (S)-Konfiguration erhalten. Als Lösungsmittel wurde DCM verwendet, da Carreira et al. in ihren Publikationen beschreiben, dass die Ausbeuten und *ee*-Werte in DCM sehr gut sind und die Reaktionszeiten etwas geringer als in Toluol.^[57] Außerdem beschreiben sie, dass α -substituierte Aldehyde am besten geeignet sind,^[59] weshalb zunächst Isobutyraldehyd (**115**) für die Reaktionen verwendet wurde. Wie unter Punkt 2.4 bereits beschrieben, ist die Geschwindigkeit der Aldehydzugabe sehr entscheidend, da ansonsten die Carreira-Alkinylierung auf beiden Seiten des 1,4-Pentadiins **166** ablaufen kann und sich somit der doppelte Propargylalkohol **185** bildet. Aus diesem Grund wurde der Aldehyd bei den ersten Durchführungen immer per Spritzenpumpe zugegeben, um so die Bildung des Diols **185** zurückzudrängen. Allgemein wurden bei den Durchführungen Zinktriflat und (-)-NME **96** vorgelegt, in DCM gelöst und mit Triethylamin versetzt. Es wurde 1 h bei RT gerührt, ehe das Pentadiin **166** in DCM zur Reaktionslösung gegeben und weitere 90 Minuten gerührt wurde. Danach wurde der Aldehyd über 4 h bei RT oder 40 °C zugetropft.

Die ersten Reaktionen wurden mit dem Bn-Derivat **166a** durchgeführt, lieferten allerdings ausschließlich das Allenin-Produkt **183a** in 70 - 80 % Ausbeute, unabhängig davon, ob die Reaktion bei RT oder 40 °C durchgeführt wurde. Weitere Testreaktionen mit dem PMB-Derivat **166b** lieferten ebenfalls ausschließlich das Alleninol **183b**.

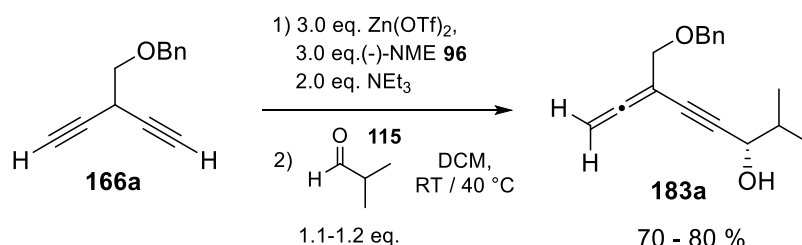


Abb. 50. Erste Versuche unter Carreira Bedingungen.

Weil nur das Allenin **183a** als Produkt entstand, konnte darauf geschlossen werden, dass die Reaktionsmischung zu basisch war und die Verbindung zum thermodynamisch stabileren Allen isomerisierte. Aufgrund dessen wurden bei den darauffolgenden Reaktionen die Äquivalente an Triethylamin variiert. Mit 1.0 eq. statt 2.0 eq. NEt_3 wurde ebenfalls nur das Allenin **183a** als Produkt erhalten. Eine Dünnschichtchromatographie zeigte, dass bereits vor Aldehydzugabe das 1,4-Pentadiin **166a** vollständig in das Allenin **167a** isomerisierte. Demnach waren 1.0 eq. NEt_3 auch noch zu basisch, sodass die Reaktionen ohne Triethylamin durchgeführt wurden (Abb. 51).

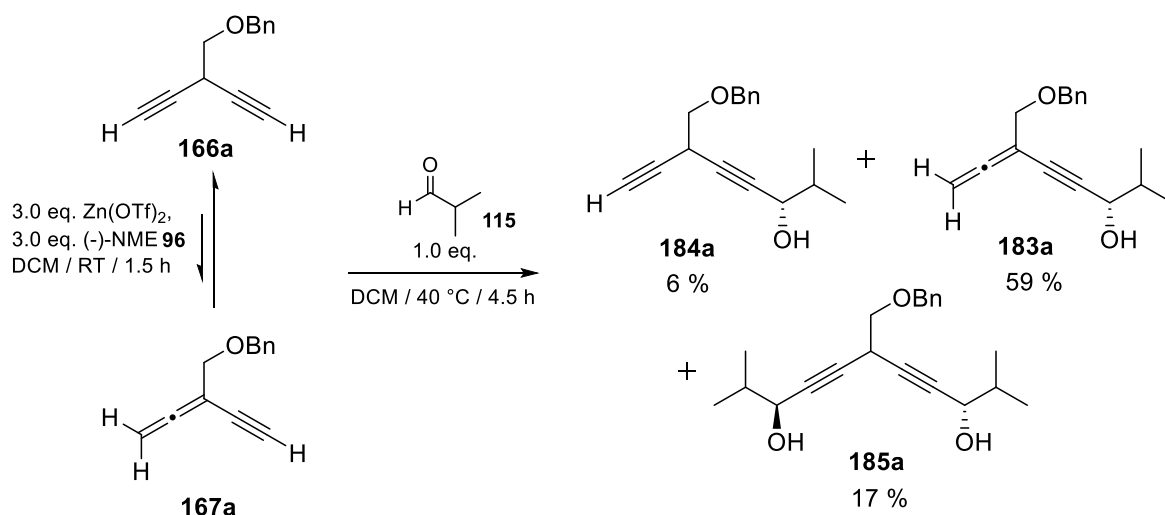


Abb. 51. Carreira-Alkynylierungen ohne Triethylamin.

Vor Aldehydzugabe wurde die Reaktionsmischung mit dem 1,4-Pentadiin **166a** 1.5 h gerührt und per DC kontrolliert. Auch hier isomerisierte das geskippte Diin **166a** schon teilweise in das Allenin **167a**. Letztendlich konnten 6 % des Pentadiinols **184a**, 59 % des Alleninols **183a** und 17 % des Pentadiindiols **185a** isoliert werden. Im Vergleich zu den beiden anderen Produkten war wiederum das Alleninol **183a** das Hauptprodukt, welches sich durch die lange Aldehydzugabe während der Reaktion wieder vermehrt gebildet hat. Auffallend ist auch, dass sich das Diol **185a** trotz der langsamen Zugabe des Aldehyds in größeren Mengen gebildet hat als das Pentadiinol **184a**. Bemerkenswert war allerdings, dass die Reaktion trotz des Verzichts von Triethylamin stattgefunden hat, was wiederum heißt, dass sich der Zinkkomplex trotzdem gebildet hat. Verantwortlich könnte dafür das NME sein, da es mit der Amin-Funktion ebenfalls in der Lage ist, das 1,4-Pentadiin **166a** zu deprotonieren. Aus diesem Grund wurde die Menge an (-)-NME **96** ebenfalls noch von 3.0 eq. auf 1.5 eq. reduziert. Weil die Reaktionsmischung nun noch weniger basisch war, hatte sich auch kein Allen **167a** vor der Aldehydzugabe gebildet. Der Aldehyd wurde wieder über 4 Stunden zugetropft. Danach war allerdings kein Umsatz per DC zu erkennen, sodass die Reaktion über Nacht weitergerührt wurde. Auch eine Temperaturerhöhung auf 40 °C hatte keinen Umsatz zur Folge. Weil sich der Zinkkomplex unter den Bedingungen nicht bildete, wurden noch 0.5 eq. NEt_3 zur Reaktionslösung gegeben und einige Stunden weitergerührt. Letztendlich konnten allerdings wiederum 49 % Alleninol **183a**, 16 % Pentadiinol **184a** und 4 % Diol **185a** isoliert werden. Die Reaktion wurde unter ähnlichen Bedingungen nochmals getestet (Abb. 52). Der Aldehyd **115** wurde über Nacht bei 35 °C per Spritzenpumpe zugetropft. Auch hier war wieder kaum Umsatz mittels DC zu erkennen, lediglich die beiden Edukte **166a** und **167a** konnten beobachtet werden. Daraufhin wurden wieder 0.5 eq. NEt_3 per Spritzenpumpe bei RT zugetropft, um so die Allen-Bildung zurückzudrängen. Allerdings wurde wieder das Alleninol **183a** als Hauptprodukt isoliert, jedoch war vor allem das Verhältnis von Pentadiinol **184a** zu Pentadiindiol **185a** besser.

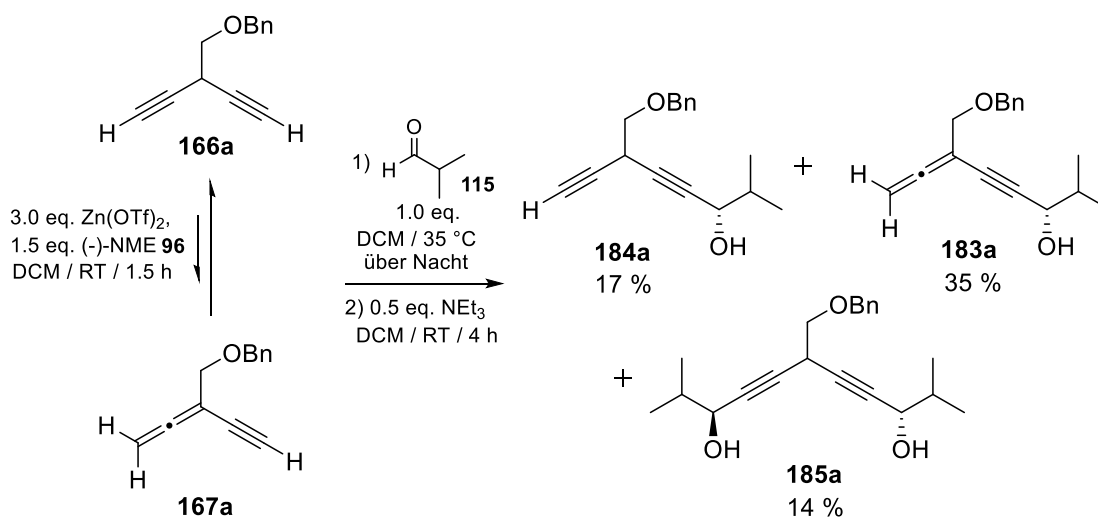


Abb. 52. Carreira-Alkinylierung mit 1.5 eq. (-)-NME **96**.

Um zu beobachten, ob sich die Reaktionen bei den anderen Derivaten ähnlich verhalten, wurden ähnliche Reaktionsbedingungen mit dem PMB-Derivat **166b** und ONB-Derivat **166d** getestet. Im Folgenden werden nur noch die relevantesten Umsetzungen kurz diskutiert.

Bei der Reaktion mit dem PMB-Derivat **166b** wurden 2.0 eq. $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ und 2.0 eq. (-)-NME **96** vorgelegt, kurz gerührt und mit dem geskippten Pentadiin **166b** sowie Isobutyraldehyd (**115**) direkt versetzt. Es wurde auf 40 °C erwärmt und wiederum 1.0 eq. Triethylamin über 8 h per Spritzenpumpe zugetropft. Nach 4 h haben das Pentadiin-Edukt **166b** und das Allenin-Edukt **167b** gleichermaßen vorgelegen, sodass sich das Alleninol **183b** wieder vermehrt während der Reaktion gebildet hat. Auch hier konnten 11 % Pentadiinol **184b**, 47 % Alleninol **183b** und 12 % Pentadiindiol **185b** isoliert werden.

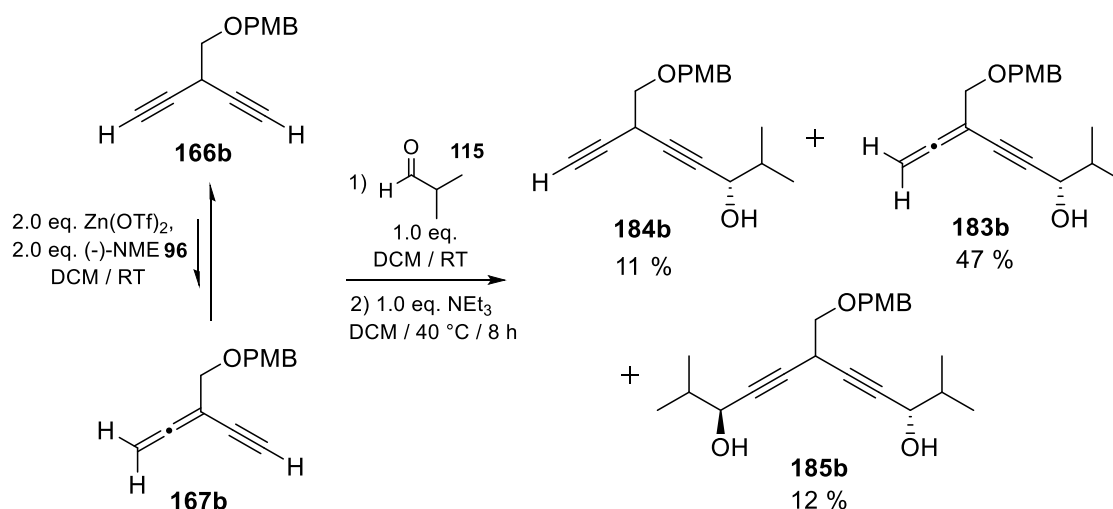


Abb. 53. Umsetzungen mit dem PMB-Derivat **166b**.

Bei der Reaktion mit dem ONB-Derivat **166d** wurden 2.5 eq. Zinktriflat und 2.5 eq. (-)-NME **96** ohne Triethylamin umgesetzt. Der Aldehyd wurde über 5 Stunden bei 40 °C zugetropft. Letztendlich wurden 8 % Pentadiinol **184d**, 39 % Alleninol **183d** und 22 % des Diols **185d** erhalten.

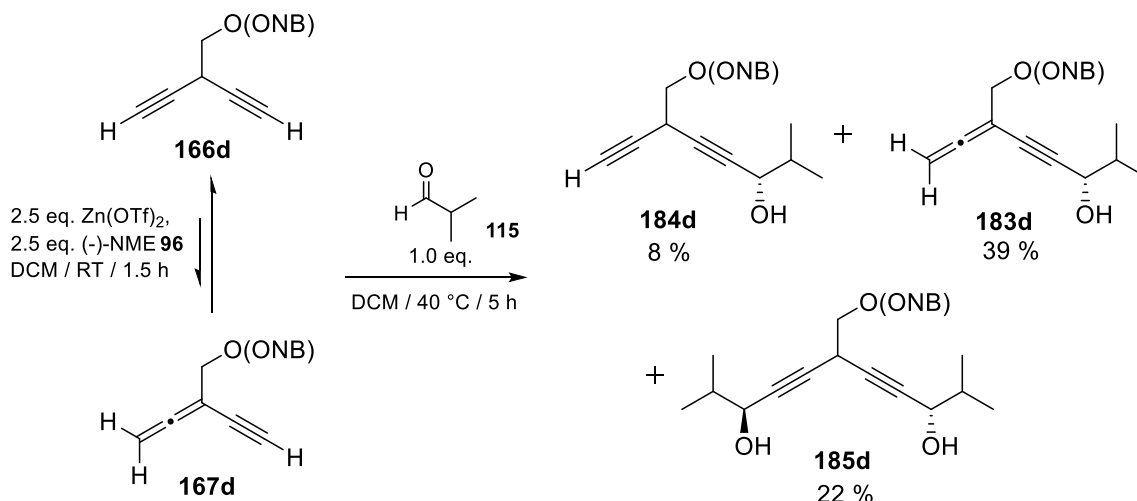


Abb. 54. Umsetzung mit dem ONB-Derivat **166d**.

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass sich die Allen-Bildung bei der Reaktion nicht verhindern lässt. Durch das basische Milieu isomerisiert das 1,4-Pentadiin **166** immer zu dem Allenin **167**. Allerdings wird das basische Milieu benötigt damit das geskippte Diin **166** deprotoniert werden und den Zinkkomplex bilden kann. Wird der Aldehyd auf einmal zugegeben, entsteht statt des Pentadiinols **184** vermehrt das Pentadiindiol **185**, wird er langsamer zugegeben, isomerisiert die Verbindung in dieser Zeit wieder vermehrt zum Allen **183**. Es laufen also immer zwei Konkurrenzreaktionen ab, die nicht beide gleichzeitig unterdrückt werden können. Außerdem haben die DFT-Rechnungen von Jauch und Mitarbeitern gezeigt, dass sowohl das Allenin **113** im Vergleich zum 1,4-Pentadiin **110** als auch der entsprechende Zinkkomplex des Allens **125** im Vergleich zum Zinkkomplex des Pentadiins **126**, thermodynamisch stabiler ist.^[72] Das heißt, dass sich auch während der Reaktion der thermodynamisch günstigere Zinkkomplex bildet, auch wenn die Isomerisierung zum Allen vor Aldehydzugabe noch größtenteils zurückgedrängt werden kann (DC Kontrolle).

4.3 Isomerisierungsversuche von Alleninol in Diinol

In der Literatur gibt es nur wenige Varianten, um Allene zu Alkinen zu isomerisieren. 1973 veröffentlichten Brandsma und Mugge eine Methode bei der das Allen **186** mit MeLi deprotoniert wird.^[111]

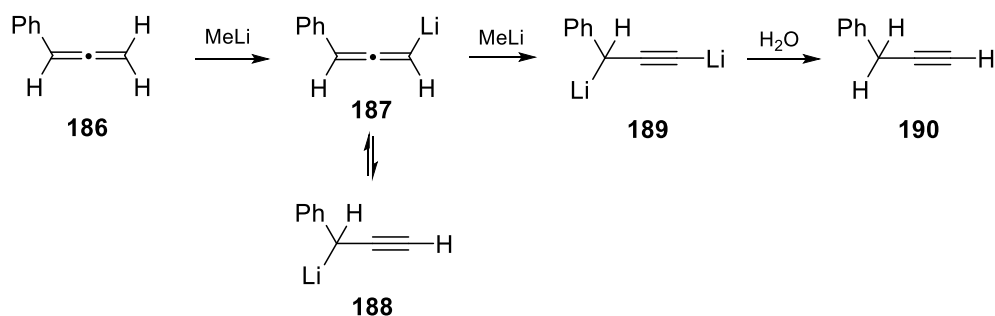


Abb. 55. Isomerisierung von Allen **186** zu Alkin **190** nach Brandsma und Mugge.^[111]

Das entstehende Allenyllithium **187** wird nochmals deprotoniert, sodass das doppelte Lithiumorganyl **189** entsteht, welches durch wässrige Aufarbeitung zum Alkin **190** reagiert. J. Lenhof testete diese Reaktion während seiner Promotionsarbeit am Alleninol **124**.^[69] Allerdings konnte nur das Alleninol **192** isoliert werden, sodass die Allen-Struktur lediglich auf die andere Seite gewandert ist. Daraus folgt jedoch, dass sich das Diin **193** als Zwischenstufe gebildet hat, aber nicht abgefangen werden kann, da es zu instabil ist.

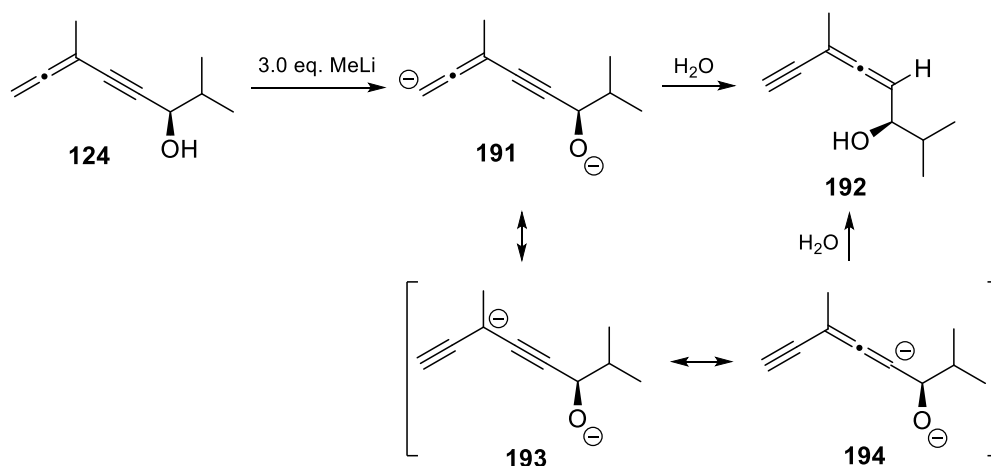


Abb. 56. Getestete Isomerisierung von J. Lenhof.^[69]

Ein Grund dafür wird mitunter die Methyl-Gruppe am C-Atom zwischen den beiden Dreifachbindungen sein, da das Carbanion des intermediär gebildeten Diins **193** durch den +I-Effekt nicht stabilisiert wird. Die ursprüngliche Idee, die Jerangolide, die in unserem Arbeitskreis intensiv bearbeitet werden, über zweifache Carreira-Alkinylierung aufzubauen, konnte somit nur schwierig umgesetzt werden, da die Isomerisierung zum Allen nicht unterdrückt werden konnte. Die in Abb. 30 unter Punkt 2.4 dargestellte Ausgangsverbindung ist somit zur Herstellung der Jerangolide erfolglos. Stattdessen wurde von J. Lenhof als Alternative die Ausgangsverbindung **120** verwendet.^[69] Wegen des tertiären C-Atoms in der Mitte und dem somit fehlenden H-Atom, kann die Verbindung nicht zum Allen isomerisieren. Somit können die Jerangolide prinzipiell mit der Carreira-Alkinylierung aufgebaut werden und

die OH-Gruppe am mittleren C-Atom über Deoxygenierungsreaktionen am Ende der Synthese wieder abgespalten werden.

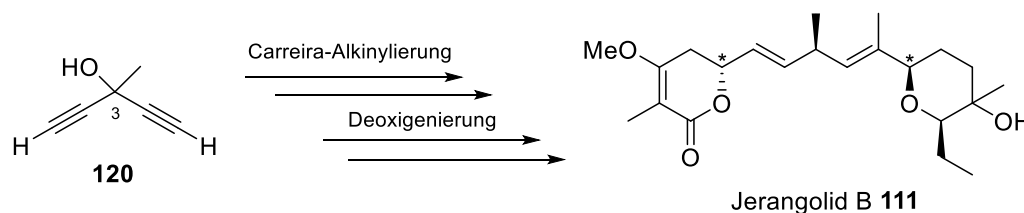


Abb. 57. Alternative Strategie zum Aufbau der Jerangolide.

Aufgrund der Erkenntnisse wurden keine weiteren Versuche zur Isomerisierung vom Allen zum Alkin von mir durchgeführt, da die Aussichten auf erfolgreiche Synthesen auch sehr unwahrscheinlich waren.

Die vier Pentadiin-Derivate **166**, die während meiner Masterarbeit hergestellt wurden, wurden im Tiefkühlschrank bei ca. $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert. Als ein Jahr später wieder $^1\text{H-NMR}$ Spektren der Verbindungen von mir gemessen wurden, fiel erstaunlicherweise auf, dass sich das Verhältnis von Allenin **167** und 1,4-Pentadiin **166** in den Mischfraktionen veränderte. Dies war bei allen Mischfraktionen der vier Derivaten zu beobachten. Als Beispiel wurde in Abb. 58 und Abb. 59 jeweils ein $^1\text{H-NMR}$ Spektrum einer Mischfraktion des PNB-Derivats dargestellt, da die vermeintliche Isomerisierung dort am größten war. Es wird nur ein Teil des Spektrums abgebildet und die chemischen Verschiebungen der entsprechenden H-Atome in den Molekülen angegeben. Das $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von Abb. 58 datiert vom 06.06.2017, das $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von Abb. 59 vom 11.06.2018. Es ist bemerkenswert, wie sehr der Anteil an Allenin **167c** innerhalb eines Jahres in der Mischfraktion abgenommen hat. Anfangs war das Verhältnis von Allenin **167c** zu 1,4-Pentadiin **166c** ungefähr 0.5 zu 2.0, das heißt die Mischfraktion bestand zu ca. 20 % aus dem Allenin **167c**. Ein Jahr später betrug das Verhältnis nur noch 0.1 zu 2.0, sodass in der Mischfraktion nur noch weniger als 5 % Allenin **167c** vorhanden waren. Allerdings würde eine Isomerisierung vom Allenin zum 1,4-Pentadiin thermodynamisch bergauf gehen, sodass dies sehr wahrscheinlich nicht der Fall war. Daher wäre denkbar, dass das Allenin **167** vielleicht polymerisiert und somit aus der Mischfraktion entfernt wird.

4 Ergebnisse und Diskussion

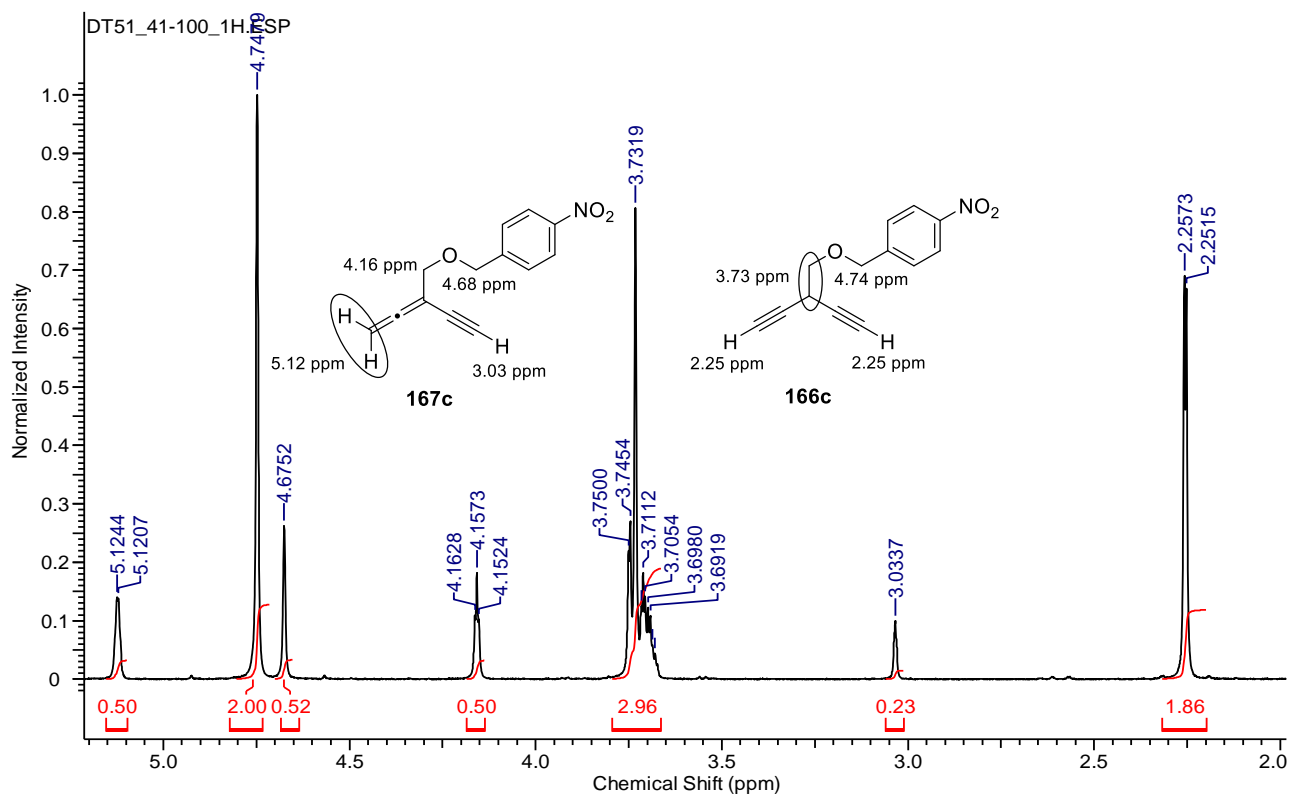


Abb. 58. Teilausschnitt des ^1H -NMR Spektrums vom 06.06.2017.

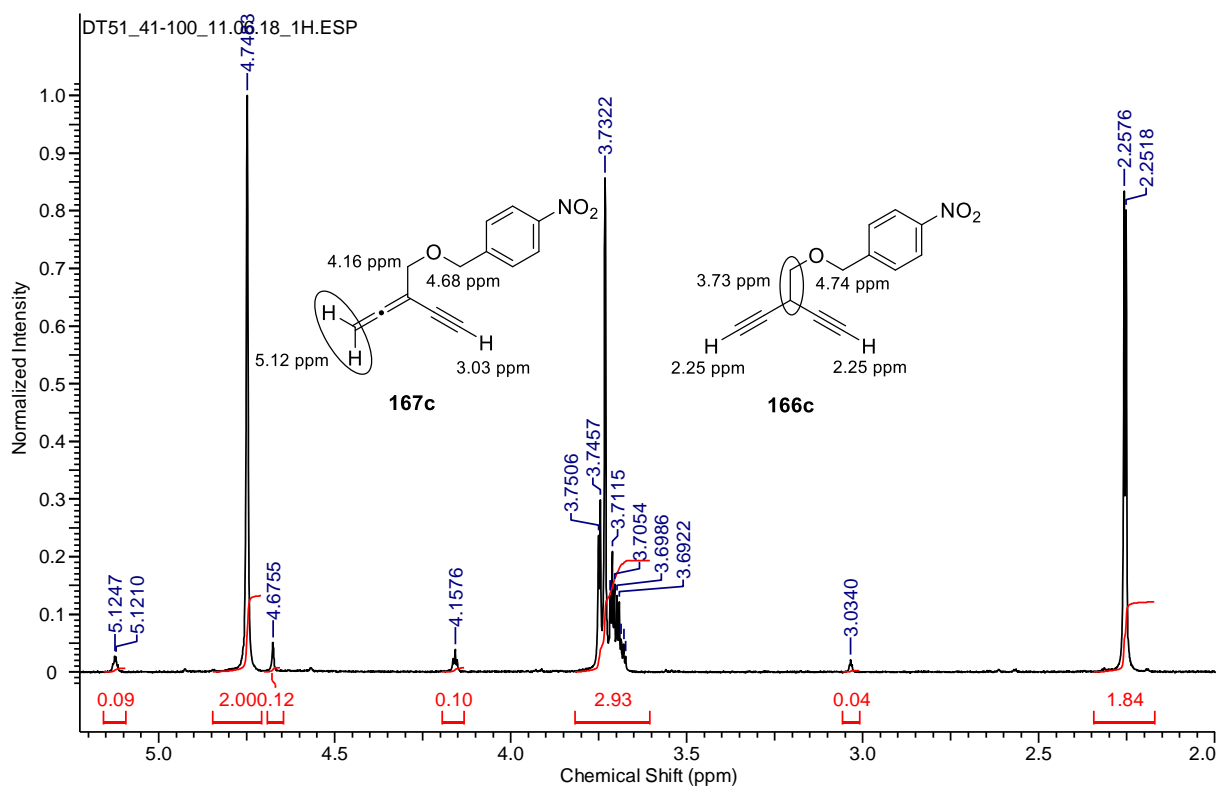


Abb. 59. Teilausschnitt des ^1H -NMR Spektrums vom 11.06.2018.

4.4 Umsetzungen der vier Pentadiin Derivate **166** mit Isobutyraldehyd (**115**) zu den entsprechenden Alleninolen **183**

Aufgrund der zuvor beschriebenen Problematik wurden die nachfolgenden Reaktionen mit 3.0 eq. Zinktriflat, 3.0 eq. (-)-NME **96**, 2.0 eq. NEt₃ sowie 1.0 eq. Pentadiin **166** und 1.0 eq. Isobutyraldehyd (**115**) durchgeführt, sodass gezielt die Allenin-Produkte **183** erhalten wurden, um Ausbeuten und *ee*-Werte zu ermitteln und zu vergleichen. Die Reaktionen wurden allgemein so durchgeführt, dass Zn(OTf)₂ und (-)-NME **96** vorgelegt und in DCM gelöst wurden. Anschließend wurde Triethylamin zugegeben und 1 h gerührt. Danach wurde das entsprechende Pentadiin-Derivat **166** in DCM zugetropft und die Reaktionsmischung 1.5 h gerührt. Anfangs wurde der Aldehyd in DCM per Spritzenpumpe über 3-4 h zugetropft, wenn sich jedoch das 1,4-Pentadiin **166** innerhalb der 1.5 h komplett zu dem Allenin **167** umgelagert hatte, wurde der Aldehyd für diese Reaktionen direkt auf einmal zugegeben, da das Pentadiindiol **185** wegen der Allen-Struktur auf der einen Seite nicht entstehen konnte. In diesem Fall wurde die Reaktionsmischung noch über mehrere Stunden gerührt, bis kein weiterer Umsatz mehr erkennbar war. Die Reaktionen wurden meistens bei Raumtemperatur gerührt, vereinzelt bei 40 °C.

Zuerst wurden die vier 1,4-Pentadiin-Derivate **166** ohne den chiralen Liganden NME mit Isobutyraldehyd (**115**) umgesetzt, um so die entsprechenden Alleninole **195** racemisch zu erhalten und die entsprechenden Retentionszeiten, durch Verwendung chiraler Säulen, chromatographisch zu bestimmen. Abb. 60 zeigt als Beispiel das racemische Alleninol **195c** des PNB-Derivats (Chiralcel OD-H; *n*-Hexan:2-Propanol 90:10; 1 mL/min; 26 °C; 232 nm).

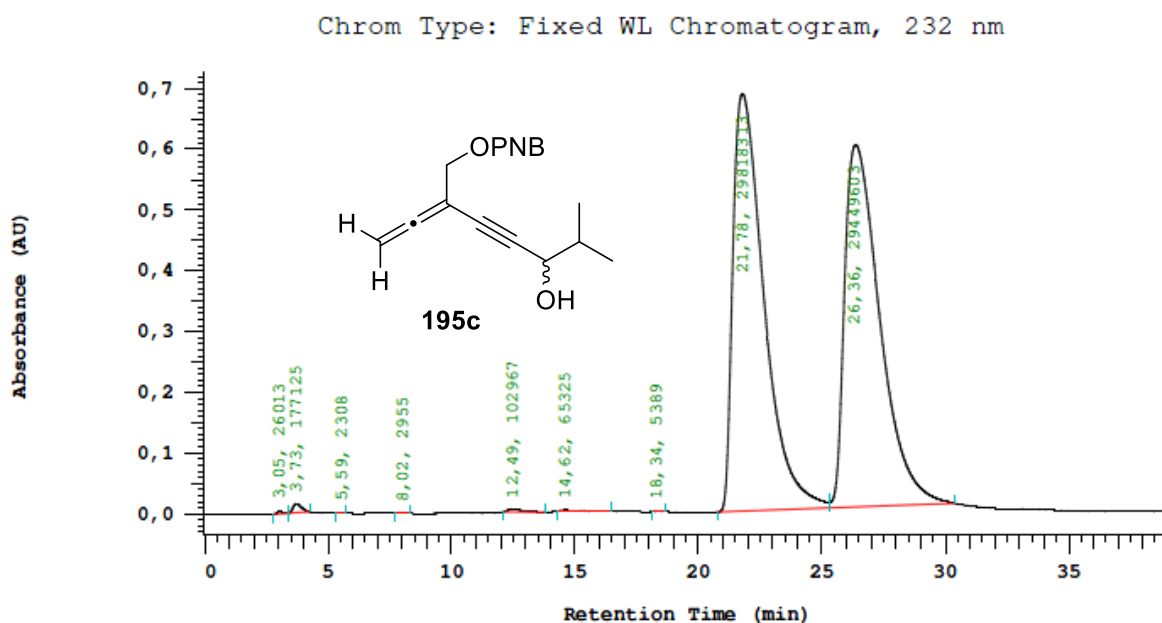


Abb. 60. Chromatogramm des racemischen Alleninols **195c** des PNB-Derivats.

Anschließend wurden die geskippten Diene **166** unter den genannten Bedingungen mit Isobutyraldehyd (**115**) umgesetzt. Bei der Umsetzung mit dem Bn-Derivat **166a** wurde die Reaktionsmischung auf 40 °C erwärmt und der Aldehyd **115** über 4 h per Spritzenpumpe zugetropft.

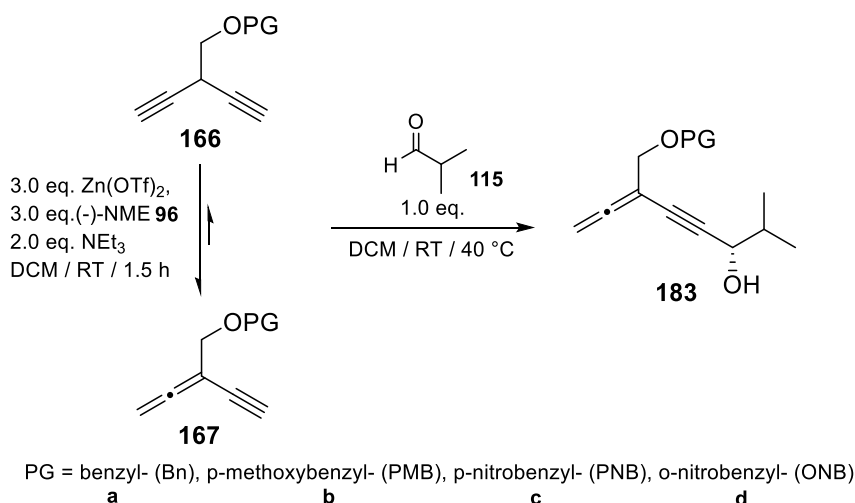


Abb. 61. Carreira-Alkynylierung unter Variation der Schutzgruppe.

Bei den anderen drei Derivaten war das 1,4-Pentadiin **166** vor der Aldehydzugabe bereits zum entsprechenden Allen **167** isomerisiert, sodass der Aldehyd **115** direkt zugegeben wurde, da sich der doppelte Propargylalkohol **185** nicht mehr bilden konnte. Diese Reaktionen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Tabelle 4 zeigt die Ausbeuten und *er*-Werte der verschiedenen Derivate.

Tab. 4. Ausbeuten und *er*-Werte der Alleninol-Derivate **183**.

Pentadiin	Allenin	Produkt (Alleninol)	Ausbeute [%]	<i>er</i> -Wert
166a	167a	Bn-Derivat 183a	74	88 : 12
166b	167b	PMB-Derivat 183b	77	87.5 : 12.5
166c	167c	PNB-Derivat 183c	70	95.5 : 4.5
166d	167d	ONB-Derivat 183d	53	94 : 6

Die Ausbeuten und *er*-Werte mit geskippten Diinen bzw. Alleninen als Edukte sind etwas niedriger als die Ausbeuten und *er*-Werte von Monoalkinen, die von Carreira und Mitarbeitern in der Literatur beschrieben sind.^[11,55–60] Das ONB-Derivat **183d** fällt mit 53 % bei der Ausbeute etwas ab, wohingegen die Ausbeuten der anderen drei Derivate ähnlich sind. Die besten Ausbeuten wurden mit dem PMB-geschützten Pentadiin **166b** (77 %) erzielt. Die besten *er*-Werte lieferte das PNB-Derivat **166c** mit 95.5 : 4.5 (*ee* = 91 %) wohingegen die *er*-Werte des Bn-Derivats **183a** sowie des PMB-Derivats **183b** nur mäßig waren. Aufgrund der guten Ausbeute und des guten *er*-Werts wurde für die folgenden Reaktionen nur noch das PNB-geschützte Derivat **166c** verwendet, da es für die Reaktionen am geeignetsten war und im Vergleich zu den anderen Derivaten die besten Resultate lieferte. Verschiedene Ansätze mit dem

PNB-geschützten Derivat **166c** wurden auch noch über mehrere Stunden nach Aldehydzugabe bzw. über mehrere Tage gerührt. Allerdings betrugen die Ausbeuten immer nahezu 70 %, sodass weiterer Umsatz mit zunehmender Reaktionsdauer ausblieb.

4.5 Umsetzungen von PNB-geschütztem 1,4-Pentadiin **166c** mit verschiedenen Äquivalenten Base und chiralem Ligand

Als nächstes wurde der Einfluss von Triethylamin und (-)-NME **96** bei der Reaktion mit dem PNB-Derivat **166c** untersucht. Die eingesetzten Äquivalente von Base und chiralem Ligand wurden variiert, um zu beobachten, wie sich die Ausbeuten und *er*-Werte verhalten. Die eingesetzten Mengen an Zinktriflat (3.0 eq.), Pentadiin (1.0 eq.) und Isobutyraldehyd (**115**) (1.0 eq.) wurden beibehalten.

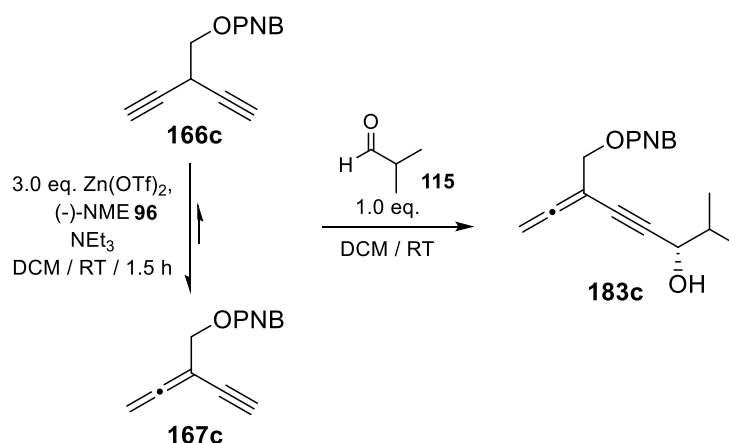


Abb. 62. Enantioselektive Addition des PNB-geschützten Diins **166c** an Isobutyraldehyd (**115**) mit unterschiedlichen Mengen NEt₃ und (-)-NME **96**.

Wie Tab. 4, Eintrag 3 und Tab. 5, Eintrag 1, zeigen, betrug die Ausbeute bei der Umsetzung des PNB-Derivats **166c** 70 % und der *er*-Wert 95.5 : 4.5. Dieselbe Reaktion wurde wieder durchgeführt, allerdings bei 40 °C statt bei Raumtemperatur, da in der Literatur von Carreira et al. die Reaktionen auch öfter bei erhöhten Temperaturen durchgeführt wurden. Bei 40 °C wurde das Alleninol **183c** in 71 % Ausbeute mit einem *er*-Wert von 87.5 : 12.5 erhalten (Tab. 5, Eintrag 2). Weil die Temperatur keinen Einfluss auf die Ausbeute hatte und sich der *er*-Wert von 95.5 : 4.5 auf 87.5 : 12.5 verschlechterte, wurden die folgenden Reaktionen bei Raumtemperatur durchgeführt.

Tab. 5. Ausbeuten und *er*-Werte von **171c** mit unterschiedlichen eq. (-)-NME und NEt₃.

Nr.	Eq. (-)-NME 96	Eq. NEt ₃	Reaktionsdauer	Ausbeute [%]	<i>er</i> -Wert
1	3.0	2.0	18 h	70	95.5 : 4.5
2*	3.0	2.0	4 h	71	87.5 : 12.5
3	3.0	1.0	3 d	33 (57)	98 : 2
4	3.0	/	5 d	18 (35)**	98.5 : 1.5
5	2.0	2.0	2 d	38 (42)	91 : 9
6	1.0	2.0	3 d	42 (63)	84.5 : 15.5
7	/	2.0	22 h	30 (33)	/

*Reaktion wurde bei 40 °C durchgeführt. **Pentadiinol **172c** konnte ebenfalls in 18 % (35 %) Ausbeute isoliert werden. In Klammern sind die brsm Ausbeuten angegeben.

Die Äquivalente an Triethylamin wurden bereits unter Punkt 4.1 mit den anderen Derivaten variiert. Wurden weniger Äquivalente verwendet, entstand zu geringen Teilen auch das Pentadiinol **184** wegen des weniger basischen Milieus. Mit den optimierten Bedingungen wurden Umsetzungen des PNB-geschützten Diins **166c** mit 1.0 eq. (Tab. 5, Eintrag 3) und 0 eq. (Tab. 5, Eintrag 4) Triethylamin untersucht, während die Äquivalente an Zinktriflat, Pentadiin **166c** und Aldehyd **115** gleichblieben. Dadurch dass die Deprotonierung bei Verwendung von weniger als 2.0 eq. Base erschwert wird und somit auch die Bildung des Zinkacetylids, wurde die Reaktionsmischung mit 1.0 eq. NEt₃ 3 Tage gerührt. Dabei konnten 33 % Alleninol **183c** isoliert werden. Außerdem konnten noch die beiden Edukte **166c** und **167c**, welche nicht umgesetzt wurden, zurückgewonnen werden. Die Ausbeuten basierend auf zurückgewonnenem Edukt stehen in Tab. 5 in Klammern, sodass die Ausbeute von Alleninol **183c** hierbei 57 % betrug (Eintrag 3). Der *er*-Wert wurde durch die milderen Bedingungen jedoch besser und erhöhte sich auf 98 : 2, was einem *ee* von 96 % entspricht. Die Tatsache, dass sich hier weder das Pentadiinol **184c** noch das Pentadiindiol **185c** bildeten, lag daran, dass sich das Pentadiin **166c** schon vor Aldehydzugabe fast komplett zum Allenin **167c** umgelagert hatte und der Aldehyd über Nacht per Spritzenpumpe zugegeben wurde, um die doppelte Addition zu verhindern. Bei der Durchführung mit 0 eq. Triethylamin (Tab. 5, Eintrag 4) isomerisierte das 1,4-Pentadiin **166c** nur teilweise zum Allenin **167c**. Diese Beobachtung zeigte sich auch schon unter Punkt 4.1 mit den anderen Derivaten. Aus diesem Grund wurde der Aldehyd über 3 Tage bei Raumtemperatur per Spritzenpumpe zugetropft, um so die Bildung des doppelten Propargylalkohols **185c** zurückzudrängen. Danach wurde die Reaktionsmischung noch zwei weitere Tage gerührt, da die Reaktion wegen der fehlenden Base sehr langsam ablief.

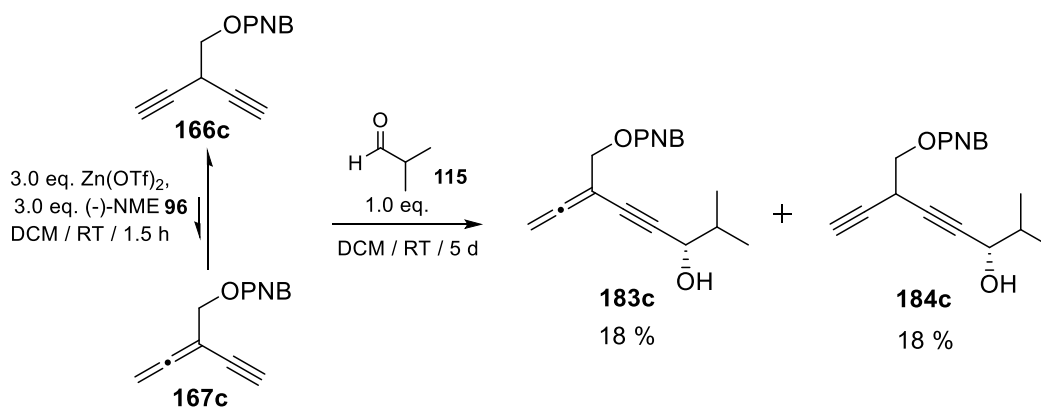


Abb. 63. Enantioselektive Addition von **166c** an Isobutyraldehyd (**115**) ohne NEt_3 .

Es wurden 18 % Pentadiinol **184c** und 18 % Alleninol **183c** erhalten. Basierend auf zurückgewonnenem Edukt waren die Ausbeuten jeweils 35 %, sodass der Umsatz etwa 70 % betrug. Durch die sehr langsame Zugabe des Aldehyds **115** wurde das Diol **185c** nicht gebildet. Wie zu vermuten war, war die Ausbeute ohne die Base recht gering und wie die Untersuchungen unter Punkt 4.1 bereits zeigten, bildete sich auch hier das Pentadiinol **184c**, da die Isomerisierung weniger begünstigt war durch die fehlende Base. Für die geringe Isomerisierung zum Allenin **167c** und der geringen Bildung des Zinkacetylids war demnach das (-)-NME **96** verantwortlich, da es ebenfalls als schwache Base fungieren kann. Der *er*-Wert erhöhte sich wiederum auf 98.5 : 1.5 (Abb. 64), was einem *ee* von 97 % entspricht und somit sehr gut war. Das heißt, dass sich die *er*-Werte zwar von 95.5 : 4.5 auf 98.5 : 1.5 erhöhten, wenn geringere Mengen Base verwendet wurden, die Ausbeuten sich dafür aber von 70 % auf 18 % verschlechterten. Zudem waren die Reaktionszeiten deutlich länger.

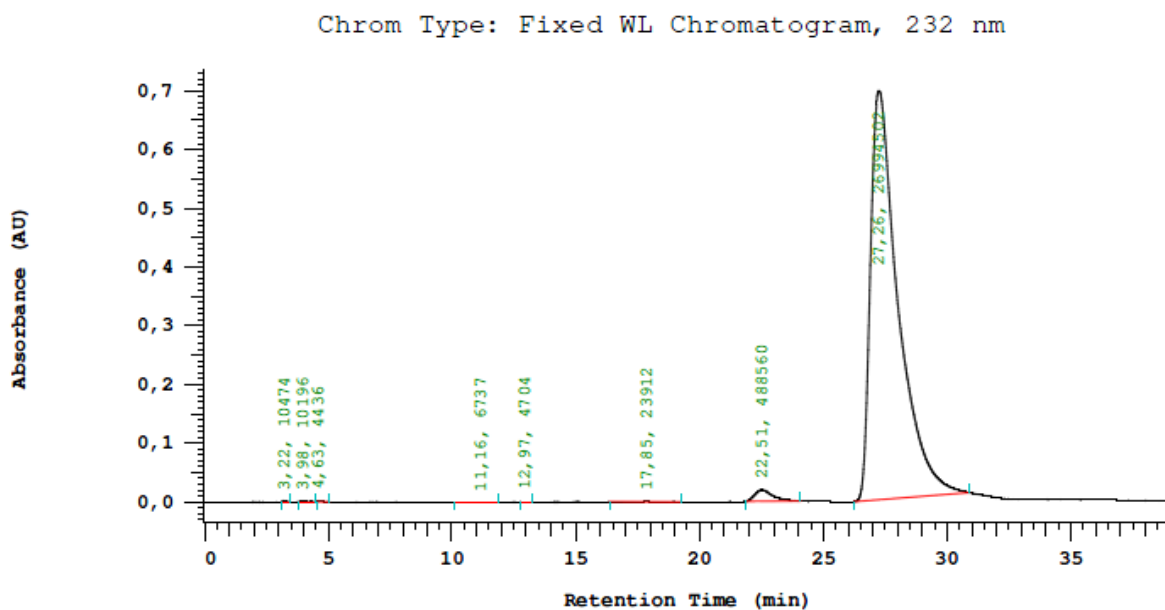


Abb. 64. HPLC-Chromatogramm von Alleninol **183c** (Tab. 5, Eintrag 4) (Chiralcel OD-H; *n*-Hexan:2-Propanol 95:5; 1 mL/min; 26 °C; 232 nm).

Als nächstes wurden die Äquivalente des chiralen Liganden variiert, während die eingesetzte Menge an Zinksalz mit 3.0 eq. beibehalten blieb. Außerdem wurden die Reaktionen wieder mit 2.0 eq. Triethylamin durchgeführt. Wie zu vermuten war, nahmen die *er*-Werte zunehmend ab, wenn geringere Mengen (-)-NME **96** eingesetzt wurden. Dabei verschlechterten sich die *er*-Werte von 95.5 : 4.5 auf 91 : 9 wenn 2.0 eq. chiraler Ligand verwendet wurde (Tab. 5, Eintrag 5) und fielen sogar auf 84.5 : 15.5 wenn 1.0 eq. (-)-NME **96** verwendet wurden (Tab. 5, Eintrag 6). Eintrag 7 in Tabelle 5 zeigt das Racemat, welches ohne den chiralen Liganden hergestellt wurde. Folglich betrug der *ee*-Wert 0 % (siehe Abb. 60). Auffallend ist jedoch auch, dass sich die Ausbeuten verschlechterten, wenn weniger Äquivalente (-)-NME **96** eingesetzt wurden. Somit fielen die Ausbeuten von 70 % auf 38 % (Eintrag 5), 42 % (Eintrag 6) und 30 % (Eintrag 7). Die Ausbeuten basierend auf zurückgewonnenem Edukt sind wieder in Klammern angegeben. Dies zeigt, dass die Ausbeuten ähnlich sind, wenn weniger als 3.0 Äquivalente (-)-NME **96** benutzt werden. Dass sich die Ausbeuten verringern, könnte wiederum daran liegen, dass der chirale Ligand zusätzlich als Base wirken kann und dadurch die Bildung des Zinkacetylids weniger begünstigt ist, wenn geringere Mengen verwendet werden. Da die Ausbeuten und *er*-Werte durch unterschiedliche Mengen NEt₃ und (-)-NME **96** nicht verbessert werden konnten, wurden für die folgenden Reaktionen wieder die zuvor optimierten Bedingungen mit 3.0 eq. NME und 2.0 eq. NEt₃ verwendet.

4.6 Umsetzungen des PNB-geschützten Derivats **166c** mit verschiedenen Aldehyden unter optimierten Bedingungen

Das PNB-geschützte 1,4-Pentadiin **166c** wurde mit verschiedenen Aldehyden unter Verwendung von 3.0 eq. Zn(OTf)₂, 3.0 eq. (-)-NME **96** und 2.0 eq. NEt₃ bei Raumtemperatur umgesetzt. Auch wenn das Pentadiin **166c** vor Aldehydzugabe komplett zum Allenin **167c** isomerisierte, wurde der Aldehyd trotzdem über die Spritzenpumpe zugetropft, da manche Aldehyde unter den basischen Bedingungen mit sich selbst in einer Aldol-Reaktion reagieren könnten, wenn der Aldehyd auf einmal zugegeben werden würde. Bei der Reaktion mit Pivalaldehyd **206**, wurde der Aldehyd direkt zugegeben und danach noch längere Zeit gerührt.

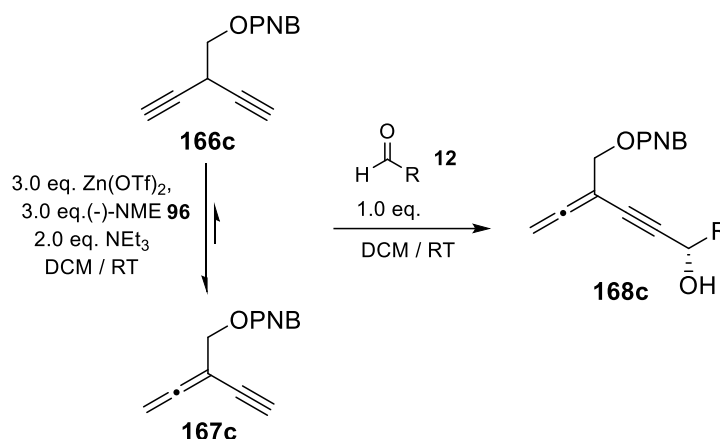


Abb. 65. Variation der Aldehyde bei der Carreira-Alkinylierung mit dem PNB-geschützten Derivat **166c**.

Zunächst wurden die drei aromatischen Aldehyde Benzaldehyd (**196**), 4-Nitrobenzaldehyd und 4-Methoxybenzaldehyd verwendet. Mit Benzaldehyd (**196**) konnte das Alleninol **197** lediglich in 31 % Ausbeute und mit einem geringen *er*-Wert von 68 : 32 erhalten werden (Tab. 6, Eintrag 1). Bei den beiden anderen aromatischen Aldehyden konnte überraschenderweise gar kein Umsatz beobachtet werden (Tab. 6, Eintrag 2 und 3), auch nicht, wenn die Temperatur erhöht oder die Reaktionsmischung mehrere Tage gerührt wurde. In der Literatur von Carreira und Mitarbeitern zeigte sich bereits, dass die Ausbeuten und *er*-Werte schlechter sind wenn Monoalkine mit aromatischen Aldehyden umgesetzt werden.^[57,59,60] Dies konnte für die Umsetzungen mit geskippten Diinen hiermit ebenfalls bestätigt werden. Weiterhin wurden noch Propionaldehyd (**198**), Butyraldehyd (**201**) und Valeraldehyd **204** als aliphatische unverzweigte Aldehyde eingesetzt sowie den α -substituierten Pivalaldehyd **206**.

Tab. 6. Ausbeuten und *er*-Werte bei der Umsetzung mit verschiedenen Aldehyden.

Nr.	RCHO	Produkt	Reaktionsdauer	Ausbeute [%]	<i>er</i> -Wert
1	Ph	197	22 h	31 (50)	68 : 32
2	p-NO ₂ Ph	/	4 d	/	/
3	p-CH ₃ OPH	/	3 d	/	/
4	Et	199	18 h	35 (45)*	90 : 10*
5	n-Pr	202	28 h	29 (54)**	88 : 12**
6	n-Bu	205	40 h	47 (58)	92.5 : 7.5
7	t-Bu	207	1 d	51 (63)	92.5 : 7.5

*Aldol-Produkt **200** wurde ebenfalls in 22 % Ausbeute und einem *er* von 68 : 32 erhalten. **Aldol-Produkt **203** wurde ebenfalls in 7 % Ausbeute und einem *er* von 67 : 33 erhalten. In Klammern sind die brsm Ausbeuten angegeben.

Die Ausbeuten mit dem aliphatischen Propionaldehyd (**198**) und Butyraldehyd (**201**) waren mit 35 % und 29 % gering (Tab. 6, Eintrag 4 und 5). Dies lag hauptsächlich auch daran, dass die Aldehyde mit sich selbst in einer Aldol-Reaktion reagierten, bevor sie mit dem PNB-geschützten Pentadiin **166c** abreagierten. Da in beiden Fällen der Aldehyd mit einer Spritzenpumpe über mehrere Stunden zugetropft wurde, war

eigentlich nicht zu erwarten, dass die Aldol-Reaktion vor der eigentlichen Reaktion stattfindet, da die Konzentration des Aldehyds in der Reaktionsmischung somit sehr gering war. Wäre der Aldehyd auf einmal zugegeben worden, wäre die Erklärung der Aldol-Reaktion des Aldehyds im basischen Milieu eher nachvollziehbar gewesen. Dennoch wurde das Aldol-Produkt **200** in 22 % Ausbeute und einem *er*-Wert von 68 : 32 und das Aldol-Produkt **203** in 7 % Ausbeute und einem *er*-Wert von 67 : 33 erhalten. Dadurch dass bei der Aldol-Reaktion zwei Teilchen Aldehyd miteinander reagierten, standen für die eigentliche Alkinylierung auch weniger Teilchen Aldehyd zur Verfügung, wodurch ebenfalls die geringen Ausbeuten resultierten. Die Ausbeuten basierend auf zurückgewonnenem Edukt sind in Tab. 6 wiederum in Klammern angegeben. Dadurch, dass weniger Aldehyd für die Alkinylierung vorhanden war, konnten demzufolge nicht umgesetztes Edukt zurückgewonnen werden. Mit 90 : 10 und 88 : 12 konnten noch gute *er*-Werte erhalten werden. Mit dem Valeraldehyd wurde das entsprechende Alleninol **205** in 47 % Ausbeute und mit einem *er*-Wert von 92.5 : 7.5 erhalten (Tab. 6, Eintrag 6). Die Reaktion war demnach enantioselektiver und lieferte auch bessere Ausbeuten im Vergleich zu Propionaldehyd (**198**) und Butyraldehyd (**201**). Die höhere Ausbeute resultierte auch daraus, dass sich bei der Reaktion das Aldol-Produkt nicht gebildet hat. Dies könnte daran liegen, dass der Valeraldehyd **204** über 40 h, also über einen noch längeren Zeitraum zugegeben und so die Konzentration an Aldehyd in der Reaktionsmischung sehr gering gehalten wurde. Das würde auch erklären, wieso sich das Aldol-Produkt **200** mit Propionaldehyd (**198**) in größeren Mengen gebildet hat als mit Butyraldehyd (**201**). Carreira et al. beschreiben in der Literatur für die Carreira-Alkinylierung mit unverzweigten aliphatischen Aldehyden gute *ee*-Werte und moderate Ausbeuten. Da die Reaktionen mit Monoalkinen dem Anschein nach sowieso besser verlaufen als mit geskippten Diinen, konnten die Ergebnisse für die geskippten Diine mit unverzweigten aliphatischen Aldehyden bestätigt werden. Es wurden gute *er*-Werte mit mäßigen Ausbeuten erhalten. Letztendlich wurde für die Umsetzung noch Pivalaldehyd **206** verwendet (Tab. 6, Eintrag 7). α -substituierte Aldehyde sind für Carreira-Alkinylierungen am besten geeignet.^[57,59,60] Demnach sollten die Umsetzungen mit Pivalaldehyd **206** gute Ergebnisse liefern, allerdings konnte das Alleninol **207** mit 51 % Ausbeute und einem *er*-Wert von 92.5 : 7.5 isoliert werden. Somit waren die Resultate nur minimal besser als die Resultate mit den unverzweigten aliphatischen Aldehyden.

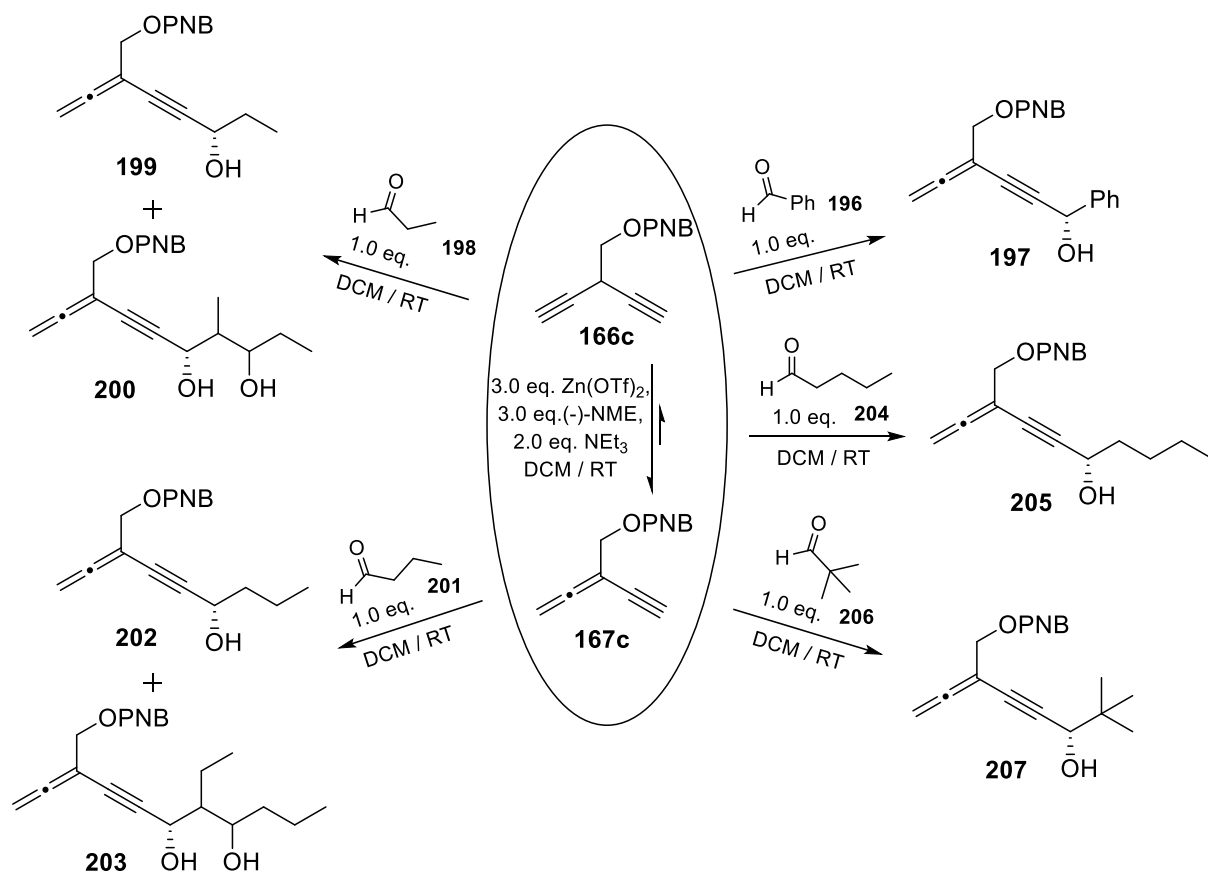


Abb. 66. Carreira-Alkinylierung von PNB-geschütztem Pentadiin **166c** mit unterschiedlichen Aldehyden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Carreira-Alkinylierungen von geskippten Diinen mit aromatischen Aldehyden am schlechtesten funktionieren, so wie es für die Umsetzung von Monoalkinen in der Literatur bereits beschrieben wurde. Die Ausbeuten und vor allem *er*-Werte waren mit den aliphatischen Aldehyden deutlich besser im Vergleich zu Benzaldehyd (**196**). Außerdem bestätigten sich die Aussagen von Carreira et al. und R. Fässler^[61], dass Isobutyraldehyd (**115**) am besten für die Alkinylierungen geeignet ist.

4.7 Versuch einer diastereo- und enantioselektiven Carreira-Reaktion

4.7.1 Herstellung der Ausgangsverbindungen **209** und **210**

Bisher wurden nur Alleninole mit endständiger Allen-Struktur betrachtet, daher wurden die Verbindungen **197** und **198** synthetisiert, da diese, wie unter Punkt 2.5 beschrieben, durch unterschiedliche Substituenten zusätzliche Chiralität aufgrund der chiralen Achse aufweisen.

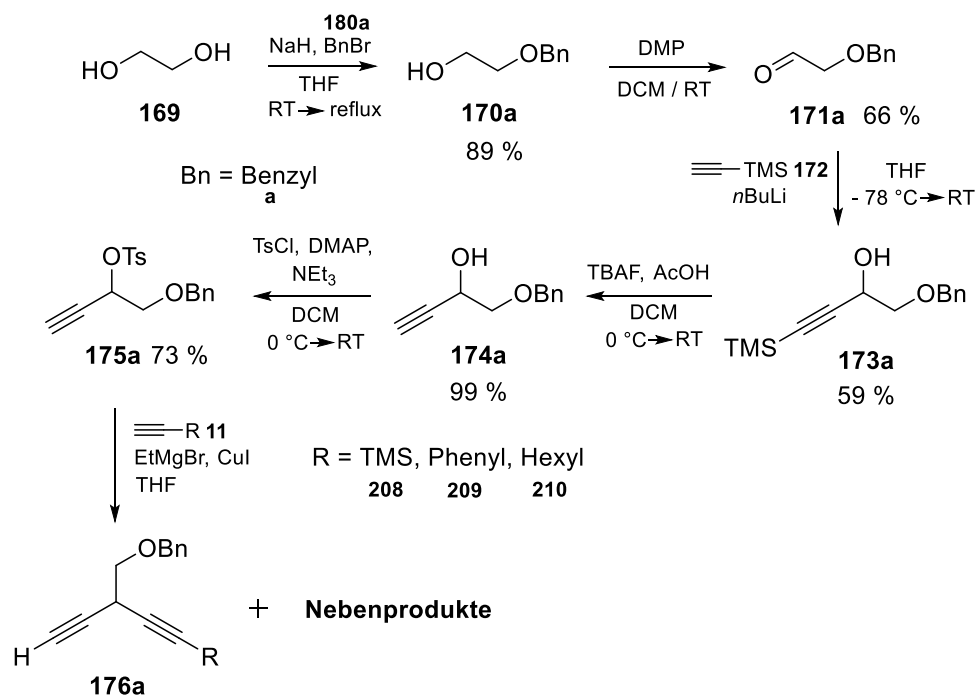


Abb. 67. Zunächst durchgeführte Syntheseroute zur Herstellung des 1,4-Pentadiins **176a**.

Wie bei der Herstellung der 1,4-unsubstituierten Pentadiinen (Abb. 48) wurde als Ausgangsverbindung Ethylenglykol (**169**) verwendet um die einseitig substituierten 1,4-Pentadiine **176** herzustellen (Abb. 67). Das Diol **169** wurde zunächst durch Benzylbromid (**180a**) monogeschützt^[95] und konnte in 89 % Ausbeute erhalten werden. Anders als bei der Synthese der vier geskippten Diin-Derivate **166**, wurde hier nur eine Schutzgruppe, die Benzyl-Schutzgruppe **180a**, verwendet. Der monogeschützte Alkohol **170a** wurde mit DMP zum Aldehyd **171a** oxidiert.^[101] Hier betrug die Ausbeuten überraschenderweise nur 66 %. Mit den Oxidationen unter Swern Bedingungen lagen die Ausbeuten je nach Derivat zwischen 70 % und 80%. Im nächsten Schritt wurde das TMS-acetylen (**172**) mit *n*BuLi deprotoniert und an den monogeschützten Aldehyd **171a** addiert.^[102]

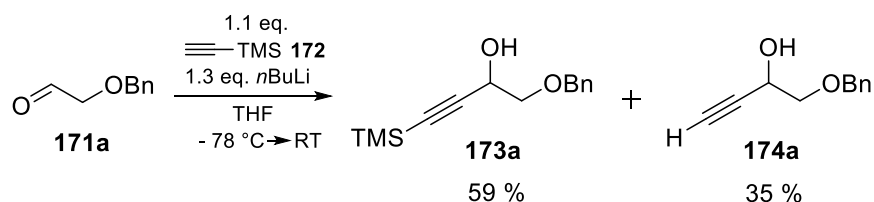


Abb. 68. Additionsreaktion von TMS-acetylen (**172**) an Aldehyd **171a**.

Das TMS-geschützte Produkt **173a** wurde in 59 % Ausbeute erhalten und das entschützte Produkt **174a** als Nebenprodukt in 35 % Ausbeute. Demzufolge betrug der Umsatz 94 %. Wegen des erhaltenen Nebenproduktes waren die Reaktionsbedingungen wahrscheinlich zu drastisch. Da im nächsten Reaktionsschritt

sowieso die TMS-Gruppe abgespalten werden sollte, war es zufälligerweise positiv, dass sich das Nebenprodukt gebildet hatte. Die TMS-Gruppe wurde wieder nach der Methode von Balas mit TBAF in Gegenwart von Essigsäure abgespalten.^[105] Da hier die Desilylierung nicht mit geskippten Diinen durchgeführt worden war, kam es auch nicht zur bekannten Allen-Problemik. Aus diesem Grund hätte auf den Zusatz der Essigsäure wahrscheinlich auch verzichtet werden können. Mit dem Monoalkin **173a** verlief die Entschützung in 99 % Ausbeute fast quantitativ, wohingegen die Ausbeuten mit den geskippten Diinen **182** niedriger waren. Die Tosylierung wurde wieder mit Tosylchlorid und DMAP durchgeführt.^[103] Bei Verbindung **173** mit der TMS-Gruppe wurden 2.0 eq. Triethylamin für die Reaktion eingesetzt, hier nur 1.0 eq., da die TMS-Gruppe nicht mehr vorhanden war und das Alkin-H acide ist. Allerdings wurden dadurch auch nur 73 % des Tosylats **175a** erhalten, bei Verwendung der TMS-geschützten Verbindung **173** verliefen die Tosylierungen immer in mehr als 90 % Ausbeute ab.

Im letzten Syntheseschritt wurde die Substitution mit TMS-acetylen (**172**) in Gegenwart von CuI durchgeführt. Hierzu wurde anders als zuvor die Grignard Lösung selbst hergestellt.^[112]

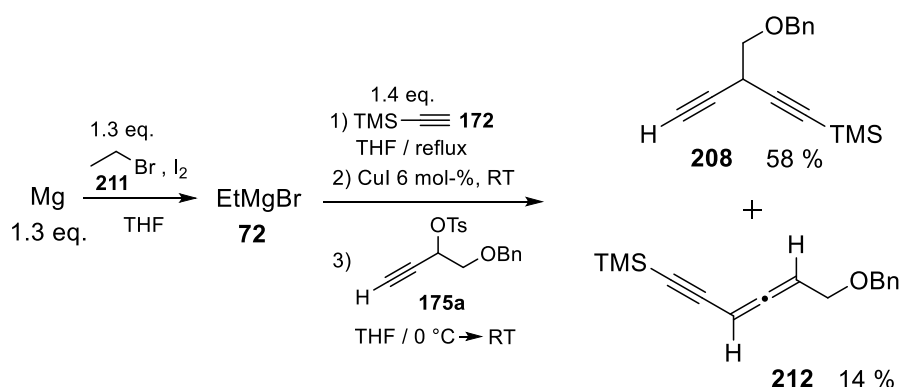


Abb. 69. Substitution von Tosylat **175a** mit TMS-acetylen (**172**).

Bei der Reaktion entstand neben dem einseitig substituierten 1,4-Pentadiin **208** das Allenin-Produkt **212** in 14 % Ausbeute. Das Nebenprodukt hat sich über einen S_N2' Mechanismus gebildet (Abb. 70) aufgrund des Tosylats als gute Abgangsgruppe. Wie unter Punkt 2.5 gesehen, neigen Kupferorganyle neben den S_N2-Reaktionen auch zu S_N2'-Reaktionen. Dies wird auch in zahlreichen Büchern beschrieben,^[113,114] unter anderem auch von N. Krause in seinem Buch über Kupferverbindungen.^[115] Da die beiden Produkte ähnlich polar sind, konnten sie nicht säulenchromatographisch getrennt werden, sodass die Mischfraktion aus beiden Verbindungen erhalten wurde. Das Allenin **212** kann nicht in einer Carreira-Alkinylierung umgesetzt werden, wäre aber trotzdem störend, bezogen auf die Ausbeuten und Auswertungen bei der Alkinylierung. Bei der Herstellung der unsubstituierten symmetrischen 1,4-Pentadiinen (Abb. 48) verlief die Substitutionsreaktion mit dem TMS-geschützten Alkin **181** und

TMS-acetylen (**172**) ausschließlich nach dem S_N2 -Mechanismus, sodass das Nebenprodukt vom S_N2' -Mechanismus überhaupt nicht gebildet wurde.

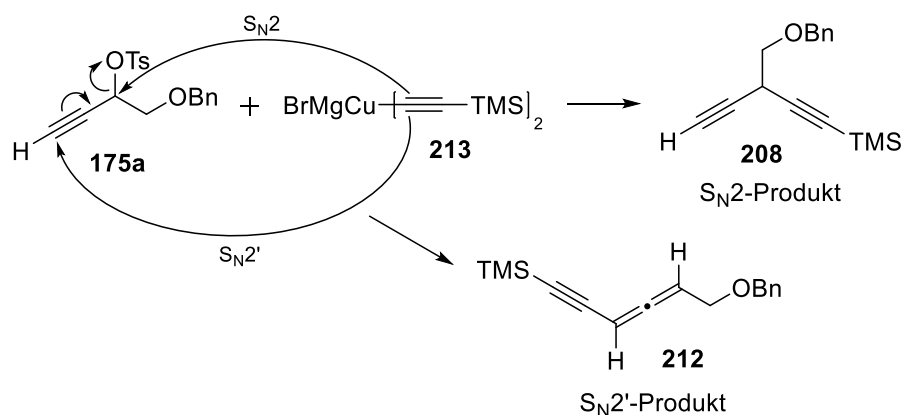


Abb. 70. Mechanismus zur Bildung des S_N2 -Produkts und des S_N2' -Produkts.

Das heißt, durch die große Trimethylsilyl-Schutzgruppe wird der Angriff in 1-Position aus sterischen Gründen erschwert und die Nebenreaktion findet nicht statt. Demnach erwies es sich als schwierig, dass einseitig TMS-geschützte Pentadiin **208** in reiner Form zu erhalten. Würde das Pentadiin nach Abb. 48 und Abb. 71 wieder synthetisiert werden, müsste eine TMS-Gruppe selektiv von **182** abgespalten werden, was allerdings auch schwierig werden würde.

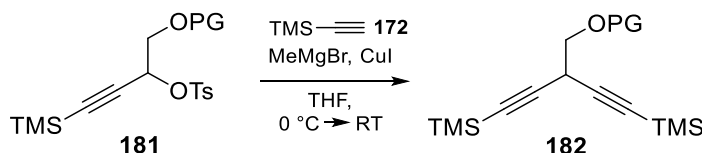


Abb. 71. Substitutionsreaktion von Verbindung **181** und TMS-acetylen (**172**).

Aus diesem Grund wurde die Herstellung des einseitig TMS-substituierten 1,4-Pentadiins **208** nicht weiter betrachtet. Stattdessen wurden die beiden Derivate **209** und **210** als geeignete Edukte in Betracht gezogen. Da diese beiden Verbindungen keine zusätzliche TMS-Gruppe als Substituent besitzen, kann im letzten Schritt die Silyl-Schutzgruppe, welche zuvor durch Addition von TMS-acetylen (**172**) an den Aldehyden **171a** eingeführt wurde, wieder abgespalten werden. Somit könnte der S_N2' -Substitution aus dem Weg gegangen werden. Dadurch wäre die Reihenfolge der Syntheseschritte nur vertauscht und die Syntheseroute wieder die gleiche wie bei der Herstellung der unsubstituierten symmetrischen 1,4-Pentadiine **166**.

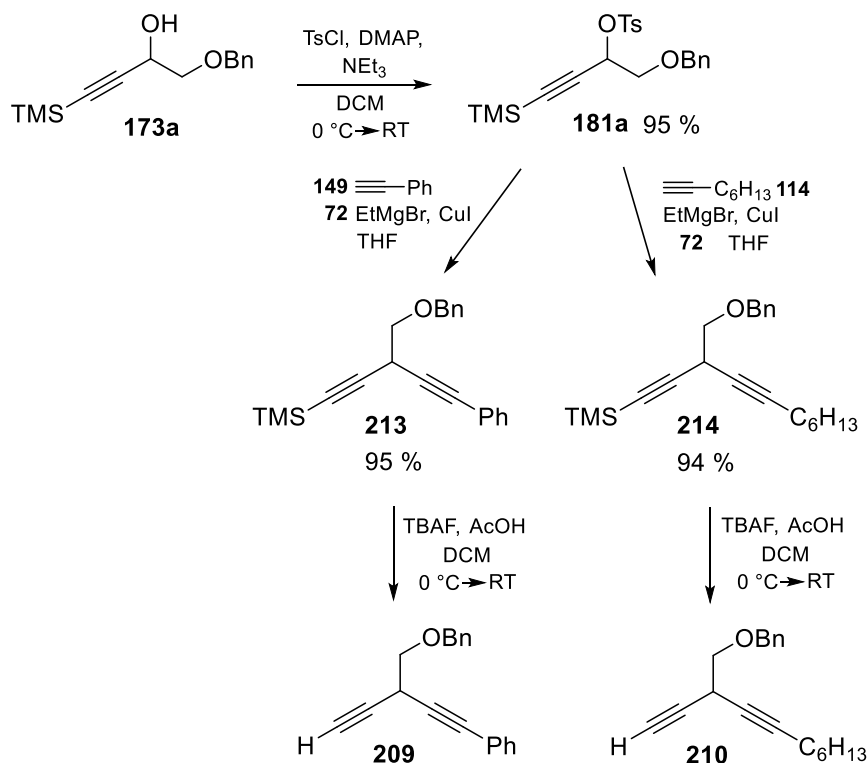


Abb. 72. Alternative Synthese von Pentadiin **209** und Pentadiin **210**.

Aus diesem Grund war zunächst die Idee, Verbindung **175a** wieder mit TMS zu schützen, um so die $\text{S}_{\text{N}}2'$ Problematik zu verhindern. Allerdings wurden in unserem Arbeitskreis schon solche Reaktionen mit TMSCl und *n*BuLi getestet und waren erfolglos.^[116] Wegen der Tosylat-Gruppe als guter Abgangsgruppe entstanden durch die Deprotonierung mit *n*BuLi lediglich unbekannte Allenverbindungen.

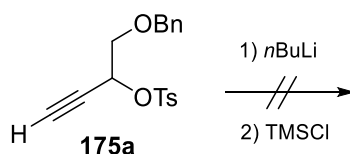


Abb. 73. Prinzipielle Möglichkeit zur TMS-Schätzung.

Daraufhin wurden die übrig gebliebenen Mengen von Verbindung **173a** weiterverwendet. Der Alkohol **173a** wurde wieder mit 2.0 eq. Triethylamin, Tosylchlorid und katalytischen Mengen DMAP in das Tosylat **181a** überführt.^[103] Dabei betrug die Ausbeute 95 % und war demnach wieder besser als mit dem entschützten Alkin **174a** (Abb. 67). Mit dem Tosylat **181a** in Händen, wurden beide Substitutionen zu den Pentadienen durchgeführt. Die Grignard Lösung wurde wieder frisch hergestellt und das Tosylat **181a** einmal mit Phenylacetylen (**149**) und einmal mit 1-Octin (**114**) in Gegenwart von katalytischen Mengen CuI umgesetzt.^[70] Die geskippten Diene **213** und **214** konnten dadurch in sehr guten Ausbeuten mit 94 % und 95 % isoliert werden (Abb. 72). Durch die TMS-Gruppe am Alkin **181a** konnte die $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reaktion, wie zu

erwarten war, unterdrückt werden. Im letzten Schritt wurde die TMS-Schutzgruppe wie gewohnt nach der Methode von Balas et al.^[105] abgespalten. Aufgrund der einen TMS-Schutzgruppe wurden 1.0 eq. TBAF und 1.0 eq. Essigsäure statt 2.0 eq. verwendet. Bei Verbindung **213** erwies sich die Abspaltung wieder etwas problematisch. Trotz der zugeführten Säure entstand das Allenin **215** wieder in 3 % Ausbeute. Allerdings wurde Verbindung **209** in nur 26 % Ausbeute erhalten. Das Verhältnis von Pentadiin **209** zu Allenin **215** spiegelt sich mit dem Verhältnis der Bn-geschützten Verbindung **166a** und **167a** in Tab. 1 ungefähr wider. Außerdem entstand das isomere Allenin **216** ebenfalls noch in 2 % Ausbeute. Die Reaktionsmischung wurde vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Ausbeute hätte durch längeres Rühren vermutlich noch verbessert werden können, da etwa 1/3 des Eduktes wieder zurückgewonnen wurden. Allerdings war die Ausbeute basierend darauf mit 40 % immer noch nicht gut gewesen (In Abb. 74 in Klammern angegeben).

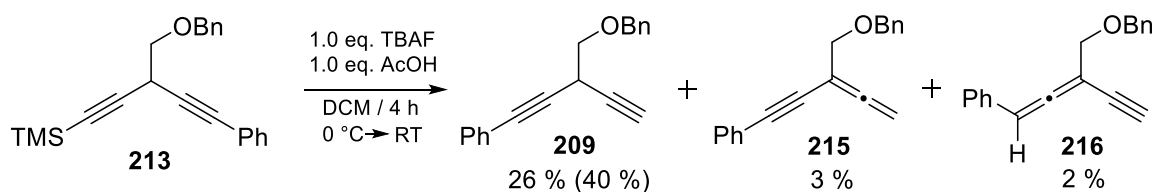


Abb. 74. Desilylierung von Pentadiin **213** mit TBAF und Essigsäure.

Mit dem zurückgewonnenen Edukt **213** wurde die Reaktion nochmals getestet und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dadurch konnte die Ausbeute der Reaktion auf 42 % verbessert werden. Allerdings konnten wiederum ca. 1/5 Edukt zurückgewonnen werden, womit die Ausbeute basierend darauf 54 % betrug. Die bessere Ausbeute könnte jedoch auch an dem kleineren Ansatz der Reaktion liegen. Die Abspaltung der TMS-Gruppe von Verbindung **214** lief etwas besser ab. Die Reaktionsmischung wurde 5.5 Stunden bei RT gerührt und es wurden 46 % Pentadiin **210** erhalten. Auch hier konnten wieder ca. 1/3 des Edukts zurückgewonnen werden, sodass die Ausbeute basierend darauf 66 % betrug (In Abb. 75 in Klammern angegeben). Allerdings wurden hier die isomeren Allenine nicht erhalten.

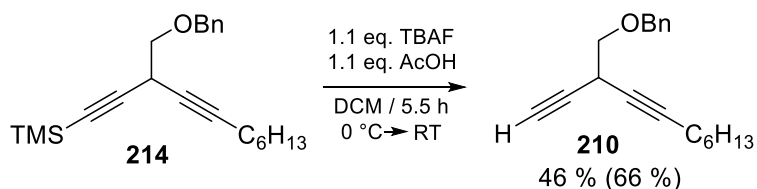


Abb. 75. Entschützung von Pentadiin **214** mit TBAF und AcOH.

Somit konnte Pentadiin **209** über sechs Stufen in 8 % Ausbeute erhalten werden und Pentadiin **210** in 14 % Ausbeute. Die größten Ausbeuteverluste gab es im letzten Reaktionsschritt. Die Mono-Schützung, Tosylierung und Substitution liefen jeweils mit mindestens 89 % Ausbeute ab.

4.7.2 Carreira Alkinylierung mit den einseitig substituierten 1,4-Pentadiinen **209** und **210** unter den optimierten Bedingungen – kinetische Racematspaltung

Mit den unsymmetrischen Diinen **209** und **210** in Händen, wurden Alkinylierungen unter Carreira-Bedingungen durchgeführt. Für die Reaktionen wurden wieder 3.0 eq. $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, 3.0 eq. NME, 2.0 eq. NEt_3 und 1.0 eq. Isobutyraldehyd (**115**) verwendet. Da es bei diesen geskippten Diinen nur ein freies Alkin-H gab, konnte das Pentadiindiol durch doppelte Addition an den Aldehyden nicht entstehen. Der Aldehyd wurde wieder mit einer Spritzenpumpe über 3.5 h bei 35 °C zugetropft.

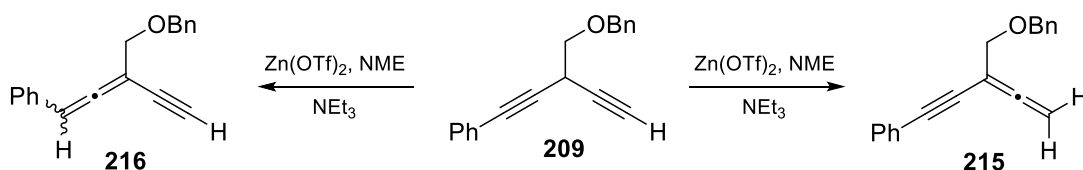


Abb. 76. Mögliche Isomerisierungen von Pentadiin **209**.

Unter den basischen Bedingungen isomerisiert das Diin **209** wieder zum Allenin. Da das Pentadiin **209** aber unsymmetrisch ist kann es zu zwei verschiedenen Alleninen isomerisieren, anders als bei dem symmetrischen Pentadiin **166**. Würde ausschließlich das Allenin **215** entstehen, würde die Carreira-Alkinylierung nicht ablaufen. Wie unter Punkt 2.5 bereits beschrieben, fand Van't Hoff heraus,^[79] dass die Substituenten von Allenen senkrecht zueinander stehen und somit Chiralität in Form einer chiralen Achse aufweisen. Demzufolge wäre das Allenin **216** chiral und das Allenin **215** achiral. Dadurch dass die Reaktionsmischung mit dem Triethylamin nach Zugabe des geskippten Diins **209** noch eine Stunde gerührt wird, isomerisiert das racemische Diin **209** zum racemischen Allenin **216**.

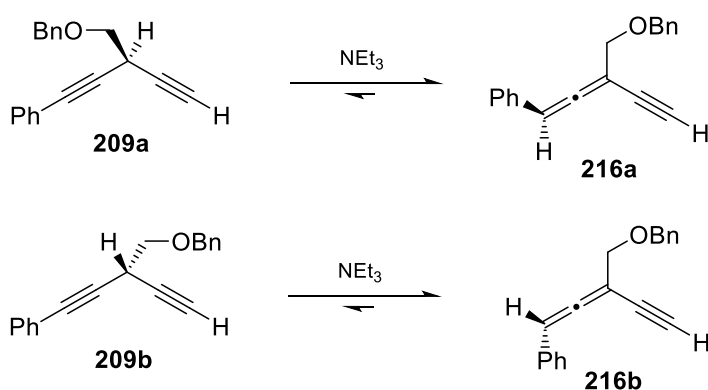


Abb. 77. Bildung der Enantiomeren **216a** und **216b** für die Carreira-Reaktion.

Läuft die enantioselektive Carreira-Alkinylierung mit Verbindung **216** ab, enthalten die entstehenden Produkte **217** und **218** demnach zwei stereogene Elemente. Die Reaktion wurde mit (-)-NME **96** (Entstehung des (S)-konfigurierten Propargylalkohol **217**) und mit (+)-NME **97** (Entstehung des (R)-konfigurierten

Propargylalkohol **218**) durchgeführt um Aussagen über das Enantiomerenverhältnis und das Diastereomerenverhältnis zu machen.

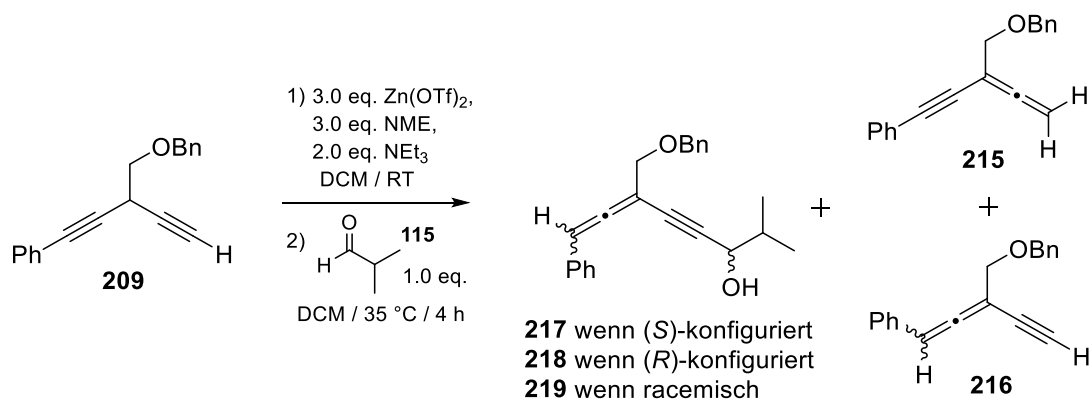


Abb. 78. Carreira-Alkynylierung mit unsymmetrischem Pentadiin **209**.

Wie Abb. 78 zeigt, isomerisierte das geskippte Diin **209** in beide Allenine **215** und **216**. Wie bereits erwähnt kann mit Allenin **215** keine Alkynylierung ablaufen. Das andere Allenin **216** hat größtenteils abreagiert und konnte noch in geringen Mengen zurückgewonnen werden. Vor Aldehydzugabe wurde eine Reaktionskontrolle per Dünnschichtchromatographie gemacht die zeigte, dass beide Allenine mit ähnlicher Intensität zu sehen waren. Allerdings besaßen beide Isomere wieder ähnliche Polarität. Die Ausbeuten bei der Reaktion mit (-)-NME **96** und (+)-NME **97** sind in Tab. 7 dargestellt.

Tab. 7. Vergleich der Ausbeuten mit Pentadiin **209** mit beiden chiralen Liganden.

Verbindung	Ausbeuten mit (-)-NME	Ausbeuten mit (+)-NME
Allenin 215	33 %	31 %
Allenin 216	16 %	23 %
Alleninol	217 27 % (32 %)	218 30 % (39 %)

In Klammern sind die brsm Ausbeuten angegeben.

Die Alleninole **217** und **218** wurden in 27 % bzw. 30 % Ausbeute erhalten, das Allenin **215** in 33 % bzw. 31 % und das isomere Allenin **216** in 16 % bzw. 23 %. Die Ausbeuten der Alleninole **217** und **218** basierend auf zurückgewonnenem Edukt sind wiederum in Klammern angegeben. Die Ergebnisse und Verhältnisse sind also sehr ähnlich, jedoch zeigten die Resultate, dass sich das Allenin **216** insgesamt in etwas größeren Mengen gebildet haben muss als das Allenin **215**, da Verbindung **209** größtenteils zum Alleninol **217** bzw. **218** reagierte und teilweise noch als Edukt **216** zurückgewonnen werden konnte. Aufgrund dessen, dass sich nicht das komplette Edukt **216** umgesetzt hat, hätten die Ausbeuten wahrscheinlich noch erhöht werden können, wenn die Reaktion länger bzw. über Nacht gerührt worden wäre.

Zur Bestimmung der Enantiomeren- und Diastereomerenverhältnisse wurden die Reaktionen zusätzlich noch racemisch durchgeführt um das Racemat **219** als

Chromatogramm bei der HPLC zu erhalten. Die vier möglichen Stereoisomere sind in Abb. 79 dargestellt und wurden per HPLC über eine chirale Säule getrennt. Das Beispiel in Abb. 79 bezieht sich auf die Reaktion bei der das (-)-NME **96** verwendet wurde, da somit der Propargylalkohol hauptsächlich mit (S)-Konfiguration erhalten wird. Aus diesem Grund sind die beiden Verbindungen mit (S)-Konfiguration **220** und **221** links in der Abbildung in groß abgebildet und die beiden Verbindungen mit (R)-Konfiguration **222** und **223**, die bei der stereoselektiven Alkinylierung deutlich weniger gebildet werden, rechts in der Abbildung in klein abgebildet. Wie in Abb. 77 bereits dargestellt, reagiert das Allenin **216** als Racemat bei der Carreira-Alkinylierung, das heißt, die Allen-Struktur wurde racemisch eingesetzt. Für das Stereozentrum, welches die OH-Gruppe trägt, ist ausschließlich das NME verantwortlich. Demnach könnte eine Diastereoselektivität nur erreicht werden, wenn eines der Enantiomere **216a** und **216b** schneller über einen diastereomeren Übergangszustand in Gegenwart des chiralen NMEs abreagieren würde als das andere Enantiomer, sprich wenn eine kinetische Racematspaltung stattfinden würde. Um dies zu überprüfen, hätte die Reaktion nach ca. 50 % Umsatz abgebrochen werden und das Diastereomerenverhältnis bestimmt werden müssen. Da der Umsatz der Reaktion jedoch sowieso nur bei ca. 30-35 % lag (Tab. 7) und in den HPLC-Chromatogrammen zwei annähernd gleich große und zwei annähernd gleich kleine Peaks zu sehen sind (Beispielhaft für die andere Reaktion in den Abb. 81-83 dargestellt), blieb der Aspekt der Diastereoselektivität aus. Das heißt, die Enantiomere **216a** und **216b** haben zu gleichen Teilen abreagiert. Allerdings lässt sich nicht genau sagen, ob die Reaktionsgeschwindigkeiten für beide Enantiomere ebenfalls gleich sind, da möglicherweise ein Enantiomer nach 10 % oder 20 % Umsatz schneller abreagiert hat als das andere Enantiomer und das langsamer abreagierende Enantiomer das anfangs schneller abreagierende Enantiomer nach 30 % Umsatz eingeholt hat, da es dadurch in höherer Konzentration in der Reaktionsmischung vorhanden war. Um dies zu überprüfen, hätten noch Proben nach 5 % Umsatz, 10 % Umsatz usw. genommen werden müssen. Somit hat sich also keines der vier Diastereomere bzw. der beiden Diastereomere **220** und **221** bevorzugt gebildet. Das Stereozentrum vom Propargylalkohol hat sich durch die Carreira-Alkinylierung enantiomerenangereichert gebildet, was auch zu erwarten war, jedoch blieb der Effekt der Diastereoselektivität aus ($de = 0$). Hätte eine kinetische Racematspaltung stattgefunden, wären die Peaks in den HPLC-Chromatogrammen unterschiedlich groß gewesen bzw. hätte es einen größeren Peak im Vergleich zu den anderen Peaks gegeben. Da dies nicht der Fall war gehören demnach die zwei großen Peaks in dem entsprechenden HPLC-Chromatogramm zu den Verbindungen **220** und **221** und die zwei kleinen Peaks zu den Verbindungen **222** und **223**. Beispiele solcher HPLC-Chromatogramme sind in Abb. 81-83 für die Reaktion mit dem Pentadiin **210** gezeigt, da bei der Carreira-Alkinylierung mit **210** die Basislinientrennung der Peaks etwas besser war als bei der Reaktion mit Diin **209**.

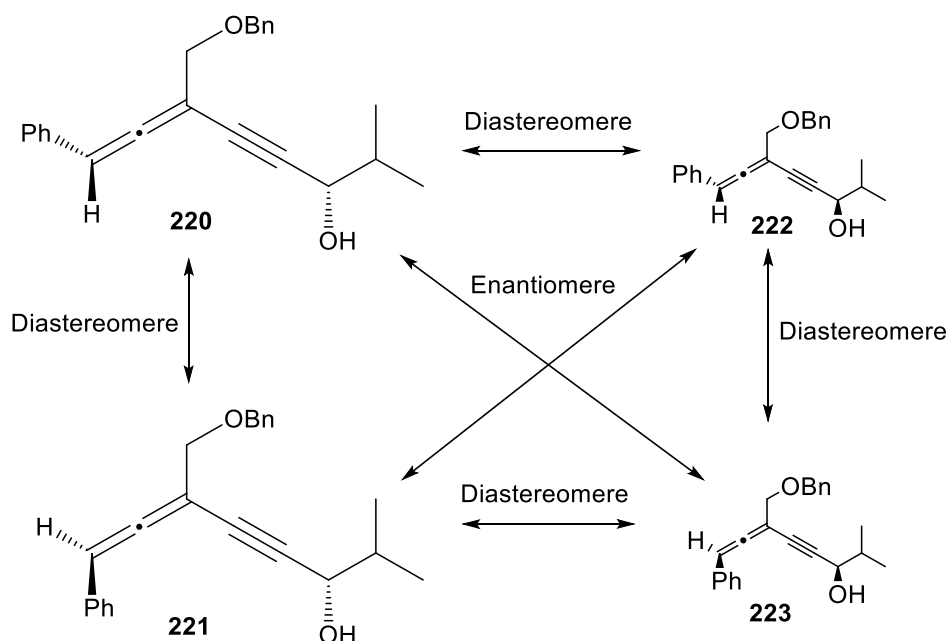


Abb. 79. Enantiomerenpaare und Diastereomerenpaare mit (-)-NME **96**.

Die Carreira-Alkinylierung mit (-)-NME **96** und Isobutyraldehyd (**115**) lief somit mit einem *er*-Wert von 80 : 20 und einem *de* von 0 % ab. Bei der entsprechenden Reaktion mit dem (+)-NME **97** betrug der *er*-Wert 92 : 8 und der *de* wiederum 0 %. Dadurch wäre die Enantioselektivität der Reaktion durch (+)-NME **97** besser, allerdings konnten in diesem Chromatogramm die Peaks auch nicht komplett basisliniengetrennt werden.

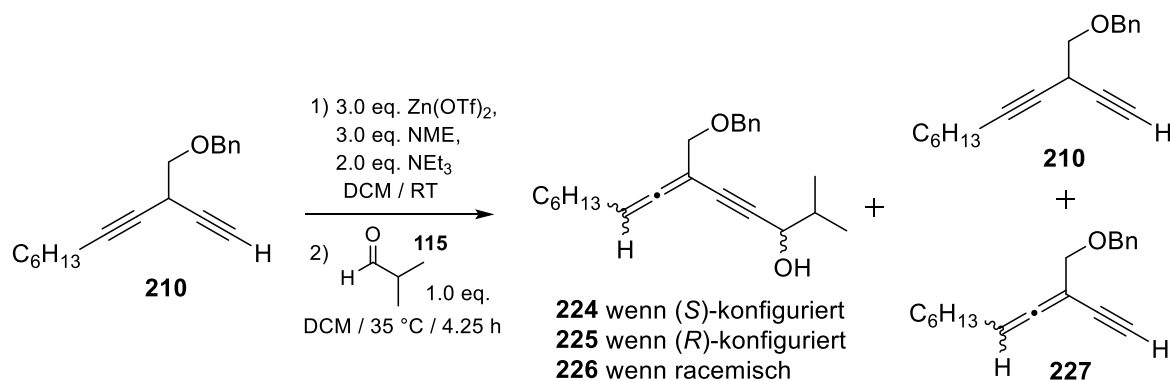


Abb. 80. Carreira-Alkinylierung mit unsymmetrischem Pentadiin **210**.

Mit dem geskippten Diin **210** waren die Ausbeuten wesentlich höher als mit dem Pentadiin **209**, weil sich das isomere Allenin, mit dem die Alkinylierung nicht ablaufen kann, nicht gebildet hat und die Edukte **210** und **227** in nur 6 % Gesamtausbeute zurückgewonnen wurden. Der Grund hierfür muss an dem Hexyl-Substituenten gegenüber dem Phenyl-Substituenten liegen, da das eine isomere Allenin überhaupt nicht entstanden war und das andere in nur 4 % Ausbeute (wenn (-)-NME **96** eingesetzt wurde). Somit sind größere Mengen Edukt **210** für die Reaktion vorhanden. Bei den Entschützungen von Verbindung **213** und **214** (Abb. 74 und Abb. 75) waren

die Ausbeuten des Pentadiins mit der Hexyl-Gruppe ebenfalls besser und es sind keine isomeren Allenine als Nebenprodukte entstanden, was wahrscheinlich am +I-Effekt der Hexyl-Gruppe liegt, da somit das H-Atom am mittleren C-Atom etwas weniger acide ist. Bei der Alkinylierung von **210** mit (-)-NME **96** konnten somit 73 % Produkt **224** isoliert werden. Mit dem entsprechenden Benzyl-Derivat **166a** und Isobutyraldehyd (**115**) wurden ebenfalls 74 % Produkt **183a** erhalten (Tab. 4, Eintrag 1). Tab. 8 zeigt wieder den Vergleich der Ausbeuten mit (-)-NME **96** und (+)-NME **97**.

Tab. 8. Vergleich der Ausbeuten mit Pentadiin **210** mit beiden chiralen Liganden.

Verbindung	Ausbeuten mit (-)-NME	Ausbeuten mit (+)-NME
Allenin 227	4 %	18 %
Pentadiin 210	2 %	15 %
Alleninol	224 73 % (77 %)	225 53 % (86 %)

In Klammern sind die brsm Ausbeuten angegeben.

Es ist auffällig, dass die Ausbeuten an Alleninol **225** mit dem (+)-NME **97** geringer waren als mit dem (-)-NME **96**. Dies lag daran, dass die Reaktion mit (-)-NME **96** 45 Minuten länger gerührt wurde und die andere Reaktion aus zeitlichen Gründen früher aufgearbeitet werden musste. Auch fällt auf, dass noch 15 % Pentadiin-Edukt **210** isoliert werden konnten, das heißt, dass das Diin gar nicht vollständig unter basischen Bedingungen zum entsprechenden Allenin **227** isomerisierte. Daraufhin stellt sich die Frage, wieso das entsprechende Pentadiinol nicht noch bei der Reaktion entstanden war. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass sich der entsprechende Zinkkomplex nicht gebildet hatte, da dieser laut den DFT-Rechnungen von Jauch et al.^[72] thermodynamisch ungünstiger ist, somit die Allen-Struktur mit entsprechendem Zinkkomplex bei der Reaktion bevorzugt und nur das Alleninol **225** bzw. **224** als Hauptprodukt erhalten wird.

Die Stereoisomere wurden wieder mit einer chiralen Säule getrennt und das Verhältnis bestimmt. Aufgrund der jeweils zwei gleich großen Peaks in den Chromatogrammen war auch hier leider keine Diastereoselektivität vorhanden, sodass nur das Stereozentrum des Propargylalkohols enantiomerenangereichert erhalten wurde. Die entsprechenden Chromatogramme sind in Abb. 81-83 abgebildet.

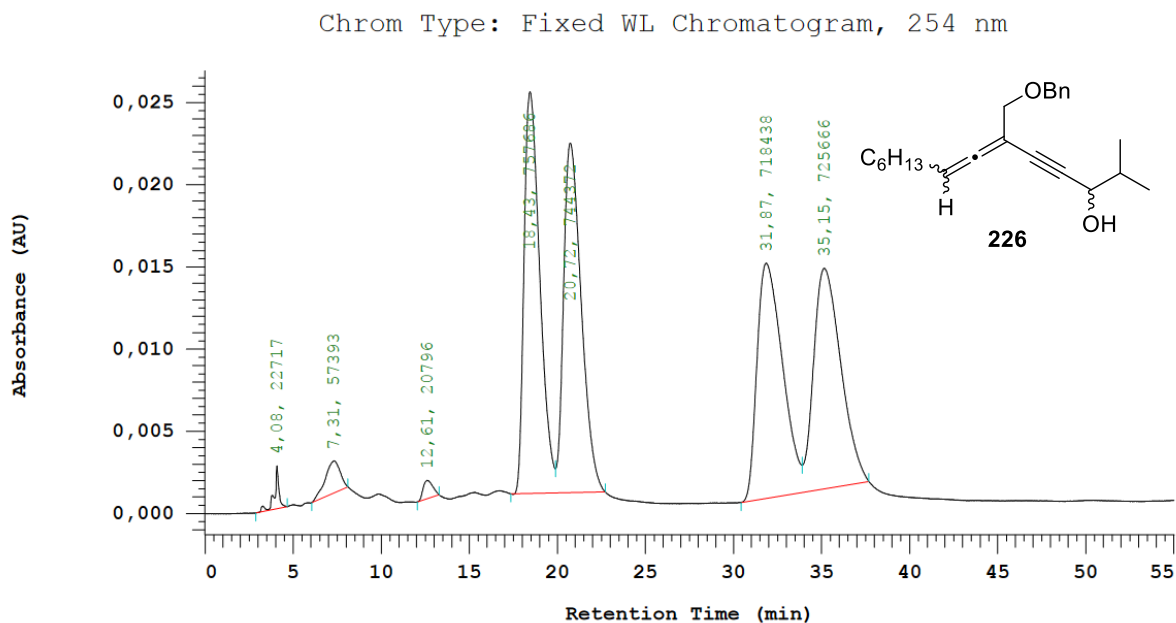


Abb. 81. Chromatogramm des racemischen Alleninols **226**
(Chiralcel OD-H; *n*-Hexan:2-Propanol 99:1; 1 mL/min; 26 °C; 254 nm).

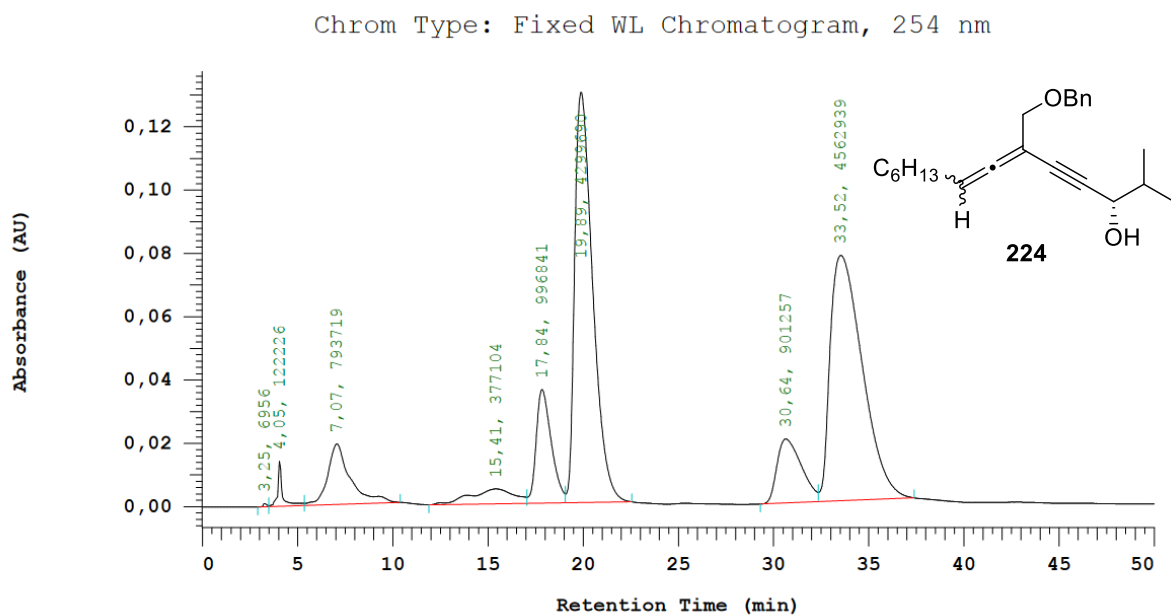


Abb. 82. Chromatogramm von (*S*)-konfiguriertem Alleninol **224** mit (-)-NME **96**
(Chiralcel OD-H; *n*-Hexan:2-Propanol 99:1; 1 mL/min; 26 °C; 254 nm).

Wie Abb. 82 zeigt, wurde Verbindung **224** mit einem *er*-Wert von 82.5 : 17.5 erhalten. Zum Vergleich, bei der entsprechenden Verbindung **183a** ohne den Hexyl-Substituenten betrug der *er*-Wert 88 : 12.

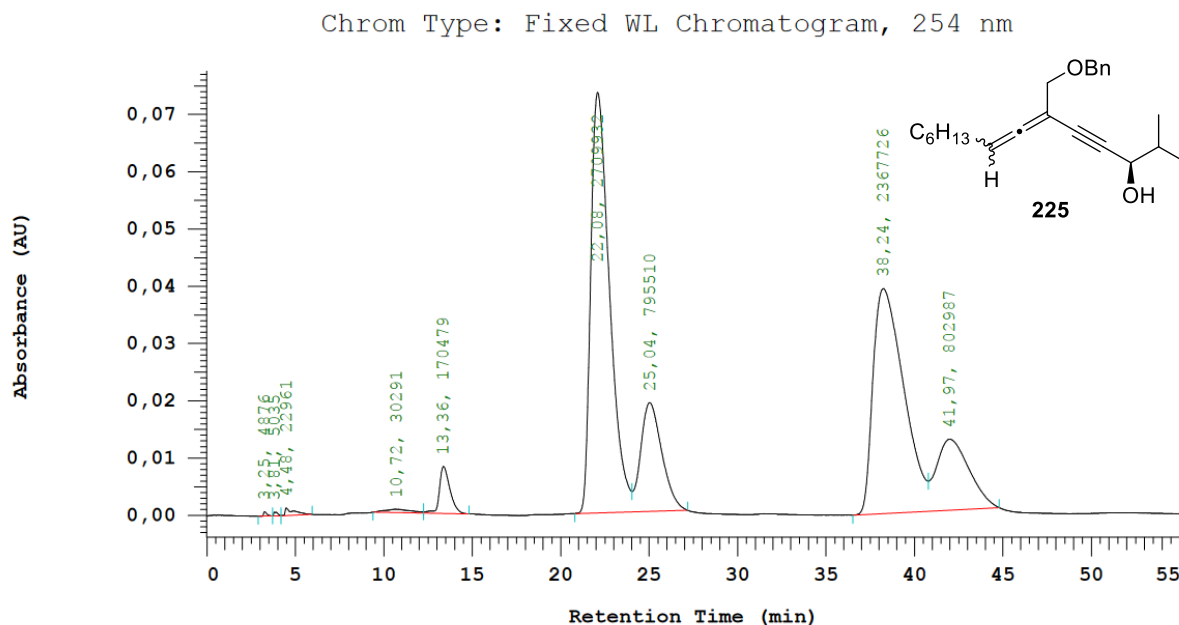


Abb. 83. Chromatogramm von (*R*)-konfiguriertem Alleninol **225** mit (+)-NME **97** (Chiralcel OD-H; *n*-Hexan:2-Propanol 99:1; 0.7 mL/min; 26 °C; 254 nm).

In Abb. 83 wurde der Fluss des Laufmittels etwas geringer gewählt, weshalb die Retentionszeiten der Peaks etwas höher sind. Der *er*-Wert bei der stereoselektiven Alkinylierung mit (+)-NME **97** betrug 76 : 24.

Somit kann insgesamt gesagt werden, dass sich die Ausbeuten und *er*-Werte bei den Umsetzungen vom unsymmetrischen Bn-geschützten Pentadiin **176a** im Vergleich zum symmetrischen Bn-geschützten Pentadiin **166a** verschlechterten und dass eine diastereoselektive Alkinylierung, in Form einer kinetischen Racematspaltung, nicht stattgefunden hat.

Als nächstes wurden die beiden unsymmetrischen Diene **209** und **210** mit Benzaldehyd (**196**) umgesetzt. Carreira et al. und unsere eigenen Untersuchungen zeigten bereits, dass Benzaldehyd (**196**) keine guten Ausbeuten und *er*-Werte liefert.^[57,59,60] Die Idee dahinter war, einen aromatischen Aldehyden zu benutzen, sodass ein Enantiomer über geeignete diastereomere Übergangszustände mit π - π -Wechselwirkungen eventuell schneller abreagiert als das andere Enantiomer und somit ein *de* \neq 0 erzielt werden kann. Die Ausbeuten der Reaktion waren vergleichbar mit den Ausbeuten der entsprechenden Reaktion mit Isobutyraldehyd (**115**). Das Alleninol **228** konnte in 27 % Ausbeute isoliert werden und es entstanden wieder beide isomere Allenine **215** in 16 % und **216** in 23 %. Auch hier hätte eine längere Reaktionsdauer gegebenenfalls zu einer besseren Ausbeute geführt. Die Ausbeute basierend auf zurückgewonnenem Edukt ist wiederum in Klammern im Reaktionsschema angegeben.

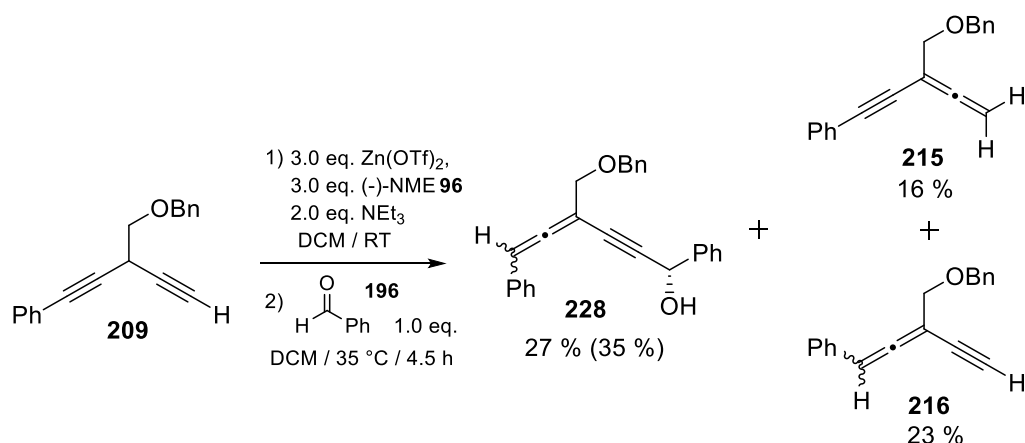


Abb. 84. Carreira-Alkinylierung mit Pentadiin **209**, Benzaldehyd (**196**) und (-)-NME **96**.

Leider konnte auch hier keine diastereoselektive Reaktion in Form einer kinetischen Racematspaltung beobachtet werden. Das heißt die beiden Enantiomere **209a** und **209b** haben wieder zu gleichen Teilen mit ähnlichen Reaktionsgeschwindigkeiten abgereagert, da bereits nach ca. 40 % Umsatz keine Diastereoselektivität vorhanden war. Die Peaks in den Chromatogrammen konnten nicht genau basisliniengetrennt werden sodass sich ein ungefährer *er*-Wert von 81 : 19 bestimmen ließ, was einem *ee* von 62 % entspricht. Hier war der *er*-Wert überraschenderweise etwas höher, da bei der Umsetzung von Pentadiin **166c** mit Benzaldehyd (**196**) und von Pentadiin **210** mit Benzaldehyd (**196**) nur ein *er*-Wert von 68 : 32 ermittelt werden konnte.

Bei der letzten getesteten Reaktion wurde das unsymmetrische Pentadiin **210** ebenfalls mit Benzaldehyd (**196**) umgesetzt.

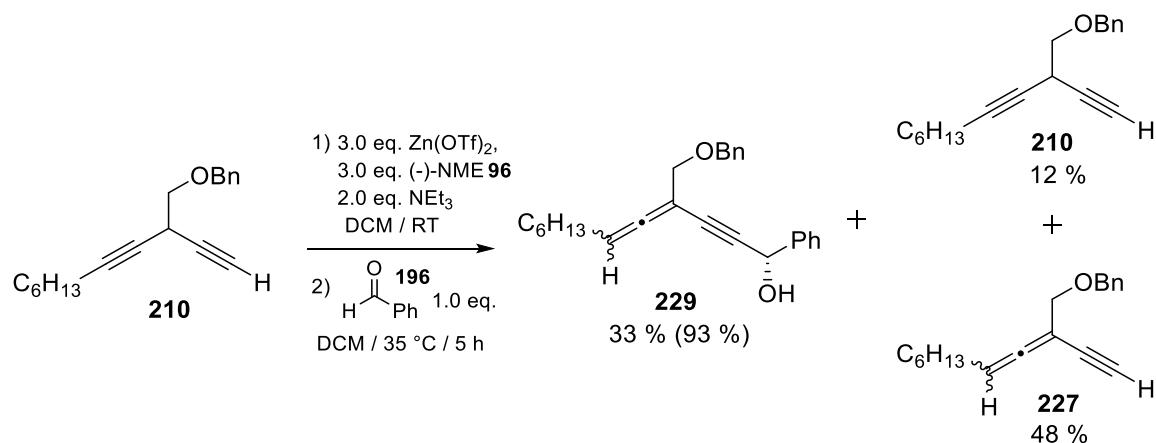


Abb. 85. Carreira-Alkinylierung mit Pentadiin **210**, Benzaldehyd (**196**) und (-)-NME **96**.

Wie bei der entsprechenden Reaktion mit Isobutyraldehyd (**115**) entstand hier wiederum nicht das isomere andere Allenin, welches nicht weiter umgesetzt werden kann, sondern nur das Allenin **227** und nicht umgesetztes Edukt **210**. Die Ausbeute

betrug nur 33 %, allerdings konnten noch größere Mengen Edukt **227** zurückgewonnen werden. Dabei wurde die Reaktionslösung mit 5 h etwas länger gerührt als die entsprechenden Reaktionen davor, von daher hätte die Ausbeute wahrscheinlich wieder verbessert werden können, wenn die Reaktion über Nacht gerührt worden wäre. Basierend auf zurückgewonnenem Edukt **210** und **227** betrug die Ausbeute somit 93 %, was sehr gut war. Auffallend war auch hier wieder, dass sich bei der Verbindung mit dem Hexyl-Substituenten das Allen auf der Seite des freien Alkin-H's nicht gebildet hat, mit Phenyl als Substituent allerdings schon. Auch bei der Reaktion von Pentadiin **210** mit Benzaldehyd (**196**) hat keine kinetische Racematspaltung stattgefunden, sodass keine Diastereoselektivität erzielt werden konnte. Der *er*-Wert von Verbindung **229** betrug 68 : 32, also genau der gleiche Wert wie bei der Reaktion des symmetrischen Pentadiins **166c** mit Benzaldehyd (**196**). Dadurch haben sich unsere eigenen Untersuchungen nochmals bestätigt, dass Ausbeuten und *er*-Werte mit Benzaldehyd (**196**) insgesamt nicht so gut sind und dass die Resultate der Umsetzung von Isobutyraldehyd (**115**) und Benzaldehyd (**196**) mit Verbindung **210** etwas besser sind als die Resultate mit Verbindung **209**. Außerdem hat sich auch gezeigt, dass die Umsetzungen mit den symmetrischen Diinen **166** besser waren als mit dem unsymmetrischen Diin **209**. Dies lag daran, dass sich bei dem unsymmetrischen Diin **209** die Allen-Struktur auch teilweise auf der „falschen“ Seite bildete und somit gar keine Umsetzung mehr stattfinden konnte.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 3-substituierte 1,4-Pentadiene unter Carreira-Bedingungen als Methodenentwicklung untersucht. Dabei wurden zunächst die symmetrischen geskippten Diene **166** mit unterschiedlichen Schutzgruppen synthetisiert. Durch Variation der Diene **166** und den Äquivalenten an Zinksalz, chiralem Ligand und Base konnten zunächst die optimalen Bedingungen für die Umsetzungen entwickelt werden. Anders als in der Literatur von Carreira et al.^[57] für Monoalkyne beschrieben, mussten die Äquivalente der eingesetzten Reagenzien für geskippte Diene erhöht werden, da sonst keine Reaktion stattgefunden hat. Außerdem hat sich gezeigt, dass sich bei solchen geskippten Diinen immer das entsprechende Allen unter basischen Bedingungen bildet und nicht verhindert werden kann. Da die basischen Bedingungen für Carreira-Alkinylierungen nötig sind, hat es sich auch als schwierig erwiesen, die Allen-Bildung etwas zurückzudrängen, ohne dass es zu Ausbeutenverlusten kam. Demzufolge wurden bei den Alkinylierungen immer die entsprechenden Allenine erhalten. Durch geeignete Reaktionsbedingungen konnten Ausbeuten von bis zu 70 % und *ee*-Werte von bis zu 91 % erreicht werden (Tab. 4, Eintrag 3). Wurden die Reaktionsbedingungen etwas variiert, wurden sogar *ee*-Werte von bis zu 97 % erreicht, allerdings verschlechterte sich dann die Ausbeute auf 18 % (Tab. 5, Eintrag 4). Das heißt, wenn sich ein Resultat verbessert, verschlechtert sich das andere Resultat und umgekehrt. Insgesamt kann also gesagt werden, dass die Ausbeuten und Enantiomerenverhältnisse für geskippte Diene etwas schlechter sind als für Monoalkyne wie von Carreira und Mitarbeitern in der Literatur beschrieben.^[55–60,64] In Bezug auf die eingesetzten Aldehyde wurden jedoch ähnliche Ergebnisse erzielt. Mit Isobutyraldehyd (**115**) verliefen die Reaktionen am besten, mit unverzweigten aliphatischen Aldehyden mäßig und mit aromatischen Aldehyden nicht gut, so wie es von Carreira et al. auch beschrieben wurde.

Weiterhin wurde die Bildung des Allens und die damit einhergehende Chiralität der Allene betrachtet und unsymmetrische 1,4-Pentadiene **176** synthetisiert. Hierbei war die Synthese ähnlich der, nach der die symmetrischen Pentadiene **166** hergestellt wurden. Insgesamt war die Herstellung der geskippten Diene **176** unproblematisch und Verbindung **209** und **210** konnten mit einer Gesamtausbeute von 8 % bzw. 14 % über sechs Stufen hergestellt werden. Wird hier allerdings der letzte Reaktionsschritt, die Abspaltung der Schutzgruppe, noch optimiert, könnten noch deutlich bessere Gesamtausbeuten erzielt werden. Bei der Carreira-Alkinylierung war die Ausbeute mit dem Benzyl-geschützten unsymmetrischen Pentadiin **210** mit Isobutyraldehyd (**115**) (73 %, Tab. 8) ähnlich mit den Ausbeuten der symmetrischen Diinen **166**, insbesondere des Benzyl-geschützten Pentadiins **166a** (74 %, Tab. 4). Die *er*-Werte fielen dagegen mit 82.5 : 17.5 (Abb. 82) und 88 : 12 (Tab. 4) etwas ab. Bei den Alkinylierungen mit Verbindung **209** waren die Ausbeuten wesentlich schlechter, was an der Allen-Bildung auf der „falschen“ Seite der Verbindung während der Reaktion lag, wohingegen die *er*-Werte teilweise etwas besser waren. Die Untersuchungen,

dass mit den unsymmetrischen Pentadiinen über kinetische Racematspaltung eine diastereoselektive Carreira-Alkinylierung erzielt werden könnte, konnten leider nicht bestätigt werden. Demzufolge wurde die Allen-Struktur bei den entsprechenden Produkten immer racemisch erhalten.

Um bei der Carreira-Alkinylierung entsprechende Pentadiinole statt Alleninole zu erhalten, müsste das C-Atom in der Mitte beispielsweise quartär, also zweifach substituiert sein. Durch das fehlende H-Atom könnte das geskippte Diin nicht in das Allenin isomerisieren. J. Lenhof in unserem Arbeitskreis benutzte hierfür das Pentadiin **120**.^[69] In seinem Fall wurde die zusätzlich eingeführte OH-Gruppe für die eigentliche Synthese jedoch nicht gebraucht, sodass er diese später wieder mit entsprechenden Deoxygenierungsversuchen abspalten konnte. Sie diene lediglich dazu, die Isomerisierung zum Allen zu unterdrücken. Falls also ein zusätzlich eingeführter Substituent nur dazu dient, die Isomerisierung zu unterdrücken, müssten demzufolge noch geeignete Maßnahmen gefunden und getestet werden, diesen Substituenten später wieder reibungslos abspalten zu können.



Abb. 86. Carreira-Alkinylierung mit **230** mit quartärem C3-Atom.

Eine weitere Variante wäre eine der beiden Dreifachbindungen nach Nicholas et al.^[38,39] mit einem Kobaltkomplex zu schützen und dann die Alkinylierung durchzuführen. Sogas ähnliches wurde bereits unter Punkt 2.2 in Abb. 19 dargestellt. Allerdings könnte es schwierig sein, eine Dreifachbindung bei symmetrischen unsubstituierten Pentadiinen selektiv zu schützen, sodass die Alkinylierung dann an der ungeschützten Dreifachbindung stattfindet. Aus diesem Grund würde diese Variante wahrscheinlich besser bei unsymmetrischen 1,4-Pentadiinen funktionieren, sodass die Dreifachbindung selektiv geschützt werden könnte und durch Alkinylierung unter Carreira-Bedingungen das Pentadiinol hergestellt werden könnte.

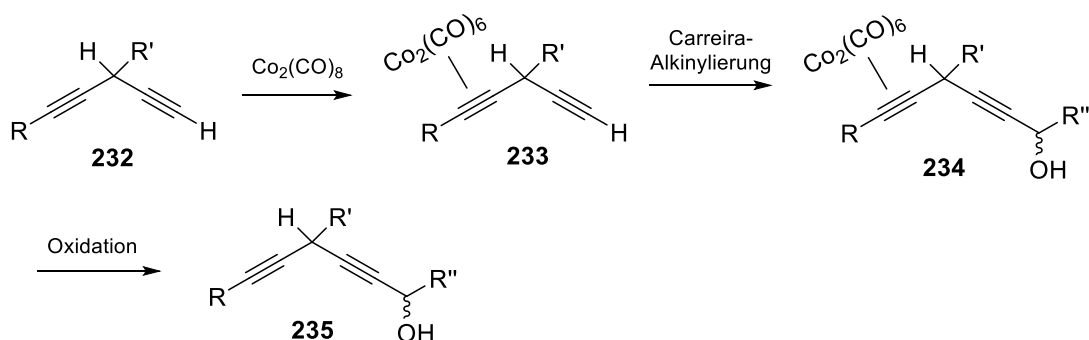


Abb. 87. Mögliche Variante nach Nicholas^[39] um die Allen-Bildung zu unterdrücken.

Dies wäre ebenfalls eine Methode, die mögliche Allen-Bildung zu unterdrücken. Außerdem könnte noch eine Testreaktion bei niedrigen Temperaturen durchgeführt werden. Wie sich gezeigt hat, ist die Isomerisierung vom Allenin **167** zum Diin **166** bei -18 °C begünstigt und bei der Carreira-Alkinylierung selbst hatte es bei den geskippten Diinen in Bezug auf die Ausbeute keinen Unterschied gemacht, ob diese bei RT oder erhöhter Temperatur durchgeführt wurde.

Alternativ könnten für die Herstellung der Alleninole noch andere Liganden oder Zusatzstoffe verwendet werden, um dadurch die Enantioselektivität der Reaktion zu erhöhen. Trost und Mitarbeiter veröffentlichten 2010 einen Artikel dazu, worin sie 1,3-Diine mit einem Zinkorganyl, einem chiralen Liganden und verschiedenen Hilfsstoffen enantioselektiv mit Aldehyden zu optisch aktiven Propargylalkoholen umsetzten.^[117]

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Angaben

Die verwendeten **Chemikalien** und **Lösungsmittel** wurden vom zentralen Chemikalienlager (ZChL) der Universität des Saarlandes bezogen. Im Lager nicht vorhandene Chemikalien wurden über Merck Sigma-Aldrich, TCI, BLD Pharmatech, Fisher Scientific, VWR, ABCR, Roth Carl oder Acros bestellt und wenn nicht explizit angegeben, ohne weitere Aufreinigung verwendet. Alle verwendeten **absoluten Lösungsmittel** wurden nach herkömmlichen Verfahren in Umlaufdestillen unter Stickstoffatmosphäre absolutiert. THF wurde über Natrium mit Benzophenon als Indikator getrocknet und Dichlormethan über Calciumhydrid.

Alle Reaktionen wurden unter Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluss mittels Schlenk-Technik in ausgeheizten Reaktionsgefäßen und unter Schutzgasatmosphäre (N₂ oder Ar) durchgeführt.

Triethylamin wurde über eine Vigreux-Kolonnen destilliert und konnte über mehrere Wochen gelagert werden. Die verwendeten Aldehyde Benzaldehyd (**196**), Isobutyraldehyd (**115**), Propionaldehyd (**198**), Butyraldehyd (**201**), Valeraldehyd **204** und Pivalaldehyd **206** wurden vor Zugabe immer frisch über eine Kugelrohrdestillation destilliert. Die Pentadiin-Derivate **166** wurden während meiner Masterarbeit hergestellt und teilweise wieder synthetisiert.

Die Reaktionsverfolgung erfolgte mittels **Dünnschichtchromatographie** und wurde auf Normalphasen-Kieselgelplatten (Silicagel 60 F254) der Firma Merck durchgeführt. Die Detektion erfolgte mit Hilfe einer UV-Lampe der Wellenlänge 254 nm und eines Tauchreagenz (Eckerts-Reagenz: Anisaldehyd-Schwefelsäure-Essigsäure-Methanol 0.5:5:10:85) zum Anfärben der Substanzflecken.

Für **säulenchromatographische Trennungen** wurde Normalphasen-Silicagel 60 (Porengröße 40-63 µm) der Firma Merck als stationäre Phase verwendet. Die eingesetzten Lösungsmittel Diethylether und Petrolether wurden vor Verwendung frisch destilliert. Angegebene Lösungsmittelverhältnisse beziehen sich auf Volumenverhältnisse.

Die **Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)** wurde mit einer LaChrom Anlage der Firma Merck Hitachi, bestehend aus einem Interface D-7000, einem DAD L-7455, einem Säulenofen L-3000, einem Autosampler L-7250 und einer HPLC Pumpe L-7100 durchgeführt. Die Daten wurden mit der Software HPLC System Manager (HSM) aufgenommen und ausgewertet. Für die **chiralen Analysen** wurden die chiralen Säulen Chiralcel® OD-H (250 x 4.6 mmØ, Partikelgröße 5 µm, der Firma Daicel Chemical Industries), Chiralcel® OB-H (250 x 4,6 mmØ, Partikelgröße 5 µm, der Firma Daicel Chemical Industries), Reprosil 100 Chiral-NR8 (250 x 4,6 mmØ, Partikelgröße 8 µm), Lux® Amylose-2 (250 x 4,6 mmØ, Partikelgröße 5 µm), und Lux®

Cellulose-2 (150 x 4,6 mmØ, Partikelgröße 3 µm) verwendet. Als Laufmittel wurden die Lösemittel n-Hexan und iso-Propanol in HPLC-Qualität benutzt.

Die Charakterisierung der isolierten Verbindungen erfolgte mit Hilfe der **NMR-Spektroskopie** (^1H , ^{13}C , DEPT 90, DEPT 135, H,H-Cosy, HSQC, HMBC). Hierfür wurde ein AV II 400 (Frequenz: ^1H 400 MHz, ^{13}C 100 MHz) Gerät der Firma Bruker, bzw. ein AV III 500 (Frequenz: ^1H 500 MHz, ^{13}C 125 MHz) Gerät der Firma Bruker verwendet. Die Spektren wurden mit der Software ACD/NMR Processor Academic Edition Version 12.0 (1D NMR Processor, 2D NMR Processor) der Firma Advanced Chemistry Development ausgewertet. Die Kalibrierung wurde auf das Lösungsmittel CDCl_3 ($\delta = 7.26$ ppm für die ^1H -Spektren und $\delta = 77.0$ ppm für die ^{13}C -Spektren) vorgenommen. Die Kopplungskonstanten wurden alle in Hertz (Hz) angegeben und die Multiplizitäten der Aufspaltungsmuster wie folgt abgekürzt: Singulett (s), breites Singulett (bs), Dublett (d), Triplett (t), Quartett (q), Quintett (quint), Sextett (sext), Septett (sept), Multipllett (m).

Schmelzpunkte wurden an einem Schmelzpunktmessgerät, Büchi 510, gemessen.

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden in der Massenspektrometrie-Serviceabteilung der Universität des Saarlandes von K. Hollemeyer an einem Solarix FTMS 7.0 T Massenspektrometer der Firma Bruker gemessen.

Die **optische Aktivität** wurde mit einem 241 MC Polarimeter der Firma Perkin-Elmer, welches mit einer Natriumdampflampe ausgestattet ist, gemessen. Die Konzentrationen werden in g/100 mL angegeben. Die Länge der Messzelle betrug 1 dm.

Für diese Arbeit wurden zusätzlich folgende Software verwendet:

- ChemDraw Professional 16.0
- Microsoft Office 2010
- Mendeley 1.19.6

6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV1: Herstellung der Propargylalkohole unter Carreira Bedingungen

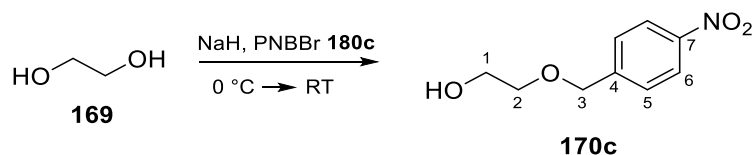
In einem ausgeheizten Schlenkkolben werden unter Schutzgasatmosphäre 3.0 eq. Zinktriflat vorgelegt und mehrfach im Vakuum erhitzt bis ein feines, weißes Pulver entsteht. Zu diesem Pulver werden 1.0-3.0 eq. (-)/(+)-NME gegeben und in 1-2 mL abs. DCM pro mmol NME gelöst. Die Suspension wird 5 Minuten bei RT stark gerührt und mit 0.0-2.0 eq. NEt₃ versetzt. Nach 1 h Rühren werden 1.0 eq. des entsprechenden Diins zugegeben und weitere 1.5-4 h gerührt. Wenn das Pentadiin nach dieser Zeit vollständig in das Allen isomerisiert ist (Verfolgung per DC), werden 1.0-1.2 eq. des entsprechenden Aldehyds direkt zugegeben andernfalls wird der entsprechende Aldehyd in wenig abs. DCM gelöst und per Spritzenpumpe über mehrere Stunden zugegeben. Die Reaktionsmischung wird so lange gerührt, bis kein weiterer Umsatz mehr erkennbar ist. Anschließend wird mit ges. NH₄Cl-Lösung hydrolysiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE:Et₂O 25:1 → 15:1) gereinigt.

R_f-Wert: zwischen 0.3 und 0.4; abhängig vom eingesetzten Aldehyd (PE:Et₂O 3:1)

6.3 Kochvorschriften

6.3.1 Herstellung der unsubstituierten 1,4-Pentadiinen 166 als Ausgangsverbindungen für die Alkinylierungen am Beispiel des PNB-Derivates

Synthese von 2-((4-Nitrobenzyl)oxy)ethan-1-ol (**170c**)



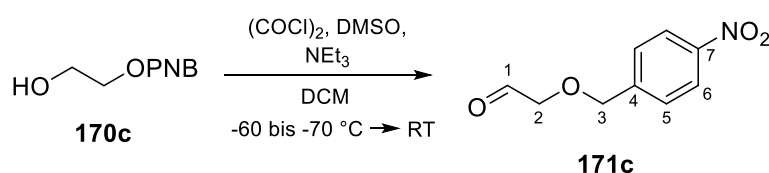
2.66 g NaH (60 % in Paraffin, 66.5 mmol, 1.2 eq.) werden im ausgeheizten Rundkolben vorgelegt und dreimal mit wenig THF gewaschen. Anschließend werden 115 mL Ethylenglykol (**169**) vorsichtig bei 0 °C zugegeben und 30-60 Minuten gerührt. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktionsmischung mit 11.90 g 4-Nitrobenzylbromid (**180c**) (55.1 mmol, 1.0 eq.) versetzt. Danach wird die Reaktionsmischung 13 h bei RT und weitere 2 h bei 50 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Eiswasser hydrolysiert und mit EE versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch (PE:Et₂O 1:3) gereinigt. Es werden 9.86 g (50.0 mmol, 91 %) des monogeschützten Alkohols **170c** als gelbliche Flüssigkeit erhalten.

R_f-Wert: 0.16 (PE:Et₂O 1:3)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 8.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-6); 7.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-5); 4.68 (s, 2H, H-3); 3.83 (dt, *J* = 4.8 Hz, *J* = 5.9 Hz, 2H, H-1); 3.66 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H, H-2); 1.91 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 147.31 (C-7); 145.57 (C-4); 127.75 (C-5); 123.70 (C-6); 72.03 (C-3); 72.00 (C-2); 61.89 (C-1).

Synthese von 2-((4-Nitrobenzyl)oxy)acetaldehyd (**171c**)



Zu einer Lösung aus 5.2 mL Oxalylchlorid (59.5 mmol, 1.2 eq.) in 250 mL abs. DCM werden 8.5 mL DMSO (119.2 mmol, 2.4 eq.) in 50 mL abs. DCM bei -70 °C zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird 30 Minuten gerührt und 9.86 g 2-((4-Nitro-

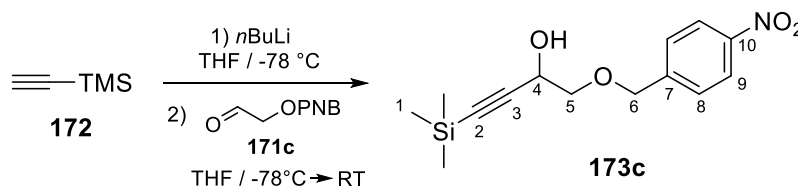
benzyl)oxy)ethan-1-ol (**170c**) (50.0 mmol, 1.0 eq.) in 250 mL abs. DCM ebenfalls bei $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben. Es wird weitere 2,5 h gerührt, die Reaktionsmischung mit 32.5 mL frisch destilliertem NEt_3 (234.5 mmol, 4.7 eq.) versetzt und über Nacht auftauen gelassen. Die Reaktion wird durch Zugabe von H_2O beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 1 M HCl sowie ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Es wird über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE:EE 3:5) gereinigt. Es werden 6.81 g (34.9 mmol, 70 %) 2-((4-Nitrobenzyl)oxy)acetaldehyd (**171c**) als gelbe Flüssigkeit erhalten.

R_f -Wert: 0.25 (PE:EE 3:5)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 9.76 (s, 1H, H-1); 8.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-6); 7.55 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-5); 4.73 (s, 2H, H-3); 4.22 (s, 2H, H-2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 199.19 (C-1); 147.65 (C-7); 144.44 (C-4); 127.90 (C-5); 123.77 (C-6); 75.86 (C-2); 72.28 (C-3).

Synthese von 1-((4-Nitrobenzyl)oxy)-4-(trimethylsilyl)but-3-in-2-ol (**173c**)



4.40 g Trimethylsilylacetylen (**172**) (44.8 mmol, 1.3 eq.) werden in 72 mL abs. THF gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. 21 mL $n\text{BuLi}$ (2.5 M in Hexan, 52.5 mmol, 1.5 eq.) werden langsam zur Reaktionslösung zugetropft und 4 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Danach werden 6.81 g (34.9 mmol, 1.0 eq.) 2-((4-Nitrobenzyl)oxy)acetaldehyd (**171c**) in 18 mL abs. THF zugetropft und über Nacht auftauen gelassen. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit Wasser hydrolysiert und die wässrige Phase dreimal mit Et_2O extrahiert. Alle organischen Phasen werden vereinigt, mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE: Et_2O 4:1 \rightarrow 2:1) werden 3.59 g (12.2 mmol, 35 %) 1-((4-Nitrobenzyl)oxy)-4-(trimethylsilyl)but-3-in-2-ol (**173c**) als gelber Feststoff erhalten.

R_f -Wert: 0.19 (PE: Et_2O 4:1)

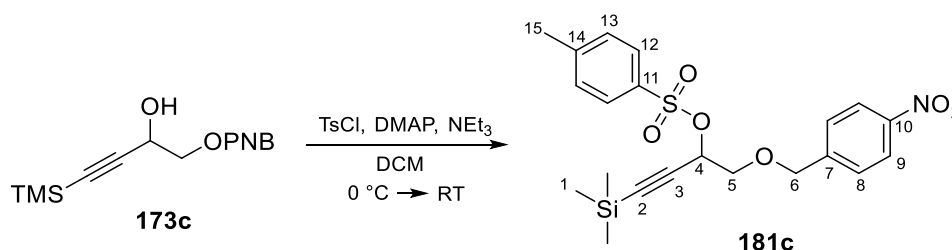
Schmelzpunkt: $83\text{ }^{\circ}\text{C}$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 8.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-9); 7.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-8); 4.73 (s, 2H, H-6); 4.60 (ddd, *J* = 4.7 Hz, *J* = 3.7 Hz, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-4); 3.71 (dd, *J* = 3.7 Hz, *J* = 9.9 Hz, 1H, H-5_a); 3.62 (dd, *J* = 7.1 Hz, *J* = 9.9 Hz, 1H, H-5_b); 2.35 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, OH); 0.17 (s, 9H, H-1).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 147.45 (C-10); 145.33 (C-7); 127.71 (C-8); 123.66 (C-9); 102.77 (C-3); 90.98 (C-2); 74.12 (C-5); 72.07 (C-6); 62.13 (C-4); -0.27 (C-1).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₁₄ H ₂₀ NO ₄ Si [M+H] ⁺	294.1156	294.1170

Synthese von 1-((4-Nitrobenzyl)oxy)-4-(trimethylsilyl)but-3-in-2-olsylat (**181c**)



Zu einer Lösung aus 3.59 g 1-((4-Nitrobenzyl)oxy)-4-(trimethylsilyl)but-3-in-2-ol (**173c**) (12.2 mmol, 1.0 eq.) in 11 mL abs. DCM wird bei 0 °C eine Lösung aus 3.12 g Tosylchlorid (16.4 mmol, 1.3 eq.) in 11 mL abs. DCM sowie eine Lösung aus 1.04 g DMAP (8.5 mmol, 0.7 eq.) in 7 mL abs. DCM gegeben. Zusätzlich werden 3.4 mL NEt₃ (24.5 mmol, 2.0 eq.) bei 0 °C zugetropft und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktionsmischung weitere 60 Minuten bei RT gerührt. Durch Zugabe von dest. H₂O wird die Reaktion beendet und mit Diethylether versetzt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase nacheinander mit 1 M HCl, ges. NaHCO₃-Lösung sowie ges. NaCl-Lösung gewaschen. Alle wässrigen Phasen werden wiederum einmal mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 5.44 g (12.2 mmol, 99 %) Tosylat **181c** als gelbe Flüssigkeit erhalten, welche ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

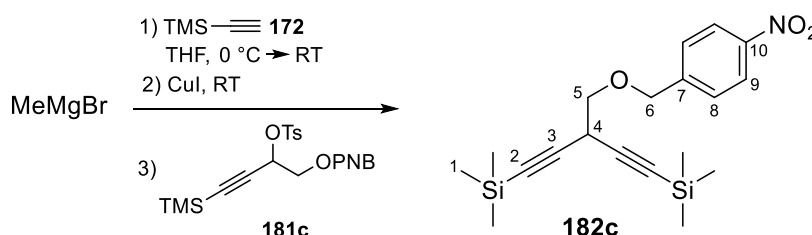
R_f-Wert: 0.54 (DCM)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 8.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-9); 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-12); 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-8); 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-13); 5.30 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, H-4); 4.68 (s, 2H, H-6); 3.76 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, H-5); 2.43 (s, 3H, H-15); 0.04 (s, 9H, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 147.40 (C-10); 145.09 (C-7); 144.81 (C-11); 133.94 (C-14); 129.61 (C-13); 128.13 (C-12); 127.63 (C-8); 123.58 (C-9); 96.69 (C-3); 95.09 (C-2); 72.00 (C-6); 71.95 (C-5); 70.54 (C-4); 21.62 (C-15); -0.67 (C-1).

HRMS	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{SSi}$ [M] ⁺	447.1166	447.1171

Synthese von (3-(((4-Nitrobenzyl)oxy)methyl)penta-1,4-diin-1,5-diyl)bis(trimethylsilan) (**182c**)



5.3 mL MeMgBr (3 M in Et₂O, 15.9 mmol, 1.3 eq.) werden in 9 mL abs. THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden 1.69 g Trimethylsilylacetylen (**172**) (17.2 mmol, 1.4 eq.) zugetropft und das Eisbad entfernt. Nach 15 Minuten Rühren bei RT werden 127 mg CuI (0.7 mmol, 7 mol-%) zugegeben und weitere 15 Minuten gerührt. Danach wird die Reaktionsmischung mit 5.44 g 1-((4-Nitrobenzyl)oxy)-4-(tri-methylsilyl)but-3-in-2-tosylat (12.2 mmol, 1.0 eq.) (**181c**), gelöst in 6.5 mL abs. THF, versetzt. Die Lösung wird 2 h bei RT gerührt und mit ges. NH₄Cl-Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wird dreimal mit Et₂O extrahiert, die vereinigten organischen Lösungen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:Et₂O 30:1) werden 3.39 g (9.1 mmol, 75 %) (3-(((4-Nitrobenzyl)oxy)methyl)penta-1,4-diin-1,5-diyl)bis(trimethylsilan) (**182c**) als gelbliche Flüssigkeit erhalten.

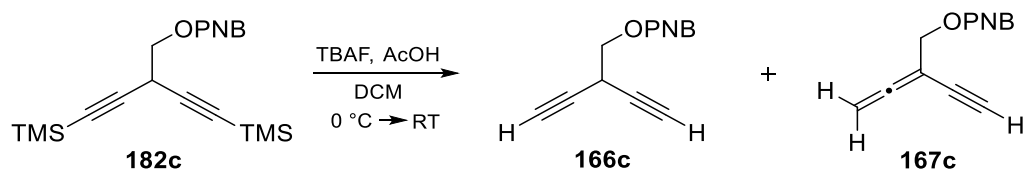
R_f-Wert: 0.29 (PE:Et₂O 10:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 8.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-9); 7.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-8); 4.75 (s, 2H, H-6); 3.75 (dd, $J = 5.8$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-4); 3.70 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, H-5_a); 3.69 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-5_b); 0.17 (s, 18H, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 147.41 (C-10); 145.72 (C-7); 127.59 (C-8); 123.61 (C-9); 100.86 (C-2); 86.99 (C-3); 72.81 (C-6); 71.92 (C-5); 26.85 (C-4); -0.14 (C-1).

HRMS	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Si}_2$ [M] ⁺	373.1524	373.1517

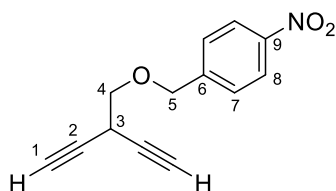
Synthese von 1-(((2-Ethynylbut-3-in-1-yl)oxy)methyl)-4-nitrobenzol (**166c**)



Eine Lösung aus 3.19 g Pentadiin **182c** (8.5 mmol, 1.0 eq.) in 13 mL abs. DCM mit 45 μ L Essigsäure (0.8 mmol 0.1 eq.) wird auf 0 °C gekühlt. 5.39 g TBAF (17.1 mmol, 2.0 eq.) werden in 21 mL abs. DCM gelöst, mit 1.0 mL Essigsäure (17.5 mmol, 2.0 eq.) versetzt und zur Reaktionsmischung gegeben. Die Reaktionslösung wird 4.5 h bei RT gerührt, ehe sie durch Zugabe von 1 M eiskalter HCl beendet wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige noch dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE:Et₂O 20:1 \rightarrow 10:1). Es werden 1.41 g (6.2 mmol, 72 %) Pentadiin **166c** als gelber Feststoff und 397 mg (1.7 mmol, 20 %) Allenin **167c** als gelbe Flüssigkeit erhalten.

R_f-Wert: 0.12 (PE:Et₂O 10:1)

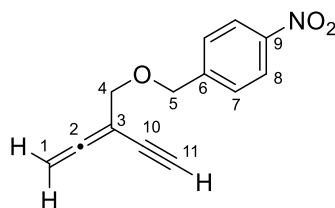
Schmelzpunkt: 62 °C



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 8.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-8); 7.54 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-7); 4.75 (s, 2H, H-5); 3.68-3.75 (m, 3H, H-3, H-4); 2.25 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H, H-1).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 147.46 (C-9); 145.25 (C-6); 127.72 (C-7); 123.69 (C-8); 79.01 (C-2); 73.45 (C-5); 72.08 (C-4); 70.70 (C-1); 24.60 (C-3).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₁₃ H ₁₁ NO ₃ [M] ⁺	229.0733	229.0741

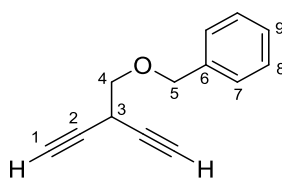
1-(((2-Ethynylbuta-2,3-dien-1-yl)oxy)methyl)-4-nitrobenzol (167c)R_f-Wert: 0.15 (PE:Et₂O 10:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 8.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-8); 7.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-7); 5.12 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 2.2 Hz, 2H, H-1); 4.68 (s, 2H, H-5); 4.16 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H, H-4); 3.03 (s, 1H, H-11).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 214.58 (C-2); 147.42 (C-9); 145.47 (C-6); 127.88 (C-7); 123.61 (C-8); 86.73 (C-3); 80.56 (C-10); 78.55 (C-1); 76.91 (C-11); 71.06 (C-5); 70.56 (C-4).

6.3.2 NMR Angaben der anderen drei Pentadiin Derivate

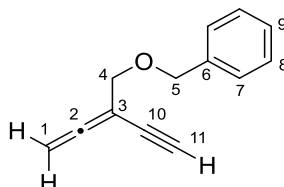
Analog zu dem Pentadiin Derivat **166c** mit der PNB-Schutzgruppe wurden bereits während meiner Masterarbeit die anderen drei Derivate hergestellt.^[94] Hierfür werden die relevanten ¹H-NMR und ¹³C-NMR Daten für die entsprechenden 1,4-Pentadiene und Allenine aufgelistet.

(((2-Ethynylbut-3-in-1-yl)oxy)methyl)benzol (166a)R_f-Wert: 0.11 (PE:Et₂O 30:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.29-7.37 (m, 5H, H-7, H-8, H-9); 4.65 (s, 2H, H-5); 3.64-3.69 (m, 3H, H-3, H-4); 2.23 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H, H-1).

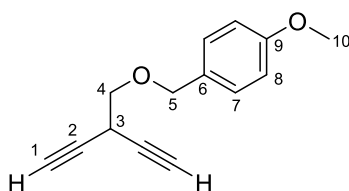
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 137.59 (C-6); 128.45 (C-8); 127.83 (C-9); 127.73 (C-7); 79.44 (C-2); 73.34 (C-5); 71.78 (C-4); 70.42 (C-1); 24.56 (C-3).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₁₃ H ₁₂ O [M] ⁺	184.0883	184.0923

(((2-Ethynylbuta-2,3-dien-1-yl)oxy)methyl)benzol (167a)R_f-Wert: 0.12 (PE:Et₂O 30:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.29-7.37 (m, 5H, H-7, H-8, H-9); 5.10 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 2.2 Hz, 2H, H-1); 4.59 (s, 2H, H-5); 4.10 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H, H-4); 3.02 (s, 1H, H-11).

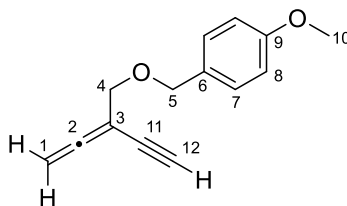
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 214.50 (C-2); 137.58 (C-6); 128.37 (C-8); 128.32 (C-9); 127.92 (C-7); 92.33 (C-3); 80.27 (C-10); 78.36 (C-1); 77.20 (C-11); 71.87 (C-5); 70.23 (C-4).

1-(((2-Ethynylbut-3-in-1-yl)oxy)methyl)-4-methoxybenzol (166b)R_f-Wert: 0.15 (PE:Et₂O 10:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-7); 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-8); 4.58 (s, 2H, H-5); 3.81 (s, 3H, H-10); 3.62-3.66 (m, 3H, H-3, H-4); 2.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H, H-1).

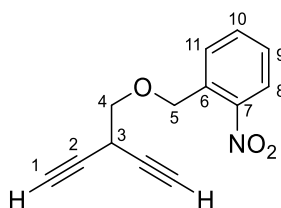
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 159.36 (C-9); 129.64 (C-6); 129.40 (C-7); 113.84 (C-8); 79.51 (C-2); 72.98 (C-5); 71.46 (C-4); 70.38 (C-1); 55.27 (C-10); 24.55 (C-3).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₁₄ H ₁₄ O ₂ [M] ⁺	214.0988	214.0984

1-(((2-Ethynylbuta-2,3-dien-1-yl)oxy)methyl)-4-methoxybenzol (167b)R_f-Wert: 0.25 (PE:Et₂O 10:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-7); 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-8); 5.10 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 2.2 Hz, 2H, H-1); 4.51 (s, 2H, H-5); 4.07 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H, H-4); 3.81 (s, 3H, H-10); 3.01 (s, 1H, H-12).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 208.52 (C-2); 159.36 (C-9); 129.64 (C-6); 129.57 (C-7); 113.78 (C-8); 93.18 (C-3); 80.24 (C-11); 78.32 (C-1); 77.20 (C-12); 74.07 (C-5); 69.88 (C-4); 55.27 (C-10).

1-(((2-Ethynylbut-3-in-1-yl)oxy)methyl)-2-nitrobenzol (166d)R_f-Wert: 0.18 (PE:Et₂O 10:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 8.09 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, H-8); 7.89 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, H-11); 7.67 (ddd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, H-9); 7.45 (ddd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, H-10); 5.03 (s, 2H, H-5); 3.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-4); 3.73 (m, 1H, H-3); 2.25 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, H-1).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 147.06 (C-7); 134.67 (C-6); 133.79 (C-10); 128.61 (C-9); 128.05 (C-11); 124.73 (C-8); 79.16 (C-2); 72.85 (C-4); 70.66 (C-1); 69.89 (C-5); 24.58 (C-3).

HRMS

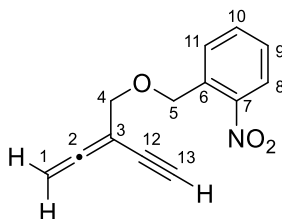
Berechnet

Gefunden

C₁₃H₁₂NO₃ [M+H]⁺

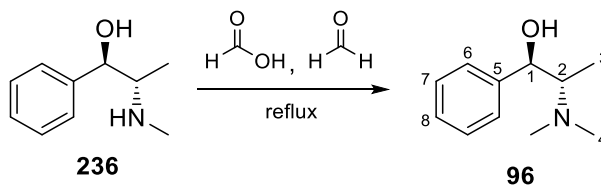
230.0812

230.0813

1-(((2-Ethynylbuta-2,3-dien-1-yl)oxy)methyl)-2-nitrobenzol (167d)R_f-Wert: 0.20 (PE:Et₂O 10:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 8.09 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, H-8); 7.89 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, H-11); 7.67 (ddd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, H-9); 7.45 (ddd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, H-10); 5.13 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 2.2 Hz, 2H, H-1); 4.97 (s, 2H, H-5); 4.21 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H, H-4); 3.02 (s, 1H, H-13).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 211.20 (C-2); 146.99 (C-7); 134.97 (C-6); 133.70 (C-10); 128.75 (C-9); 127.94 (C-11); 124.63 (C-8); 91.12 (C-3); 80.43 (C-12); 78.60 (C-1); 77.20 (C-13); 71.41 (C-5); 68.54 (C-4).

6.3.3 Herstellung von (1*R*,2*S*)-(-)-N-Methylephedrin ((-)-NME)^[118] **96**

7.0 g (1*R*,2*S*)-(-)-Ephedrin (**236**) (42.3 mmol, 1.0 eq.) werden im Reaktionskolben vorgelegt und mit 16.3 mL Ameisensäure (424 mmol, 10 eq.) und 18.9 mL Formaldehyd (254 mmol, 6.0 eq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird drei Tage unter Rückfluss gerührt. Anschließend wird die Lösung mit 3 M NaOH-Lösung auf pH-Wert 10 gebracht und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Danach wird der zurückgebliebene weiße Feststoff bei 40 °C sublimiert. Es werden 5.50 g (30.7 mmol, 72 %) (-)-NME **96** als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.22-7.33 (m, 5H, H-6, H-7, H-8); 4.94 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-1); 3.50 (bs, 1H, OH); 2.52 (dq, *J* = 6.8 Hz, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-2); 2.35 (s, 6H, H-4); 0.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-3).

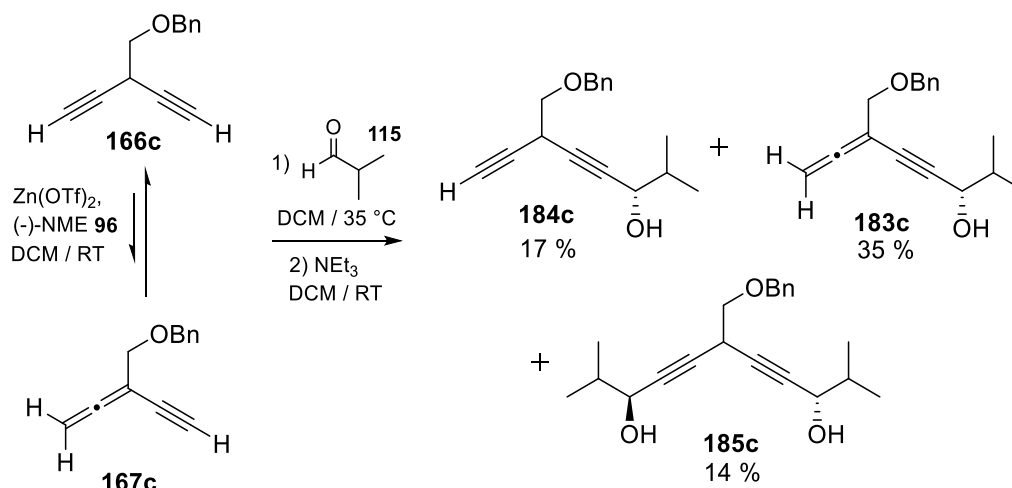
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 142.15 (C-5); 128.00 (C-7); 126.78 (C-8); 125.89 (C-6); 72.20 (C-1); 65.33 (C-2); 43.10 (C-4); 10.21 (C-3).

Optische Aktivität: $[\alpha]^{25}_D = -28.6$ ($c = 4.5$, MeOH)

Lit.: $[\alpha]^{20}_D = -29.5$ ($c = 4.5$, MeOH)^[119]

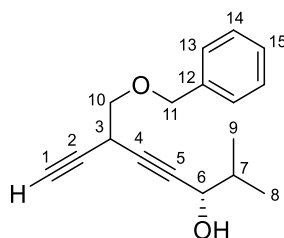
6.3.4 Erste Testreaktionen unter Carreira Bedingungen, um die Allenbildung zurückzudrängen

Synthese von (3S)-6-((Benzyloxy)methyl)-2-methylocta-4,7-diin-3-ol (**184c**)



In einem ausgeheizten Schlenkcolben werden unter Stickstoffatmosphäre 1.09 g Zinktriflat (3.0 mmol, 3.0 eq.) vorgelegt und mehrfach im Vakuum ausgeheizt. Zu dem weißen Pulver werden 269.6 mg (-)-NME (1.5 mmol, 1.5 eq.) gegeben und in 3 mL abs. DCM gelöst. Die Suspension wird 1 h gerührt und mit 183.2 mg Pentadiin **166c** (1.0 mmol, 1.0 eq.) versetzt. Anschließend werden 1,5 h bei RT gerührt und die Reaktionsmischung auf 35 °C erwärmt. 73 µL Isobutyraldehyd (**115**) (0.8 mmol, 1.0 eq.) werden in 2 mL abs. DCM gelöst und per Spritzenpumpe über Nacht bei 35 °C zugetropft. Am nächsten Tag werden 70 µL Triethylamin (0.5 mmol, 0.5 eq.) per Spritzenpumpe über 4 h bei RT zugetropft. Danach wird die Reaktionsmischung über Nacht bei RT weitergerührt. Am nächsten Tag wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung hydrolysiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE:Et₂O 30:1 → 20:1 → 10:1 → 5:1). Es werden 35.1 mg (0.14 mmol, 17 %) des gewünschten Pentadiin-Produkts **184c**, 71.2 mg (0.28 mmol, 35 %) Allenin **183c** und 35.7 mg (0.11 mmol, 14 %) des Diols **185c** als gelbe Flüssigkeiten erhalten.

R_f-Wert: 0.26 (PE:Et₂O 3:1)

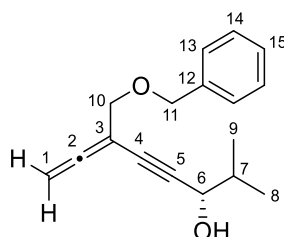


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.29-7.36 (m, 5H, H-13, H-14, H-15); 4.63 (s, 2H, H-11); 4.16 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H-6); 3.64-3.70 (m, 3H, H-3, H-10); 2.21 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-1); 1.87 (dsept, *J* = 6.6 Hz, *J* = 6.6 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H, H-7); 1.77 (bs, 1H, OH), 1.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-8); 0.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-9).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 137.66 (C-12); 128.43 (C-14); 127.81 (C-15); 127.71 (C-13); 81.94 (C-5); 80.97 (C-4); 79.91 (C-2); 73.28 (C-11); 72.05 (C-10); 70.11 (C-1); 67.89 (C-6); 34.49 (C-7); 24.77 (C-3); 18.02 (C-8); 17.47 (C-9).

(S)-6-((Benzyloxy)methyl)-2-methylocta-6,7-dien-4-in-3-ol (183c)

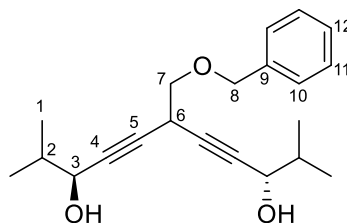
R_f-Wert: 0.32 (PE:Et₂O 3:1)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.27-7.38 (m, 5H, H-13, H-14, H-15); 5.07 (dt, *J*_{1,10} = 2.3 Hz, *J* = 1.1 Hz, 2H, H-1); 4.57 (s, 2H, H-11); 4.30 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H-6); 4.09 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H, H-10); 1.90 (dsept, *J* = 6.6 Hz, *J* = 6.6 Hz, *J* = 5.6 Hz, 1H, H-7); 1.76 (bs, 1H, OH); 1.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-8); 1.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-9).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 214.00 (C-2); 137.82 (C-12); 128.37 (C-14); 127.89 (C-13); 127.71 (C-15); 92.12 (C-3); 87.54 (C-4); 78.76 (C-5); 78.01 (C-1); 71.83 (C-11); 70.53 (C-10); 68.41 (C-6); 34.57 (C-7); 18.09 (C-8); 17.56 (C-9).

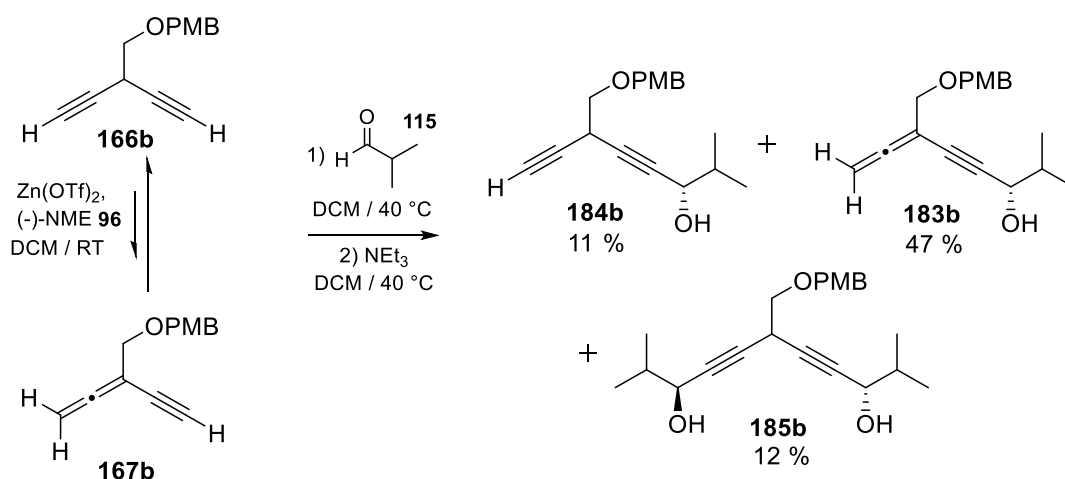
HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₂₀ O ₂ [M+Na] ⁺	279.1356	279.1355

(3S,9S)-6-((Benzyloxy)methyl)-2,10-dimethylundeca-4,7-diin-3,9-diol (185c)R_f-Wert: 0.19 (PE:Et₂O 3:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.29-7.36 (m, 5H, H-10, H-11, H-12); 4.62 (s, 2H, H-8); 4.16 (dd, *J* = 5.5 Hz, *J* = 1.6 Hz, 2H, H-3); 3.69-3.74 (m, 1H, H-6); 3.64 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-7); 1.86 (dsept, *J* = 6.6 Hz, *J* = 5.5 Hz, 2H, H-2); 1.81 (bs, 2H, OH); 0.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, H-1_a); 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, H-1_b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 137.66 (C-9); 128.41 (C-11); 127.80 (C-12); 127.70 (C-10); 81.70 (C-4); 81.43 (C-5); 73.21 (C-8); 72.28 (C-7); 67.84 (C-3); 34.47 (C-2); 24.92 (C-6); 18.04 (C-1_a); 17.44 (C-1_b).

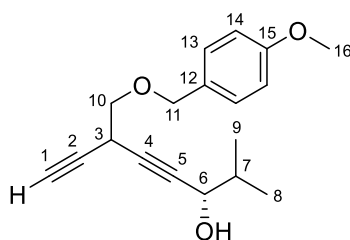
HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₂₈ O ₃ [M+Na] ⁺	351.1931	351.1938

Synthese von (3S)-6-(((4-Methoxybenzyl)oxy)methyl)-2-methylocta-4,7-diin-3-ol (184b)

In einem ausgeheizten Schlenkcolben werden unter Stickstoffatmosphäre 729 mg Zinktriflat (2.0 mmol, 2.0 eq.) vorgelegt und mehrfach im Vakuum ausgeheizt. Zu dem weißen Pulver werden 353 mg (-)-NME (2.0 mmol, 2.0 eq.) gegeben und in 3 mL abs. DCM gelöst. Die Suspension wird 5 Minuten stark gerührt und mit 212 mg Pentadiin **166b** (1.0 mmol, 1.0 eq.) sowie 73 µL Isobutyraldehyd (**115**) (0.8 mmol, 0.8 eq.) versetzt. Es wird auf 40 °C erwärmt und 138 µL Triethylamin (1.0 mmol,

1.0 eq.) in 1.5 mL abs. DCM per Spritzenpumpe über 8 h zugetropft. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung hydrolysiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE: Et_2O 30:1 \rightarrow 20:1 \rightarrow 10:1 \rightarrow 5:1). Es werden 24.9 mg (0.09 mmol, 11 %) des gewünschten Pentadiin-Produkts **184b**, 107.3 mg (0.38 mmol, 47 %) Allenin **183b** und 34 mg (0.10 mmol, 12 %) des Diols **185b** als gelbe Flüssigkeiten erhalten.

R_f-Wert: 0.33 (PE: Et_2O 3:1)

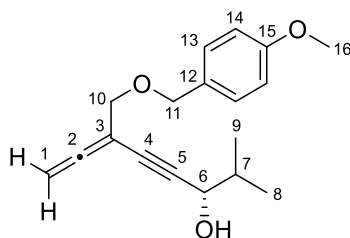


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-13); 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-14); 4.56 (s, 2H, H-11); 4.17 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-6); 3.81 (s, 3H, H-16); 3.61-3.67 (m, 3H, H-3, H-10); 2.20 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-1); 1.85 (dsept, $J = 6.7$ Hz, $J = 6.7$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-7); 1.81 (bs, 1H, OH); 1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-8); 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-9).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 159.42 (C-15); 129.87 (C-12); 129.81 (C-13); 113.43 (C-14); 81.75 (C-5); 81.12 (C-4); 79.93 (C-2); 71.61 (C-11); 70.13 (C-10); 70.11 (C-1); 67.89 (C-6); 55.16 (C-16); 34.49 (C-7); 24.77 (C-3); 18.02 (C-8); 17.47 (C-9).

(S)-6-(((4-Methoxybenzyl)oxy)methyl)-2-methylocta-6,7-dien-4-in-3-ol (183b)

R_f-Wert: 0.42 (PE: Et_2O 3:1)



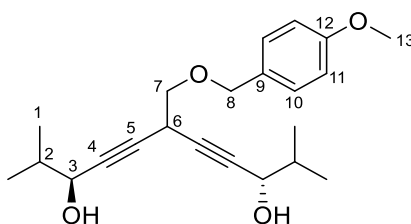
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-13); 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-14); 5.07 (dt, $J = 2.3$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 2H, H-1); 4.50 (s, 2H, H-11); 4.30 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-6); 4.05 (t, $J = 2.3$ Hz, 2H, H-10); 3.81 (s, 3H, H-16); 1.91 (dsept, $J = 6.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-7); 1.79 (bs, 1H, OH); 1.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-8); 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-9).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 213.95 (C-2); 159.26 (C-15); 129.85 (C-12); 129.55 (C-13); 113.76 (C-14); 92.13 (C-3); 87.57 (C-4); 78.79 (C-5); 77.96 (C-1); 71.42 (C-11); 70.18 (C-10); 68.38 (C-6); 55.26 (C-16); 34.56 (C-7); 18.09 (C-8); 17.56 (C-9).

HRMS	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$	309.1461	309.1453

(3S,9S)-6-(((4-Methoxybenzyl)oxy)methyl)-2,10-dimethylundeca-4,7-diin-3,9-diol (185b)

R_f -Wert: 0.27 (PE:Et₂O 3:1)

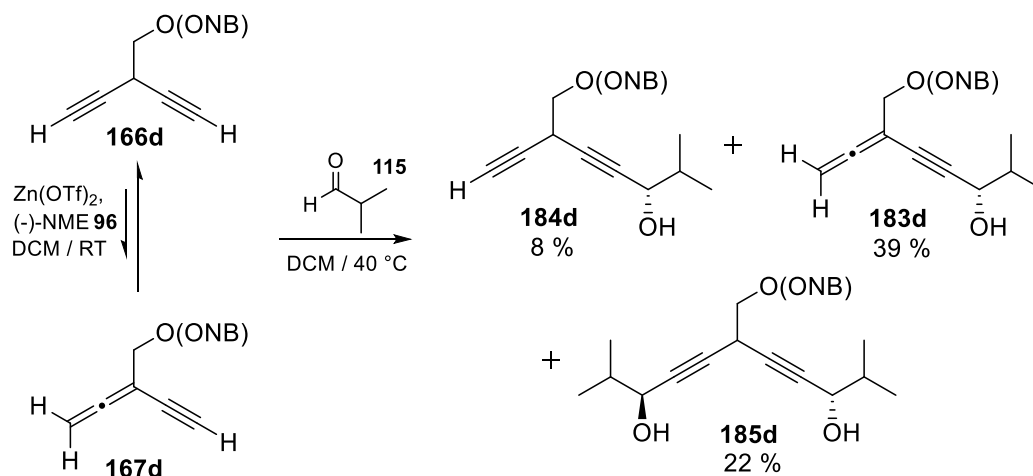


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-10); 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-11); 4.54 (s, 2H, H-8); 4.17 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H, H-3); 3.81 (s, 3H, H-13); 3.69-3.73 (m, 1H, H-6); 3.60 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-7); 1.87 (dsept, $J = 6.7$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 2H, H-2); 1.81 (bs, 2H, OH); 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, H-1a); 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, H-1b).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 159.33 (C-12); 129.57 (C-9); 129.51 (C-10); 113.78 (C-11); 81.64 (C-4); 81.49 (C-5); 73.08 (C-8); 72.41 (C-7); 67.96 (C-3); 54.98 (C-13); 34.33 (C-2); 24.80 (C-6); 18.13 (C-1a); 17.37 (C-1b).

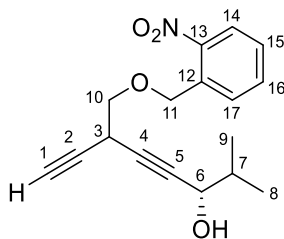
HRMS	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$	381.2036	381.2033

Synthese von (3S)-2-Methyl-6-(((2-nitrobenzyl)oxy)methyl)octa-4,7-diin-3-ol (184d)



In einem ausgeheizten Schlenkcolben werden unter Stickstoffatmosphäre 912 mg Zinktriflat (2.5 mmol, 2.5 eq.) vorgelegt und mehrfach im Vakuum ausgeheizt. Zu dem weißen Pulver werden 450.7 mg (-)-NME (2.5 mmol, 2.5 eq.) gegeben und in 3 mL abs. DCM gelöst. Die Suspension wird 5 Minuten stark gerührt und mit 230.2 mg Pentadiin **166d** (1.0 mmol, 1.0 eq.) versetzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf 40 °C erwärmt und 91 µL Isobutyraldehyd (**115**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) über 5 h per Spritzenpumpe zugetropft. Es werden noch 30 Minuten bei RT nachgerührt, ehe die Reaktion durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung beendet wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE:Et₂O 30:1 → 10:1). Es werden 22.7 mg (0.08 mmol, 8 %) des gewünschten Pentadiin-Produkts **184d**, 116.5 mg (0.39 mmol, 39 %) Allenin **183d** und 82.3 mg (0.22 mmol, 22 %) des Diols **185d** als gelbe Flüssigkeiten erhalten.

R_f-Wert: 0.30 (PE:Et₂O 3:1)

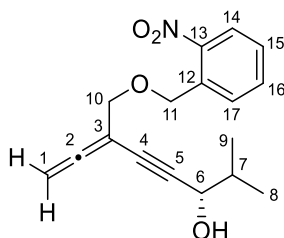


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 8.08 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, H-14); 7.87 (dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, H-17); 7.66 (dt, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, H-15); 7.45 (dt, $J = 8.2$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, H-16); 5.02 (s, 2H, H-11); 4.19 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-6); 3.76-3.79 (m, 3H, H-3, H-10); 2.23 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-1); 1.93 (bs, 1H, OH); 1.87 (dsept, $J = 6.6$ Hz, $J = 6.6$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-7); 0.99 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-8); 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-9).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 147.18 (C-13); 134.55 (C-12); 133.49 (C-16); 128.82 (C-15); 127.93 (C-17); 124.58 (C-14); 81.62 (C-5); 81.09 (C-4); 80.06 (C-2); 71.55 (C-11); 70.21 (C-10); 69.87 (C-1); 67.70 (C-6); 34.31 (C-7); 24.60 (C-3); 18.04 (C-8); 17.41 (C-9).

(S)-2-Methyl-6-(((2-nitrobenzyl)oxy)methyl)octa-6,7-dien-4-in-3-ol (183d)

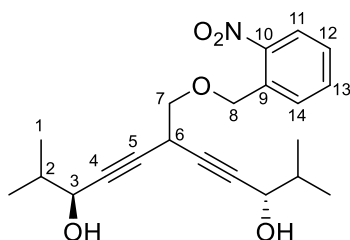
R_f-Wert: 0.32 (PE:Et₂O 3:1)



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 8.07 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, H-14); 7.85 (dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, H-17); 7.65 (dt, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, H-15); 7.44 (dt, $J = 8.2$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, H-16); 5.09 (dt, $J = 2.2$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 2H, H-1); 4.96 (s, 2H, H-11); 4.30 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-6); 4.19 (t, $J = 2.2$ Hz, 2H, H-10); 1.90 (dsept, $J = 6.6$ Hz, $J = 6.6$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-7); 1.86 (bs, 1H, OH); 1.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-8); 0.99 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-9).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 214.03 (C-2); 147.27 (C-13); 134.81 (C-12); 133.63 (C-16); 128.86 (C-15); 128.01 (C-17); 124.65 (C-14); 92.38 (C-3); 87.26 (C-4); 78.57 (C-5); 78.21 (C-1); 71.71 (C-11); 68.57 (C-10); 68.37 (C-6); 34.54 (C-7); 18.07 (C-8); 17.55 (C-9).

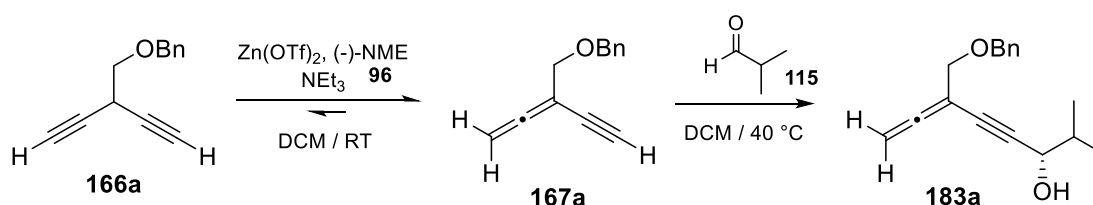
HRMS	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$	324.1206	324.1201

(3S,9S)-2,10-dimethyl-6-(((2-nitrobenzyl)oxy)methyl)undeca-4,7-dien-3,9-diol (185d)R_f-Wert: 0.17 (PE:Et₂O 3:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 8.07 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, H-11); 7.85 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H, H-14); 7.65 (dt, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, H-12); 7.45 (dt, *J* = 8.2 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H, H-13); 5.01 (s, 2H, H-8); 4.19 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H, H-3); 3.74-3.78 (m, 3H, H-6, H-7); 1.87 (dsept, *J* = 6.6 Hz, *J* = 6.6 Hz, *J* = 5.4 Hz, 2H, H-2); 1.81 (bs, 2H, OH); 1.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, H-1_a); 0.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, H-1_b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 147.00 (C-10); 134.69 (C-9); 133.57 (C-13); 128.74 (C-12); 127.90 (C-14); 124.63 (C-11); 81.69 (C-4); 81.43 (C-5); 73.16 (C-8); 72.51 (C-7); 68.00 (C-3); 34.17 (C-2); 24.65 (C-6); 18.09 (C-1_a); 17.34 (C-1_b).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₂₇ NO ₅ [M+Na] ⁺	396.1781	396.1778

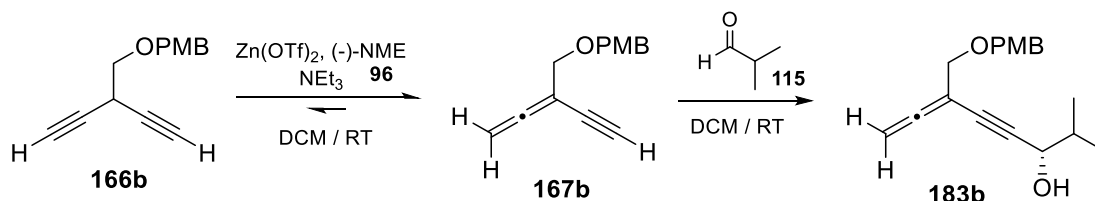
6.3.5 Reaktionen unter Carreira Bedingungen mit den vier Pentadiin-Derivaten 166 mit Isobutyraldehyd (115)**Synthese von (S)-6-((Benzyloxy)methyl)-2-methylocta-6,7-dien-4-in-3-ol (183a)**

Gemäß **AAV1** werden 1.10 g Zinktriflat (3.0 mmol, 3.0 eq.), 537.1 mg (-)-NME (3.0 mmol, 3.0 eq.) und 277 µL Triethylamin (2.0 mmol, 2.0 eq.) in 3.5 mL abs. DCM gelöst und mit 187.1 mg Pentadiin **166a** (1.0 mmol, 1.0 eq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 75 Minuten gerührt und auf 40 °C erwärmt. Anschließend werden 91 µL Isobutyraldehyd (**115**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) in 2.5 mL abs. DCM über 4 h zugetropft. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt und 191 mg (0.74 mmol, 74 %) Alleninol **183a** als gelbe Flüssigkeit erhalten.

R_f-Wert: 0.31 (PE:Et₂O 3:1)

Enantiomerenanalytik: chirale HPLC (Cellulose-2), n-Hexan:2-Propanol 99:1
 F = 1.0 mL/min, T = 26 °C, λ = 232 nm
 t_R (Enantiomer 1) = 52.8 min, t_R (Enantiomer 2) = 56.4 min
er = 88:12

Synthese von (S)-6-(((4-Methoxybenzyl)oxy)methyl)-2-methylocta-6,7-dien-4-in-3-ol (183b)

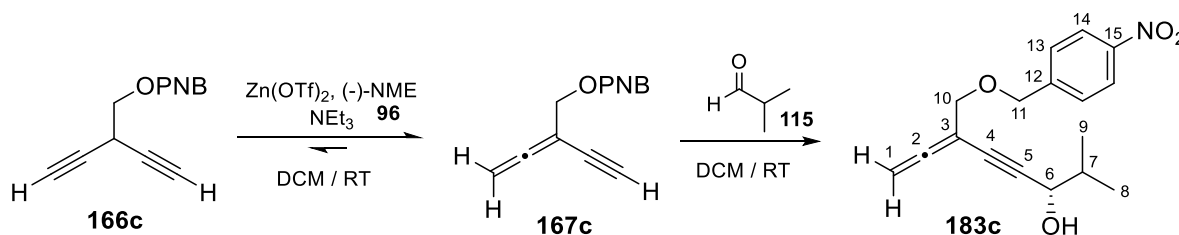


Nach **AAV1** werden 328.1 mg Zinktriflat (0.9 mmol, 3.0 eq.), 166.4 mg (-)-NME (0.93 mmol, 3.0 eq.) und 83 μ L Triethylamin (0.6 mmol, 2.0 eq.) in 2 mL abs. DCM gelöst und mit 73.2 mg Pentadiin **166b** (0.34 mmol, 1.1 eq.) in 1.5 mL abs. DCM versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2.5 h bei RT gerührt. Danach werden 28 μ L Isobutyraldehyd (**115**) (0.3 mmol, 1.0 eq.) in 1.5 mL abs. DCM direkt zur Lösung gegeben und 2 weitere Stunden bei RT gerührt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt und 66.1 mg (0.23 mmol, 77 %) Alleninol **183b** als gelbe Flüssigkeit erhalten.

R_f-Wert: 0.33 (PE:Et₂O 3:1)

Enantiomerenanalytik: chirale HPLC (Amylose-2), n-Hexan:2-Propanol 98:2
 F = 1.0 mL/min, T = 26 °C, λ = 232 nm
 t_R (Enantiomer 1) = 31.3 min, t_R (Enantiomer 2) = 37.1 min
er = 88:12

Synthese von (S)-2-Methyl-6-(((4-nitrobenzyl)oxy)methyl)octa-6,7-dien-4-in-3-ol (183c)



Gemäß **AAV1** werden 1.65 g Zinktriflat (4.54 mmol, 3.0 eq.), 813.5 mg (-)-NME (4.54 mmol, 3.0 eq.) und 416 μ L Triethylamin (3.0 mmol, 2.0 eq.) in 5.5 mL abs. DCM gelöst und mit 348.5 mg Pentadiin **166c** (1.52 mmol, 1.0 eq.) versetzt. Die

Reaktionsmischung wird 3 h bei RT gerührt. Danach werden 137 μL Isobutyraldehyd (**115**) (1.5 mmol, 1.0 eq.) in 3 mL abs. DCM über Nacht (ca. 18 h) zugefroren. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt und 316.5 mg (1.05 mmol, 70 %) Alleninol **183c** als gelbe Flüssigkeit erhalten.

R_f-Wert: 0.29 (PE:Et₂O 3:1)

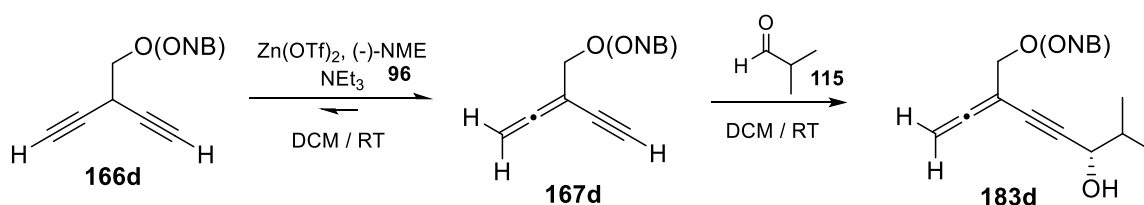
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 8.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-14); 7.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-13); 5.09 (dt, $J = 2.3$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 2H, H-1); 4.66 (s, 2H, H-11); 4.31 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-6); 4.14 (t, $J = 2.3$ Hz, 2H, H-10); 1.91 (dsept, $J = 6.6$ Hz, $J = 6.6$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-7); 1.79 (bs, 1H, OH); 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-8); 1.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-9).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 214.03 (C-2); 147.40 (C-15); 145.54 (C-12); 127.83 (C-13); 123.59 (C-14); 92.43 (C-3); 87.18 (C-4); 78.44 (C-5); 78.22 (C-1); 71.27 (C-11); 70.48 (C-10); 68.37 (C-6); 34.56 (C-7); 18.08 (C-8); 17.53 (C-9).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₁₉ NO ₄ [M+Na] ⁺	324.1206	324.1206

Enantiomerenanalytik: chirale HPLC (Chiralcel OD-H), n-Hexan:2-Propanol 95:5
 F = 1.0 mL/min, T = 26 °C, $\lambda = 232$ nm
 t_R (Enantiomer 1) = 15.5 min, t_R (Enantiomer 2) = 18.2 min
er = 95.5:4.5

Synthese von (S)-2-Methyl-6-(((2-nitrobenzyl)oxy)methyl)octa-6,7-dien-4-in-3-ol (**183d**)



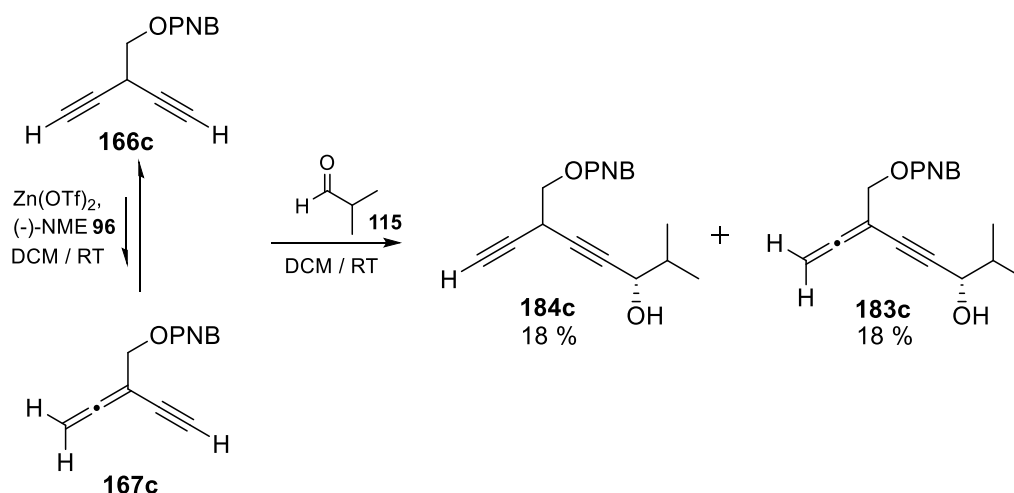
Gemäß **AAV1** werden 331.3 mg Zinktriflat (0.91 mmol, 3.0 eq.), 165.8 mg (-)-NME (0.92 mmol, 3.1 eq.) und 83 μL Triethylamin (0.6 mmol, 2.0 eq.) in 2 mL abs. DCM gelöst und mit 73.2 mg Pentadiin **166d** (0.32 mmol, 1.1 eq.) in 1.5 mL abs. DCM versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 h bei RT gerührt. Danach werden 28 μL Isobutyraldehyd (**115**) (0.3 mmol, 1.0 eq.) in 2.5 mL abs. DCM direkt zur Lösung gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt und 50.6 mg (0.16 mmol, 53 %) Alleninol **183d** als gelbe Flüssigkeit erhalten.

R_f-Wert: 0.36 (PE:Et₂O 3:1)

Enantiomerenanalytik: chirale HPLC (Chiralcel OB-H), n-Hexan:2-Propanol 98:2
 F = 0.7 mL/min, T = 26 °C, λ = 232 nm
 t_R (Enantiomer 1) = 71.8 min, t_R (Enantiomer 2) = 84.1 min
er = 94:6

6.3.6 Umsetzung des PNB-Derivates **166c** mit Isobutyraldehyd (**115**), ohne Triethylamin zur Herstellung des Pentadiin-Produktes **184c**

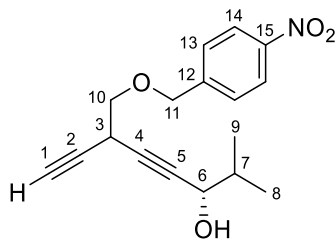
Synthese von (3S)-2-methyl-6-(((4-nitrobenzyl)oxy)methyl)octa-4,7-diin-3-ol (**184c**)



Nach **AAV1** werden 1.10 g Zinktriflat (3.0 mmol, 3.0 eq.) und 545.8 mg (-)-NME (3.0 mmol, 3.0 eq.) in 5 mL abs. DCM gelöst und 1.75 h gerührt. Anschließend werden 243.4 mg Pentadiin **166c** (1.1 mmol, 1.1 eq.), gelöst in 3 mL abs. DCM, zur Reaktionslösung gegeben. Es werden weitere 1.5 h gerührt, ehe 100 μ L Isobutyraldehyd (**115**) (1.1 mmol, 1.1 eq.) in 3 mL abs. DCM über 3 Tage langsam zugetropft werden. Nach Zugabe des Aldehyds wird die Reaktionsmischung noch weitere 2 Tage bei RT gerührt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt und 57.8 mg (0.19 mmol, 18 %) Alleninol **183c** sowie 56.2 mg (0.19 mmol, 18 %) Pentadiin-Produkt **184c** als gelbe Flüssigkeiten erhalten.

Basierend auf 116.3 mg (0.51 mmol) zurückgewonnenem Edukt **166c** und **167c** beträgt die Ausbeute des Produkts **184c** 35 % und des Produkts **183c** 35 %.

R_f -Wert: 0.29 (PE:Et₂O 3:1)



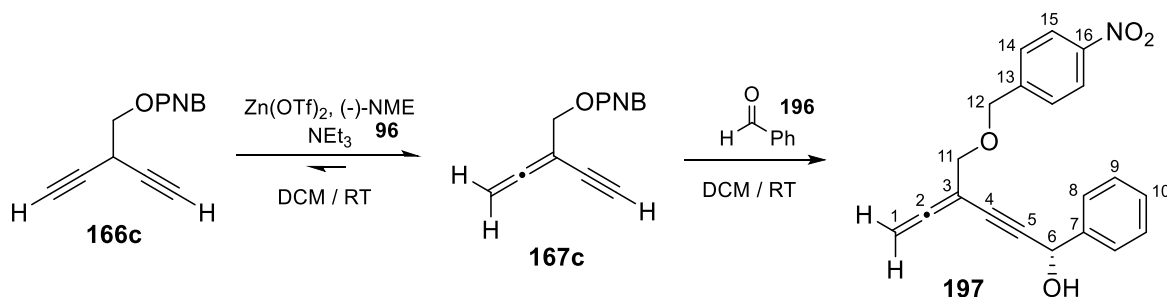
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 8.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-14); 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-13); 4.73 (s, 2H, H-11); 4.19 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-6); 3.70-3.75 (m, 3H, H-3, H-10); 2.23 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-1); 1.87 (dsept, $J = 6.6$ Hz, $J = 6.6$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-7); 1.77 (bs, 1H, OH); 1.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-8); 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-9).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 147.43 (C-15); 145.46 (C-12); 127.91 (C-13); 123.73 (C-14); 81.55 (C-5); 80.98 (C-4); 80.00 (C-2); 71.42 (C-11); 70.08 (C-10); 69.83 (C-1); 67.64 (C-6); 34.29 (C-7); 24.51 (C-3); 18.02 (C-8); 17.38 (C-9).

HRMS	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$	319.1652	319.1645

6.3.7 Reaktionen des PNB-Derivates **166c** unter Carreira Bedingungen mit verschiedenen Aldehyden

Synthese von (S)-4-(((4-Nitrobenzyl)oxy)methyl)-1-phenylhexa-4,5-dien-2-in-1-ol (**197**)



Nach **AAV1** werden 333.5 mg Zinktriflat (0.92 mmol, 3.1 eq.), 172.2 mg (-)-NME (0.96 mmol, 3.2 eq.) und 83 μL Triethylamin (0.6 mmol, 2.0 eq.) in 2 mL abs. DCM gelöst und mit 69 mg Pentadiin **166c** (0.3 mmol, 1.0 eq.) in 1.5 mL abs. DCM versetzt. Die Reaktionsmischung wird 4 h bei RT gerührt. Danach werden 30 μL Benzaldehyd (**196**) (0.3 mmol, 1.0 eq.) in 2 mL abs. DCM über Nacht zugetropft. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt und 31.5 mg (0.09 mmol, 31 %) Alleninol **197** als gelbe Flüssigkeit erhalten.

Basierend auf 26 mg (0.11 mmol) zurückgewonnenem Allen-Edukt **167c** beträgt die Ausbeute des Produkts **197** 50 %.

R_f-Wert: 0.23 (PE:Et₂O 3:1)

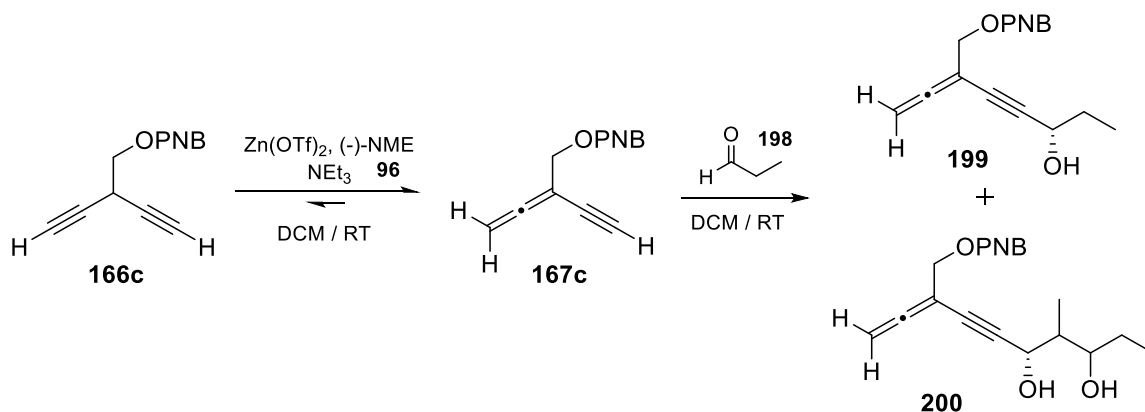
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 8.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-15); 7.53-7.55 (m, 2H, H-9); 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-14); 7.32-7.39 (m, 3H, H-8, H-10); 5.60 (s, 1H, H-6); 5.11 (dt, *J* = 2.2 Hz, *J* = 1.0 Hz, 2H, H-1); 4.65 (s, 2H, H-12); 4.17 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H, H-11); 2.27 (bs, 1H, OH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 214.08 (C-2); 147.37 (C-16); 145.45 (C-13); 140.36 (C-7); 128.65 (C-9); 128.49 (C-10); 127.84 (C-14); 126.64 (C-8); 123.58 (C-15); 92.14 (C-3); 87.09 (C-4); 79.61 (C-5); 78.41 (C-1); 71.16 (C-12); 70.51 (C-11); 65.08 (C-6).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₂₀ H ₁₇ NO ₄ [M+Na] ⁺	358.1050	358.1048

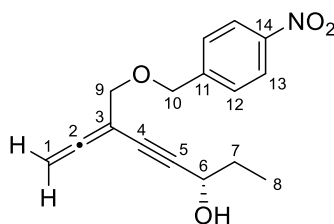
Enantiomerenanalytik: chirale HPLC (Chiralcel OD-H), n-Hexan:2-Propanol 95:5
 F = 1.0 mL/min, T = 26 °C, λ = 232 nm
 t_R (Enantiomer 1) = 58.2 min, t_R (Enantiomer 2) = 67.6 min
er = 68:32

Synthese von (S)-6-(((4-Nitrobenzyl)oxy)methyl)octa-6,7-dien-4-in-3-ol (**199**)



Gemäß **AAV1** werden 332 mg Zinktriflat (0.91 mmol, 3.0 eq.), 167.2 mg (-)-NME (0.93 mmol, 3.1 eq.) und 83 µL Triethylamin (0.6 mmol, 2.0 eq.) in 2 mL abs. DCM gelöst und mit 70.6 mg Pentadiin **166c** (0.31 mmol, 1.0 eq.) in 1.5 mL abs. DCM versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 h bei RT gerührt. Danach werden 23 µL Propionaldehyd (**198**) (0.3 mmol, 1.0 eq.) in 2 mL abs. DCM über Nacht (18 h) zugegeben. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt und 31 mg (0.11 mmol, 35 %) Alleninol **199** sowie 24 mg (0.07 mmol, 22 %) Aldol-Produkt **200** als gelbe Flüssigkeiten erhalten.

Basierend auf 15.3 mg (0.07 mmol) zurückgewonnenem Allen-Edukt **166c** beträgt die Ausbeute des Produkts **199** 45 % und des Aldol-Produkts **200** 29 %.

R_f-Wert: 0.24 (PE:Et₂O 3:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 8.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-13); 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-12); 5.10 (dt, *J* = 2.2 Hz, *J* = 1.0 Hz, 2H, H-1); 4.66 (s, 2H, H-10); 4.46 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, H-6); 4.14 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H, H-9); 1.81 (bs, 1H, OH); 1.71-1.79 (m, 2H, H-7); 1.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H-8).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 214.03 (C-2); 147.43 (C-14); 145.54 (C-11); 127.86 (C-12); 123.61 (C-13); 93.40 (C-3); 87.16 (C-4); 78.27 (C-5); 77.82 (C-1); 71.21 (C-10); 70.51 (C-9); 64.20 (C-6); 30.82 (C-7); 9.44 (C-8).

HRMS

Berechnet

Gefunden

C₁₆H₁₇NO₄ [M+Na]⁺

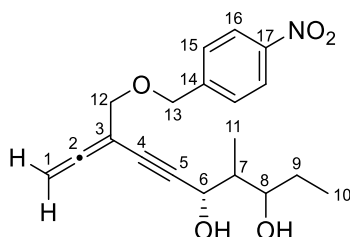
310.1050

310.1048

Enantiomerenanalytik:

chirale HPLC (Chiralcel OD-H), n-Hexan:2-Propanol 95:5

F = 1.0 mL/min, T = 26 °C, λ = 232 nm

t_R (Enantiomer 1) = 27.3 min, t_R (Enantiomer 2) = 37.8 min**er = 90:10****(5S)-4-Methyl-8-(((4-nitrobenzyl)oxy)methyl)deca-8,9-dien-6-in-3,5-diol (200)**R_f-Wert: 0.14 (PE:Et₂O 3:1)

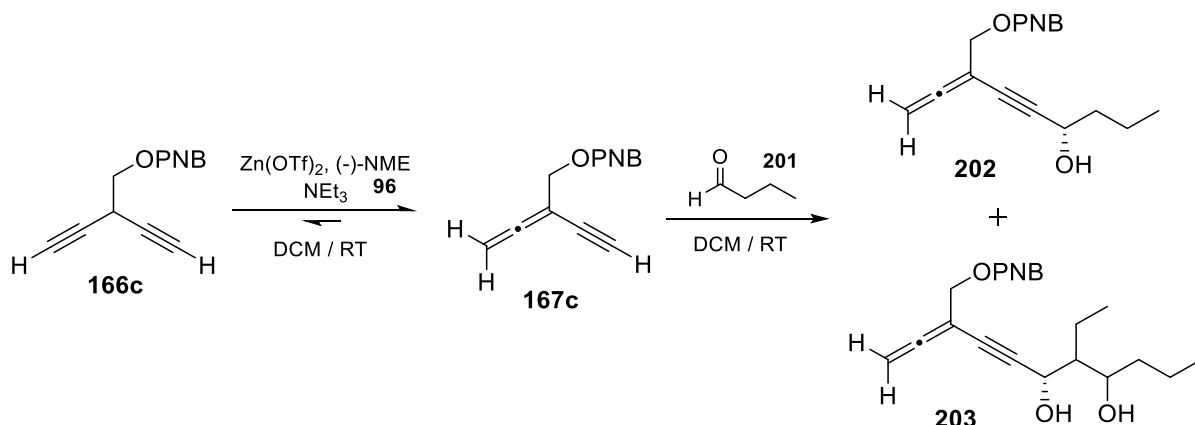
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 8.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-16); 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-15); 5.09 (dt, *J* = 2.2 Hz, *J* = 1.1 Hz, 2H, H-1); 4.66 (s, 2H, H-13); 4.54 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H-6); 4.14 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H, H-12); 4.04 (ddd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 5.3 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-8); 3.22 (bs, 1H, OH); 2.27 (bs, 1H, OH); 1.83 (ddq, *J* = 7.1 Hz, *J* = 5.6 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-7); 1.49-1.58 (m, 1H, H-9_a); 1.38-1.48 (m, 1H, H-9_b); 1.02 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-11); 0.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H-10).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 213.97 (C-2); 147.39 (C-17); 145.49 (C-14); 127.83 (C-15); 123.57 (C-16); 93.16 (C-3); 87.15 (C-4); 78.52 (C-5); 78.21 (C-1); 73.74 (C-8); 71.22 (C-13); 70.47 (C-12); 67.01 (C-6); 42.35 (C-7); 27.32 (C-9); 10.45 (C-11); 9.91 (C-10).

HRMS	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$	368.1468	368.1467

Enantiomerenanalytik: chirale HPLC (Chiralcel OD-H), n-Hexan:2-Propanol 95:5
 $F = 1.0$ mL/min, $T = 26$ °C, $\lambda = 232$ nm
 t_R (Enantiomer 1) = 44.2 min, t_R (Enantiomer 2) = 52.8 min
 $er = 68:32$

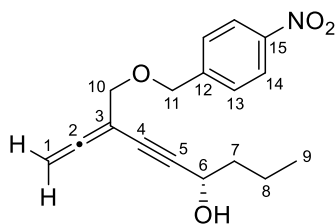
Synthese von (S)-7-(((4-Nitrobenzyl)oxy)methyl)nona-7,8-dien-5-in-4-ol (**202**)



Nach **AAV1** werden 334.9 mg Zinktriflat (0.92 mmol, 3.1 eq.), 167.2 mg (-)-NME (0.93 mmol, 3.1 eq.) und 83 μL Triethylamin (0.6 mmol, 2.0 eq.) in 2 mL abs. DCM gelöst und mit 74.1 mg Pentadiin **166c** (0.32 mmol, 1.1 eq.) in 2 mL abs. DCM versetzt. Die Reaktionsmischung wird 4 h bei RT gerührt. Danach werden 27 μL Butyraldehyd (**201**) (0.3 mmol, 1.0 eq.) in 2 mL abs. DCM über Nacht (26 h) zugetropft. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt und 27.9 mg (0.09 mmol, 29 %) Alleninol **202** sowie 8.9 mg (0.02 mmol, 7 %) Aldol-Produkt **203** als gelbe Flüssigkeiten erhalten.

Basierend auf 34.3 mg (0.15 mmol) zurückgewonnenem Allen-Edukt **166c** beträgt die Ausbeute des Produkts **202** 54 % und des Aldol-Produkts **203** 13 %.

R_f -Wert: 0.33 (PE:Et₂O 3:1)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 8.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-14); 7.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-13); 5.09 (dt, *J* = 2.2 Hz, *J* = 1.0 Hz, 2H, H-1); 4.66 (s, 2H, H-11); 4.52 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, H-6); 4.14 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H, H-10); 1.79 (bs, 1H, OH); 1.66-1.75 (m, 2H, H-7); 1.43-1.53 (m, 2H, H-8); 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-9).

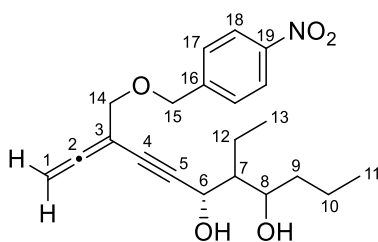
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 214.01 (C-2); 147.41 (C-15); 145.55 (C-12); 127.85 (C-13); 123.61 (C-14); 93.66 (C-3); 87.17 (C-4); 78.28 (C-5); 77.71 (C-1); 71.21 (C-11); 70.50 (C-10); 62.75 (C-6); 39.82 (C-7); 18.43 (C-8); 13.73 (C-9).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₁₉ NO ₄ [M+Na] ⁺	324.1206	324.1196

Enantiomerenanalytik: chirale HPLC (Chiralcel OD-H), n-Hexan:2-Propanol 95:5
F = 1.0 mL/min, *T* = 26 °C, λ = 232 nm
t_R (Enantiomer 1) = 26.6 min, *t_R* (Enantiomer 2) = 38.7 min
er = 88:12

(6S)-5-Ethyl-9-(((4-nitrobenzyl)oxy)methyl)undeca-9,10-dien-7-in-4,6-diol (203)

R_f-Wert: 0.30 (PE:Et₂O 3:1)



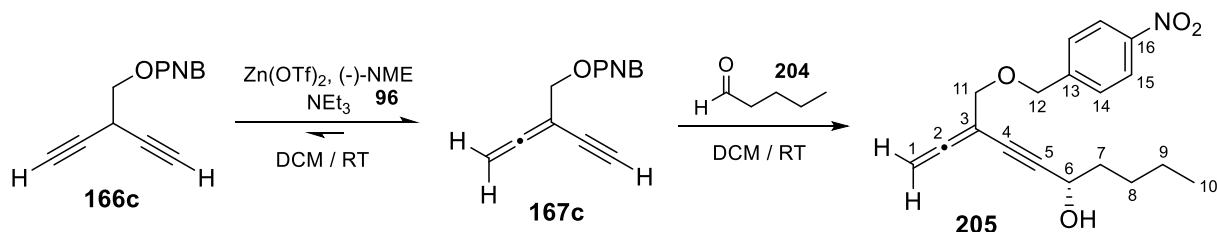
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 8.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-18); 7.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-17); 5.09 (dt, *J* = 2.3 Hz, *J* = 1.1 Hz, 2H, H-1); 4.74-4.77 (m, 1H, H-6); 4.66 (s, 2H, H-15); 4.31-4.33 (m, 1H, H-8); 4.14 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H, H-14); 3.39 (bs, 1H, OH); 2.24 (bs, 1H, OH); 1.58-1.67 (m, 1H, H-7); 1.47-1.55 (m, 2H, H-9); 1.38-1.45 (m, 2H, H-12); 1.25-1.37 (m, 2H, H-10); 0.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H-13), 0.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-11).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 214.05 (C-2); 147.41 (C-19); 145.51 (C-16); 127.85 (C-17); 123.61 (C-18); 93.44 (C-3); 87.19 (C-4); 78.54 (C-5); 78.25 (C-1); 72.60 (C-8); 71.24 (C-15); 70.51 (C-14); 64.69 (C-6); 48.99 (C-7); 36.51 (C-9); 19.30 (C-12); 16.79 (C-10); 13.91 (C-13); 12.30 (C-11).

HRMS	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$	396.1781	396.1773

Enantiomerenanalytik: chirale HPLC (Chiralcel OD-H), n-Hexan:2-Propanol 95:5
 $F = 1.0$ mL/min, $T = 26$ °C, $\lambda = 232$ nm
 t_R (Enantiomer 1) = 31.6 min, t_R (Enantiomer 2) = 43.5 min
er = 67:33

Synthese von (S)-8-(((4-Nitrobenzyl)oxy)methyl)deca-8,9-dien-6-in-5-ol (**205**)



Gemäß **AAV1** werden 333.3 mg Zinktriflat (0.92 mmol, 3.1 eq.), 170.1 mg (-)-NME (0.95 mmol, 3.2 eq.) und 83 μL Triethylamin (0.6 mmol, 2.0 eq.) in 2 mL abs. DCM gelöst und mit 74.2 mg Pentadiin **166c** (0.32 mmol, 1.1 eq.) in 2 mL abs. DCM versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 h bei RT gerührt. Danach werden 32 μL Valeraldehyd **204** (0.3 mmol, 1.0 eq.) in 2 mL abs. DCM über zwei Tage (ca. 40 h) zugegeben. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt und 48 mg (0.15 mmol, 49 %) Alleninol **205** als gelbe Flüssigkeit erhalten.

Basierend auf 13.8 mg (0.06 mmol) zurückgewonnenem Allen-Edukt **166c** beträgt die Ausbeute des Produkts **205** 58 %.

R_f -Wert: 0.26 (PE:Et₂O 3:1)

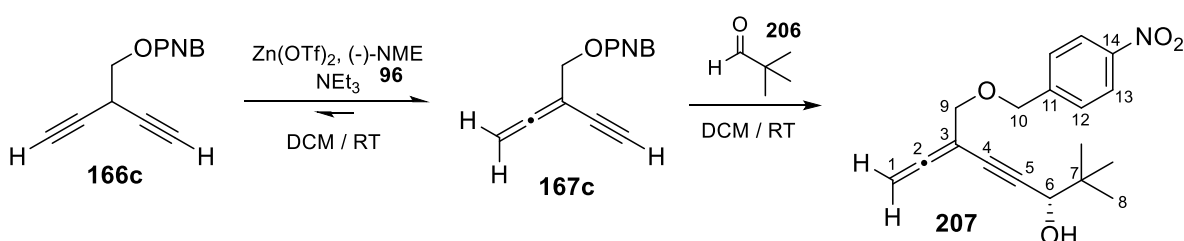
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 8.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-15); 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-14); 5.10 (dt, $J = 2.3$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 2H, H-1); 4.66 (s, 2H, H-12); 4.50 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-6); 4.14 (t, $J = 2.3$ Hz, 2H, H-11); 1.80 (bs, 1H, OH); 1.70-1.77 (m, 2H, H-7); 1.40-1.47 (m, 2H, H-8); 1.32-1.37 (m, 2H, H-8); 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-10).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 214.02 (C-2); 147.42 (C-16); 145.55 (C-13); 127.84 (C-14); 123.61 (C-15); 93.70 (C-3); 87.18 (C-4); 78.27 (C-5); 77.69 (C-1); 71.22 (C-12); 70.51 (C-11); 62.97 (C-6); 37.47 (C-7); 27.29 (C-8); 22.34 (C-9); 13.97 (C-10).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₂₁ NO ₄ [M+Na] ⁺	338.1363	338.1362

Enantiomerenanalytik: chirale HPLC (Chiralcel OD-H), n-Hexan:2-Propanol 95:5
 F = 1.0 mL/min, T = 26 °C, λ = 232 nm
 t_R (Enantiomer 1) = 24.5 min, t_R (Enantiomer 2) = 39.3 min
er = 92.5:7.5

Synthese von (S)-2,2-dimethyl-6-(((4-nitrobenzyl)oxy)methyl)octa-6,7-dien-4-in-3-ol (**207**)



Nach **AAV1** werden 330 mg Zinktriflat (0.91 mmol, 3.0 eq.), 170.8 mg (-)-NME (0.95 mmol, 3.2 eq.) und 83 µL Triethylamin (0.6 mmol, 2.0 eq.) in 2 mL abs. DCM gelöst und mit 58.1 mg Pentadiin **166c** (0.25 mmol, 0.8 eq.) in 1.5 mL abs. DCM versetzt. Die Reaktionsmischung wird 4 h bei RT gerührt. Danach werden 33 µL Pivalaldehyd **206** (0.3 mmol, 1.0 eq.) in 2 mL abs. DCM direkt zur Lösung gegeben und über Nacht (24 h) bei RT gerührt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt und 41 mg (0.13 mmol, 51 %) Alleninol **207** als gelbliches Öl erhalten.

Basierend auf 10.6 mg (0.05 mmol) zurückgewonnenem Allen-Edukt **166c** beträgt die Ausbeute des Produkts **207** 63 %.

R_f-Wert: 0.37 (PE:Et₂O 3:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 8.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-13); 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-12); 5.09 (dt, *J* = 1.1 Hz, *J* = 2.2 Hz, 2H, H-1); 4.66 (s, 2H, H-10); 4.14 (s, 1H, H-6); 4.14 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H, H-9); 1.77 (bs, 1H, OH); 1.00 (s, 9H, H-8).

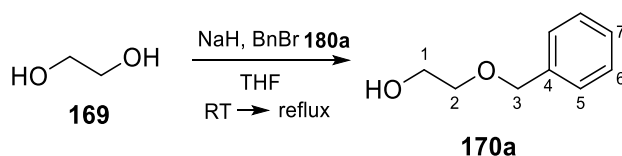
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 214.01 (C-2); 147.40 (C-14); 145.55 (C-11); 127.83 (C-12); 123.40 (C-13); 92.44 (C-3); 87.21 (C-4); 78.55 (C-5); 78.20 (C-1); 71.85 (C-6); 71.32 (C-10); 70.48 (C-9); 36.04 (C-7); 25.30 (C-8).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₂₁ NO ₄ [M+Na] ⁺	338.1363	338.1363

Enantiomerenanalytik: chirale HPLC (Reprosil), n-Hexan:2-Propanol 99:1
 F = 1.0 mL/min, T = 26 °C, λ = 232 nm
 t_R (Enantiomer 1) = 29.9 min, t_R (Enantiomer 2) = 33.3 min
er = 92.5:7.5

6.3.8 Herstellung der einseitig unsubstituierten 1,4-Pentadiin-Derivate

Synthese von 2-(Benzyloxy)ethan-1-ol (**170a**)

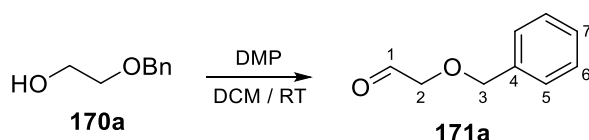


7.2 g NaH (60 % in Paraffin, 180 mmol, 1.2 eq.) werden im ausgeheizten Rundkolben vorgelegt und dreimal mit wenig THF gewaschen. Der Feststoff wird in 270 mL abs. THF suspendiert und mit 18 mL Benzylbromid (**180a**) (150 mmol, 1.0 eq.) sowie 50 mL Ethylenglykol (**169**) (900 mL, 6.0 eq.) versetzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung über Nacht (ca. 18 h) unter Rückfluss gerührt. Durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und das Rohprodukt destillativ gereinigt (74 °C, 0.05 Torr). Es werden 20.3 g (133.6 mmol, 89 %) des monogeschützten Alkohols **170a** als farblose Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 7.29-7.38 (m, 5H, H-5, H-6, H-7); 4.56 (s, 2H, H-3); 3.76 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H, H-1); 3.60 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H, H-2); 2.09 (bs, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 137.92 (C-4); 128.45 (C-6); 127.77 (C-7); 127.76 (C-5); 73.27 (C-3); 71.33 (C-2); 61.87 (C-1).

Synthese von 2-(Benzyloxy)acetaldehyd (**171a**)



Zu einer Lösung aus 13.33 g Alkohol **170a** (87.6 mmol, 1.0 eq.) in 400 mL abs. DCM werden 40.9 g DMP (96.4 mmol, 1.1 eq.) gegeben und 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NaHCO_3 -Lösung sowie ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Alle organischen Phasen werden vereinigt und mit ges. NaCl -Lösung

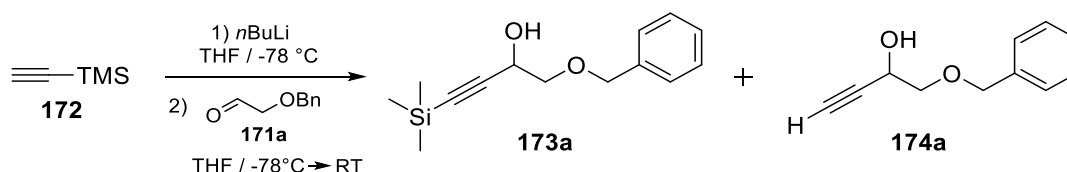
gewaschen. Die Lösung wird über MgSO_4 getrocknet und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Pentan: Et_2O 1:1 \rightarrow 1:3) gereinigt. Es werden 8.69 g (57.9 mmol, 66 %) Aldehyd **171a** als gelbe Flüssigkeit erhalten.

R_f -Wert: 0.40 (PE: Et_2O 3:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 9.73 (s, 1H, H-1); 7.31-7.40 (m, 5H, H-5, H-6, H-7); 4.64 (s, 2H, H-3); 4.10 (s, 2H, H-2).

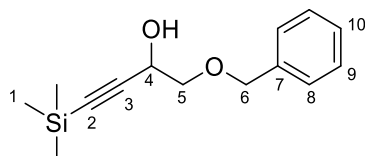
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 200.41 (C-1); 136.79 (C-4); 128.57 (C-6); 128.18 (C-7); 128.00 (C-5); 75.25 (C-2); 73.63 (C-3).

Synthese von 1-(Benzyloxy)-4-(trimethylsilyl)but-3-in-2-ol (**173a**)



8.8 mL Trimethylsilylacetylen (**172**) (63.7 mmol, 1.1 eq.) werden in 95 mL abs. THF gelöst und auf -78°C gekühlt. 30 mL $n\text{BuLi}$ (2.5 M in Hexan, 75 mmol, 1.3 eq.) werden langsam zur Reaktionslösung zugetropft und 3.5 h bei -78°C gerührt. Danach werden 8.69 g (57.9 mmol, 1.0 eq.) 2-(Benzyloxy)acetaldehyd (**171a**) in 20 mL abs. THF zugetropft und über Nacht auftauen gelassen. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit Wasser hydrolysiert und die wässrige Phase dreimal mit Et_2O extrahiert. Alle organischen Phasen werden vereinigt, mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE: Et_2O 4:1 \rightarrow 2:1) werden 8.45 g (34.0 mmol, 59 %) 1-(Benzyloxy)-4-(trimethylsilyl)but-3-in-2-ol (**173a**) sowie 3.54 g (20.1 mmol, 35 %) des Nebenprodukts (**174a**) als gelbe Flüssigkeiten erhalten.

R_f -Wert: 0.23 (PE: Et_2O 3:1)



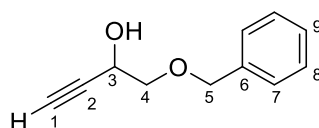
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 7.30-7.36 (m, 5H, H-8, H-9, H-10); 4.62 (s, 2H, H-6); 4.56 (ddd, $J = 4.6$ Hz, $J = 3.7$ Hz, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-4); 3.65 (dd, $J = 3.7$ Hz, $J = 9.9$ Hz, 1H, H-5a); 3.56 (dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 9.9$ Hz, 1H, H-5b); 2.45 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, OH); 0.17 (s, 9H, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 137.64 (C-7); 128.49 (C-9); 127.86 (C-10); 127.75 (C-8); 102.92 (C-3); 90.62 (C-2); 73.51 (C-5); 73.38 (C-6); 62.14 (C-4); -0.23 (C-1).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Si}$ [M+H] ⁺	249.1305	249.1301

1-(Benzyloxy)but-3-in-2-ol (174a)

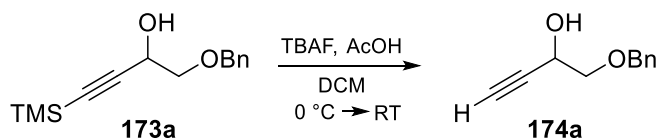
R_f-Wert: 0.10 (PE:Et₂O 3:1)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 7.29-7.39 (m, 5H, H-7, H-8, H-9); 4.62 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H, H-5); 4.53-4.58 (m, 1H, H-3); 3.66 (dd, $J = 9.8$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-4 α); 3.59 (dd, $J = 9.8$ Hz, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-4 β); 2.65 (bs, 1H, OH); 2.46 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-1).

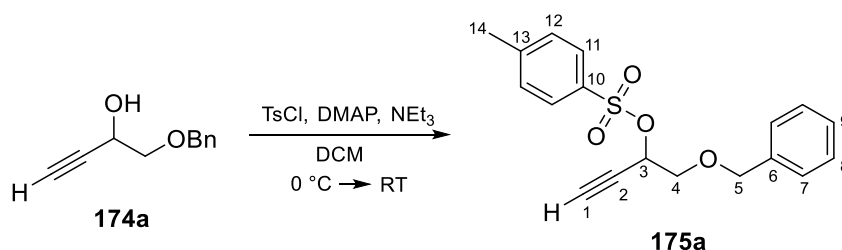
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 137.44 (C-6); 128.48 (C-8); 127.93 (C-9); 127.81 (C-7); 81.59 (C-2); 73.69 (C-5); 73.45 (C-4); 73.32 (C-1); 61.47 (C-3).

Synthese von 1-(Benzyloxy)but-3-in-2-ol (174a)



1.76 g des geschützten Alkins **173a** (7.1 mmol, 1.0 eq.) werden in 10 mL abs. DCM vorgelegt und mit 40 μL Essigsäure versetzt. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und eine Lösung, bestehend aus 2.23 g TBAF (7.1 mmol, 1.0 eq.) und 400 μL Essigsäure (7.1 mmol, 1.0 eq.) in 10 mL abs. DCM, langsam zugetropft. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktionsmischung 3.5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe 1 M kalter HCl beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird noch einmal mit DCM extrahiert und beide organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE:Et₂O 3:1 \rightarrow 1:1 \rightarrow 1:3) gereinigt. Es werden 1.25 g (7.1 mmol, 99 %) entschütztes Alkin **174a** als gelbe Flüssigkeit erhalten.

Synthese von 1-(Benzyloxy)but-3-in-2-yl-4-methylbenzenesulfonat (175a)



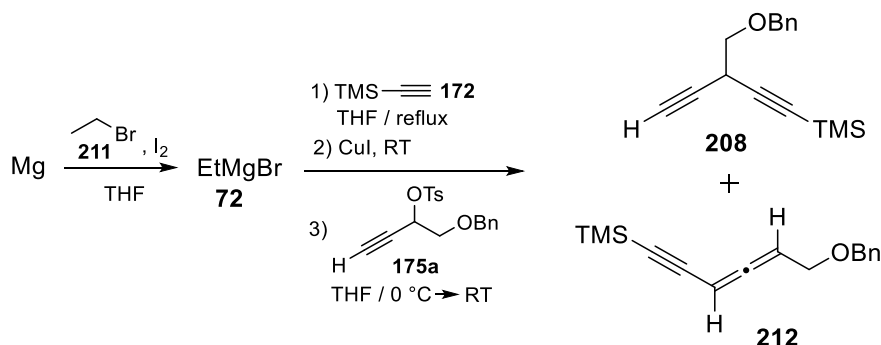
Zu einer Lösung aus 1.25 g 1-(Benzyloxy)but-3-in-2-ol (**174a**) (7.1 mmol, 1.0 eq.) in 6 mL abs. DCM wird bei 0 °C eine Lösung aus 1.61 g Tosylchlorid (8.5 mmol, 1.2 eq.) in 6 mL abs. DCM sowie eine Lösung aus 603 mg DMAP (5.0 mmol, 0.7 eq.) in 3 mL abs. DCM gegeben. Zusätzlich wird 1 mL NEt₃ (7.2 mmol, 1.0 eq.) bei 0 °C zugetropft und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktionsmischung weitere 60 Minuten bei RT gerührt. Durch Zugabe von dest. H₂O wird die Reaktion beendet und mit Diethylether versetzt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase nacheinander mit 1 M HCl, ges. NaHCO₃-Lösung sowie ges. NaCl-Lösung gewaschen. Alle wässrigen Phasen werden wiederum einmal mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE:Et₂O 5:1 → 3:1 → 1:1) gereinigt. Es werden 1.70 g (5.2 mmol, 73 %) Tosylat **175a** als gelbe Flüssigkeit erhalten.

R_f-Wert: 0.33 (PE:Et₂O 2:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-11); 7.25-7.37 (m, 7H, H-7, H-8, H-9, H-12); 5.23 (ddd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 4.5 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-3); 4.53 (s, 2H, H-5); 3.72 (dd, *J* = 11.1 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-4_α); 3.68 (dd, *J* = 11.1 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H, H-4_β); 2.47 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-1); 2.42 (s, 3H, H-14).

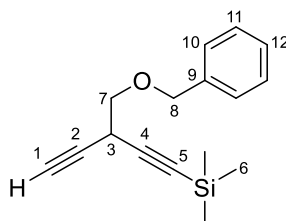
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 144.87 (C-10); 137.24 (C-6); 133.62 (C-13); 129.61 (C-12); 128.40 (C-11); 128.14 (C-8); 127.84 (C-9); 127.68 (C-7); 77.07 (C-2); 73.38 (C-5); 71.14 (C-4); 70.73 (C-3); 69.66 (C-1); 21.66 (C-14).

Synthese von (3-((Benzyloxy)methyl)penta-1,4-dien-1-yl)trimethylsilan (208)



163 mg Mg-Späne (6.67 mmol, 1.3 eq.) werden mit 3 mL abs. THF überschichtet. Ein Iod-Kristall wird zugegeben und 500 μ L Ethylbromid (**211**) (6.67 mmol, 1.3 eq.) in 3 mL abs. THF langsam zugetropft. Die Temperatur wird mit einem Wasserbad zwischen 15 °C und 20 °C gehalten. Die Grignard-Lösung wird 15 Minuten gerührt, ehe eine Lösung aus 1 mL TMS-acetylen (**172**) (7.18 mmol, 1.4 eq.) in 3 mL abs. THF über 15 Minuten zugetropft wird. Die Reaktionsmischung wird zum Rückfluss erhitzt und 1 h gerührt. Danach wird auf RT abgekühlt und 62 mg (0.3 mmol, 6 mol-%) CuI zugeführt. Die Reaktionslösung wird auf 0 °C gekühlt und eine Lösung aus 1.69 g Tosylat **175a** (5.13 mmol, 1.0 eq.) in 2.5 mL abs. THF zugetropft. Das Eisbad wird entfernt und 1.5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird mit ges. NH_4Cl -Lösung hydrolysiert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Pentan:Et₂O 70:1 \rightarrow 30:1) gereinigt. Es werden 757 mg (2.95 mmol, 58 %) Pentadiin **208** und 177.4 mg (0.7 mmol, 14 %) Allenin **212** als Mischfraktionen als gelbe Flüssigkeit erhalten.

R_f-Wert: 0.44 (Pentan:Et₂O 30:1)

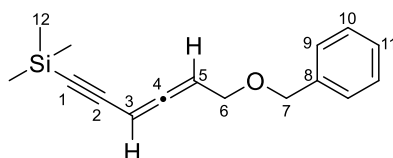


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.28-7.39 (m, 5H, H-10, H-11, H-12); 4.65 (s, 2H, H-8); 3.65-3.72 (m, 3H, H-3, H-7); 2.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-1); 0.17 (s, 9H, H-6).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 137.61 (C-9); 128.53 (C-11); 128.07 (C-12); 127.57 (C-10); 91.73 (C-5); 86.84 (C-4); 80.24 (C-2); 73.16 (C-8); 74.45 (C-7); 70.22 (C-1); 25.39 (C-3); -0.27 (C-6).

(6-(Benzyloxy)hexa-3,4-dien-1-in-1-yl)trimethylsilan (**212**)

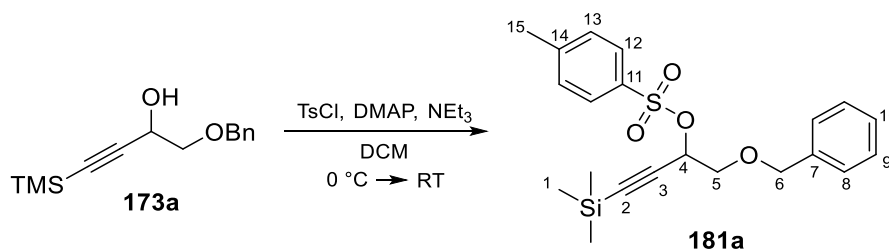
R_f-Wert: 0.43 (Pentan:Et₂O 30:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.26-7.36 (m, 5H, H-9, H-10, H-11); 5.50-5.58 (m, 2H, H-3, H-5); 4.55 (s, 2H, H-7); 4.11 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 2H, H-6); 0.19 (s, 9H, H-12).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 213.21 (C-4); 137.82 (C-8); 129.16 (C-10); 128.29 (C-11); 127.68 (C-9); 100.54 (C-2); 97.07 (C-1); 90.34 (C-5); 77.50 (C-3); 72.22 (C-7); 66.91 (C-6); -0.18 (C-12).

Synthese von 1-(Benzyloxy)-4-(trimethylsilyl)but-3-in-2-yl-4-methylbenzolsulfonat (**181a**)



Zu einer Lösung aus 8.45 g 1-(Benzyloxy)-4-(trimethylsilyl)but-3-in-2-ol (**173a**) (34.0 mmol, 1.0 eq.) in 31 mL abs. DCM wird bei 0 °C eine Lösung aus 7.78 g Tosylchlorid (40.8 mmol, 1.2 eq.) in 31 mL abs. DCM sowie eine Lösung aus 2.9 g DMAP (23.8 mmol, 0.7 eq.) in 15 mL abs. DCM gegeben. Zusätzlich werden 9.4 mL NEt₃ (68.0 mmol, 2.0 eq.) bei 0 °C zugetropft und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktionsmischung weitere 60 Minuten bei RT gerührt. Durch Zugabe von dest. H₂O wird die Reaktion beendet und mit Diethylether versetzt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase nacheinander mit 1 M HCl, ges. NaHCO₃-Lösung sowie ges. NaCl-Lösung gewaschen. Alle wässrigen Phasen werden wiederum einmal mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 13.1 g (32.4 mmol, 95 %) Tosylat **181a** als gelber Feststoff erhalten, welcher ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

R_f-Wert: 0.39 (Pentan:Et₂O 3:1)

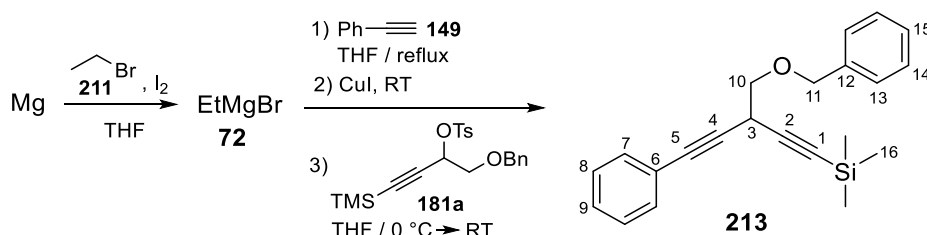
Schmelzpunkt: 46 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-12); 7.27-7.35 (m, 7H, H-8, H-9, H-10, H-13); 5.26 (dd, $J = 4.4$ Hz, $J = 6.8$ Hz 1H, H-4); 4.56 (s, 2H, H-6); 3.71 (dd, $J = 11.3$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H, H-5_a); 3.67 (dd, $J = 11.3$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-5_b); 2.42 (s, 3H, H-15); 0.05 (s, 9H, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 144.61 (C-11); 137.44 (C-7); 134.07 (C-14); 129.55 (C-13); 128.38 (C-12); 128.20 (C-9); 127.77 (C-10); 127.62 (C-8); 97.24 (C-3); 94.67 (C-2); 73.25 (C-6); 71.31 (C-5); 70.75 (C-4); 21.64 (C-15); -0.61 (C-1).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₂₆ O ₄ SSi [M+K] ⁺	441.0953	441.0951

Synthese von (3-((Benzyloxy)methyl)-5-phenylpenta-1,4-diin-1-yl)trimethylsilan (213)



195 mg Mg-Späne (8.0 mmol, 1.3 eq.) werden mit 4 mL abs. THF überschichtet. Ein Iod-Kristall wird zugegeben und 600 µL Ethylbromid (**211**) (8.0 mmol, 1.3 eq.) in 4 mL abs. THF langsam zugetropft. Die Temperatur wird mit einem Wasserbad zwischen 15 °C und 20 °C gehalten. Die Grignard-Lösung wird 15 Minuten gerührt, ehe eine Lösung aus 950 µL Phenylacetylen (**149**) (8.6 mmol, 1.4 eq.) in 4 mL abs. THF über 15 Minuten zugetropft wird. Die Reaktionsmischung wird zum Rückfluss erhitzt und 1 h gerührt. Danach wird auf RT abgekühlt und 116 mg (0.6 mmol, 0.1 eq.) CuI zugeführt. Die Reaktionslösung wird auf 0 °C gekühlt und eine Lösung aus 2.47 g Tosylat **181a** (6.14 mmol, 1.0 eq.) in 3.5 mL abs. THF zugetropft. Das Eisbad wird entfernt und 1.5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird mit ges. NH₄Cl-Lösung hydrolysiert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Pentan:Et₂O 25:1 → 10:1 → 0:1) gereinigt. Es werden 1.94 g (5.83 mmol, 95 %) Pentadiin **213** als orangene Flüssigkeit erhalten.

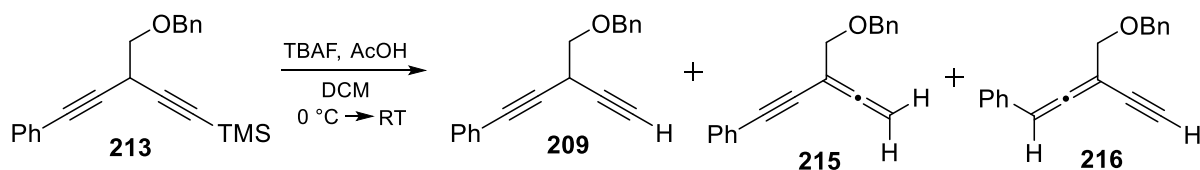
R_f-Wert: 0.55 (Pentan:Et₂O 3:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.28-7.46 (m, 10H, H-7, H-8, H-9, H-13, H-14, H-15); 4.69 (s, 2H, H-11); 3.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-3); 3.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-10); 0.19 (s, 9H, H-16).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 137.95 (C-12); 131.80 (C-14); 128.39 (C-13); 128.29 (C-15); 128.15 (C-8); 127.69 (C-9); 127.65 (C-7); 122.96 (C-6); 101.35 (C1); 86.62 (C-4); 85.15 (C-2); 81.98 (C-5); 73.20 (C-11); 72.30 (C-10); 26.54 (C-3); -0.08 (C-16).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₂₂ H ₂₄ OSi [M+H] ⁺	333.1669	333.1686

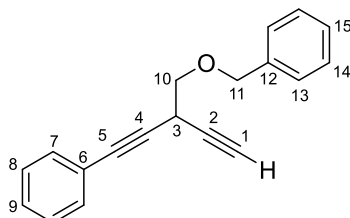
Synthese von (3-((Benzyloxy)methyl)penta-1,4-diin-1-yl)benzol (**209**)



1.94 g des geschützten Alkins **213** (5.83 mmol, 1.0 eq.) werden in 9 mL abs. DCM vorgelegt und mit 30 μ L Essigsäure versetzt. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und eine Lösung, bestehend aus 1.84 g TBAF (5.83 mmol, 1.0 eq.) und 334 μ L Essigsäure (5.83 mmol, 1.0 eq.) in 7 mL abs. DCM, langsam zugetropft. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktionsmischung 4 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe 1 M kalter HCl beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird noch dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE:Et₂O 70:1 \rightarrow 10:1) gereinigt. Es werden 398.6 mg (1.53 mmol, 26 %) entschütztes Alkin **209**, 39.9 mg (0.15 mmol, 3 %) Allenin **215** und 27.9 mg (0.11 mmol, 2 %) Allenin **216** als Mischfraktion als rote Flüssigkeit erhalten.

Basierend auf 662.9 mg (2.0 mmol) zurückgewonnenem Pentadiin-Edukt **213** beträgt die Ausbeute des Pentadiin-Produkts **209** 40 %.

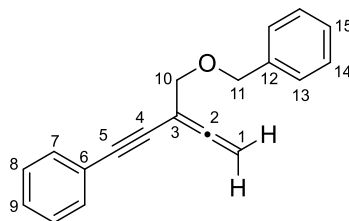
R_F-Wert: 0.38 (Pentan:Et₂O 3:1)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.27-7.47 (m, 10H, H-7, H-8, H-9, H-13, H-14, H-15); 4.69 (s, 2H, H-11); 3.90 (dt, $J = 6.6$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-3); 3.76 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-10); 2.27 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-1).

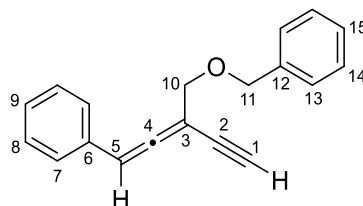
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 137.77 (C-12); 131.82 (C-14); 128.47 (C-13); 128.31 (C-15); 128.22 (C-8); 127.81 (C-9); 127.76 (C-7); 122.73 (C-6); 84.60 (C-4); 82.24 (C-2); 80.04 (C-5); 73.34 (C-11); 72.08 (C-10); 70.24 (C-1); 25.43 (C-3).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₁₆ O [M+H] ⁺	261.1274	261.1279

(3-((Benzyloxy)methyl)penta-3,4-dien-1-in-1-yl)benzol (215)R_f-Wert: 0.38 (Pentan:Et₂O 3:1)

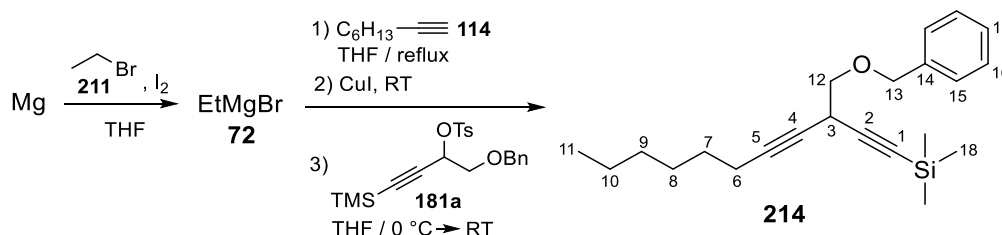
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.27-7.47 (m, 10H, H-7, H-8, H-9, H-13, H-14, H-15); 5.15 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H, H-1); 4.64 (s, 2H, H-11); 4.19 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H, H-10).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 214.04 (C-2); 137.89 (C-12); 131.50 (C-7); 128.80 (C-14); 128.37 (C-8); 128.22 (C-13); 127.93 (C-9); 127.70 (C-15); 123.17 (C-6); 92.36 (C-3); 88.29 (C-5); 82.45 (C-4); 78.14 (C-1); 71.87 (C-11); 70.50 (C-10).

(3-((Benzyloxy)methyl)penta-1,2-dien-4-in-1-yl)benzol (216)R_f-Wert: 0.38 (Pentan:Et₂O 3:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.27-7.47 (m, 10H, H-7, H-8, H-9, H-13, H-14, H-15); 6.51 (dt, *J* = 2.2 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-5); 4.62 (s, 2H, H-11); 4.21 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, H-10); 3.04 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-1).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 212.32 (C-4); 137.67 (C-12); 132.35 (C-6); 128.80 (C-8); 128.38 (C-14); 128.23 (C-9); 127.92 (C-7); 127.74 (C-15); 127.49 (C-13); 97.74 (C-5); 91.36 (C-3); 80.17 (C-2); 72.01 (C-1); 71.87 (C-11); 70.49 (C-10).

Synthese von (3-((Benzyloxy)methyl)undeca-1,4-dien-1-yl)trimethylsilan (214)

318.8 mg Mg-Späne (13.2 mmol, 1.3 eq.) werden mit 6.5 mL abs. THF überschichtet. Ein Iod-Kristall wird zugegeben und 975 μ L Ethylbromid (**211**) (13.0 mmol, 1.3 eq.) in 6.5 mL abs. THF langsam zugetropft. Die Temperatur wird mit einem Wasserbad zwischen 15 °C und 20 °C gehalten. Die Grignard-Lösung wird 15 Minuten gerührt, ehe eine Lösung aus 2.1 mL 1-Octin (**114**) (14.0 mmol, 1.4 eq.) in 6.5 mL abs. THF über 15 Minuten zugetropft wird. Die Reaktionsmischung wird zum Rückfluss erhitzt und 1 h gerührt. Danach wird auf RT abgekühlt und 194 mg (1.1 mmol, 0.1 eq.) CuI zugeführt. Die Reaktionslösung wird auf 0 °C gekühlt und eine Lösung aus 4.07 g Tosylat **181a** (10.0 mmol, 1.0 eq.) in 6 mL abs. THF zugetropft. Das Eisbad wird entfernt und 1.5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird mit ges. NH₄Cl-Lösung hydrolysiert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Pentan:Et₂O 25:1 \rightarrow 10:1) gereinigt. Es werden 3.21 g (9.43 mmol, 94 %) Pentadiin **214** als gelbe Flüssigkeit erhalten.

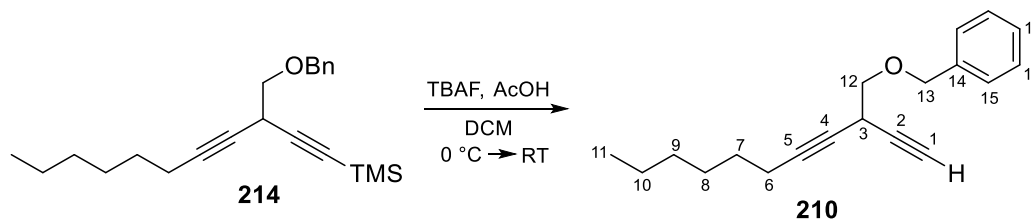
R_f-Wert: 0.63 (Pentan:Et₂O 4:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.28-7.39 (m, 5H, H-15, H-16, H-17); 4.64 (s, 2H, H-13); 3.65-3.70 (m, 1H, H-3); 3.62 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, H-12 _{α}); 3.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-12 _{β}); 2.18 (dt, $J = 7.1$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 2H, H-6); 1.50 (tt, $J = 7.5$ Hz, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-7); 1.36-1.40 (m, 2H, H-8); 1.26-1.31 (m, 4H, H-9, H-10); 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-11); 0.17 (s, 9H, H-16).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 138.06 (C-14); 128.33 (C-16); 127.61 (C-17); 127.59 (C-15); 102.46 (C-1); 85.87 (C-2); 82.51 (C-4); 75.48 (C-5); 73.10 (C-13); 72.62 (C-12); 31.31 (C-9); 28.57 (C-7); 28.48 (C-8); 25.90 (C-3); 22.53 (C-10); 18.80 (C-6); 14.03 (C-11); -0.07 (C-18).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₂₂ H ₃₂ OSi [M+H] ⁺	341.2295	341.2303

Synthese von (((2-Ethynyldec-3-in-1-yl)oxy)methyl)benzol (**210**)



3.21 g des geschützten Alkins **214** (9.43 mmol, 1.0 eq.) werden in 15 mL abs. DCM vorgelegt und mit 50 μ L Essigsäure versetzt. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und eine Lösung, bestehend aus 3.25 g TBAF (10.3 mmol, 1.1 eq.) und 595 μ L Essigsäure (10.4 mmol, 1.1 eq.) in 13 mL abs. DCM, langsam zugetropft. Das Eisbad wird entfernt

und die Reaktionsmischung 5.5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe 1 M kalter HCl beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird noch dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE:Et₂O 70:1 → 10:1) gereinigt. Es werden 1.17 g (4.36 mmol, 46 %) entschütztes Alkin **210** als gelbe Flüssigkeit erhalten.

Basierend auf 946.7 mg (2.78 mmol) zurückgewonnenem Pentadiin-Edukt **214** beträgt die Ausbeute des Pentadiin-Produkts **210** 66 %.

R_f-Wert: 0.42 (Pentan:Et₂O 3:1)

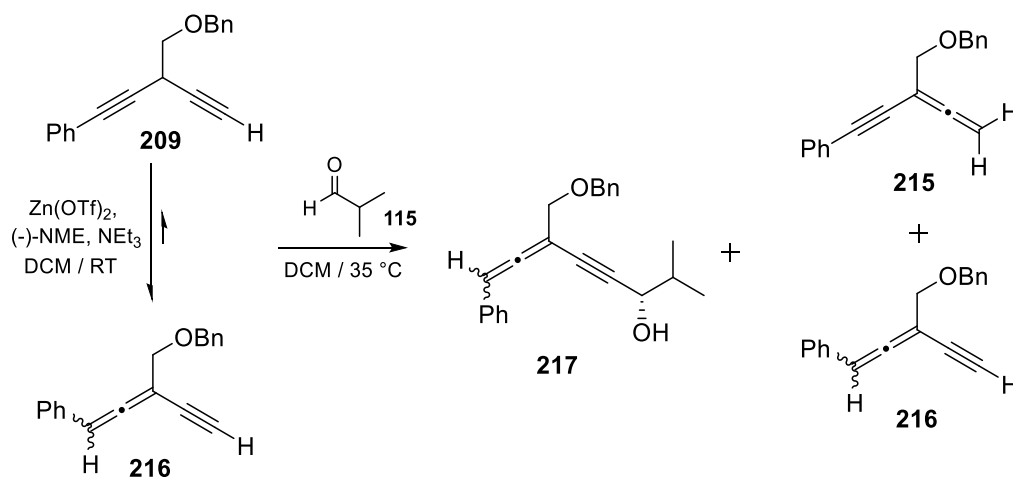
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.27-7.39 (m, 5H, H-15, H-16, H-17); 4.64 (s, 2H, H-13); 3.62-3.65 (m, 3H, H-3, H-12); 2.20 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-1); 2.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-6); 1.50 (tt, *J* = 7.5 Hz, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-7); 1.35-1.40 (m, 2H, H-8); 1.24-1.31 (m, 4H, H-9, H-10); 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-11);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 137.82 (C-14); 128.37 (C-16); 127.69 (C-17); 127.67 (C-15); 82.77 (C-2); 80.91 (C-4); 74.99 (C-5); 73.19 (C-13); 72.37 (C-12); 69.60 (C-1); 31.28 (C-9); 28.54 (C-7); 28.49 (C-8); 24.73 (C-3); 22.49 (C-10); 18.70 (C-6); 14.00 (C-11).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₂₄ O [M+H] ⁺	269.1900	269.1902

6.3.9 Herstellung von Propargyalkoholen unter Carreira Bedingungen am Beispiel von (3-((Benzyloxy)methyl)penta-1,4-dien-1-yl)benzol (**209**) mit (-)-NME **96**

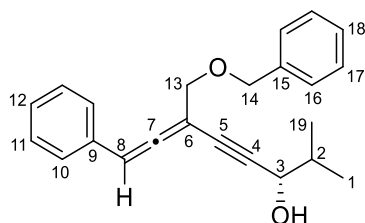
Synthese von (3*S*)-6-((Benzyloxy)methyl)-2-methyl-8-phenylocta-6,7-dien-4-in-3-ol (**217**)



Gemäß **AAV1** werden 329.2 mg Zinktriflat (0.91 mmol, 3.0 eq.), 160.8 mg (-)-NME (0.90 mmol, 3.0 eq.) und 83 μ L Triethylamin (0.6 mmol, 2.0 eq.) in 2.5 mL abs. DCM gelöst und mit 91.9 mg Pentadiin **209** (Reinheit 80 %, 0.30 mmol, 1.0 eq.) in 2.5 mL abs. DCM versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei RT gerührt, ehe auf 35 °C erwärmt wird. Danach werden 28 μ L Isobutyraldehyd (**115**) (0.3 mmol, 1.0 eq.) in 2 mL abs. DCM über 3.5 h zugetropft und weiterhin noch 30 Minuten bei RT nachgerührt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Pentan:Et₂O 10:1 \rightarrow 3:1) gereinigt und 27.4 mg (0.08 mmol, 27 %) Alleninol **217** sowie 26 mg (0.1 mmol, 33 %) Allenin **215** und 12.2 mg (0.05 mmol, 16 %) Allenin **216** als rote Flüssigkeiten erhalten.

Basierend auf 12.2 mg (0.05 mmol) nicht umgesetztem Allen **216** beträgt die Ausbeute des Produkts **217** 32 %.

R_f-Wert: 0.25 (PE:Et₂O 3:1)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.24-7.36 (m, 10H, H-10, H-11, H-12, H-16, H-17, H-18); 6.48 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-8); 4.60 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, H-14); 4.31 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-3); 4.20 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H, H-13); 2.01 (bs, 1H, OH); 1.92 (dsept, $J = 6.6$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-2); 1.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H1); 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-19).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 211.76 (C-7); 137.72 (C-15); 132.61 (C-9); 128.77 (C-11); 128.35 (C-17); 127.88 (C-10); 127.78 (C-12); 127.71 (C-18); 127.44 (C-16); 97.39 (C-8); 92.12 (C-6); 91.82 (C-5); 78.44 (C-4); 71.95 (C-14); 70.77 (C-13); 68.39 (C-3); 34.55 (C-2); 18.11 (C-1); 17.62 (C-19).

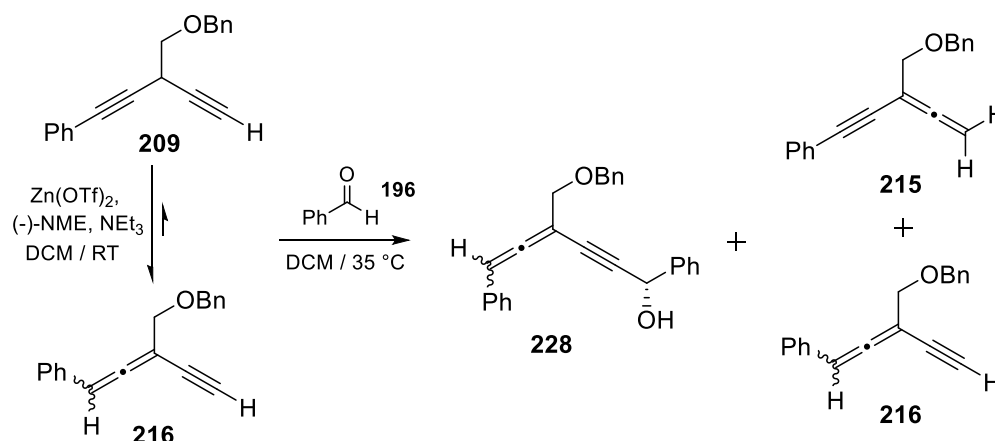
HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₂₄ O ₂ [M-H] ⁻	331.1704	331.1706

Enantiomerenanalytik: chirale HPLC (Chiralcel OD-H), n-Hexan:2-Propanol 99:1
F = 0.5 mL/min, T = 26 °C, λ = 254 nm

DS1 t_R (Enantiomer 1) = 49.4 min, t_R (Enantiomer 2) = 54.1 min

DS2 t_R (Enantiomer 1) = 59.7 min, t_R (Enantiomer 2) = 81.2 min
er = 80:20

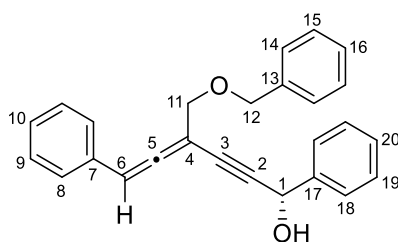
Synthese von (1S)-4-((Benzyloxy)methyl)-1,6-diphenylhexa-4,5-dien-2-in-1-ol (**228**)



Nach **AAV1** werden 328.6 mg Zinktriflat (0.90 mmol, 3.0 eq.), 164.2 mg (-)-NME (0.92 mmol, 3.1 eq.) und 83 μ L Triethylamin (0.6 mmol, 2.0 eq.) in 2.5 mL abs. DCM gelöst und mit 94.7 mg Pentadiin **209** (Reinheit 80 %, 0.31 mmol, 1.0 eq.) in 2.5 mL abs. DCM versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei RT gerührt, ehe auf 35 °C erwärmt wird. Danach werden 30 μ L Benzaldehyd (**196**) (0.3 mmol, 1.0 eq.) in 2 mL abs. DCM über 3.5 h zugetropft und weiterhin noch 60 Minuten bei RT nachgerührt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Pentan:Et₂O 10:1 \rightarrow 3:1) gereinigt und 29.7 mg (0.08 mmol, 27 %) Alleninol **228** sowie 11.6 mg (0.05 mmol, 16 %) Allenin **215** und 17.5 mg (0.07 mmol, 23 %) Allenin **216** als rote Flüssigkeiten erhalten.

Basierend auf 17.5 mg (0.07 mmol) nicht umgesetztem Allen **216** beträgt die Ausbeute des Produkts **228** 35 %.

R_f-Wert: 0.15 (PE:Et₂O 3:1)



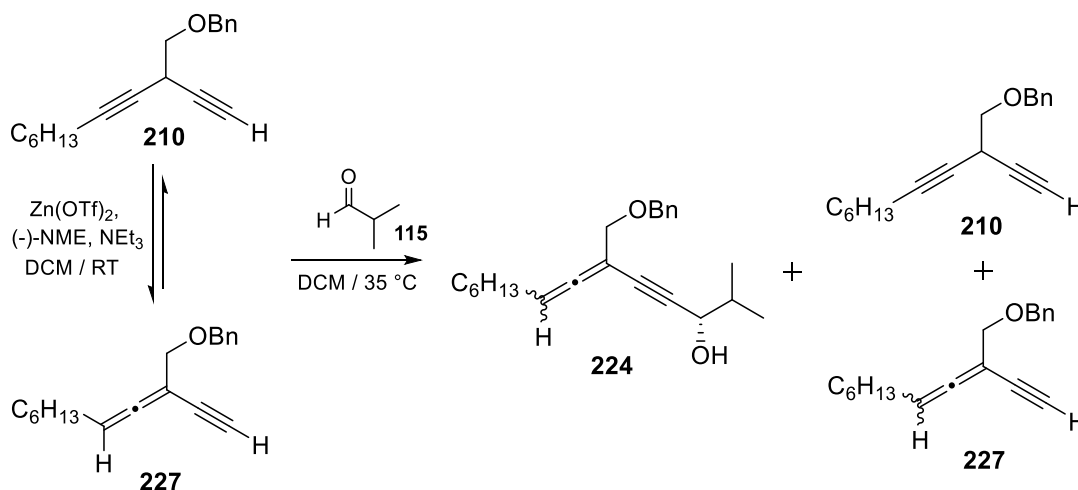
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.58 (dd, $J = 6.5$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 2H, H-8); 7.28-7.40 (m, 13H, H-9, H-10, H-14, H-15, H-16, H-18, H-19, H-20); 6.52 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-6); 5.62 (s, 1H, H-1); 4.62 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H, H-12); 4.24 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H, H-11); 2.50 (bs, 1H, OH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 211.87 (C-5); 140.35 (C-17); 137.66 (C-13); 132.43 (C-7); 128.78 (C-9); 128.60 (C-19); 128.53 (C-8); 128.37 (C-15); 127.89 (C-14); 127.72 (C-16); 127.48 (C-20); 126.95 (C-10); 126.72 (C-18); 97.59 (C-6); 91.78 (C-4); 91.71 (C-3); 79.60 (C-2); 71.98 (C-12); 70.67 (C-11); 65.07 (C-1).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₂₆ H ₂₂ O ₂ [M-H] ⁻	365.1547	365.1545
Enantiomerenanalytik:	chirale HPLC (Chiralcel OD-H), n-Hexan:2-Propanol 98:2 F = 1.0 mL/min, T = 26 °C, λ = 254 nm	
DS1	t _R (Enantiomer 1) = 46.9 min, t _R (Enantiomer 2) = 64.4 min	
DS2	t _R (Enantiomer 1) = 60.0 min, t _R (Enantiomer 2) = 74.7 min er = 81:19	

6.3.10 Herstellung von Propargylalkoholen unter Carreira Bedingungen am Beispiel von (((2-Ethynyldec-3-in-1-yl)oxy)methyl)benzol **210** mit (-)-NME **96**

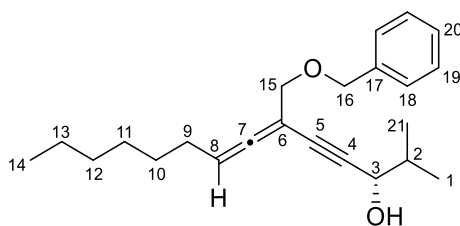
Synthese von (3S)-6-((Benzyloxy)methyl)-2-methyltetradeca-6,7-dien-4-in-3-ol (**224**)



Gemäß **AAV1** werden 327.2 mg Zinktriflat (0.90 mmol, 3.0 eq.), 164.6 mg (-)-NME (0.92 mmol, 3.0 eq.) und 83 µL Triethylamin (0.6 mmol, 2.0 eq.) in 2.5 mL abs. DCM gelöst und mit 88.3 mg Pentadiin **210** (0.33 mmol, 1.1 eq.) in 2.5 mL abs. DCM versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1.5 h bei RT gerührt, ehe auf 35 °C erwärmt wird. Danach werden 28 µL Isobutyraldehyd (**115**) (0.3 mmol, 1.0 eq.) in 2 mL abs. DCM über 3.5 h zugetropft und weiterhin noch 45 Minuten bei RT nachgerührt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Pentan:Et₂O 3:1) gereinigt und 83.3 mg (0.24 mmol, 73 %) Alleninol **224** als gelbe Flüssigkeit erhalten.

Basierend auf 3.8 mg (0.02 mmol) zurückgewonnenem Allenin **227** sowie 1.9 mg (0.01 mmol) zurückgewonnenem Pentadiin **210** beträgt die Ausbeute des Produkts **224** 77 %.

R_f-Wert: 0.22 (PE:Et₂O 3:1)



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 7.27-7.37 (m, 5H, H-18, H-19, H-20); 5.45 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-8); 4.56 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H, H-16); 4.29 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H H-3); 4.06 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H, H-15); 2.08 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-9); 2.00 (bs, 1H, OH); 1.90 (dsept, $J = 6.9$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-2); 1.43 (quint, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-10); 1.31-1.36 (m, 2H, H-11); 1.24-1.30 (m, 4H, H-12, H-13); 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-1); 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-21); 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-14).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 209.64 (C-7); 137.99 (C-17); 128.33 (C-19); 127.84 (C-18); 127.63 (C-20); 94.05 (C-8); 90.75 (C-6); 87.46 (C-5); 79.93 (C-4); 71.57 (C-16); 71.19 (C-15); 68.41 (C-3); 34.60 (C-2); 31.59 (C-12); 28.77 (C-10); 28.65 (C-11); 28.40 (C-9); 22.59 (C-13); 18.10 (C-1); 17.57 (C-21); 14.07 (C-14).

HRMS	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_2$ [M-H] ⁻	339.2330	339.2322

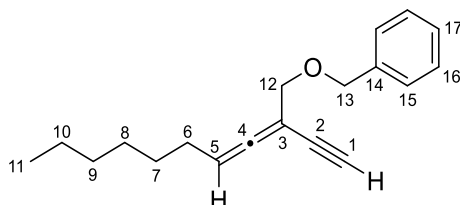
Enantiomerenanalytik: chirale HPLC (Chiralcel OD-H), n-Hexan:2-Propanol 99:1
F = 1.0 mL/min, T = 26 °C, $\lambda = 254$ nm

DS1 t_R (Enantiomer 1) = 17.8 min, t_R (Enantiomer 2) = 19.9 min

DS2 t_R (Enantiomer 1) = 30.6 min, t_R (Enantiomer 2) = 33.5 min
er = 82.5:17.5

(((2-Ethynyldeca-2,3-dien-1-yl)oxy)methyl)benzol (227)

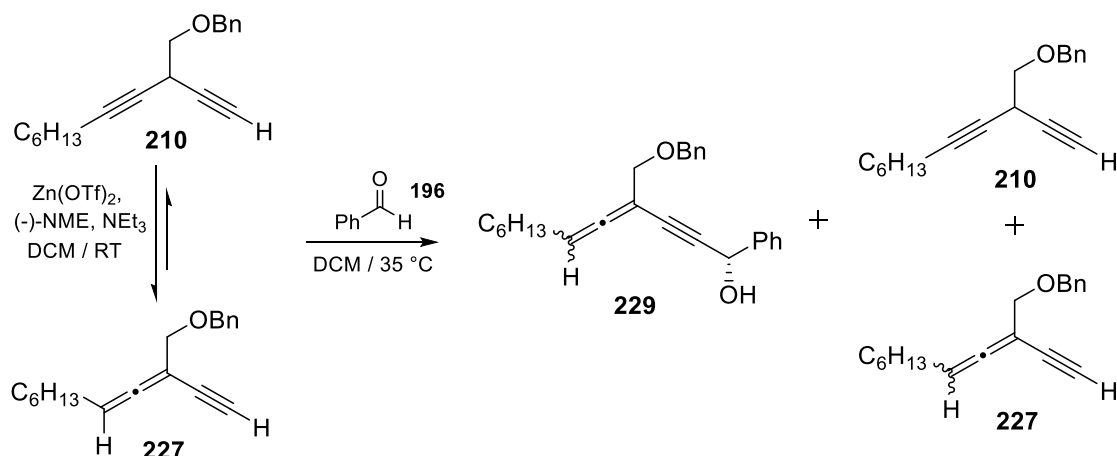
R_f -Wert: 0.54 (Pentan:Et₂O 3:1)



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 7.28-7.39 (m, 5H, H-15, H-16, H-17); 5.48 (dt, $J = 6.9$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H, H-5); 4.58 (s, 2H, H-13); 4.08 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H, H-12); 2.96 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, H-1); 2.09 (dt, $J = 7.7$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 2H, H-6); 1.43 (quint, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-7); 1.31-1.36 (m, 2H, H-8); 1.24-1.30 (m, 4H, H-9, H-10); 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-11).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 210.22 (C-4); 137.93 (C-14); 128.38 (C-16); 127.86 (C-15); 127.65 (C-17); 94.48 (C-5); 87.03 (C-3); 78.89 (C-1); 78.35 (C-2); 71.61 (C-13); 70.87 (C-12); 31.58 (C-9); 28.74 (C-7); 28.67 (C-8); 28.32 (C-6); 22.60 (C-10); 14.06 (C-11).

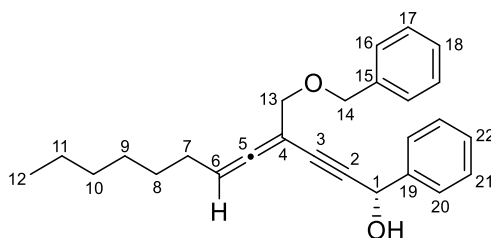
Synthese von (1S)-4-((Benzyloxy)methyl)-1-phenyldodeca-4,5-dien-2-in-1-ol (**229**)



Nach **AAV1** werden 327.9 mg Zinktriflat (0.90 mmol, 3.0 eq.), 164.9 mg (-)-NME (0.90 mmol, 3.0 eq.) und 83 μL Triethylamin (0.6 mmol, 2.0 eq.) in 2.5 mL abs. DCM gelöst und mit 81 mg Pentadiin **210** (0.30 mmol, 1.0 eq.) in 2.5 mL abs. DCM versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei RT gerührt, ehe auf $35\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt wird. Danach werden 30 μL Benzaldehyd (**196**) (0.3 mmol, 1.0 eq.) in 2 mL abs. DCM über 3.5 h zugetropft und weiterhin noch 90 Minuten bei RT nachgerührt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Pentan: Et_2O 10:1 \rightarrow 3:1 \rightarrow 1:1) gereinigt und 36.6 mg (0.1 mmol, 33 %) Alleninol **229** als gelbe Flüssigkeit erhalten.

Basierend auf 40.6 mg (0.15 mmol) zurückgewonnenem Allenin **227** sowie 12.2 mg (0.04 mmol) zurückgewonnenem Pentadiin **210** beträgt die Ausbeute des Produkts **229** 93 %.

R_f-Wert: 0.22 (PE: Et_2O 3:1)



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 7.56 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 2H, H-21); 7.28-7.39 (m, 8H, H-16, H-17, H-18, H-20, H-22); 5.60 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, H-1); 5.48 (dt, $J = 7.1$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-6); 4.57 (s, 2H, H-14); 4.10 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H, H-13); 2.21 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, OH); 2.09 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-7); 1.44 (quint, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-8); 1.32-1.37 (m, 2H, H-9); 1.26-1.31 (m, 4H, H-10, H-11); 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-12).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 209.78 (C-5); 140.58 (C-19); 138.00 (C-15); 128.56 (C-21); 128.34 (C-17); 128.30 (C-22); 127.83 (C-16); 127.62 (C-18); 126.76 (C-20); 94.29 (C-6); 90.40 (C-4); 87.42 (C-3); 81.22 (C-2); 71.63 (C-14); 71.10 (C-13); 65.16 (C-1); 31.59 (C-10); 28.78 (C-8); 28.68 (C-9); 28.39 (C-7); 22.60 (C-11); 14.08 (C-12).

HRMS	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_2$ [M-H] ⁻	373.2172	373.2187

Enantiomerenanalytik: chirale HPLC (Chiralcel OD-H), n-Hexan:2-Propanol 98:2
F = 1.0 mL/min, T = 26 °C, $\lambda = 254$ nm

DS1 t_R (Enantiomer 1) = 17.4 min, t_R (Enantiomer 2) = 23.7 min

DS2 t_R (Enantiomer 1) = 23.7 min, t_R (Enantiomer 2) = 29.0 min

er = 68:32

7 Literaturverzeichnis

- [1] N. Krause, A. S. K. Hashmi, *Modern Allene Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim **2004**.
- [2] W. D. Celmer, A. Solomons, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1870–1871.
- [3] F. Bohlmann, H. Gleinig, P. Herbst, *Chem. Ber.* **1960**, *94*, 948–957.
- [4] Y. Zhang, Y. Wu, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4744–4752.
- [5] A. R. Van Horn, G. Garay, J. A. Edwards, *United States Patent 4178457*, Syntex **1979**.
- [6] P. Crabbé, H. Carpio, *J.C.S. Chem. Comm.* **1972**, 904–905.
- [7] P. W. Collins, S. W. Djuric, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1533–1564.
- [8] J. Shin, Y. Seo, K. W. Cho, J. R. Rho, V. J. Paul, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8711–8720.
- [9] F. Lindner, F. Hahn, S. Friedrich, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14091–14101.
- [10] K. Gerth, P. Washausen, G. Hofle, H. Irschik, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 71–75.
- [11] D. E. Frantz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11245–11246.
- [12] C. Glaser, *Ann. Chem. Pharm.* **1869**, *154*, 137–171.
- [13] C. Glaser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 422–424.
- [14] G. Eglinton, A. R. Galbraith, *Chem. Ind.* **1956**, 737.
- [15] G. Eglinton, A. R. Galbraith, *J. Chem. Soc.* **1959**, 889–896.
- [16] W. Chodkiewicz, *Ann. Chim. (Paris)* **1957**, *2*, 819.
- [17] A. Sevin, W. Chodkiewicz, P. Cadiot, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, 913–917.
- [18] A. S. Hay, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3320–3321.
- [19] W. J. Gensler, A. P. Mahadevan, J. Casella, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 163–167.
- [20] W. J. Gensler, J. Casella, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *80*, 1376–1380.
- [21] H. H. Schlubach, V. Wolf, *Liebigs. Ann. Chem.* **1950**, *568*, 141–159.
- [22] E. R. H. Jones, L. Skatteböl, M. C. Whiting, *J. Chem. Soc.* **1956**, *930*, 4765–4768.
- [23] F. Straus, L. Kollek, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1926**, 1664–1681.
- [24] H. Taniguchi, I. M. Mathai, S. I. Miller, *Tetrahedron* **1966**, *22*, 867–878.
- [25] F. Sondheimer, D. A. Ben-Efraim, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 2823–2835.

- [26] Y. Gaoni, C. C. Leznoff, F. Sondheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4940–4945.
- [27] H. D. Verkruisje, M. Hasselaar, *Synthesis* **1979**, 292–293.
- [28] L. Radom, W. A. Lathan, W. J. Hehre, J. A. Pople, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5339–5342.
- [29] R. Kakkar, R. Garg, P. Chadha, *J. Mol. Struct. Theochem* **2002**, *617*, 141–147.
- [30] R. Kakkar, *Int. J. Quantum Chem.* **2003**, *94*, 93–104.
- [31] C. Tedeschi, C. Saccavini, L. Maurette, M. Soleilhavoup, R. Chauvin, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *670*, 151–169.
- [32] T. Jeffery, S. Gueugnot, G. Linstumelle, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5757–5760.
- [33] L. T. Scott, G. J. DeCicco, J. L. Hyun, G. Reinhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7760–7761.
- [34] L. T. Scott, G. J. DeCicco, J. L. Hyun, G. Reinhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6546–6555.
- [35] Y. Kuwatani, I. Ueda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1892–1893.
- [36] M. Yoshimatsu, M. Kawahigashi, H. Shimizu, T. Kataoka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 583–584.
- [37] S. Padmanabhan, K. M. Nicholas, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2239–2242.
- [38] K. M. Nicholas, R. Pettit, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *37*, 3475–3478.
- [39] K. M. Nicholas, R. Pettit, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *44*, 21–24.
- [40] R. A. Raphael, F. Sondheimer, *Nature* **1950**, *165*, 235–236.
- [41] H. Lindlar, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 446–450.
- [42] H. Lindlar, R. Dubuis, *Org. Synth.* **1966**, *46*, 89.
- [43] W. J. Gensler, G. R. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4601–4604.
- [44] S. Reber, *Dissertation, ETH Zürich* **2007**.
- [45] L. Heslinga, H. J. J. Pabon, D. A. van Dorp, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1973**, *92*, 287.
- [46] A. M. Asiri, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4471–4503.
- [47] K. Wilckens, M. Uhlemann, C. Czekelius, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13323–13326.
- [48] C. Czekelius, *Isr. J. Chem.* **2018**, *58*, 568–577.
- [49] N. Marion, S. P. Nolan, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2806–2809.
- [50] K. H. Meyer, K. Schuster, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1922**, *55*, 819–823.

- [51] B. Zhang, L. Huang, S. Yin, X. Li, T. Xu, B. Zhuang, T. Wang, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4327–4330.
- [52] Y. Matsuda, S. Naoe, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1463–1467.
- [53] S. Naoe, T. Saito, M. Uchiyama, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1774–1777.
- [54] N. Hamada, Y. Yoshida, S. Oishi, H. Ohno, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3875–3878.
- [55] D. E. Frantz, R. Fässler, C. S. Tomooka, E. M. Carreira, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 373–381.
- [56] D. Boyall, F. López, H. Sasaki, D. Frantz, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4233–4236.
- [57] D. E. Frantz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806–1807.
- [58] H. Sasaki, D. Boyall, E. M. Carreira, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 964–971.
- [59] N. K. Anand, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9687–9688.
- [60] D. Boyall, D. E. Frantz, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2605–2606.
- [61] R. Fässler, *Dissertation, ETH Zürich Research Collection* **2003**.
- [62] S. Reber, T. F. Knöpfel, E. M. Carreira, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6813–6817.
- [63] J. W. Bode, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3611–3612.
- [64] E. M. Carreira, *Chimia* **2001**, *55*, 818–820.
- [65] Y. Georges, X. Ariza, J. Garcia, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2008–2012.
- [66] P. Radha Krishna, P. Srinivas Reddy, *Synlett* **2009**, 209–212.
- [67] B. D. Williams, A. B. Smith, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4584–4587.
- [68] S. Archambaud, K. Aphecetche-Julienne, A. Guingant, *Synlett* **2005**, 139–143.
- [69] J. L. Lenhof, *Dissertation, Universität des Saarlandes* **2020**.
- [70] L. Brandsma, *Preparative Acetylene Chemistry 2nd Edition, Elsevier* **1988**.
- [71] I. M. Mathai, H. Taniguchi, S. I. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 115–120.
- [72] J. Jauch, J. Lenhof, M. Hutter, V. Huch, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 5833–5840.
- [73] D. Landor, S. R. Landor, C. S. L. Baker, *J. Chem. Soc.* **1965**, *866*, 4659–4664.
- [74] M. A. Sevin, W. Chodkiewicz, P. Cadiot, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 1953–1959.
- [75] T. L. Macdonald, D. R. Reagan, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4740–4747.
- [76] J. L. Alonso-Gómez, P. Rivera-Fuentes, N. Harada, N. Berova, F. Diederich,

- Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5653–5656.
- [77] A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3057–3059.
- [78] T. Kawase, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7500–7502.
- [79] J. H. Van't Hoff, *La Chimie dans L'Escape* **1875**.
- [80] P. Maitland, W. H. Mills, *Nature* **1935**, *135*, 994.
- [81] L. Skattebøl, *Acta Chem. Scand.* **1963**, *17*, 1683–1693.
- [82] L. Skattebøl, *J. Org. Chem* **1966**, *31*, 2789–2794.
- [83] M. Kimura, Y. Horino, Y. Wakamiya, T. Okajima, Y. Tamaru, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10869–10870.
- [84] T. Lechel, F. Pfrengle, H.-U. Reissig, R. Zimmer, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2100–2130.
- [85] C. Fu, S. Ma, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1707–1709.
- [86] S. Odermatt, J. L. Alonso-Gómez, P. Seiler, M. M. Cid, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5074–5078.
- [87] J. L. Alonso-Gómez, P. Schanen, P. Rivera-Fuentes, P. Seiler, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10564–10568.
- [88] P. Rivera-Fuentes, B. Nieto-Ortega, W. B. Schweizer, J. T. López Navarrete, J. Casado, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3876–3885.
- [89] P. Rivera-Fuentes, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2818–2828.
- [90] I. R. Lahoz, A. Navarro-Vázquez, J. L. Alonso-Gómez, M. M. Cid, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 1915–1924.
- [91] I. E. S. Müller, B. Bernet, C. Dengiz, W. B. Schweizer, F. Diederich, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 941–953.
- [92] R. C. Livingston, L. R. Cox, V. Gramlich, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2396–2399.
- [93] N. Krause, S. Thorand, F. Vögtle, *Tetrahedron* **1999**, 3929–3931.
- [94] D. Trenz, *Masterarbeit, Universität des Saarlandes* **2017**.
- [95] S. Nicolai, R. Sedigh-Zadeh, J. Waser, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3783–3801.
- [96] H. Huang, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3100–3106.
- [97] S. P. Chavan, K. R. Harale, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4683–4686.
- [98] K. Arimitsu, H. Kimura, T. Kajimoto, M. Ono, Y. Ohmomo, M. Yamashita, M. Node, H. Saji, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2013**, *56*, 562–572.
- [99] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651–1660.
- [100] J. A. Marshall, G. M. Schaaf, *J. Org. Chem* **2003**, *68*, 7428–7432.

- [101] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem* **1983**, *48*, 4155–4156.
- [102] M. E. Jung, G. Piizzi, *J. Org. Chem* **2002**, *67*, 3911–3914.
- [103] K. N. Lehane, E. J. a. Moynihan, N. Brondel, S. E. Lawrence, A. R. Maguire, *CrystEngComm* **2007**, *9*, 1041–1050.
- [104] H. S. Blanchette, S. C. Brand, H. Naruse, T. J. R. Weakley, M. M. Haley, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9581–9588.
- [105] L. Balas, T. Durand, S. Saha, I. Johnson, S. Mukhopadhyay, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1005–1017.
- [106] J. Lenhof, *Masterarbeit, Universität des Saarlandes* **2015**.
- [107] M. Brossat, M. Heck, C. Mioskowski, *J. Org. Chem* **2007**, *72*, 5938–5941.
- [108] L. Wang, B. Prabhudas, D. L. J. Clive, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6003–6012.
- [109] Z. Yang, Y. Shu, L. Ma, M. Wittmann, W. J. Ray, M. A. Seager, K. A. Koeplinger, C. D. Thompson, G. D. Hartman, M. T. Bilodeau, S. D. Kuduk, *Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 604–608.
- [110] S. Hilken, F. Kaletta, A. Heinsch, J. Neudörfel, A. Berkessel, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2231–2241.
- [111] L. Brandsma, E. Mugge, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1973**, *92*, 628–630.
- [112] L. Brandsma, *Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes, Elsevier Ltd.* **2004**.
- [113] A. E. Jukes, *The Organic Chemistry of Copper, Elsevier* **1974**, 215–322.
- [114] R. J. K. Taylor, *Organocopper Reagents, A Practical Approach, Oxford University Press: New York* **1994**.
- [115] N. Krause, *Modern Organocopper Chemistry, Wiley-VCH, Weinheim* **2002**.
- [116] K. Furuta, M. Ishiguro, R. Haruta, N. Ikeda, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 2768–2776.
- [117] B. M. Trost, V. S. Chan, D. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5186–5192.
- [118] L. Bernardi, B. F. Bonini, M. Comes-Franchini, M. Fochi, G. Mazzanti, A. Ricci, G. Varchi, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2776–2784.
- [119] E. Henry-Basch, D. Vegh, G. Boireau, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *267*, 127–131.

Teil II

Lithiumphenylselenid-katalysierte Baylis-Hillman-Reaktion

1 Einleitung

Wie in Teil I bereits erwähnt, sind Verbindungen mit mehreren funktionellen Gruppen von entscheidender Bedeutung für den Aufbau vieler Naturstoffe und Pharmazeutika. Aus diesem Grund ist es äußerst wichtig, neue Synthesemethoden für solche Grundbausteine zu entwickeln. Reaktionen bei denen neue C-C-Bindungen entstehen sind eine der Grundlegendsten in der organischen Chemie. Bereits kleinste Moleküle sind hierfür von großer Bedeutung und können für den Aufbau geeigneter Vorstufen und als Grundbausteine verwendet werden. Abbildung 88 zeigt 3-Buten-2-on (Methylvinylketon) (**237**), welches aus vier C-Atomen und einem O-Atom besteht. Dennoch können hiermit mehrere vielseitige Reaktionen durchgeführt werden, um größere Moleküle aufzubauen.

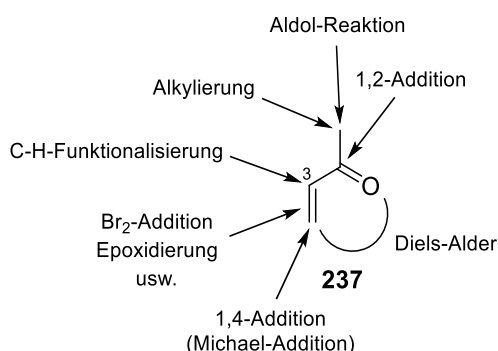


Abb. 88. Vielseitige Reaktionsmöglichkeiten an Methylvinylketon **237**.^[120]

Neben 1,2-Additionen, Epoxidierungen oder aber auch Reaktionen wie Aldol-Reaktionen, Michael-Additionen oder Diels-Alder-Reaktionen können auch C-H-Funktionalisierungen durchgeführt werden. Ein Beispiel einer solchen Reaktion ist die Baylis-Hillman-Reaktion, bei der Umsetzungen in 3-Position stattfinden. Allgemein werden für Baylis-Hillman-Reaktionen ein aktiviertes Alken, ein Elektrophil und ein Katalysator benötigt.

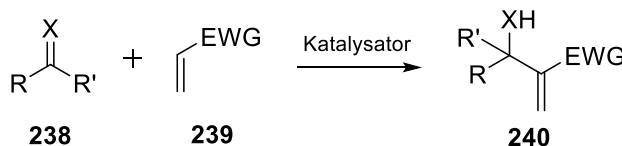


Abb. 89. Allgemeine Reaktionskomponenten einer Baylis-Hillman-Reaktion.^[120]

Durch diese Reaktion ist es möglich kleine hochfunktionalisierte Moleküle aufzubauen, die unter anderem zum Aufbau zahlreicher Naturstoffe und Wirkstoffmoleküle dienen. Batra und Mitarbeiter veröffentlichten 2014 einen Review-Artikel, in dem Baylis-Hillman-Reaktionen angewendet werden, um ein breites Spektrum an Naturstoffen zu synthetisieren.^[121]

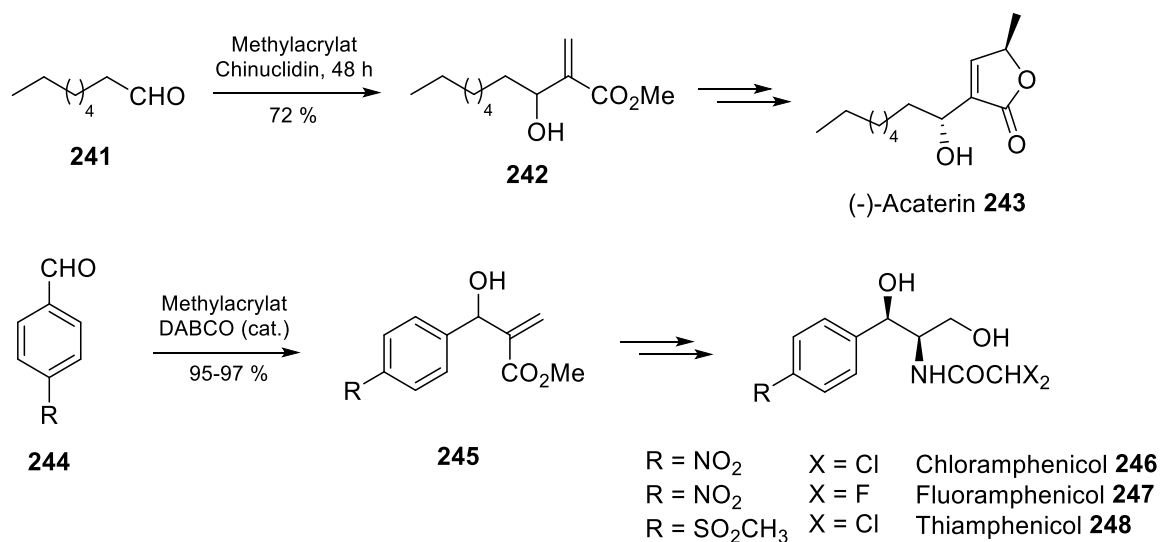


Abb. 90. Beispiele zur Herstellung verschiedener Naturstoffe ausgehend von einer Baylis-Hillman-Reaktion.^[121]

Wie Abb. 90 zeigt, dient die Baylis-Hillman-Reaktion im ersten Reaktionsschritt dazu geeignete Vorstufen zur Herstellung der Naturstoffe aufzubauen. Das (-)-Acaterin (**243**) wurde erstmals 1992 von Naganuma und Mitarbeitern aus *Pseudomonas* sp. A92 isoliert.^[122,123] Es ist ein Sekundärmetabolit und dient als Inhibitor für Acetyl-CoA-Cholesterol Acyltransferase. Im zweiten Beispiel in Abb. 90 dient der Syntheseschritt zum Aufbau von Chlor-, Fluor- und Thiamphenicol.^[124] Sie zeigen antibiotische Aktivität und das Chloramphenicol (**246**), welches 2000 von Ko et al. beschrieben wurde, dient außerdem noch zu therapeutischen Zwecken gegen Infektionskrankheiten in Form von Hauterkrankungen.^[125]

Die Baylis-Hillman-Reaktion hat sich vor allem in den letzten 20 Jahren als sehr wichtige Reaktion in der organischen Chemie etabliert. Aus diesem Grund gilt es auch für solche Reaktionen neue Synthesemethoden zu entwickeln und zu optimieren, um ein breites Spektrum an Reaktionsmöglichkeiten zu schaffen.

2 Theorie und Kenntnisstand

2.1 Die Baylis-Hillman-Reaktion

Wie Abb. 89 zeigt, dient die Baylis-Hillman-Reaktion dazu, eine neue C-C-Bindung zwischen der α -Position eines aktivierten Alkens und eines Elektrophils mit sp^2 C-Atom unter katalytischen Bedingungen zu knüpfen.^[126] Dabei weist die Reaktion alle grundsätzlichen Eigenschaften auf, die eine effiziente Synthesemethode haben sollte. Sie ist selektiv durchführbar,^[127] atomökonomisch^[128] und erfordert milde Bedingungen um hochfunktionalisierte Moleküle aufzubauen.^[126]

Entdeckt wurde die Reaktion erstmals im Jahr 1968 bzw. 1972. 1968 veröffentlichten Morita und Mitarbeiter erste Umsetzungen von Methylacrylat (**249**) und Acrylnitril (**261**) mit verschiedenen Aldehyden in Gegenwart von Tricyclohexylphosphin (**251**) als Katalysator.^[129] Aus diesem Grund ist die Baylis-Hillman-Reaktion auch heute noch unter dem Namen Morita-Baylis-Hillman-Reaktion bekannt. Abhängig vom eingesetzten Aldehyd und verschiedenen Temperaturen konnten Morita et al. die Produkte in Ausbeuten von bis zu 90 %, basierend auf zurückgewonnenem Edukt, erhalten. Abb. 91 zeigt als Beispiel die Umsetzung von Methylacrylat (**249**) mit Acetaldehyd (**250**) bei 120 °C.

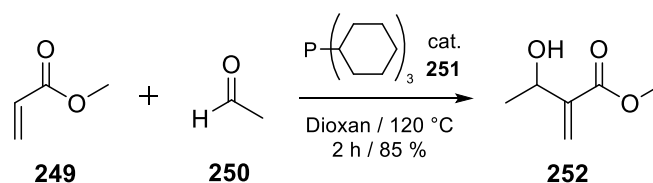


Abb. 91. Erste Morita-Baylis-Hillman-Reaktion mit Phosphin **251** nach Morita et al.^[129]

Die Reaktion wurde 2 h in Dioxan gerührt. Dabei konnten sie einen Umsatz von 23 % ermitteln und erhielten das Produkt **252**, basierend auf zurückgewonnenem Edukt, in 85 % Ausbeute.

Vier Jahre später patentierten A. Baylis und M. Hillman die nach ihnen benannte Baylis-Hillman-Reaktion.^[130] Dabei fokussierten sie sich hauptsächlich auf Acrylmonomere als α,β -ungesättigte Verbindungen, verschiedene Aldehyde und cyclische tertiäre Amine als Katalysator, wobei mindestens ein N-Atom gemeinsam an drei Ringen gebunden ist. Die Temperaturen der Reaktion variierten sie meistens zwischen 25 °C und 125 °C und führten die Umsetzungen überwiegend auch ohne Lösungsmittel durch. Wie sich zeigt, bestand der hauptsächlichste Unterschied im Vergleich zu den Umsetzungen nach Morita et al. in der Verwendung des Katalysators. Morita und Mitarbeiter verwendeten Phosphine, Baylis und Hillman tertiäre Amine. Dabei beschrieben sie in ihrem Patent, dass die Katalysatorkonzentrationen üblicherweise 1-5 Gew.-% betragen. Abb. 92 zeigt die Umsetzung von Ethylacrylat

(**253**) mit Acetaldehyd (**250**) unter katalytischen Mengen 1,4-Diazabicyclo-[2,2,2]-octan (**254**) (DABCO) ohne Lösungsmittel bei RT sowie bei 120-124 °C.

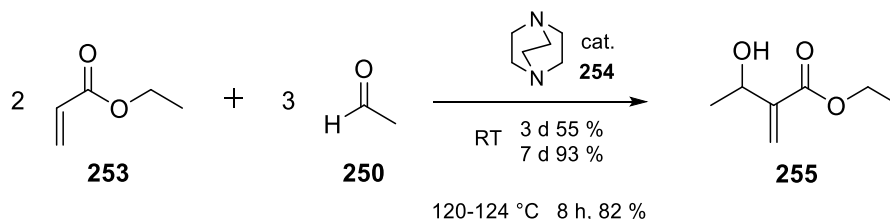


Abb. 92. Erste Baylis-Hillman-Reaktion mit DABCO (**254**) nach Baylis und Hillman.^[130]

Die Ausbeuten basieren hierbei wiederum auf zurückgewonnenem Edukt. Bei RT betrug die Ausbeute nach sieben Tagen 93 %, wohingegen die Ausbeute bei erhöhter Temperatur nach acht Stunden schon bei 82 % lag. Allerdings können hohe Temperaturen nicht bei allen Substraten angewendet werden.

Im Jahr 1982 veröffentlichten Drewes et al.^[131] eine Totalsynthese von Integerrinecinsäure (**256**) und ein Jahr später H. M. R. Hoffmann und Mitarbeiter eine Totalsynthese von Mikanecinsäure (**259**).^[132] Sie nutzen die Baylis-Hillman-Reaktion zum Aufbau ihrer Naturstoffe, wodurch die Reaktion immer mehr an Bedeutung gewann und somit ihre Anfänge in den 1980er Jahren hatte. 1988 publizierten Drewes und Roos ihren ersten Review-Artikel dazu.^[133]

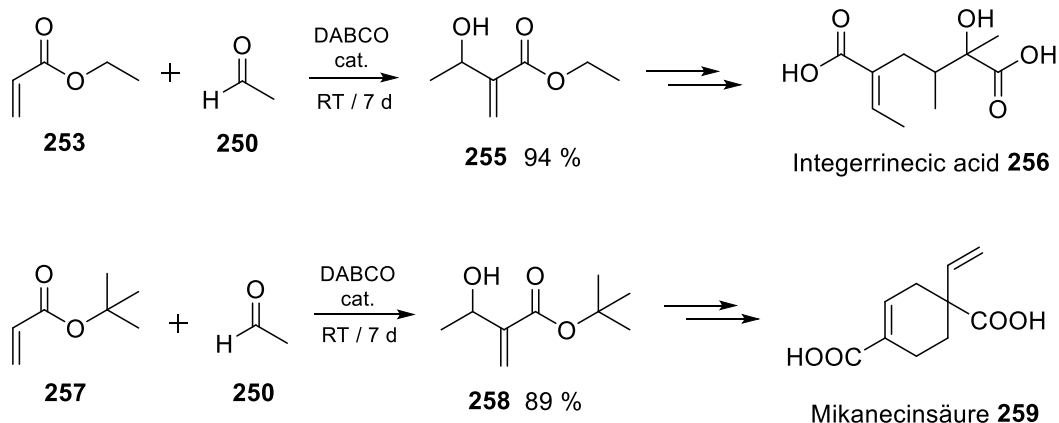
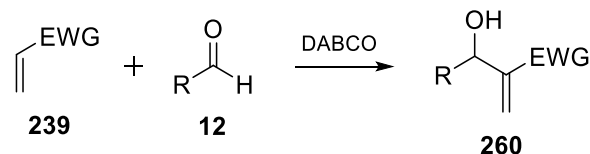


Abb. 93. Totalsynthese von Integerrinecic acid (**256**) und von Mikanecinsäure (**259**).^[131,132]

Durch die zunehmende Aufmerksamkeit, die die Baylis-Hillman-Reaktion fand, fingen Basavaiah und Mitarbeiter in den 90er Jahren an, sich intensiv mit dieser Reaktion auseinanderzusetzen. Sie veröffentlichten zwischen 1996 und 2018 zahlreiche Review-Artikel zu der Morita-Baylis-Hillman-Reaktion, in denen sie immer wieder neue Synthesen auflisteten und ihr Spektrum erweiterten.^[120,126,134–137] Bereits im Jahr 2003 beinhaltete ihr damals erschienener Review-Artikel fast 500 Referenzen.^[134]

Heutzutage werden für die Baylis-Hillman-Reaktionen üblicherweise aktivierte Alkene mit elektronenziehenden Gruppen, Aldehyde als Elektrophile und DABCO (**254**) als Katalysator verwendet, um so beispielsweise β -Hydroxyester oder ähnliche Verbindungen herzustellen.



EWG = COOR', CONEt₂, CN, COR''
R, R' = Alkyl, Aryl; R'' = Alkyl

Abb. 94. Übliche Baylis-Hillman-Reaktion unter Verwendung von DABCO (**254**).

Für die drei wesentlichen Komponenten hat sich in den letzten Jahrzehnten ein breites Spektrum an Substanzen entwickelt. Abb. 95-98 zeigen einige Beispiele die in Baylis-Hillman-Reaktionen eingesetzt und gut verwendet werden können.

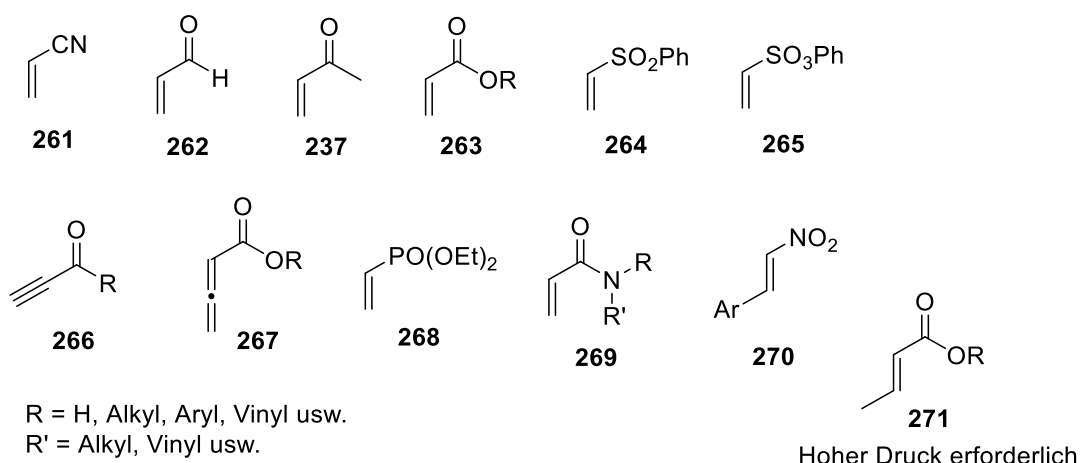


Abb. 95. Beispiele einiger acyclischer aktivierter Alkene.^[135,136]

Wie Abb. 95 zeigt, können neben den α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen auch entsprechende Vinylsulfone **264**, Vinylsulfonate **265**, Vinylphosphonate **268** und Acrylamide **269** verwendet werden. Auch die Umsetzungen von Allenen **267** und Propargylverbindungen **266** haben sich bewährt. Reaktionen mit Crotonsäureestern **271** oder Crotonsäurenitrilen, Crotonaldehyden usw. sind nur schwer durchführbar. Diese Reaktionen müssen unter hohem Druck und teilweise noch erhöhter Temperatur durchgeführt werden, allerdings werden die entsprechenden Produkte dann nur in geringen Ausbeuten erhalten.^[134,138] Generell sind Michael-Akzeptoren mit β -Substituent in Baylis-Hillman-Reaktionen nur schwer umzusetzen und daher wenig geeignet.

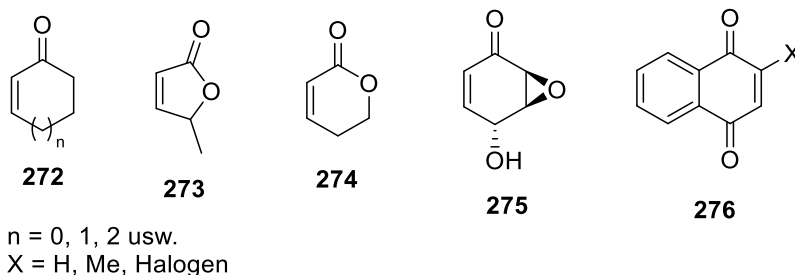


Abb. 96. Beispiele einiger cyclischer aktivierter Alkene.^[135,136]

Weiterhin können auch cyclische Verbindungen als Michael-Akzeptoren bei Baylis-Hillman-Reaktionen verwendet werden. Dabei werden hauptsächlich cyclische α,β -ungesättigte Ketone oder Lactone eingesetzt.

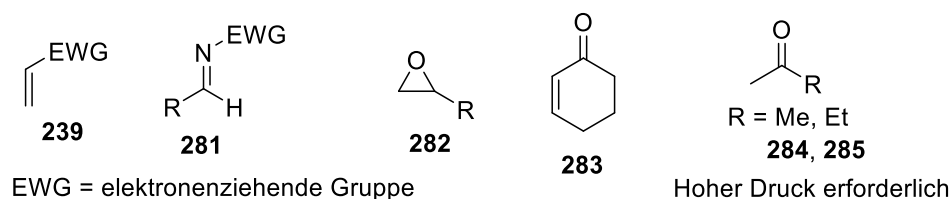
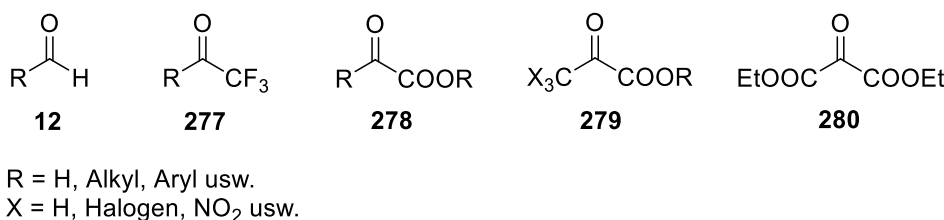


Abb. 97. Geeignete Elektrophile für Baylis-Hillman-Reaktion.^[135,136]

Verschiedene aliphatische, aromatische und heteroaromatische Aldehyde haben sich als beste Elektrophile für Baylis-Hillman-Reaktionen herauskristallisiert.^[134] Weiterhin haben sich noch elektronenarme Carbonylverbindungen als gute Elektrophile etabliert. Ketone, wie beispielsweise Aceton (**284**), bzw. elektronenreiche Carbonylverbindungen sind eher ungeeignet und müssen wiederum unter hohem Druck umgesetzt werden.^[134] Hill und Isaacs beschrieben in ihrem Artikel von 1986, dass sie Acrylnitril (**261**) mit Aceton (**284**) bei 5 bar umsetzten. Dabei erhielten sie das entsprechende Produkt nach ca. 17 h in 70 % Ausbeute.^[139] Durch längere Alkylketten an der Carbonylverbindung wurden die Ausbeuten etwas schlechter. Weiterhin dienen auch offenkettige α,β -ungesättigte Verbindungen als Elektrophile.

Bei den Katalysatoren haben sich mit zunehmender Zeit tertiäre Amine bewährt, allerdings werden vereinzelt auch noch Phosphine verwendet,^[140] wie Morita und Mitarbeiter bei ihren ersten Untersuchungen beschrieben.^[129]

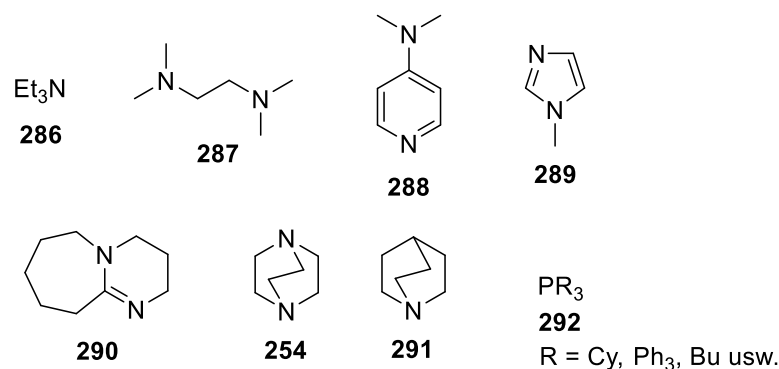


Abb. 98. Beispiele einiger geeigneter Katalysatoren.^[135]

Generell sollten die Katalysatoren gute Nucleophilie aufweisen und sterisch wenig anspruchsvoll sein.^[140] DABCO (**254**) hat sich hierbei als sehr guter Vertreter herausgestellt und wird üblicherweise bei Baylis-Hillman-Reaktionen verwendet, aber auch DBU (**290**), Triethylamin (**286**) oder Chinuclidin (**291**) finden häufige Verwendung. Meistens werden ca. 10 mol-% des Katalysators eingesetzt.

1983 schlugen Hoffmann und Rabe einen ersten plausiblen Mechanismus für die Baylis-Hillman-Reaktion vor.^[132] Sieben Jahre später veröffentlichten Hill und Isaac einen Mechanismus basierend auf kinetischen Untersuchungen.^[141] Dieser wurde ein Jahr später von Bode und Kaye unterstützt.^[142] Dabei besteht der 1. Reaktionsschritt aus einer Michael-Addition (1,4-Addition) des Katalysators (DABCO (**254**)) an ein aktiviertes Alken **263**, wodurch sich ein zwitterionisches Enolat **293** bildet. Im nächsten Schritt findet eine Aldol-Reaktion (geschwindigkeitsbestimmender Schritt) mit dem Enolat **293** und einem Aldehyd **12** statt, wodurch ein neues zwitterionisches Intermediat **294** entsteht.

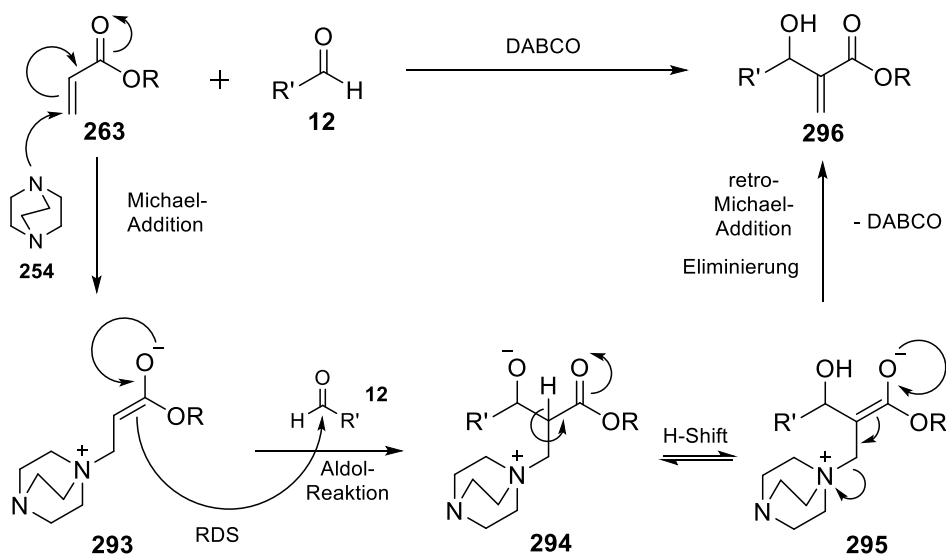


Abb. 99. Vorgeschlagener Mechanismus nach Isaacs und Hill.^[141]

Nach Protonentransfer wird im 3. Reaktionsschritt der Katalysator wieder eliminiert, sodass sich die ursprüngliche Doppelbindung wieder zurückbildet.^[143–145] Dadurch kann der letzte Schritt auch als Retro-Michael-Addition und die gesamte Reaktion als Tandem-Michael-Aldol-Retro-Michael-Reaktion bezeichnet werden.

Im Jahr 2005 veröffentlichten McQuade und Mitarbeiter einen neuen Reaktionsmechanismus basierend auf ermittelten Reaktionsgeschwindigkeiten und theoretischen Studien in aprotischen Lösungsmitteln.^[146] Sie veranschaulichten die mechanistischen Untersuchungen an Acrylsäuremethylester (**249**) und *p*-Nitrobenzaldehyd (**298**) in Gegenwart von DABCO. Dabei fanden sie heraus, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt (RDS) die Eliminierung des Protons, bzw. der Protonentransfer von Intermediat **300** ist, statt der zuvor angenommenen 1,2-Addition der Aldol-Reaktion. Im Mechanismus reagiert Verbindung **299** mit einem weiteren Äquivalent Aldehyd **298** und bildet das Halbacetal **300**, bevor der geschwindigkeitsbestimmende Schritt abläuft. Wenn das verwendete Acrylat ein aktivierter Ester war, konnten sie das Dioxanon **305** als Nebenprodukt isolieren. Dieses entstand durch intramolekulare Reaktion von Intermediat **300** oder **303**.

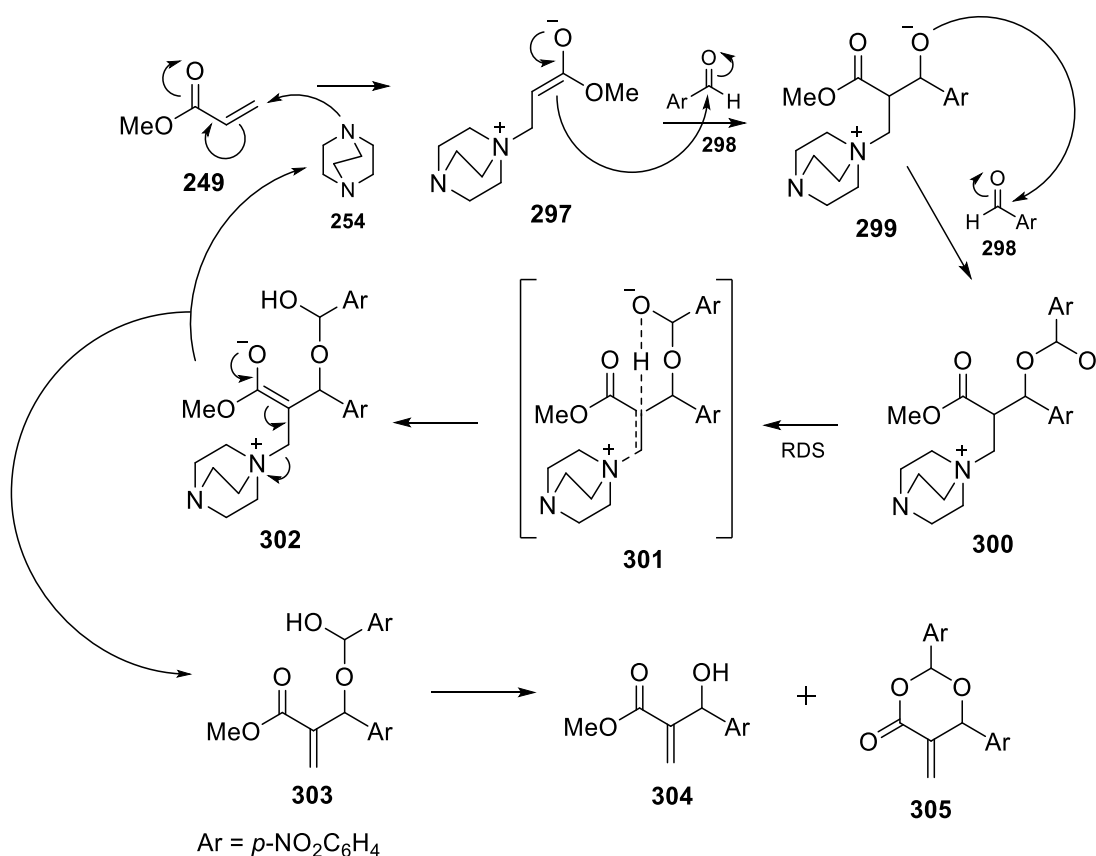


Abb. 100. Reaktionsmechanismus nach McQuade.^[146]

Aggarwal et al. beschrieben im Jahr 2005 und 2007 einen Mechanismus in protischen Lösungsmitteln.^[147,148] Dabei untersuchten sie Acrylsäuremethylester (**249**) mit Benzaldehyd (**196**) in Gegenwart eines tertiärenamins **306** in alkoholischer

Umgebung. Durch das protische Lösungsmittel wird der Protonentransfer über einen 6-gliedrigen Übergangszustand beschleunigt und somit auch die Produktbildung. Wie im Mechanismus von McQuade et al.^[146] in aprotischer Umgebung ist auch hier der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Protonentransfer.

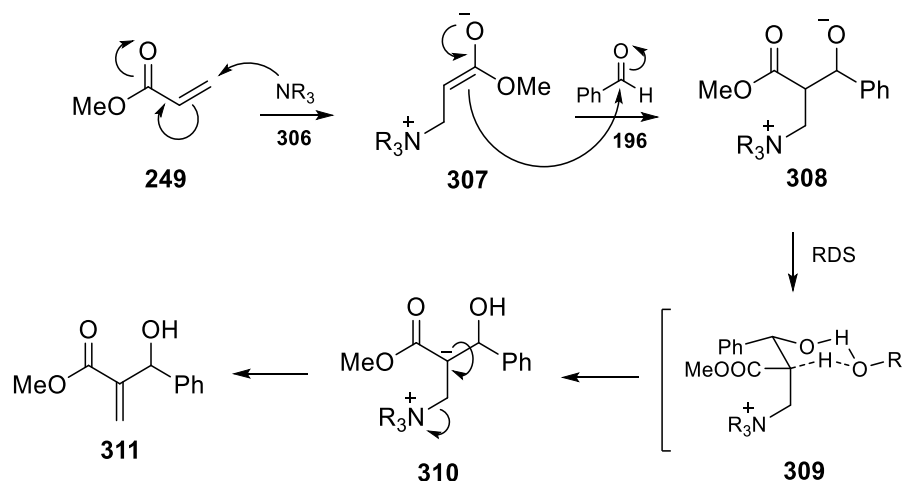


Abb. 101. Reaktionsmechanismus nach Aggarwal.^[147,148]

2.2 Intramolekulare Baylis-Hillman-Reaktion

Die bisher dargestellten Synthesen sind Beispiele für intermolekulare Morita-Baylis-Hillman-Reaktionen. Befinden sich das aktivierte Alken und das Elektrophil in einem Molekül, können unter Verwendung eines geeigneten Katalysators auch intramolekulare Reaktionen stattfinden. Die erste intramolekulare Baylis-Hillman-Reaktion wurde von Frater und Mitarbeitern im Jahr 1992 veröffentlicht.^[149]

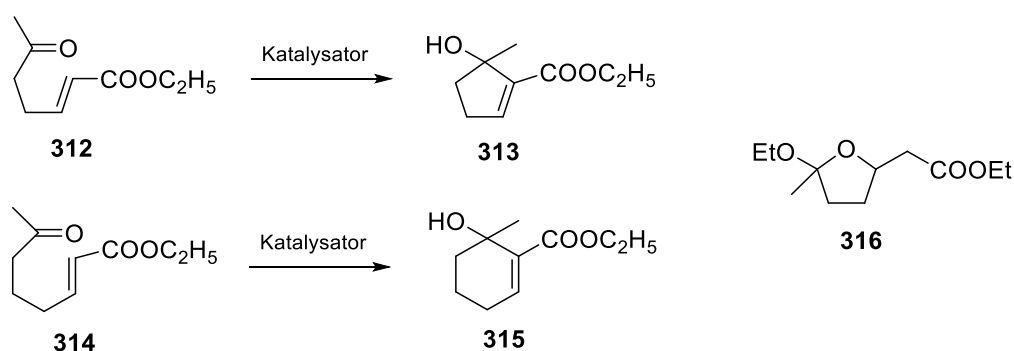


Abb. 102. Erste intramolekulare Baylis-Hillman-Reaktionen nach Frater et al.^[149]

Zunächst untersuchten sie für die intramolekulare Variante einen α,β -ungesättigten- ϵ -Ketoester **312**. Zur damaligen Zeit blieben die Umsetzungen überraschend erfolglos, wenn sie DABCO (**254**) oder andere tertiäre Amine **306** als Base verwendeten. Dabei konnten sie lediglich das Produkt **312** in der cis-Konfiguration in geringer Menge isolieren. Außerdem verwendeten sie noch Natriummethanolat, wodurch sie nur das

Produkt **316** in 40 % Ausbeute erhielten. Durch Verwendung verschiedener Phosphorreagenzien konnten sie das Cyclopentenol-Derivat **313** isolieren. Mit Tributylphosphin (**323**) erhielten sie das Produkt **313** nach einem Tag in 39 % Ausbeute und mit dem chiralen Phosphor-Katalysator (-)-CAMP nach zehn Tagen in 40 % Ausbeute und 14 % ee. Weiterhin untersuchten sie noch den Ketoester **314** und erhielten ähnliche Ergebnisse. Mit DABCO (**254**) fand kein Umsatz zu dem Cyclohexenol-Derivat **315** statt und mit Cyclohexyldimethylphosphin ($P(C_6H_{11})(CH_3)_2$) konnten sie Produkt **315** in 17 % isolieren.

Ein Jahr später machten sich Drewes et al. die intramolekulare Baylis-Hillman-Reaktion zunutze, um substituierte Coumarine **318** herzustellen. Dabei setzten sie *o*-Formyl-Phenylacrylat **317** mit DABCO (**254**) um und erhielten das Coumarin-Salz **318** in 81 % Ausbeute.^[150]

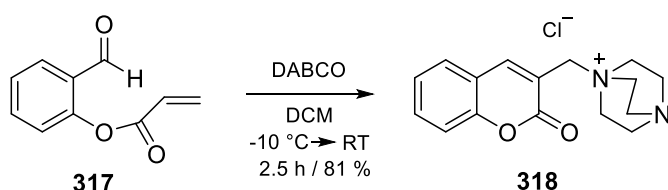


Abb. 103. Herstellung von Coumarin-Salzen über intramolekulare Baylis-Hillman-Reaktion.^[150]

Dadurch konnte gezeigt werden, dass auch DABCO (**254**) für intramolekulare Baylis-Hillman-Reaktionen geeignet ist, wenn das eingesetzte Acrylat keinen β -Substituenten besitzt.

Wie Abb. 104 zeigt, kann die intramolekulare Baylis-Hillman-Reaktion über zwei Wege erfolgen, abhängig davon auf welcher Seite der Doppelbindung sich die elektronenziehende Gruppe befindet.

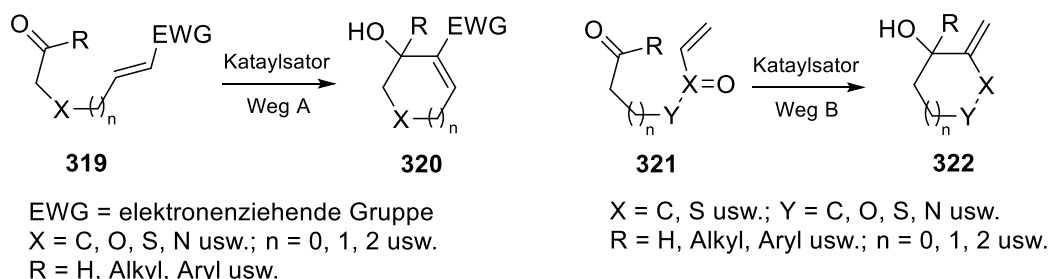


Abb. 104. Intramolekulare Baylis-Hillman-Reaktion über Weg A und B.

Somit können über Weg A Verbindungen mit endocyclischer Doppelbindung **320** (links in Abb. 104) und über Weg B Verbindungen mit exocyclischer Doppelbindung **322** (rechts in Abb. 104) erhalten werden.^[151]

Ein weiteres interessantes Beispiel stellt die Rauhut-Currier-Reaktion dar. Diese wird ebenfalls oft als intramolekulare Reaktion angewendet und wurde bereits 1963 von M. Rauhut und H. Currier patentiert.^[152] Außerdem gilt sie als vinyloge Version der Morita-Baylis-Hillman-Reaktion.^[153]

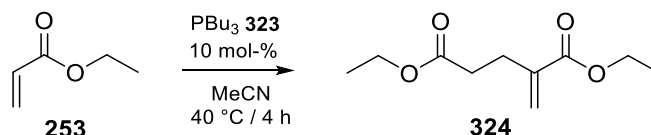


Abb. 105. Allgemeine Reaktion nach Rauhut und Currier.^[152]

Wie Abb. 95 und Abb. 97 zeigen, können aktivierte Alkene als Michael-Akzeptoren und als Elektrophile dienen. Dies wird bei der Rauhut-Currier Reaktion ausgenutzt, indem das Michael-Addukt anstelle einer 1,2-Addition (Aldol-Reaktion), eine 1,4-Addition mit sich selbst eingeht. Als Katalysatoren werden Phosphine, meist in Form von Tributylphosphin (**323**), verwendet. Dies war wahrscheinlich auch ausschlaggebend dafür, dass Morita et al. fünf Jahre später bei ihrer Morita-Baylis-Hillman-Reaktion Phosphine als Katalysatoren verwendeten. In Abb. 106 sind die intramolekulare Rauhut-Currier Reaktion und die intramolekulare Baylis-Hillman-Reaktion dargestellt, um zu veranschaulichen, wie eng die beiden Reaktionen miteinander verwandt sind.^[154,155]

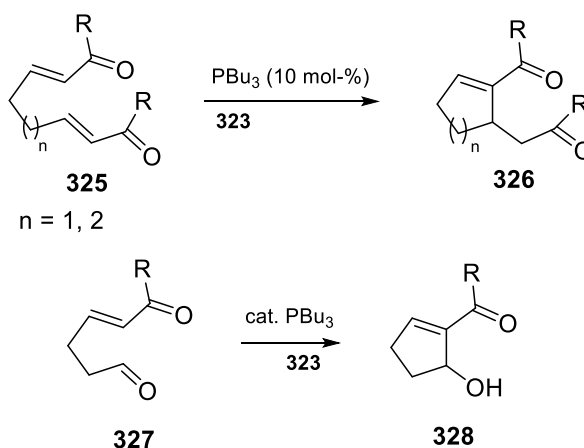


Abb. 106. Vergleich von intramolekularer Rauhut-Currier Reaktion (oben) und intramolekularer Baylis-Hillman-Reaktion (unten).

2.3 Asymmetrische Baylis-Hillman-Reaktion

Weiterhin finden Baylis-Hillman-Reaktionen vielseitige Anwendung in der stereoselektiven Synthese. In den Review-Artikeln von Basavaiah et al. sind zahlreiche asymmetrische Baylis-Hillman-Varianten aufgelistet.^[120,126,134–136] Prinzipiell gibt es fünf Möglichkeiten, die Reaktion stereoselektiv durchzuführen. Die chirale Information

kann in einer der drei eingesetzten Komponenten enthalten sein, das heißt es können chirale aktivierte Alkene, chirale Elektrophile oder chirale Katalysatoren eingesetzt werden. Außerdem können chirale Lösungsmittel bzw. chirale Zusätze verwendet werden oder verschiedene Kombinationen aus den vier genannten Möglichkeiten.

Abb. 107 zeigt eine stereoselektive Synthese mit einem chiralen aktivierten Alken **329**. Dies sind meist Acrylate von chiralen Hilfsstoffen, welche hohe Diastereoselektivität erzielen.^[135] In Abb. 107 wurde 1-Menthylacrylat (**329**) mit Benzaldehyd (**196**) in Gegenwart von DABCO (**254**) umgesetzt. Unter erhöhtem Druck lief die Reaktion viel schneller ab und Produkt **330** konnte mit 100 % *de*, aber nur 42 % Ausbeute erhalten werden, wohingegen die Reaktion unter Atmosphärendruck viel langsamer ablief und das Produkt nur mit 22 % *de*, dafür aber in 93 % Ausbeute erhalten wurde.^[156,157]

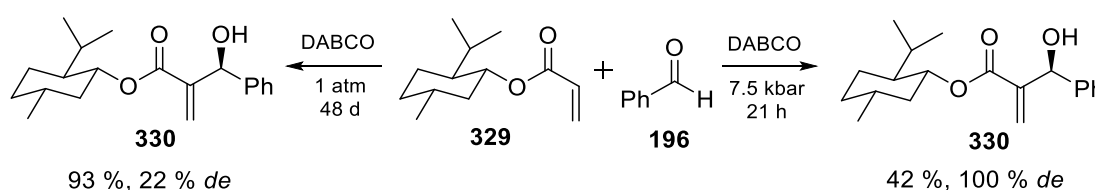


Abb. 107. Baylis-Hillman-Reaktion mit chiralem aktivierten Alken **329**.^[156]

Im nächsten Beispiel setzten Alcaide und Mitarbeiter ein chirales Oxoazetidin **331** als Elektrophil mit Methylvinylketon (**237**) und DABCO (**254**) um.^[158,159] Durch Variation des Substituenten und der Kettenlänge konnten die Produkte in 60-80 % Ausbeute und hoch selektiv mit einem *de* von 92 % bzw. > 97 % erhalten werden. Dabei fällt auf, dass eine Erhöhung der Kettenlänge zu schlechteren Ausbeuten führte.

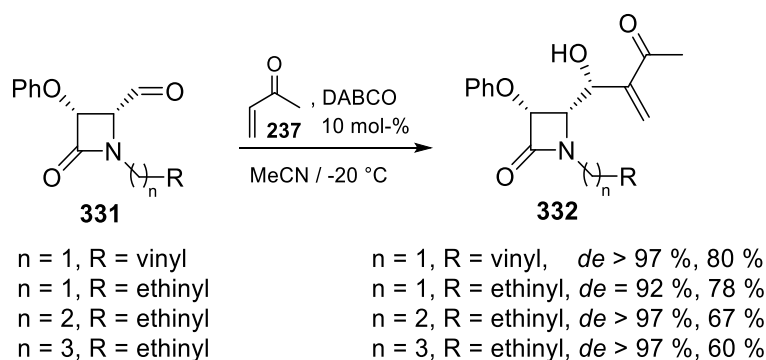


Abb. 108. Baylis-Hillman-Reaktion mit chiralem Elektrophil **331**.^[158,159]

In Bezug auf chirale Katalysatoren gibt es für die asymmetrische Baylis-Hillman-Reaktion nur wenig bekannte mit hoher Enantioselektivität.^[135] Dabei spielen jedoch neben chiralen tertiären Aminen^[136,160] auch chirale tertiäre Phosphine^[140,161] eine entscheidende Rolle (s. Abb. 112). In Abb. 109 wurde ein chirales tertiäres Amin **335** (β -ICD) für die Umsetzung von 2-Naphthaldehyd (**333**) und dem Acrylsäureester **334** verwendet. Nach 58 h konnte der β -Hydroxyester **336** in 82 % Ausbeute und mit 97 % *ee* erhalten werden.^[162,163]

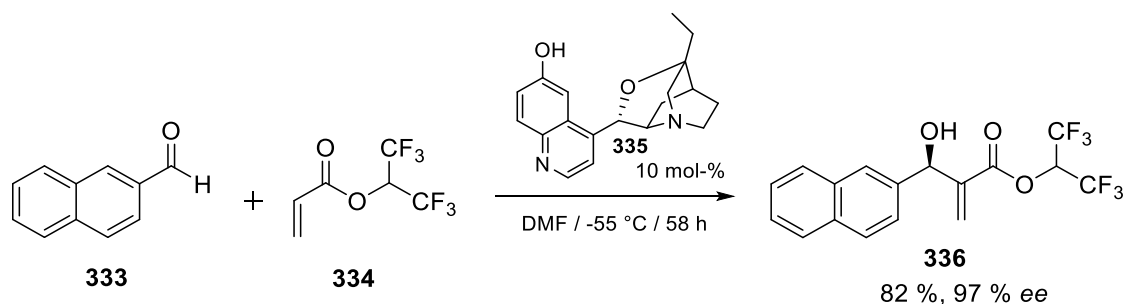


Abb. 109. Baylis-Hillman-Reaktion mit chiralem Katalysator **335**.^[162,163]

Im letzten Beispiel wurde eine enantioselektive Baylis-Hillman-Reaktion durchgeführt, indem ein chiraler Zusatz (Additiv) verwendet wurde. Dadurch kommt es zu Wechselwirkungen zwischen dem aktivierten Alken bzw. dem Elektrophil über Koordination oder Wasserstoffbrückenbindungen, wodurch die Reaktion über diastereomere Übergangszustände gesteuert wird und hoch selektiv verläuft.^[135] Daher werden oft milde Brønsted-Säuren wie z.B. chirale Alkohole in Form von Phenolen oder Binaphtholen (BINOL) eingesetzt. Schaus et al. beschreiben in ihrem Artikel eine asymmetrische Morita-Baylis-Hillman-Reaktion mit chiralen Binaphthol-Derivaten **338** indem sie 2-Cyclohexen-1-on (**283**) mit verschiedenen Aldehyden umsetzten.^[164] Die besten Ergebnisse konnten sie mit Isobutraldehyd (**115**) in Gegenwart des Katalysators **338** erzielen. Dabei erhielten sie das Produkt **337** in 82 % Ausbeute mit einem ee von 95 %.

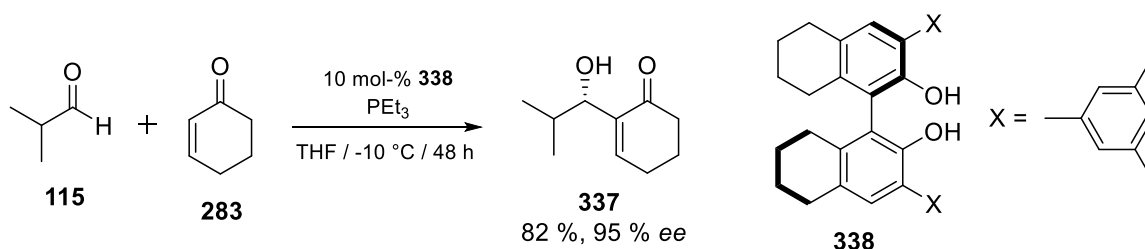


Abb. 110. Baylis-Hillman-Reaktion mit chiralem Binaphthol-Derivat **338** als Zusatz.^[164]

Bei den bisher dargestellten Synthesen wurden als Elektrophile immer Carbonylverbindungen, meist in Form von Aldehyden, verwendet. Allerdings haben sich auch die entsprechenden Stickstoffverbindungen, die Imine, als gute Elektrophile bewährt. Solche Reaktionen werden auch als Aza-Baylis-Hillman-Reaktionen bezeichnet.^[165] Dabei können die Produkte in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten werden und der Mechanismus ist analog zu dem der Baylis-Hillman-Reaktion. Perlmutter et al. veröffentlichten 1984 die erste Synthese indem sie Ethylacrylat (**253**) mit verschiedenen Tosyliminen **339** von aromatischen Aldehyden in Gegenwart von DABCO (**254**) bei 80 °C umsetzten.^[166] Mit dem Imin des Benzaldehyds erhielten sie das Produkt **340** nach 17 h in 80 % Ausbeute. Auch sie beschrieben in ihrem Artikel, dass keine Reaktion stattfand, wenn β -substituierte Acrylate eingesetzt wurden.

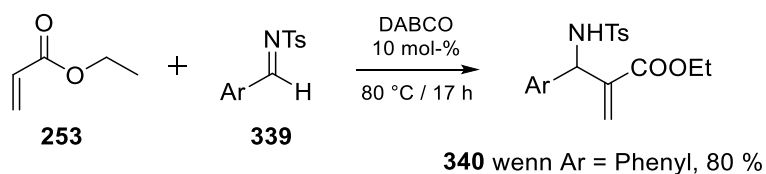


Abb. 111. Erste Aza-Baylis-Hillman-Reaktion nach Perlmutter et al.^[166]

Auch für die Aza-Baylis-Hillman-Reaktionen sind zahlreiche Varianten in der Literatur für die stereoselektive Umsetzung beschrieben. Abb. 112 zeigt als Beispiel die Reaktion von Methylvinylketon (**237**) mit dem Imin **341** von *p*-Nitrobenzaldehyd in Gegenwart eines chiralen Katalysators. Shi und Mitarbeiter befassten sich mit solchen Synthesen. Dabei variierten sie den chiralen Katalysator und verwendeten das chirale tertiäre Amin (β -ICD) **335** als Katalysator sowie das chirale tertiäre Phosphin **342** als Katalysator.^[167,168] Mit dem Binaphthol-Derivat **342** konnten sie das allyliche Amin **343a** in der (*S*)-Konfiguration nach 12 h bei -30 °C zunächst in 60 % Ausbeute und 94 % ee erhalten. Wegen der langen Reaktionszeit bei niedrigen Temperaturen zerfällt das N-sulfonierte Imin **341** aufgrund von Feuchtigkeit in der Umgebung. Aus diesem Grund setzten sie noch Molekularsieb zu (MS 4Å).^[168] Dadurch erhöhte sich die Ausbeute auf 86 %, wohingegen der ee mit 92 % fast gleichblieb. Mit dem chiralen tertiären Amin konnten sie das Produkt **343b** in der (*R*)-Konfiguration ebenfalls nach 24 h bei -30 °C in 59 % Ausbeute und hoch selektiv mit 99 % ee erhalten.^[167]

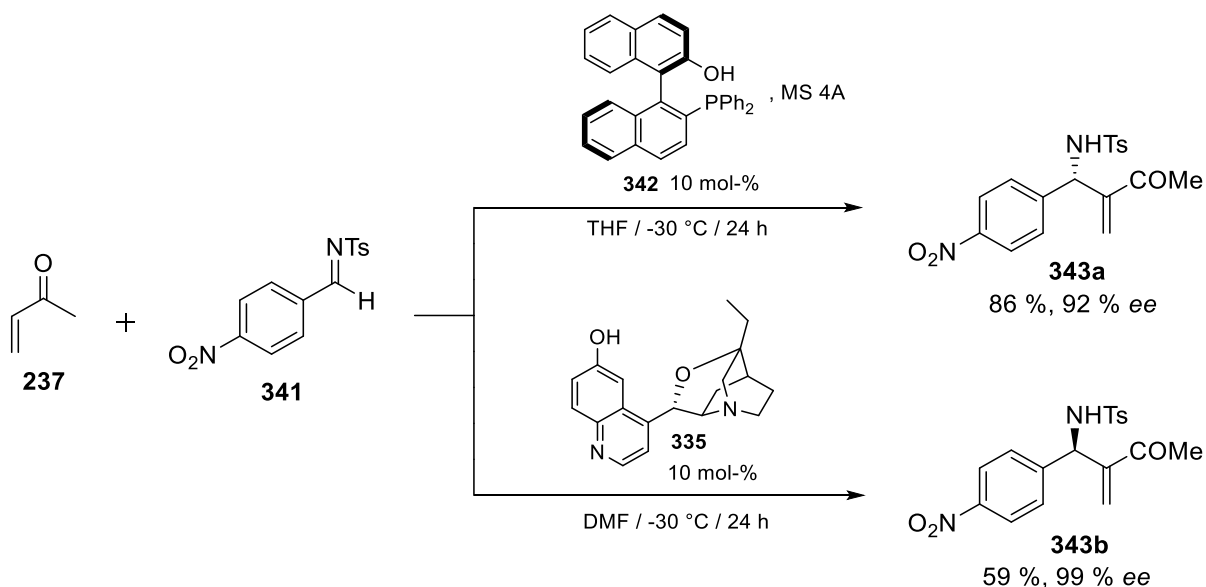


Abb. 112. Asymmetrische Aza-Baylis-Hillman-Reaktion mit chiralem Phosphinkatalysator **342** (oben) und chiralem Aminkatalysator **335** (unten).

Insgesamt lassen sich für die Baylis-Hillman-Reaktion folgende Vorteile schlussfolgern. Die Ausgangsverbindungen sind kommerziell leicht erhältlich und bieten ein breites Spektrum an Reaktions- und Anwendungsmöglichkeiten. Die Reaktion ist atomökonomisch, da zwei Reagenzien miteinander gekuppelt werden und

die Reaktion auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden kann. Die erhaltenen Produkte sind hochfunktionalisiert. Metallorganyle und andere Metalle werden nicht benötigt und die Reaktion kann unter milden Reaktionsbedingungen durchgeführt werden. Verschiedene Varianten der Reaktion sind möglich und die Produkte lassen sich in guten Ausbeuten und hoher Selektivität erhalten.^[169]

Großer Nachteil der Reaktion sind die langen Reaktionszeiten, da die Reaktionen sehr langsam ablaufen und oftmals mehrere Tage bis mehrere Wochen dauern. Hier gilt es noch geeignete Katalysatoren zu finden, die die Reaktionen beschleunigen. Außerdem wurden bereits verschiedene Einflüsse getestet und veröffentlicht, um den langen Reaktionszeiten entgegenzuwirken.^[138,170] Zum einen kann die Temperatur erhöht werden (Abb. 92), wodurch jedoch vermehrt Nebenreaktionen ablaufen können. Weiterhin können geringe Mengen Protonendonatoren wie z.B. Alkohole als Lösungsmittel zugesetzt werden, um die Reaktionsgeschwindigkeiten zu erhöhen. Außerdem können die Reaktionen noch unter Ultraschall oder Mikrowellenbestrahlung durchgeführt werden.^[138] Dass β -substituierte Acrylate wie z.B. Croton-Derivate **271** und teilweise Vinylsulfone **264** und Vinylsulfoxide nur sehr schwer oder gar nicht umgesetzt werden können ist ein weiterer Nachteil der Reaktion. Solche Synthesen können nur unter erhöhtem Druck oder mit zusätzlicher Lewis-Säure durchgeführt werden, um die entsprechenden Produkte zu erhalten. Gleiches gilt auch für die Umsetzung mit Ketonen als Elektrophile. Wie das Beispiel in Abb. 107 zeigt, führt eine Erhöhung des Drucks jedoch auch zu niedrigeren Reaktionszeiten.

2.4 Selenid-induzierte Baylis-Hillman-Reaktion

Mit zunehmender Zeit haben sich auch Chalkogen-vermittelte Baylis-Hillman-Reaktionen entwickelt. Darin finden hauptsächlich Schwefelorganyle und Selenorganyle Anwendung als Katalysator.^[120,134,171] Barrett und Kamimura untersuchten 1995 solche Reaktionen indem sie diese mit Trimethylsilylphenylsulfid oder Trimethylsilylphenylselenid (**345**) und katalytischen Mengen eines chiralen Bor-Weinsäurekomplexes **346** durchführten.^[172] Wenn sie Ethylvinylketon (**344**) mit Acetaldehyd (**250**) in Propionitril bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ verwendeten, erhielten sie nach Abspaltung von PhSeOH durch H_2O_2 von **347** das Baylis-Hillman-Addukt **348** in 72 % Ausbeute und 79 % ee.

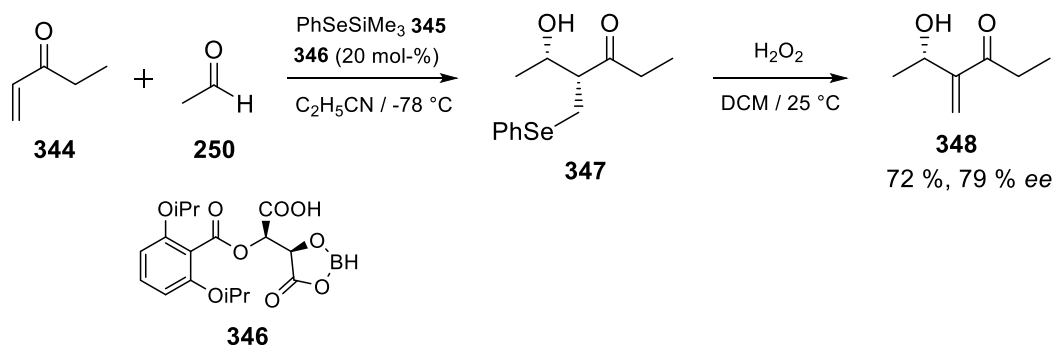


Abb. 113. Selenid-induzierte Baylis-Hillman-Reaktion nach Barrett et al.^[172]

Weiterhin dehnten Kamimura und Mitarbeiter drei Jahre später das Substanzspektrum auf Acrylester aus, indem sie diese mit PhSeLi (**349**) und verschiedenen Aldehyden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ in DCM umsetzten.^[173] Wurde die Reaktion mit tert-Butylester **257** und Benzaldehyd (**196**) durchgeführt, konnten sie das Produkt in 63 % mit einem *syn:anti* Verhältnis von 85:15 erhalten.

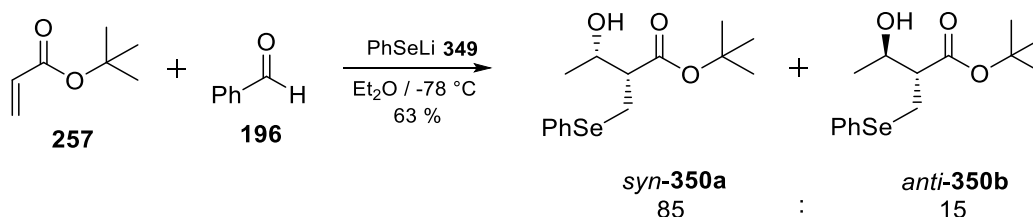


Abb. 114. Lithiumphenylselenid-induzierte Baylis-Hillman-Reaktion nach Kamimura.^[173]

Neben verschiedenen aromatischen Aldehyden verwendeten sie noch Decanal als aliphatischen Aldehyd. Dabei konnte das entsprechende Produkt mit einer Ausbeute von 23 % isoliert werden, wohingegen mit den aromatischen Aldehyden Ausbeuten zwischen 52 % und 64 % erhalten wurden. Außerdem beschrieben sie, dass Diethylether und Dichlormethan die einzigen geeigneten Lösungsmittel für die Reaktion und koordinative Lösungsmittel wie THF und Propionitril nicht nützlich waren.

Im gleichen Jahr befassten sich Kataoka et al. intensiv mit Schwefelorganen und Selenorganen als Katalysatoren.^[174,175] Dabei setzten sie zunächst *p*-Nitrobenzaldehyd (**298**) mit 2-Cyclohexen-1-on (**283**) unter Variation der Katalysatoren und Verwendung einer zusätzlichen Lewis Säure bei Raumtemperatur um. Mit dem Bis-Selenid **351** als Katalysator konnten die besten Ergebnisse erzielt und das Baylis-Hillman-Addukt **352** in 85 % Ausbeute erhalten werden. Bei ihren Reaktionen verwendeten sie 1.0 eq. Lewis Säure, wobei sich hierbei TiCl_4 am besten bewährt hat. Generell sind in der Literatur viele Chalkogenid/ TiCl_4 -vermittelte Baylis-Hillman-Reaktionen beschrieben.^[134,136] Außerdem mussten die Reaktionen lediglich eine Stunde in DCM gerührt werden.

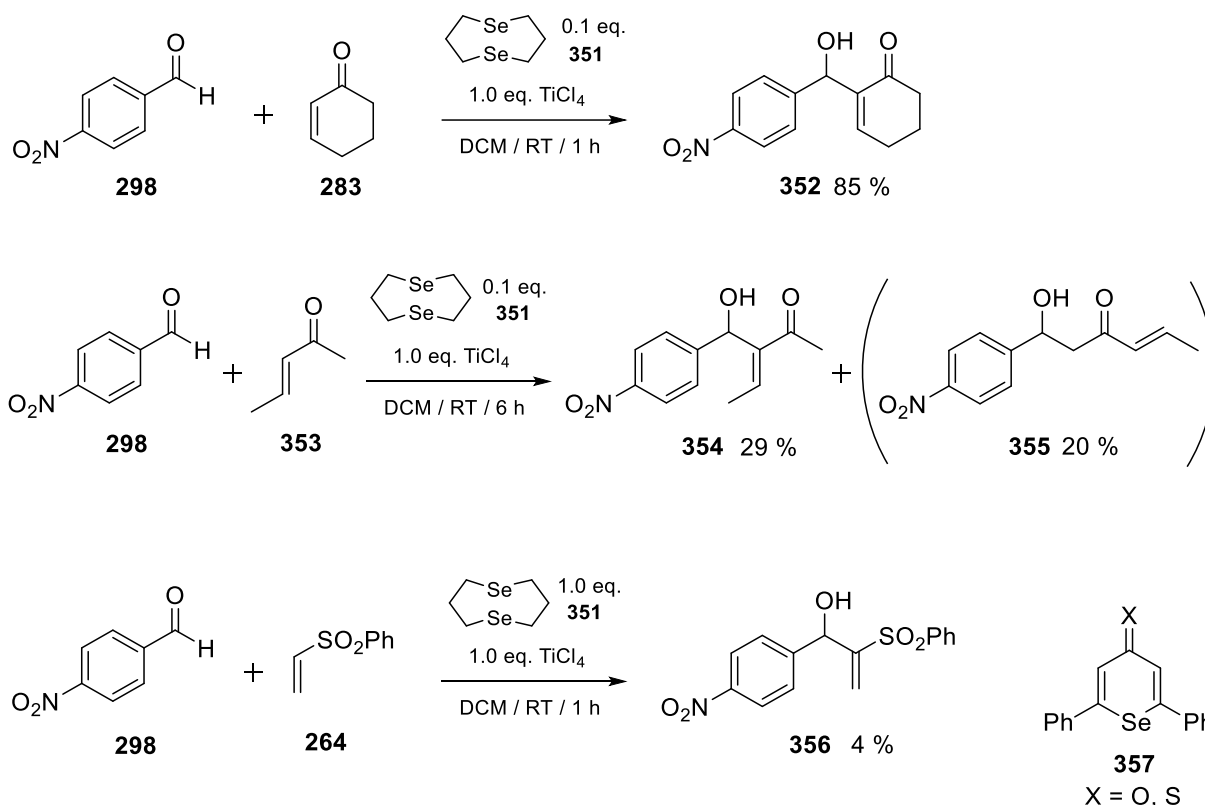


Abb. 115. Umsetzungen mit Bis-Selenid **351** nach Kataoka et al.^[174–176]

Mit ihren optimierten Bedingungen testeten sie die Reaktion noch an verschiedenen aktivierten Alkenen. Dabei konnten sie mit dem Bis-Selenid **351** und $TiCl_4$ sogar die für Baylis-Hillman-Reaktionen unreaktiven Verbindungen **353** und **264** umsetzen. Mit dem β -substituierten Methylvinylketon **353** erhielten sie bei RT nach 6 h das Baylis-Hillman-Addukt **354** in 29 % Ausbeute und das Nebenprodukt **355** in 20 % Ausbeute. Wenn sie das Vinylsulfon **264** verwendeten, konnten sie das Produkt **356** ebenfalls in sehr geringen Mengen in 4 % Ausbeute isolieren, hierbei verwendeten sie allerdings stöchiometrischen Mengen des Bis-Selenids **351** und beendeten die Reaktion nach einer Stunde bei RT. Ein Jahr später, im Jahr 1999, untersuchten Kataoka und Mitarbeiter noch weitere Katalysatoren und fanden geeignete Chalkogen-Pyrane für ihre Umsetzungen. Dabei konnten sie mit dem Methylvinylketon (**237**) und dem Selenid-Katalysator **357** bei 0 °C quantitative Umsätze erzielen.^[176]

Selenide als Katalysatoren für Baylis-Hillman-Reaktionen erweckten somit Ende der 90er Jahre großes Interesse, da sie als sehr gute Nucleophile für die Reaktionen dienten. Dies machte sich auch J. Jauch zunutze und verwendete solche Selenreagenzien für seine damaligen Synthesen. Dabei spezialisierte er sich vor allem auf das Lithiumphenylselenid, da seine Arbeiten zeigten, dass dies das am besten geeignete Nucleophil für die Baylis-Hillman-Reaktion war. Das Phenylselenid-Anion wurde bereits 1973 von Sharpless et al. verwendet, um Epoxide zu öffnen und zu Allylalkoholen umzusetzen.^[177] Dabei beschrieben sie in ihrem Artikel ebenfalls, dass das Selenid-Anion ein exzellentes Nucleophil ist. J. Jauch konnte mit dieser Methode

die Kuehneromycine (**361**) und (**362**)^[178] sowie die Mniopetale (**363**)^[179–182] aufbauen. Wie die Strukturen der Naturstoffe in Abb. 116 zeigen, sind sie eng miteinander verwandt. Die Kuehneromycine zeigen cytotoxische und antimikrobielle Wirkung,^[178] wohingegen die Mniopetale als Inhibitor der HIV Reverse-Transkriptase wirken.^[182] Bei der Synthese wurden für die Baylis-Hillman-Reaktion Aldehyd **358** und das Feringa-Butenolid (**359**)^[183] verwendet. Die Umsetzungen wurden in THF durchgeführt was widersprüchlich zu den zuvor beschriebenen Aussagen von Kamimura et al. war.^[173] Allerdings konnte das Baylis-Hillman-Addukt **360** nach 6 h bei -60 °C in 88 % Ausbeute erhalten werden.

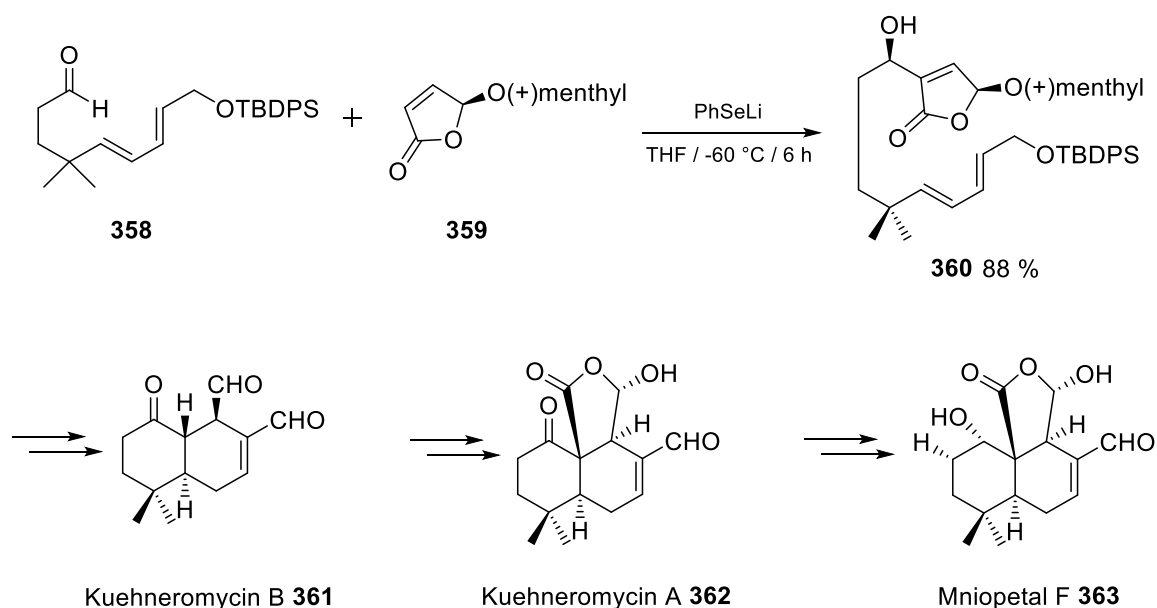


Abb. 116. Lithiumphenylselenid-induzierte Baylis-Hillman-Reaktion zum Aufbau der Kuehneromycine und Mniopetale.

Wie J. Jauch in seinem Artikel beschrieb, war die „klassische“ Baylis-Hillman-Reaktion mit DABCO (**254**) für seine Synthesen nicht anwendbar, da das Feringa-Butenolid (**359**) basenempfindlich und DABCO (**254**) für solche β -substituierten Derivate eher ungeeignet ist. Mit dem sehr gut nucleophilen und schwach basischen Lithiumphenylselenid (**349**) verlief die Reaktion in guten Ausbeuten und hoch diastereoselektiv. Dabei bildete sich das neu gebildete Stereozentrum des sekundären Alkohols über einen Chiralitätstransfer vom Acetal-C-Atom des Feringa-Butenolids (**359**).^[178]

Prinzipiell kann das Lithiumphenylselenid (**349**) über zwei Wege hergestellt werden. Entweder durch reduktive Spaltung von Diphenyldiselenid (**364**) mit *n*BuLi bei -20 °C in THF wie von Reich et al. beschrieben^[184] oder mit elementarem Lithium im Ultraschallbad in Gegenwart von Benzophenon in THF wie von Ley und Mitarbeitern beschrieben.^[185]

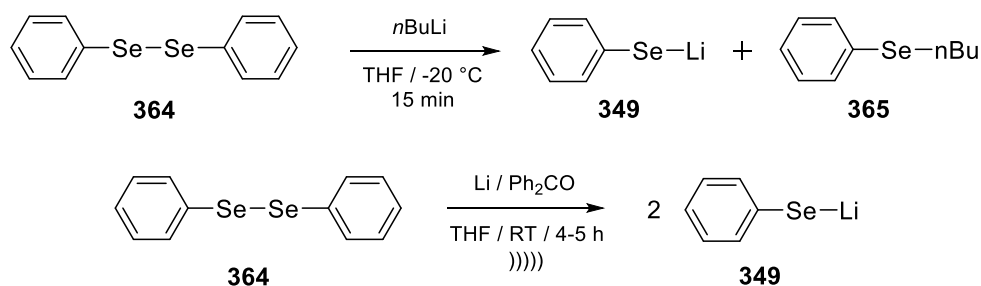


Abb. 117. Herstellung von Lithiumphenylselenid (**349**) nach Reich et al. (oben)^[184] und Ley et al. (unten)^[185]

Dabei spielt die Art der Herstellung des Lithiumphenylselenids (**349**) für Synthesen eine entscheidende Rolle. Dies beschrieb Jauch in seinem Artikel von 2001, in dem er das Feringa-Butenolid (**359**) mit verschiedenen Aldehyden umsetzte.^[186] Abb. 118 zeigt zunächst als Beispiel die Umsetzung von Feringa-Butenolid (**359**) mit einem Aldehyd **12** und PhSeLi (**349**), welches nach der Variante von Reich et al. hergestellt wurde.

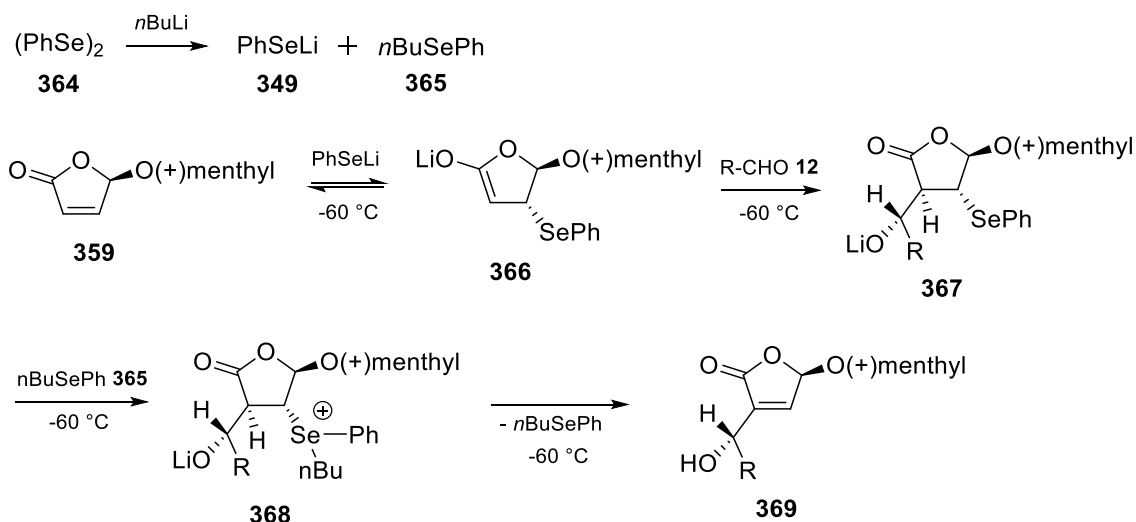


Abb. 118. Lithiumphenylselenid-induzierte Baylis-Hillman-Reaktion mit PhSeLi (**349**) nach Reich et al.^[184]

Wie in Abb. 116 führte Jauch die Umsetzungen bei $-60\text{ }^\circ\text{C}$ durch. Im ersten Schritt entsteht das Michael-Addukt **366** durch Addition von PhSeLi (**349**) an Feringa-Butenolid (**359**). Anschließend erfolgt die asymmetrische Aldol-Reaktion an einen Aldehyd **12**. Bei der Herstellung von PhSeLi (**349**) nach Reich et al. bildet sich ebenfalls noch ein Äquivalent $n\text{BuSePh}$ **365** welches nun als Alkylierungsmittel dienen und die Phenylselenidgruppe in eine noch bessere Abgangsgruppe überführen kann. Dadurch erfolgt die Eliminierung im letzten Schritt bereits bei $-60\text{ }^\circ\text{C}$ und führt zum Produkt **369**.

Wird das Lithiumphenylselenid (**349**) nach der Methode von Ley und Mitarbeitern hergestellt, entstehen lediglich zwei Äquivalent PhSeLi (**349**). Dadurch bleibt die

Reaktion zunächst auf der Stufe **367** stehen, da hier die Eliminierung nicht automatisch abläuft aufgrund des fehlenden *n*BuSePh **365**. Wird die Reaktionsmischung bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung hydrolysiert, wird das Michael-Aldol-Addukt **370** erhalten. Wenn die Reaktion auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt wird, findet wiederum die Eliminierung zum Baylis-Hillman-Addukt **369** statt. Dies kann ebenfalls erreicht werden, wenn bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu **367** Benzylbromid (**180a**) und katalytische Mengen *n*Bu₄NI zugegeben werden, da somit die Phenylselenidgruppe benzyliert und in eine viel bessere Abgangsgruppe überführt wird, sodass die Eliminierung schon bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ abläuft. Dies ist der gleiche Effekt, der bei der Synthese in Abb. 118 nach Reich et al. mit dem *n*BuSePh stattgefunden hat.^[186]

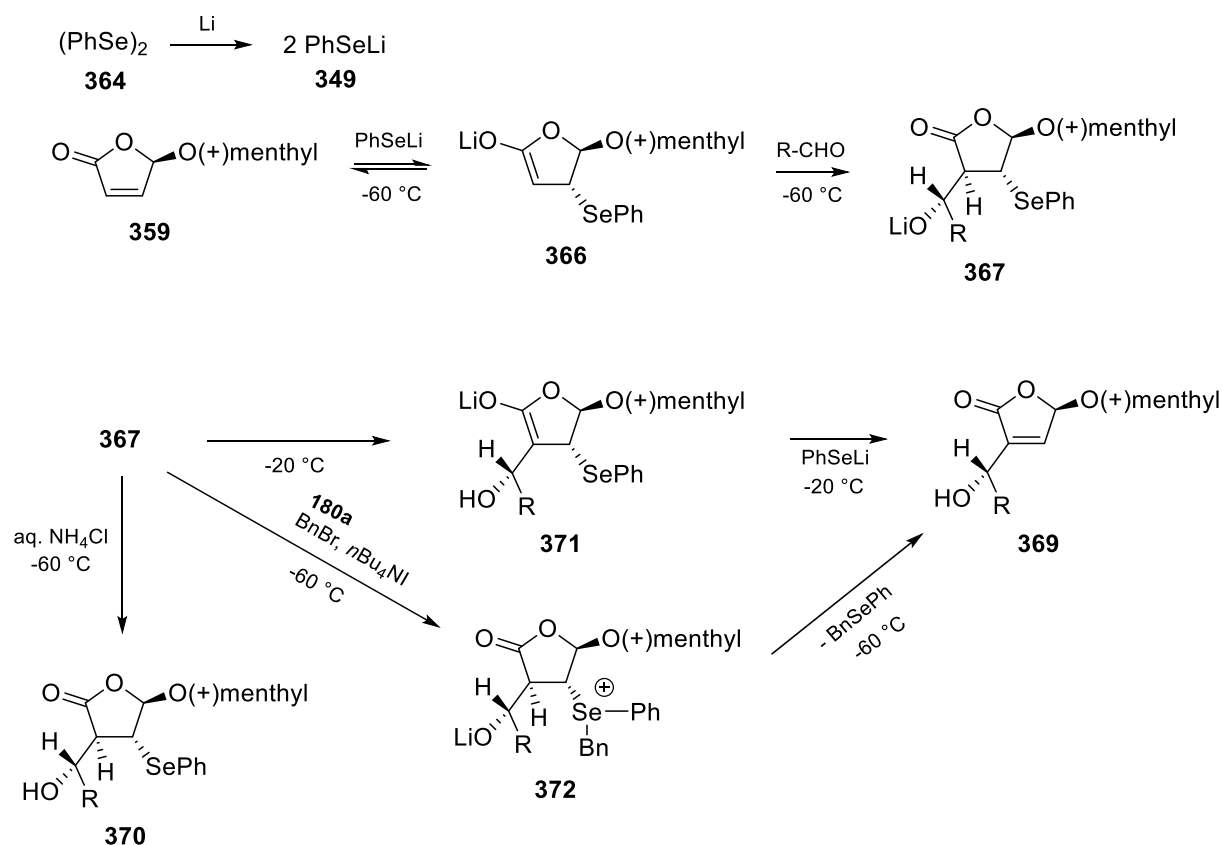


Abb. 119. Lithiumphenylselenid-induzierte Baylis-Hillman-Reaktion mit PhSeLi (**349**) nach Ley et al.^[185]

Weiterhin beschreibt Jauch in seinem Artikel, dass mit dem Feringa-Butenolid (**359**) und Benzaldehyd (**196**) in Gegenwart von katalytischen Mengen DABCO (**254**) keine Reaktion beobachtet werden konnte, weshalb er die Reaktionen mit PhSeLi (**349**) durchführte. Wenn er Feringa-Butenolid (**359**) mit Isobutyraldehyd (**115**) umsetzte, erhielt er das Baylis-Hillman-Addukt **373** in 89 % Ausbeute mit einem *de* > 99 %. Dabei stellte er das Lithiumphenylselenid (**349**) nach der Methode von Ley et al. her und fügte Benzylbromid (**180a**) und katalytische Mengen *n*Bu₄NI zur Reaktionsmischung zu, um das Eliminierungsprodukt bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu erhalten.

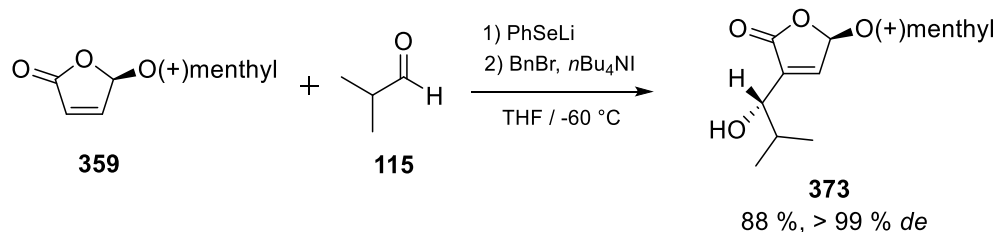


Abb. 120. Umsetzung von Feringa-Butenolid (**359**) mit Isobutyraldehyd (**115**) und PhSeLi (**349**).^[186]

Die Methode von J. Jauch wurde auch von Machado et al. angewendet. Sie veröffentlichten im Jahr 2019 eine erste Totalsynthese von Floribundan B (**375**), welches in der Rinde eines afrikanischen Baumes vorhanden ist und in den Ländern dort als Arzneimittel gegen Fieber dient.^[187] Für ihre Synthese verwendeten sie als Ausgangsstoffe das α,β -ungesättigte Lacton **274** und Acetaldehyd (**250**) und setzten diese mit Lithiumphenylselenid (**349**) bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ über zwei Stunden in THF um. Dabei konnten sie nahezu quantitativen Umsatz erzielen und das Baylis-Hillman-Addukt **374** in 99 % Ausbeute erhalten.

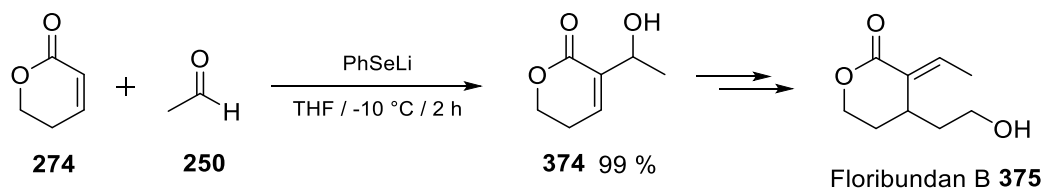


Abb. 121. Lithiumphenylselenid-induzierte Baylis-Hillman-Reaktion mit Lacton **274** und Acetaldehyd (**250**).^[187]

Anhand der hier dargestellten Beispiele zeigt sich, dass die Baylis-Hillman-Variante mit PhSeLi (**349**) einige Vorteile mit sich bringt. Das PhSeLi (**349**) ist hoch nucleophil und zugleich wenig basisch, sodass es auch bei basenlabilen Verbindungen oder Verbindungen mit leicht eliminierbaren Gruppen im Molekül eingesetzt werden kann im Vergleich zu DABCO (**254**) bzw. den tertiären Aminen. Außerdem konnten mit dieser Methode auch β -substituierte α,β -ungesättigte Verbindungen zumindest in cyclischer Form umgesetzt werden und die Reaktionszeiten waren wesentlich kürzer, da die Reaktionen meistens mehrere Stunden rührten anstatt mehrere Tage oder Wochen wie bei der Verwendung von DABCO (**254**).

3 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war es, die bisher durchgeführten Lithiumphenylselenid-induzierte Baylis-Hillman-Reaktion mit Feringa-Butenolid (**359**)^[186] auf ein breites Spektrum zu erweitern und zu optimieren. Dabei sollen verschiedene α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen mit unterschiedlichen Elektrophilen umgesetzt werden. Als Michael-Akzeptoren werden zunächst die acyclischen Verbindungen Acrylsäuremethylester (**249**), Crotonsäuremethylester (**398**), 3-Buten-2-on (**237**), Acrylnitril (**261**), Methacrylsäurebutylester (**433**) und Methacrylsäureisobutylester (**436**) getestet. Als Elektrophile werden die Aldehyde Benzaldehyd (**196**), Zimtaldehyd (**396**), Propionaldehyd (**198**), Pivalaldehyd (**206**) sowie Aceton (**284**) als Vertreter eines Ketons verwendet.

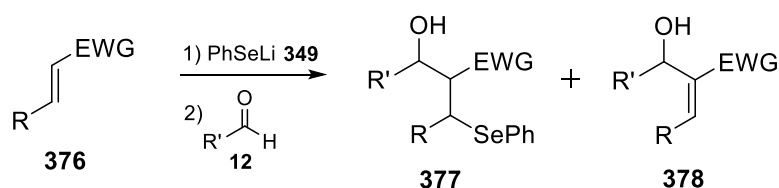


Abb. 122. Allgemeine Baylis-Hillman-Reaktion mit acyclischen Michael-Akzeptoren und PhSeLi (**349**).

Weiterhin sollen die Michael-Akzeptoren auf cyclische Verbindungen erweitert werden. Hierfür werden 2-Cyclopenten-1-on (**418**), 2-Cyclohexen-1-on (**283**) und 2-Cycloocten-1-on (**427**) als Substrate verwendet.

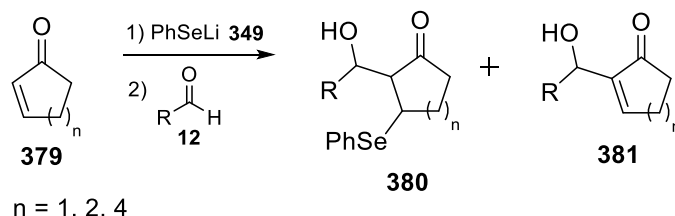


Abb. 123. Allgemeine Baylis-Hillman-Reaktion mit cyclischen Michael-Akzeptoren und PhSeLi (**349**).

Neben den intermolekularen Baylis-Hillman-Reaktionen sollen auch noch intramolekulare Baylis-Hillman-Reaktionen untersucht werden bei denen die Ausgangsverbindungen sowohl aus einem aktivierten α,β -ungesättigten Alken und einem Aldehyd im selben Molekül bestehen. Die Ausgangsverbindungen hierfür werden nach Abb. 124 hergestellt. Dabei werden mit Acrylsäure (**382**) und Methacrylsäure (**383**) durch Veresterung verschiedene Kettenlängen synthetisiert, um verschiedene Ringgrößen nach der intramolekularen Baylis-Hillman-Reaktion zu initiieren.

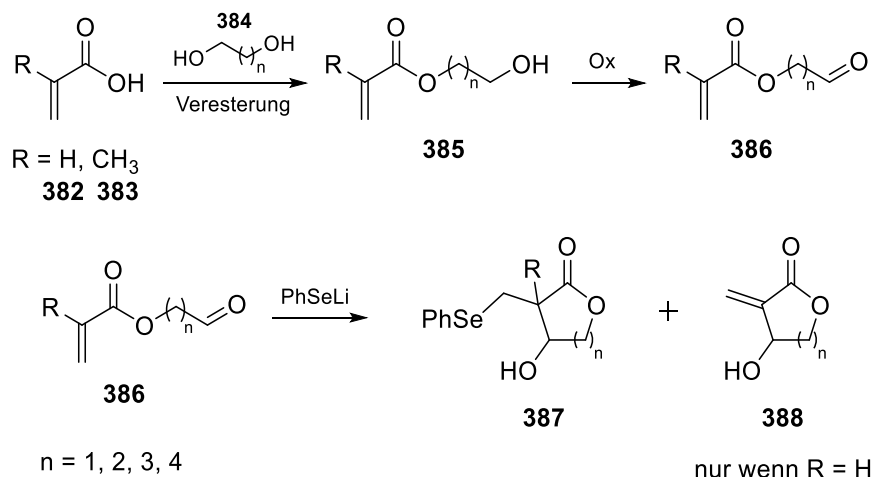


Abb. 124. Allgemeine Herstellung von **386** mit anschließender intramolekularen Baylis-Hillman-Reaktion mit PhSeLi (**349**).

Mit Acrylsäureestern sollten dadurch Lactone **388**, mit Methacrylsäureestern sogar hochfunktionalisierte Spiro-Lactone **387** zugänglich gemacht werden.

Durch Erweiterung der Kettenlänge an der Doppelbindung, also am C-Terminus, sollen ebenfalls Ausgangsverbindungen mit einer Aldehydfunktion am Ende hergestellt werden. Hierbei könnten durch intramolekulare Baylis-Hillman-Reaktion mit Lithiumphenylselenid Carbocyclen **390** verschiedener Ringgrößen synthetisiert werden.

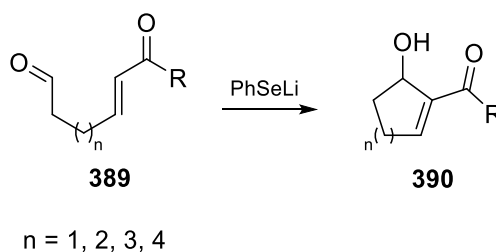


Abb. 125. Intramolekulare Baylis-Hillman-Reaktion mit erweiterter Kettenlänge am C-Terminus mit PhSeLi (**349**).

Letztendlich sollen noch Reaktionen zur enantioselektiven Baylis-Hillman-Reaktion durchgeführt werden. Hierfür müssen zunächst enantiomerenreine Selenreagenzien **392** hergestellt werden. In der hier vorliegenden Arbeit lag der Fokus auf den beiden chiralen Auxiliaren (S)-2-Methoxymethylpyrrolidin (**492**) (SMP) sowie (R)-2-Methoxymethylpyrrolidin (**497**) (RMP). Dabei soll das Reagenz zunächst durch *n*BuLi deprotoniert und anschließend mit elementarem Selen transmetalliert werden. Mit den enantiomerenreinen Selenreagenzien in Händen, sollen asymmetrische Baylis-Hillman-Reaktionen analog zu den Lithiumphenylselenid induzierten Baylis-Hillman-Reaktionen getestet werden. Abschließend sollen Aussagen zur möglichen Diastereoselektivität sowie zur Enantioselektivität gemacht werden.

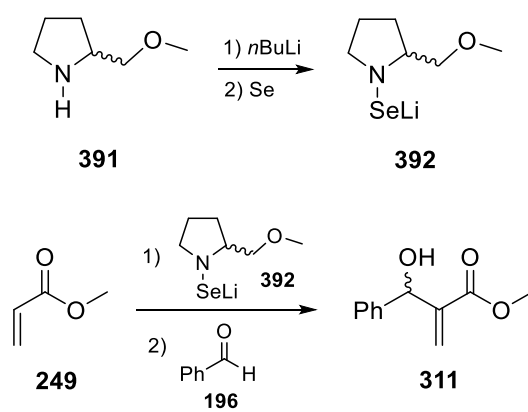


Abb. 126. Asymmetrische Baylis-Hillman-Reaktion mit chiralem Selenreagenz **392**.

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Baylis-Hillman-Reaktion mit acyclischen α,β -ungesättigten Verbindungen

Nach der Methode von J. Jauch^[186] wurden die Reaktionen zunächst mit dem kommerziell erhältlichen Methylvinylketon (**237**) und Methylcrotonat (**398**) untersucht. Dabei wurde das Lithiumphenylselenid (**349**) zunächst nach der Variante von Ley et al.^[185] mit elementarem Lithiumpulver hergestellt. Allgemein wurden die Reaktionen so durchgeführt, dass 1.4 eq. Lithiumpulver mit katalytischen Mengen Benzophenon in THF vorgelegt und ca. 20 Minuten im Ultraschallbad gerührt wurden, bis die Lösung dunkelblau war. Anschließend wurde eine Lösung aus 0.6 eq. (PhSe)₂ (**364**) in THF langsam zugegeben (Ultraschallbad nicht ausschalten), wodurch sich die Lösung gelb färbte. Anschließend wurde das Ultraschallbad ausgeschaltet und die Reaktionsmischung auf -60 °C gekühlt. Danach wurde eine Lösung aus 1.0 eq. aktiviertem Alken und 1.5 eq. Aldehyd/Aceton in THF zugetropft, die Reaktion mehrere Stunden bei dieser Temperatur gerührt und anders als bei den Durchführungen von J. Jauch über Nacht auftauen gelassen. Die ersten Umsetzungen blieben jedoch alle erfolglos und es konnte keine Produktbildung beobachtet werden, lediglich das entsprechende Michael-Addukt konnte in seltenen Fällen in geringen Mengen isoliert werden. Daraufhin wurde das Lithiumphenylselenid mit *n*BuLi nach Reich et al.^[184] hergestellt um zu beobachten, ob die Umsetzungen damit besser verliefen. Aufgrund der Erkenntnisse von J. Jauch sollte bei diesen Umsetzungen direkt das Baylis-Hillman-Addukt erhalten werden (s. Abb. 119).^[186] Dabei wurden 1.2 eq. Diphenyldiselenid (**364**) in THF vorgelegt, auf -20 °C gekühlt und mit 1.2 eq. *n*BuLi versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf -60 °C gekühlt und eine Lösung aus 1.0 eq. aktiviertem Alken und 1.5 eq. Aldehyd/Aceton in THF über 30 Minuten zugetropft. Nach 5-6 Stunden wurde die Reaktionslösung dann mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung hydrolysiert. Weiterhin blieben Umsetzungen mit dem Methylcrotonat (**398**) erfolglos, vereinzelt konnte das Michael-Addukt **399** in < 10 % Ausbeute isoliert werden, allerdings bildete sich dieses in den meisten Fällen auch gar nicht. Überraschenderweise waren die Durchführungen mit dem Methylvinylketon (**237**) weiterhin schwierig, obwohl dieses in der Literatur oft verwendet wurde und Umsetzungen mit DABCO (**254**) zu guten Ausbeuten führten. Wegen der anfänglichen Schwierigkeiten wurden die Reaktionen daraufhin mit einem Kryosystem über Nacht bei -60 °C gerührt, um so vielleicht bessere Ausbeuten zu erhalten. Mit Benzaldehyd (**196**) konnte in manchen Fällen dadurch das Michael-Addukt **393** in ca. 30 % Ausbeute isoliert werden (Lit.: R. Rao et al.^[188] 88 % mit PhSeH in H₂O in Gegenwart von β -Cyclodextrin) und einmal noch das Baylis-Hillman-Addukt **394** in 19 % Ausbeute (Lit.: P. Ramachandran et al.^[189] 95 % mit DIBAL-H-NMO in THF bei RT). Ähnlich verhielt es sich bei der Umsetzung mit Zimtaldehyd (**396**). Hierbei konnte das Michael-Addukt **393** in 26 % Ausbeute und das Michael-Aldol-Addukt **397** in 12 % Ausbeute erhalten werden. Auffallend ist natürlich, dass trotz der Herstellung des Lithiumphenylselenids (**349**) über *n*BuLi, das Produkt

mit dem SePh-Substituenten **397** erhalten wurde statt dem Eliminierungsprodukt. Bei der Umsetzung von 3-Buten-2-on (**237**) mit Propionaldehyd (**198**) konnte das Michael-Aldol-Addukt **395** überraschenderweise in 52 % Ausbeute erhalten werden (Lit.: Barrett et al.^[172] 41 %, B.-H.-R. mit Me₃SiSPH in Acetonitril bei -78 °C). Auch hier hatte sich trotz der Herstellung des Lithiumphenylselenids (**349**) nach Reich et al. kein Baylis-Hillman-Addukt gebildet, sodass die beschriebenen Ergebnisse von J. Jauch am Feringa-Butenolid (**359**) nicht auf alle Substrate übertragbar waren. Allerdings konnte bei manchen Durchführungen mit Benzaldehyd (**196**), Zimtaldehyd (**396**) und Propionaldehyd (**198**) unter gleichen Reaktionsbedingungen auch gar kein Umsatz beobachtet werden, sodass die Reaktionen generell wenig reproduzierbar waren.

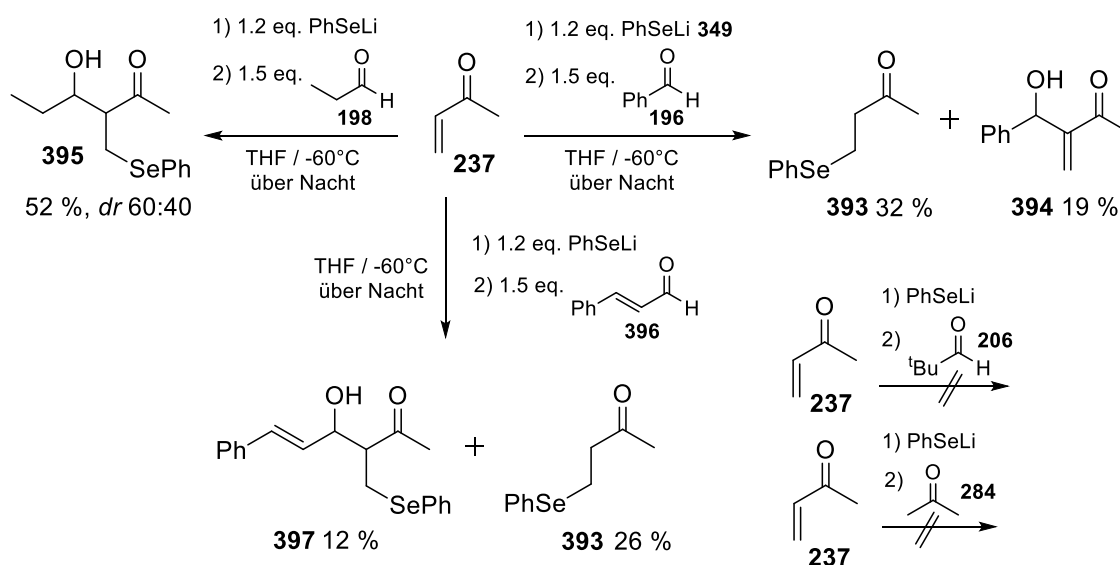


Abb. 127. Baylis-Hillman-Reaktionen mit PhSeLi (**349**) und Methylvinylketon (**237**).

Mit Pivalaldehyd (**206**) (Lit.: P. Ramachandran et al.^[189] 80 % mit DIBAL-H-NMO in THF bei RT) und Aceton (**284**) (Lit.: M. Muraki et al.^[190] 20 % mit Vinyloxyboran in THF bei RT) konnte gar kein Umsatz beobachtet werden. Auch das Michael-Addukt **393** hatte sich bei diesen Reaktionen seltsamerweise nicht gebildet, obwohl dieses unabhängig vom eingesetzten Elektrophil entstehen sollte, was wiederum darauf hinweist, dass die Reaktionen nur wenig reproduzierbar waren. Weiterhin wurden die Durchführungen so geändert, dass die Reaktionen bei -60 °C über Nacht gerührt wurden und dann noch eine weitere Nacht bei -20 °C, wodurch allerdings keine Verbesserung erzielt werden konnte. Wegen den verschiedenen Übergangszuständen des Aldol-Schrittes wurde das Produkt **395** mit einem *dr* von 60 : 40 erhalten (Verhältnis war im ¹H-NMR-Spektrum erkennbar), wohingegen bei Produkt **397** keine Diastereomere beobachtet werden konnten. Mit dem Methylcrotonat (**398**) konnten durch die leicht veränderten Reaktionsbedingungen 22 % Michael-Addukt **399** isoliert werden (Lit.: R. Rao et al.^[188] 82 % mit PhSeH in H₂O in Gegenwart von β-Cyclodextrin). Seltsamerweise lief die Aldol-Reaktion mit dem Michael-Addukt und den eingesetzten Aldehyden nie ab.

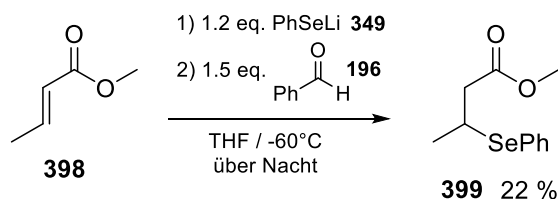


Abb. 128. Baylis-Hillman-Reaktion mit Methylcrotonat (**398**) und Benzaldehyd (**196**) in Gegenwart von PhSeLi (**349**).

Wie in der Literatur beschrieben, sind Umsetzungen mit den β -substituierten Verbindungen wie beispielsweise Methylcrotonat (**398**) schwierig durchzuführen.^[134,138] Dies konnte bei der Verwendung von PhSeLi (**349**) als Katalysator ebenfalls bestätigt werden, da das Michael-Addukt **399** lediglich in geringen Mengen erhalten wurde und die Reaktionen unter Standardbedingungen nicht abliefen. Hierbei müssten die Reaktionen wahrscheinlich unter erhöhtem Druck, wie in der Literatur beschrieben, durchgeführt werden.^[134,138] In Tabelle 9 sind die Ergebnisse für Methylcrotonat (**398**) und 3-Buten-2-on (**237**) zusammengefasst.

Tab. 9. Ausbeuten von 3-Buten-2-on (**237**) und Methylcrotonat (**398**) mit verschiedenen Elektrophilen.

	3-Buten-2-on	Methylcrotonat
Benzaldehyd	32 % Michael-Addukt, 19 % Baylis-Hillman-Addukt	22 % Michael-Addukt
Zimtaldehyd	26 % Michael-Addukt, 12 % Michael-Aldol-Addukt	/
Propionaldehyd	52 % Michael-Aldol-Addukt	/
Pivalaldehyd	/	/
Aceton	/	/

Da in der Literatur viele Umsetzungen mit Acrylnitril (**261**) und Methylacrylat (**249**) beschrieben sind, wurden als nächstes die Baylis-Hillman-Reaktionen mit dem kommerziell erhältlichen Acrylnitril (**261**) und Methylacrylat (**249**) mit den verschiedenen Elektrophilen getestet. Dabei wurde das Lithiumphenylselenid (**349**) für alle weiteren Reaktionen nach der Methode von Reich et al. hergestellt, da die Handhabung und der Aufwand geringer sind als bei der Herstellung mit elementarem Lithiumpulver. Außerdem wurden die Reaktionen über Nacht bei -60 °C gerührt. Mit Benzaldehyd (**196**) wurden 33 % Michael-Addukt **400** (Lit.: R. Rao et al.^[188] 86 % mit PhSeH in H₂O in Gegenwart von β -Cyclodextrin), 27 % Michael-Aldol-Addukt **401** (Lit.: A. A. Dos Santos et al.^[191] 95 %, B.-H.-R. mit *n*BuSeLi in THF bei -75 °C) und 37 % Baylis-Hillman-Addukt **402** erhalten (Lit.: A. A. Dos Santos et al.^[191] 87 %, B.-H.-R. mit *n*BuSeLi in THF bei -75 °C und H₂O₂). Somit betrug der Umsatz der Reaktion 97 %.

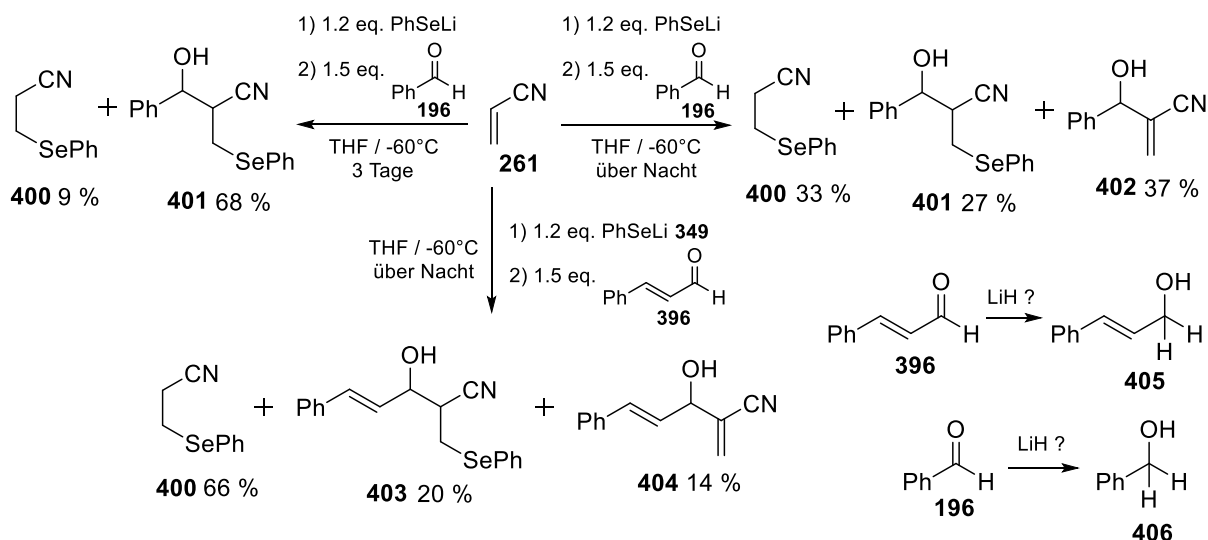


Abb. 129. Baylis-Hillman-Reaktion mit Acrylnitril (**261**) und Benzaldehyd (**196**) sowie Zimtaldehyd (**396**) in Gegenwart von PhSeLi (**349**).

Bei einer weiteren Testreaktion mit Benzaldehyd (**196**) wurde die Reaktionsmischung drei Tage bei -60 °C gerührt. Dabei konnte das Michael-Addukt **400** in 9 % Ausbeute und das Michael-Aldol-Addukt **401** in 68 % Ausbeute isoliert werden. Somit wurde wiederum bestätigt, dass die Erkenntnisse von J. Jauch, dass sich das Baylis-Hillman-Addukt **402** bildet, wenn das PhSeLi (**349**) über *n*BuLi hergestellt wird, nicht übertragbar waren und nicht für alle Substrate gilt. Allerdings kann dies auch daran liegen, dass die Reaktion länger gerührt wurde und somit das zuvor abgespaltene PhSeH in einer Michael-Addition wieder an Verbindung **402** nucleophil angreifen kann und das Michael-Aldol-Addukt **401** bildet. Weiterhin wurden daraufhin Testreaktionen durchgeführt, bei denen die Reaktion auf -20 °C bzw. auf RT erwärmt und mehrere Stunden gerührt wurde, um so die Eliminierung zu begünstigen und das Baylis-Hillman-Addukt **402** zu erhalten. Allerdings blieben die erhofften Resultate aus und es bildeten sich immer das Michael-Aldol-Addukt **401** und das Baylis-Hillman-Addukt **402** in unterschiedlichen Verhältnissen, die nicht beeinflusst werden konnten. Im ¹H-NMR-Spektrum war zu sehen, dass sich von Produkt **401** wieder das *syn*- und das *anti*-Produkt mit einem *dr* von 55 : 45 gebildet haben. Bei der Umsetzung mit Zimtaldehyd (**396**) konnten 66 % Michael-Addukt **400**, 20 % Michael-Aldol-Addukt **403** und 14 % Baylis-Hillman-Addukt **404** isoliert werden. Dadurch konnte quantitativer Umsatz verzeichnet werden, allerdings hatte sich viel Michael-Addukt **400** gebildet, welches nicht weiter umgesetzt wurde. Dies lag wahrscheinlich daran, dass der Zimtaldehyd (**396**) weniger elektrophil als Benzaldehyd (**196**) ist und dadurch die Aldol-Reaktion weniger begünstigt war. Von Produkt **403** bildeten sich wiederum Diastereomere im Verhältnis 55 : 45. Außerdem konnten noch geringe Mengen der beiden Alkohole **405** und **406** isoliert werden. Möglicherweise könnten Benzaldehyd (**196**) und Zimtaldehyd (**396**) durch LiH reduziert worden sein, da das LiH in geringen Mengen im Gefäß von *n*BuLi enthalten sein kann, wenn das Gebinde schon länger geöffnet ist.

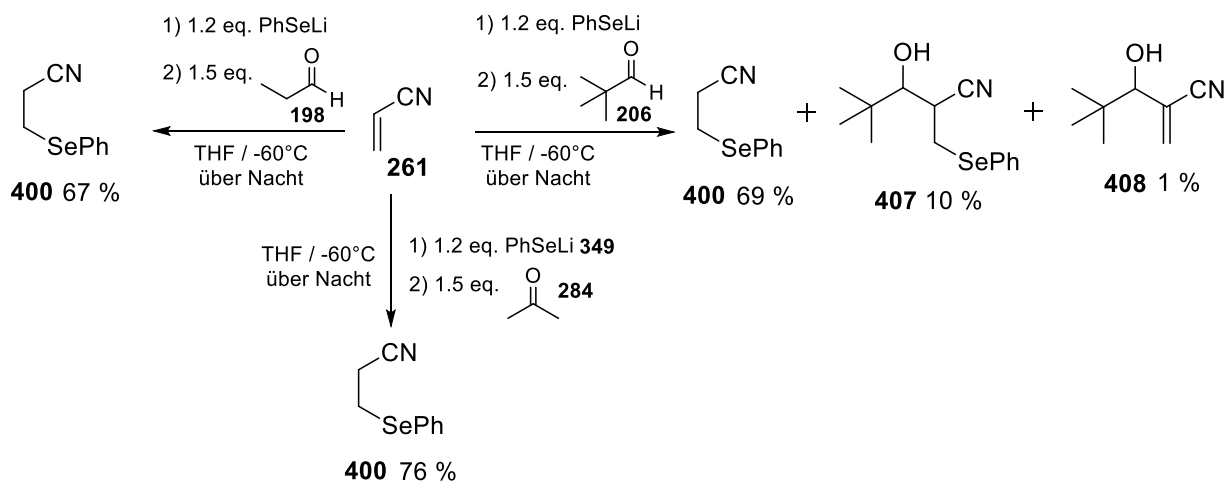


Abb. 130. Baylis-Hillman-Reaktion mit Propionaldehyd (**198**), Pivalaldehyd (**206**) und Aceton (**284**) mit Acrylnitril (**261**) in Gegenwart von PhSeLi (**349**).

Bei den Umsetzungen mit Propionaldehyd (**198**), Pivalaldehyd (**206**) und Aceton (**284**) konnten hauptsächlich nur die entsprechenden Michael-Addukte **400** isoliert werden. Lediglich mit Pivalaldehyd (**206**) bildete sich das Michael-Aldol-Addukt **407** in 10 % Ausbeute (Lit.: A. A. Dos Santos et al.^[191] 83 %, B.-H.-R. mit *n*BuSeLi in THF bei -75 °C) und das Baylis-Hillman-Addukt **408** in 1 % Ausbeute (Lit.: A. A. Dos Santos et al.^[191] 87 %, B.-H.-R. mit *n*BuSeLi in THF bei -75 °C und H₂O₂). Die Michael-Addukte **400** wurden mit 67 %, 69 % und 76 % in guten Ausbeuten erhalten. Allerdings fand der Aldol-Schritt nicht bzw. nur wenig statt. Dies könnte eventuell auch wieder daran liegen, dass die nicht aromatischen Aldehyde bzw. das Aceton (**284**) wegen der +I-Effekte der Methyl(en)-Gruppen für die Aldol-Reaktion mit den Michael-Addukten des Acrylnitrils zu nucleophil bzw. nicht genug elektrophil sind. Weiterhin wurden alle Reaktionen noch einmal getestet, indem sie bei -60 °C über Nacht und eine weitere Nacht bei -20 °C gerührt wurden. Allerdings konnten dadurch ähnliche Ergebnisse erzielt werden. Lediglich mit Pivalaldehyd (**206**) konnten 15 % des Michael-Aldol-Adduktes **407** isoliert werden, allerdings auch nur weniger als 10 % des Michael-Adduktes **400**. Das Eliminierungsprodukt hatte sich bei allen Reaktionen trotz Erwärmen nicht bzw. nicht vermehrt im Vergleich zu den Reaktionen bei ausschließlich -60 °C gebildet.

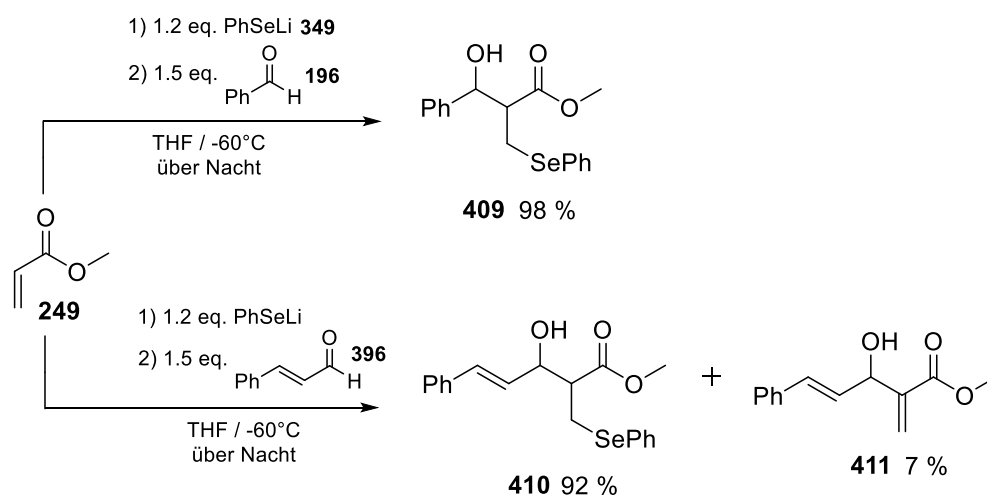
Zusammengefasst kann für die Umsetzung mit Acrylnitril (**261**) gesagt werden, dass sich das Lithiumphenylselenid (**349**) als gutes Nucleophil eignet, da die Michael-Addukte **400** in guten Ausbeuten erhalten wurden. Dass die Ausbeuten der gewünschten Produkte nur mit Benzaldehyd (**196**) gut waren, lag eher an den verwendeten Elektrophilen, da diese für die Umsetzung mit den Michael-Addukten des Acrylnitrils nicht reaktiv genug waren.

Tab. 10. Ausbeuten von Acrylnitril (**261**) mit den verschiedenen Elektrophilen.

	Acrylnitril		
	Michael-Addukt	Michael-Aldol-Addukt	Baylis-Hillman-Addukt
Benzaldehyd*	33 %	27 %	37 %
Zimtaldehyd	66 %	20 %	14 %
Propionaldehyd	67 %	/	/
Pivalaldehyd**	69 %	10 %	1 %
Aceton	76 %	/	/

*9 % Michael-Addukt **400** und 68 % Michael-Aldol-Addukt **401** wurden erhalten wenn die Reaktion drei Tage bei -60 °C gerührt wurde. **15 % Michael-Aldol-Addukt **407** und < 10 % Michael-Addukt **400** wurden erhalten wenn die Reaktion über Nacht bei -60 °C und eine weitere Nacht bei -20 °C gerührt wurde.

Als nächstes wurden die fünf Elektrophile mit Acrylsäuremethylester (**249**) bei -60 °C über Nacht umgesetzt. Dabei waren die Ausbeuten mit den beiden aromatischen Aldehyden sehr gut und die Reaktionen liefen fast quantitativ ab.

**Abb. 131.** Umsetzungen von Methylacrylat (**249**) mit Benzaldehyd (**196**) und Zimtaldehyd (**396**).

Auch hier wurden fast ausschließlich die Michael-Aldol-Addukte in 98 % (Lit.: A. Kamimura et al.^[192] 62 %, B.-H.-R. mit PhSLi in DCM bei -50 °C) bzw. 92 % (Lit.: A. Kamimura et al.^[192] 69 %, B.-H.-R. mit Acrylsäuretertbutylester und PhSeLi in Diethylether bei -50 °C) erhalten. Mit den anderen Elektrophilen waren die Ausbeuten wieder etwas schlechter. So konnte mit Propionaldehyd (**198**) das Michael-Addukt **412** in 6 % (Lit.: R. Rao et al.^[188] 86 % mit PhSeH in H₂O in Gegenwart von β -Cyclodextrin), das Michael-Aldol-Addukt **413** in 84 % Ausbeute und das Baylis-Hillman-Addukt **414** in 9 % Ausbeute (Lit.: K. Chen et al.^[193] 89 %, B.-H.-R. mit DABCO und La(OTf)₃ als Lewis-Säure in Acetonitril bei RT) isoliert werden. Hierbei waren wegen der verschiedenen Übergangszustände wieder beide Diastereomere im ¹H-NMR-Spektrum mit einem *dr* von 50 : 50 erkennbar. Mit Pivalaldehyd (**206**) konnten ähnliche Resultate erzielt werden. Hierbei wurde das Michael-Addukt **412** in 15 % Ausbeute, das Michael-Aldol-Addukt **415** in 70 % Ausbeute und das Baylis-Hillman-Addukt **416**

in 9 % Ausbeute (Lit.: V. K. Aggarwal et al.^[194] 20 %, B.-H.-R. mit DBU und katalytischen Mengen La(OTf)₃) erhalten.

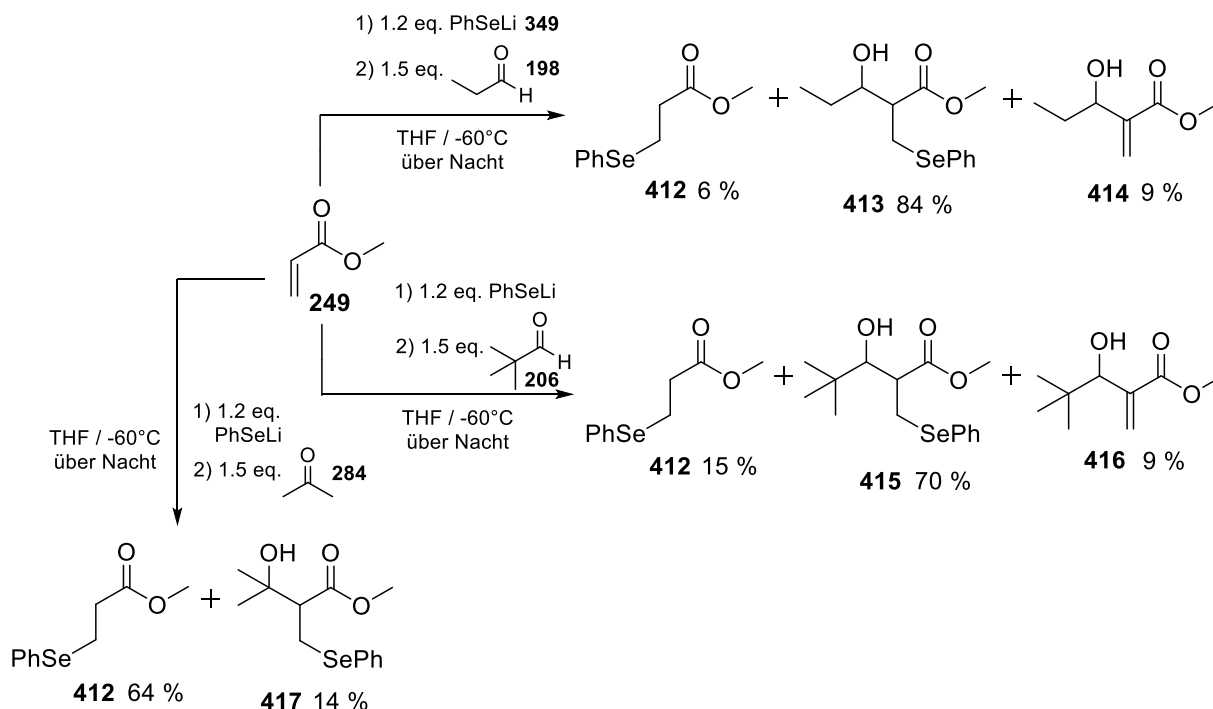


Abb. 132. Baylis-Hillman-Reaktionen von Methylacrylat (**249**) mit Propionaldehyd (**198**), Pivalaldehyd (**206**) und Aceton (**284**) in Gegenwart von PhSeLi (**349**).

Überraschenderweise fanden auch Umsetzungen mit Aceton (**284**) statt. Dabei konnte das Michael-Addukt **412** in 64 % Ausbeute erhalten werden und das Michael-Aldol-Addukt **417** bildete sich ebenfalls noch in 14 % Ausbeute. Dadurch dass bei Acrylnitril (**261**) mit Aceton (**284**) lediglich das Michael-Addukt **400** isoliert werden konnte und sich das Michael-Aldol-Addukt überhaupt nicht bildete, zeigt sich, dass die Aldol-Reaktion mit den Michael-Addukten **412** des Methylacrylats besser ablaufen als mit den Michael-Addukten **400** des Acrylnitrils. Dies zeigte sich auch bei den Ausbeuten mit den anderen Elektrophilen, da nur wenig von dem Michael-Addukt **412** isoliert werden konnte und sich dieses überwiegend in den Aldol-Reaktionen zu den entsprechenden Produkten umgesetzt hatte. Auch hier wurden alle Reaktionen nochmals so durchgeführt, dass sie bei -60 °C über Nacht und eine weitere Nacht bei -20 °C gerührt wurden. Allerdings waren die Ausbeuten insgesamt dann etwas schlechter und von den Baylis-Hillman-Addukten haben sich auch keine größeren Mengen gebildet als bei den Reaktionen zuvor.

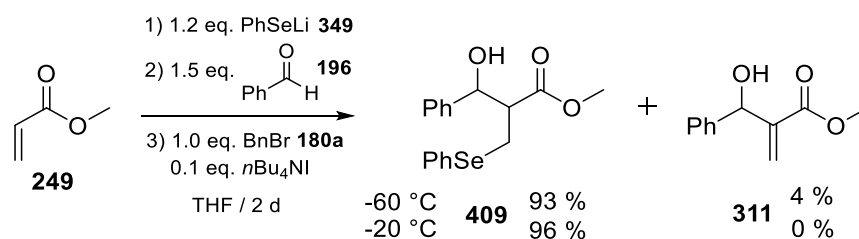
Insgesamt waren die Ausbeuten mit dem Acrylsäuremethylester (**249**) und Lithiumphenylselenid (**349**) sehr gut und die Umsätze lagen fast immer über 90 %. Sogar mit Aceton (**284**) als Vertreter eines Ketons hatte sich das Produkt **417** gebildet, obwohl dies in der Literatur in der klassischen Baylis-Hillman-Variante mit DABCO (**254**) nur unter erhöhtem Druck realisierbar ist.^[139]

Tab. 11. Ausbeuten von Methylacrylat (**249**) mit den verschiedenen Elektrophilen.

	Methylacrylat		
	Michael-Addukt	Michael-Aldol-Addukt	Baylis-Hillman-Addukt
Benzaldehyd	/	98 %	/
Zimtaldehyd	/	92 %	7 %
Propionaldehyd	6 %	84 %	9 %
Pivalaldehyd	15 %	70 %	9 %
Aceton	64 %	14 %	/

Auffallend in Tabelle 11 ist, dass bei den aromatischen Aldehyden die Michael-Addukte vollständig abreagiert haben, sodass sich wiederum zeigt, dass der Aldol-Schritt mit den elektrophileren aromatischen Aldehyden besser abläuft.

Da sich unerklärlicherweise die Baylis-Hillman-Addukte immer nur in geringen Mengen bildeten, wurden noch zwei Testreaktionen mit Methylacrylat (**249**) und Benzaldehyd (**196**) durchgeführt. Wie J. Jauch in seinem Artikel beschreibt,^[186] kann die Abspaltung des PhSe-Substituenten durch Zugabe von Benzylbromid (**180a**) und katalytischen Mengen $n\text{Bu}_4\text{NI}$ begünstigt werden, da dadurch das Selen alkyliert und in eine bessere Abgangsgruppe überführt wird, sodass die Eliminierung besser abläuft. Zunächst wurden die Reaktionen wie gehabt durchgeführt und bei $-60\text{ }^\circ\text{C}$ über Nacht gerührt. Anschließend wurden Benzylbromid (**180a**) und katalytische Mengen $n\text{Bu}_4\text{NI}$ zugegeben und die Reaktion einmal über eine weitere Nacht bei $-60\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und einmal über eine weitere Nacht bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Leider blieb der erhoffte Effekt aus und das Baylis-Hillman-Addukt **311** konnte unter den Bedingungen bei $-60\text{ }^\circ\text{C}$ in nur 4 % Ausbeute erhalten werden und bei Erwärmung auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ wurde es gar nicht gebildet.

**Abb. 133.** Testreaktionen mit BnBr (**180a**) und $n\text{Bu}_4\text{NI}$ bei $-60\text{ }^\circ\text{C}$ und $-20\text{ }^\circ\text{C}$.

Da diese Variante hier erfolglos war und auch Temperaturerhöhungen nicht zum Eliminierungsprodukt führten, wurde versucht die Phenylselenid-Gruppe oxidativ abzuspalten. In der Literatur wird dies überwiegend mit $m\text{CPBA}$ oder H_2O_2 durchgeführt.^[172,195,196] Beispielhaft wurde dies an den beiden Michael-Aldol-Addukten **401** und **409** getestet. Dabei wurden die Produkte in trockenem Methanol einmal mit 3.0 eq. und einmal mit 5.0 eq. $m\text{CPBA}$ versetzt und 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierbei wurden die entsprechenden Baylis-Hillman-Addukte in 93 % Ausbeute und in 100 % Ausbeute (Lit.: V. K. Aggarwal et al.^[194] 89 %, B.-H.-R. mit DBU) erhalten.

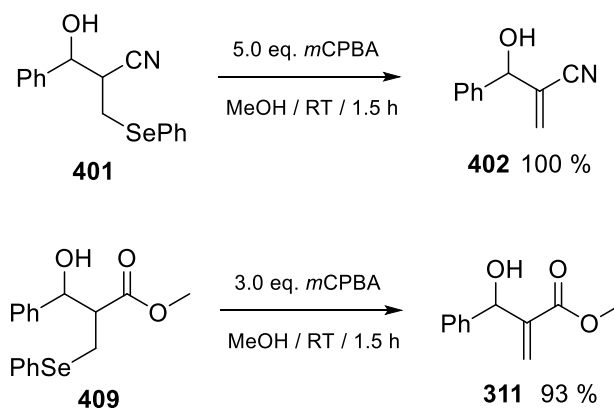


Abb. 134. Abspaltung des Phenylselenids mit *m*CPBA.

Dadurch dass die oxidative Abspaltung unter milden Bedingungen leicht durchführbar war und die Baylis-Hillman-Addukte in sehr guten Ausbeuten lieferte, wurden bei den weiteren Reaktionen die Reaktionsbedingungen nicht weiter variiert um gezielt die Baylis-Hillman-Addukte zu erhalten. Aus diesem Grund wurden die Reaktionen nur noch bei $-60\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt, ohne auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ zu erwärmen oder die Phenylselenid-Gruppe mit BnBr und $n\text{Bu}_4\text{NI}$ abzuspalten, da die Testreaktionen sowieso erfolglos waren und die Eliminierung der Selenid-Gruppe nicht begünstigten.

4.2 Baylis-Hillman-Reaktion mit cyclischen α,β -ungesättigten Verbindungen

In den nächsten Synthesen wurden die cyclischen aktivierten Alkene mit den verschiedenen Elektrophilen untersucht. Dabei erwies sich die Reaktionsverfolgung per Dünnschichtchromatographie gerade bei dem 2-Cyclohexen-1-on (**283**) als schwierig. Wie S. Frey aus unserem Arbeitskreis in seiner Dissertation bereits beschrieb, bildet sich mit PhSeLi bei $-60\text{ }^\circ\text{C}$ das Michael-Addukt. Wird die Reaktionslösung dann aber in die „warme“ Spritze aufgezogen, eliminiert die Phenylselenid-Gruppe direkt wieder und es bildet sich wieder das 2-Cyclohexen-1-on (**283**), welches dann per DC detektierbar ist.^[197] Aus diesem Grund wurden die Reaktionen wie bisher über Nacht bei $-60\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und nach einem Tag kalt mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung gequenchet und aufgearbeitet. Zunächst wurden die Reaktionen mit 2-Cyclopenten-1-on (**418**) durchgeführt. Dabei verlief die Umsetzung mit Benzaldehyd (**196**) quantitativ (Lit.: J. P. Cheng et al.^[198] 94 %, B.-H.-R. mit NaOMe in MeOH bei RT) und mit Zimtaldehyd (**396**) in 83 % Ausbeute (Lit.: B. T. Connell et al.^[199] 93 %, B.-H.-R. mit TMEDA , MgI_2 und DMAP in MeOH bei RT). In beiden Fällen wurde diesmal direkt das Baylis-Hillman-Addukt erhalten, was wahrscheinlich daran lag, dass die Eliminierung bei den cyclischen Verbindungen begünstigt ist aufgrund der sterischen Spannungen. Mit den beiden aromatischen Aldehyden konnten somit sehr gute Umsätze trotz der β -substituierten Verbindung erhalten werden.

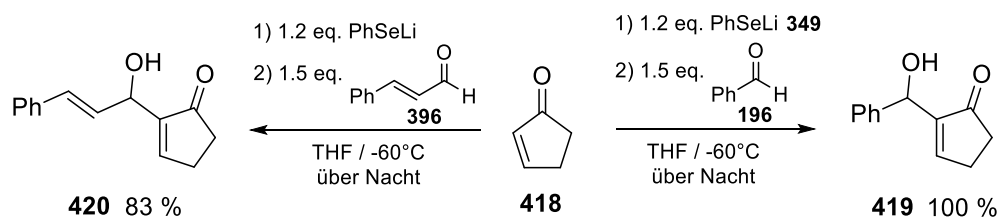


Abb. 135. Umsetzung von 2-Cyclopenten-1-on (**418**) mit Benzaldehyd (**196**) und Zimtaldehyd (**396**).

Mit Propionaldehyd (**198**), Pivalaldehyd (**206**) und Aceton (**284**) konnten weder Michael-Aldol-Addukte noch Baylis-Hillman-Addukte erhalten werden, da die Elektrophile zu unreaktiv für die Aldol-Reaktionen mit den Michael-Addukten waren. Seltsamerweise wurden die Michael-Addukte **421** jedoch in nur 6 %, 21 %, und wiederum 6 % Ausbeute erhalten (Lit.: R. Rao et al.^[188] 80 % mit PhSeH in H₂O in Gegenwart von β -Cyclodextrin). Daraufhin wurde eine Testreaktion durchgeführt, bei der lediglich das 2-Cyclopenten-1-on (**418**) mit Lithiumphenylselenid (**349**) ohne Elektrophil umgesetzt wurde. Auch hier hatten sich nur 14 % des Michael-Adduktes **421** gebildet (16 %, wenn die Reaktion 3 h bei -60 °C gerührt wurde), sodass die Michael-Addition immer nur in geringen Mengen abläuft. Reagiert das Michael-Addukt **421** mit einem geeigneten Elektrophil teilweise ab, so wie es bei den Umsetzungen mit den aromatischen Aldehyden der Fall war, wird möglicherweise wieder neues Michael-Addukt **421** gebildet, bis die Reaktion vollständig abgelaufen ist. Dies könnte möglicherweise auch auf Tabelle 10 übertragbar sein, da dort die Ausbeuten der Michael-Addukte **400** mit dem Acrylnitril (**261**) nahezu gleich waren, obwohl sich bei der Umsetzung mit Zimtaldehyd (**396**) und Pivalaldehyd (**206**) auch schon Produkt gebildet hatte, sodass es für die Bildung des Michael-Adduktes immer einen Maximalwert bzw. eine Maximalkonzentration gibt, abhängig vom eingesetzten aktivierten Alken.

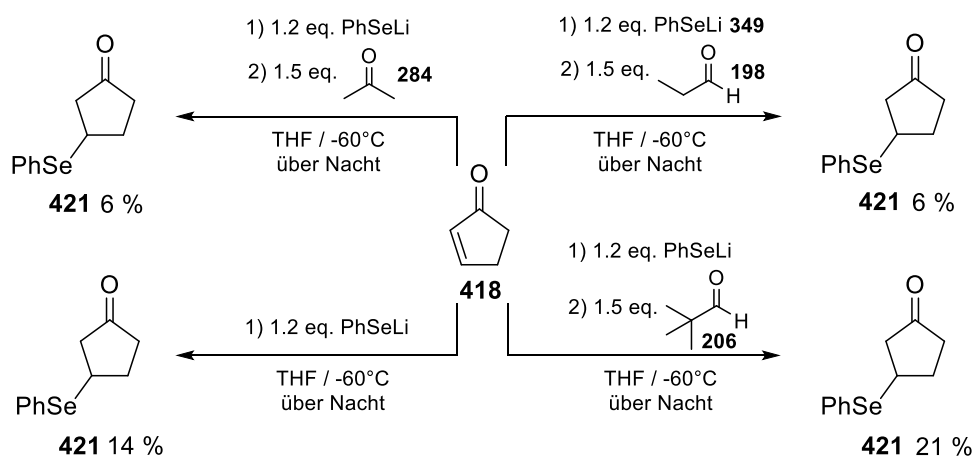


Abb. 136. Umsetzung von 2-Cyclopenten-1-on (**418**) mit Propionaldehyd (**198**), Pivalaldehyd (**206**) und Aceton (**284**).

In Tabelle 12 sind die Ausbeuten der entsprechenden Durchführungen mit 2-Cyclopenten-1-on (**418**) nochmals zusammengefasst. Für die Umsetzungen mit den beiden aromatischen Aldehyden eignete sich das Lithiumphenylselenid (**349**) als hervorragendes Nucleophil und lieferte sehr gute Ausbeuten innerhalb eines Tages, ohne dass die Reaktionen mehrere Tage oder Wochen gerührt werden müssen.

Tab. 12. Ausbeuten von 2-Cyclopenten-1-on (**418**) in Gegenwart von PhSeLi (**349**).

	2-Cyclopenten-1-on	
	Michael-Addukt	Baylis-Hillman-Addukt
Benzaldehyd	/	100 %
Zimtaldehyd	/	83 %
Propionaldehyd	6 %	/
Pivalaldehyd	21 %	/
Aceton	6 %	/
/	14 %	/

Bei den Durchführungen mit 2-Cyclohexen-1-on (**283**) waren die Ausbeuten mit den beiden aromatischen Aldehyden etwas schlechter als mit dem 2-Cyclopenten-1-on (**418**). Das Baylis-Hillman-Addukt **423** mit Benzaldehyd (**196**) konnte in 66 % Ausbeute (Lit.: B. T. Connell et al.^[199] 89 %, B.-H.-R. mit TMEDA, MgI₂ und DMAP in MeOH bei RT) und das Baylis-Hillman-Addukt **424** mit Zimtaldehyd (**396**) in 47 % Ausbeute (Lit.: C. M. Williams et al.^[200] 78 %, B.-H.-R. mit DMAP und SDS in H₂O bei RT) isoliert werden. Wie bei den Durchführungen mit dem 2-Cyclopenten-1-on (**418**) wurden ebenfalls nur die Eliminierungsprodukte erhalten und keine Michael-Aldol-Addukte. Außerdem konnten noch 20 % Michael-Addukt **422** (Lit.: R. Rao et al.^[188] 82 % mit PhSeH in H₂O in Gegenwart von β -Cyclodextrin) bei der Umsetzung mit Benzaldehyd (**196**) erhalten werden, wohingegen dies mit Zimtaldehyd (**396**) überraschenderweise nicht der Fall war.

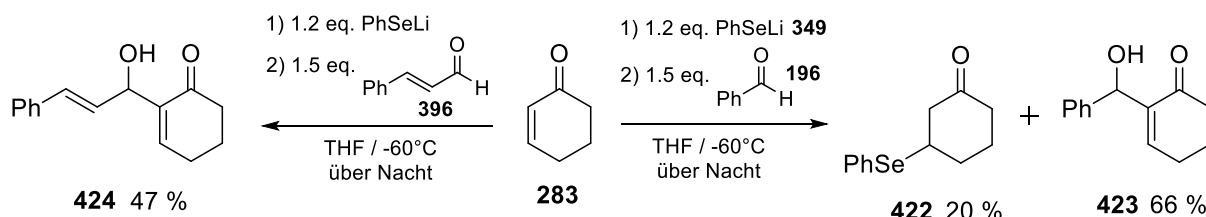


Abb. 137. Baylis-Hillman-Reaktion von 2-Cyclohexen-1-on (**283**) mit Benzaldehyd (**196**) und Zimtaldehyd (**396**).

Im Vergleich zu 2-Cyclopenten-1-on (**418**) konnten mit Propionaldehyd (**198**) 31 % des Michael-Aldol-Addukts **425** (Lit.: M. A. Armitage et al.^[201], mit Acetaldehyd 65 % mit Me₂AlSPh in THF bei -78 °C) und 3 % des Baylis-Hillman-Addukts **426** erhalten werden. Zusätzlich konnte das Michael-Addukt **422** noch in 32 % isoliert werden. Im Vergleich zu den beiden aromatischen Aldehyden wurde hier hauptsächlich das Michael-Aldol-Addukt erhalten statt dem Eliminierungsprodukt. Mit Pivalaldehyd (**206**)

(Lit.: V. K. Aggarwal et al.^[194] 75 %, B.-H.-R. mit DBU) und Aceton (**284**) hatten sich keine Produkte gebildet, allerdings konnten die Michael-Addukte **422** in guten Ausbeuten mit 62 % und 41 % Ausbeute isoliert werden.

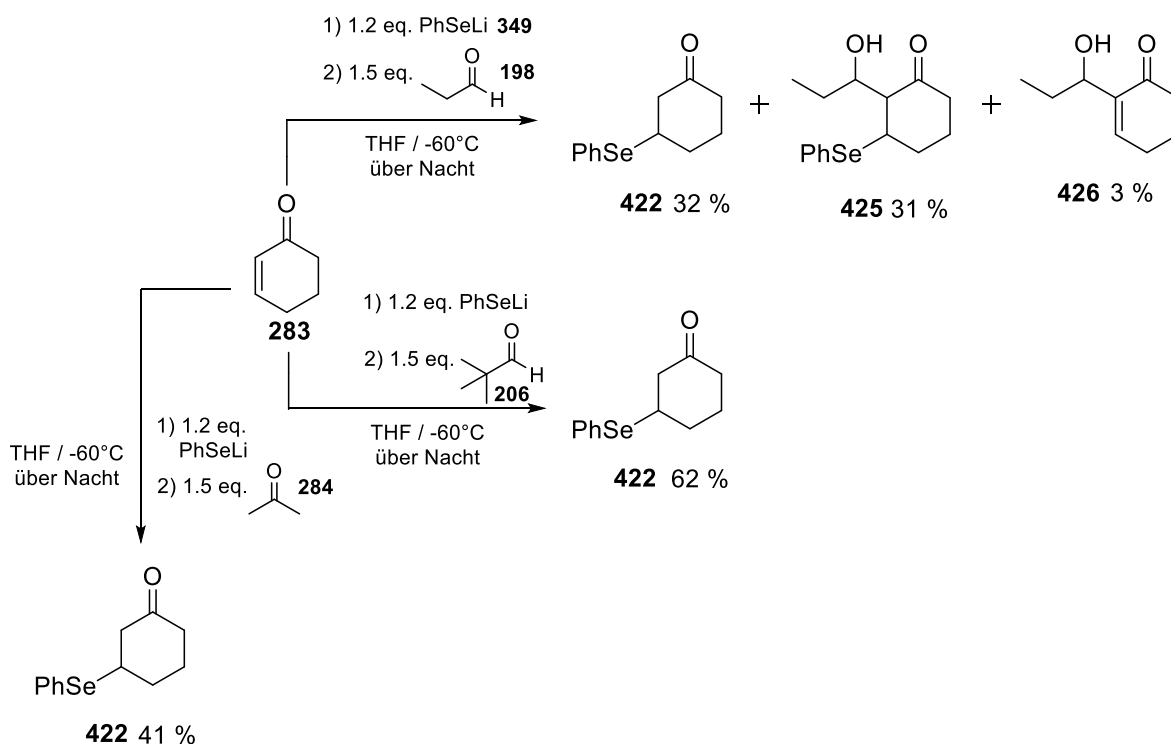


Abb. 138. Baylis-Hillman-Reaktion von 2-Cyclohexen-1-on (**283**) mit Propionaldehyd (**198**), Pivalaldehyd (**206**) und Aceton (**284**) in Gegenwart von PhSeLi (**349**).

Im Vergleich zu den Umsetzungen mit 2-Cyclopenten-1-on (**418**) waren die Ausbeuten der Produkte mit dem 2-Cyclohexen-1-on (**283**) mit den beiden aromatischen Aldehyden 30-40 % schlechter, allerdings waren die Ausbeuten der Michael-Addukte **422** mit den nicht aromatischen Elektrophilen wesentlich höher als bei den Durchführungen mit 2-Cyclopenten-1-on (**418**). Pivalaldehyd (**206**) und Aceton (**284**) waren wiederum zu unreaktiv, um in einer Aldol-Reaktion mit den Michael-Addukten **422** zu reagieren. Propionaldehyd (**198**) ist etwas elektrophiler als Pivalaldehyd (**206**) und Aceton (**284**) und war damit scheinbar noch gerade reaktiv genug, dass sich Produkte bilden konnten.

Tab. 13. Vergleich der Ausbeuten von 2-Cyclohexen-1-on (**283**) mit den verschiedenen Elektrophilen.

	2-Cyclohexen-1-on		
	Michael-Addukt	Michael-Aldol-Addukt	Baylis-Hillman-Addukt
Benzaldehyd	20 %	/	66 %
Zimtaldehyd	/	/	47 %
Propionaldehyd	32 %	31 %	3 %
Pivalaldehyd	62 %	/	/
Aceton	41 %	/	/

Zuletzt wurde als cyclisches aktiviertes Alken das 2-Cycloocten-1-on (**427**) getestet. Wie bei den beiden anderen cyclischen Michael-Akzeptoren zuvor, konnten wiederum mit den beiden aromatischen Aldehyden Produkte gebildet werden. Allerdings wurden dieses Mal keine Baylis-Hillman-Addukte sondern nur die Michael-Aldol-Addukte in 20 % und 21 % Ausbeute erhalten. Dadurch zeigt sich, dass sich die Ausbeuten mit zunehmender Ringgröße verringerten. Außerdem konnten bei den Durchführungen keine Michael-Addukte isoliert werden.

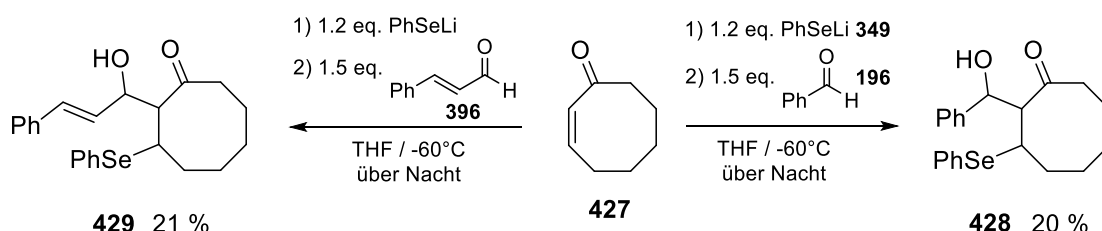


Abb. 139. Umsetzung von 2-Cycloocten-1-on (**427**) mit Benzaldehyd (**196**) und Zimtaldehyd (**396**).

Mit Propionaldehyd (**198**), Pivalaldehyd (**206**) und Aceton (**284**) konnte lediglich die Bildung der Michael-Addukte **430** beobachtet werden. Dabei betragen die Ausbeuten 18 %, 25 % und 40 %. Das heißt, die Ausbeuten der Michael-Addukte des 2-Cycloocten-1-ons mit den nicht aromatischen Elektrophilen waren besser als die Ausbeuten der Michael-Addukte des 2-Cyclopenten-1-ons und schlechter als die Ausbeuten der Michael-Addukte des 2-Cyclohexen-1-ons.

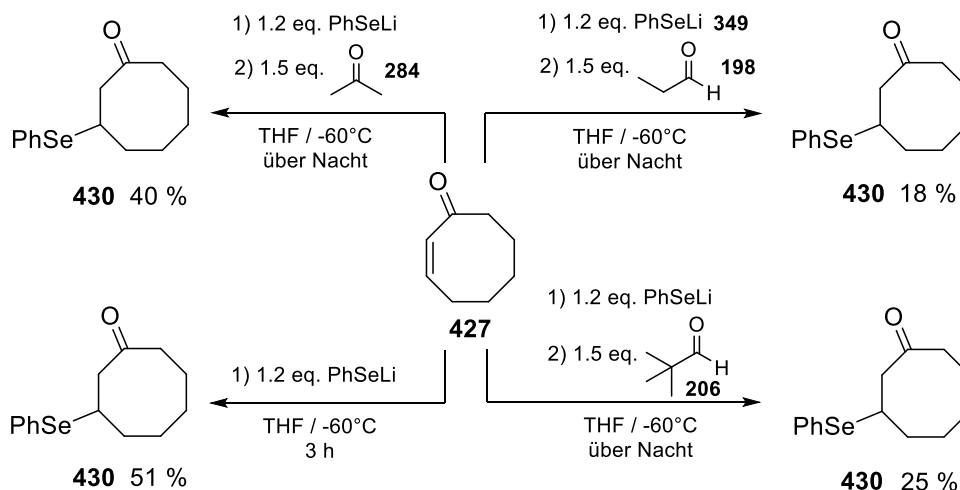


Abb. 140. Baylis-Hillman-Reaktion von 2-Cycloocten-1-on (**427**) mit Propionaldehyd (**198**), Pivalaldehyd (**206**) und Aceton (**284**).

Auffallend ist, dass die Ausbeuten der Michael-Addukte **430** sehr variierten. Dies war bei allen drei cyclischen α,β -ungesättigten Verbindungen zu beobachten. Im Gesamten war die Tendenz der Ausbeuten zwar ähnlich, aber untereinander variierten sie teilweise, wie beispielsweise in Tabelle 14 dargestellt ist, da das Michael-Addukt einmal in 18 % Ausbeute und einmal in 40 % Ausbeute erhalten wurde. Die Michael-

Addition von PhSeLi an das entsprechende aktivierte Alken sollte allerdings unabhängig vom eingesetzten Elektrophil sein. Daraufhin wurde noch eine Testreaktion mit 2-Cycloocten-1-on (**427**) ohne Aldehyd durchgeführt, wodurch das Michael-Addukt **430** bereits nach 3 Stunden in 51 % Ausbeute isoliert werden konnte. Eine mögliche Erklärung wäre daher, dass das PhSeLi in einer 1,2-Addition mit dem Elektrophil reagieren könnte und somit weniger PhSeLi für die eigentliche 1,4-Addition an 2-Cycloocten-1-on (**427**) zur Verfügung stünde. Um dies zu überprüfen, hätte die instabile Verbindung **431** mit TMSCl abgefangen werden müssen. Diese Annahme würde auch erklären, wieso die Ausbeuten des Michael-Addukts **430** mit Propionaldehyd (**198**) geringer waren als mit Aceton (**284**), da Propionaldehyd (**198**) reaktiver bzw. elektrophiler ist als Aceton (**284**) und demnach eher in einer 1,2-Addition mit dem nucleophilen PhSeLi reagieren würde, sodass weniger PhSeLi zur Verfügung steht, um mit dem aktivierten Alken in einer Michael-Addition zu reagieren.

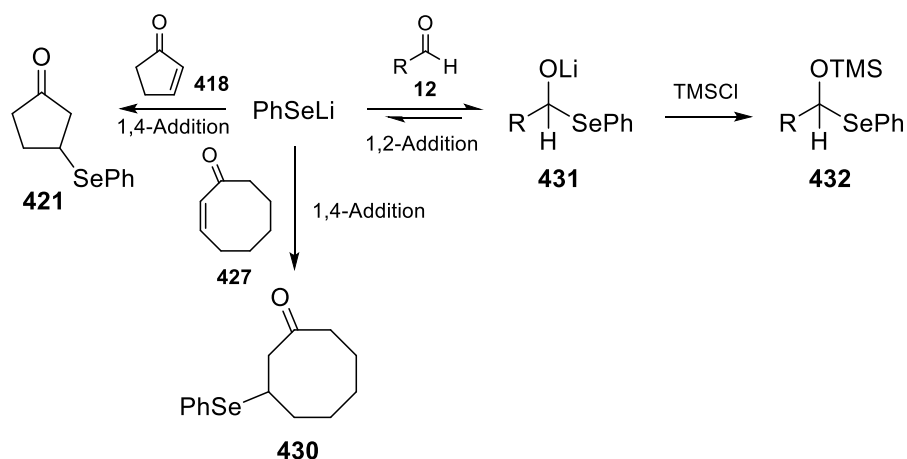


Abb. 141. Mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ausbeuten der Michael-Addukte **421** und **430** aufgrund der 1,2-Addition als Konkurrenzreaktion.

Dies könnte auch bei den Reaktionen mit 2-Cyclopenten-1-on (**418**) der Fall gewesen sein, da die Ausbeuten der Michael-Addukte **421** gering waren (Abb. 136). Allerdings betragen die Ausbeuten der Michael-Addukte ohne Verwendung eines Elektrophils ebenfalls nur 14 % bzw. 16 %. Hier hätte die Reaktion gegebenenfalls wiederholt werden und über einen längeren Zeitraum gerührt werden müssen, um zu beobachten, ob sich die Ausbeute an Michael-Addukt dadurch verbessert.

Tab. 14. Ausbeuten von 2-Cycloocten-1-on (**427**) mit den verschiedenen Elektrophilen.

	2-Cycloocten-1-on	
	Michael-Addukt	Michael-Aldol-Addukt
Benzaldehyd	/	20 %
Zimtaldehyd	/	21 %
Propionaldehyd	18 %	/
Pivalaldehyd	25 %	/
Aceton	40 %	/

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Reaktionen fast nur mit den aromatischen Aldehyden stattgefunden haben. Mit dem 2-Cyclopenten-1-on (**418**) konnten jedoch sehr gute Ausbeuten erzielt werden, wohingegen die Ausbeuten mit dem 2-Cyclohexen-1-on (**283**) ebenfalls noch gut waren und mit dem 2-Cycloocten-1-on (**427**) gering waren. Allerdings sind die cyclischen Verbindungen alle β -substituiert und solche Verbindungen sind für klassische Baylis-Hillman-Reaktionen schwer umsetzbar, sodass die Synthesen mit den aromatischen Aldehyden erfolgreich waren. Demnach ist das Lithiumphenylselenid (**349**) für die Umsetzung von cyclischen Verbindungen mit entsprechenden Elektrophilen sehr gut geeignet und die kurzen Reaktionszeiten im Vergleich zur klassischen Baylis-Hillman-Reaktion mit DABCO (**254**) sind ebenfalls ein großer Vorteil.

Zum Vergleich wurden Methylcrotonat (**398**), 3-Buten-2-on (**237**), Acrylnitril (**261**), Methylacrylat (**249**) und 2-Cyclohexen-1-on (**283**) mit Benzaldehyd (**196**) in einer klassischen Baylis-Hillman-Reaktion mit DABCO (**254**) umgesetzt. Die Umsetzungen wurden ohne Lösungsmittel durchgeführt. Dabei bildeten sich nur die Baylis-Hillman-Addukte und keine Michael-Aldol-Addukte. Wie zu erwarten war, waren die Reaktionszeiten im Vergleich zu den Umsetzungen mit PhSeLi deutlich länger und die Ausbeuten nicht gut. Lediglich mit 3-Buten-2-on (**237**) waren die Ausbeuten besser, allerdings waren die Ausbeuten bei der Durchführung mit PhSeLi überraschenderweise generell nicht gut, obwohl 3-Buten-2-on (**237**) in der Literatur für die klassische Baylis-Hillman-Reaktion mit DABCO (**254**) oft verwendet wurde. Die Reaktionen mit DABCO (**254**) wurden 18 Tage bei Raumtemperatur gerührt, wodurch sich wieder zeigt, dass das Phenylselenid ein viel besseres Nucleophil ist und die Reaktionszeiten viel kürzer sind.

Tab. 15. Vergleich der Ausbeuten von Michael-Aldol-Addukt + Baylis-Hillman-Addukt mit PhSeLi (**349**) und DABCO (**254**).

	Benzaldehyd	
	Lithiumphenylselenid	DABCO
Methylcrotonat	/	/
3-Buten-2-on	19 %	45 %
Acrylnitril	64 %	17 %
Methylacrylat	98 %	39 %
2-Cyclohexen-1-on	66 %	4 %

Außerdem wurden noch Maleinsäureanhydrid und *p*-Benzochinon als cyclische Verbindungen untersucht. Allerdings wurden hierbei weder Michael-Addukte noch Michael-Aldol-Addukte bzw. Baylis-Hillman-Addukte erhalten.

4.3 Baylis-Hillman-Reaktion mit α -substituierten Verbindungen

Abschließend wurden noch Methacrylsäurebutylester (**433**) und Methacrylsäureisobutylester (**436**) als Vertreter von α -substituierten Verbindungen untersucht. Jedoch erwiesen sich die Umsetzungen mit solchen Verbindungen als schwierig. Lediglich mit Benzaldehyd (**196**) und Zimtaldehyd (**396**) konnten Michael-Aldol-Addukte in geringen Mengen erhalten werden. Mit den drei anderen Elektrophilen konnten wiederum keine Produkte beobachtet werden (Lit.: T. Shono et al.^[202] 95 % mit Methacrylsäuremethylester und Aceton in Gegenwart von PhSMgI), da diese wahrscheinlich wieder zu unreaktiv für die Aldol-Reaktion waren. Mit Methacrylsäurebutylester (**433**) wurden die Produkte in 21 % (Lit.: A. Kamimura et al.^[192] 69 %, B.-H.-R. mit PhSeLi in Diethylether bei -75 °C) und 12 % Ausbeute erhalten. Dabei waren die Ausbeuten mit Benzaldehyd (**196**) wie schon bei den vorherigen Baylis-Hillman-Reaktionen etwas höher als mit Zimtaldehyd (**396**). Wegen der Methyl-Gruppe in α -Position konnten sich hier ausschließlich nur die Michael-Aldol-Addukte bilden und keine Baylis-Hillman-Addukte. Die Reaktionen wurden wie zuvor wieder bei -60 °C über Nacht gerührt. Aufgrund der verschiedenen Übergangszuständen konnten auch wieder Diastereomere mit einem *dr* von 50 : 50 für beide Umsetzungen beobachtet werden. Bei allen Reaktionen konnten keine Michael-Addukte isoliert werden.

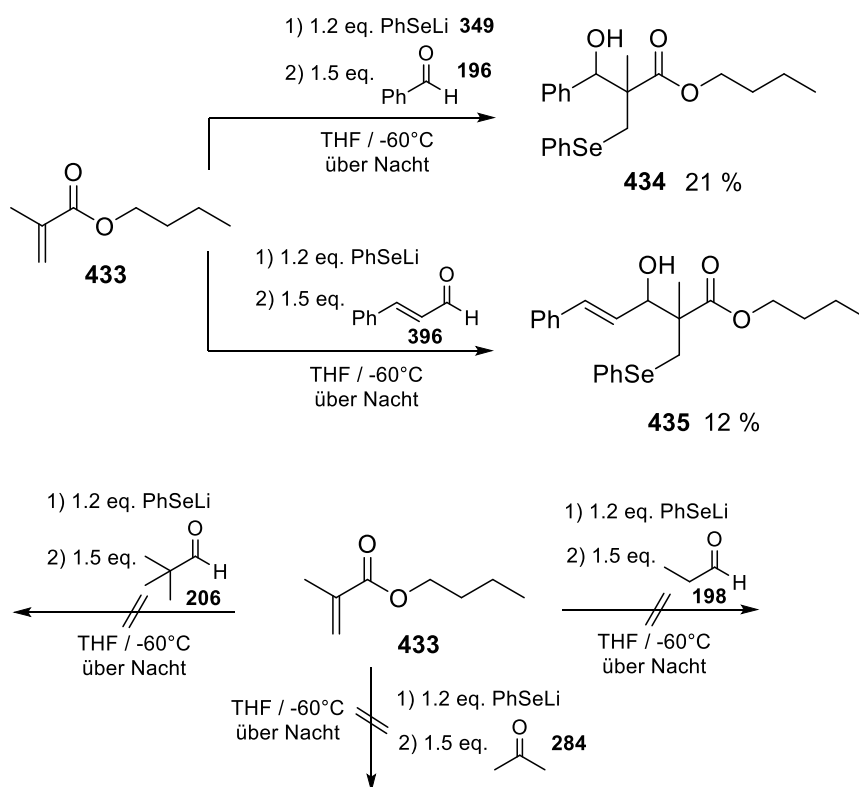


Abb. 142. Baylis-Hillman-Reaktion von Methacrylsäurebutylester (**433**) mit den verschiedenen Elektrophilen in Gegenwart von PhSeLi.

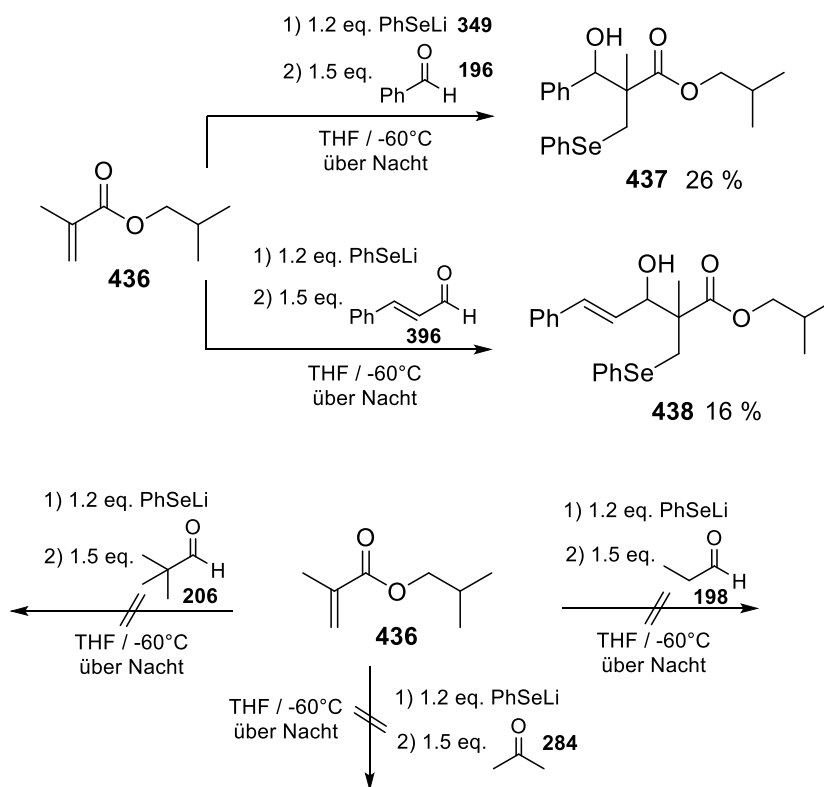


Abb. 143. Baylis-Hillman-Reaktion von Methacrylsäureisobutylester (**436**) mit den verschiedenen Elektrophilen in Gegenwart von PhSeLi.

Mit Methacrylsäureisobutylester (**436**) wurden ähnliche Ergebnisse erzielt (Abb. 143). Wiederum bildeten sich nur mit den beiden aromatischen Aldehyden Michael-Aldol-Addukte in 26 % und 16 % und einem *dr* von 50 : 50. Das heißt, die Ausbeuten waren minimal höher als bei den Synthesen mit dem Methacrylsäurebutylester (**433**). Auch hier hatten sich mit den anderen drei Elektrophilen weder Michael-Addukte noch Produkte gebildet. Demnach ist das Phenylselenid für die Michael-Addition an α -substituierten α,β -ungesättigten Verbindungen eher weniger geeignet, was aber auch generell an dem α -Substituenten liegen kann, da solche Verbindungen in der Literatur nur wenig beschrieben sind und sich bei den Umsetzungen mit DABCO (**254**) womöglich ebenfalls als schwierig erweisen würden. Dass solche Verbindungen in der Literatur kaum angewendet werden, liegt wahrscheinlich auch daran, dass die typischen Baylis-Hillman-Produkte gar nicht erst entstehen können.

Tab. 16. Vergleich der Ausbeuten von Methacrylsäurebutylester (**433**) und Methacrylsäureisobutylester (**436**) mit den unterschiedlichen Elektrophilen.

	Methacrylsäurebutylester	Methacrylsäureisobutylester
	Michael-Aldol-Addukt	Michael-Aldol-Addukt
Benzaldehyd	21 %	26 %
Zimtaldehyd	12 %	16 %
Propionaldehyd	/	/
Pivalaldehyd	/	/
Aceton	/	/

Letztendlich wurde die Baylis-Hillman-Reaktion noch mit Cyclohexen-1-carbonsäuremethylester (**440**) getestet. Die Verbindung ist sowohl in α - als auch in β -Position substituiert. Hierfür wurde zunächst die entsprechende kommerziell erhältliche Carbonsäure **439** mit Methanol verestert. Zur Veresterung wurde die Methode nach Steglich angewandt und die Reaktion mit 1.0 eq. DCC und 0.1 eq. DMAP in DCM durchgeführt.^[203] Die Reaktion wurde über Nacht bei RT gerührt und lieferte den Ester **440** in 77 % Ausbeute.

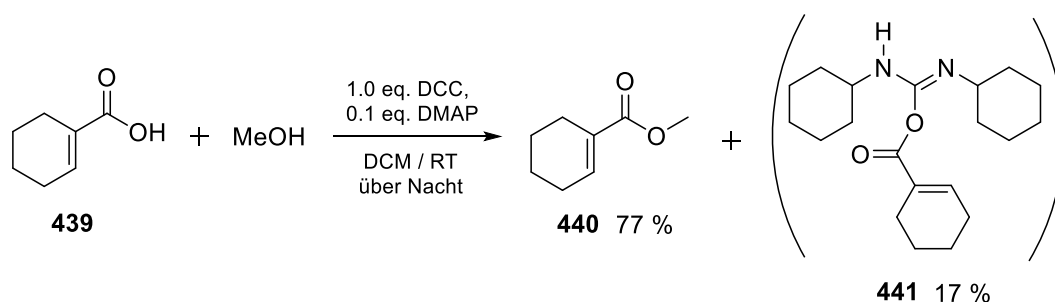


Abb. 144. Steglich-Veresterung mit Cyclohexen-1-carbonsäure (**439**).

Außerdem wurde der O-Acylisoharnstoff **441** noch in 17 % erhalten, da dieser sich während der Reaktion bildet und nicht vollständig abreagiert hat. Mit dem Cyclohexen-1-carbonsäuremethylester (**440**) in Händen, wurden wiederum Baylis-Hillman-Reaktionen mit PhSeLi und den fünf unterschiedlichen Elektrophilen getestet. Allerdings konnten bei allen Durchführungen keine Reaktionen beobachtet werden. Auch das Michael-Addukt hatte sich nicht gebildet.

4.4 Phenylselenid-katalysierte Baylis-Hillman-Reaktion mit zusätzlicher Lewis-Säure

Wie unter Punkt 2.2 bereits beschrieben verwendeten Kataoka et al. für ihre Synthesen mit TiCl_4 noch eine zusätzliche Lewis-Säure.^[174,175] Aus diesem Grund wurden beispielhaft die Umsetzungen von Methylcrotonat (**398**) mit Benzaldehyd (**196**) sowie von 2-Cyclohexen-1-on (**283**) mit Pivalaldehyd (**206**) nochmals in Gegenwart einer zusätzlichen Lewis-Säure getestet, da bei diesen Durchführungen keine Umsetzungen beobachtet werden konnten. Als Lewis-Säuren wurden ZnCl_2 und MgBr_2 in stöchiometrischen Mengen eingesetzt. Da Kataoka und Mitarbeiter ihre Reaktionen bei Raumtemperatur durchführten, wurden die Reaktionen einerseits ebenfalls bei RT durchgeführt und andererseits wie zuvor bei $-60\text{ }^\circ\text{C}$ und über Nacht gerührt. Bei der Reaktion mit Methylcrotonat (**398**) hatte sich lediglich mit MgBr_2 bei RT das Michael-Aldol-Addukt **442** in 3 % Ausbeute gebildet. Reaktionen bei $-60\text{ }^\circ\text{C}$ sowie mit ZnCl_2 waren erfolglos.

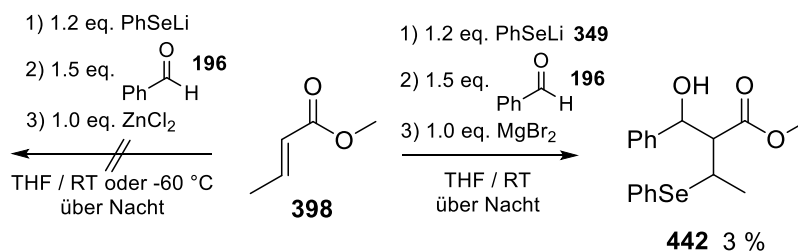


Abb. 145. Umsetzungen von Methylcrotonat (**398**) mit zusätzlicher Lewis-Säure.

Die Durchführungen mit 2-Cyclohexen-1-on (**283**) und Pivalaldehyd (**206**) liefen wesentlich besser und lieferten Produkte zwischen 18 % und 22 %. Bei Raumtemperatur wurden in Gegenwart von ZnCl₂ 22 % Baylis-Hillman-Addukt **443** und in Gegenwart von MgBr₂ 19 % Baylis-Hillman-Addukt **443** sowie 16 % Michael-Addukt **422** erhalten. Bei -60 °C wurde in Gegenwart von ZnCl₂ gar kein Produkt gebildet und in Gegenwart von MgBr₂ konnten 4 % Baylis-Hillman-Addukt **443**, 14 % Michael-Aldol-Addukt **444** sowie 56 % Michael-Addukt **422** isoliert werden. Die Eliminierung ist bei kälteren Temperaturen weniger begünstigt weshalb weniger von dem Eliminierungsprodukt **443** und mehr von dem Michael-Aldol-Addukt **444** erhalten wurde im Vergleich zu den Durchführungen bei RT. Auffallend ist auch, dass sich bei kälteren Temperaturen deutlich mehr Michael-Addukt **422** gebildet hat, dies lag wahrscheinlich auch wieder daran, dass das Phenylselenid nach Michael-Addition bei höheren Temperaturen wieder in einer Gleichgewichtsreaktion eliminieren kann. Somit zeigt sich auch, dass die Baylis-Hillman-Reaktionen mit Lithiumphenylselenid (**349**) bevorzugt bei kälteren Temperaturen durchgeführt werden müssen.

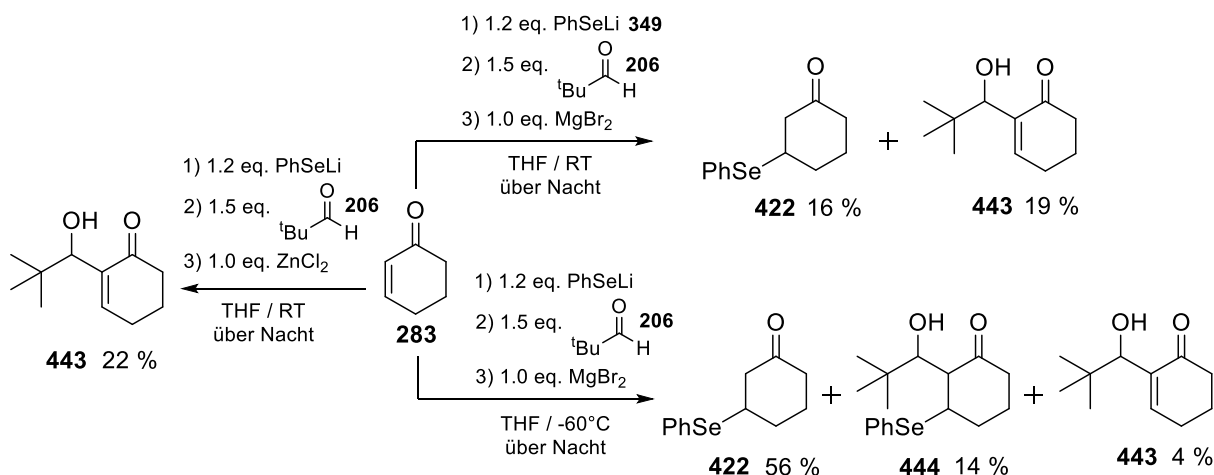


Abb. 146. Baylis-Hillman-Reaktion mit 2-Cyclohexen-1-on (**283**) und zusätzlicher Lewis-Säure.

Mit einer zusätzlichen Lewis-Säure konnten somit die Produkte in ca. 20 % Ausbeute erhalten werden, wohingegen bei den entsprechenden Reaktionen ohne Lewis-Säure gar kein Umsatz zu den Produkten **443** und **444** stattgefunden hat.

4.5 Variation des Metalls bei der Herstellung des Phenylselenids

Beispielhaft wurde das Phenylselenid noch mit anderen Metallen hergestellt. Statt dem ursprünglich eingesetzten *n*BuLi wurden Diethylzink (ZnEt₂) und Natriumborhydrid (NaBH₄)^[204–206] verwendet. Die entsprechenden Phenylselenide wurden mit Methylacrylat (**249**) und Benzaldehyd (**196**) umgesetzt, da die Reaktionen die besten Ergebnisse mit dem PhSeLi lieferten. Mit Diethylzink entstand zwar das entsprechende Zinkphenylselenid **446**, allerdings fand auch nach vier Tagen keine Reaktion mit dem Methylacrylat (**249**) statt, da auch kein Michael-Addukt isoliert werden konnte. Mit NaBH₄ bildete sich das entsprechende Borphenylselenid **448** und reagierte auch in einer Baylis-Hillman-Reaktion mit dem Methylacrylat (**249**) und Benzaldehyd (**196**). Dabei wurde das Michael-Aldol-Addukt **409** in 15 % Ausbeute erhalten. Da Natriumborhydrid jedoch auch als sehr gutes Reduktionsmittel bekannt ist, wurde Benzaldehyd (**196**) reduziert und Benzylalkohol (**406**) als Hauptprodukt erhalten.

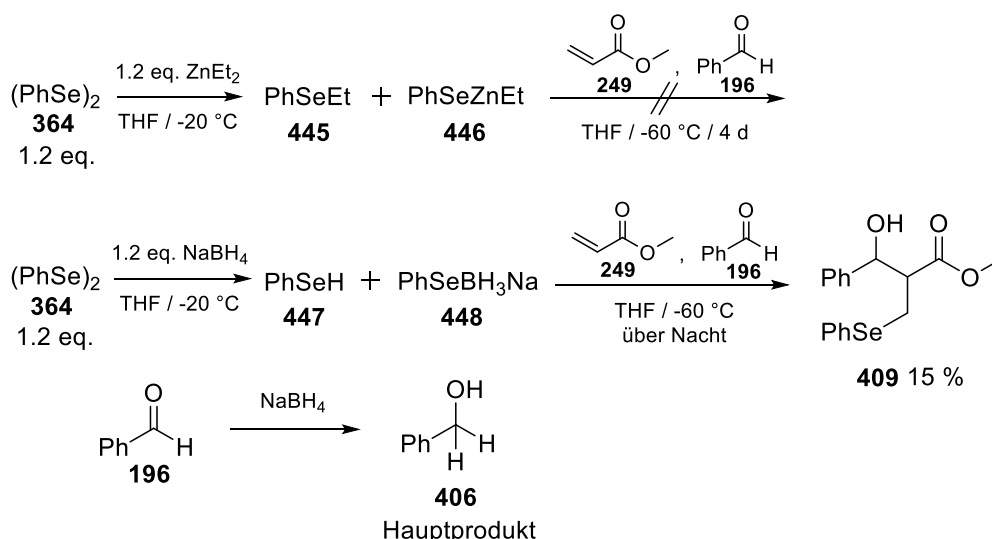


Abb. 147. Variation der Metallreagenzien zur Herstellung des Phenylselenids mit anschließender Umsetzung von Methylacrylat (**249**) und Benzaldehyd (**196**).

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass sich das Phenylselenid als gutes Nucleophil für die Baylis-Hillman-Reaktionen eignet. Zumindest das Michael-Addukt konnte mit fast allen aktivierten Alkenen gebildet werden, außer bei Methylcrotonat (**398**) und vereinzelt bei Methacrylsäurebutylester (**433**) und Methacrylsäureisobutylester (**436**), was aber an den Substituenten in α - bzw. in β -Position lag. Solche Verbindungen erweisen sich bei der klassischen Baylis-Hillman-Reaktion mit DABCO (**254**) ebenfalls als äußerst schwierig und können nur unter erhöhtem Druck durchgeführt werden.^[138] Allerdings konnten mit den β -substituierten cyclischen Verbindungen trotzdem Michael-Addukte erhalten werden, was sich als positiv erwies. Dass manche Michael-Addukte nicht weiter reagiert hatten, lag eher daran, dass die verwendeten Elektrophile zu unreaktiv für die anschließende Aldol-Reaktion waren. In Tabelle 17 sind die Ergebnisse nochmals zusammengefasst. Dabei wurden die Ausbeuten von Michael-Aldol-Addukt und Baylis-Hillman-Addukt

zusammenaddiert, falls bei manchen Synthesen beide Produkte entstanden sind, da das Michael-Aldol-Addukt durch oxidative Abspaltung der Selenid-Gruppe sehr leicht unter milden Bedingungen in sehr guten Ausbeuten in das Baylis-Hillman-Addukt überführt werden kann, was sich ebenfalls als äußerst positiv erwies. Die Michael-Addukte sind in Tabelle 17 nicht berücksichtigt. Rot hinterlegt sind Reaktionen, bei denen sich (fast) gar kein Produkt gebildet hat, Gelb hinterlegt diejenigen Reaktionen, bei denen die Ausbeuten mäßig waren, sich aber Produkte gebildet haben und Grün hinterlegt die Reaktionen, bei denen die Ausbeuten gut bis sehr gut waren. Wie zu sehen ist, eignet sich vor allem das Methylacrylat (**249**) hervorragend für Baylis-Hillman-Reaktionen, da die Produkte in sehr hohen Ausbeuten erhalten wurden. Als Elektrophile waren besonders die beiden aromatischen Aldehyde Benzaldehyd (**196**) und Zimtaldehyd (**396**) äußerst effizient, da hiermit immer Produkte erzielt werden konnten, außer bei den Umsetzungen mit Methylcrotonat (**398**). Dabei waren die Ausbeuten mit Benzaldehyd (**196**) in den meisten Fällen noch etwas besser als mit Zimtaldehyd (**396**). Mit Methylacrylat (**249**) und Phenylselenid konnte sogar das Aceton (**284**) als Keton umgesetzt werden, was in der Literatur mit DABCO (**254**) auch nur unter erhöhtem Druck durchführbar ist. Auch dies erwies sich als positiver Aspekt. Mit Propionaldehyd (**198**) und Pivalaldehyd (**206**) liefen die Reaktionen meistens nicht so gut ab, was wahrscheinlich daran liegt, dass diese Elektrophile zu unreaktiv sind. Allerdings könnten hierbei auch Umsetzungen stattfinden, wenn eine zusätzliche Lewis-Säure zur Reaktion gegeben wird, wie das Beispiel von 2-Cyclohexen-1-on (**283**) mit Pivalaldehyd (**206**) in Gegenwart von $ZnCl_2/MgBr_2$ zeigte. Der größte Vorteil liegt allerdings darin, dass die Reaktionen lediglich einen Tag bei $-60\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt wurden, wohingegen die klassischen Baylis-Hillman-Reaktionen mit DABCO (**254**) mehrere Tage bis Wochen gerührt werden müssen und die Ausbeuten ebenfalls teilweise nur mäßig sind. Aufgrund dessen und weil das Lithiumphenylselenid (**349**) kaum basisch ist, eignet es sich sehr gut als Nucleophil für Baylis-Hillman-Reaktionen, gerade im Vergleich zu DABCO (**254**) bzw. anderen tertiären Aminen.

Tab. 17. Zusammenfassung der Ausbeuten aller durchgeführten Reaktionen mit $PhSeLi$ (**349**) bei $-60\text{ }^\circ\text{C}$ über Nacht bei denen Michael-Aldol-Addukte und/oder Baylis-Hillman-Addukte entstanden sind.

	Benzald.	Zimtald.	Propionald.	Pivalald.	Aceton
Methylcrotonat	2 %*	/	/	/	/
3-Buten-2-on	19 %	12 %	52 %	/	/
Acrylnitril	64 %	34 %	/	11 %	/
Methylacrylat	98 %	99 %	93 %	79 %	14 %
2-Cyclopenten-1-on	100 %	83 %	/	/	/
2-Cyclohexen-1-on	66 %	47 %	34 %	22 %*	/
2-Cycloocten-1-on	20 %	21 %	/	/	/
Methacrylsäurebutylester	21 %	12 %	/	/	/
Methacrylsäureisobutylester	26 %	16 %	/	/	/

*Produkte wurden erhalten, wenn eine zusätzliche Lewis-Säure zugegeben wurde.

4.6 Intramolekulare Baylis-Hillman-Reaktion

Zunächst wurden die Ausgangsverbindungen mit verschiedenen Kettenlängen am O-Terminus von Acrylsäure (**382**) bzw. Methacrylsäure (**383**) synthetisiert. Dabei wurden die Kettenlängen so gewählt, dass nach intramolekularer Reaktion 5-, 6-, 7- und 8-Ringe entstehen sollten. Hierfür wurden Acrylsäure (**382**) bzw. Methacrylsäure (**383**) mit verschiedenen Diolen **384** verestert und anschließend oxidiert. Aufgrund der vorhandenen Erkenntnisse wurden die intramolekularen Baylis-Hillman-Reaktionen nur mit Aldehyd-Funktionen im Molekül durchgeführt. Das 2-Hydroxyethylacrylat (**458**), 4-Hydroxybutylacrylat (**461**) und 2-Hydroxyethylmethacrylat (**464**) waren kommerziell erhältlich. Daher wurde Acrylsäure (**382**) nur noch mit 1,3-Propandiol (**449**) und 1,5-Pentandiol (**452**) verestert. Die Reaktion wurde einmal, wie unter Punkt 4.3 bei Cyclohexen-1-carbonsäure (**439**), nach der Methode von Steglich et al.^[203] durchgeführt und einmal nach der Methode von Fischer und Mitarbeitern^[207] mit *p*-TsOH.

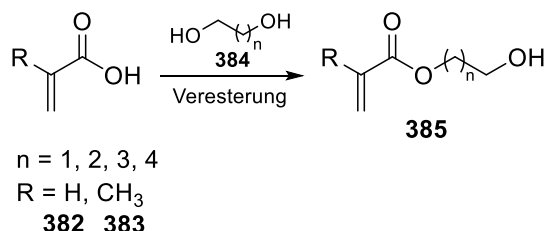


Abb. 148. Allgemeine Herstellung von **385** mit unterschiedlichen Kettenlängen als Vorstufe für die benötigten Ausgangsverbindungen.

Bei der Fischer-Veresterung wurden 1.0 eq. Acrylsäure (**382**) mit 3.0 eq. 1,3-Propandiol (**449**) in Gegenwart von 0.1 eq. *p*-Toluolsulfonsäure in DCM umgesetzt. Die Reaktion wurde über Nacht unter Rückfluss gerührt und es wurden 89 % des Esters **450** erhalten. Bei der Steglich-Veresterung wurden ebenfalls 1.0 eq. Acrylsäure (**382**) mit 3.0 eq. 1,3-Propandiol (**449**), 1.0 eq. DCC und 0.1 eq. DMAP in DCM umgesetzt. Die Reaktion wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und es wurden 37 % des Esters **450** erhalten.

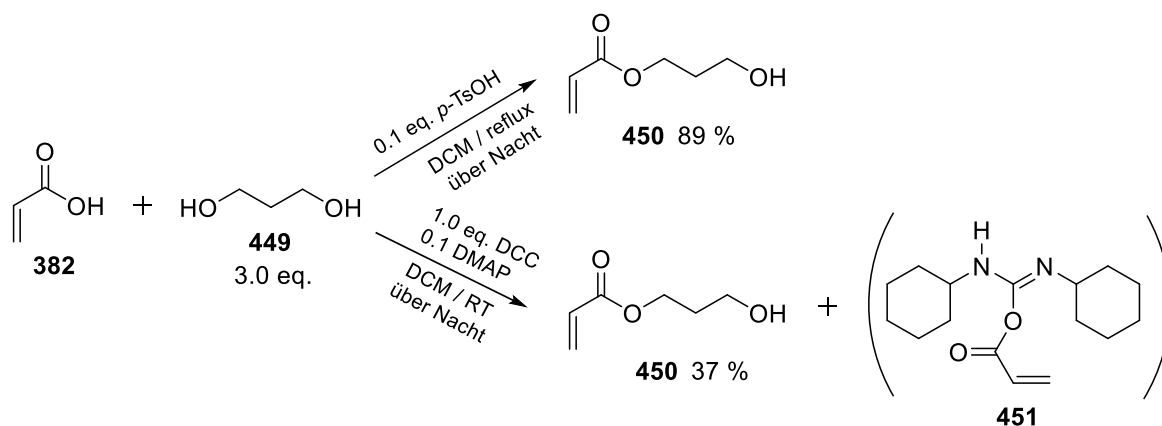


Abb. 149. Fischer-Veresterung und Steglich-Veresterung mit Acrylsäure (**382**) und 1,3-Propandiol (**449**).

Die Methode nach Fischer et al.^[207] lieferte wesentlich bessere Ausbeuten als die Methode nach Steglich et al.^[203] da hier wiederum der O-Acylisoharnstoff **451** als Nebenprodukt als weißer Feststoff in ca. 35 % Ausbeute erhalten wurde. Dennoch wurde für die weiteren Veresterungen die Variante von Steglich und Mitarbeitern verwendet, da die Reaktionen nur bei RT gerührt werden mussten und deshalb aus zeitlichen Gründen parallel angesetzt werden konnten. Die Reaktionen nach Fischer et al. mussten bei erhöhten Temperaturen durchgeführt werden und waren demnach etwas aufwendiger. Weiterhin sind die Edukte kommerziell leicht erhältlich und kostengünstig und die Herstellung der Ausgangsverbindungen für die intramolekulare Baylis-Hillman-Reaktion benötigt lediglich zwei Stufen, weshalb die Ausbeuten in diesen Fällen nicht so sehr berücksichtigt werden mussten, da geringe Mengen der Ausgangsverbindungen als Testreaktion ausreichten. Außerdem konnte mit der Methode nach Fischer et al. gezeigt werden, dass die Veresterung mit dieser Methode zu hohen Ausbeuten führt. Aus diesem Grund wurden die weiteren Veresterungen mit DCC und DMAP bei RT durchgeführt.

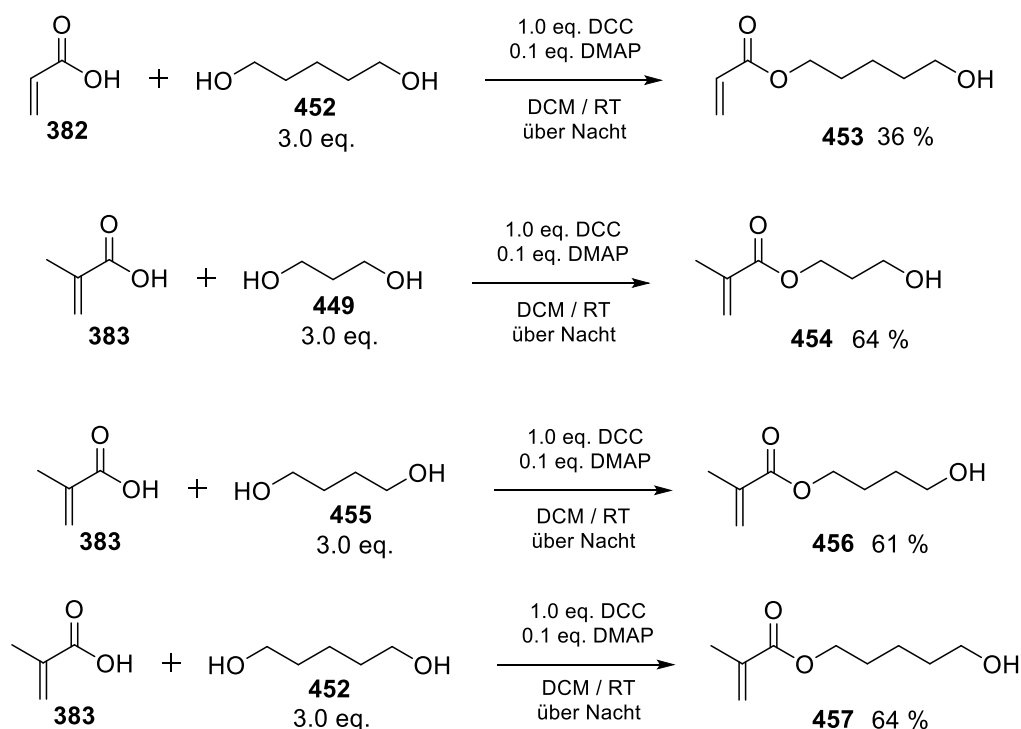


Abb. 150. Veresterung von Acrylsäure (**382**) und Methacrylsäure (**383**) mit verschiedenen Diolen mit DCC und DMAP.

Bei der Veresterung von Acrylsäure (**382**) mit 1,5-Pentandiol (**452**) wurde das Produkt in 36 % Ausbeute erhalten, also war die Ausbeute nahezu identisch wie bei der Veresterung von Acrylsäure (**382**) mit 1,3-Propandiol (**449**). Auch hier wurden wieder ca. 30 % des Harnstoff-Derivates **451** als weißer Feststoff erhalten. Wurde Methacrylsäure (**383**) mit 1,3-Propandiol (**449**), 1,4-Butandiol (**455**) und 1,5-Pentandiol (**452**) verestert, waren die Ausbeuten der entsprechenden Ester mit 64 %, 61 % und 64 % fast gleich und wesentlich höher als mit Acrylsäure (**382**). Auch hier hatten sich die O-Acylisoharnstoffe als Nebenprodukte gebildet, allerdings nur in knappen 10 % Ausbeute.

Mit den Estern in Händen, konnten im nächsten Schritt die Oxidationen zu den entsprechenden Aldehyden durchgeführt werden. Diese wurden wie in Teil I mit DMP unter milden Bedingungen hergestellt.^[101] Dabei wurden die Reaktionen alle gleich angesetzt und 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Allerdings variierten die Ausbeuten der Aldehyde erheblich. Tendenziell waren die Ausbeuten etwas höher je länger die Kettenlänge war. Mit 3-Hydroxypropylacrylat (**450**) und 3-Hydroxypropylmethacrylat (**454**) waren die Ausbeuten am schlechtesten.

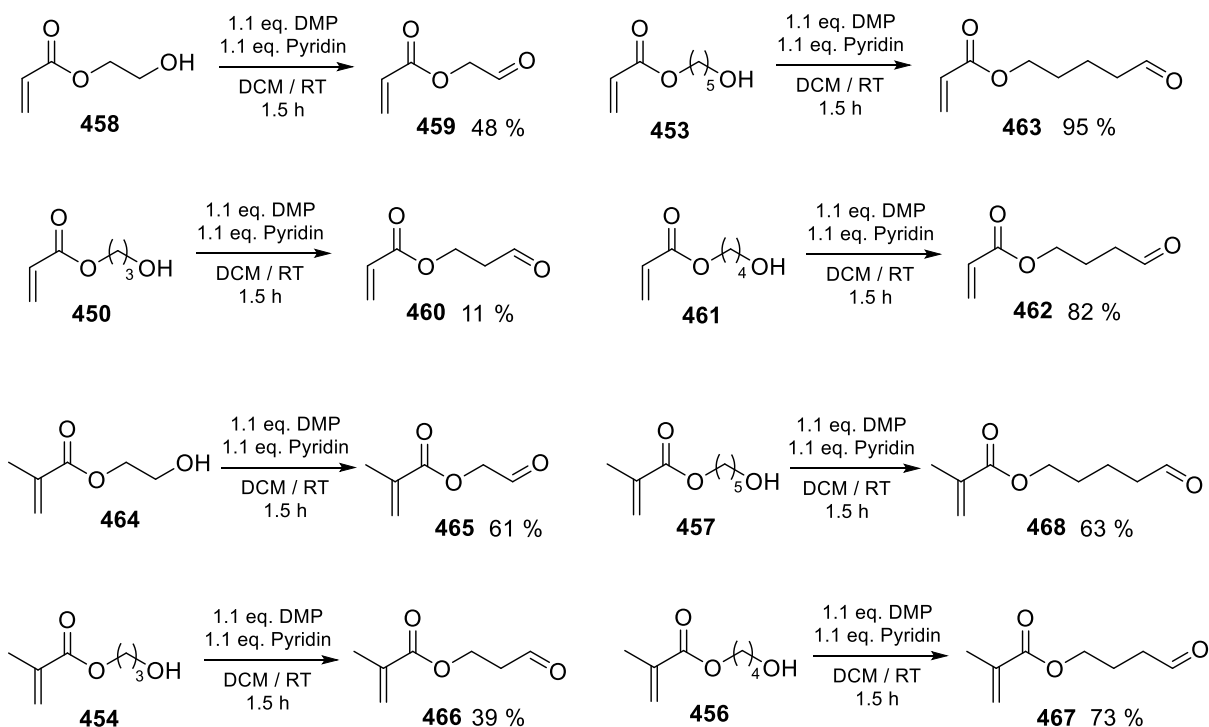


Abb. 151. Oxidation der Hydroxyester mit DMP.

Bei den Umsetzungen mit PhSeLi (**349**) sollten demnach in einer intramolekularen Baylis-Hillman-Reaktion mit den Estern der Acrylsäure Lactone als Baylis-Hillman-Addukte erhalten werden und mit den Estern der Methacrylsäure hochfunktionalisierte Spiro-Lactone. Die Reaktionen wurden wiederum bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ über Nacht gerührt. Allerdings blieben alle Umsetzungen erfolglos, außer mit 2-Oxoethylacrylat (**459**). Hier konnte das Lacton **469** als Michael-Aldol-Addukt in 5 % Ausbeute isoliert werden. Bei allen Reaktionen waren im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum größere Signalhaufen sichtbar sowie nicht umgesetztes Edukt. Nur bei 4-Oxobutylacrylat (**462**) hatte sich das Michael-Addukt **470** zu 4 % gebildet, jedoch hat die Cyclisierung zum entsprechenden 7-Ring nicht stattgefunden.

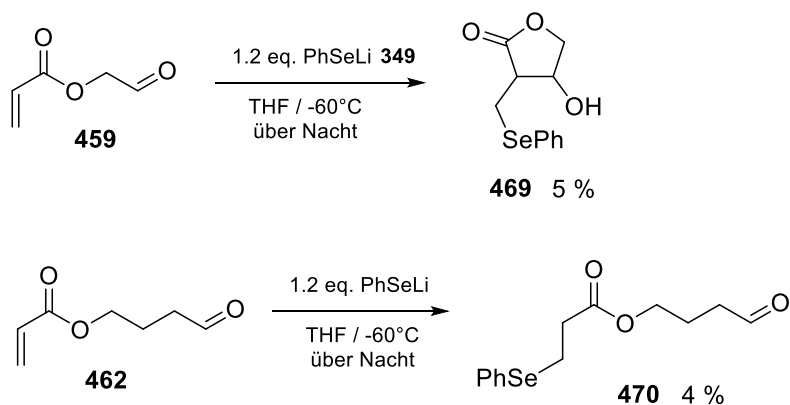


Abb. 152. Umsetzung von PhSeLi (**349**) mit 2-Oxoethylacrylat (**459**) und 4-Oxobutylacrylat (**462**).

Somit sollte das Lithiumphenylselenid (**349**) als Katalysator eigentlich weniger für die intramolekularen Reaktionen mit Verbindungen wie **386** geeignet sein, allerdings hat sich auch unerklärlicherweise kein Michael-Addukt mit den Acrylsäureestern gebildet, was bei den Reaktionen unter Punkt 4.1 mit Methylacrylat (**249**) sehr gut funktioniert hat. Grund hierfür könnte wieder eine 1,2-Addition von PhSeLi an die Aldehyd-Funktion sein (s. Abb. 141). Dies würde auch erklären, wieso in den NMR-Spektren nicht umgesetztes Edukt zu beobachten war, da nach wässriger Aufarbeitung wieder die entsprechenden Edukte entstehen würden.

Daraufhin wurden die Verbindungen so synthetisiert, dass die Aldehyd-Funktion auf der „anderen Seite“ des Moleküls, also auf der Seite der Doppelbindung, liegt. Das heißt, dass die unterschiedlichen Kettenlängen für unterschiedliche Ringgrößen am C-Terminus aufgebaut werden müssen. Die erste unter Punkt 2.2 beschriebene intramolekulare Baylis-Hillman-Reaktion von Frater et al.^[149] wurde mit Verbindung **312** durchgeführt, welche ebenfalls die Aldehyd-Funktion auf der Seite der Doppelbindung enthält. Generell sind in der Literatur solche intramolekularen Baylis-Hillman-Reaktionen verbreiteter,^[134–136] sodass intramolekulare Baylis-Hillman-Reaktionen mit Verbindungen, die die Aldehyd-Funktion auf Seite der Doppelbindung enthalten, erfolgsversprechender waren.^[208]

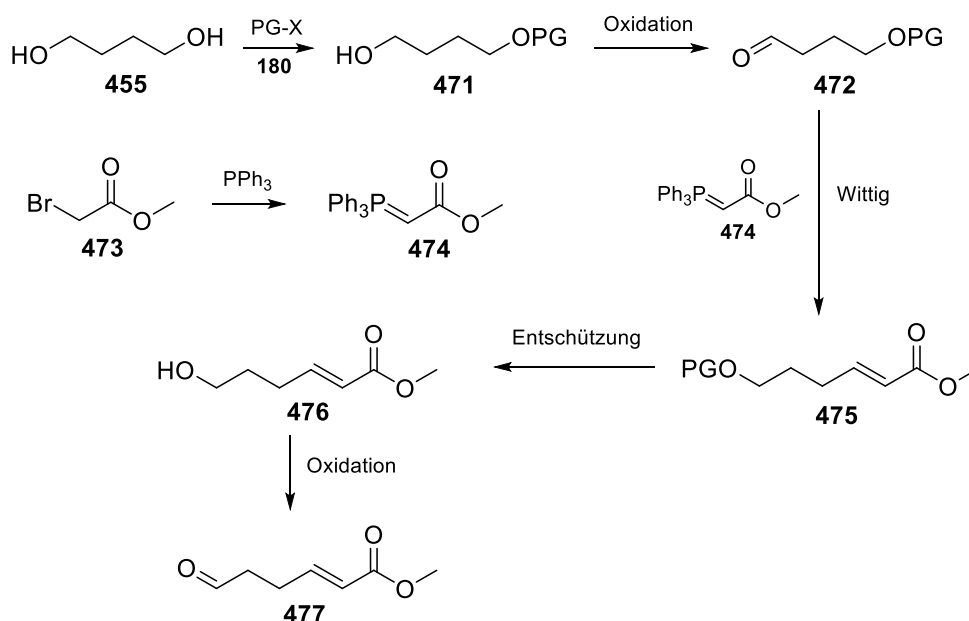


Abb. 153. Allgemeine Syntheseroute zur Herstellung von Verbindung **477** für die intramolekulare Baylis-Hillman-Reaktion.

In Abb. 153 ist die allgemeine Synthese zur Herstellung von Verbindung **477** dargestellt. Wegen zeitlichen Gründen lag der Fokus nur auf Verbindung **477**, da durch die Kettenlänge nach intramolekularer Baylis-Hillman-Reaktion ein 5-Ring entstehen sollte. 5-Ringe sind sehr stabil und bei den zuvor durchgeführten intramolekularen Baylis-Hillman-Reaktionen mit den Verbindungen, bei denen sich die Aldehyd-

Funktion am O-Terminus befand, hatte sich ebenfalls nur Verbindung **459** umgesetzt, die den 5-Ring **469** in geringen Ausbeuten bildete.

Ausgehend von 1,4-Butandiol (**455**) wurde zunächst eine Hydroxygruppe monogeschützt. Hierfür wurde eine Silylschutzgruppe verwendet, da diese später mit TBAF wieder leicht abspaltbar sein sollte. Das Diol **455** wurde mit NaH deprotoniert und mit TBDMSCI geschützt.^[209,210] Der monogeschützte Alkohol **478** wurde in guten Ausbeuten mit 87 % erhalten.

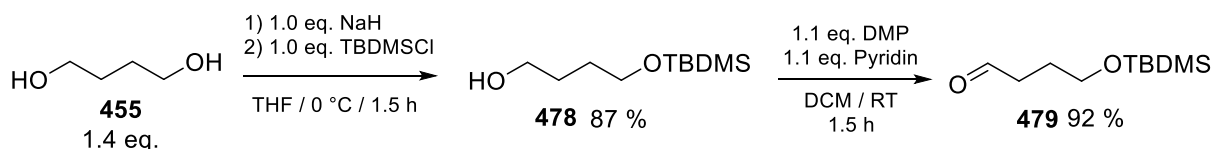


Abb. 154. Monosilylierung von 1,4-Butandiol (**455**) mit TBDMSCI und anschließender Oxidation zum Aldehyd **479**.

Im nächsten Schritt wurde der monogeschützte Alkohol **478** oxidiert. Dies wurde wieder wie bereits zuvor mit DMP durchgeführt.^[101] Dabei wurde der monogeschützte Aldehyd **479** nach 1.5 Stunden in sehr guter Ausbeute mit 92 % erhalten. Anschließend wurde das Wittig-Reagenz für die bevorstehende Wittig-Reaktion hergestellt. Hierfür wurde Bromessigsäuremethylester (**473**) mit Triphenylphosphin umgesetzt. Für die Synthese sind in der Literatur mehrere Varianten beschrieben.^[211,212] Die Reaktion wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde das entstehende Wittig-Salz mit Natriumcarbonat-Lösung basifiziert und zwei weitere Stunden bei RT gerührt. Das Wittig-Reagenz **474** wurde in sehr guten Ausbeuten mit 94 % erhalten.

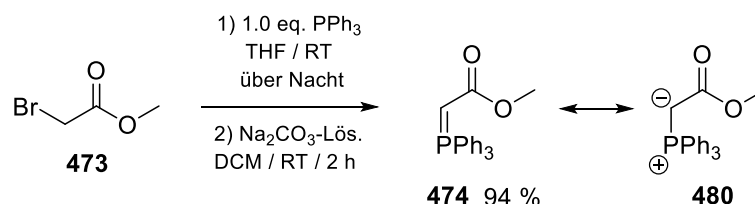


Abb. 155. Herstellung des Wittig-Reagenz' **474** aus Bromessigsäuremethylester (**473**).

Mit dem Wittig Reagenz **474** und dem monogeschützten Aldehyd **479** wurde eine Wittig-Olefinierung durchgeführt.^[213] Dadurch dass das Phosphor-Ylid **480** durch die elektronenziehende Estergruppe stabilisiert ist, sollte die Reaktion stereochemisch so verlaufen, dass das (*E*)-Alken entsteht. Die Reaktion wurde vier Stunden unter Rückfluss erhitzt und lieferte das (*E*)-Alken **481** in 93 % Ausbeute.^[214,215] Auch bei diesem Syntheseschritt konnte das Produkt in über 90 % Ausbeute erhalten werden.

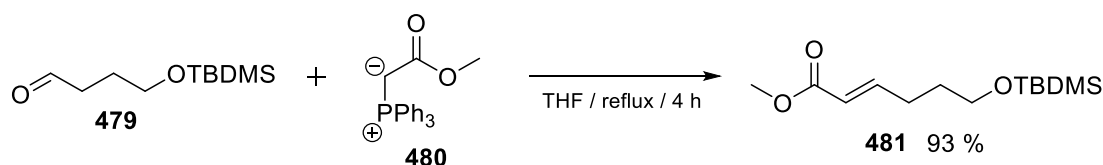


Abb. 156. Wittig Reaktion von Aldehyd **479** und Phosphor-Reagenz **480**.

Als nächstes wurde die Silylschutzgruppe abgespalten. Dies wurde wie in der Literatur üblicherweise beschrieben, mit TBAF in THF durchgeführt.^[216] Hierfür wurde das geschützte Alken **481** in trockenem THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 1.1 eq. TBAF in trockenem THF versetzt. Anschließend wurde die Reaktion noch zwei Stunden bei RT gerührt. Allerdings wurde nicht das gewünschte entschützte Alken **476** erhalten, sondern das Furan-Derivat **482**.

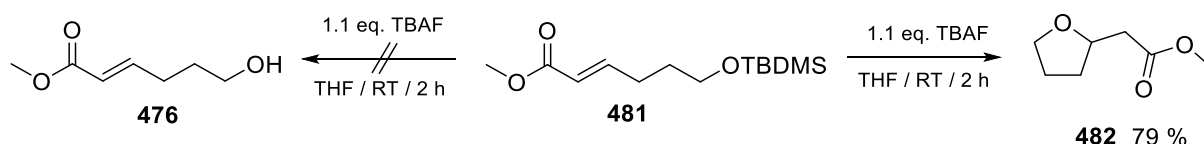


Abb. 157. Umsetzung des silylgeschützten Alkens **481** mit TBAF.

Wie in Abb. 158 zu sehen, konnte das Alkoholat **484** nach Abspaltung der Silylgruppe in einer intramolekularen 1,4-Michael-Addition an der Doppelbindung angreifen und so den stabilen 5-Ring **485** bilden. Nach wässriger Aufarbeitung wurde dann das Furan-Derivat **482** erhalten. Hier hätte auch, wie in Teil I beschrieben, die Methode nach Balas et al.^[105] mit TBAF und HOAc versucht werden können, um so die Cyclisierung eventuell zu verhindern.

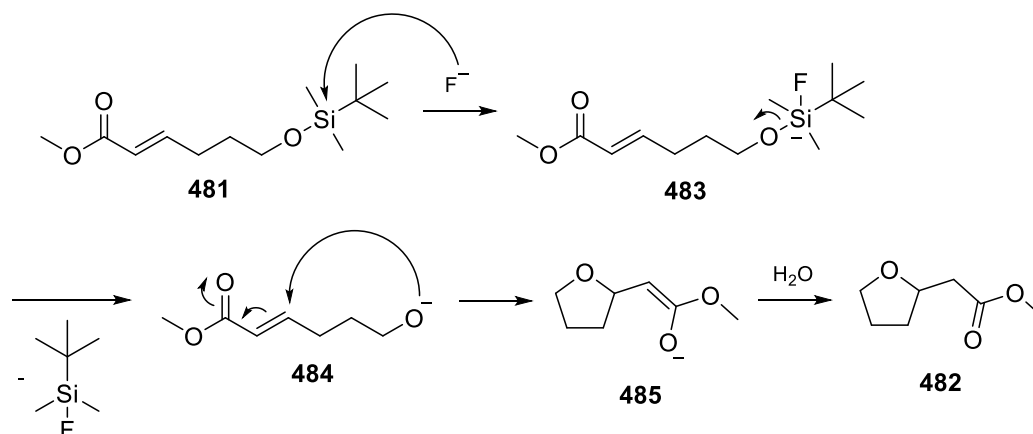


Abb. 158. Mechanistische Erklärung zur Herstellung des Furan-Derivates **482**.

Mit dem 5-Ring **482** konnten allerdings keine intramolekularen Baylis-Hillman-Reaktionen durchgeführt werden und auch für sonstige weitere Reaktionen war das Produkt ungeeignet. Aus diesem Grund wurde die Reihenfolge der Syntheseroute

geändert und die Silylschutzgruppe abgespalten, nachdem der monogeschützte Alkohol **478** zum monogeschützten Aldehyd **479** oxidiert wurde.

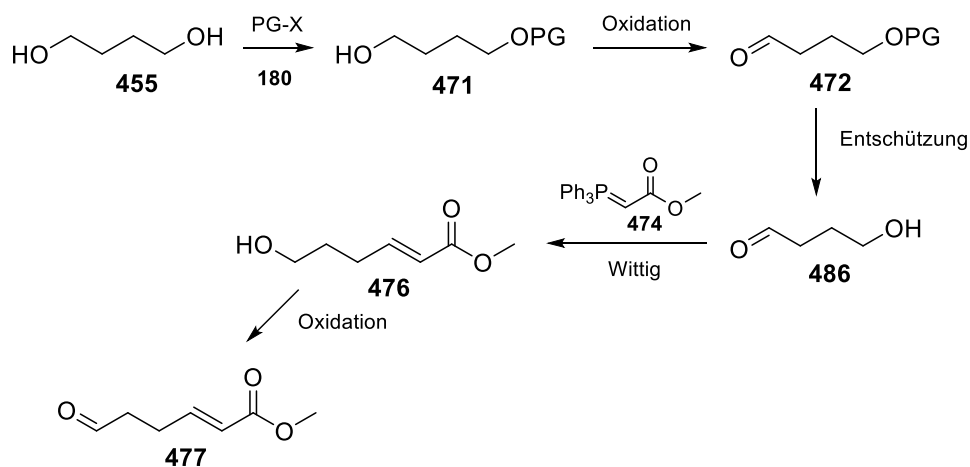


Abb. 159. Alternative Synthesestrategie zur Herstellung von **477**.

Wie in Abb. 159 zu sehen, wurden lediglich die Entschützung und die Wittig-Reaktion als Syntheseschritte getauscht. Somit wurde als nächstes zuerst die Silylschutzgruppe von Verbindung **479** abgespalten. Dafür wurden wieder dieselben Reaktionsbedingungen wie zuvor gewählt.^[216] Allerdings wurde auch hier das gewünschte Produkt **486** nicht erhalten, sondern wieder ein Furan-Derivat **487**.

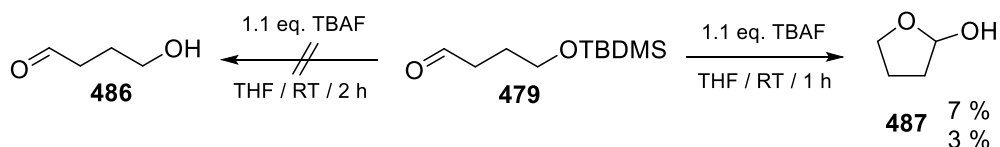


Abb. 160. Umsetzung des monogeschützten Aldehyds **479** mit TBAF.

Im Vergleich zu der zuvor durchgeführten Reaktion mit dem geschützten Alken **481** wurde die Reaktion mit dem monogeschützten Aldehyd **479** nur eine Stunde bei RT gerührt, da sich das Edukt laut DC nach einer Stunde bereits vollständig umgesetzt hatte. Allerdings konnte das cyclische Halbacetal **487** in nur 7 % Ausbeute erhalten werden. Aus diesem Grund wurde die Reaktion noch ein weiteres Mal durchgeführt. Auch bei der zweiten Umsetzung wurde das Produkt **487** in nur 3 % Ausbeuten erhalten. Der Fehler dabei lag womöglich in der Aufarbeitung der Reaktion. In der verwendeten Literatur wurde die Reaktionsmischung wässrig und mit Ethylacetat aufgearbeitet. Allerdings sind THF und Ethylacetat mischbar mit Wasser, wodurch das polare Halbacetal **487** mit hoher Wahrscheinlichkeit in der wässrigen Phase verblieben ist.

Nichtsdestotrotz wurde aus zeitlichen Gründen im nächsten Schritt die Wittig-Reaktion mit **487** durchgeführt.^[217] Da das cyclische Halbacetal **487** im Gleichgewicht mit seiner offenkettigen Form **486** liegt, konnte die Wittig-Reaktion trotzdem durchgeführt

werden. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum konnte die offenkettige Form **486** ebenfalls beobachtet werden, dabei betrug das Verhältnis ca. 96 : 4 zugunsten der cyclischen Form. Die Wittig-Reaktion wurde wie zuvor beschrieben durchgeführt. Nach etwa 3.5 Stunden war das Edukt vollständig abreagiert und das gewünschte Produkt **476** konnte in 59 % Ausbeute erhalten werden.

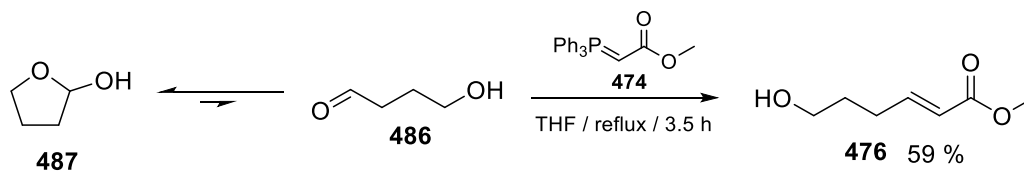


Abb. 161. Wittig-Reaktion von Aldehyd **486** und Phosphor-Reagenz **474**.

Im letzten Syntheseschritt wurde der Alkohol **476** zum Aldehyd **477** oxidiert. Dies wurde wiederum mit DMP und Pyridin in DCM durchgeführt.^[101] Die Reaktion wurde 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und es wurden 33 % des Aldehyds **477** erhalten. Allerdings ist beim Ansetzen der Reaktion ein Fehler passiert, da vergessen wurde das Vakuum vom Reaktionskolben zu entfernen und es somit zu Verlusten des Eduktes kam als das Edukt, gelöst in DCM, in den Reaktionskolben gegeben wurde. Aufgrund dessen, dass Edukt **476** komplett eingesetzt wurde und wegen zeitlichen Gründen, wurde die Reaktion nicht wiederholt.

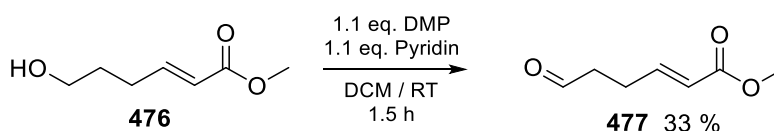


Abb. 162. Oxidation von Alkohol **476** zu Aldehyd **477** mit DMP.

Mit dem Aldehyd **477** in Händen, konnte nun die intramolekulare Baylis-Hillman-Reaktion getestet werden. Hierfür wurde die Reaktion, wie bei den Durchführungen zuvor, mit PhSeLi (**349**) bei -60°C durchgeführt und über Nacht gerührt. Dabei konnte das Michael-Aldol-Addukt **488** in 31 % Ausbeute erhalten werden. Wegen den hohen Ausbeutenverlusten bei der Abspaltung der Silylschutzgruppe (Abb. 160) wurden letztendlich nur 16 mg des cyclischen Produktes **488** erhalten, sodass die Ausbeuten bei etwas größeren Ansätzen durchaus noch besser sein könnten.

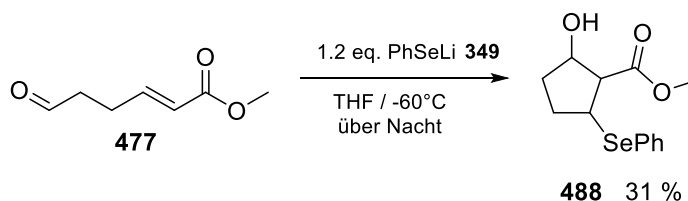


Abb. 163. Intramolekulare Baylis-Hillman-Reaktion von **477** mit PhSeLi (**349**).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die intramolekularen Baylis-Hillman-Reaktionen mit PhSeLi (**349**) mit Verbindungen, die die Aldehyd-Funktion auf der Seite der Ester-Funktion enthalten, nicht durchgeführt werden konnten. Mit Verbindungen, bei denen die Aldehyd-Funktion auf der Seite der Doppelbindung im Molekül enthalten ist, erwies sich die Umsetzung mit PhSeLi (**349**) als Katalysator als positiv. Da aus zeitlichen Gründen nur eine Testreaktion durchgeführt werden konnte, konnten die Reaktionsbedingungen nicht mehr variiert werden, um die Ausbeuten somit eventuell noch zu verbessern. Bis auf den Syntheseschritt in dem die Silylschutzgruppe abgespalten wurde, konnte die Ausgangsverbindung **477** in guten Ausbeuten synthetisiert werden. Somit konnte bestätigt werden, dass das Lithiumphenylselenid (**349**) als Katalysator für die intramolekulare Baylis-Hillman-Reaktion doch geeignet ist. Um weitere Erkenntnisse zu erlangen, müssten noch Verbindungen mit unterschiedlichen Kettenlängen am C-Terminus hergestellt werden, um zu beobachten, ob diese Verbindungen ebenfalls zu Produkten mit verschiedenen Ringgrößen reagieren, was hier aus zeitlichen Gründen nicht mehr durchführbar war.

4.7 Stereoselektive Baylis-Hillman-Reaktion

Abschließend wurden noch asymmetrische Baylis-Hillman-Reaktionen untersucht. Wie unter Punkt 2.3 bereits beschrieben, kann für eine stereoselektive Synthese ein chirales Alken, ein chirales Elektrophil, ein chiraler Katalysator oder ein chiraler Zusatz verwendet werden. Hierbei lag der Fokus auf der Umsetzung mit einem chiralen Selenreagenz als Katalysator, da in der Literatur über solche Baylis-Hillman-Reaktionen wenig bekannt ist. Ende der 1990er Jahre wurde von T. Wirth der erste Artikel über chirale Selenverbindungen veröffentlicht.^[218] Ein paar Jahre zuvor beschrieben Nothegger und Mitarbeiter eine Synthese von N-selenyliertem 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin **491**.^[219] Dabei setzten sie 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin **489** mit *n*BuLi und elementarem Selen um.

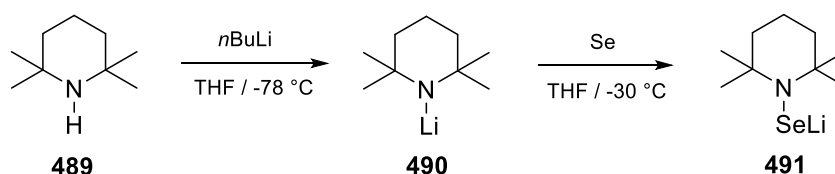


Abb. 164. Herstellung von Selen-Reagenz **491** nach Nothegger et al.^[219]

Darauf aufbauend wurde über diese Methode versucht chirale Selenreagenzien herzustellen. Dazu wurden chirale Stickstoffverbindungen als Ausgangsstoffe verwendet und analog nach Nothegger et al. mit *n*BuLi und elementarem Selenpulver umgesetzt, um so das chirale Selenreagenz zu erhalten. Hierfür wurden die kommerziell erhältlichen enantiomerenreine Pyrrolidin-Derivate SMP **492** und RMP **497** verwendet. Diese wurden zunächst bei -78 °C mit *n*BuLi deprotoniert und

anschließend mit elementarem Selen bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ in die entsprechenden Lithiumselenide überführt. Abb. 165 zeigt die Synthese des chiralen Lithiumselenids **494** anhand von (*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin (**492**) (SMP).

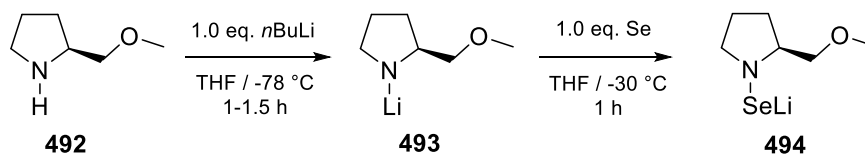


Abb. 165. Herstellung von chiralem Selenreagenz **494** am Beispiel von SMP **492**.

Nachdem das elementare Selen bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ zur Reaktionsmischung gegeben wurde, wurde die Reaktion noch eine Stunde bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und danach auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Wie in den Reaktionen zuvor wurde anschließend eine Lösung aus aktiviertem Alken und Elektrophil in THF zur Reaktionslösung gegeben und über Nacht bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Für die Umsetzungen wurden Methylacrylat (**249**) und Benzaldehyd (**196**) verwendet, da hiermit bei den Reaktionen zuvor die besten Ausbeuten erzielt werden konnten. Das chirale Selenreagenz sollte mit dem Sauerstoff-Atom in einem 6-gliedrigen Übergangszustand mit dem Lithium koordinieren, sodass das chirale Selenreagenz ein starres Gerüst bildet und die chirale Information bei der asymmetrischen Baylis-Hillman-Reaktion auf das Michael-Aldol-Addukt überträgt.

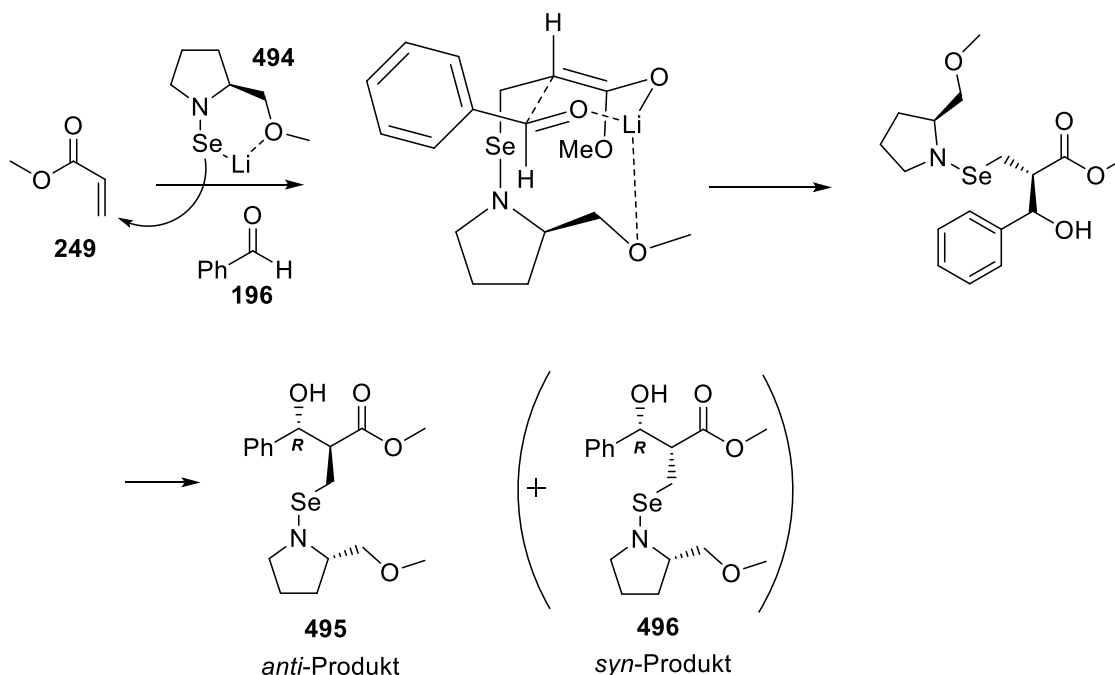


Abb. 166. Mögliche Erklärung zum stereochemischen Verlauf der asymmetrischen Baylis-Hillman-Reaktion mit chiralem Selenreagenz **494**.

In Abb. 166 ist eine Hypothese dargestellt, die den möglichen stereochemischen Verlauf der asymmetrischen Baylis-Hillman-Reaktion zeigt. Mit dem SMP **492** als Ausgangsverbindung sollte demnach der Alkohol in der (*R*)-Konfiguration erhalten

werden. Mit dem (*E*)-Enolat wird dabei das *anti*-Produkt **495** gebildet und mit dem (*Z*)-Enolat das entsprechende Diastereomer, das *syn*-Produkt **496**. Demzufolge wird mit dem anderen enantiomeren Selenreagenz **499**, hergestellt aus dem (*R*)-2-Methoxymethylpyrrolidin (**497**) (RMP), der Alkohol in der (*S*)-Konfiguration erhalten.

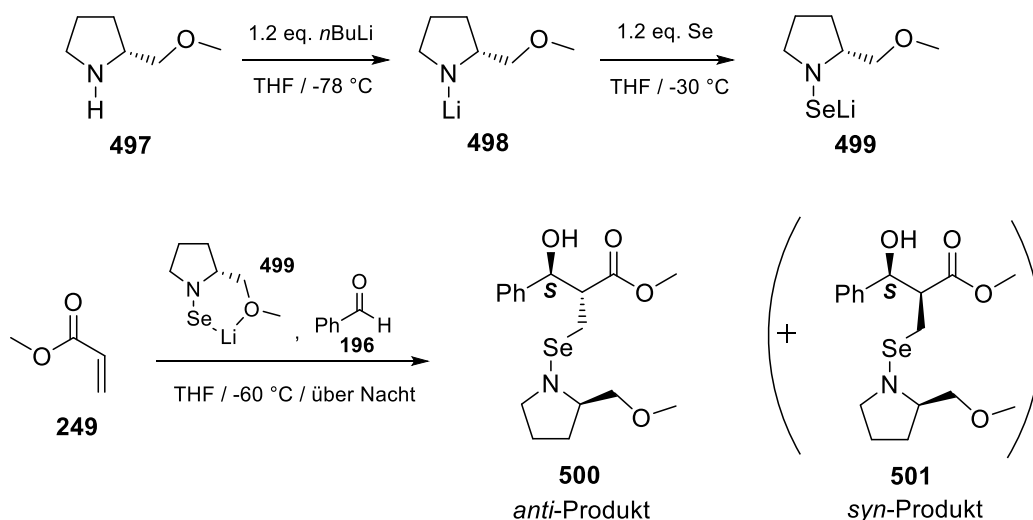


Abb. 167. Asymmetrische Baylis-Hillman-Reaktion mit chiralem Selenreagenz **499**.

Leider konnte über die Diastereoselektivität keine Aussage getroffen werden, da die entsprechenden Diastereomere in den Spektren nicht sichtbar getrennt waren und auch auf achiralen Säulen mit der HPLC keine Trennung erzielt werden konnte. Allerdings wurden die Produkte unabhängig vom eingesetzten chiralen Pyrrolidin-Derivat auch lediglich in 12-19 % Ausbeute und nicht komplett sauber erhalten. Dadurch wird deutlich, dass die Reaktionen mit dem PhSeLi (**349**) viel besser funktionierten, da die Ausbeuten mit diesem Katalysator > 90 % waren.

Letztendlich wurde das Selenreagenz wiederum mit *m*CPBA in trockenem Methanol abgespalten.^[195] Auch hier waren die Ausbeuten wesentlich schlechter als bei den Beispielen zuvor und die enantiomeren Baylis-Hillman-Addukte **502** und **503** konnten lediglich in 20 % und 25 % Ausbeute erhalten werden.

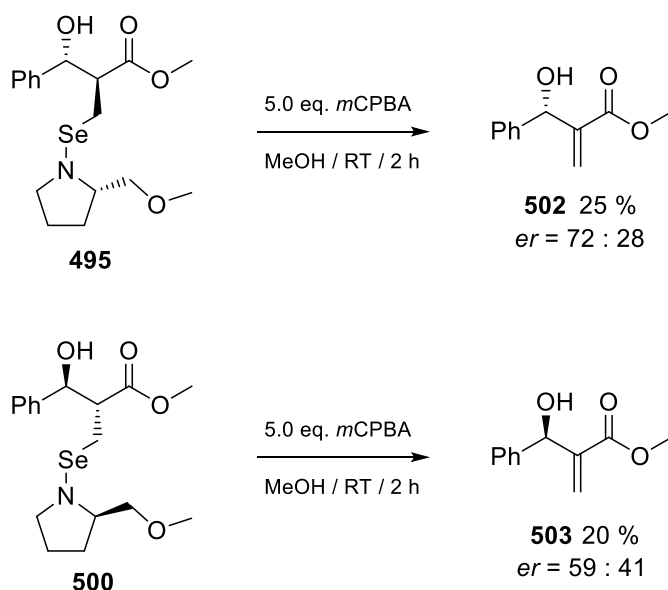


Abb. 168. Abspaltung des chiralen Selenreagenz zum Erhalt der beiden Enantiomeren **502** und **503**.

Die Reaktionen verliefen auch wenig selektiv sodass die *er*-Werte lediglich 72 : 28 und 59 : 41 betragen. Weshalb die Selektivitäten von SMP **492** im Vergleich zu RMP **497** etwas besser waren, konnte nicht rausgefunden werden. Wie in Abb. 166 zu sehen, wurde die chirale Information daher nur wenig übertragen. Die beiden Chromatogramme sind in Abb. 169 und Abb. 170 dargestellt (Chiralcel OB-H; *n*-Hexan:2-Propanol 90:10; 1 mL/min; 26 °C; 254 nm). Abschließend kann somit gesagt werden, dass die chiralen Selenreagenzien, die aus den Pyrrolidin-Derivaten SMP **492** und RMP **497** hergestellt wurden, weniger geeignet sind für stereoselektive Baylis-Hillman-Reaktionen, da die Ausbeuten nicht gut waren und die Reaktionen wenig selektiv verliefen.

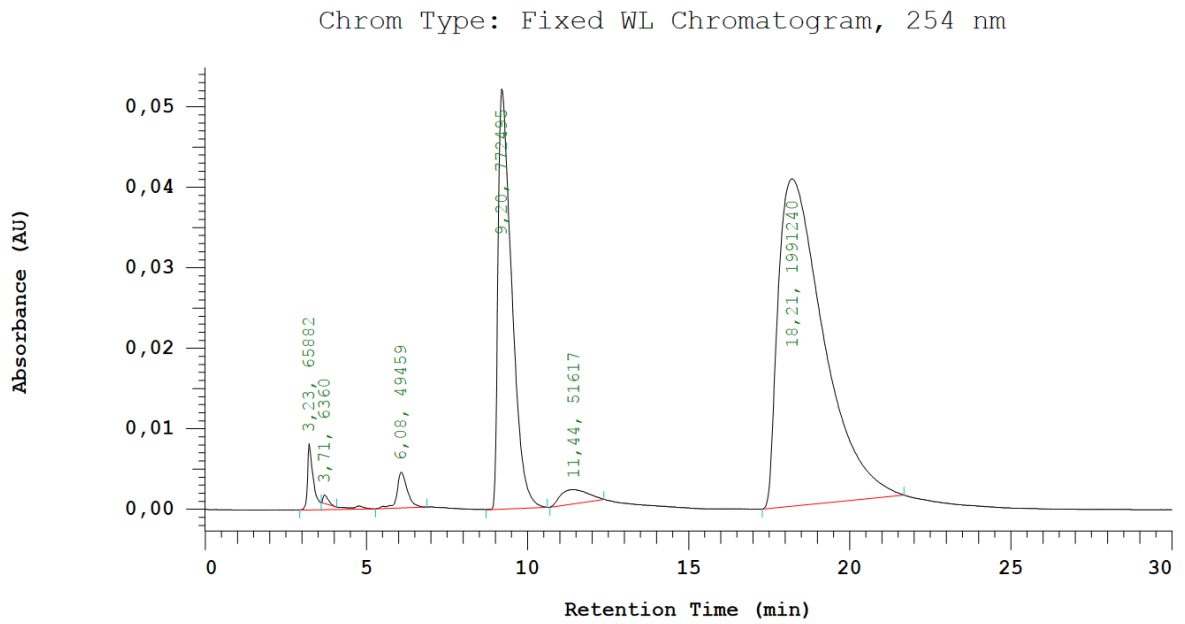


Abb. 169. Chromatogramm von Verbindung **502**.

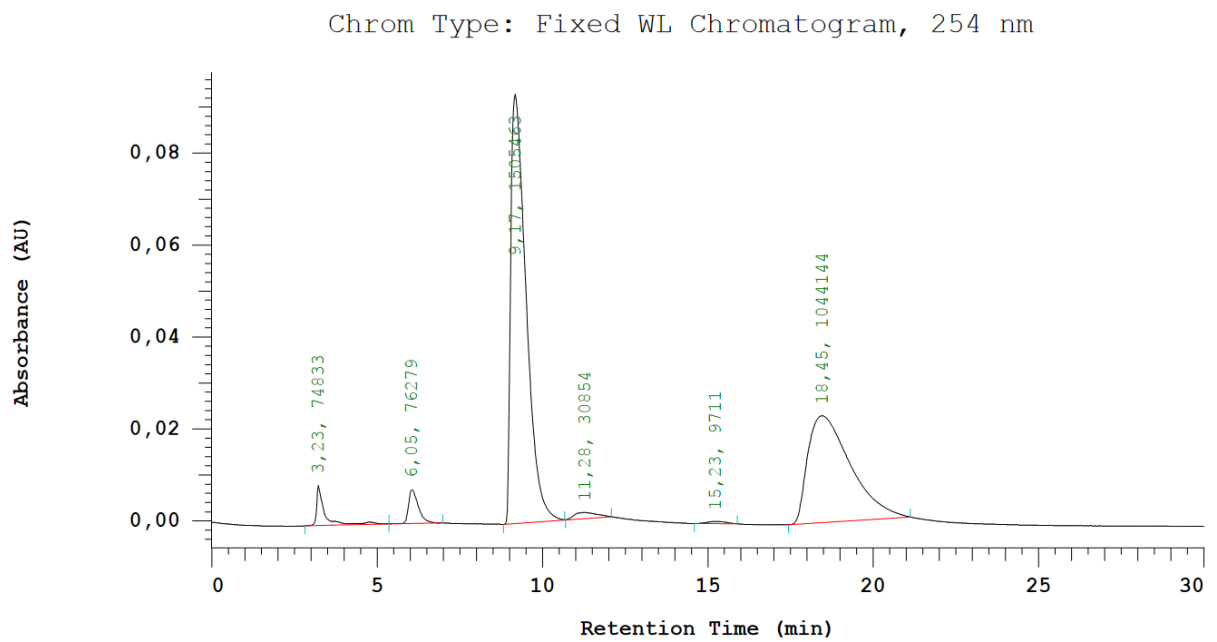


Abb. 170. Chromatogramm von Verbindung **503**.

5 Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Arbeit wurde das Lithiumphenylselenid (**349**) als Katalysator für Baylis-Hillman-Reaktionen untersucht und auf ein breites Spektrum an Edukten angewendet. Mit den acyclischen Verbindungen Acrylnitril (**261**) und Methylacrylat (**249**) konnten sehr gute Resultate mit bis zu nahezu quantitativen Ausbeuten erzielt werden. Benzaldehyd (**196**) und Zimtaldehyd (**396**) eigneten sich hierbei als besonders gute Elektrophile. Die aliphatischen Elektrophile Propionaldehyd (**198**), Pivalaldehyd (**206**) und Aceton (**284**) lieferten vereinzelt Produkte in guten Ausbeuten. Bei den Reaktionen, bei denen sich kein Produkt bildete, konnte zumindest das Michael-Addukt in mindestens 64 % Ausbeute isoliert werden, sodass die Michael-Addition mit PhSeLi (**349**) stattgefunden hatte, aber der Aldol-Schritt nicht abgelaufen war. Demzufolge eigneten sich Acrylnitril (**261**) und Methylacrylat (**249**) sowie das PhSeLi (**349**) als Katalysator sehr gut für die Baylis-Hillman-Reaktionen, aber bei den Elektrophilen konnten mit den aromatischen Aldehyden wesentlich bessere Ausbeuten erzielt werden als mit den aliphatischen Aldehyden. Allerdings hatte sich bei der Umsetzung von Methylacrylat (**249**) und Aceton (**284**) in Gegenwart von PhSeLi (**349**) das Michael-Aldol-Addukt **417** in 14 % Ausbeute gebildet, welches sich bei den „klassischen“ Baylis-Hillman-Reaktionen mit DABCO (**254**) nur unter erhöhtem Druck bildet. Demnach eignen sich aliphatische Aldehyde nur für Umsetzungen mit aktivierten Alkenen, die für Baylis-Hillman-Reaktionen sehr gut geeignet sind. Durchführungen, bei denen sich kein Produkt bildet, können z.B. mit einer zusätzlichen Lewis-Säure versetzt werden, um so die Produktbildung zu begünstigen (vgl. Abb. 145 und Abb. 146).^[174,175]

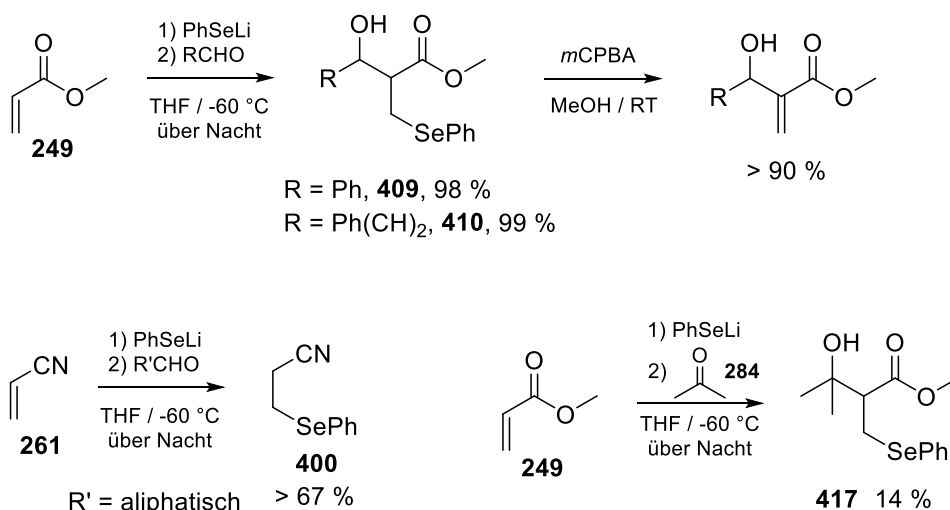


Abb. 171. Darstellung einiger Beispiele von Baylis-Hillman-Reaktionen mit PhSeLi.

Viele Produkte wurden bei der Baylis-Hillman-Reaktion als Michael-Aldol-Addukte mit dem Selenid-Substituenten erhalten. Dieser konnte mit *m*CPBA oxidativ abgespalten werden und lieferte hohe Ausbeuten der entsprechenden Baylis-Hillman-Addukte.

Aktiviert acyclische Alkene die β -substituiert sind, sind bei „klassischen“ Baylis-Hillman-Reaktionen sehr schwer umsetzbar^[138] und müssen ebenfalls unter hohem Druck zur Reaktion gebracht werden. Methylcrotonat (**398**) konnte mit PhSeLi (**349**) als Katalysator ebenfalls nicht umgesetzt werden. Hierbei bildete sich das Michael-Addukt **399** auch nur in wenigen Fällen in geringen Mengen. Eine zusätzliche Lewis-Säure war ebenfalls erfolglos für die Umsetzung und lieferte das Michael-Aldol-Addukt **442** in nur 3 % Ausbeuten. Daher bleibt die Umsetzung β -substituierter acyclischer Ausgangsverbindungen weiterhin sehr schwierig und kann nur unter erhöhtem Druck stattfinden.

Dagegen erwiesen sich die Umsetzungen mit cyclischen Ausgangsverbindungen, die somit ebenfalls β -substituiert sind, wesentlich besser. Wiederum waren die beiden aromatischen Elektrophile viel besser geeignet als die aliphatischen Elektrophile, da hierbei meistens nur die Michael-Addukte isoliert werden konnten, was wiederum darauf schließen lässt, dass die aliphatischen Elektrophile zu unreaktiv für den Aldol-Schritt mit cyclischen Enolaten sind. Mit 2-Cyclopenten-1-on (**418**) und Benzaldehyd (**196**) in Gegenwart von PhSeLi (**349**) konnte sogar quantitativer Umsatz erzielt werden. Bei der Umsetzung von 2-Cyclohexen-1-on (**283**) mit Pivalaldehyd (**206**) in Gegenwart von PhSeLi (**349**) fand zunächst keine Reaktion statt, aber durch Zugabe einer Lewis-Säure konnten auch hier die Produkte in bis zu 22 % Ausbeute erhalten werden. Aus diesem Grund ist das PhSeLi (**349**) auch für die Umsetzungen mit cyclischen aktivierten Alkenen sehr gut geeignet, jedoch müssen brauchbare Elektrophile eingesetzt werden, um entsprechende Produkte zu erhalten.

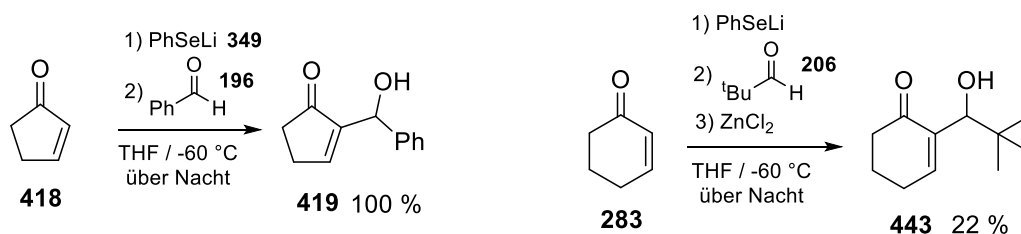


Abb. 172. Zwei Beispiele von Baylis-Hillman-Reaktionen mit cyclischen Ausgangsverbindungen in Gegenwart von PhSeLi (**349**).

Weiterhin waren Umsetzungen mit Ausgangsverbindungen die lediglich α -substituiert waren nur mäßig erfolgreich. Auch hierbei eigneten sich die aromatischen Aldehyde besser und lieferten Produkte in bis zu 26 % Ausbeute, wohingegen mit den aliphatischen Aldehyden auch keine Michael-Addukte isoliert werden konnte.

Zusammengefasst kann also gesagt werden, dass das PhSeLi (**349**) sehr gut nucleophil ist und sich somit sehr gut eignet als Katalysator für Baylis-Hillman-Reaktionen. Bei den Ausgangsverbindungen kann das Spektrum noch weiter ausgedehnt werden und beispielsweise Vinylsulfone **264**, Vinylamide **269**, Allene **267** und Propargylverbindungen **266** (vgl. Abb. 95) untersucht werden. Bei den Elektrophilen muss das Substanzspektrum ebenfalls erweitert werden. Aromatische

Aldehyde eignen sich sehr gut für die Umsetzungen, bei den aliphatischen Elektrophilen müssen noch Alternativen gefunden werden, die die Umsätze bei den Baylis-Hillman-Reaktionen verbessern bzw. im Aldol-Schritt der Baylis-Hillman-Reaktion reagieren. Ansonsten können die Umsätze bzw. Ausbeuten noch durch eine zusätzliche Lewis-Säure verbessert werden. Demzufolge sind die Reaktionen mit PhSeLi (**349**) tendenziell ähnlich zu den Reaktionen mit DABCO (**254**) als Katalysator, da bei beiden Katalysatoren die Umsetzungen mit α - bzw. β -substituierten Verbindungen schwierig sind und mit Ausgangsverbindungen wie Acrylaten teilweise ähnliche Umsätze erzielt werden können. Dennoch hat PhSeLi sehr große Vorteile gegenüber DABCO. Zum einen sind die Ausbeuten teilweise deutlich besser (vgl. Tab. 15) und die Reaktionszeiten wesentlich geringer, da Reaktionen mit PhSeLi mehrere Stunden und mit DABCO mehrere Tage bis mehrere Wochen gerührt werden müssen. Zum anderen kann das PhSeLi (**349**) auch bei basenlabilen Ausgangsverbindungen eingesetzt werden, da es wenig basisch ist, wohingegen DABCO (**254**) auch als Base fungieren kann und somit für basenlabile Verbindungen ungeeignet ist.

Intramolekulare Reaktionen mit Verbindungen, bei denen der Aldehyd mit verschiedenen Kettenlängen am O-Terminus enthalten ist, konnten mit PhSeLi nicht umgesetzt werden. Lediglich mit 2-Oxoethylacrylat (**459**) konnte das Michael-Aldol-Addukt **469** in 5 % Ausbeute erhalten werden. Überraschenderweise hatte sich bei den Durchführungen auch kein Michael-Addukt gebildet, obwohl bei den Reaktionen zuvor die Michael-Addition an Methylacrylat (**249**) sehr gut funktionierte. Grund hierfür könnte die 1,2-Addition von PhSeLi an die Aldehyd-Funktion sein, wodurch weniger PhSeLi für die 1,4-Addition zur Verfügung steht. Die Reaktion mit verlängerter Kettenlänge am C-Terminus lief dagegen etwas besser und lieferte das Michael-Aldol-Addukt **488** in 31 % Ausbeute.

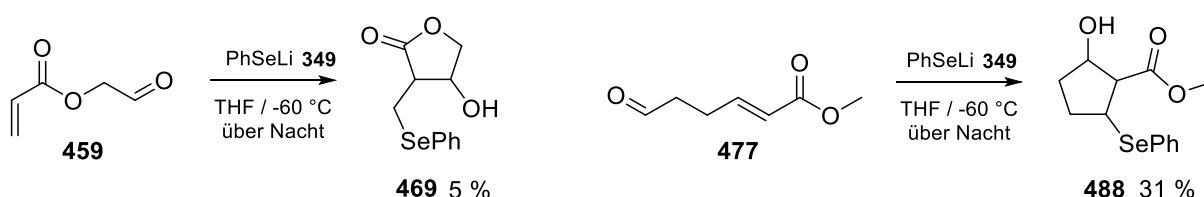


Abb. 173. Erfolgreiche intramolekulare Baylis-Hillman-Reaktionen mit PhSeLi, bei denen die cyclischen Produkte in geringen Mengen erhalten wurden.

Wegen zeitlichen Gründen konnte hierbei nur eine Ausgangsverbindung getestet werden, sodass noch Ausgangsverbindungen, die den Aldehyd mit unterschiedlichen Kettenlängen am C-Terminus enthalten, getestet werden müssen, um zu beobachten, ob weitere cyclische Verbindungen mit unterschiedlichen Ringgrößen erhalten werden können.

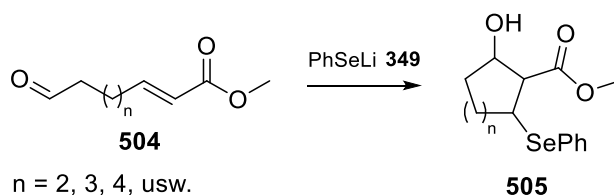


Abb. 174. Intramolekulare Baylis-Hillman-Reaktion mit PhSeLi mit unterschiedlichen Kettenlängen der Ausgangsverbindung **504**.

Abschließend wurde noch eine stereoselektive Baylis-Hillman-Reaktion mit chiralen Selen-Katalysatoren getestet. Mit den chiralen Selen-Reagenzien, die aus RMP **497** und SMP **492** hergestellt wurden, wurden Reaktionen mit Methylacrylat (**249**) und Benzaldehyd (**196**) untersucht, da mit den beiden Komponenten in Gegenwart von PhSeLi (**349**) sehr gute Ausbeuten erzielt werden konnten. Allerdings konnten die entsprechenden Michael-Aldol-Addukte **495** und **500** auch nur in bis zu 19 % Ausbeute erhalten werden. Außerdem verlief die anschließende oxidative Abspaltung ebenfalls nur mäßig und lieferte die Baylis-Hillman-Addukte **502** und **503** in bis zu 25 % Ausbeute. Bei der stereoselektiven Umsetzung mit dem chiralen Selenreagenz **494**, welches aus SMP **492** hergestellt wurde, betrug das Enantiomerenverhältnis 72 : 28 und bei der Umsetzung mit dem chiralen Selenreagenz **499**, welches aus RMP **497** hergestellt wurde, betrug der *er*-Wert lediglich 59 : 41. Demnach konnten die Baylis-Hillman-Addukte in nur mäßigen Ausbeuten isoliert werden mit nicht so guten Enantiomerenverhältnissen.

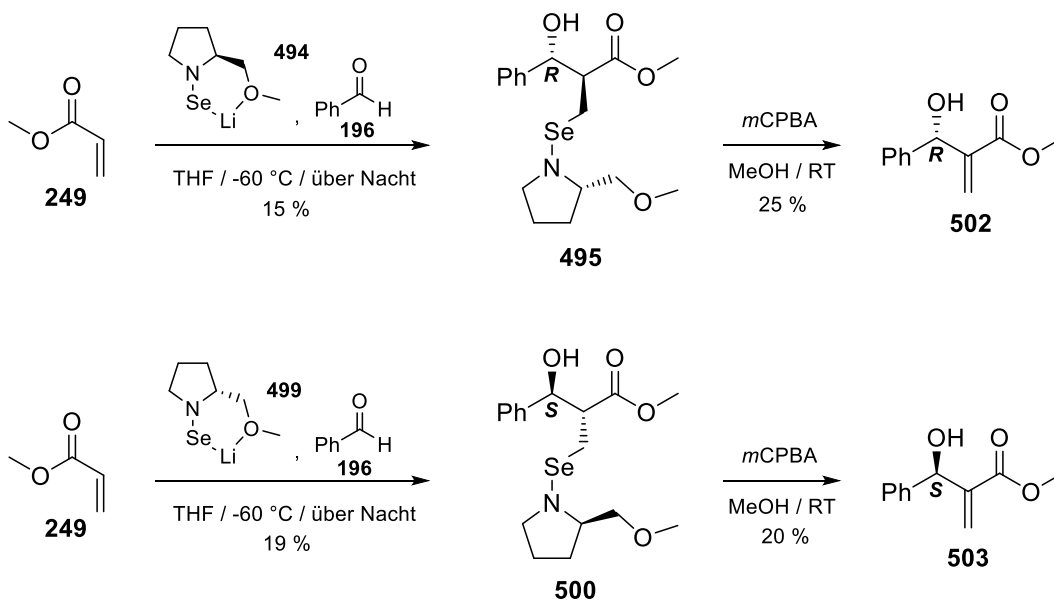


Abb. 175. Stereoselektive Baylis-Hillman-Reaktionen mit den chiralen Selenreagenzien **494** und **499**.

Um bessere Ausbeuten und *er*-Werte zu erhalten, gilt es noch neue chirale Selenreagenzien zu erforschen und zu entwickeln, die bessere Ergebnisse liefern. Hierfür bieten sich wie bei dem SMP **492** und RMP **497** chirale Pyrrolidin-Derivate an.

Naheliegender wären demnach die chiralen Enders-Auxiliare SMAP **506** und RMAP, die sich nur in einer NH₂-Gruppe zu dem SMP **492** und RMP **497** unterscheiden.^[220] Diese könnten ebenfalls mit *n*BuLi deprotoniert und mit elementarem Selen umgesetzt werden, sodass ein chirales Selenreagenz **508** mit einem starren Gerüst erhalten wird, welches die chirale Information auf das Produkt übertragen kann.^[221] Weiterhin könnte auch Verbindung **507** mit PhSeCl umgesetzt werden um das chirale Selenreagenz **509** zu erhalten, welches ebenfalls in einer stereoselektiven Baylis-Hillman-Reaktion eingesetzt werden könnte. Außerdem könnte noch ein chirales Selenreagenz mit dem Jørgensen-Katalysator **510** hergestellt werden, welches mit dem Sauerstoff-Atom des TMS-geschützten Alkohols ebenfalls ein starres Gerüst bilden kann um die chirale Information auf das Produkt zu übertragen.^[222,223]

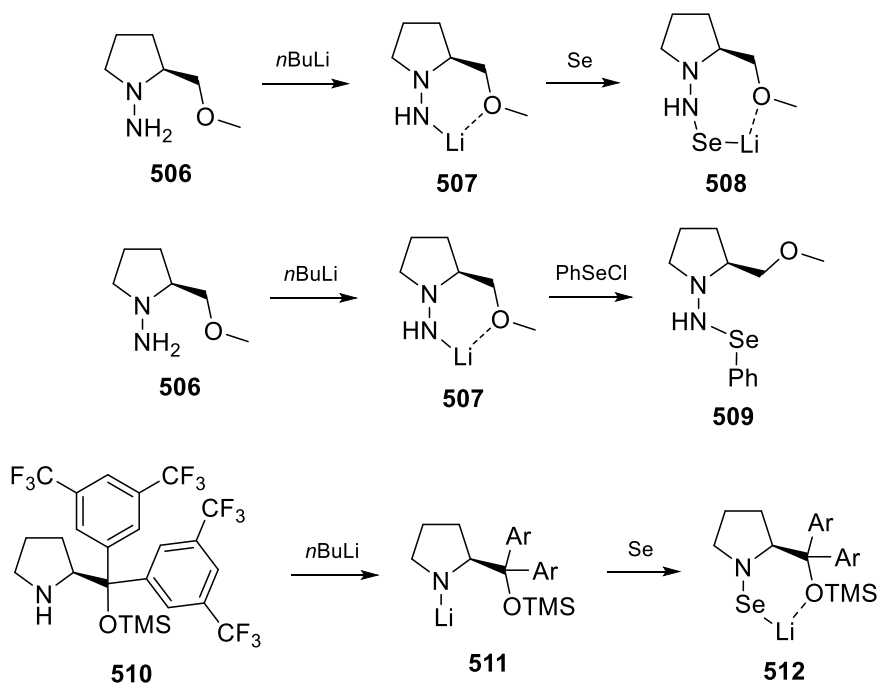


Abb. 176. Mögliche Alternativen für chirale Selenreagenzien.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Angaben

Die verwendeten **Chemikalien** und **Lösungsmittel** wurden vom zentralen Chemikalienlager (ZChL) der Universität des Saarlandes bezogen. Im Lager nicht vorhandene Chemikalien wurden über Merck Sigma-Aldrich, TCI, BLD Pharmatech, Fisher Scientific, VWR, ABCR, Roth Carl oder Acros bestellt und wenn nicht explizit angegeben, ohne weitere Aufreinigung verwendet. Alle verwendeten **absoluten Lösungsmittel** wurden nach herkömmlichen Verfahren in Umlaufdestillen unter Stickstoffatmosphäre absolutiert. THF wurde über Natrium mit Benzophenon als Indikator getrocknet, Dichlormethan über Calciumhydrid und Methanol über Magnesium.

Alle Reaktionen wurden unter Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluss mittels Schlenk-Technik in ausgeheizten Reaktionsgefäßen und unter Schutzgasatmosphäre (N₂ oder Ar) durchgeführt.

Die Chemikalien 2-Cyclopenten-1-on (**418**), 2-Cyclohexen-1-on (**283**), 2-Cycloocten-1-on (**427**), 3-Buten-2-on (**237**) sowie die verwendeten Aldehyde Benzaldehyd (**196**), Zimtaldehyd (**396**), Propionaldehyd (**198**) und Pivalaldehyd (**206**) wurden vor Zugabe immer frisch über eine Kugelrohrdestillation destilliert.

Die Reaktionsverfolgung erfolgte mittels **Dünnschichtchromatographie** und wurde auf Normalphasen-Kieselgelplatten (Silicagel 60 F254) der Firma Merck durchgeführt. Die Detektion erfolgte mit Hilfe einer UV-Lampe der Wellenlänge 254 nm und eines Tauchreagenz (Eckerts-Reagenz: Anisaldehyd-Schwefelsäure-Essigsäure-Methanol 0.5:5:10:85) zum Anfärben der Substanzflecken.

Für **säulenchromatographische Trennungen** wurde Normalphasen-Silicagel 60 (Porengröße 40-63 µm) der Firma Merck als stationäre Phase verwendet. Die eingesetzten Lösungsmittel Diethylether, Petrolether und Pentan wurden vor Verwendung frisch destilliert. Angegebene Lösungsmittelverhältnisse beziehen sich auf Volumenverhältnisse.

Die **Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)** wurde mit einer LaChrom Anlage der Firma Merck Hitachi, bestehend aus einem Interface D-7000, einem DAD L-7455, einem Säulenofen L-3000, einem Autosampler L-7250 und einer HPLC Pumpe L-7100 durchgeführt. Die Daten wurden mit der Software HPLC System Manager (HSM) aufgenommen und ausgewertet. Für die **chiralen Analysen** wurden die chiralen Säulen Chiralcel® OD-H (250 x 4.6 mmØ, Partikelgröße 5 µm, der Firma Daicel Chemical Industries) sowie Chiralcel® OB-H (250 x 4,6 mmØ, Partikelgröße 5 µm, der Firma Daicel Chemical Industries) verwendet. Als Laufmittel wurden die Lösemittel n-Hexan und iso-Propanol in HPLC-Qualität benutzt.

Die Charakterisierung der isolierten Verbindungen erfolgte mit Hilfe der **NMR-Spektroskopie** (^1H , ^{13}C , DEPT 90, DEPT 135, H,H-Cosy, HSQC, HMBC). Hierfür wurde ein AV II 400 (Frequenz: ^1H 400 MHz, ^{13}C 100 MHz) Gerät der Firma Bruker, bzw. ein AV III 500 (Frequenz: ^1H 500 MHz, ^{13}C 125 MHz) Gerät der Firma Bruker verwendet. Die Spektren wurden mit der Software ACD/NMR Processor Academic Edition Version 12.0 (1D NMR Processor, 2D NMR Processor) der Firma Advanced Chemistry Development ausgewertet. Die Kalibrierung wurde auf das Lösungsmittel CDCl_3 ($\delta = 7.26$ ppm für die ^1H -Spektren und $\delta = 77.0$ ppm für die ^{13}C -Spektren) vorgenommen. Die Kopplungskonstanten wurden alle in Hertz (Hz) angegeben und die Multiplizitäten der Aufspaltungsmuster wie folgt abgekürzt: Singulett (s), breites Singulett (bs), Dublett (d), Triplett (t), Quartett (q), Quintett (quint), Sextett (sext), Septett (sept), Nonett (non), Multiplett (m).

Schmelzpunkte wurden an einem Schmelzpunktmessgerät, Büchi 510, gemessen.

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden in der Massenspektrometrie-Serviceabteilung der Universität des Saarlandes von K. Hollemeyer an einem Solarix FTMS 7.0 T Massenspektrometer der Firma Bruker gemessen.

Für diese Arbeit wurden zusätzlich folgende Software verwendet:

- ChemDraw Professional 16.0
- Microsoft Office 2010
- Mendeley 1.19.6

6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV1: Baylis-Hillman Reaktion mit Lithiumphenylselenid

Zu einer Lösung aus 1.2 eq. Diphenyldiselenid (PhSe)₂ in 3.5 mL abs. THF (3 mL/mmol (PhSe)₂) werden 1.2 eq. *n*BuLi (2.5 M in Hexan) langsam bei -20 °C bis -30 °C zugetropft. Dabei entfärbt sich die zuvor gelbe Reaktionsmischung. Die Lösung wird mit einem Kryosystem innerhalb einer Stunde auf -58 °C bis -60 °C gekühlt. Anschließend wird eine Lösung aus 1.0 eq. der α,β -ungesättigten Verbindung mit 1.5 eq. der entsprechenden Carbonylverbindung in 3.5 mL abs. THF (3.5 mL/mmol α,β -ungesättigter Verbindung) über 20 bis 30 Minuten zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung über Nacht (ca. 20 h) bei dieser Temperatur gerührt. Durch ges. NH_4Cl -Lösung wird die Reaktion beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige dreimal mit Et_2O extrahiert. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/Pentan: Et_2O 10:1 \rightarrow 5:1 \rightarrow 3:1 \rightarrow 1:1) gereinigt.

AAV2: Oxidation von Alkohol zu Aldehyd

1.0 eq. Alkohol werden in 7 mL abs. DCM pro mmol gelöst und mit 1.1 eq. DMP sowie 1.1 eq. Pyridin versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1.5 h bei RT gerührt und mit ges. NaHCO_3 -Lösung sowie ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (DCM) gereinigt.

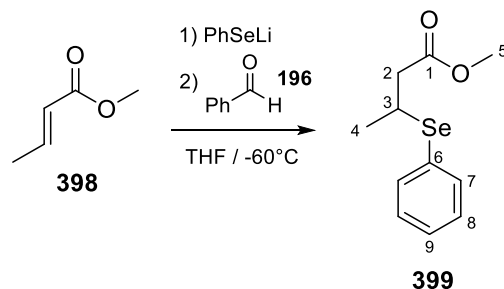
AAV3: Steglich Veresterung

1.0 eq. Acrylsäure/Methacrylsäure und 3.0 eq. Diol werden in abs. DCM (7 mL/mmol Säure) vorgelegt und mit 1.0 eq. DCC sowie 0.1 eq. DMAP versetzt. Die Reaktionslösung wird trüb und über Nacht (ca. 20 h) bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE: Et_2O 3:1 \rightarrow 1:1 \rightarrow 1:3) gereinigt.

6.3 Kochvorschriften

6.3.1 Phenylselenid-katalysierte Baylis-Hillman-Reaktionen mit acyclischen Verbindungen und den Carbonylverbindungen Benzaldehyd (196), Zimtaldehyd (396), Propionaldehyd (198), Pivalaldehyd (206) und Aceton (284)

Synthese von Methyl-3-(phenylselenenyl)butanoat (399)



Gemäß **AAV1** werden 371.2 mg $(\text{PhSe})_2$ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 μL $n\text{BuLi}$ (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 106 μL Methylcrotonat (**398**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) und 152 μL Benzaldehyd (**196**) (1.5 mmol, 1.5 eq.) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Es werden 34 mg (0.22 mmol, 22 %) Michael-Addukt **399** als gelbe Flüssigkeit erhalten.

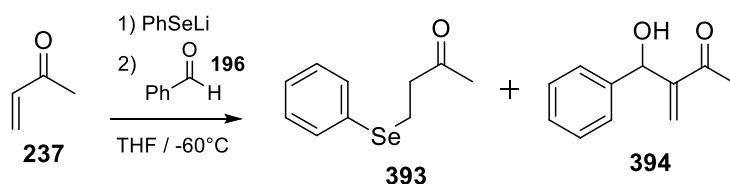
R_f -Wert: 0.45 (PE:Et₂O 3:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.57-7.59 (m, 2H, H-7); 7.27-7.31 (m, 3H, H-8, H-9); 3.66 (s, 3H, H-5); 3.61-3.66 (m, 1H, H-3); 2.70 (dd, $J = 15.7$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-2 α); 2.57 (dd, $J = 15.7$ Hz, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-2 β); 1.44 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-4).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 172.04 (C-1); 135.56 (C-7); 129.09 (C-6); 129.01 (C-8); 127.94 (C-9); 51.66 (C-5); 42.60 (C-2); 33.75 (C-3); 21.86 (C-4).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₁₁ H ₁₄ O ₂ Se [M+H] ⁺	259.0232	259.0231

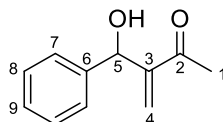
Synthese von 3-(Hydroxy(phenyl)methyl)but-3-en-2-on (394)



Gemäß **AAV1** werden 378.6 mg $(\text{PhSe})_2$ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 μL $n\text{BuLi}$ (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 81 μL 3-Buten-2-on (**237**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) und 152 μL

Benzaldehyd (**196**) (1.5 mmol, 1.5 eq.) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Es werden 71.6 mg (0.32 mmol, 32 %) Michael-Addukt **393** und 33.1 mg (0.19 mmol, 19 %) 3-(Hydroxy(phenyl)-methyl)but-3-en-2-on (**394**) als gelbe Flüssigkeiten erhalten.

R_f-Wert: 0.10 (PE:Et₂O 3:1)



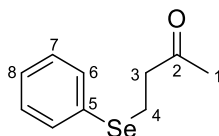
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.25-7.37 (m, 5H, H-7, H-8, H-9); 6.19 (s, 1H, H-4_a); 5.98 (s, 1H, H-4_b); 5.62 (s, 1H, H-5); 3.15 (bs, 1H, OH); 2.34 (s, 3H, H-1).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 200.32 (C-2); 149.94 (C-3); 141.48 (C-6); 128.37 (C-8); 127.67 (C-9); 126.66 (C-4); 126.49 (C-7); 72.82 (C-5); 26.46 (C-1).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₁₁ H ₁₂ O ₂ [M-H] ⁻	175.0765	175.0762

4-(phenylselenenyl)butan-2-on (**393**) (Michael-Addukt)

R_f-Wert: 0.24 (PE:Et₂O 3:1)

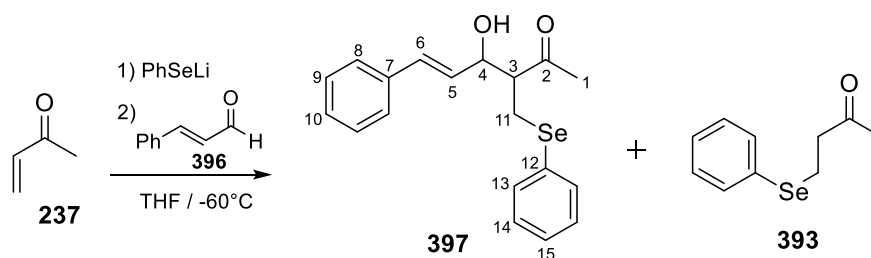


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.49-7.51 (m, 2H, H-6); 7.26-7.30 (m, 3H, H-7, H-8); 3.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-4); 2.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-3); 2.13 (s, 3H, H-1).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 207.06 (C-2); 132.87 (C-6); 129.66 (C-5); 129.13 (C-7); 127.13 (C-8); 44.11 (C-3); 29.99 (C-1); 20.46 (C-4).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₁₀ H ₁₂ OSe [M+Na] ⁺	250.9946	250.9955

Synthese von (E)-4-Hydroxy-6-phenyl-3-((phenylselenyl)methyl)hex-5-en-2-on (397)



Nach **AAV1** werden 374.1 mg $(\text{PhSe})_2$ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 μL *n*BuLi (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 81 μL 3-Buten-2-on (**237**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) und 189 μL Zimtaldehyd (**396**) (1.5 mmol, 1.5 eq.) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Es werden 58.4 mg (0.26 mmol, 26 %) Michael-Addukt **393** und 44.1 mg (0.12 mmol, 12 %) (E)-4-Hydroxy-6-phenyl-3-((phenylselenyl)methyl)hex-5-en-2-on (**397**) als gelbe Flüssigkeiten erhalten.

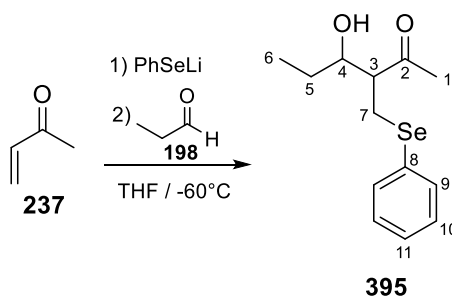
R_f-Wert: 0.04 (PE:Et₂O 3:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.48-7.51 (m, 2H, H-13); 7.24-7.43 (m, 8H, H-14, H-15, H-8, H-9, H-10); 6.62 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-6); 6.18 (dd, $J = 16.0$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1H, H-5); 4.75 (dd, $J = 6.1$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-4); 3.07-3.11 (m, 2H, H-11); 2.88-2.91 (m, 2H, H-3, OH); 2.70 (s, 3H, H-1).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 213.61 (C-2); 135.19 (C-7); 133.03 (C-13); 131.52 (C-12); 130.56 (C-14); 129.96 (C-9); 129.21 (C-8); 128.59 (C-6); 127.81 (C-15); 127.28 (C-10); 126.50 (C-5); 68.49 (C-4); 49.37 (C-3); 44.17 (C-1); 20.17 (C-11).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₂₀ O ₂ Se [M+H] ⁺	361.0701	361.0670

Synthese von 4-Hydroxy-3-((phenylselenyl)methyl)hexan-2-on (395)



Gemäß **AAV1** werden 388.6 mg $(\text{PhSe})_2$ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 μL $n\text{BuLi}$ (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 81 μL 3-Buten-2-on (**237**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) und 108 μL Propionaldehyd (**198**) (1.5 mmol, 1.5 eq.) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Es werden 147.6 mg (0.52 mmol, 52 %) 4-Hydroxy-3-((phenylselenyl)methyl)hexan-2-on (**395**) als orangene Flüssigkeit erhalten.

R_f-Wert: 0.10 (PE:Et₂O 3:1)

Diastereomer 1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.49-7.52* (m, 2H, H-9); 7.27-7.31* (m, 3H, H-10, H-11); 3.69-3.76* (m, 1H, H-4); 3.14 (dd, $J = 12.5$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-7 _{α}); 3.12 (dd, $J = 12.5$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-7 _{β}); 2.86-2.95* (m, 1H, H-3); 2.43 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, OH); 2.20 (s, 3H, H-1); 1.39-1.56* (m, 2H, H-5); 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-6).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 212.60 (C-2); 133.05 (C-9); 129.50 (C-8); 129.26 (C-10); 127.43 (C-11); 74.40 (C-4); 56.26 (C-3); 32.53 (C-1); 28.36 (C-5); 26.06 (C-7); 10.12 (C-6).

Diastereomer 2

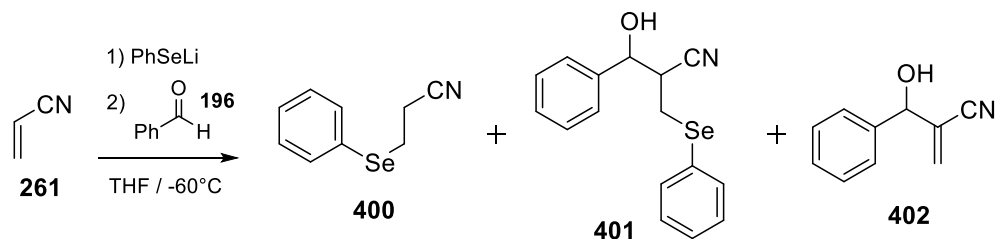
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.49-7.52* (m, 2H, H-9); 7.27-7.31* (m, 3H, H-10, H-11); 3.69-3.76* (m, 1H, H-4); 3.05-3.14* (m, 2H, H-7); 2.86-2.95* (m, 1H, H-3); 2.28 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, OH); 2.23 (s, 3H, H-1); 1.39-1.56* (m, 2H, H-5); 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-6).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 211.51 (C-2); 132.89 (C-9); 129.88 (C-8); 129.22 (C-10); 127.30 (C-11); 73.34 (C-4); 56.84 (C-3); 31.69 (C-1); 27.37 (C-5); 23.49 (C-7); 10.28 (C-6).

* Signale mit jeweils anderem Diastereomer überlagert.

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₁₃ H ₁₈ O ₂ Se [M-H] ⁻	285.0399	285.0382

Synthese von 3-Hydroxy-3-phenyl-2-((phenylselenyl)methyl)propannitril (**401**) und 2-(Hydroxy(phenyl)methyl)acrylonitril (**402**)

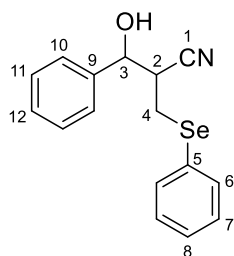


Nach **AAV1** werden 372.8 mg (PhSe)₂ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 µL *n*BuLi (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 66 µL Acrylnitril (**261**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) und 152 µL Benzaldehyd (**196**) (1.5 mmol, 1.5 eq.) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Es werden 69.7 mg (0.33 mmol, 33 %) Michael-Addukt **400**, 86.2 mg (0.27 mmol, 27 %) 3-Hydroxy-3-phenyl-2-((phenylselenyl)-methyl)propannitril (**401**) und 59.4 mg (0.37 mmol, 37 %) 2-(Hydroxy(phenyl)methyl)-acrylonitrile (**402**) als gelbe Flüssigkeiten erhalten.

Bei selbiger Reaktion konnten 19.7 mg (0.09 mmol, 9 %) Michael-Addukt **400** und 215.9 mg (0.68 mmol, 68 %) 3-Hydroxy-3-phenyl-2-((phenylselenyl)methyl)-propannitril (**401**) isoliert werden wenn die Reaktionsmischung drei Tage bei -60 °C gerührt wurde.

3-Hydroxy-3-phenyl-2-((phenylselenyl)methyl)propannitril (**401**)

R_f-Wert: 0.08 (PE:Et₂O 3:1)



Diastereomer 1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.51-7.54 (m, 2H, H-6); 7.27-7.40* (m, 8H, H-7, H-8, H-10, H-11, H-12); 5.04 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-3); 3.07-3.19* (m, 2H, H-4); 2.97 (dt, *J* = 7.2 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H, H-2); 2.30* (bs, 1H, OH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 139.77 (C-9); 133.70 (C-6); 129.50 (C-11); 129.02* (C-5); 128.87 (C-7); 128.27* (C-8); 128.09 (C-12); 126.32 (C-10); 119.16 (C-1); 72.83 (C-3); 41.88 (C-2); 25.95 (C-4).

Diastereomer 2

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 7.48-7.50 (m, 2H, H-6); 7.27-7.40* (m, 8H, H-7, H-8, H-10, H-11, H-12); 5.00 (dd, $J = 5.8$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-3); 3.07-3.19* (m, 1H, H-2); 3.03-3.05 (m, 2H, H-4); 2.30* (bs, 1H, OH).

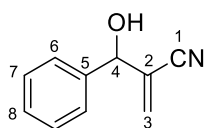
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 139.09 (C-9); 133.49 (C-6); 129.42 (C-11); 129.02* (C-5); 128.83 (C-7); 128.27* (C-8); 127.91 (C-12); 125.95 (C-10); 118.79 (C-1); 73.56 (C-3); 41.50 (C-2); 24.66 (C-4).

* Signale mit jeweils anderem Diastereomer überlagert.

HRMS	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NOSe}$ [M-H] ⁻	316.0246	316.0242

2-(Hydroxy(phenyl)methyl)acrylonitril (402)

R_f-Wert: 0.11 (PE:Et₂O 3:1)



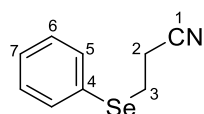
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 7.35-7.43 (m, 5H, H-6, H-7, H-8); 6.12 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, H-3_a); 6.05 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, H-3_b); 5.32 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H, H-4); 2.44 (bs, 1H, OH).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 139.00 (C-5); 129.92 (C-3); 128.65 (C-7); 128.62 (C-8); 126.37 (C-6); 125.99 (C-2); 116.85 (C-1); 73.75 (C-4).

HRMS	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}$ [M-H] ⁻	158.0611	158.0608

3-(Phenylselenyl)propannitril (400) (Michael-Addukt)

R_f-Wert: 0.28 (PE:Et₂O 3:1)

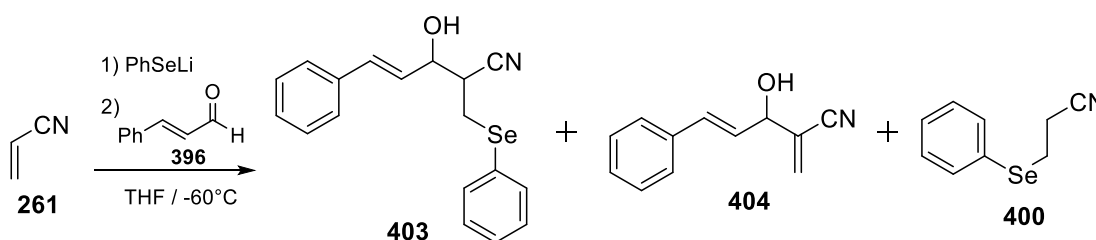


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 7.56 (dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 2H, H-5); 7.25-7.40 (m, 3H, H-6, H-7); 3.05 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-3); 2.67 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-2).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 134.19 (C-5); 129.49 (C-6); 128.48 (C-7); 127.57 (C-4); 118.58 (C-1); 21.75 (C-3); 18.98 (C-2).

HRMS	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_9\text{H}_9\text{NSe}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$	233.9792	233.9800

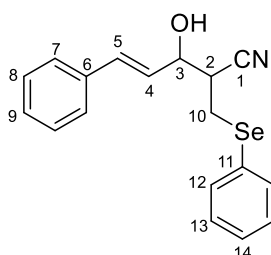
Synthese von (E)-3-Hydroxy-5-phenyl-2-((phenylselenyl)methyl)pent-4-ennitril (403) und (E)-3-Hydroxy-2-methylen-5-phenylpent-4-ennitril (404)



Gemäß **AAV1** werden 375.6 mg $(\text{PhSe})_2$ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 μL $n\text{BuLi}$ (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 66 μL Acrylnitril (**261**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) und 189 μL Zimtaldehyd (**396**) (1.5 mmol, 1.5 eq.) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Es werden 138.7 mg (0.66 mmol, 66 %) Michael-Addukt **400** als gelbe Flüssigkeit, 68.5 mg (0.20 mmol, 20 %) (E)-3-Hydroxy-5-phenyl-2-((phenylselenyl)methyl)pent-4-ennitril (**403**) und 26.1 mg (0.14 mmol, 14 %) (E)-3-Hydroxy-2-methylen-5-phenylpent-4-ennitril (**404**) als Mischfraktion als rote Öle erhalten.

(E)-3-Hydroxy-5-phenyl-2-((phenylselenyl)methyl)pent-4-ennitril (403)

R_f -Wert: 0.08 (PE:Et₂O 3:1)



Diastereomer 1

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 7.58-7.59 (m, 2H, H-12); 7.27-7.42* (m, 8H, H-13, H-14, H-7, H-8, H-9); 6.67 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H-5); 6.21 (dd, $J = 15.8$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-4); 4.55 (dd, $J = 7.3$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 1H, H-3); 3.25 (dd, $J = 12.9$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-10 $_{\alpha}$); 3.18 (dd, $J = 12.9$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-10 $_{\beta}$); 3.06-3.10* (m, 1H, H-2); 2.06* (bs, 1H, OH).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 135.44 (C-6); 134.93* (C-12); 133.91 (C-5); 129.96* (C-11); 129.50 (C-13); 128.58 (C-14); 128.51* (C-8); 126.83* (C-7); 126.53* (C-4); 125.41* (C-9); 119.15 (C-1); 72.54 (C-3); 40.20 (C-2); 25.62 (C-10).

Diastereomer 2

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 7.57-7.58 (m, 2H, H-12); 7.27-7.42* (m, 8H, H-13, H-14, H-7, H-8, H-9); 6.66 (dd, $J = 15.8$ Hz, 1H, H-5); 6.21 (dd, $J = 15.8$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-4); 4.61 (dd, $J = 6.9$ Hz, $J = 4.2$ Hz, 1H, H-3); 3.06-3.10* (m, 2H, H-10); 2.89 (dt, $J = 7.4$ Hz, $J = 4.2$ Hz, 1H, H-2); 2.06* (bs, 1H, OH).

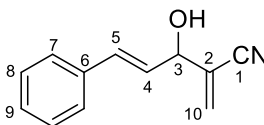
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 135.39 (C-6); 134.93* (C-12); 133.87 (C-5); 129.96* (C-11); 129.48 (C-13); 128.58 (C-14); 128.51* (C-8); 126.83* (C-7); 126.53* (C-4); 125.41* (C-9); 118.83 (C-1); 71.66 (C-3); 40.34 (C-2); 25.06 (C-10).

* Signale mit jeweils anderem Diastereomer überlagert.

HRMS	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NOSe}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$	366.0368	366.0384

(E)-3-Hydroxy-2-methylen-5-phenylpent-4-enitril (404)

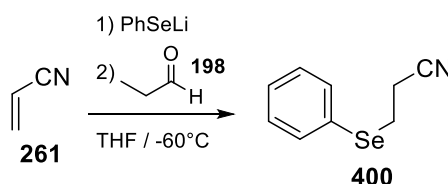
R_f -Wert: 0.08 (PE:Et₂O 3:1)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 7.28-7.43 (m, 5H, H-7, H-8, H-9); 6.75 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-5); 6.21 (dd, $J = 15.9$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-4); 6.11 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, H-10_α); 6.04 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, H-10_β); 4.92 (d, $J = 6.6$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, H-3); 2.14 (bs, 1H, OH).

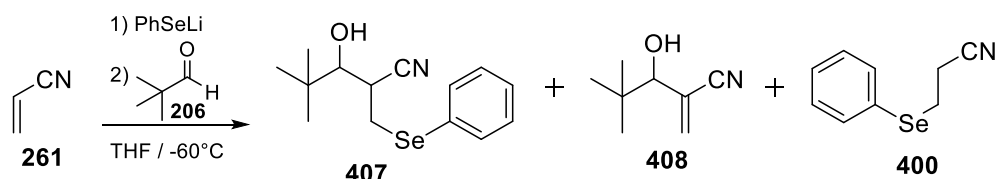
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 135.54 (C-6); 133.81 (C-5); 129.50 (C-10); 128.68 (C-8); 128.10 (C-7); 126.94 (C-2); 126.77 (C-4); 125.79 (C-9); 116.91 (C-1); 72.91 (C-3).

Umsetzung von Acrylnitril (261) mit Propionaldehyd (198)



Nach **AAV1** werden 372.6 mg (PhSe)₂ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 µL *n*BuLi (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 66 µL Acrylnitril (**261**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) und 108 µL Propionaldehyd (**198**) (1.5 mmol, 1.5 eq.) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Es wird nur das Michael-Addukt **400** in 67 % (140.5 mg, 0.67 mmol) Ausbeute als gelbe Flüssigkeit erhalten.

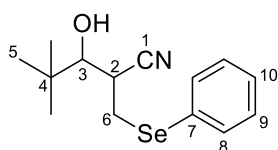
Synthese von 3-Hydroxy-4,4-dimethyl-2-((phenylselenyl)methyl)pentannitril (**407**) und 3-Hydroxy-4,4-dimethyl-2-methylenpentannitril (**408**)



Gemäß **AAV1** werden 374.8 mg (PhSe)₂ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 µL *n*BuLi (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 66 µL Acrylnitril (**261**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) und 165 µL Pivalaldehyd (**206**) (1.5 mmol, 1.5 eq.) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Es werden 145.9 mg (0.69 mmol, 69 %) Michael-Addukt **400**, 30.2 mg (0.10 mmol, 10 %) 3-Hydroxy-4,4-dimethyl-2-((phenylselenyl)-methyl)pentannitril (**407**) und 1.5 mg (0.01 mmol, 1 %) 3-Hydroxy-4,4-dimethyl-2-methylenpentanenitril (**408**) als gelbe Flüssigkeiten erhalten.

3-Hydroxy-4,4-dimethyl-2-((phenylselenyl)methyl)pentannitril (**407**)

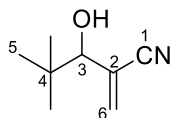
R_f-Wert: 0.10 (PE:Et₂O 3:1)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.53-7.55 (m, 2H, H-8); 7.27-7.33 (m, 3H, H-9, H-10); 3.54 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H-3); 3.32 (dd, *J* = 12.9 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-6_α); 3.19 (dd, *J* = 12.9 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-6_β); 2.82 (ddd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 6.0 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, H-2); 1.92 (bs, 1H, OH); 0.96 (s, 9H, H-5).

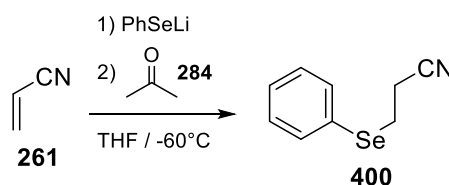
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 133.68 (C-8); 129.49 (C-9); 128.08 (C-10); 128.02 (C-7); 119.48 (C-1); 78.04 (C-3); 35.52 (C-4); 34.13 (C-2); 28.99 (C-6); 25.90 (C-5).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₁₄ H ₁₉ NOSe [M+Na] ⁺	320.0524	320.0532

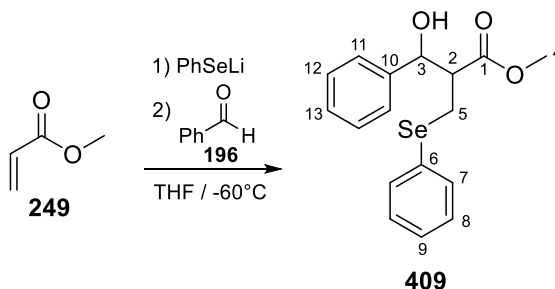
3-Hydroxy-4,4-dimethyl-2-methylenpentannitril (408)R_f-Wert: 0.10 (PE:Et₂O 3:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 6.09 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, H-6_α); 5.95 (d, *J* = 1.1 Hz, H-6_β); 3.95 (s, 1H, H-3); 2.20 (bs, 1H, OH); 1.00 (s, 9H, H-5).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 132.40 (C-6); 127.30 (C-2); 119.56 (C-1); 79.92 (C-3); 35.78 (C-4); 25.60 (C-5).

Umsetzung von Acrylnitril (261) mit Aceton (284)

Nach **AAV1** werden 372.3 mg (PhSe)₂ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 µL *n*BuLi (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 66 µL Acrylnitril (**261**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) und 111 µL Aceton (**284**) (1.5 mmol, 1.5 eq.) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Es wird nur das Michael-Addukt **400** in 76 % (160.3 mg, 0.76 mmol) Ausbeute als gelbe Flüssigkeit erhalten.

Synthese von Methyl-3-hydroxy-3-phenyl-2-((phenylselenyl)methyl)propanoat (409)

Gemäß **AAV1** werden 372 mg (PhSe)₂ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 µL *n*BuLi (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 91 µL Acrylsäuremethylester (**249**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) und 152 µL Benzaldehyd (**196**) (1.5 mmol, 1.5 eq.) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Es werden

343.4 mg (0.98 mmol, 98 %) Methyl-3-hydroxy-3-phenyl-2-((phenylselenenyl)methyl)propanoat (**409**) als weißer Feststoff erhalten.

R_f-Wert: 0.10 (PE:Et₂O 3:1)

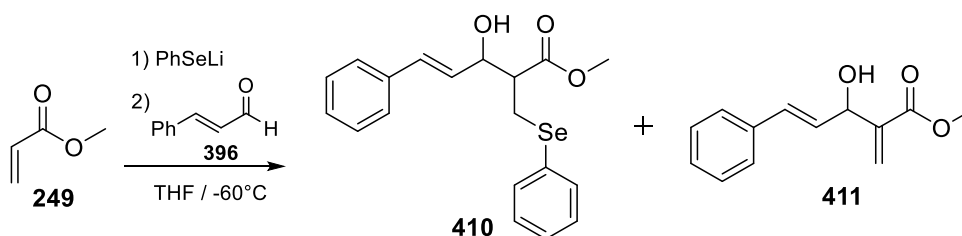
Schmelzpunkt: 70 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.39-7.42 (m, 2H, H-7); 7.30-7.36 (m, 3H, H-8, H-9); 7.22-7.28 (m, 5H, H-11, H-12, H-13); 5.04 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-3); 3.57 (s, 3H, H-4); 3.20 (dd, *J* = 12.6 Hz, *J* = 10.2 Hz, 1H, H-5_a); 3.12 (dd, *J* = 12.6 Hz, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-5_b); 3.03 (ddd, *J* = 10.2 Hz, *J* = 5.2 Hz, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-2); 2.77 (bs, 1H, OH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 173.59 (C-1); 140.75 (C-10); 132.46 (C-7); 129.66 (C-6); 129.02 (C-8); 128.42 (C-12); 127.92 (C-9); 126.93 (C-13); 125.93 (C-11); 74.39 (C-3); 53.80 (C-2); 51.88 (C-4); 23.71 (C-5).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₁₈ O ₃ Se [M+NH ₄] ⁺	368.0759	368.0759

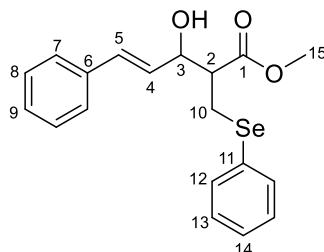
Synthese von Methyl-(E)-3-hydroxy-5-phenyl-2-((phenylselenenyl)methyl)pent-4-enoat (**410**) und Methyl-(E)-3-hydroxy-2-methylen-5-phenylpent-4-enoat (**411**)



Nach **AAV1** werden 376.5 mg (PhSe)₂ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 µL *n*BuLi (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 91 µL Acrylsäuremethylester (**249**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) und 189 µL Zimtaldehyd (**396**) (1.5 mmol, 1.5 eq.) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Es werden 344.6 mg (0.92 mmol, 92 %) Methyl-(E)-3-hydroxy-5-phenyl-2-((phenylselenenyl)methyl)pent-4-enoat (**410**) als gelber Feststoff und 15.7 mg (0.07 mmol, 7 %) Methyl-(E)-3-hydroxy-2-methylen-5-phenylpent-4-enoat (**411**) als gelbe Flüssigkeit erhalten.

Methyl-(E)-3-hydroxy-5-phenyl-2-((phenylselenyl)methyl)pent-4-enoat (410)R_f-Wert: 0.08 (PE:Et₂O 3:1)

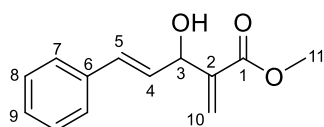
Schmelzpunkt: 65 °C



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.51-7.53 (m, 2H, H-12); 7.25-7.40 (m, 8H, H-13, H-14, H-7, H-8, H-9); 6.62 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-5); 6.14 (dd, *J* = 15.9 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H, H-4); 4.61 (dd, *J* = 6.5 Hz, *J* = 5.3 Hz, 1H, H-3); 3.67 (s, 3H, H-15); 3.23 (dd, *J* = 12.7 Hz, *J* = 8.9 Hz, 1H, H-10_α); 3.18 (dd, *J* = 12.7 Hz, *J* = 5.3 Hz, 1H, H-10_β); 2.97 (dt, *J* = 8.9 Hz, *J* = 5.3 Hz, 1H, H-2); 2.54 (bs, 1H, OH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 173.38 (C-1); 136.19 (C-6); 133.17 (C-12); 132.30 (C-5); 129.58 (C-11); 129.12 (C-8); 128.57 (C-7); 127.97 (C-9, C-4); 127.29 (C-14); 126.60 (C-13); 73.28 (C-3); 52.19 (C-2); 52.01 (C-15); 24.58 (C-10).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₂₀ O ₃ Se [M+Na] ⁺	399.0469	399.0483

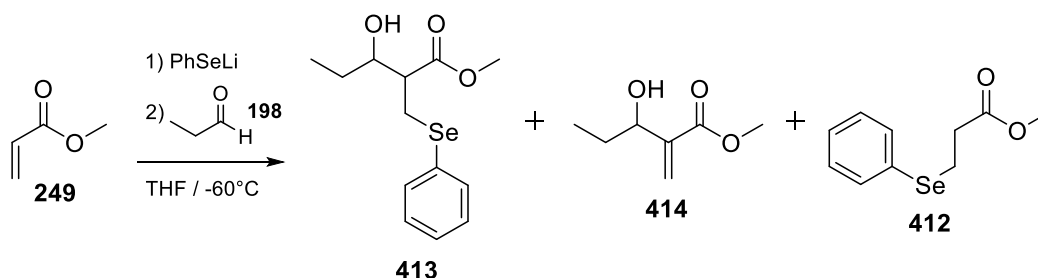
Methyl-(E)-3-hydroxy-2-methylen-5-phenylpent-4-enoat (411)R_f-Wert: 0.08 (PE:Et₂O 3:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.24-7.40 (m, 5H, H-7, H-8, H-9); 6.68 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-5); 6.30 (dd, *J* = 16.0 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1H, H-4); 6.30 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, H-10_α); 5.93 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, H-10_β); 5.14 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, H-3); 3.80 (s, 3H, H-11); 1.61 (bs, 1H, OH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 166.75 (C-1); 141.19 (C-2); 136.42 (C-6); 131.48 (C-5); 129.16 (C-8); 128.54 (C-7); 127.83 (C-9, C-4); 125.90 (C-10); 72.14 (C-3); 52.01 (C-11).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₁₃ H ₁₄ O ₃ [M+Na] ⁺	241.0839	241.0835

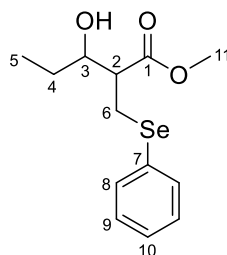
Synthese von Methyl-3-hydroxy-2-((phenylselenyl)methyl)pentanoat (**413**) und Methyl-3-hydroxy-2-methylenpentanoat (**414**)



Gemäß **AAV1** werden 376.5 mg (PhSe)₂ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 µL *n*BuLi (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 91 µL Acrylsäuremethylester (**249**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) und 108 µL Propionaldehyd (**198**) (1.5 mmol, 1.5 eq.) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Es werden 14.7 mg (0.06 mmol, 6 %) Michael-Addukt **412**, 253.8 mg (0.84 mmol, 84 %) Methyl-3-hydroxy-2-((phenylselenyl)methyl)pentanoat (**413**) und 12.3 mg (0.09 mmol, 9 %) Methyl-3-hydroxy-2-methylenpentanoat (**414**) als gelbe Flüssigkeiten erhalten.

Methyl-3-hydroxy-2-((phenylselenyl)methyl)pentanoat (**413**)

R_f-Wert: 0.10 (PE:Et₂O 3:1)



Diastereomer 1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.50-7.54* (m, 2H, H-8); 7.24-7.29* (m, 3H, H-9, H-10); 3.71-3.89* (m, 1H, H-3); 3.68* (s, 3H, H-11); 3.23 (dd, *J* = 12.5 Hz, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-6_α); 3.18* (m, 1H, H-6_β); 2.77-2.82* (m, 1H, H-2); 2.40 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, OH); 1.42-1.51* (m, 2H, H-4); 0.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H-5).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 174.21 (C-1); 133.30 (C-8); 129.69 (C-7); 129.14 (C-9); 127.38 (C-10); 73.73 (C-3); 51.91 (C-11); 51.63 (C-2); 28.48 (C-4); 26.67 (C-6); 10.08* (C-5).

Diastereomer 2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.50-7.54* (m, 2H, H-8); 7.24-7.29* (m, 3H, H-9, H-10); 3.71-3.89* (m, 1H, H-3); 3.68* (s, 3H, H-11); 3.16 (dd, *J* = 12.5 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1H, H-6_α); 3.15 (dd, *J* = 12.5 Hz, *J* = 4.9 Hz, 1H, H-6_β); 2.72-2.78* (m, 1H, H-2); 2.22 (bs, 1H, OH); 1.42-1.51* (m, 2H, H-4); 0.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H-5).

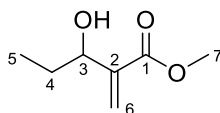
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 174.18 (C-1); 133.26 (C-8); 129.35 (C-7); 129.10 (C-9); 127.31 (C-10); 73.67 (C-3); 51.84 (C-11); 50.76 (C-2); 27.32 (C-4); 24.59 (C-6); 10.08* (C-5).

* Signale mit jeweils anderem Diastereomer überlagert.

HRMS	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Se} [\text{M}+\text{H}]^+$	303.0494	303.0493

Methyl-3-hydroxy-2-methylenpentanoat (414)

R_f -Wert: 0.09 (PE:Et₂O 3:1)

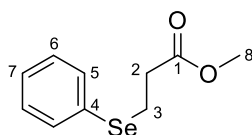


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 6.24 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, H-6 α); 5.79 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, H-6 β); 4.32 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-3); 3.78 (s, 3H, H-7); 2.39 (bs, 1H, OH); 1.68 (dq, $J = 7.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-4); 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-5).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 167.03 (C-1); 142.07 (C-2); 125.15 (C-6); 73.16 (C-3); 51.85 (C-7); 29.05 (C-4); 10.10 (C-5).

Methyl-3-(phenylselanyl)propanoat (412) (Michael-Addukt)

R_f -Wert: 0.33 (PE:Et₂O 3:1)

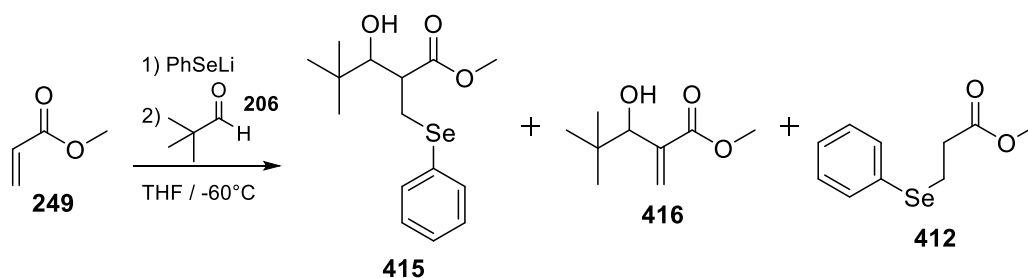


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 7.52 (m, 2H, H-5); 7.25-7.29 (m, 3H, H-6, H-7); 3.67 (s, 3H, H-8); 3.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-3); 2.73 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-2).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 172.57 (C-1); 133.29 (C-5); 129.19 (C-4); 129.13 (C-6); 127.30 (C-7); 51.75 (C-8); 35.13 (C-2); 21.73 (C-3).

HRMS	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{Se} [\text{M}+\text{Na}]^+$	266.9895	266.9902

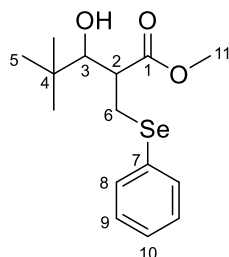
Synthese von Methyl-3-hydroxy-4,4-dimethyl-2-((phenylselenyl)methyl)pentanoat (**415**) und Methyl-3-hydroxy-4,4-dimethyl-2-methylenpentanoat (**416**)



Gemäß **AAV1** werden 377.3 mg $(\text{PhSe})_2$ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 μL $n\text{BuLi}$ (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 91 μL Acrylsäuremethylester (**249**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) und 165 μL Pivalaldehyd (**206**) (1.5 mmol, 1.5 eq.) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Es werden 36.8 mg (0.15 mmol, 15 %) Michael-Addukt **412**, 229.3 mg (0.70 mmol, 70 %) Methyl-3-hydroxy-4,4-dimethyl-2-((phenylselenyl)methyl)pentanoat (**415**) und 15.8 mg (0.09 mmol, 9 %) Methyl-3-hydroxy-4,4-dimethyl-2-methylenpentanoat (**416**) als gelbe Flüssigkeiten erhalten.

Methyl-3-hydroxy-4,4-dimethyl-2-((phenylselenyl)methyl)pentanoat (**415**)

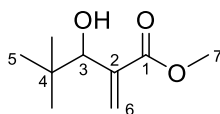
R_f -Wert: 0.18 (PE:Et₂O 3:1)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.50-7.53 (m, 2H, H-8); 7.25-7.29 (m, 3H, H-9, H-10); 3.66 (s, 3H, H-11); 3.61 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, H-3); 3.32 (dd, $J = 12.4$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-6 α); 3.16 (dd, $J = 12.4$ Hz, $J = 10.2$ Hz, 1H, H-6 β); 2.91 (ddd, $J = 10.2$ Hz, $J = 5.3$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-2); 1.91 (bs, 1H, OH); 0.87 (s, 9H, H-5).

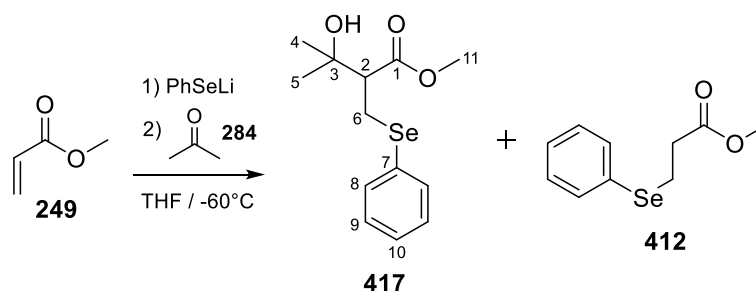
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 175.13 (C-1); 133.50 (C-8); 129.74 (C-7); 129.03 (C-9); 127.30 (C-10); 78.96 (C-3); 51.82 (C-11); 48.08 (C-2); 35.83 (C-4); 26.53 (C-6); 26.10 (C-5).

HRMS	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Se} [\text{M}+\text{Na}]^+$	353.0626	353.0637

Methyl-3-hydroxy-4,4-dimethyl-2-methylenpentanoat (416)R_f-Wert: 0.22 (PE:Et₂O 3:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 6.28 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, H-6_α); 5.76 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, H-6_β); 4.29 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, H-3); 3.76 (s, 3H, H-7); 2.28 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, OH); 0.89 (s, 9H, H-5).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 168.10 (C-1); 140.53 (C-2); 127.06 (C-6); 79.02 (C-3); 51.94 (C-7); 35.85 (C-4); 25.73 (C-5).

Synthese von Methyl-3-hydroxy-3-methyl-2-((phenylselenyl)methyl)butanoat (417)

Nach **AAV1** werden 369.6 mg (PhSe)₂ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 µL *n*BuLi (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 91 µL Acrylsäuremethylester (**249**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) und 111 µL Aceton (**284**) (1.5 mmol, 1.5 eq.) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Es werden 155.9 mg (0.64 mmol, 64 %) Michael-Addukt **412** als rote Flüssigkeit und 43.3 mg (0.14 mmol, 14 %) Methyl-3-hydroxy-3-methyl-2-((phenylselenyl)methyl)butanoat (**417**) als orangene Flüssigkeit erhalten.

R_f-Wert: 0.09 (PE:Et₂O 3:1)

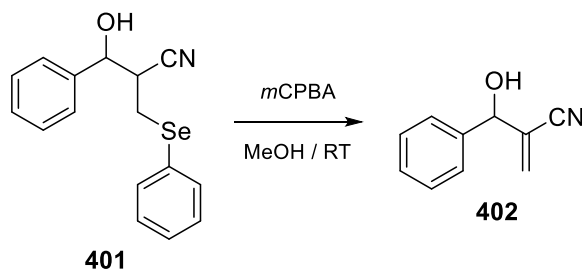
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.51-7.53 (m, 2H, H-8); 7.25-7.29 (m, 3H, H-9, H-10); 3.70 (s, 3H, H-11); 3.13-3.21 (m, 2H, H-6_α, H-6_β); 2.69 (dd, *J* = 10.2 Hz, *J* = 5.3 Hz, 1H, H-2); 2.55 (bs, 1H, OH); 1.22 (s, 3H, H-4); 1.21 (s, 3H, H-5).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 174.74 (C-1); 133.33 (C-8); 129.37 (C-7); 129.13 (C-9); 127.39 (C-10); 71.79 (C-3); 56.73 (C-2); 51.74 (C-11); 28.75 (C-4); 26.88 (C-5); 25.09 (C-6).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₁₃ H ₁₈ O ₃ Se [M+Na] ⁺	325.0313	325.0322

6.3.2 Zwei Beispiele zur Abspaltung von Phenylselenid mit *m*CPBA

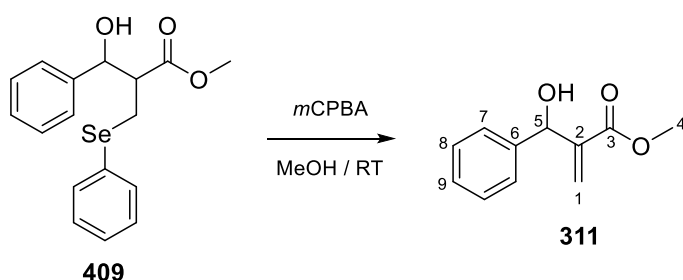
Synthese von 2-(Hydroxy(phenyl)methyl)acrylonitril (**402**)



204.2 mg Selenid **401** (0.64 mmol, 1.0 eq.) werden in 6 mL abs. Methanol gelöst und mit 788.7 mg *m*CPBA (3.20 mmol, 5.0 eq. Reinheit: 70-75 %) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1.5 h gerührt bei RT gerührt. Durch Zugabe von ges. Na₂S₂O₃-Lösung sowie ges. NaHCO₃-Lösung wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Pentan:Et₂O 3:1) gereinigt. Es werden 101.2 mg (0.64 mmol, 100 %) Produkt **402** als gelbe Flüssigkeit erhalten.

R_f-Wert: 0.14 (PE:Et₂O 3:1)

Synthese von Methyl-2-(hydroxy(phenyl)methyl)acrylat (**311**)



95 mg Selenid **409** (0.27 mmol, 1.0 eq.) werden in 3 mL abs. Methanol gelöst und mit 200 mg *m*CPBA (0.8 mmol, 3.0 eq. Reinheit: 70-75 %) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1.5 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von ges. Na₂S₂O₃-Lösung sowie ges. NaHCO₃-Lösung wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und

das Rohprodukt säulenchromatographisch (Pentan:Et₂O 3:1) gereinigt. Es werden 49 mg (0.25 mmol, 93 %) Produkt **311** als gelbe Flüssigkeit erhalten.

R_f-Wert: 0.17 (PE:Et₂O 3:1)

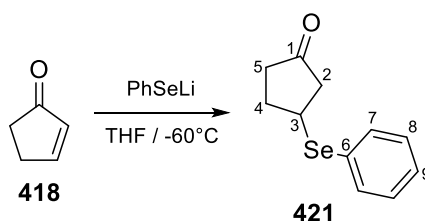
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.26-7.38 (m, 5H, H-7, H-8, H-9); 6.34 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H, H-1_a); 5.83 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H, H-1_b); 5.57 (s, 1H, H-5); 3.72 (s, 3H, H-4); 3.02 (bs, 1H, OH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 166.76 (C-3); 141.92 (C-2); 141.22 (C-6); 128.42 (C-8); 127.82 (C-9); 126.54 (C-7); 126.14 (C-1) 73.27 (C-5); 51.94 (C-4).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₁₁ H ₁₂ O ₃ [M-H] ⁻	191.0687	191.0710

6.3.3 Phenylselenid-katalysierte Baylis-Hillman-Reaktionen mit cyclischen Verbindungen und den Carbonylverbindungen Benzaldehyd (196), Zimtaldehyd (396), Propionaldehyd (108), Pivalaldehyd (206) und Aceton (284)

Synthese von 3-(Phenylselenyl)cyclopentan-1-on (421) (Michael-Addukt)



Gemäß **AAV1** werden 374.6 mg (PhSe)₂ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 µL *n*BuLi (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 86 µL 2-Cyclopenten-1-on (**418**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Die Reaktion wird ohne Aldehyd durchgeführt und 3 h bei -60 °C gerührt. Es werden 33.6 mg (0.14 mmol, 14 %) Michael-Addukt **421** als gelbe Flüssigkeit erhalten.

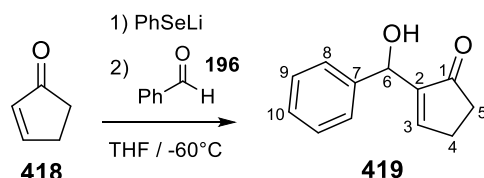
R_f-Wert: 0.24 (PE:Et₂O 3:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.56 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.5 Hz, 2H, H-7); 7.24-7.36 (m, 3H, H-8, H-9); 3.91 (quint, *J* = 6.4 Hz, 1H, H-3); 2.65 (dd, *J* = 18.8 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-2_α); 2.18-2.49 (m, 4H, H-2_β, H-5, H-4_α); 2.02-2.10 (m, 1H, H-4_β).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 216.77 (C-1); 134.98 (C-7); 131.50 (C-6); 129.22 (C-8); 128.06 (C-9); 45.68 (C-2); 37.43 (C-5); 37.33 (C-3); 30.14 (C-4).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₁₁ H ₁₂ OSe [M+Na] ⁺	262.9946	262.9956

Synthese von 2-(Hydroxy(phenyl)methyl)cyclopent-2-en-1-on (**419**)



Nach **AAV1** werden 373.6 mg (PhSe)₂ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 µL *n*BuLi (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 86 µL 2-Cyclopenten-1-on (**418**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) und 152 µL Benzaldehyd (**196**) (1.5 mmol, 1.5 eq.) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Es werden 187.4 mg (1.00 mmol 100 %) 2-(Hydroxy(phenyl)-methyl)cyclopent-2-en-1-on (**419**) als gelbe Flüssigkeit erhalten.

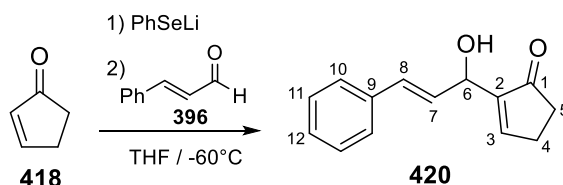
R_f-Wert: 0.03 (PE:Et₂O 3:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.22-7.40 (m, 6H, H-3, H-8, H-9, H-10); 5.57 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-6); 3.47 (bs, 1H, OH); 2.58-2.61 (m, 2H, H-5); 2.45-2.48 (m, 2H, H-4).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 209.64 (C-1); 159.37 (C-3); 147.67 (C-2); 141.28 (C-7); 128.48 (C-9); 127.84 (C-10); 126.31 (C-8); 69.88 (C-6); 35.22 (C-5); 26.62 (C-4).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₁₂ H ₁₂ O ₂ [M+Na] ⁺	211.0730	211.0737

Synthese von (E)-2-(1-Hydroxy-3-phenylallyl)cyclopent-2-en-1-on (**420**)



Gemäß **AAV1** werden 369.5 mg (PhSe)₂ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 µL *n*BuLi (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 86 µL 2-Cyclopenten-1-on (**418**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) und 189 µL Zimtaldehyd (**396**) (1.5 mmol, 1.5 eq.) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Es werden

178.2 mg (0.83 mmol, 83 %) (E)-2-(1-Hydroxy-3-phenylallyl)-cyclopent-2-en-1-on (**420**) als gelbe Flüssigkeit erhalten.

R_f-Wert: 0.03 (PE:Et₂O 3:1)

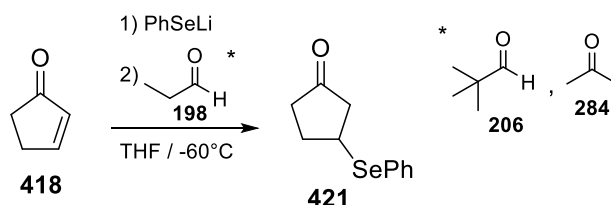
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.52 (dt, *J* = 2.7 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, H-3); 7.38-7.41 (m, 2H, H-11); 7.28-7.33 (m, 3H, H-10, H-12); 6.68 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-8); 6.33 (dd, *J* = 15.9 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H, H-7); 5.16 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, H-6); 3.18 (bs, 1H, OH); 2.62-2.66 (m, 2H, H-5); 2.48 (dt, *J* = 4.4 Hz, *J* = 2.7 Hz, 2H, H-4).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 209.66 (C-1); 158.85 (C-3); 146.35 (C-2); 136.37 (C-9); 131.25 (C-8); 128.59 (C-7); 128.56 (C-11); 127.86 (C-12); 126.60 (C-10); 68.57 (C-6); 35.19 (C-5); 26.73 (C-4).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₁₄ H ₁₄ O ₂ [M+Na] ⁺	237.0886	237.0892

Umsetzung von 2-Cyclopenten-1-on (**418**) mit Propionaldehyd (**198**), Pivalaldehyd (**206**) und Aceton (**284**)

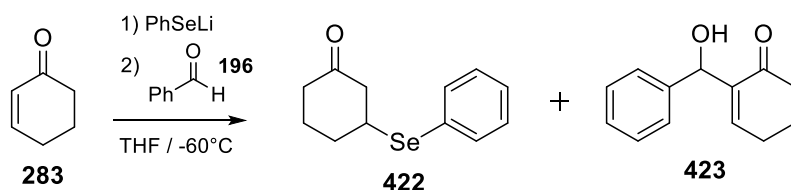
3-(Phenylselenyl)cyclopentan-1-on (**421**) (Michael-Addukt)



Nach **AAV1** werden 371.3 mg (PhSe)₂ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 µL *n*BuLi (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 86 µL 2-Cyclopenten-1-on (**418**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) und 108 µL Propionaldehyd (**198**) (1.5 mmol, 1.5 eq.) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Es wird nur das Michael-Addukt 3-(Phenylselenyl)cyclopentan-1-on (**421**) in 6 % (15 mg, 0.06 mmol) Ausbeute als gelbe Flüssigkeit erhalten.

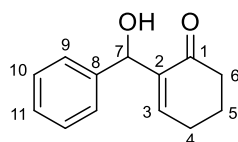
* Bei selbiger Reaktion konnten mit Pivalaldehyd (**206**) 50 mg (0.21 mmol, 21 %) Michael-Addukt **421** und mit Aceton (**284**) 15 mg (0.06 mmol, 6 %) Michael-Addukt **421** als gelbe Flüssigkeiten isoliert werden.

Synthese von 2-(Hydroxy(phenyl)methyl)cyclohex-2-en-1-on (**423**)



Nach **AAV1** werden 374.5 mg (PhSe)₂ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 µL *n*BuLi (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 97 µL 2-Cyclohexen-1-on (**283**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) und 152 µL Benzaldehyd (**196**) (1.5 mmol, 1.5 eq.) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Es werden 51.5 mg (0.20 mmol, 20 %) 3-(Phenylselenenyl)cyclohexan-1-on (**422**) als rote Flüssigkeit und 132.6 mg (0.66 mmol, 66 %) 2-(Hydroxy(phenyl)-methyl)cyclohex-2-en-1-on (**423**) als gelbe Flüssigkeit erhalten.

R_f-Wert: 0.11 (PE:Et₂O 3:1)



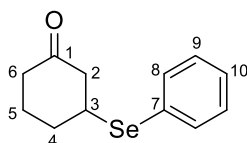
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.26-7.38 (m, 5H, H-9, H-10, H-11); 6.74 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-3); 5.57 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H-7); 3.63 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, OH); 2.46 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H-6); 2.39 (dt, *J* = 6.7 Hz, *J* = 4.0 Hz, 2H, H-4); 2.00 (tt, *J* = 6.7 Hz, *J* = 6.1 Hz, 2H, H-5).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 200.52 (C-1); 147.48 (C-3); 141.58 (C-2); 141.01 (C-8); 128.31 (C-10); 127.49 (C-11); 126.45 (C-9); 72.59 (C-7); 38.55 (C-6); 25.76 (C-4); 22.49 (C-5).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₁₃ H ₁₄ O ₂ [M-H] ⁻	201.0921	201.0911

3-(Phenylselenenyl)cyclohexan-1-on (**422**) (Michael-Addukt)

R_f-Wert: 0.24 (PE:Et₂O 3:1)

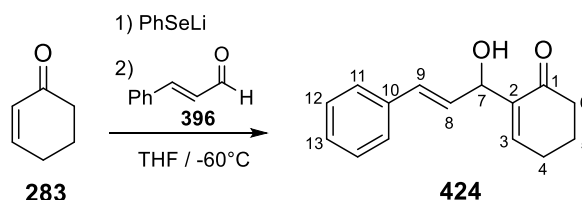


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 7.57 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 2H, H-8); 7.25-7.36 (m, 3H, H-9, H-10); 3.48 (tt, $J = 10.9$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H, H-3); 2.76 (ddt, $J = 14.3$ Hz, $J = 4.4$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-2 $_{\alpha}$); 2.46 (ddd, $J = 14.3$ Hz, $J = 10.9$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, H-2 $_{\beta}$); 2.27-2.40 (m, 2H, H-6); 2.17-2.24 (m, 1H, H-4 $_{\alpha}$); 2.09-2.16 (m, 1H, H-5 $_{\alpha}$); 1.77-1.86 (m, 1H, H-4 $_{\beta}$); 1.65-1.75 (m, 1H, H-5 $_{\beta}$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 208.86 (C-1); 135.69 (C-8); 129.15 (C-9); 128.20 (C-10); 127.44 (C-7); 48.74 (C-2); 40.84 (C-6); 40.21 (C-3); 32.08 (C-4); 25.24 (C-5).

HRMS	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{OSe}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$	277.0102	277.0106

Synthese von (E)-2-(1-Hydroxy-3-phenylallyl)cyclohex-2-en-1-on (424)



Gemäß **AAV1** werden 374.7 mg $(\text{PhSe})_2$ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 μL $n\text{BuLi}$ (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 97 μL 2-Cyclohexen-1-on (**283**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) und 189 μL Zimtaldehyd (**396**) (1.5 mmol, 1.5 eq.) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Es werden 107.2 mg (0.47 mmol, 47 %) (E)-2-(1-Hydroxy-3-phenylallyl)cyclohex-2-en-1-on (**424**) als rote Flüssigkeit erhalten.

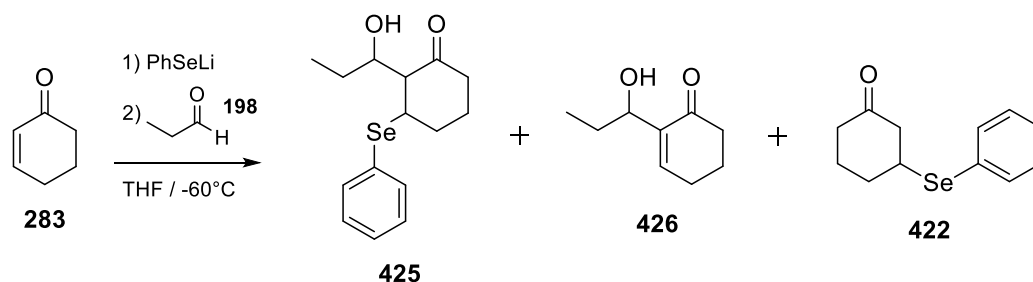
R_f-Wert: 0.04 (PE:Et₂O 3:1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 7.39 (dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 2H, H-11); 7.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-12); 7.21-7.25 (m, 1H, H-13); 6.98 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-3); 6.64 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-9); 6.31 (dd, $J = 16.0$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1H, H-8); 5.07 (dd, $J = 6.3$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1H, H-7); 3.28 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, OH); 2.48 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-6); 2.42 (dt, $J = 6.1$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 2H, H-4); 2.01 (tt, $J = 6.7$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 2H, H-5).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 200.41 (C-1); 147.00 (C-3); 139.99 (C-2); 136.60 (C-10); 130.86 (C-9); 129.56 (C-8); 128.53 (C-12); 127.68 (C-13); 126.53 (C-11); 71.78 (C-7); 38.58 (C-6); 25.76 (C-4); 22.50 (C-5).

HRMS	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$	251.1043	251.1049

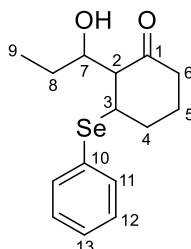
Synthese von 2-(1-Hydroxypropyl)-3-(phenylselenyl)cyclohexan-1-on (**425**) und 2-(1-Hydroxypropyl)cyclohex-2-en-1-on (**426**)



Nach **AAV1** werden 374.1 mg (PhSe)₂ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 µL *n*BuLi (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 97 µL 2-Cyclohexen-1-on (**283**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) und 108 µL Propionaldehyd (**198**) (1.5 mmol, 1.5 eq.) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Es werden 81.4 mg (0.32 mmol, 32 %) Michael-Addukt **422**, 96.3 mg (0.31 mmol, 31 %) 2-(1-Hydroxypropyl)-3-(phenylselenyl)cyclohexan-1-on (**425**) als orangene Flüssigkeit und 3.9 mg (0.03 mmol, 3 %) 2-(1-Hydroxypropyl)cyclohex-2-en-1-on (**426**) als farblose Flüssigkeit erhalten.

2-(1-Hydroxypropyl)-3-(phenylselenyl)cyclohexan-1-on (**425**)

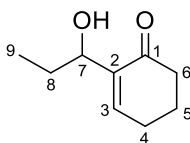
R_f-Wert: 0.06 (PE:Et₂O 3:1)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.57-7.62 (m, 2H, H-11); 7.25-7.36 (m, 3H, H-12, H-13); 4.11 (ddd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 5.0 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-7); 3.61 (dt, *J* = 10.4 Hz, *J* = 4.1 Hz, 1H, H-3); 2.28-2.46 (m, 4H, H-2, H-4_α, H-6); 1.97-2.08 (m, 2H, OH, H-5_α); 1.85-1.94 (m, 1H, H-4_β); 1.64-1.78 (m, 2H, H-5_β, H-8_α); 1.49-1.58 (m, 1H, H-8_β); 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-9).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 212.12 (C-1); 136.04 (C-11); 131.50 (C-10); 129.14 (C-12); 128.30 (C-13); 73.38 (C-7); 59.17 (C-2); 45.40 (C-3); 42.61 (C-6); 33.06 (C-4); 29.00 (C-8); 26.18 (C-5); 10.77 (C-9).

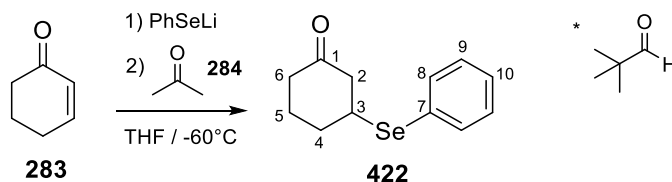
HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₁₅ H ₂₀ O ₂ Se [M+H] ⁺	313.0701	313.0708

2-(1-Hydroxypropyl)cyclohex-2-en-1-on (426)R_f-Wert: 0.04 (PE:Et₂O 3:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 6.86 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H, H-3); 4.21 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-7); 2.87 (bs, 1H, OH); 2.44 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-6); 2.41 (dt, *J* = 5.3 Hz, *J* = 4.2 Hz, 2H, H-4); 1.99 (tt, *J* = 6.7 Hz, *J* = 5.3 Hz, 2H, H-5); 1.66 (dq, *J* = 7.5 Hz, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-8); 0.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H-9).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 200.70 (C-1); 145.96 (C-3); 140.53 (C-2); 73.24 (C-7); 38.74 (C-6); 29.13 (C-8); 25.68 (C-4); 22.59 (C-5); 10.39 (C-9).

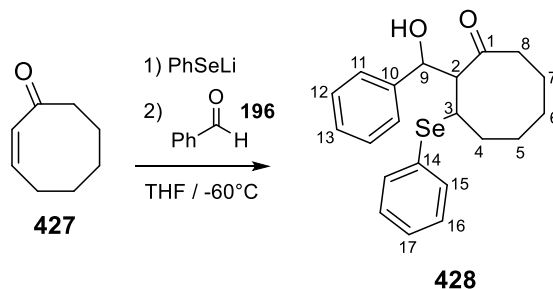
HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₉ H ₁₄ O ₂ [M+Na] ⁺	177.0886	177.0889

Umsetzung von 2-Cyclohexen-1-on (283) mit Aceton (284) und Pivalaldehyd (206)**3-(Phenylselenyl)cyclohexan-1-on (422) (Michael-Addukt)**

Gemäß **AAV1** werden 367 mg (PhSe)₂ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 μL *n*BuLi (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 97 μL 2-Cyclohexen-1-on (**283**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) und 111 μL Aceton (**284**) (1.5 mmol, 1.5 eq.) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Es wird nur das Michael-Addukt **422** in 41 % (103.6 mg, 0.41 mmol) Ausbeute als rote Flüssigkeit erhalten.

* Bei selbiger Reaktion konnten mit Pivalaldehyd (**206**) 157,0 mg (0.62 mmol, 62 %) Michael-Addukt **422** als orangene Flüssigkeit erhalten werden.

Synthese von 2-(Hydroxy(phenyl)methyl)-3-(phenylselenyl)cyclooctan-1-on (428)



Nach **AAV1** werden 368.7 mg $(\text{PhSe})_2$ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 μL $n\text{BuLi}$ (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 124 mg 2-Cycloocten-1-on (**427**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) und 152 μL Benzaldehyd (**196**) (1.5 mmol, 1.5 eq.) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Es werden 77.3 mg (0.20 mmol, 20 %) 2-(Hydroxy(phenyl)methyl)-3-(phenylselenyl)cyclooctan-1-on (**428**) als weißer Feststoff erhalten.

R_f-Wert: 0.33 (PE:Et₂O 3:1)

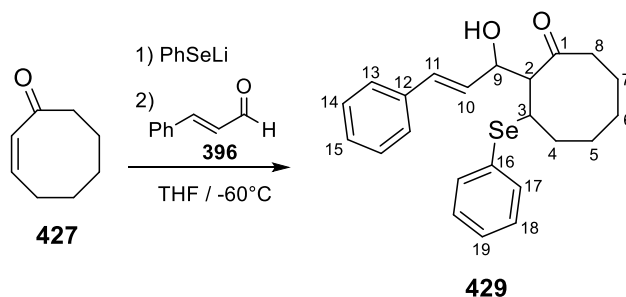
Schmelzpunkt: 91 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.69-7.72 (m, 2H, H-15); 7.30-7.33 (m, 5H, H-12, H-16, H-17); 7.20-7.25 (m, 3H, H-11, H-13); 5.53 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-9); 3.85 (ddd, $J = 11.6$ Hz, $J = 7.8$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-3); 3.35 (dd, $J = 11.6$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-2); 2.25-2.48 (m, 2H, H-8); 1.97-2.06 (m, 1H, H-4 _{α}); 1.85-1.94 (m, 2H, H-4 _{β} , H-5 _{α}); 1.75-1.82 (m, 1H, H-5 _{β}); 1.63-1.73 (m, 2H, H-6 _{α} , H-7 _{α}); 1.53-1.59 (bs, 1H, OH); 1.32-1.45 (m, 2H, H-6 _{β} , H-7 _{β}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 221.33 (C-1); 142.89 (C-10); 135.33 (C-15); 129.16 (C-16); 128.72 (C-14); 128.37 (C-12); 127.97 (C-17); 127.00 (C-13); 124.98 (C-11); 74.12 (C-9); 57.34 (C-2); 47.64 (C-3); 46.92 (C-8); 33.46 (C-4); 28.44 (C-7); 24.53 (C-6); 23.30 (C-5).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₂₄ O ₂ Se [M+Na] ⁺	411.0834	411.0845

Synthese von (E)-2-(1-Hydroxy-3-phenylallyl)-3-(phenylselenyl)cyclooctan-1-on (429)



Gemäß **AAV1** werden 369.2 mg $(\text{PhSe})_2$ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 μL *n*BuLi (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 124 mg 2-Cycloocten-1-on (**427**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) und 189 μL Zimtaldehyd (**396**) (1.5 mmol, 1.5 eq.) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Es werden 87.1 mg (0.21 mmol, 21 %) (E)-2-(1-Hydroxy-3-phenylallyl)-3-(phenylselenyl)-cyclooctan-1-on (**429**) als gelber Feststoff erhalten.

R_f -Wert: 0.27 (PE:Et₂O 3:1)

Schmelzpunkt: 137 °C

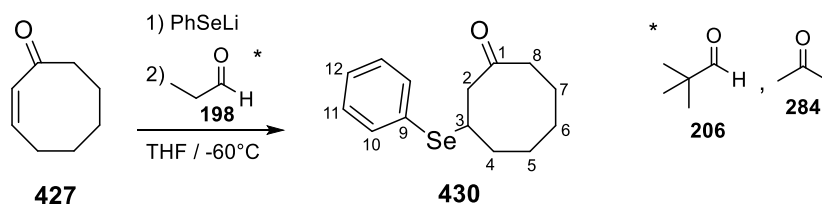
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.65-7.67 (m, 2H, H-17); 7.28-7.36 (m, 8H, H-13, H-14, H-15, H-18, H-19); 6.63 (dd, $J = 15.9$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-11); 6.17 (dd, $J = 15.9$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-10); 5.06 (m, 1H, H-9); 3.80 (ddd, $J = 11.6$ Hz, $J = 8.2$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-3); 3.15 (dd, $J = 11.6$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-2); 2.30-2.34 (m, 2H, H-8); 2.01 (ddt, $J = 12.2$ Hz, $J = 3.7$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 1H, H-4 _{α}); 1.86-1.94 (m, 2H, H-4 _{β} , H-5 _{α}); 1.77-1.84 (m, 1H, H-5 _{β}); 1.66-1.72 (m, 2H, H-6 _{α} , H-7 _{α}); 1.60 (bs, 1H, OH); 1.29-1.47 (m, 2H, H-6 _{β} , H-7 _{β}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 220.91 (C-1); 136.55 (C-12); 135.31 (C-17); 130.57 (C-11); 130.15 (C-10); 129.17 (C-16); 129.13 (C-18); 128.56 (C-14); 127.95 (C-19); 127.65 (C-15); 126.47 (C-13); 73.20 (C-9); 55.86 (C-2); 47.25 (C-3); 46.95 (C-8); 33.40 (C-4); 28.37 (C-7); 24.59 (C-6); 23.43 (C-5).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₂₆ O ₂ Se [M+Na] ⁺	437.0990	437.0996

Umsetzung von 2-Cycloocten-1-on (**427**) mit Propionaldehyd (**198**), Pivalaldehyd (**206**) und Aceton (**284**)

3-(Phenylselenyl)cyclooctan-1-on (**430**) (Michael-Addukt)



Nach **AAV1** werden 372 mg $(\text{PhSe})_2$ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 μL $n\text{BuLi}$ (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 124 mg 2-Cycloocten-1-on (**427**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) und 108 μL Propionaldehyd (**198**) (1.5 mmol, 1.5 eq.) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Es wird nur das Michael-Addukt **430** in 18 % (51.4 mg, 0.18 mmol) Ausbeute als gelbe Flüssigkeit erhalten.

* Bei selbiger Reaktion konnten mit Pivalaldehyd (**206**) 70.2 mg (0.25 mmol, 25 %) Michael-Addukt **430** und mit Aceton (**284**) 112 mg (0.40 mmol, 40 %) Michael-Addukt **430** als gelbe Flüssigkeiten isoliert werden.

R_f-Wert: 0.32 (PE:Et₂O 3:1)

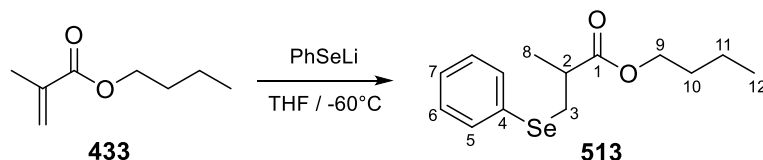
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.56-7.59 (m, 2H, H-10); 7.30 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 3H, H-11, H-12); 3.70 (tt, $J = 12.2$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-3); 2.81 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H, H-2 $_{\alpha}$); 2.62 (ddd, $J = 12.2$ Hz, $J = 3.7$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, H-2 $_{\beta}$); 2.30-2.44 (m, 2H, H-8); 2.08 (ddt, $J = 12.2$ Hz, $J = 3.7$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 1H, H-4 $_{\alpha}$); 1.91-1.98 (m, 1H, H-5 $_{\alpha}$); 1.79-1.89 (m, 1H, H-5 $_{\beta}$); 1.60-1.71 (m, 2H, H-7 $_{\alpha}$, H-4 $_{\beta}$); 1.43-1.55 (m, 2H, H-6 $_{\alpha}$, H-7 $_{\beta}$); 1.31-1.40 (m, 1H, H-6 $_{\beta}$).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 214.77 (C-1); 135.17 (C-10); 132.40 (C-9); 129.19 (C-11); 127.98 (C-12); 47.75 (C-2); 42.94 (C-8); 40.88 (C-3); 34.00 (C-4); 27.36 (C-7); 24.79 (C-6); 24.41 (C-5).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₁₄ H ₁₈ OSe [M+Na] ⁺	305.0415	305.0414

6.3.4 Phenylselenid-katalysierte Baylis-Hillman-Reaktionen mit (a)cyclischen Verbindungen mit α -Substituent und den Carbonylverbindungen Benzaldehyd (196) und Zimtaldehyd (396)

Synthese von Butyl-2-methyl-3-(phenylselenyl)propanoat (513) (Michael-Addukt)



Gemäß **AAV1** werden 372.2 mg $(\text{PhSe})_2$ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 μL $n\text{BuLi}$ (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 160 μL Methacrylsäurebutylester (**433**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Die Reaktion wird ohne Aldehyd durchgeführt und über Nacht bei -60°C gerührt. Es werden 28 mg (0.09 mmol, 9 %) Michael-Addukt **513** als gelbe Flüssigkeit erhalten.

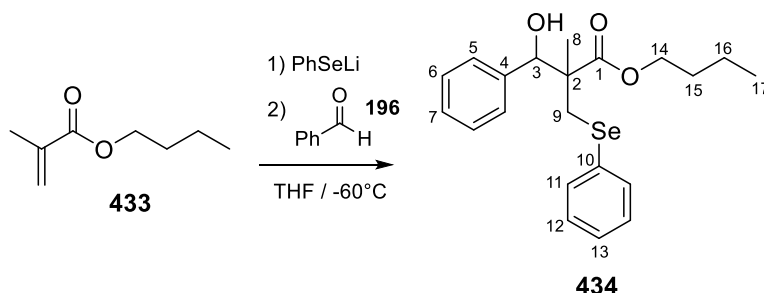
R_f -Wert: 0.44 (PE:Et₂O 3:1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 7.52-7.54 (m, 2H, H-5); 7.25-7.29 (m, 3H, H-6, H-7); 4.07 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-9); 3.21 (dd, $J = 12.4$ Hz, 7.3 Hz, 1H, H-3 $_\alpha$); 2.94 (dd, $J = 12.4$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-3 $_\beta$); 2.74 (ddq, $J = 7.3$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-2); 1.61 (tt, $J = 7.5$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-10); 1.39 (sext, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-11); 1.27 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-8); 0.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-12).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 175.08 (C-1); 133.03 (C-5); 129.92 (C-4); 129.05 (C-6); 127.08 (C-7); 64.50 (C-9); 40.54 (C-2); 30.93 (C-3); 30.58 (C-10); 19.10 (C-11); 17.69 (C-8); 13.68 (C-12).

HRMS	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Se} [\text{M}+\text{H}]^+$	301.0701	301.0719

Synthese von Butyl-3-hydroxy-2-methyl-3-phenyl-2-((phenylselenyl)methyl)propanoat (434)



Nach **AAV1** werden 370.9 mg (PhSe)₂ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 μ L *n*BuLi (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 160 μ L Methacrylsäurebutylester (**433**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) und 152 μ L Benzaldehyd (**196**) (1.5 mmol, 1.5 eq.) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Es werden 86.5 mg (0.21 mmol, 21 %) Butyl-3-hydroxy-2-methyl-3-phenyl-2-((phenylselenyl)-methyl)-propanoat (**434**) als gelbe Flüssigkeit erhalten.

R_f-Wert: 0.17 (PE:Et₂O 3:1)

Diastereomer 1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.42-7.46* (m, 2H, H-11); 7.27-7.33* (m, 4H, H-6, H-12); 7.15-7.25* (m, 4H, H-5, H-7, H-13); 4.96 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H-3); 3.88-4.00* (m, 2H, H-14); 3.42 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, H-9 _{α}); 3.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, OH); 2.98 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, H-9 _{β}); 1.46 (tt, *J* = 6.8 Hz, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-15); 1.22-1.29* (m, 2H, H-16); 1.16 (s, 3H, H-8); 0.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-17).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 175.38 (C-1); 139.45 (C-4); 132.95 (C-11); 131.76 (C-10); 128.95 (C-12); 128.38 (C-6); 127.92 (C-13); 127.48 (C-5); 127.02 (C-7); 78.35 (C-3); 65.04 (C-14); 52.98 (C-2); 33.68 (C-9); 30.32 (C-15); 19.07 (C-16); 17.85* (C-8); 13.62* (C-17).

Diastereomer 2

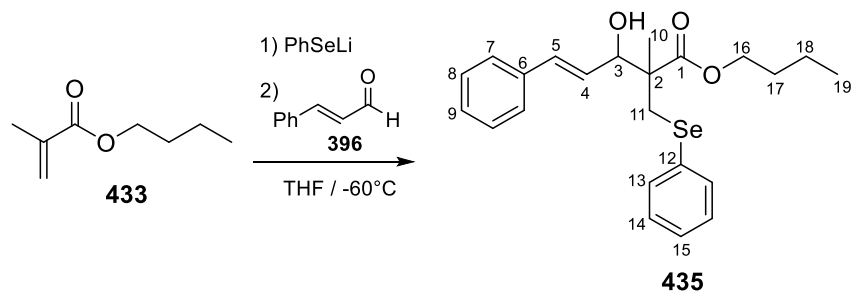
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.42-7.46* (m, 2H, H-11); 7.27-7.33* (m, 4H, H-6, H-12); 7.15-7.25* (m, 4H, H-5, H-7, H-13); 4.95 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H-3); 3.88-4.00* (m, 2H, H-14); 3.16 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, OH); 3.13 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, H-9 _{α}); 2.95 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, H-9 _{β}); 1.45 (tt, *J* = 6.8 Hz, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-15); 1.22-1.29* (m, 2H, H-16); 1.15 (s, 3H, H-8); 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-17).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 175.07 (C-1); 139.33 (C-4); 132.52 (C-11); 130.61 (C-10); 128.88 (C-12); 127.89 (C-6); 127.43 (C-13); 127.38 (C-5); 126.75 (C-7); 77.70 (C-3); 65.01 (C-14); 52.71 (C-2); 35.41 (C-9); 30.28 (C-15); 19.04 (C-16); 17.85* (C-8); 13.62* (C-17).

* Signale mit jeweils anderem Diastereomer überlagert.

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₂₆ O ₃ Se [M+Na] ⁺	429.0939	429.0925

Synthese von Butyl-(E)-3-hydroxy-2-methyl-5-phenyl-2-((phenylselenyl)methyl)-pent-4-enoat (**435**)



Gemäß **AAV1** werden 371.7 mg (PhSe)₂ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 µL *n*BuLi (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 160 µL Methacrylsäurebutylester (**433**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) und 189 µL Zimtaldehyd (**396**) (1.5 mmol, 1.5 eq.) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Es werden 52.4 mg (0.12 mmol, 12 %) Butyl-(E)-3-hydroxy-2-methyl-5-phenyl-2-((phenylselenyl)-methyl)-pent-4-enoat (**435**) als gelbe Flüssigkeit erhalten.

R_f-Wert: 0.16 (PE:Et₂O 3:1)

Diastereomer 1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.53-7.56* (m, 2H, H-13); 7.29-7.35* (m, 4H, H-8, H-14); 7.22-7.26* (m, 4H, H-7, H-9, H-15); 6.63 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H-5); 6.21 (dd, *J* = 15.8 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-4); 4.57 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-3); 4.00-4.09* (m, 2H, H-16); 3.43 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, H-11_α); 3.17 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, H-11_β); 3.06 (bs, 1H, OH); 1.52-1.61* (m, 2H, H-17); 1.30-1.40* (m, 2H, H-18); 1.35 (s, 3H, H-10); 0.90* (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-19).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 175.29 (C-1); 136.36* (C-6); 133.41 (C-13); 133.08 (C-5); 131.39 (C-12); 129.05 (C-14); 128.52* (C-8); 127.86* (C-15); 127.16 (C-9); 126.99 (C-4); 126.57* (C-7); 76.48 (C-3); 65.06 (C-16); 52.33 (C-2); 34.32 (C-11); 30.46 (C-17); 19.41 (C-10); 19.17 (C-18); 13.63* (C-19).

Diastereomer 2

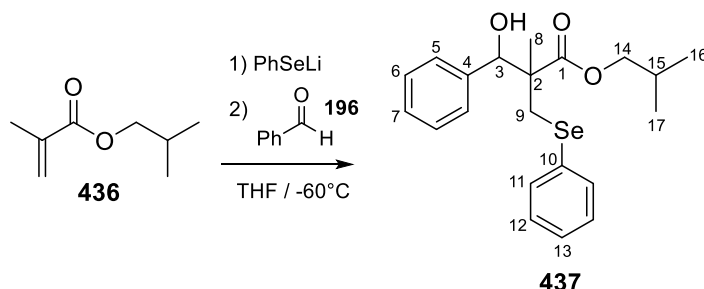
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.53-7.56* (m, 2H, H-13); 7.29-7.35* (m, 4H, H-8, H-14); 7.22-7.26* (m, 4H, H-7, H-9, H-15); 6.61 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-5); 6.15 (dd, *J* = 15.9 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-4); 4.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-3); 4.00-4.09* (m, 2H, H-16); 3.29 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, H-11_α); 3.21 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, H-11_β); 2.77 (bs, 1H, OH); 1.52-1.61* (m, 2H, H-17); 1.30-1.40* (m, 2H, H-18); 1.32 (s, 3H, H-10); 0.90* (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-19).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 174.79 (C-1); 136.36* (C-6); 133.27 (C-13); 132.95 (C-5); 130.67 (C-12); 129.01 (C-14); 128.52* (C-8); 127.86* (C-15); 127.03 (C-9); 126.57* (C-4); 126.57* (C-7); 77.09 (C-3); 65.04 (C-16); 52.15 (C-2); 35.45 (C-11); 30.49 (C-17); 19.14 (C-18); 18.60 (C-10); 13.63* (C-19).

* Signale mit jeweils anderem Diastereomer überlagert.

HRMS	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Se}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$	455.1096	455.1081

Synthese von Isobutyl-3-hydroxy-2-methyl-3-phenyl-2-((phenylselenyl)methyl)-propanoat (**437**)



Nach **AAV1** werden 373 mg $(\text{PhSe})_2$ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 μL $n\text{BuLi}$ (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 160 μL Methacrylsäureisobutylester (**436**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) und 152 μL Benzaldehyd (**196**) (1.5 mmol, 1.5 eq.) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Es werden 104.6 mg (0.26 mmol, 26 %) Isobutyl-3-hydroxy-2-methyl-3-phenyl-2-((phenylselenyl)-methyl)-propanoat (**437**) als gelbe Flüssigkeit erhalten.

R_f -Wert: 0.17 (PE:Et₂O 3:1)

Diastereomer 1

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 7.47-7.51* (m, 2H, H-11); 7.28-7.38* (m, 4H, H-6, H-12); 7.20-7.27* (m, 4H, H-5, H-7, H-13); 5.04 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, H-3); 3.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-14); 3.48 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, H-9 $_{\alpha}$); 3.30 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, OH); 3.20 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, H-9 $_{\beta}$); 1.79-1.90* (m, 1H, H-15); 1.22* (s, 3H, H-8); 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-16); 0.87 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-17).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 175.41 (C-1); 139.41 (C-4); 133.07 (C-11); 131.81 (C-10); 129.02 (C-12); 128.48 (C-6); 127.99 (C-13); 127.56 (C-5); 127.10 (C-7); 77.81 (C-3); 71.34 (C-14); 53.06 (C-2); 33.60 (C-9); 27.54 (C-15); 19.41 (C-8); 19.09* (C-16); 19.04* (C-17).

Diastereomer 2

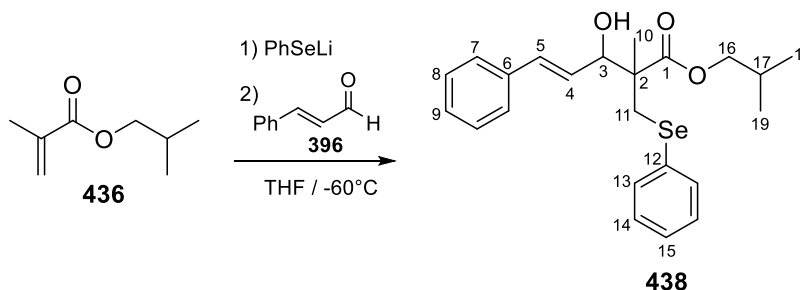
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 7.47-7.51* (m, 2H, H-11); 7.28-7.38* (m, 4H, H-6, H-12); 7.20-7.27* (m, 4H, H-5, H-7, H-13); 5.03 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-3); 3.80 (dd, $J = 10.5$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-14 $_{\alpha}$); 3.72 (dd, $J = 10.5$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-14 $_{\beta}$); 3.08 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, OH); 3.03 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, H-9 $_{\alpha}$); 3.02 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, H-9 $_{\beta}$); 1.79-1.90* (m, 1H, H-15); 1.22* (s, 3H, H-8); 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-16); 0.86 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-17).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 175.17 (C-1); 139.38 (C-4); 132.60 (C-11); 130.64 (C-10); 128.96 (C-12); 128.05 (C-6); 127.52 (C-13); 127.46 (C-5); 126.83 (C-7); 78.53 (C-3); 71.24 (C-14); 52.84 (C-2); 35.56 (C-9); 27.50 (C-15); 19.09* (C-16); 19.04* (C-17); 17.99 (C-8).

* Signale mit jeweils anderem Diastereomer überlagert.

HRMS	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Se} [\text{M}+\text{Na}]^+$	429.0939	429.0928

Synthese von Isobutyl-(E)-3-hydroxy-2-methyl-5-phenyl-2-((phenylselenyl)methyl)pent-4-enoat (438)



Gemäß **AAV1** werden 372.5 mg $(\text{PhSe})_2$ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 μL $n\text{BuLi}$ (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 160 μL Methacrylsäureisobutylester (**436**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) und 189 μL Zimtaldehyd (**396**) (1.5 mmol, 1.5 eq.) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Es werden 69.8 mg (0.16 mmol, 16 %) Isobutyl-(E)-3-hydroxy-2-methyl-5-phenyl-2-((phenylselenyl)methyl)pent-4-enoat (**438**) als rote Flüssigkeit erhalten.

R_f -Wert: 0.14 (PE:Et₂O 3:1)

Diastereomer 1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.52-7.55* (m, 2H, H-13); 7.28-7.34* (m, 4H, H-8, H-14); 7.22-7.26* (m, 4H, H-7, H-9, H-15); 6.64 (dd, *J* = 15.9 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, H-5); 6.20 (dd, *J* = 15.9 Hz, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-4); 4.56-4.59* (m, 1H, H-3); 3.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-16); 3.43 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, H-11_α); 3.17 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, H-11_β); 3.01 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, OH); 1.90 (non, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-17); 1.35 (s, 3H, H-10); 0.92* (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-18); 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-19).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 175.30 (C-1); 136.38 (C-6); 133.47 (C-13); 133.14 (C-5); 131.38 (C-12); 129.07 (C-14); 128.54* (C-8); 127.89* (C-15); 127.20* (C-9); 127.02 (C-7); 126.59 (C-4); 76.49 (C-3); 71.27 (C-16); 52.38 (C-2); 34.29 (C-11); 27.62 (C-17); 19.52 (C-10); 19.14 (C-18); 19.09* (C-19).

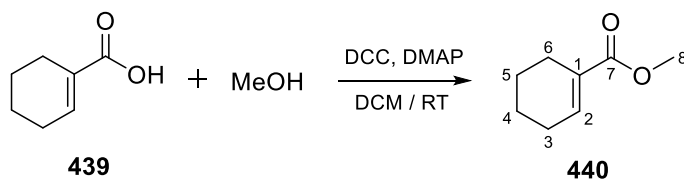
Diastereomer 2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.52-7.55* (m, 2H, H-13); 7.28-7.34* (m, 4H, H-8, H-14); 7.22-7.26* (m, 4H, H-7, H-9, H-15); 6.61 (dd, *J* = 15.9 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, H-5); 6.14 (dd, *J* = 15.9 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-4); 4.53-4.57* (m, 1H, H-3); 3.84 (dd, *J* = 10.5 Hz, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-16_α); 3.78 (dd, *J* = 10.5 Hz, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-16_β); 3.29 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, H-11_α); 3.21 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, H-11_β); 2.70 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, OH); 1.88 (non, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-17); 1.32 (s, 3H, H-10); 0.92* (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-18); 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-19).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 174.81 (C-1); 136.37 (C-6); 133.32 (C-13); 132.98 (C-5); 130.66 (C-12); 129.05 (C-14); 128.54* (C-8); 127.89* (C-15); 127.20* (C-9); 127.00 (C-7); 126.55 (C-4); 77.12 (C-3); 71.25 (C-16); 52.24 (C-2); 35.51 (C-11); 27.60 (C-17); 19.12 (C-18); 19.09* (C-19); 18.63 (C-10).

* Signale mit jeweils anderem Diastereomer überlagert.

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₂₈ O ₃ Se [M-H ₂ O+H] ⁺	415.1172	415.1158

Synthese von 1-Cyclohexen-1-carbonsäuremethylester (440)

Gemäß **AAV3** werden 399.2 mg 1-Cyclohexen-1-carbonsäure-methylester (**439**) (3.0 mmol, 1.0 eq.) mit 121 µL Methanol (3.0 mmol, 1.0 eq.), 619 mg DCC (3.0 mmol, 1.0 eq.) und 37 mg DMAP (0.3 mmol, 0.1 eq.) in 20 mL abs. DCM umgesetzt. Nach

beendeter Reaktion und säulenchromatographischer Reinigung werden 326.3 mg (2.3 mmol, 77 %) des Esters **440** als leicht rosane Flüssigkeit erhalten.

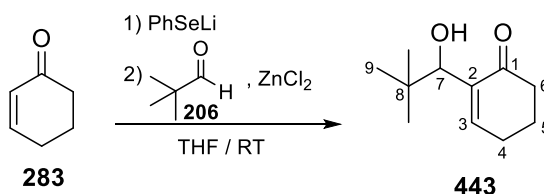
R_f-Wert: 0.57 (PE:Et₂O 1:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 6.98 (tt, *J* = 4.0 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-2); 3.72 (s, 3H, H-8); 2.23-2.27 (m, 2H, H-6); 2.16-2.20 (m, 2H, H-3); 1.63-1.67 (m, 2H, H-5); 1.57-1.62 (m, 2H, H-4).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 168.10 (C-7); 139.77 (C-2); 130.15 (C-1); 51.45 (C-8); 25.73 (C-3); 24.10 (C-6); 22.02 (C-4); 21.40 (C-3).

6.3.5 Phenylselenid-katalysierte Baylis-Hillman-Reaktion mit zusätzlicher Lewis-Säure

Synthese von 2-(1-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)cyclohex-2-en-1-on (**443**) mit ZnCl₂



Nach **AAV1** werden 368.4 mg (PhSe)₂ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 µL *n*BuLi (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird bei RT eine Lösung aus 97 µL 2-Cyclohexen-1-on (**283**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) und 165 µL Pivalaldehyd (**206**) (1.5 mmol, 1.5 eq.) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Zusätzlich werden 139.3 mg ZnCl₂ (1.0 mmol, 1.0 eq.) bei RT zugeführt und über Nacht bei RT gerührt. Es werden 40 mg (0.22 mmol 22 %) 2-(1-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)cyclohex-2-en-1-on (**443**) als gelbe Flüssigkeit erhalten.

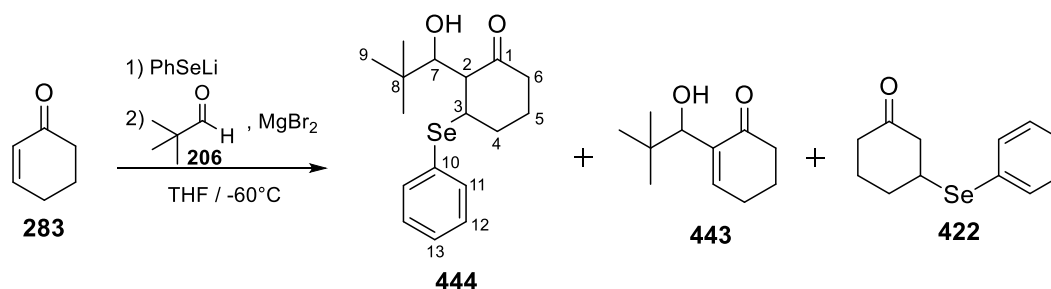
R_f-Wert: 0.05 (PE:Et₂O 3:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 6.85 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H, H-3); 4.14 (s, 1H, H-7); 3.58 (bs, 1H, OH); 2.45 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-6); 2.44 (dt, *J* = 7.6 Hz, *J* = 4.2 Hz, 2H, H-4); 1.99 (tt, *J* = 7.6 Hz, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-5); 0.87 (s, 9H, H-9).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 201.09 (C-1); 148.99 (C-3); 138.08 (C-2); 79.56 (C-7); 38.82 (C-6); 36.14 (C-8); 26.09 (C-9); 25.90 (C-4); 22.45 (C-5).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₁₁ H ₁₈ O ₂ [M+H] ⁺	183.1380	183.1385

Synthese von 2-(1-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-3-(phenylselenyl)cyclohexan-1-on (444) mit MgBr₂



Gemäß **AAV1** werden 371.1 mg (PhSe)₂ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 µL *n*BuLi (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 97 µL 2-Cyclohexen-1-on (**283**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) und 165 µL Pivalaldehyd (**206**) (1.5 mmol, 1.5 eq.) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Zusätzlich werden 258.9 mg MgBr₂ zugeführt und über Nacht bei -60 °C gerührt. Es werden 142.1 mg (0.56 mmol, 56 %) Michael-Addukt **422** als gelbe Flüssigkeit, 7.7 mg (0.04 mmol 4 %) 2-(1-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)cyclohex-2-en-1-on (**443**) und 47.1 mg (0.14 mmol, 14 %) 2-(1-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-3-(phenylselenyl)cyclohexan-1-on (**444**) als rote Flüssigkeiten erhalten.

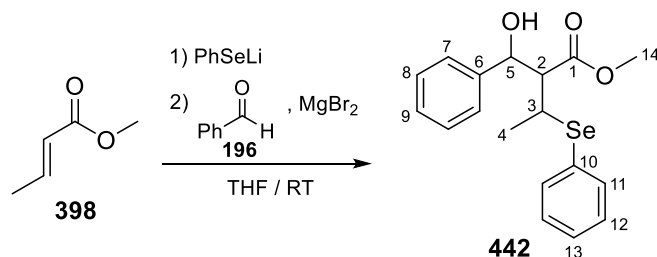
R_f-Wert: 0.08 (PE:Et₂O 3:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.58-7.61 (m, 2H, H-11); 7.26-7.34 (m, 3H, H-12, H-13); 3.80 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-7); 3.68 (dt, *J* = 8.5 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1H, H-3); 2.86 (bs, 1H, OH); 2.68 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-2); 2.27-2.40 (m, 2H, H-6); 2.04-2.13 (m, 1H, H-4_α); 1.85-2.00 (m, 2H, H-4_β, H-5_α); 1.69-1.77 (m, 1H, H-5_β); 0.86 (s, 9H, H-9).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 213.37 (C-1); 135.52 (C-11); 131.47 (C-10); 129.18 (C-12); 128.10 (C-13); 80.55 (C-7); 54.73 (C-2); 47.97 (C-3); 43.01 (C-6); 36.37 (C-8); 31.68 (C-4); 26.52 (C-9); 26.13 (C-5).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₂₄ O ₂ Se [M+H] ⁺	341.1014	341.1005

Synthese von Methyl-2-(hydroxy(phenyl)methyl)-3-(phenylselenenyl)butanoat (**442**) mit MgBr_2



Nach **AAV1** werden 373.1 mg $(\text{PhSe})_2$ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 μL $n\text{BuLi}$ (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird bei RT eine Lösung aus 106 μL Crotonsäuremethylester (**398**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) und 152 μL Benzaldehyd (**196**) (1.5 mmol, 1.5 eq.) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Zusätzlich werden 264 mg MgBr_2 (1.0 mmol, 1.0 eq.) bei RT zugeführt und über Nacht bei RT gerührt. Es werden 10 mg (0.03 mmol, 3 %) Methyl-2-(hydroxy(phenyl)methyl)-3-(phenylselenenyl)butanoat (**442**) als gelbe Flüssigkeit erhalten.

R_f -Wert: 0.09 (PE:Et₂O 3:1)

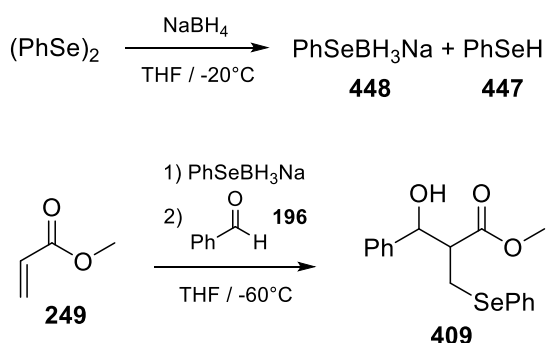
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.28-7.38 (m, 10H, H-7, H-8, H-9, H-11, H-12, H-13); 5.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-5); 3.64 (s, 3H, H-14); 3.24 (quint, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-3); 2.93 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-2); 1.62 (bs, 1H, OH); 1.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-4).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 173.73 (C-1); 141.48 (C-6); 135.16 (C-11); 129.12 (C-10); 128.99 (C-8); 128.60 (C-12); 128.53 (C-13); 127.01 (C-7); 126.06 (C-9); 73.39 (C-5); 58.83 (C-2); 51.83 (C-14); 38.14 (C-3); 21.59 (C-4).

HRMS	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Se} [\text{M}+\text{H}]^+$	363.0494	363.0612

6.3.6 Baylis-Hillman-Testreaktion mit $(\text{PhSe})_2$ und NaBH_4 statt $n\text{BuLi}$

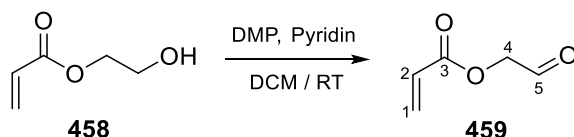
Synthese von Methyl-3-hydroxy-3-phenyl-2-((phenylselenenyl)methyl)propanoat (**409**) mit NaBH_4



Analog zu **AAV1** werden 373.8 mg $(\text{PhSe})_2$ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst, auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und mit 46 mg NaBH_4 (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. 91 μL Acrylsäuremethylester (**249**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) und 152 μL Benzaldehyd (**196**) (1.5 mmol, 1.5 eq.) werden in 3.5 mL abs. THF und bei $-60\text{ }^\circ\text{C}$ zur Reaktionsmischung gegeben. Die Reaktion wird über Nacht (ca. 20 h) bei dieser Temperatur und nach **AAV1** aufgearbeitet. Es werden 51.7 mg (0.15 mmol, 15 %) Produkt **409** als gelbe Flüssigkeit erhalten.

6.3.7 Herstellung der Ausgangsverbindungen für die intramolekulare Baylis-Hillman-Reaktion und entsprechender Umsetzung mit PhSeLi

Synthese von 2-Oxoethylacrylat (**459**)



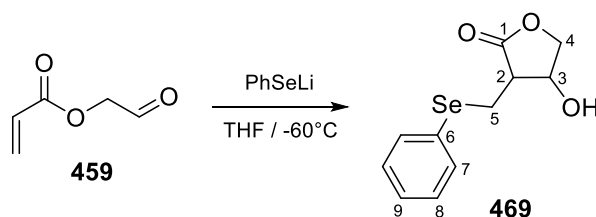
Gemäß **AAV2** werden 330 μL 2-Hydroxyethylacrylat (**458**) (3.0 mmol, 1.0 eq.) in 20 mL abs. DCM gelöst und mit 1.45 g DMP (3.4 mmol, 1.1 eq.) sowie 266 μL Pyridin (3.3 mmol, 1.1 eq.) versetzt. Es werden 164.5 mg (1.4 mmol, 48 %) Aldehyd **459** als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f -Wert: 0.14 (PE:Et₂O 3:1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 9.65 (s, 1H, H-5); 6.53 (dd, $J = 17.2\text{ Hz}$, $J = 1.2\text{ Hz}$, 1H, H-1 α); 6.23 (dd, $J = 17.2\text{ Hz}$, $J = 10.4\text{ Hz}$, 1H, H-2); 5.96 (dd, $J = 10.4\text{ Hz}$, $J = 1.2\text{ Hz}$, 1H, H-1 β); 4.75 (s, 2H, H-4).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 195.67 (C-5); 165.35 (C-3); 132.62 (C-1); 127.05 (C-2); 68.64 (C-4).

Synthese von 4-Hydroxy-3-((phenylselenyl)methyl)dihydrofuran-2(3H)-on (**469**)



Nach **AAV1** werden 541.1 mg $(\text{PhSe})_2$ (1.7 mmol, 1.2 eq.) in 5 mL abs. THF gelöst und mit 690 μL $n\text{BuLi}$ (1.7 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 164.5 mg (1.4 mmol, 1.0 eq.) 2-Oxoethylacrylat (**459**) in 5 mL abs. THF

gegeben. Es werden 14.4 mg (0.05 mmol, 5 %) 4-Hydroxy-3-((phenylselenyl)methyl)-dihydrofuran-2(3H)-on (**469**) als gelbe Flüssigkeit erhalten.

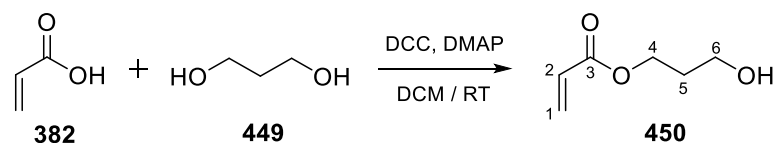
R_f-Wert: 0.02 (PE:Et₂O 3:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.55-7.58 (m, 2H, H-7); 7.28-7.32 (m, 3H, H-8, H-9); 4.64-4.66 (m, 1H, H-3); 4.23-4.34 (m, 2H, H-4); 3.45 (dd, *J* = 13.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-5_α); 3.04 (dd, *J* = 13.0 Hz, *J* = 11.9 Hz, 1H, H-5_β); 2.75 (ddd, *J* = 11.9 Hz, *J* = 7.2 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-2); 1.93 (bs, 1H, OH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 175.91 (C-1); 133.25 (C-7); 129.60 (C-6); 129.56 (C-8); 127.92 (C-9); 73.76 (C-4); 68.91 (C-3); 46.04 (C-2); 20.78 (C-5).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₁₁ H ₁₂ O ₃ Se [M-H] ⁻	270.9879	270.9880

Synthese von 3-Hydroxypropylacrylat (**450**) mit DCC und DMAP



Gemäß **AAV3** werden 210 µL Acrylsäure (**382**) (3.0 mmol, 1.0 eq.) mit 652 µL 1,3-Propandiol (**449**) (9.0 mmol, 3.0 eq.), 621 mg DCC (3.0 mmol, 1.0 eq.) und 37 mg DMAP (0.3 mmol, 0.1 eq.) in 20 mL abs. DCM umgesetzt. Nach beendeter Reaktion und säulenchromatographischer Reinigung werden 142.2 mg (1.1 mmol, 37 %) des Esters **450** als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f-Wert: 0.11 (PE:Et₂O 1:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 6.41 (dd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-1_α); 6.12 (dd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-2); 5.84 (dd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-1_β); 4.32 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H-4); 3.70 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H-6); 1.91 (quint, *J* = 6.1 Hz, 2H, H-5) 1.81 (bs, 1H, OH).

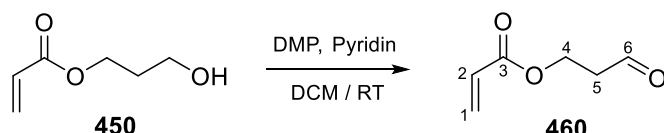
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 166.61 (C-3); 131.06 (C-1); 128.21 (C-2); 61.37 (C-4); 59.06 (C-6); 31.69 (C-5).

Synthese von 3-Hydroxypropylacrylat (**450**) mit *p*-TsOH

210 µL Acrylsäure (**382**) (3.0 mmol, 1.0 eq.) und 652 µL 1,3-Propandiol (**449**) (9.0 mmol, 3.0 eq.) werden in 20 mL abs. DCM gelöst und 52 mg *p*-Toluolsulfonsäure (0.3 mmol, 0.1 eq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei 100 °C

gerührt. Durch Zugabe von H₂O wird die Reaktion beendet und die organische Phase mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird noch dreimal mit DCM extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE:Et₂O 3:1 → 1:1 → 0:1) gereinigt. Es werden 347.8 mg (2.67 mmol, 89 %) des Esters **450** als farblose Flüssigkeit erhalten.

Synthese von 3-Oxopropylacrylat (**460**)



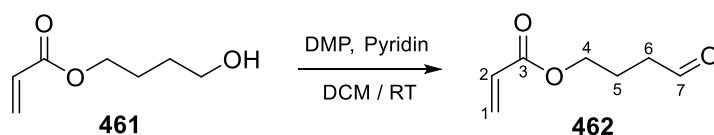
Nach **AAV2** werden 357 mg 3-Hydroxypropylacrylat (2.8 mmol, 1.0 eq.) (**450**) in 18 mL abs. DCM gelöst und mit 1.28 g DMP (3.0 mmol, 1.1 eq.) sowie 240 µL Pyridin (3.0 mmol, 1.1 eq.) versetzt. Es werden 40 mg (0.3 mmol, 11 %) Aldehyd **460** als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f-Wert: 0.13 (PE:Et₂O 3:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 9.81 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-6); 6.41 (dd, *J* = 17.4 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, H-1_α); 6.10 (dd, *J* = 17.4 Hz, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-2); 5.84 (dd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, H-1_β); 4.50 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H-4); 2.82 (dt, *J* = 6.1 Hz, *J* = 1.4 Hz, 2H, H-5).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 199.32 (C-6); 165.92 (C-3); 131.40 (C-1); 127.89 (C-2); 58.02 (C-4); 42.67 (C-5).

Synthese von 4-Oxobutylacrylat (**462**)



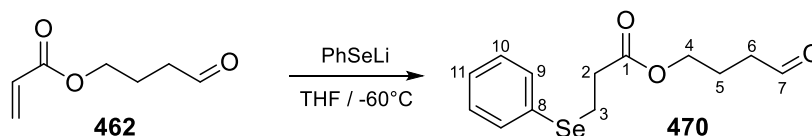
Gemäß **AAV2** werden 430 µL 4-Hydroxybutylacrylat (3.0 mmol, 1.0 eq.) (**461**) in 20 mL abs. DCM gelöst und mit 1.41 g DMP (3.3 mmol, 1.1 eq.) sowie 266 µL Pyridin (3.3 mmol, 1.1 eq.) versetzt. Es werden 348.2 mg (2.5 mmol, 82 %) Aldehyd **462** als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f-Wert: 0.20 (PE:Et₂O 3:1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 9.80 (s, 1H, H-7); 6.40 (dd, $J = 17.4$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, H-1 $_{\alpha}$); 6.10 (dd, $J = 17.4$ Hz, $J = 10.4$ Hz, 1H, H-2); 5.84 (dd, $J = 10.4$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, H-1 $_{\beta}$); 4.20 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-4); 2.57 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-6); 2.02 (tt, $J = 7.1$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-5).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 201.11 (C-7); 166.05 (C-3); 130.98 (C-1); 128.21 (C-2); 63.45 (C-4); 40.46 (C-6); 21.33 (C-5).

Synthese von 4-Oxobutyl-3-(phenylselenyl)propanoate (**470**) (Michael-Addukt)



Nach **AAV1** werden 370 mg $(\text{PhSe})_2$ (1.2 mmol, 1.2 eq.) in 3.5 mL abs. THF gelöst und mit 480 μL $n\text{BuLi}$ (1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 145.4 mg (1.0 mmol, 1.0 eq.) 4-Oxobutylacrylat (**462**) in 3.5 mL abs. THF gegeben. Es werden 12.1 mg (0.04 mmol, 4 %) 4-Oxobutyl-3-(phenylselenyl)propanoat **470** als gelbe Flüssigkeit erhalten.

R_f-Wert: 0.06 (PE:Et₂O 3:1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 9.77 (s, 1H, H-7); 7.50-7.52 (m, 2H, H-9); 7.25-7.27 (m, 3H, H-10, H-11); 4.10 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-4); 3.08 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-3); 2.71 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-2); 2.53 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-6); 1.95 (tt, $J = 7.2$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-5).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 201.09 (C-7); 172.03 (C-1); 133.77 (C-8); 133.26 (C-9); 129.16 (C-10); 127.34 (C-11); 63.64 (C-4); 40.43 (C-6); 35.21 (C-2); 21.71 (C-3); 21.23 (C-5).

HRMS	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Se} [\text{M}+\text{H}]^+$	301.0337	301.0335

Synthese von 5-Hydroxypentylacrylat (**453**)



Gemäß **AAV3** werden 1.05 mL Acrylsäure (**382**) (15.0 mmol, 1.0 eq.) mit 4.7 mL 1,5-Pentandiol (**452**) (45.0 mmol, 3.0 eq.), 3.14 g DCC (15.0 mmol, 1.0 eq.) und

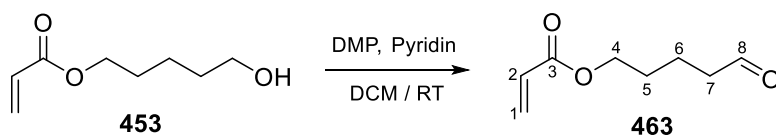
188 mg DMAP (1.5 mmol, 0.1 eq.) in 100 mL abs. DCM umgesetzt. Nach beendeter Reaktion und säulenchromatographischer Reinigung werden 845.2 mg (5.3 mmol, 36 %) des Esters **453** als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f-Wert: 0.10 (PE:Et₂O 1:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 6.40 (dd, *J* = 17.4 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-1_α); 6.12 (dd, *J* = 17.4 Hz, *J* = 10.5 Hz, 1H, H-2); 5.82 (dd, *J* = 10.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-1_β); 4.17 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-4); 3.66 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-8); 1.71 (tt, *J* = 7.1 Hz, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-5); 1.61 (tt, *J* = 6.8 Hz, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-7); 1.44-1.50 (m, 2H, H-6); 1.44-1.50 (bs, 1H, OH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 166.32 (C-3); 130.60 (C-1); 128.51 (C-2); 64.44 (C-4); 62.69 (C-8); 32.27 (C-5); 28.40 (C-7); 22.22 (C-6).

Synthese von 5-Oxopentylacrylat (**463**)



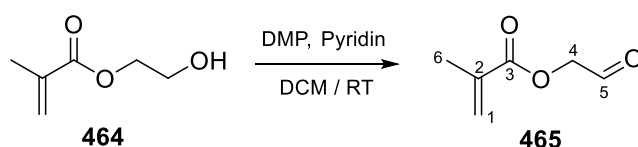
Nach **AAV2** werden 150.5 mg 5-Hydroxypentylacrylat (0.95 mmol, 1.0 eq.) (**453**) in 7 mL abs. DCM gelöst und mit 441 mg DMP (1.05 mmol, 1.1 eq.) sowie 84 µL Pyridin (1.05 mmol, 1.1 eq.) versetzt. Es werden 140.6 mg (0.9 mmol, 95 %) Aldehyd **463** als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f-Wert: 0.16 (PE:Et₂O 3:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 9.78 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-8); 6.40 (dd, *J* = 17.4 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-1_α); 6.11 (dd, *J* = 17.4 Hz, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-2); 5.83 (dd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-1_β); 4.17 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H-4); 2.50 (dt, *J* = 7.0 Hz, *J* = 1.5 Hz, 2H, H-7); 1.70-1.76 (m, 4H, H-5, H-6).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 201.92 (C-8); 166.20 (C-3); 130.77 (C-1); 128.37 (C-2); 63.96 (C-4); 43.31 (C-7); 28.01 (C-6); 18.56 (C-5).

Synthese von 2-Oxoethylmethacrylat (**465**)

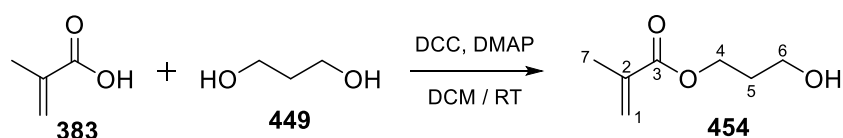


Gemäß **AAV2** werden 376 μL 2-Hydroxyethylmethacrylat (3.0 mmol, 1.0 eq.) (**464**) in 20 mL abs. DCM gelöst und mit 1.45 g DMP (3.4 mmol, 1.1 eq.) sowie 266 μL Pyridin (3.3 mmol, 1.1 eq.) versetzt. Es werden 234.9 mg (1.83 mmol, 61 %) Aldehyd **465** als farblose Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 9.65 (s, 1H, H-5); 6.25 (q, $J = 1.3$ Hz, 1H, H-1 $_{\alpha}$); 5.69 (quint, $J = 1.3$ Hz, 1H, H-1 $_{\beta}$); 4.73 (s, 2H, H-4); 2.00 (t, $J = 1.3$ Hz, 3H, H-6).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 195.94 (C-5); 166.65 (C-3); 135.14 (C-2); 127.19 (C-1); 68.80 (C-4); 18.23 (C-6).

Synthese von 3-Hydroxypropylmethacrylat (**454**)



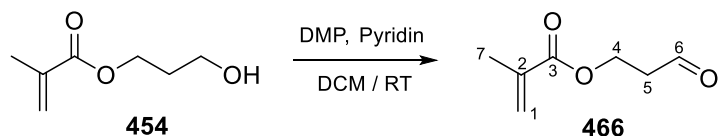
Nach **AAV3** werden 1.29 mL Methacrylsäure (**383**) (15.0 mmol, 1.0 eq.) mit 3.3 mL 1,3-Propandiol (**449**) (45.0 mmol, 3.0 eq.), 3.10 g DCC (15.0 mmol, 1.0 eq.) und 187 mg DMAP (1.5 mmol, 0.1 eq.) in 100 mL abs. DCM umgesetzt. Nach beendeter Reaktion und säulenchromatographischer Reinigung werden 1.37 g (9.5 mmol, 64 %) des Esters **454** als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f -Wert: 0.15 (PE:Et₂O 1:1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 6.11 (q, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-1 $_{\alpha}$); 5.57 (quint, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-1 $_{\beta}$); 4.32 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, H-4); 3.71 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, H-6); 2.07 (bs, 1H, OH); 1.94 (t, $J = 1.6$ Hz, 3H, H-7); 1.92 (quint, $J = 6.1$ Hz, 2H, H-5).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 167.81 (C-3); 136.17 (C-2); 125.73 (C-1); 61.52 (C-4); 59.18 (C-6); 31.76 (C-5); 18.30 (C-7).

Synthese von 3-Oxopropylmethacrylat (**466**)



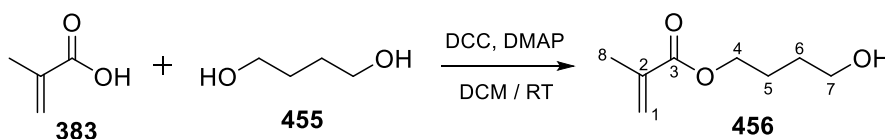
Gemäß **AAV2** werden 423 mg 3-Hydroxypropylmethacrylat (3.0 mmol, 1.0 eq.) (**454**) in 20 mL abs. DCM gelöst und mit 1.40 g DMP (3.3 mmol, 1.1 eq.) sowie 266 μL Pyridin (3.3 mmol, 1.1 eq.) versetzt. Es werden 166.6 mg (1.17 mmol, 39 %) Aldehyd **466** als leicht gelbliche Flüssigkeit erhalten.

R_f-Wert: 0.14 (PE:Et₂O 3:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 9.81 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-6); 6.08 (q, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-1_α); 5.57 (quint, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-1_β); 4.49 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H-4); 2.82 (dt, *J* = 6.1 Hz, *J* = 1.5 Hz, 2H, H-5); 1.92 (t, *J* = 1.5 Hz, 3H, H-7).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 199.43 (C-6); 167.14 (C-3); 135.83 (C-2); 126.06 (C-1); 58.22 (C-4); 42.71 (C-5); 18.22 (C-7).

Synthese von 4-Hydroxybutylmethacrylat (456)



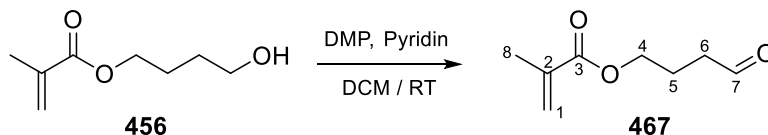
Nach **AAV3** werden 1.29 mL Methacrylsäure (**383**) (15.0 mmol, 1.0 eq.) mit 4.0 mL 1,4-Butandiol (**455**) (45.0 mmol, 3.0 eq.), 3.10 g DCC (15.0 mmol, 1.0 eq.) und 193 mg DMAP (1.6 mmol, 0.1 eq.) in 100 mL abs. DCM umgesetzt. Nach beendeter Reaktion und säulenchromatographischer Reinigung werden 1.46 g (9.2 mmol, 61 %) des Esters **456** als farbloses Harz erhalten.

R_f-Wert: 0.13 (PE:Et₂O 1:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 6.10 (q, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-1_α); 5.55 (quint, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-1_β); 4.18 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-4); 3.69 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-7); 1.94 (t, *J* = 1.6 Hz, 3H, H-8); 1.91 (bs, 1H, OH); 1.74-1.79 (m, 2H, H-5); 1.64-1.70 (m, 2H, H-6).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 167.50 (C-3); 136.37 (C-2); 125.36 (C-1); 64.44 (C-4); 62.37 (C-7); 29.15 (C-5); 25.08 (C-6); 18.30 (C-8).

Synthese von 4-Oxobutylmethacrylat (467)



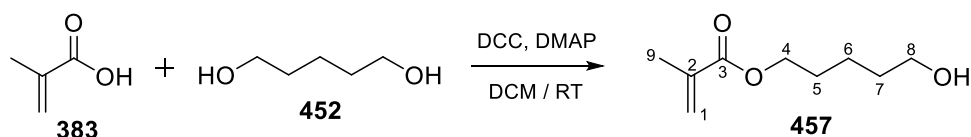
Gemäß **AAV2** werden 440 mg 4-Hydroxybutylmethacrylat (2.8 mmol, 1.0 eq.) (**456**) in 20 mL abs. DCM gelöst und mit 1.37 g DMP (3.2 mmol, 1.1 eq.) sowie 250 µL Pyridin (3.1 mmol, 1.1 eq.) versetzt. Es werden 341.8 mg (2.2 mmol, 73 %) Aldehyd **467** als leicht grünliche Flüssigkeit erhalten.

R_f-Wert: 0.31 (PE:Et₂O 3:1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 9.81 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H, H-7); 6.08 (q, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-1 α); 5.57 (quint, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-1 β); 4.19 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-4); 2.57 (dt, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 2H, H-6); 2.03 (tt, $J = 7.0$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-5); 1.94 (t, $J = 1.6$ Hz, 3H, H-8).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 201.24 (C-7); 167.27 (C-3); 136.13 (C-2); 125.68 (C-1); 63.62 (C-4); 40.54 (C-6); 21.35 (C-5); 18.30 (C-8).

Synthese von 5-Hydroxypentylmethacrylat (**457**)



Nach **AAV3** werden 1.29 mL Methacrylsäure (**383**) (15.0 mmol, 1.0 eq.) mit 4.7 mL 1,5-Pentandiol (**452**) (45.0 mmol, 3.0 eq.), 3.10 g DCC (15.0 mmol, 1.0 eq.) und 193 mg DMAP (1.6 mmol, 0.1 eq.) in 100 mL abs. DCM umgesetzt. Nach beendeter Reaktion und säulenchromatographischer Reinigung werden 1.67 g (9.7 mmol, 64 %) des Esters **457** als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f -Wert: 0.13 (PE:Et₂O 1:1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 6.09 (q, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-1 α); 5.55 (quint, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-1 β); 4.15 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-4); 3.66 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-8); 1.94 (s, 3H, H-9); 1.78 (bs, 1H, OH); 1.71 (tt, $J = 7.1$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-5); 1.62 (tt, $J = 6.9$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-7); 1.44-1.50 (m, 2H, H-6).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 167.53 (C-3); 136.42 (C-2); 125.28 (C-1); 64.58 (C-4); 62.69 (C-8); 32.26 (C-5); 28.40 (C-7); 22.26 (C-6); 18.31 (C-9).

Synthese von 5-Oxopentylmethacrylat (**468**)



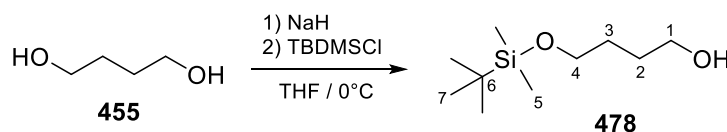
Gemäß **AAV2** werden 512 mg 5-Hydroxypentylmethacrylat (3.0 mmol, 1.0 eq.) (**457**) in 20 mL abs. DCM gelöst und mit 1.4 g DMP (3.3 mmol, 1.1 eq.) sowie 266 μL Pyridin (3.3 mmol, 1.1 eq.) versetzt. Es werden 321.8 mg (1.9 mmol, 63 %) Aldehyd **468** als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f -Wert: 0.17 (PE:Et₂O 3:1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 9.78 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-8); 6.10 (q, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-1 α); 5.56 (quint, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-1 β); 4.16 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, H-4); 2.50 (dt, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 2H, H-7); 1.94 (t, $J = 1.6$ Hz, 3H, H-9); 1.71-1.76 (m, 4H, H-5, H-6).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 201.95 (C-8); 167.40 (C-3); 136.29 (C-2); 125.45 (C-1); 64.08 (C-4); 43.33 (C-7); 28.02 (C-6); 18.60 (C-5); 18.31 (C-9).

Synthese von 4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)butan-1-ol (**478**)



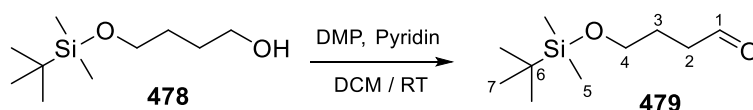
2.04 g NaH (60 % in Paraffin, 51.2 mmol, 1.0 eq.) werden dreimal mit wenig THF gewaschen. Anschließend wird der Feststoff in 70 mL abs. THF suspendiert, auf 0 °C gekühlt und 6.5 mL 1,4-Butandiol (**455**) (73.1 mmol, 1.4 eq.) langsam zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei 0 °C gerührt und mit 7.66 g TBDMS-Cl (50.8 mmol, 1.0 eq.) versetzt. Es wird eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt, ehe die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung beendet wird. Zur Reaktionslösung wird Ethylacetat gegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Pentan: Et_2O 1:1) gereinigt. Es werden 9.07 g (44.4 mmol, 87 %) Produkt **478** als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f -Wert: 0.39 (Pentan: Et_2O 1:1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 3.67 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, H-1); 3.64 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H, H-4); 2.30 (bs, 1H, OH); 1.62-1.68 (m, 4H, H-2, H-3); 0.90 (s, 9H, H-7); 0.07 (s, 6H, H-5).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 63.34 (C-1); 62.77 (C-4); 30.27 (C-3); 29.89 (C-2); 25.88 (C-7); 18.28 (C-6); -5.42 (C-5).

Synthese von 4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)butanal (**479**)



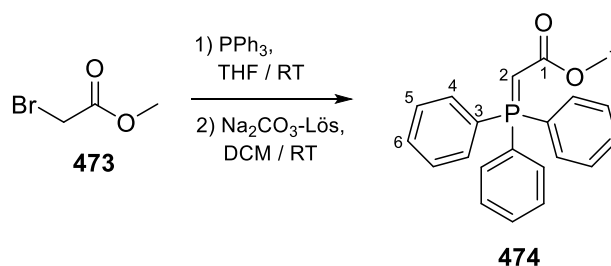
Gemäß **AAV2** werden 6.13 g des monogeschützten Alkohols (30 mmol, 1.0 eq.) **478** in 180 mL abs. DCM gelöst und mit 15.7 g DMP (36 mmol, 1.2 eq.) sowie 2.4 mL Pyridin (36 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Et₂O 1:1) werden 5.66 g (27.7 mmol, 92 %) Aldehyd **479** als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f-Wert: 0.56 (Pentan:Et₂O 1:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 9.78 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-1); 3.65 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-4); 2.50 (dt, *J* = 7.1 Hz, *J* = 1.7 Hz, 2H, H-2); 1.85 (tt, *J* = 7.1 Hz, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-3); 0.88 (s, 9H, H-7); 0.04 (s, 6H, H-5).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 202.68 (C-1); 62.05 (C-4); 40.77 (C-2); 25.87 (C-7); 25.47 (C-3); 18.26 (C-6); -5.44 (C-5).

Synthese von Methyl-2-(triphenylphosphoranylid)acetat (**474**)

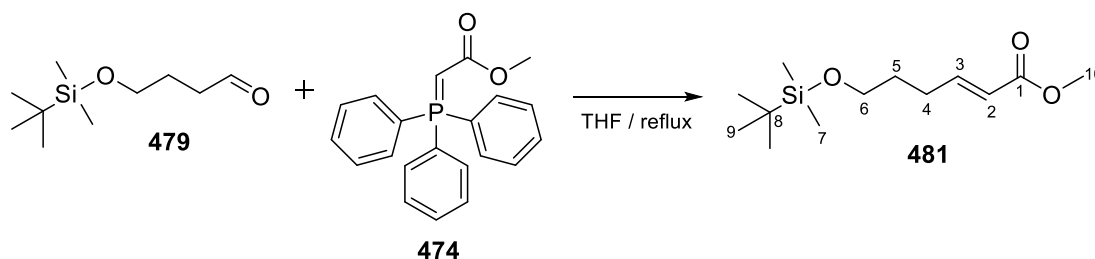


Zu einer Lösung aus 13.17 g PPh₃ (50 mmol, 1.0 eq.) in 75 mL abs. THF werden 4.8 mL Bromessigsäuremethylester (**473**) (50 mmol, 1.0 eq.) über 20 min zugetropft und über Nacht (ca. 22 h) bei RT gerührt. Der sich bildende Feststoff wird abgesaugt und mit kaltem Et₂O gewaschen. Der Feststoff wird in 50 mL DCM gelöst und ca. 80 mL ges. Na₂CO₃-Lösung zugegeben. Die Lösung wird weitere 2 h bei RT gerührt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe verwendet. Es werden 15.76 g (47.1 mmol, 94 %) des Phosphor-Reagenz' **474** als weißer Feststoff erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.44-7.47 (m, 6H, H-4); 7.53-7.56 (m, 3H, H-6); 7.62-7.67 (m, 6H, H-5); 3.60 (s, 3H, H-7).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 168.42 (C-1); 133.00 (C-4); 131.92 (C-6); 128.77 (C-5); 127.54 (C-3); 49.77 (C-7); 28.87 (C-2).

Synthese von Methyl-(E)-6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)hex-2-enoat (**481**)

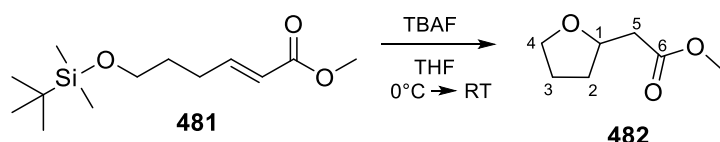


4.63 g des Phosphor Reagenz' **474** (13.9 mmol, 1.0 eq.) werden in 75 mL abs. THF gelöst und 2.82 g des geschützten Aldehyds **479** (13.9 mmol, 1.0 eq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird zum Rückfluss erhitzt und 4 h gerührt. Anschließend wird das THF am Rotationsverdampfer entfernt, wodurch ein leicht gelblicher Feststoff zurückbleibt. Dieser wird säulenchromatographisch (Pentan:Et₂O 1:1 → 1:3) gereinigt und es werden 3.34 g (12.9 mmol, 93 %) Produkt **481** als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 6.99 (dt, *J* = 15.7 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-3); 5.83 (dt, *J* = 15.7 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-2); 3.72 (s, 3H, H-10); 3.62 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, H-6); 2.27 (ddt, *J* = 7.1 Hz, *J* = 7.0 Hz, *J* = 1.5 Hz, 2H, H-4); 1.66 (tt, *J* = 7.1 Hz, *J* = 6.2 Hz, 2H, H-5); 0.89 (s, 9H, H-9); 0.04 (s, 6H, H-7).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 167.12 (C-1); 149.34 (C-3); 121.00 (C-2); 62.11 (C-6); 51.39 (C-10); 31.07 (C-5); 28.67 (C-4); 25.89 (C-9); 18.28 (C-8); -5.36 (C-7).

Umsetzung von Methyl-(E)-6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)hex-2-enoat (**481**) zu Methyl-2-(tetrahydrofuran-2-yl)acetat (**482**)



Zu einer Lösung aus 1.68 g Methyl-(E)-6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)hex-2-enoat (**481**) (6.46 mmol, 1.0 eq.) in 40 mL abs. THF wird bei 0 °C eine Lösung aus 2.24 g TBAF (7.1 mmol, 1.1 eq.) in 7.1 mL abs. THF langsam zugetropft. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktionslösung 2 h bei RT gerührt. Anschließend wird Ethylacetat zugegeben und die Reaktion mit dest. Wasser sowie ges. NaCl-Lösung hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch einmal mit Ethylacetat extrahiert. Beide organische Phasen werden vereinigt und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Pentan:Et₂O 1:1) gereinigt. Es werden 737 mg (5.11 mmol, 79 %) des unerwünschten Furan-Derivats **482** als farblose Flüssigkeit erhalten.

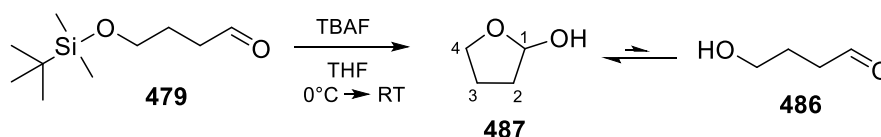
R_f-Wert: 0.17 (Pentan:Et₂O 1:1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 4.25 (t, $J = 7.3$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-1); 3.88 (dd, $J = 14.7$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-4 $_{\alpha}$); 3.75 (dd, $J = 14.7$ Hz, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-4 $_{\beta}$); 3.69 (s, 3H, H-7); 2.59 (dd, $J = 15.2$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-5 $_{\alpha}$); 2.48 (dd, $J = 15.2$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1H, H-5 $_{\beta}$); 2.05-2.13 (m, 1H, H-2 $_{\alpha}$); 1.86-1.95 (m, 2H, H-3); 1.50-1.59 (m, 1H, H-2 $_{\beta}$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 171.78 (C-6); 75.25 (C-1); 68.02 (C-4); 51.67 (C-7); 40.47 (C-5); 31.25 (C-2); 25.56 (C-3).

HRMS	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3$ [M+H] ⁺	145.0859	145.0859

Synthese von Tetrahydrofuran-2-ol (**487**)



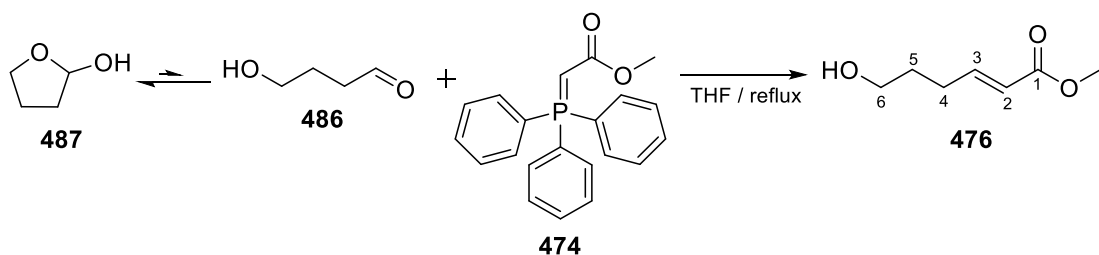
Zu einer Lösung aus 1.4 g 4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)butanal (**479**) (6.85 mmol, 1.0 eq.) in 45 mL abs. THF wird bei 0 °C eine Lösung aus 2.38 g TBAF (7.54 mmol, 1.1 eq.) in 7.5 mL abs. THF langsam zugetropft (Gelbfärbung). Das Eisbad wird entfernt und die Reaktionslösung 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird Ethylacetat zugegeben und die Reaktion mit dest. Wasser sowie ges. NaCl-Lösung hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch einmal mit Ethylacetat extrahiert. Beide organischen Phasen werden vereinigt und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Pentan:Et₂O 1:1) gereinigt. Es werden 46.4 mg (0.53 mmol, 7 %) Produkt **487** als leicht gelbliche Flüssigkeit erhalten.

R_f -Wert: 0.13 (Pentan:Et₂O 1:1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 5.53 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-1); 4.04 (dt, $J = 8.1$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-4 $_{\alpha}$); 3.84 (dt, $J = 8.1$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-4 $_{\beta}$); 3.20 (bs, 1H, OH); 2.00-2.10 (m, 1H, H-3 $_{\alpha}$); 1.81-1.97 (m, 3H, H-2, H-3 $_{\beta}$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 98.41 (C-1); 67.40 (C-4); 33.20 (C-2); 23.37 (C-3).

Synthese von Methyl-(E)-6-hydroxyhex-2-enoat (**476**)



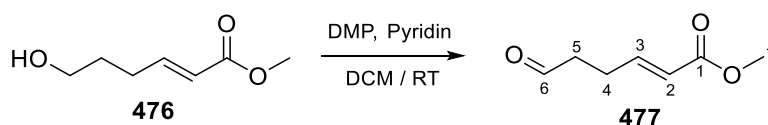
261 mg des Phosphor Reagenz' **474** (0.78 mmol, 1.0 eq.) werden in 5 mL abs. THF gelöst und 68.5 mg des Halbacetals **487** (0.78 mmol, 1.0 eq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird zum Rückfluss erhitzt und 3.5 h gerührt. Anschließend wird das THF am Rotationsverdampfer entfernt, wodurch ein weiß-gelber Feststoff zurückbleibt. Dieser wird säulenchromatographisch (Pentan:Et₂O 1:1 → 0:1) gereinigt und es werden 66.7 mg (0.46 mmol, 59 %) Produkt **476** als leicht gelbliche Flüssigkeit erhalten.

R_f-Wert: 0.09 (Pentan:Et₂O 1:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 6.98 (dt, *J* = 15.7 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-3); 5.85 (dt, *J* = 15.7 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-2); 3.72 (s, 3H, H-7); 3.67 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-6); 2.31 (ddt, *J* = 7.0 Hz, *J* = 6.7 Hz, *J* = 1.5 Hz, 2H, H-4); 1.73 (tt, *J* = 6.7 Hz, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-5); 1.45 (bs, 1H, OH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 167.01 (C-1); 148.78 (C-3); 121.29 (C-2); 61.91 (C-6); 51.41 (C-7); 30.89 (C-5); 28.51 (C-4).

Synthese von Methyl-(E)-6-oxohex-2-enoat (**477**)



Gemäß **AAV2** werden 58 mg* Methyl-(E)-6-hydroxyhex-2-enoat (0.4 mmol, 1.0 eq.) (**476**) in 3 mL abs. DCM gelöst und mit 203 mg DMP (0.48 mmol, 1.2 eq.) sowie 32 µL Pyridin (0.48 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Et₂O 1:1) werden 24.2 mg (0.16 mmol, 33 %) Aldehyd **477** als gelbe Flüssigkeit erhalten.

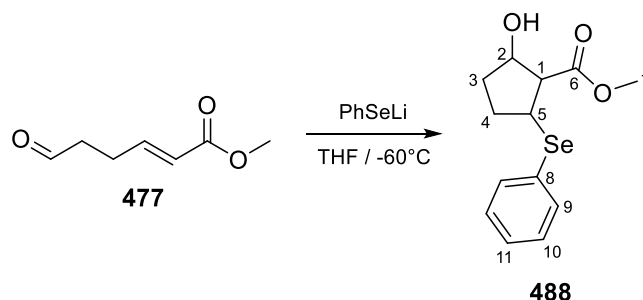
* Bei der Zugabe von Alkohol **476** wurde vergessen das Ventil des Schlauches für den Reaktionskolben von Vakuum auf Stickstoff zu drehen, sodass es vor Reaktionsbeginn schon zu Ausbeutenverlusten kam.

R_f-Wert: 0.10 (Pentan:Et₂O 1:1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 9.80 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H, H-6); 6.95 (dt, $J = 15.7$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-3); 5.86 (dt, $J = 15.7$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-2); 3.73 (s, 3H, H-7); 2.64 (dt, $J = 7.1$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 2H, H-5); 2.54 (ddt, $J = 7.1$ Hz, $J = 6.7$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 2H, H-4).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 199.87 (C-6); 167.03 (C-1); 148.71 (C-3); 121.36 (C-2); 51.45 (C-7); 40.44 (C-5); 28.51 (C-4).

Synthese von Methyl-2-hydroxy-5-(phenylselenyl)cyclopentan-1-carboxylat (**488**)



Nach **AAV1** werden 59.3 mg $(\text{PhSe})_2$ (0.19 mmol, 1.2 eq.) in 1 mL abs. THF gelöst und mit 75 μL $n\text{BuLi}$ (0.19 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung aus 23.8 mg (0.16 mmol, 1.0 eq.) Methyl-(E)-6-oxohex-2-enoat (**477**) in 1 mL abs. THF gegeben. Es werden 16 mg (0.05 mmol, 31 %) Methyl-2-hydroxy-5-(phenylselenyl)cyclopentan-1-carboxylat (**488**) als gelbe Flüssigkeit erhalten.

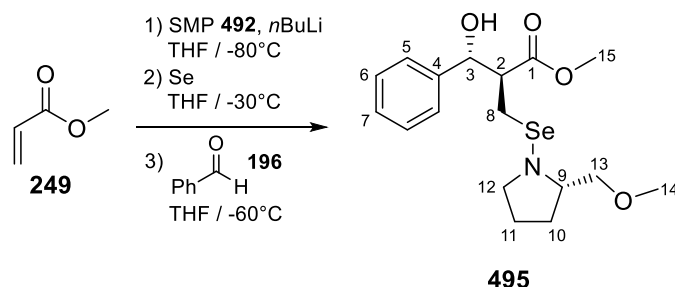
R_f -Wert: 0.11 (PE:Et₂O 1:1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 7.55-7.58 (m, 2H, H-9); 7.27-7.30 (m, 3H, H-10, H-11); 4.44 (m, 1H, H-2); 4.00 (dd, $J = 16.3$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-5); 3.63 (s, 3H, H-7); 2.85 (dd, $J = 9.5$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-1); 2.74 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, OH); 2.38-2.48 (m, 1H, H-4 α); 1.86-1.94 (m, 1H, H-3 α); 1.72-1.81 (m, 2H, H-3 β , H-4 β).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 173.43 (C-6); 135.08 (C-9); 128.98 (C-10); 128.48 (C-8); 127.82 (C-11); 74.23 (C-2); 56.99 (C-1); 52.01 (C-7); 40.44 (C-5); 34.01 (C-3); 31.42 (C-4).

HRMS	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Se} [\text{M}+\text{Na}]^+$	323.0157	323.0153

6.3.8 Stereoselektive Baylis-Hillman-Reaktion

Synthese von Methyl-3-hydroxy-2-(((2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)selenyl)-methyl)-3-phenylpropanoat (**495**)

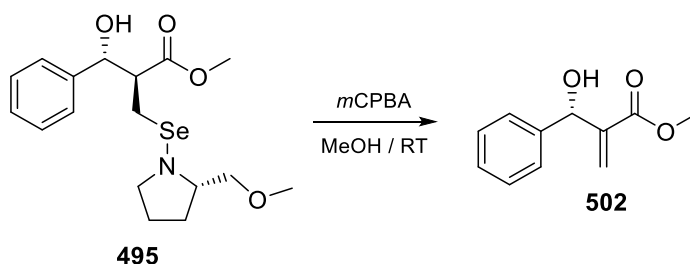
281 mg SMP **492** (2.4 mmol, 1.2 eq.) werden in 7 mL abs. THF vorgelegt und auf -80 °C gekühlt. 960 µL *n*BuLi (2.4 mmol, 1.2 eq.) werden langsam zur Reaktionslösung zugetropft, wodurch sich die Lösung leicht gelb färbt. Es werden 1-1.5 h bei -80 °C gerührt und auf -30 °C erwärmen gelassen. Danach werden 195 mg schwarzes Selenpulver (2.4 mmol, 1.2 eq.) zugegeben wodurch sich die Reaktionsmischung orange färbt. Es wird noch 1 h bei -30 °C gerührt, ehe die Reaktionslösung auf -60 °C gekühlt wird. Anschließend wird eine Lösung aus 182 µL Acrylsäuremethylester (**249**) (2.0 mmol, 1.0 eq.) mit 304 µL Benzaldehyd (**196**) (3.0 mmol, 1.5 eq.) in 7 mL abs. THF zur Reaktionslösung getropft wodurch sich die Lösung dunkelrot färbt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht (ca. 18 h) bei -60 °C gerührt und durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit Et₂O extrahiert. Alle organischen Phasen werden vereint, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Pentan:Et₂O 10:1 → 5:1 → 3:1 → 1:1 → 0:1) gereinigt. Es werden 116 mg (0.3 mmol, 15 %) Produkt **495** als gelbe Flüssigkeit erhalten.

R_f-Wert: 0.02 (PE:Et₂O 3:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.27-7.40 (m, 5H, H-5, H-6, H-7); 4.98 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-3); 3.62-3.70 (m, 2H, H-13); 3.50-3.55 (m, 1H, H-9); 3.41-3.48 (m, 2H, H-12); 3.40 (s, 3H, H-14); 3.37 (s, 3H, H-15); 2.80-2.94 (m, 3H, H-2, H-8_α, OH); 2.29-2.34 (m, 1H, H-8_β); 1.92-1.99 (m, 1H, H-10_α); 1.79-1.85 (m, 2H, H-10_β, H-11_α); 1.59-1.66 (m, 1H, H-11_β).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 171.91 (C-1); 141.96 (C-4); 128.13 (C-6); 127.77 (C-7); 126.49 (C-5); 78.39 (C-3); 75.73 (C-13); 63.97 (C-9); 59.14 (C-14); 58.12 (C-12); 54.73 (C-2); 51.90 (C-15); 30.27 (C-10); 28.00 (C-11); 23.16 (C-8).

HRMS	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₂₄ O ₂ Se [M+H] ⁺	341.1014	341.1005

Synthese von Methyl-2-(hydroxy(phenyl)methyl)acrylat (502)

77 mg Selenid **495** (0.2 mmol, 1.0 eq.) werden in 2 mL abs. Methanol gelöst und mit 245 mg *m*CPBA (1.0 mmol, 5.0 eq. Reinheit: 70-75 %) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von ges. Na₂S₂O₃-Lösung sowie ges. NaHCO₃-Lösung wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Pentan:Et₂O 3:1) gereinigt. Es werden 10.5 mg (0.05 mmol, 25 %) Produkt **502** als gelbe Flüssigkeit erhalten.

R_f-Wert: 0.35 (PE:Et₂O 1:1)

7 Literaturverzeichnis

- [120] D. Basavaiah, R. T. Naganaboina, *New J. Chem.* **2018**, *42*, 14036–14066.
- [121] S. Bhowmik, S. Batra, *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 3078–3119.
- [122] S. Naganuma, K. Sakai, K. Hasumi, A. Endo, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1216–1221.
- [123] X. Franck, B. Figadère, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1449–1451.
- [124] C. R. Mateus, F. Coelho, *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 386–396.
- [125] J. N. Park, S. Y. Ko, H. Y. Koh, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5553–5556.
- [126] D. Basavaiah, P. D. Rao, R. S. Hyma, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001–8062.
- [127] B. M. Trost, *Science* **1983**, *219*, 245–250.
- [128] B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477.
- [129] K. Morita, Z. Suzuki, H. Hirose, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815.
- [130] A. B. Baylis, M. E. D. Hillman, *German Patent 2155113* **1972**.
- [131] S. E. Drewes, N. D. Emslie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 2079–2083.
- [132] H. M. R. Hoffmann, J. Rabe, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 795–796.
- [133] S. E. Drewes, G. H. P. Roos, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4653–4670.
- [134] D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811–891.
- [135] D. Basavaiah, K. V. Rao, R. J. Reddy, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1581–1588.
- [136] D. Basavaiah, B. S. Reddy, S. S. Badsara, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447–5674.
- [137] D. Basavaiah, G. Veeraraghavaiah, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 68–78.
- [138] E. Ciganek, *Org. React.* **1997**, *51*, 201–350.
- [139] J. S. Hill, N. S. Isaacs, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5007–5010.
- [140] G. Masson, C. Housseman, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4614–4628.
- [141] J. S. Hill, N. S. Isaacs, *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 285–288.
- [142] P. T. Kaye, M. L. Bode, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5611–5614.
- [143] S. Gowrisankar, H. S. Lee, S. H. Kim, K. Y. Lee, J. N. Kim, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8769–8780.
- [144] C. G. Lima-Junior, M. L. A. A. Vasconcellos, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3954–3971.
- [145] S. Takizawa, K. Matsui, H. Sasai, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2007**, *65*, 1089–1098.
- [146] K. E. Price, S. J. Broadwater, H. M. Jung, D. T. McQuade, *Org. Lett.* **2005**, *7*,

- 147–150.
- [147] V. K. Aggarwal, S. Y. Fulford, G. C. Lloyd-Jones, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1706–1708.
- [148] R. Robiette, V. K. Aggarwal, J. N. Harvey, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15513–15525.
- [149] F. Roth, P. Gygax, G. Frater, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1045–1048.
- [150] S. E. Drewes, O. L. Njamela, N. D. Emslie, N. Ramesar, J. S. Field, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2807–2815.
- [151] D. Basavaiah, G. C. Reddy, *Arkivoc* **2016**, *2*, 172–205.
- [152] M. M. Rauhut, H. Currier, *US Patent 3074999* **1963**, 2–3.
- [153] K. C. Bharadwaj, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 75923–75946.
- [154] G. P. Black, F. Dinon, S. Fratucello, P. J. Murphy, M. Nielsen, H. L. Williams, N. D. A. Walshe, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8561–8564.
- [155] K. Y. Lee, S. Gowrisankar, J. N. Kim, *Bull. Korean. Chem. Soc.* **2005**, *26*, 1481–1490.
- [156] J. M. Brown, I. Cutting, P. L. Evans, P. J. Maddox, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3307–3310.
- [157] P. Krishna, G. Sharma, *Mini Rev. Org. Chem* **2006**, *3*, 137–153.
- [158] B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Commun.* **1999**, 1913–1914.
- [159] B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1612–1620.
- [160] W. E. I. Yin, S. H. I. Min, *Chin. Sci. Bull.* **2010**, *55*, 1699–1711.
- [161] Y. I. N. Wei, M. I. N. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1005–1018.
- [162] A. Nakano, S. Kawahara, S. Akamatsu, K. Morokuma, M. Nakatani, Y. Iwabuchi, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 381–389.
- [163] S. Hatakeyama, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2006**, *64*, 1132–1138.
- [164] N. T. McDougal, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12094–12095.
- [165] F. Lamaty, V. Declerck, J. Martinez, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1–48.
- [166] P. Perlmutter, C. C. Teo, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5951–5952.
- [167] M. Shi, Y.-M. Xu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4689–4692.
- [168] M. Shi, L.-H. Chen, *Chem. Commun.* **2003**, *3*, 1310–1311.
- [169] G.-N. Ma, J.-J. Jiang, M. Shi, Y. Wei, *Chem. Commun.* **2009**, 5496–5514.
- [170] V. Carrasco-Sanchez, M. J. Simirgiotis, L. S. Santos, *Molecules* **2009**, *14*, 3989–4021.

- [171] D. Basavaiah, B. C. Sahu, *Chimia* **2013**, *67*, 8–16.
- [172] A. G. M. Barrett, A. Kamimura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1755–1756.
- [173] A. Kamimura, H. Mitsudera, S. Asano, A. Kakehi, M. Noguchi, *Chem. Commun.* **1998**, 1095–1096.
- [174] T. Kataoka, T. Iwama, S. I. Tsujiyama, T. Iwamura, S. I. Watanabe, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11813–11824.
- [175] T. Kataoka, T. Iwama, S. Tsujiyama, *Chem. Commun.* **1998**, 197–198.
- [176] T. Iwama, H. Kinoshita, T. Kataoka, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3741–3744.
- [177] K. B. Sharpless, R. F. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2697–2699.
- [178] J. Jauch, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2874–2875.
- [179] J. Jauch, *Synlett* **1999**, 1325–1327.
- [180] J. Jauch, *Synlett* **2001**, 87–89.
- [181] U. Reiser, J. Jauch, *Synlett* **2001**, 90–92.
- [182] J. Jauch, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 473–476.
- [183] B. L. Feringa, J. C. de Jong, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1992**, *101*, 627–640.
- [184] H. J. Reich, R. R. Dykstra, *Organometallics* **1994**, *13*, 4578–4585.
- [185] S. V. Ley, Ian A. O’Neil, C. M. R. Low, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5363–5368.
- [186] J. Jauch, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 609–611.
- [187] D. M. Souza, L. L. Machado, A. H. L. Machado, *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1811–1813.
- [188] B. Srinivas, V. P. Kumar, R. Sridhar, V. P. Reddy, Y. V. D. Nageswar, K. R. Rao, *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 1080–1084.
- [189] P. V. Ramachandran, M. V. R. Reddy, M. T. Rudd, *Chem. Commun.* **1999**, 1979–1980.
- [190] M. Muraki, K. Inomata, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 3200–3204.
- [191] B. A. Sousa, A. F. Keppler, R. A. Gariani, J. V. Comasseto, A. A. Dos Santos, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10406–10413.
- [192] A. Kamimura, H. Mitsudera, S. Asano, S. Kidera, A. Kakehi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6353–6360.
- [193] K.-S. Yang, W.-D. Lee, J.-F. Pan, K. Chen, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 915–919.
- [194] V. K. Aggarwal, A. Mereu, *Chem. Commun.* **1999**, 2311–2312.
- [195] S. Uemura, S. Fukuzawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 471–480.

- [196] G. Ribaldo, M. Bellanda, I. Menegazzo, L. P. Wolters, M. Bortoli, G. Ferrer-Sueta, G. Zagotto, L. Orian, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 2405–2422.
- [197] S. Frey, *Dissertation, Universität des Saarlandes* **2021**.
- [198] S. Luo, X. Mi, H. Xu, P. G. Wang, J. P. Cheng, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8413–8422.
- [199] A. Bugarin, B. T. Connell, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4638–4641.
- [200] A. Porzelle, C. M. Williams, B. D. Schwartz, I. R. Gentle, *Synlett* **2005**, 2923–2926.
- [201] M. A. Armitage, D. C. Lathbury, M. B. Mitchell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1994**, 1551–1552.
- [202] T. Shono, Y. Matsumura, S. Kashimura, K. Hatanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4752–4753.
- [203] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556–557.
- [204] A. B. Smith, R. M. Scarborough, *Tetrahedron Letters* **1978**, *19*, 1649–1652.
- [205] D. Liotta, R. Monahan, *Science* **1986**, *231*, 356–361.
- [206] M. Ando, T. Wada, K. Isogai, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6235–6238.
- [207] E. Fischer, A. Speier, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, *28*, 3252–3258.
- [208] H.-L. Song, K. Yuan, X.-Y. Wu, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1012–1014.
- [209] E. J. Kang, E. J. Cho, M. K. Ji, Y. E. Lee, D. M. Shin, S. Y. Choi, Y. K. Chung, J.-S. Kim, H.-J. Kim, S.-G. Lee, M. S. Lah, E. Lee, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6321–6329.
- [210] J. Emsermann, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3362–3372.
- [211] M. Pérez-Venegas, G. Reyes-Rangel, A. Neri, J. Escalante, E. Juaristi, *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 1728–1734.
- [212] W. Wu, S. Xu, Y. Zhang, X. Wang, R. Li, F. Sun, C. Yu, T. Li, D. Wei, C. Yao, *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 1593–1599.
- [213] G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, *9*, 1318–1330.
- [214] M. E. Krafft, J. A. Wright, *Chem. Commun.* **2006**, 2977–2979.
- [215] A. R. Bressette, L. C. Glover IV, *Synlett* **2004**, 738–740.
- [216] A. Kiefer, U. Kazmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 88–102.
- [217] B. E. Stephens, F. Liu, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 254–263.
- [218] T. Wirth, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1–28.
- [219] T. Nothegger, F. Sladky, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1994**, *86*, 269–272.

- [220] D. Enders, P. Fey, H. Kipphardt, *Org. Prep. Proced. Int.* **1985**, 17, 1–9.
- [221] D. Enders, H. Wahl, W. Bettray, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 527–529.
- [222] J. Franzén, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18296–18304.
- [223] M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 2001–2011.