

Asymmetrische Synthese biologisch aktiver Moleküle im Eintopfverfahren unter Verwendung der Carben-Katalyse

Von der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften der RWTH
Aachen University zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der
Naturwissenschaften genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Diplom-Chemiker

André Grossmann

aus Tschutowo (Ukraine)

Berichter: Universitätsprofessor Dr. Dieter Enders
 Universitätsprofessor Dr. Carsten Bolm

Tag der mündlichen Prüfung: 12.04.2013

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. D. Enders am Institut für Organische Chemie der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen in der Zeit von September 2009 bis Januar 2013 angefertigt.

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht:

„*N*-Heterocyclic Carbene Catalysed Asymmetric Cross-Benzoin Reactions of Heteroaromatic Aldehydes with Trifluoromethyl Ketones“

D. Enders, A. Grossmann, J. Fronert, G. Raabe, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 6282-6284.

„Dual Secondary Amine/*N*-Heterocyclic Carbene Catalysis in the Asymmetric Michael/Cross-Benzoin Cascade Reaction of β -Oxo Sulfones with Enals“

D. Enders, A. Grossmann, H. Huang, G. Raabe, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4298-4301.

„*N*-Heterocyclic Carbene Catalyzed Domino Reactions“

A. Grossmann, D. Enders, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 320-332; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 314-325.

„Enantioselective Synthesis of α -Alkylidene- γ -butyrolactones: Intramolecular Rauhut–Currier Reaction Promoted by Acid/Base Organocatalysts“

S. Takizawa, T. M.-N. Nguyen, A. Grossmann, D. Enders, H. Sasai, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 5519-5522; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5423-5426.

„Organocatalytic One-Pot Asymmetric Synthesis of 4*H*,5*H*-Pyrano[2,3-*c*]pyrazoles“

D. Enders, A. Grossmann, B. Gieraths, M. Düzdemir, C. Merken, *Org. Lett.* **2012**, 14, 4254-4257.

„*N*-Heterocyclic Carbene Catalyzed Synthesis of Oxime Esters“

D. Enders, A. Grossmann, D. Van Craen, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 138-141.

„Facile Synthesis of α -Methylidene- γ -butyrolactones: Intramolecular Rauhut–Currier Reaction Promoted by Chiral Acid-Base Organocatalysts“

S. Takizawa, T. M.-N. Nguyen, A. Grossmann, M. Suzuki, D. Enders, H. Sasai, *Tetrahedron* **2013**, 69, 1202-1209.

Herrn Prof. Dr. D. Enders danke ich herzlich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die Freiheit der Wahl des Forschungsthemas, die lebhaften Diskussionen und die Bereitstellung sehr guter Arbeitsbedingungen.

Herrn Prof. Dr. C. Bolm danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

***„Wenn es gelingt, in dem dunkeln Gebiete
der organischen Natur auf einen lichten
Punkt zu treffen, der uns wie einer der
Eingänge erscheint, durch die wir
vielleicht auf die wahren Wege zur
Erforschung und Erkennung dieses
Gebietes gelangen können, so hat man
immer Ursache sich Glück zu wünschen,
selbst wenn man sich der
Unerschöpflichkeit des vorgesetzten
Gegenständen bewusst ist.“***

1832 Friedrich Wöhler und Justus von
Liebig^[1]

Meinen Eltern, Brüdern und Claudia

Inhaltverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Organokatalyse	1
1.1.1 Allgemeine Organokatalyse	1
1.1.2 Zur Geschichte der Organokatalyse	2
1.1.3 Klassifizierung organokatalytischer Transformationen	5
1.1.4 Organokatalytische Eintopfreaktionen	6
1.2 NHC-Katalyse	7
1.2.1 Wo kommen Carbene her?	7
1.2.2 Bekannte Carben-Klassen	9
1.2.3 Welche Eigenschaften machen N-heterocyclische Carbene zu Katalysatoren	10
1.2.4 Umpolung der Reaktivität	12
1.2.5 a^1 - d^1 -Umpolung	12
1.2.6 a^3 - d^3 -Umpolung	16
1.3 Allgemeine Aufgabenstellung	19
1.3.1 Projekte an der RWTH Aachen	19
1.3.2 Projekt an der Universität Osaka	20
2 Hauptteil	21
2.1 Asymmetrische Synthese von 3,3,3-Trifluoro-2-hydroxy-propanonen durch die NHC-katalysierte gekreuzte Benzoin-Reaktion	21
2.1.1 Gekreuzte intermolekulare Benzoin-Reaktionen in der Literatur	21
2.1.2 Katalysator Screening	31
2.1.3 Weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen	34
2.1.4 Substratbreite	35
2.1.5 Mechanismus	37
2.1.6 Übergangszustand	38
2.1.7 Anwendung der gekreuzten Benzoin-Reaktion in einem Dominoprozess	39

2.1.8 Zusammenfassung des Projektes.....	41
2.2 Asymmetrische Synthese von hochsubstituierten Cyclopentanonen durch die duale sekundärer Amin/NHC-Katalyse.....	42
2.2.1 Literaturbeispiele der dualen Amin/NHC-Katalyse	42
2.2.2 Katalysator Screening	45
2.2.3 Optimierung der Reaktionsbedingungen.....	47
2.2.4 Substratbreite.....	49
2.2.5 Reaktionsverlauf.....	51
2.2.6 Mechanismus.....	54
2.2.7 Derivatisierung und Eliminierung der Sulfongruppe	55
2.2.8 Zusammenfassung des Projektes.....	56
2.3 Asymmetrische Synthese von Pyrano[2,3- <i>c</i>]pyrazolen durch die Michael/Wittig/oxa-Michael Reaktionssequenz	57
2.3.1 Pyrano[2,3- <i>c</i>]pyrazole - eine unerwartete Wendung der Michael- <i>aza</i> -Benzoin-Reaktion	57
2.3.2 Literaturbeispiele der asymmetrischen Michael-Addition mit Pyrazolonen.....	58
2.3.3 Optimierung der Michael-Acetalisierung-Kaskade	60
2.3.4 Optimierung der Wittig-oxa-Michael-Kaskade.....	64
2.3.5 Substratbreite.....	65
2.3.6 Mechanismus.....	69
2.3.7 Zusammenfassung des Projektes.....	70
2.4 Synthese von Oximestern durch die NHC katalysierte Redoxveresterung	72
2.4.1 Intermezzo über Oximester	72
2.4.2 Redoxveresterung in der Literatur.....	73
2.4.3 Optimierung der Reaktionsbedingungen.....	76
2.4.5 Substratbreite.....	79
2.4.6 Mechanismus.....	80
2.4.7 Zusammenfassung des Projektes.....	81

2.5 Asymmetrische Synthese von α -Methylen- γ -butyrolactonen durch die Phosphin-katalysierte Rauhut-Currier Reaktion	83
2.5.1 Asymmetrische Rauhut-Currier-Reaktion in der Literatur	83
2.5.2 Synthese von α -Methylen- γ -butyrolactonen über RC-Reaktion.....	87
2.5.3 Synthese der Cyclohexa-2,5-dienone	91
2.5.4 Reoptimierung der Reaktionsbedingungen und Substratbreite	94
2.5.5 Kinetische Untersuchungen des Phenol-Effektes.....	97
2.5.6 Mechanismus.....	103
2.5.7 Zusammenfassung des Projektes	105
3 Allgemeine Zusammenfassung und Ausblick.....	106
4 Experimenteller Teil.....	109
4.1 Anmerkungen zur präparativen Arbeit	109
4.2 Anmerkungen zu den analytischen Methoden.....	111
4.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	113
AAV1 Synthese von Triazoliumtetrafluorboraten	113
AAV2 Asymmetrische Synthese von 3,3,3-Trifluoro-2-hydroxypropanonen 85 via intermolekularer gekreuzter Benzoin-Addition	114
AAV3 Darstellung von Phenylsulfonylketonen 90.....	114
AAV4 Asymmetrische Synthese von polysubstituierten Cyclopentanonen 91 via sekundärer Amin/NHC-katalysierten Michael-Benzoin-Reaktionssequenz.....	115
AAV5 Asymmetrische Synthese von Tetrahydropyrano[2,3-c]pyrazolen 95 via Michael-Wittig-oxa-Michael-Sequenz	115
AAV6 Darstellung der Oxime 81.....	116
AAV7 Synthese von Oximestern 82 via NHC-katalysierten Redoxveresterung.....	116
AAV8 Darstellung der Cyclohexadienone 96.....	117
AAV9 Asymmetrische Synthese von α -Methylen- γ -butyrolactonen 97 via Rauhut-Currier-Reaktion.....	118
4.4 Analytischen Daten synthetisierter Verbindungen	118
4.4.1 Analytische Daten von Triazoliumtetrafluorboraten.....	118

4.4.2 Analytische Daten von 3,3,3-Trifluoro-2-hydroxypropanonen 85	123
4.4.3 Analytische Daten von Phenylsulfonylketonen 90	142
4.4.4 Analytische Daten von Cyclopentanonen 91	154
4.4.5 Analytische Daten von Tetrahydropyrano[2,3-c]pyrazolen 95.....	173
4.4.6 Analytische Daten von Oximen 81	199
4.4.7 Analytische Daten von Oximestern 82.....	212
4.4.8 Analytische Daten von Cyclohexadienonen 96.....	237
4.4.9 Analytische Daten von α -Methylen- γ -butyrolactonen 97 sowie RC-Intermediaten 270a und 272a	243
4.4.10 Sonstige Verbindungen	257
5 Anhang	260
5.1 Danksagung	260
5.2 Abkürzungsverzeichnis	262
5.3 Curriculum Vitae	263
Forschungsaufenthalt, Arbeitsgruppe von Prof. Dr. K. McKendrick	263
6 Literaturverzeichnis.....	264

1 Einleitung

1.1 Organokatalyse

1.1.1 Allgemeine Organokatalyse

In nur wenigen Jahren seit dem Millennium entwickelte sich die Organokatalyse zu einem beliebten Gegenstand der Forschung. Mit über tausend Publikationen jährlich hat sie mittlerweile einen ähnlich wichtigen Stellenwert wie die Metall-^[2] und die Biokatalyse^[3] erreicht (Abb. 1, links). Im direkten Vergleich zwischen den drei Gebieten wurde in den Jahren 2011-2012 in ungefähr jeder 12ten Publikation Organokatalyse thematisiert (Abb. 1, rechts). Heutzutage wird sie als komplementär zu diesen beiden Gebieten angesehen.^[4]

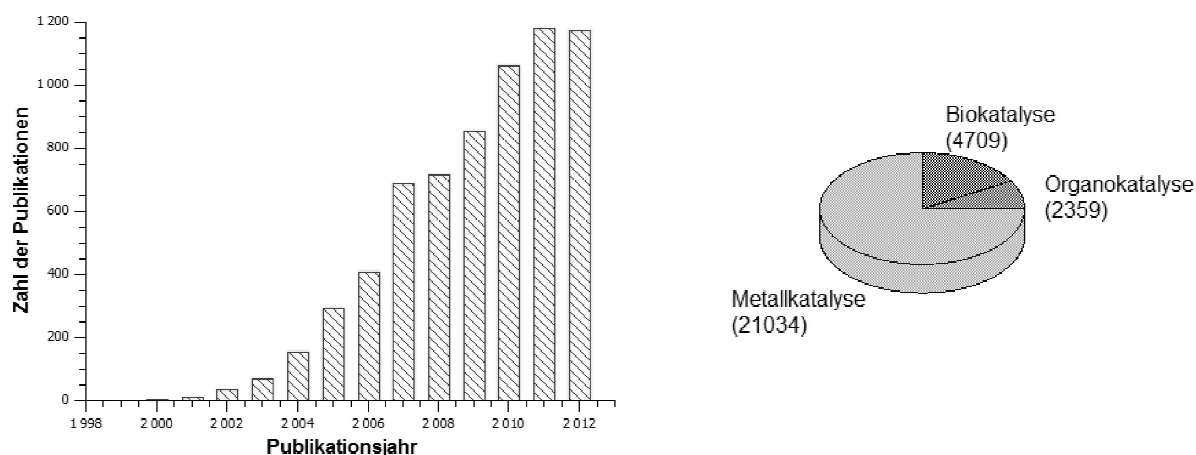


Abb. 1 Links: Histogramm der Publikationen zum Thema Organokatalyse. Rechts: Vergleich der Anzahl von wissenschaftlichen Veröffentlichungen zum Thema Metall-, Bio- und Organokatalyse für den Zeitraum 2011-2012 (Oktober). Werte ermittelt mit SciFinder Scholar, wobei die Suche nach dem Konzept des jeweiligen Begriffes durchgeführt wurde; stand Oktober 2012.

Die Definition dieser Begriffe verläuft dabei über die in dem Katalysezyklus aktive Spezies. Dabei wird von Organokatalyse gesprochen, wenn der Katalysezyklus ganz ohne Beteiligung metallhaltiger Verbindungen formuliert werden kann. Letztere dürfen somit lediglich als passive Zuschauer im Reaktionsgemisch vorkommen. Weiterhin wird diese Art der Katalyse eingegrenzt, indem nur „kleine“ organische Moleküle verwendet werden. Obwohl die Bezeichnung „klein“ in diesem Zusammenhang nicht genau definiert ist, werden zumeist organische Verbindungen bis ca. 1000 atomare Masseneinheiten damit assoziiert, wobei eine nur schwache Abgrenzung von den üblicherweise mehreren tausend Dalton schweren Enzymen vorliegt.

Als Grundlage zur Synthese von Organokatalysatoren dienen meistens Verbindungen aus dem *Chiral Pool*, wie z.B. Aminosäuren und Cinchona Alkaloide. Da viele dieser Verbindungen zurzeit im großindustriellen Maßstab enantiomerenrein hergestellt oder isoliert werden, sind sie relativ preiswert. Zusammen mit der besseren Verträglichkeit und Löslichkeit der Organokatalysatoren in organischen Lösungsmitteln sowie der damit oft verbundenen großen Substratbreite stellt das Vorhandensein beider Enantiomere des Katalysators den größten Vorteil gegenüber der Biokatalyse dar. Auch im Vergleich mit der Metallkatalyse weist die Organokatalyse einige signifikante Vorteile auf. So reagieren die meisten Organokatalysatoren nicht oder nur sehr langsam mit Wasser, Alkohol-Funktionalitäten und Sauerstoff. Diese Widerstandsfähigkeit ermöglicht somit auf die Zeit- und Kosten-intensive Schutzgas- und Schutzgruppen-Chemie zu verzichten, die beim Arbeiten mit Metallkomplexen üblich ist. Letztendlich sorgt die „metallfreie“ Organokatalyse per Definition schon für zumindest theoretisches Interesse bei der Pharma- und der Nahrungsmittelindustrie, wo strikte Grenzwerte für Schwermetalle gelten.

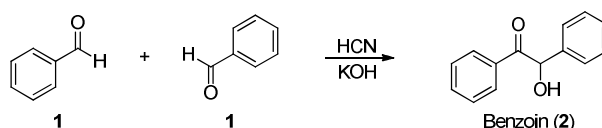
Die wenigen Nachteile dieser Klasse von Katalysatoren finden sich dagegen meistens in der hohen Katalysatorbeladung und der langen Reaktionsdauer wieder. So sind Katalysatorbeladungen von 10 mol% bei einer Reaktionsdauer von 24 Stunden, was einer Wechselzahl (*Turnover Frequency*, Abk. TOF) von 10^{-5} s^{-1} entspricht, zumindest in der asymmetrischen Organokatalyse noch recht üblich. Für einen erfolgreichen industriellen Prozess werden aber meistens TOF von 10^{-2} - 10^2 s^{-1} vorausgesetzt.^[5] Den Blick auf die nicht asymmetrische Organokatalyse gerichtet, kann allerdings festgestellt werden, dass auch diese Nachteile mit der Zeit überwunden werden könnten. So weisen manche Thioharnstoff-Katalysatoren heute schon TOFs von bis zu 1.5 s^{-1} auf.^[6]

1.1.2 Zur Geschichte der Organokatalyse

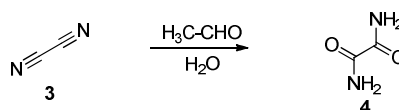
Historisch betrachtet, ist die Organokatalyse bereits seit über 190 Jahren bekannt. Die beiden ersten Berichte gehen dabei auf den deutschen Chemiker Justus von Liebig zurück. Im Jahr 1832 beschrieben Friedrich Wöhler und Justus von Liebig die Umsetzung zweier Moleküle Benzaldehyds in der Gegenwart von Cyanid-Salzen zu Benzoin (2) und damit eine Reaktion, die heute als Benzoinaddition bezeichnet wird (Schema 1).^[1] Nur knapp 30 Jahre später fand Liebig die Synthese des Oxamids (4) aus Dicyan und Wasser unter Verwendung von Acetaldehyd.^[7] Obwohl Liebig zu seiner Zeit diese Reaktionen nicht explizit als katalytisch bezeichnete, gilt es heute als nachgewiesen, dass die Benzoinaddition von Cyanid-Salzen und die Umsetzung von Dicyan und Wasser von Acetaldehyd katalysiert werden können. In dem

folgenden Jahrhundert wurden viele Methoden entwickelt, welche zur Organokatalyse gezählt werden können. So gehören solch prominente Beispiele wie die Piperidin katalysierte Knoevenagel-Reaktion,^[8] die 4-DMAP-katalysierten Veresterungen^[9] und die DABCO-katalysierte Morita-Baylis-Hillman-Reaktion^[10] klassischerweise zu den Grundlagen der organischen Chemievorlesungen im Studium und finden vielerlei Verwendung in der organischen Synthese.

1832 Wöhler und Liebig



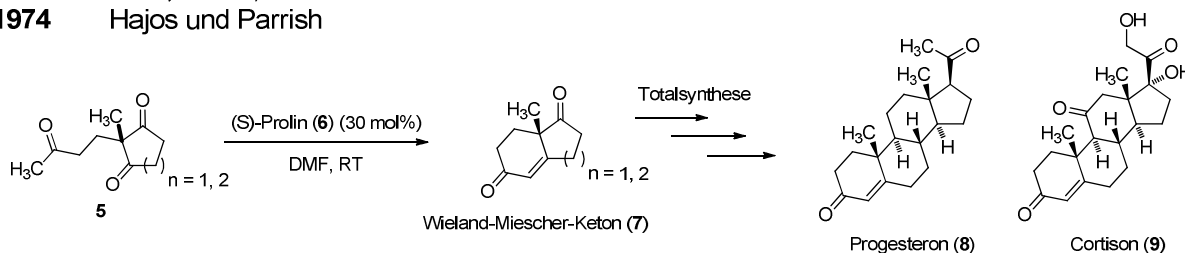
1860 Liebig



Schema 1 Erste bekannte organokatalytische Reaktionen.

1971 Eder, Sauer, Wiechert

1974 Hajos und Parrish

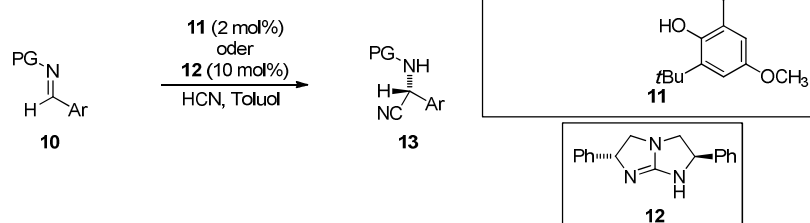


Schema 2 Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert Reaktion.

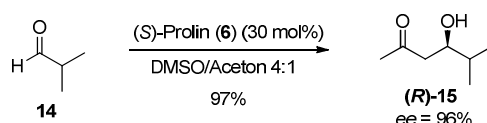
Im Gegensatz zur nicht enantioselektiven Organokatalyse wurde der asymmetrischen bis vor wenigen Jahren kaum Aufmerksamkeit entgegengebracht. Trotz einigen sehr frühen Berichten von Dakin,^[11] Fiske und Bredig,^[12] Prelog und Wilhelm,^[13] Pracejus,^[14] und sogar der (S)-Prolin katalysierten, asymmetrischen Synthese des *Wieland-Miescher* Ketons (7) aus dem prochiralen Triketon 5, welche Wiechert *et al.*^[15] und etwas später Hajos und Parrish in den 70er Jahren publizierten,^[16] wurde die asymmetrische Organokatalyse bis zum Ende des 20sten Jahrhunderts kaum mehr als „Laborkuriosität“ betrachtet.^[17] In den nachfolgenden 30 Jahren wurden z.B. weder der Mechanismus noch die Substratbreite der Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion genauer erforscht. Dabei half auch nicht, dass die asymmetrische Synthese des *Wieland-Miescher* Ketons auf hohes Interesse in der Industrie stieß, wo es als wichtige Zwischenstufe in der Totalsynthesen von Steroidderivaten diente, die in den 60er und 70er Jahren aufgrund der weiten Verbreitung der Kontrazeptiva auf Progesteron-Basis (8)

und der „Wunderdroge“ Cortison (**9**) ein wichtiger Gegenstand der Forschung waren (Schema 2).^[18]

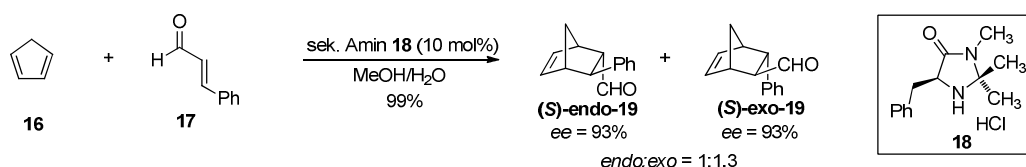
1998 Sigman und Jacobsen
1999 Corey und Grogan



2000 List *et al.*



2000 MacMillan *et al.*

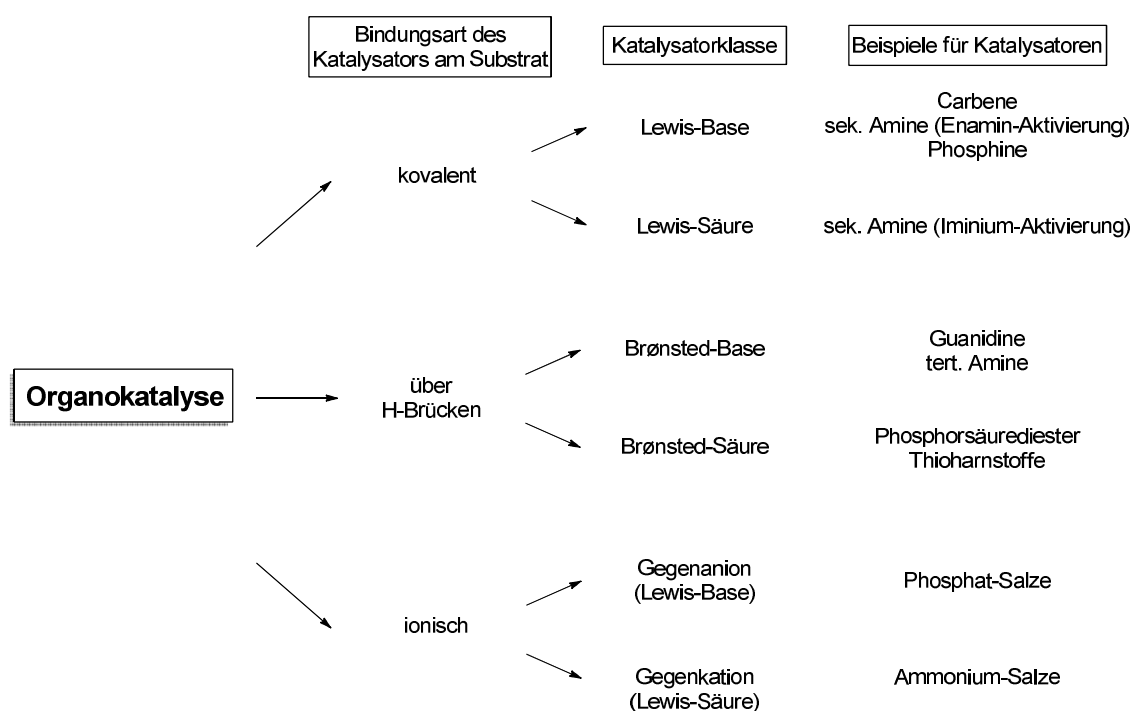


Schema 3 Asymmetrische, organokatalytische Reaktionen von Sigman und Jacobsen, Corey und Grogan, List *et al.* und MacMillan *et al.* Dargestellt ist jeweils das Beispiel mit der höchsten asymmetrischen Induktion.

Ein Umdenken gab es dagegen um das Millennium. Zuerst berichteten unabhängig voneinander sowohl Sigman und Jacobsen als auch Corey und Grogan die asymmetrische organokatalytische Strecker Reaktion, wobei sehr gute *ees* bis zu 91% bzw. 88% mit einem chiralen Thioharnstoff- **11** bzw. Guanidin-Katalysator **12** beobachtet wurden.^[19] Kurz darauf bereicherten List *et al.*^[20] in Anlehnung an die Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion die organische Chemie um eine asymmetrische Aldolreaktion, während zeitgleich MacMillan *et al.* die erste asymmetrische, organokatalytische Diels-Alder-Reaktion demonstrierte (Schema 3).^[21] Unter Verwendung von (S)-Prolin bzw. des von (S)-Phenylalanin abgeleiteten sekundären Amins **18** wurden in beiden Fällen sehr gute *ees* mit bis zu 96% bzw. 93% und exzellenten Ausbeuten bis zu 97% bzw. 99% des Ketols **15** bzw. des Diels-Alder-Produktes **19** erreicht. Das Bemerkenswerte an diesen Pionierarbeiten war, dass damit die asymmetrischen, organokatalytischen Reaktionen sowohl in Ausbeuten als auch Enantioselektivitäten endgültig in Konkurrenz zu den klassischen Methoden traten. Viele Gruppen beschäftigten sich in den nachfolgenden Jahren mit der Entwicklung der Organokatalyse. Ihre Arbeiten sind in einer Vielzahl von Übersichtsartikeln zusammengefasst.^[22]

1.1.3 Klassifizierung organokatalytischer Transformationen

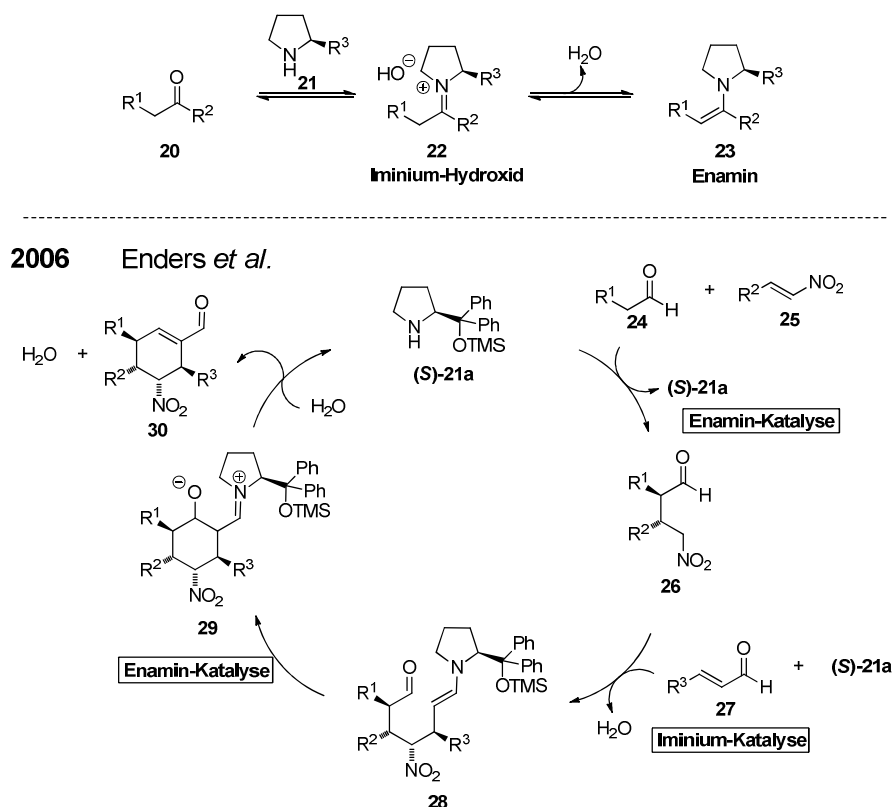
Angesichts der schnell anwachsenden Anzahl an Publikationen über Organokatalyse werden die dazugehörigen Transformationen oft anhand ihres Mechanismus klassifiziert.^[22,23] Meistens wird hierbei zwischen dem basischen bzw. sauren Charakter des Katalysators und seine Wechselwirkung zum Substrat unterschieden. Insbesondere bei der asymmetrischen Organokatalyse ist diese Art der Typisierung weit verbreitet, da die Raumdeskriminierung um das prochirale Substrat durch den chiralen Katalysator schlussendlich für die asymmetrische Induktion verantwortlich ist. Mittlerweile gibt es Katalysatoren, die kovalent (Carbene,^[24] sek. Amine,^[25] Phosphine^[26]), über H-Brücken (Guanidine,^[27] tert. Amine aus Cinchona Alkaloiden,^[28] Phosphorsäurediester,^[29] Thioharnstoffe^[30]) oder ionisch (chirale Phosphat- und Ammoniumsalze^[31]) an das Substrat binden können. Aus dem sauren bzw. basischen Charakter des Katalysators und den drei Wechselwirkungsarten mit dem Substrat ergeben sich dabei sechs verschiedene Kombinationen der Aktivierungsmodi (Schema 4). In allen sechs Fällen findet hierbei eine Beschleunigung der Reaktion dadurch statt, dass der saure/basische Katalysator durch die Bildung des Substrat-Katalysator-Addukts das LUMO/HOMO im Vergleich zum Substrat erhöht bzw. erniedrigt hat.



Schema 4 Klassifizierung organokatalytischer Reaktionen.

1.1.4 Organokatalytische Eintopfreaktionen

Beim Einordnen der Organokatalysatoren in die jeweiligen Klassen fällt schnell auf, dass viele dieser Verbindungen nicht nur einen sondern mehrere mögliche Aktivierungsmodi des Substrates haben. Eine sehr bekannte und gut untersuchte Gruppe von Katalysatoren, die dazu befähigt sind, stellen die Prolin-Derivate **21** dar.^[25] Solche sekundären Amine können mit einer Carbonyl-Funktionalität entweder ein Iminium-Salz **22** oder nach einer zusätzlichen Deprotonierung ein Enamin **23** bilden (Schema 5, oben). Diese multivalenten Katalysatoren sind somit prädestiniert, mehrere Transformationen in einem Reaktionsgefäß zu katalysieren. Eines der meist zitierten Beispiele einer solchen Eintopfreaktion ist die Triple-Kaskade, die vor wenigen Jahren in unserer Gruppe entwickelt wurde (Schema 5, unten).^[32] Aus einem Aldehyd **24**, einem Nitroalken **25** und einem Enal **27** wird hier unter Verwendung des Diphenyl-TMS-prolinols **21a** ein fünffach substituiertes Cyclohexen-Derivat **30** aufgebaut, wobei vier stereogene Zentren unter nahezu perfekten Stereokontrolle (*er* und *dr* >99%) entstehen. Mechanistisch verläuft dabei eine alternierende Aktivierung des Substrates und der Intermediate über die Enamin- bzw. Iminiummodi.



Schema 5 Oben: Enamin-Iminium-Aktivierung. Unten: Triple-Kaskade von Enders *et al.*

Insgesamt hat die Eintopfsynthese („one pot synthesis“) mehrere Vorteile gegenüber den klassischen Stufenverfahren („step-by-step synthesis“). Da die Aufreinigung der Intermediate entfällt und mehrere Reaktionsschritte parallel verlaufen, sind Eintopfverfahren preis- und

zeiteffizienter. Weiterhin entsteht deutlich weniger Abfall, da der Verbrauch an Lösungsmitteln und Reagenzien reduziert ist, sodass organokatalytische Eintopfreaktionen oft als Grüne Chemie („green chemistry“)^[33] bezeichnet werden. In den meisten Fällen beeinflusst der Katalysator nicht nur den ersten stereoinduktiven Schritt der Kaskade sondern auch die nachfolgenden. Hierdurch sind die *ees* des Kaskaden-Produktes höher als die *ees* der Intermediate.^[34] Diese optische Selbstreinigung ermöglicht somit, dass ein moderat effizienter Katalysator in einem Eintopfverfahren hervorragende Ergebnisse liefert.

Angesichts der vielen praktischen Vorteile dieser Chemie werden mittlerweile nahezu täglich neue Eintopfreaktionen publiziert, sodass kein Mangel an Übersichtsartikeln zu diesem Thema besteht.^[35-37] Auffallend allerdings ist, dass obwohl die Eintopfverfahren noch feiner in Domino-, Tandem- und Kaskadenreaktionen^[36] oder andere adäquate Klassifizierungen^[37] unterschieden werden könnten, die Termini keinesfalls konsequent in der Literatur verwendet werden. Aus diesem Grund werden in der vorliegenden Arbeit entweder die Bezeichnung der Erstautoren übernommen oder allgemein der Begriff der Eintopfreaktionen verwendet.

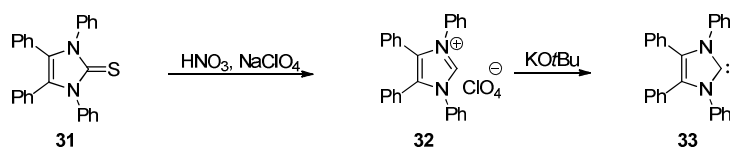
1.2 NHC-Katalyse

1.2.1 Wo kommen Carbene her?

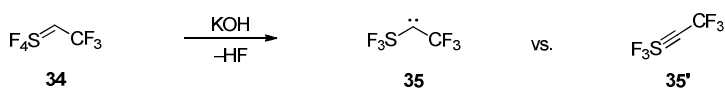
Carbene stellen eine Gruppe von Intermediaten dar, die mindestens ein Kohlenstoffatom mit einem Elektronensextett in der Valenzschale besitzen.^[38] Als reaktive Spezies sind sie seit Langem bekannt. So kamen sie schon Ende des 19. Jahrhunderts in den frühen Arbeiten von Geuther,^[39] Buchner und Curtius,^[40] sowie Staudinger und Kupfer vor,^[41] die mit der α -Eliminierung am Chloroform bzw. den Diazoverbindungen experimentierten. Die ersten weitreichenden Versuche, solche Verbindungen zu stabilisieren und zu charakterisieren, unternahm dagegen Hans-Werner Wanzlick in den 60ern Jahren des letzten Jahrhunderts.^[42] Die grundlegende Idee zur Erschaffung eines „stabilen“ Carbens war die Einführung des, in Konjugation zum divalenten Kohlenstoffatom stehenden, α -ständigen Donor-Atoms. Hierfür eignen sich besonders Imidazol-2-ylidene, die aus den entsprechenden Azolium-Salzen durch Deprotonierung zugänglich sind. Leider gelang Wanzlick die Isolierung eines stabilen *N*-heterocyclischen Carbens (NHC) nicht, da die von ihm untersuchten Imidazol-2-ylidene schnell dimerisierten. Eine seiner Arbeiten aus den 70er Jahren zeigt allerdings, dass er sein Ziel nur sehr knapp verfehlte. Schönherr und Wanzlick beschrieben darin die Synthese des 1,3,4,5-Tetraphenyl-imidazol-2-ylidens **33** (Schema 6), wobei diese Verbindung ohne

Charakterisierung sofort weiter umgesetzt wurde.^[43] Heute ist dagegen bekannt, dass das in Lösung stabile 1,3,4,5-Tetraphenyl-imidazol-2-yliden tatsächlich als Carben vorliegt.^[44]

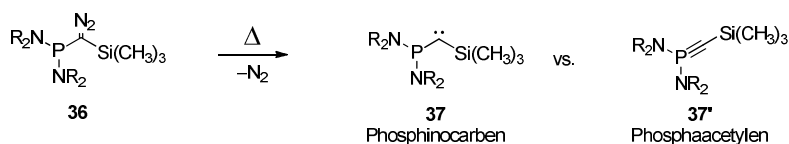
1970 Schönherr und Wanzlick



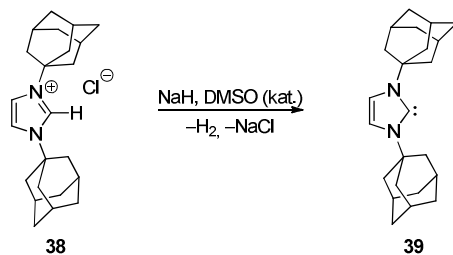
1985 Seppelt *et al.*



1988 Bertrand *et al.*



1991 Arduengo *et al.*



Schema 6 Meilensteine der Suche nach stabilen Carbenen.

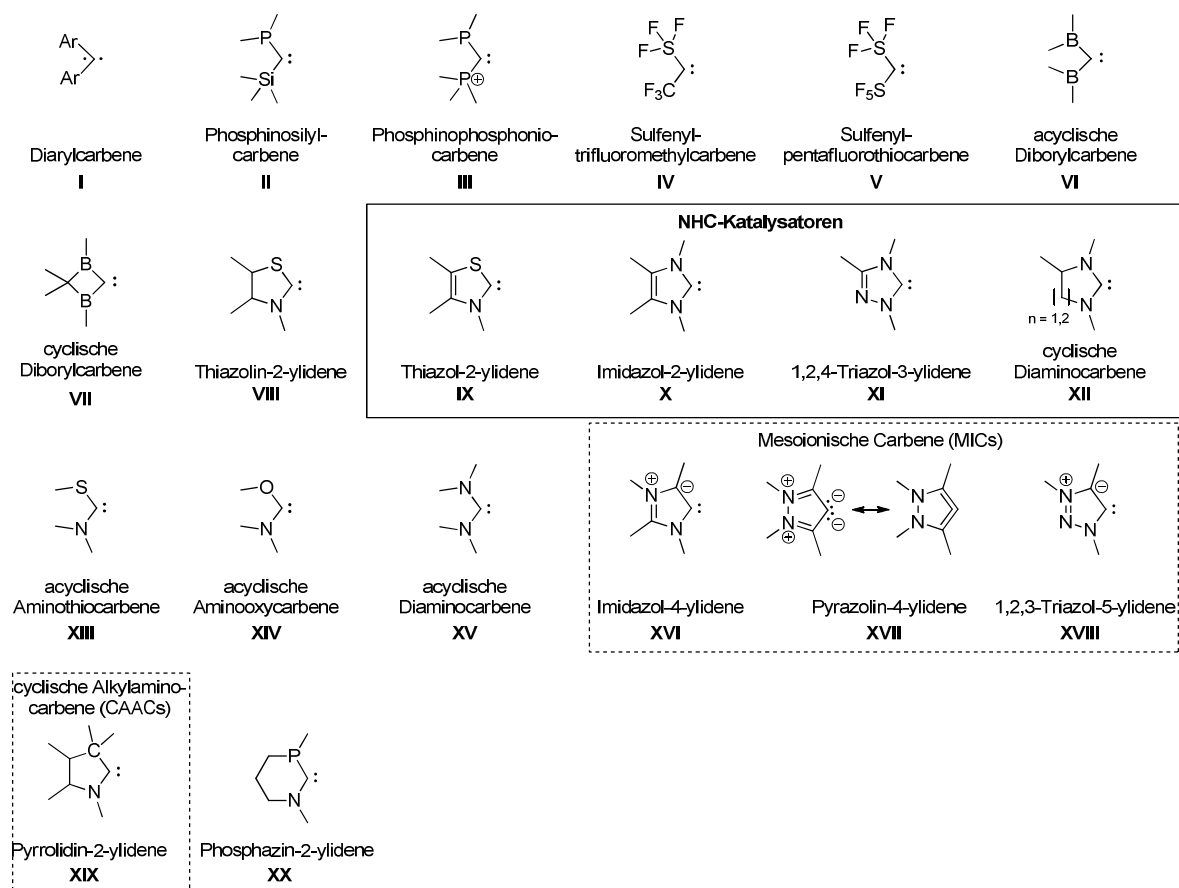
In den 80ern wurde die Jagd nach den stabilen Carbenen wieder aktuell. Zuerst beschrieben Seppelt *et al.* die Synthese von Trifluoroethylidenschwefeltrifluorid 35', bei dem partieller Carben-Charakter diskutiert wurde (Schema 6).^[45] Nach der Abspaltung des Fluorwasserstoffs aus Trifluoroethylidenschwefeltetrafluorid 34 im basischen Milieu erwies sich die resultierende Verbindung als relativ instabil und dimerisierte sofort bei Temperaturen über $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Weiterhin wies die Röntgenstrukturanalyse des Monomers 35' auf eine lineare Geometrie und einen kurzen C-S-Abstand hin, was stark für eine C-S-Dreifachbindung sprach. Ähnliche Ergebnisse erhielten Bertrand *et al.*, die stabile Carbene aus Diazophosphinosilanen 36 erzeugen wollten.^[46] Das divalente Kohlenstoffatom sollte dabei von dem freien Elektronenpaar des α -ständigen Phosphoratoms stabilisiert werden. In der Tat lieferte die Abspaltung des Stickstoffs eine bei Raumtemperatur stabile Verbindung 37. Die

anschließenden Prüfung ergab allerdings, dass die neue Verbindung zwar einige für Carbene typische Reaktionen vollführen konnte, die meisten ihrer spektroskopischen Eigenschaften wie die ^{31}P NMR und ^{13}C NMR Spektren dagegen auf das Phosphaacetylen **37'** hinwiesen.

Da sowohl Trifluoroethylidinschwefeltrifluorid **35'** von Seppelt *et al.* als auch Phosphaacetylen **37'** von Bertrand *et al.* nur schwachen bis gar keinen Carben-Charakter besitzen, wird der Verdienst zur Isolierung des ersten stabilen Carbens der Gruppe um Anthony J. Arduengo III zugeschrieben. In Analogie zu Wanzlick *et al.* arbeitete diese Gruppe mit Imidazol-2-ylidenen. Um die Dimerisierung von Carben-Monomeren zu verhindern, wurden große, sterisch anspruchsvolle Reste an den beiden *N*-Atomen eingeführt. Erfolgreich erwiesen sich dabei die Adamantylreste, sodass nach der Deprotonierung von dem Azolium-Salz **38** eine unter Luftausschluss bei Raumtemperatur stabile, kristalline Verbindung isoliert werden konnte.^[47] Der charakteristische NCN-Winkel von 102.2° , welcher mittels Röntgenstrukturanalyse bestimmt wurde, zeichnete Imidazol-2-yliden **39** als erstes isoliertes Carben aus. Wie Arduengo III und Krafczyk Jahre später schrieben, hatte Wanzlick letztendlich recht gehabt: *"...es gab im Jahre 1970 das erste Carben, das stabil genug war, um es isolieren zu können; doch nach all den schlechten Erfahrungen mit Falschmeldungen war die chemische Fachwelt zu dieser Zeit nicht mehr bereit, die Existenz eines stabilen Carbens zu akzeptieren."*^[48]

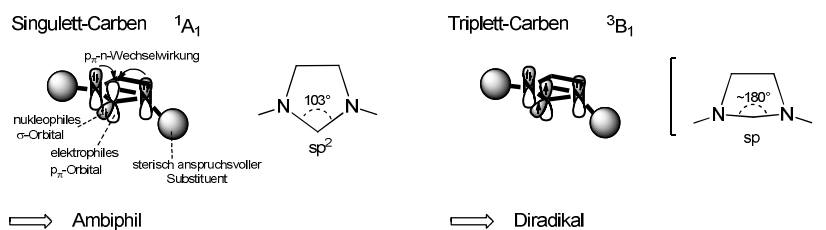
1.2.2 Bekannte Carben-Klassen

In den letzten beiden Jahrzehnten wurde eine große Anzahl mehr oder minder stabiler Carbene publiziert (Schema 7). Neben den bereits genannten Phosphino- **II**^[45] und Sulfenylcarbenen **III**^[46], sowie den Imidazol-2-ylidenen **X**^[47] wurden acyclische Diaryl- **I**,^[49] Amino- **XIII**,^[50] Aminoxy- **XIV**^[50] und Diaminocarbene **XV**^[51] sowie cyclische Thiazol-2- **IX**^[52] und 1,2,4-Triazol-3-ylidene **XI**^[53] berichtet. Kürzlich wurde die Carben-Familie zusätzlich um die mesoionischen Verbindungen (MICs) wie Imidazol-4-yliden **XVI**,^[54] Pyrazolin-4-yliden **XVII**^[55] und Triazol-5-yliden **XVIII**^[56] sowie die cyclischen Alkylaminocarbene (CAACs) wie Pyrrolidin-2-yliden **XIX**^[57] erweitert. Trotz dieser Auswahl an unterschiedlichen Carben-Strukturen ist es auffallend, dass nur wenige davon sich als Organokatalysatoren bewiesen haben. Fast alle NHC-Katalysatoren können dabei den Thiazol-2-ylidenen **IX**, den Imidazol-2-ylidenen **X**, den 1,2,4-Triazol-3-ylidenen **XI** oder den cyclischen Diaminocarbenen **XII** zugeordnet werden.



Schema 7 Bekannte Carbenarten; hervorgehoben sind NHC-Katalysatoren sowie die kürzlich entdeckten MICs und CAACs. [58,59]

1.2.3 Welche Eigenschaften machen N-heterocyclische Carbene zu Katalysatoren



Schema 8 Unterschiede zwischen Singulett- und Triplett-Zuständen eines NHC.

Das Elektronensextett des Carbens am divalenten Kohlenstoff ergibt zwei mögliche Verteilungen der sechs Valenzelektronen auf die vier Orbitale. Vier Elektronen befinden sich dabei in den bindenden Orbitalen zu den benachbarten Atomen. Die anderen beiden Elektronen können dagegen entweder gepaart in einem Orbital verbleiben, wobei ein p-Orbital leer steht, oder sich einzeln parallel ausgerichtet auf zwei Orbitale verteilen. In einem cyclischen Carben werden diese beiden Orbitale üblicherweise als σ - und p_π -Orbitale bezeichnet, je nachdem, ob sie in der Ebene des Ringes oder orthogonal dazu liegen. Wegen der Spin-Multiplizität wird die $\sigma^2 p_\pi^0$ -Orbitalbesetzung als Singulett- und die $\sigma^1 p_\pi^1$ -

Orbitalbesetzung als Triplett-Zustand benannt (Schema 8).^[60] Je nach Substituenten am divalenten Kohlenstoff können sowohl der Singulett- als auch in seltenen Fällen der Triplett-Zustand den elektronischen Grundzustand des Carbens darstellen.^[49,58]

Die Eigenschaften und die Reaktivität von Singulett- und Triplett-Carbenen sind dabei grundsätzlich unterschiedlich. In einem Triplett-Carben muss der divalente Kohlenstoff idealerweise eine sp -Hybridisierung vorweisen. Die beiden Elektronen sitzen in zwei einzeln besetzten, entarteten p -Orbitalen, was zu einem Winkel von nahezu 180° am divalenten Kohlenstoffatom führt. Weiterhin können die beiden Elektronen des Triplett-Carbens nicht gleichzeitig Bindungen ausbilden, sodass diese Verbindungen als Diradikale reagieren.^[38] In einem Ringsystem ist dagegen alleine aus stereoelektronischen Gründen ein Innenwinkel von 180° nicht möglich.^[49] π -Donor-Substituenten am divalenten Kohlenstoff, wie z.B. NR^2 , stabilisieren den Singulett- gegenüber dem Triplett-Zustand zusätzlich, da die ungebundenen Elektronenpaare am Donor-Atom mit dem leeren p_π -Orbital wechselwirken. Damit ist eine sp^2 -Hybridisierung bevorzugt, sodass das voll besetzte σ -Orbital mehr s -Charakter bekommt und energetisch abgesenkt wird.^[61] Theoretische Berechnungen haben kürzlich gezeigt, dass in Imidazol-2-ylidenen der Singulett- gegenüber dem Triplett-Zustand um ca. $85 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ stabiler ist.^[62] Als Konsequenz liegen Arduengo-Carbene und dadurch auch alle NHC-Katalysatoren überwiegend im Singulett-Zustand vor.

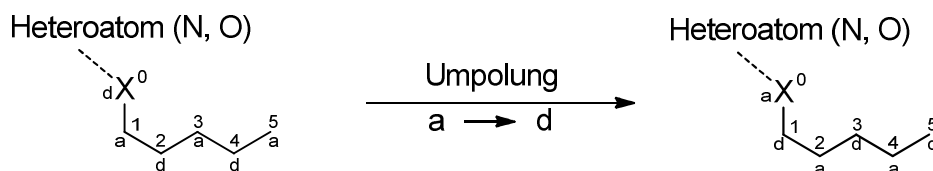
Die Reaktivität des Singulett-Carbens leitet sich aus dem voll besetzten σ -Orbital und dem leeren p_π -Orbital ab. Letztere machen die NHCs sowohl zu starken Nukleophilen als auch schwachen Elektrophilen, weshalb NHCs als ambiphile Verbindungen angesehen werden können. Mayr *et al.* haben kürzlich berichtet, dass die Nukleophilie der in der Organokatalyse verwendeten Carbene ca. 10^3 -mal die von DBU oder 4-DMAP übersteigt, wobei gleichzeitig eine beachtliche Lewis-Basizität festgestellt worden ist.^[63] Zusätzlich sind Singulett-Carbene auch gute Brønsted-Basen, was auf der guten Mesomerie-Stabilisierung des Azolium-Kations beruht. Die pK_a -Werte der Imidazolium-Salze in Wasser liegen bei 20-25 und können entscheidend über die N -Substituenten gesteuert werden.^[64]

Insgesamt ist es möglich, nahezu alle NHC-katalysierten Reaktionen auf eine der drei Haupteigenschaften - Basizität, Nukleophilie und Ambiphilie - zurückzuführen.^[65] Typische Reaktionen, die aus der Basizität des NHC-Katalysators hervorgehen, sind Aldol-^[66] oder Michael-Reaktionen,^[67] während die besonders ausgeprägte Nukleophilie des Singulett-Carbens es z.B. zum guten Katalysator für die asymmetrische Staudinger Reaktion^[68] von Ketenen mit Iminen macht,^[69] die üblicherweise von Aminen katalysiert wird.^[70] Das außergewöhnliche an Carben-Katalysatoren ist allerdings ihre aus der Ambiphilie

resultierende Fähigkeit die natürliche Reaktivität einer polarisierten funktionellen Gruppe umzukehren. Die genauen Umstände einer solchen Umpolung sollen im Folgenden thematisiert werden.

1.2.4 Umpolung der Reaktivität

Die Nomenklatur der Umpolung von Reaktivität geht auf Dieter Seebach zurück. Wie der Autor diskutiert, gehen die meisten chemischen Reaktionen von einem polaren Mechanismus aus. Ist ein Heteroatom innerhalb des Moleküls enthalten, so sorgt es für „*Reaktivitätsmuster mit alternierenden Akzeptor- und Donor-Zentren*“ (Schema 9).^[71] Ein Umpolungsreagenz wandelt dagegen ein Donor- in ein Akzeptor-Zentrum um und umgekehrt. Die hochgestellte Zahl zeigt dabei an, wo dieser Wechsel der Reaktivität relativ zum Heteroatom stattgefunden hat.



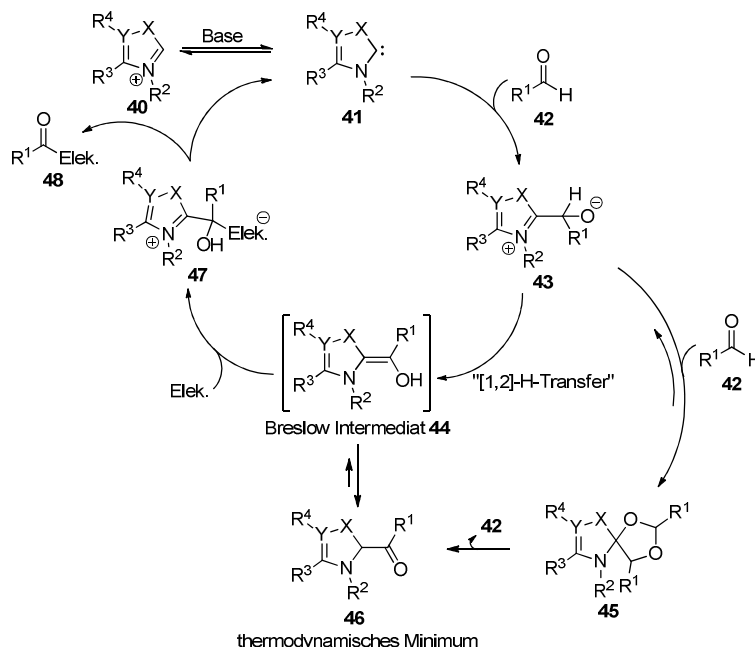
Schema 9 Nomenklatur der Umpolung.^[71]

Nach dem allgegenwärtigen Prinzip polarer Reaktionen, wonach Nukleophile mit Elektrophilen bzw. Donor- mit Akzeptor-Zentren reagieren, besteht normalerweise die Limitierung eines ungeraden Abstandes der Heteroatome im Produkt. Der entscheidende Vorteil einer Umpolung liegt hingegen darin, dass diese Beschränkung aufgehoben wird, wodurch eine höhere Flexibilität in der Synthesepaltung möglich wird.^[71] Einige besonders bekannte Beispiele für Umpolungen sind die Corey-Seebach-Reaktion^[72] und die Cyanid-katalysierte Benzoin-Addition.^[1]

1.2.5 a¹-d¹-Umpolung

Die Benzoin-Addition besteht aus einer a¹-d¹-Umpolung des Benzaldehyds, wobei das ursprünglich nicht acide Proton der Aldehyd-Gruppe abstrahiert werden kann und dem anschließenden Angriff auf ein zweites Benzaldehyd-Molekül. Dabei bildet sich ein Benzoin-Derivat, der einen geraden Abstand der Heteroatome hat. Nach den Pionierarbeiten von Wöhler und Liebig^[1] waren es Ukai *et al.*,^[73] die im Jahr 1943 berichteten, dass auch Thiazolium-Salze in Gegenwart einer Base diese Reaktion katalysieren können. Breslow,^[74] Lemal *et al.*^[75] sowie Castells und López-Calahorra *et al.*^[76] haben später plausible, konkurrierende Mechanismen vorgeschlagen, wobei sich der Breslow-Mechanismus

letztendlich in der Fachwelt durchgesetzt hat (Schema 10). Einziger Unterschied zur Originalfassung von Breslow besteht darin, dass ursprünglich von einem Thiazol-Ylid die Rede war, während dieser Mechanismus heutzutage mit dem Carben **41** formuliert wird.

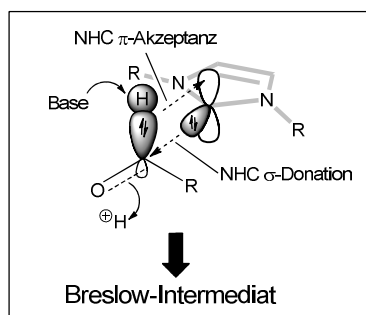


Schema 10 Breslow-Mechanismus.

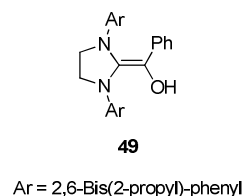
Die Reaktion startet mit dem nukleophilen Angriff des Carbens **41** an dem Aldehyd **42** unter Ausbildung des Zwitterions **43**. Wegen der starken Lewis-Basizität des Carbens sind diese Intermediate relativ stabil. Für bestimmte Aldehyde wurden sie daher isoliert und ausgiebig charakterisiert.^[74c,77] Die Schlüsselstruktur des gesamten Mechanismus ist das im Anschluss gebildete Breslow-Intermediat **44**. Es stellt letztendlich das umgepolte Äquivalent zum Aldehyd dar. Um zu dieser Struktur zu gelangen, muss das Zwitterion **43** einen formalen [1,2]-Protontransfer vollziehen. Diese Umlagerung ist allerdings symmetrieverboten. Anhand von DFT-Berechnungen haben Hawkes und Yates gezeigt, dass ein intermolekularer Protonenaustausch zwischen beispielsweise zwei Zwitterionen **43** eine um $108 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ geringere Aktivierungsbarriere aufweisen, als eine entsprechende intramolekulare [1,2]-Umlagerung hätte.^[78] Angesichts dieser großen Zahl kann also davon ausgegangen werden, dass das Breslow-Intermediat über einen intermolekularen Protonierungs-Deprotonierungsprozess generiert wird.

Damit dieser Prozess überhaupt stattfinden kann, müssen bestimmte Voraussetzungen für das Carben erfüllt sein. So ist für die Ausbildung der Doppelbindung ein freies, stabilisiertes $p\pi$ -Orbital am Carben notwendig. Aus der Sicht des Carbens ist das Breslow-Intermediat dadurch ein Zusammenspiel aus dem nukleophilen Angriff des Carbens am

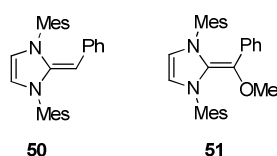
Aldehyd und seiner elektrophilen Rückkopplung (Schema 11, oben links).^[65] Der NHC-Katalysator muss also sowohl zu einer σ -Donation als auch einer π -Akzeptanz befähigt und somit ambiphil sein, damit das Breslow-Intermediat entstehen und die Reaktion verlaufen kann.



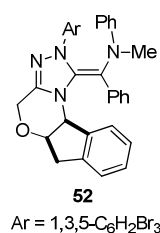
2012 Berkessel *et al.*



2012 Mayr *et al.*



2012 Rovis *et al.*



Schema 11 Oben: Modell der Entstehung des Breslow-Intermediates^[65] und das kürzlich nachgewiesene Diaminoenol. Unten: Breslow-Intermediat-Analoga.

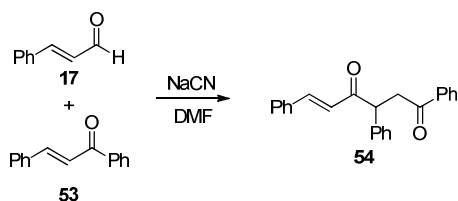
Obwohl das Breslow-Intermediat eine herausragende Rolle in dem Mechanismus spielt und den theoretischen Berechnungen nach stabil wäre,^[78,79] ist es erst in diesem Jahr gelungen, diese Zwischenstufe experimentell nachzuweisen.^[80] Vorher war es dagegen nur anhand verwandter Verbindungen diskutiert worden. So zeigten Mayr *et al.* die Darstellung des „Deoxy-Breslow-“ **50** und des *O*-methylierten Breslow-Intermediates **51**,^[81] während Rovis *et al.* das *aza*-Analogon **52** herstellten. (Schema 11, unten).^[82] Eine mögliche Erklärung dafür, dass diese Enaminol-Schlüsselstruktur nie im Reaktionsgemisch beobachtet wurde, lieferten kürzlich Berkessel *et al.* Diese Gruppe konnte zwei bis dahin unbekannte Intermediate einer Benzoin-Addition aliphatischer Aldehyde identifizieren.^[83] Es stellte sich heraus, dass unter katalytischen Bedingungen das Spirodioxolan **45** den Ruhezustand der Reaktion darstellt. Diese Verbindung ließ sich weiterhin gut in das Keton **46** überführen, welches den DFT-Rechnungen nach das thermodynamisch stabilste aller Intermediate der Reaktion ist.^[78,80,83] Eine Rückumwandlung des Dioxolans **45** oder des Ketons **46** zum Breslow-Intermediat **44** war zumindest für die Kombination aus einem aliphatischen Aldehyde und einem ungesättigten Imidazol-2-yliden nicht begünstigt.^[83] Die Ausbildung der

energetisch stabileren Ketofrom verhindert somit, dass die Enaminol-Form detektiert werden kann.

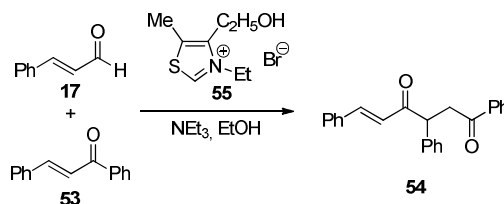
Der Nachweis des Breslow-Intermediates sowie seine spektroskopische Charakterisierung gelangen schließlich durch die Verwendung von gesättigten Imidazolin-2-ylidenen.^[80] Im Gegensatz zu den zuvor untersuchten, ungesättigten Carbenen bildete sich nun in Gegenwart von Benzaldehyd unter Sauerstoff-Ausschluss das entsprechende Diaminoenol **49** (Schema 11, oben rechts). Durch ¹³C-Markierungen konnte diese seit über 50 Jahren gesuchte Verbindung endlich zweifelsfrei nachgewiesen werden.

Um den Katalysezyklus der Benzoin-Addition abzuschließen, muss das Breslow-Intermediat ein weiteres Molekül Benzaldehyds angreifen, wobei die zwitterionische Zwischenstufe **47** generiert wird. Das Azolium-Kation ist seinerseits eine gute Abgangsgruppe, die von der Hydroxy-Funktionalität unter Ausbildung eines Ketons abgespalten werden kann. Hierbei entsteht das Produkt **48** und der Carben-Katalysator **41** wird regeneriert.

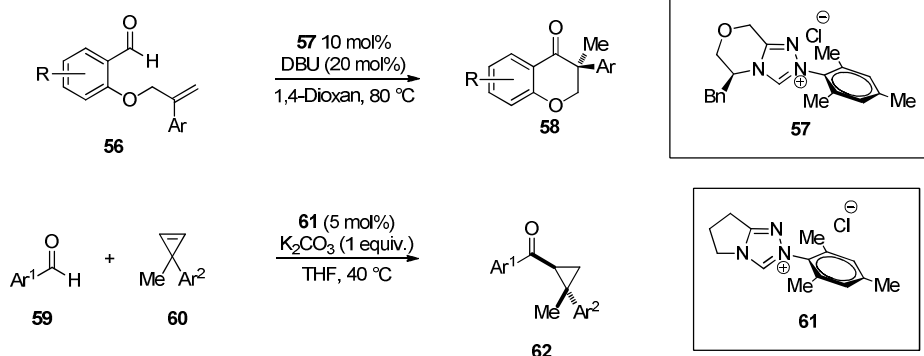
1973 Stetter und Schreckenber



1974 Stetter und Kuhlmann



2011 Glorius *et al.*



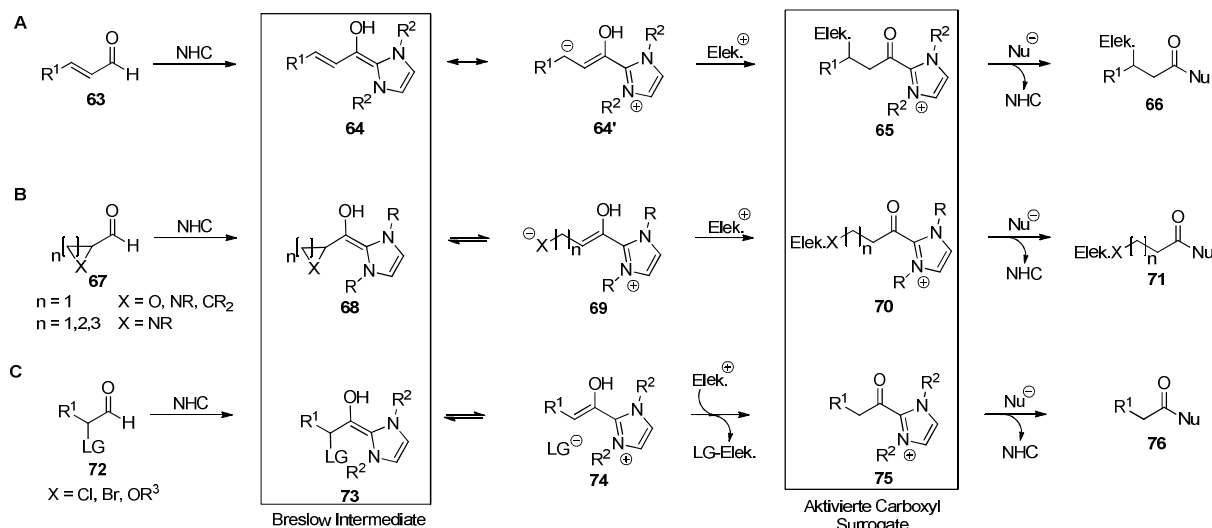
Schema 12 Oben: Stetter Reaktion. Unten: Hydroacylierung von Glorius *et al.*

Anstelle des zweiten Aldehyd-Moleküls können auch andere Elektrophile mit dem formalen Breslow-Intermediat umgesetzt werden. So sind sowohl Reaktionen mit Iminen^[84] als auch Halogenalkanen bekannt.^[85] Weiterhin sind Michael-Akzeptoren geeignete Elektrophile für die Enaminol-Intermediate. Diese nach Hermann Stetter benannte Reaktion stellt dabei einen effizienten Zugang zu 1,4-Dicarbonylverbindungen **54** dar (Schema 12, oben),^[86] einer

wichtigen Klasse von Zwischenstufen in der Synthese von 5-gliedrigen Heterocyclen.^[87] Eine der neuesten Entwicklungen auf dem Gebiet der a^1-d^1 -Umpolungen in den letzten beiden Jahren ist die Hydroacylierung nicht-konjugierter Doppelbindungen von Glorius *et al.*^[88] Im Gegensatz zu der Stetter-Reaktion kommt dieses Verfahren ohne die Carbonylgruppe an der Doppelbindung aus. Für die Aktivierung des Substrates wird stattdessen die Ringspannung *endo*-cyclischer Doppelbindungen oder Donor-Heteroatome in Nachbarschaft ausgenutzt (Schema 12 unten).

1.2.6 a^3-d^3 -Umpolung

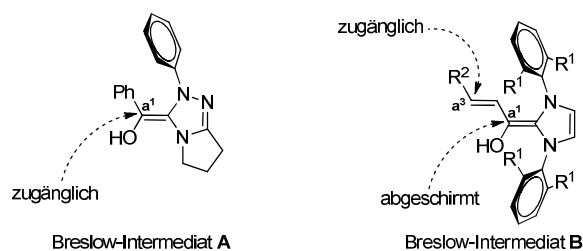
Während die a^1-d^1 -Umpolung mit NHCs schon seit über 60 Jahren bekannt ist, wurde die a^3-d^3 -Umpolung erst vor wenigen Jahren berichtet. Nahezu zeitgleich zeigten Burstein und Glorius,^[89] Bode *et al.*^[90] und Rovis *et al.*,^[91] dass die Verwendung von α -reduzierbaren Aldehyden in Gegenwart eines *N*-heterocyclischen Carbens zu einer erweiterten Umpolung führt, die manchmal als konjugierte Umpolung bezeichnet wird. Unter den α -reduzierbaren Aldehyden werden dabei Enale **63**, Aldehyde mit α -ständigen drei bis fünf-gliedrigen Heterocyclen oder dreigliedrigen Carbocyclen **67** und α -Haloaldehyde **72** zusammengefasst (Schema 13).



Schema 13 a^3-d^3 -Umpolung mit α -reduzierbaren Aldehyden. LG = Abgangsgruppe.^[65]

Analog zu der bereits diskutierten a^1-d^1 -Umpolung bildet sich auch hier zunächst ein Breslow Intermediat **64** bzw. **68**, **73** aus. Je nachdem welches Substrat eingesetzt wird, kann die Reaktion auf drei verschiedene Wege fortgeführt werden. Das Diaminoenol **64** reagiert im Einklang mit seiner zwitterionischen Grenzformel **64'**, sodass ein Elektrophil, das ein Proton,^[90,91] ein Aldehyd,^[89,95] ein Keton,^[92] ein Imin^[93] oder ein Michael-Akzeptor^[94] sein

kann, in die 3-Position eingeführt wird (Schema 13, A). Breslow-Intermediate aus den Aldehyden mit α -ständigen Hetero- bzw. Carbocyclen öffnen den α -ständigen Ring, wobei anschließend das terminale Atom ein Elektrophil einfängt (Schema 13, B). Befindet sich dagegen eine Abgangsgruppe in α -Position zur Carbonylgruppe, so wird sie nach der Bildung des Breslow-Intermediates abgespalten (Schema 13, C). In allen drei Fällen wird ein „aktivierter Carboxyl-Surrogat“ **65** bzw. **70**, **75** generiert. Diese Bezeichnung verdeutlicht dabei, dass das Imidazolium-Ion eine gute Abgangsgruppe ist und eine nukleophile Substitution an der Carbonylgruppe des Ketons stattfinden kann. Als Konsequenz ersetzt schließlich ein O- oder N-Nukleophil das Imidazolium-Ion unter Ausbildung eines gesättigten Esters oder Amids **66** bzw. **71**, **76**. In einer Nettogleichung kann also formuliert werden, dass der NHC-Katalysator aus einem α -reduzierbaren Aldehyd einen gesättigten Ester oder ein Amid macht. Da der Oxidationszustand der funktionellen Gruppe sich dabei ändert, gleichzeitig aber kein externes Oxidationsreagenz eingesetzt wird, werden die NHC-katalysierten a^3-d^3 -Umpolungen oft als interne Redoxreaktionen bzw. Redoxveresterungen/Redoxamidierungen bezeichnet.

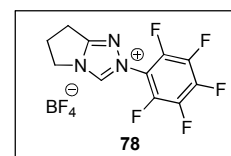
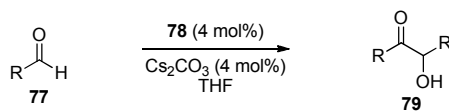


Schema 14 Einfluss des Katalysators auf die Umpolungsart nach Glorius *et al.*^[95]

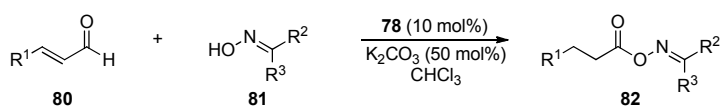
Sowohl bei der a^1-d^1 - als auch der a^3-d^3 -Umpolung wird von einem Aldehyd als Substrat ausgegangen. Grundsätzlich sollte also bei der Verwendung von α -reduzierbaren Aldehyden ein Gemisch aus dem Benzoin und dem Redox-Produkt entstehen. In der Praxis wird allerdings nur eines der beiden Produkte beobachtet. Glorius *et al.* erklärten diese Selektivität durch die *ortho*-substituierten N-Aryl-Reste am Katalysator (Schema 14).^[95] Während beim Breslow-Intermediat **A** die a^1 -Position nahezu frei zugänglich ist, wird sie bei dem Breslow-Intermediat **B** durch die *ortho*-Substituenten der N-Aryl-Reste abgeschirmt. Das Elektrophil kann in diesem Fall nur an der a^3 -Position reagieren. Dieser sterische Erklärungsansatz gilt dabei streng für die Imidazol-2-ylidene, bei Triazol-3-ylidenen versagt er dagegen. Jüngste Arbeiten haben z.B. NHC-Vorläufer **78** nach der Deprotonierung sowohl als effiziente Katalysatoren für die Benzoin-Reaktion als auch die Redoxveresterung identifiziert (Schema 15).^[96,97] Bei der von unserer Gruppe publizierten Redoxveresterung wurde weiterhin kein

Benzoin-Nebenprodukt beobachtet. Neben der Sterik des Katalysators müssen also noch weitere, soweit unbekannte Faktoren den Reaktionsausgang beeinflussen.

2009 Connon, Zeitler *et al.*



2012 Enders *et al.*

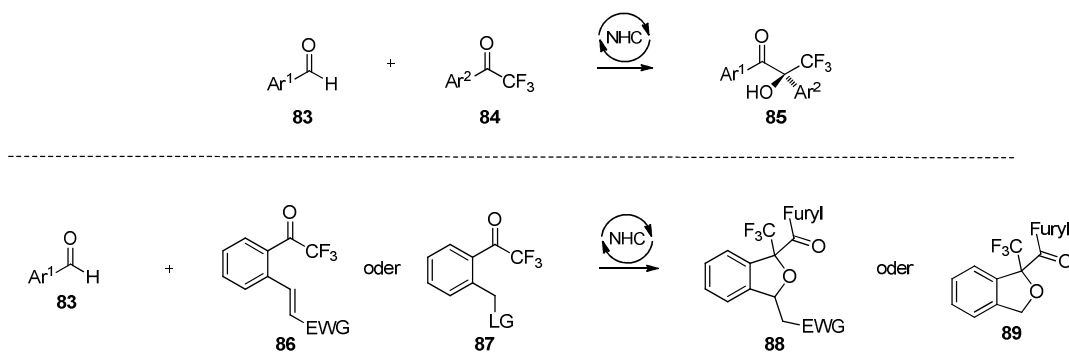


Schema 15 Benzoin und Redoxveresterungen katalysiert durch NHC **78**.^[96,97]

1.3 Allgemeine Aufgabenstellung

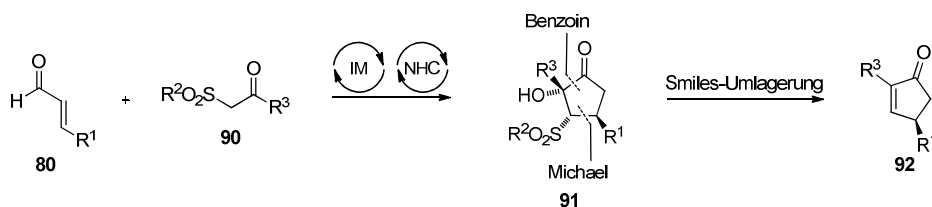
Zum Zeitpunkt des Promotionsbeginns gab es nur sieben Publikationen auf dem Gebiet der NHC-Eintopfreaktionen,^[65] sodass der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit die Erarbeitung neuer asymmetrischer, *N*-heterocyclischer Carben katalysierter Reaktionen und insbesondere die Verwendung solcher asymmetrischer Transformationen in Eintopfprozessen war. Ein weiterer Teil dieser Arbeit wurde im Rahmen des SeleCa-Graduiertenkollegs (*SeleCa* = *Selectivity in Chemo- and Biocatalysis*) an dem ISIR-Institut („*Institute of Scientific and Industrial Research*“) der Universität Osaka verfasst. Der Schwerpunkt dieses Forschungsaufenthaltes lag in der Verwendung bifunktioneller Phosphin-Katalysatoren in organokatalytischen Transformationen.

1.3.1 Projekte an der RWTH Aachen



Schema 16 Asymmetrische gekreuzte Benzoin-Addition.

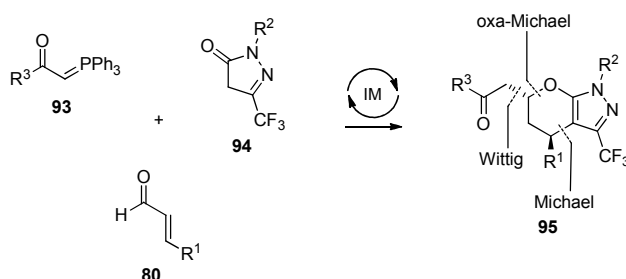
Zunächst sollte eine asymmetrische gekreuzte Benzoin-Addition zwischen dem heteroaromatischen Aldehyd **83** und Trifluoracetophenon **84** entwickelt werden (Schema 16, oben). Anschließend sollte diese Reaktion in einen Dominoprozess bestehend aus einer Sequenz aus Benzoin-Addition und einer *oxa*-Cyclisierung eingebaut werden (Schema 16, unten).



Schema 17 Asymmetrische Synthese von Cyclopentenonen. IM = Iminium-Aktivierungsmodus.

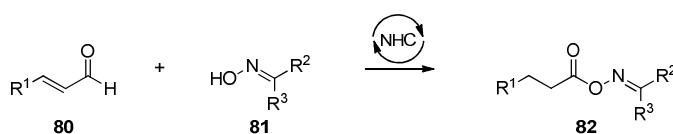
Weiterhin sollte ein duales Amin/NHC-Katalysatorensystem auf die asymmetrische Synthese von Cyclopentanonen angewendet werden (Schema 17). Dabei sollten β -oxo-Sulfone **90** mit Enalen **80** in einer asymmetrischen, Amin-katalysierten Michael Reaktion umgesetzt werden.

Die darauffolgende Zugabe des NHC-Vorläufers sollte *via* Benzoin-Cyclisierung zu den Cyclopentanonen **91** führen. Zum Abschluss sollte die Sulfon-Gruppe *via* Smiles-Umlagerung entfernt werden, sodass synthetisch wertvolle Cyclopentenone **92** gebildet werden.



Schema 18 Asymmetrische Synthese von Pyrano[2,3-c]pyrazolen.

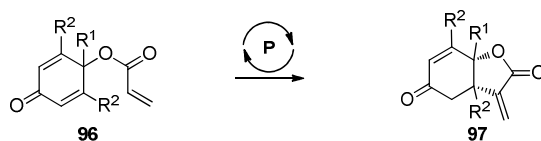
Außerdem sollte die asymmetrische Eintopf-Synthese von Pyrano[2,3-c]pyrazolen *via* Michael-Wittig-oxa-Michael-Sequenz erarbeitet werden (Schema 18). Dabei sollte zunächst eine Michael-Addition von Trifluoromethyl-Pyrazolen **94** an den Aldehyden **80** erfolgen und anschließend sollte mit dem Phosphoranen **93** eine Wittig-oxa-Michael Sequenz stattfinden.



Schema 19 Synthese von Oximestern *via* NHC-katalysierten Redoxveresterung.

Im Rahmen der Arbeit sollte weiterhin die Synthese von Oximestern *via* NHC-katalysierte Redoxveresterung, ausgehend von Oximen **81** und Enalen **80**, entwickelt werden (Schema 19).

1.3.2 Projekt an der Universität Osaka



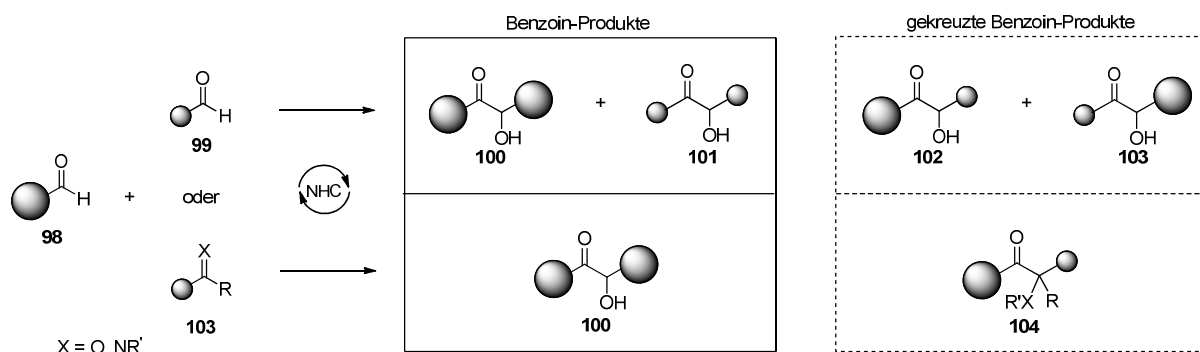
Schema 20 Asymmetrische Synthese von α -Alkyliden- γ -butyrolactonen *via* Rauhut-Currier-Reaktion.

Im Rahmen des SeleCa-Graduiertenkollegs sollte in Kooperation mit der Arbeitsgruppe um Prof. H. Sasai eine asymmetrische Synthese von α -Alkyliden- γ -butyrolactonen **97** entwickelt werden (Schema 20). Dabei sollten Dienone **96** in einer Rauhut-Currier-Reaktion cyclisiert werden, die von einem Säure/Base-bifunktionellen Phosphin katalysiert wird.

2 Hauptteil

2.1 Asymmetrische Synthese von 3,3,3-Trifluoro-2-hydroxypropanonen durch die NHC-katalysierte gekreuzte Benzoin-Reaktion

2.1.1 Gekreuzte intermolekulare Benzoin-Reaktionen in der Literatur



Schema 21 Selektivitätsproblem der gekreuzten Benzoin-Reaktion.

Sowohl für die asymmetrische Benzoin-Reaktion zweier gleicher Aldehyde^[98] als auch die gekreuzte intramolekulare Benzoin-Reaktion gibt es bereits effiziente Katalysatoren.^[99] Einzig und allein die gekreuzte intermolekulare Benzoin-Reaktion stellt heutzutage immer noch eine Herausforderung dar. Die geringe Chemoselektivität des Katalysators ist dabei das Hauptproblem dieser Reaktion. Werden zwei unterschiedliche Aldehyde miteinander umgesetzt, so können prinzipiell bis zu vier verschiedenen Produkten entstehen (Schema 21, oben). Wird dagegen ein Aldehyd mit einem Keton oder einem Imin zur Reaktion gebracht, so sind immer noch zwei Produkte möglich (Schema 21, unten). Unter bestimmten Umständen ist es trotzdem möglich das gekreuzte Benzoin als das Hauptprodukt zu erhalten.

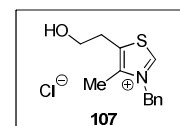
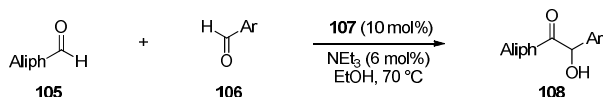
- Im Falle zweier Aldehyde ist die Reaktion dann selektiv, wenn der eine Aldehyd sterisch besser zugänglich ist (Donor-Molekül) und der andere gleichzeitig das bessere Elektrophil darstellt (Akzeptor-Molekül).
- Alternativ kann einer der beiden Aldehyde durch ein Silyl-Keton oder ein Acylphosphonat substituiert werden. Sowohl Silyl-Ketone als auch Acylphosphonate sind die schlechteren Akzeptoren gleichzeitig aber die besseren Donoren als die Aldehyde in der Benzoin Addition. Das Gemisch aus einem Silyl-Keton oder Acylphosphonat mit einem Aldehyd führt somit selektiv zum gekreuzten Produkt.

- Ketone und Imine können prinzipiell auch nur als Akzeptor dienen. Sind sie die besseren Elektrophile als die Aldehyde, wird stets das Kreuz-Produkt beobachtet. Weniger reaktive Ketone und Imine können dagegen nur dann zum gekreuzten Produkt umgesetzt werden, wenn unter den Reaktionsbedingungen die Benzoin-Addition schnell und reversibel ist, während die gekreuzte Reaktion irreversibel verläuft.

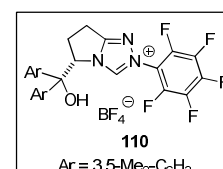
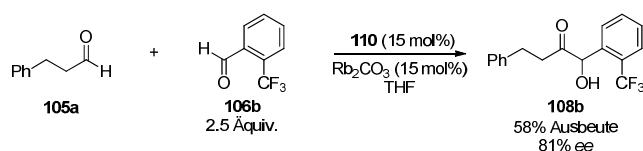
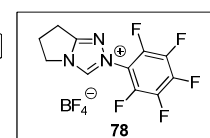
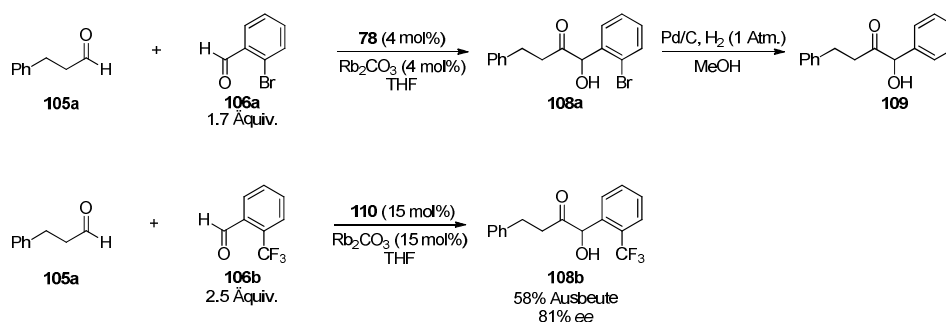
2.1.1.1 Gekreuzte Benzoin-Additionen mittels Donor-Akzeptor-Konzept

Bereits 1977 haben Stetter und Dämbkes in einem kurzen Bericht erwähnt, dass ein Gemisch aus einem aromatischen und einem aliphatischen Aldehyd nicht wie erwartet vier sondern in bestimmten Situationen hoch selektiv eins der beiden gekreuzten Benzoin Produkte liefert.^[100] Die Voraussetzung hierfür ist, dass der aromatische Aldehyd einen sterisch anspruchsvollen *ortho*-Substituenten trägt. Da Carbene sehr empfindlich auf *ortho*-Substituenten am Substrat reagieren, bildet sich in diesem Fall kein Breslow-Intermediat aus und die Addition zum Benzoin findet nicht statt. Die aliphatischen Aldehyde können dagegen recht gut zum Enaminol umgepolt werden. Im Vergleich zu den aromatischen Aldehyden sind sie aber relativ schlechte Elektrophile. Als Konsequenz entsteht in diesem Sonderfall selektiv das gekreuzte Produkt **108** (Schema 22, oben).

1977 Stetter und Dämbkes



2011 Zeitler, Connon *et al.*

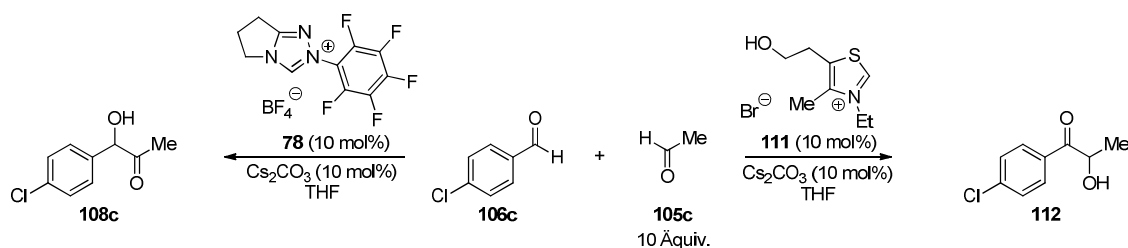


Schema 22 Gekreuzte Benzoin-Additionen über thermodynamische Kontrolle.^[100,101]

Dieser Sonderfall wurde vor Kurzem von Zeitler, Connon *et al.* genauer untersucht.^[101] Als Donor wurden aliphatische Aldehyde wie z.B. 3-Phenylpropanal **105a** eingesetzt, während als Akzeptor 2-Bromobenzaldehyd **106a** diente (Schema 22, unten). Das einzige Produkt in

diesem Fall war das gekreuzte Benzoin **108a**. Praktischerweise können die *ortho*-bromierten Benzoinen anschließend durch eine Palladium-katalysierte Dehalogenierung von der steuernden Gruppe befreit werden, was die Limitierung dieser Methode auf die *ortho*-substituierten Aldehyde wieder aufhebt. Einziger Nachteil dieser Methode ist, dass bisher kein geeigneter Katalysator für die asymmetrische Version dieser Reaktion entwickelt werden konnte. Bestes Ergebnis war bisher 81% *ee* bei 58% Ausbeute mit dem chiralen, sterisch sehr anspruchsvollen Triazolium-Salz **110**.^[101]

2011 Han, Ryu, Yang *et al.*



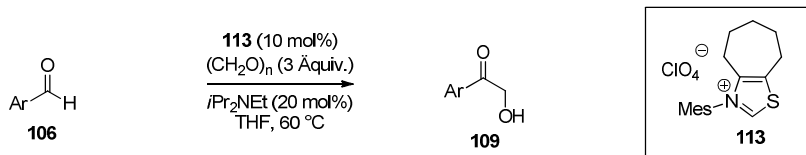
Schema 23 Gekreuzte Benzoin-Addition nach Han, Ryu, Yang *et al.*^[102]

Zusätzlich zur Konstitution des Substrats kann auch der Katalysator den Ausgang der Reaktion stark beeinflussen. Han, Ryu, Yang *et al.* haben kürzlich gezeigt, dass je nach der Wahl des Katalysators entweder das gekreuzte Benzoin-Produkt **108c** oder sein Konstitutionsisomer **112** gebildet wird (Schema 23).^[102] Die Autoren begründen diese unerwartete Selektivität anhand des Breslow-Intermediates. Während das Thiazol-2-yliden mit dem aromatischen Aldehyd **106c** den stabileren Enaminol bildet, ist das Triazol-3-yliden sterisch anspruchsvoller und bevorzugt den besser zugänglichen Acetaldehyd **105c**. Substituenten-Effekte konnten diese Hypothese belegen, da sich die Selektivität mit elektronenziehenden oder schiebenden Substituenten der Hypothese entsprechend verändert.

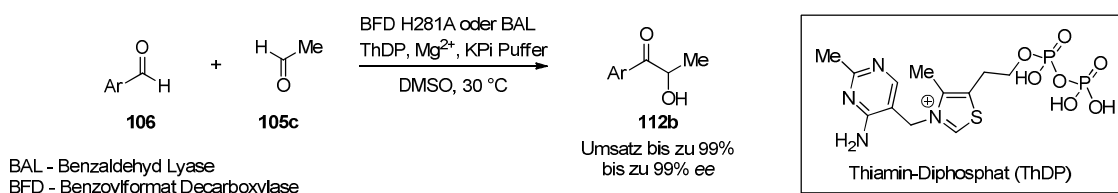
Ein ähnliches Ergebnis liefert die Umsetzung von aromatischen Aldehyden **106** mit Paraformaldehyd. Diese Reaktion wurde bereits 1985 von Inoue *et al.* publiziert.^[103] Analog zu dem Acetaldehyd entsteht auch bei Paraformaldehyd mit Thiazol-2-ylidenen ein wenig stabiles Breslow-Intermediat, weshalb das 2-Hydroxyketon **109** in hohen Selektivitäten erhalten wird. Kuhl und Glorius studierten diese Reaktion genauer (Schema 24 oben).^[104] Durch die Verwendung eines bis daher unbekannten Thiazolium-Katalysator Vorläufers **113**, konnte der notwendige Überschuss an Paraformaldehyd von 32 auf 3 Äquivalenten reduziert werden. Anhand von NMR-Messungen des Reaktionsgemisches konnten die Autoren das Ausbleiben des Benzoins aus zwei gleichen Aldehyd-Molekülen erklären. Letzterer wird zunächst gebildet, befindet sich aber bei der Reaktionstemperatur von 60 °C im

Gleichgewicht mit dem aromatischen Aldehyd **106**. Das Kreuz-Produkt entsteht dagegen irreversibel, weshalb hohe Ausbeuten für das Kreuzprodukt erhalten werden können.

2011 Kuhl und Glorius



2000/2001 Autorenkollektiv um Michael Müller



Schema 24 Oben: Synthese von Hydroxyketonen nach Kuhl und Glorius.^[104] Unten: Enzym-katalysierte gekreuzte Benzoin-Reaktion.^[105]

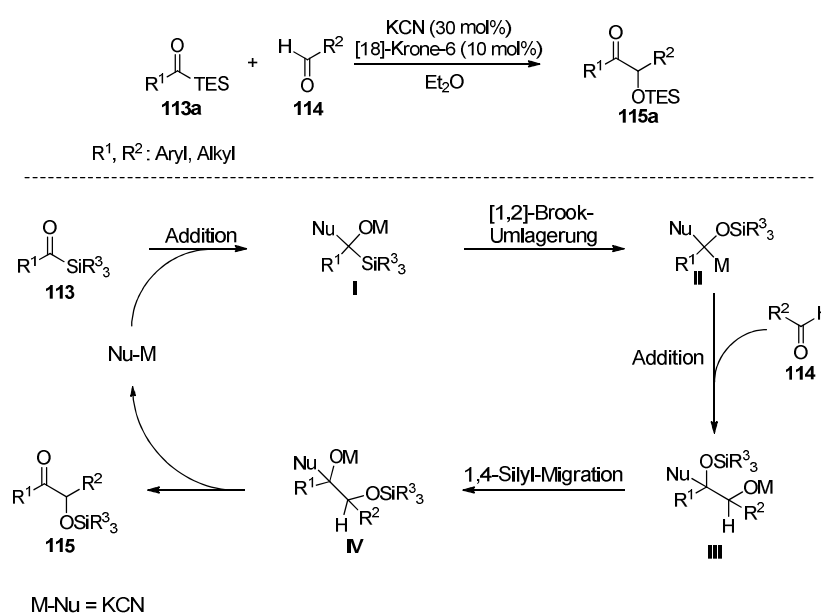
Während das Donor-Akzeptor-Konzept erst in den letzten Jahren für NHC-Katalyse wieder entdeckt wurde, wird es bereits länger in der Enzym-katalysierten, gekreuzten Benzoin-Addition eingesetzt. Manche Lyasen und Decarboxylasen wie BAL und BFD enthalten Thiamin-Diphosphat als Koenzym (Schema 24 unten). Diese Enzyme sind somit in der Lage die Benzoin-Reaktion durchzuführen. Um die Jahrtausendwende publizierte das Autorenkollektiv um Michael Müller die Umsetzung von aromatischen Aldehyden **106** mit Acetaldehyd.^[105] Erwähnenswert sind dabei die hohen Umsätze und Enantioselektivitäten von über 99%. Einziger Nachteil der Methode ist allerdings die relativ geringe Substratbreite. Sowohl aliphatische als auch heteroaromatische Aldehyde sind schlechte Donor-Substrate für diese Enzyme.

2.1.1.2 Gekreuzte Benzoin-Addition mittels Silyl-Ketone oder Acylphosphonate

Die Verwendung von Silyl-Ketonen in der gekreuzten Benzoin-Addition geht auf Linghu und Johnson zurück.^[106] Sie setzten den Silyl-Keton **113a** mit dem Aldehyd **114** in Gegenwart von Kaliumcyanid und einem Kronenether um, wobei exklusiv das geschützte Kreuz-Benzoin-Produkt **115a** entstand (Schema 25, oben). Neben der exzellenten Selektivität ist die große Substratbreite ein wichtiger Vorteil dieser Methode. So können sowohl aromatische und heteroaromatische als auch aliphatische Aldehyde genutzt werden. Nachteilig sind dagegen die beiden Zusatzschritte dieser Transformation. So müssen vor der Reaktion die Silyl-Ketone zunächst synthetisiert werden. Im Anschluss der Benzoin-Addition muss noch die Schutzgruppe entfernt werden.

Die gute Selektivität dieser Transformation kann anhand des postulierten Mechanismus erklärt werden (Schema 25, unten). Er entspricht weitestgehend dem Lapworth-Mechanismus für die Cyanid-katalysierte Benzoin-Addition,^[107] enthält allerdings zusätzlich eine [1,2]-Brook-Umlagerung und eine 1,4-Silyl-Wanderung.^[108] Die Reaktion startet mit dem nukleophilen Angriff des Cyanid-Anions an dem Silyl-Keton unter der Ausbildung der tetraedrischen Zwischenstufe **I**. Anschließend erfolgt eine [1,2]-Brook-Umlagerung zum Carbanion **II**, welches den Aldehyd **114** angreift. Nach einer 1,4-Silyl-Wanderung wird das Cyanid-Anion abgespalten, sodass das geschützte Benzoin **115** entsteht. Da zum einen die [1,2]-Brook-Umlagerung irreversibel verläuft und zum anderen das Cyanid-Anion die Silyl-Ketone gegenüber den Aldehyden bevorzugt angreift, ist diese gekreuzte Benzoin-Addition hoch selektiv.

2003 Linghu und Johnson



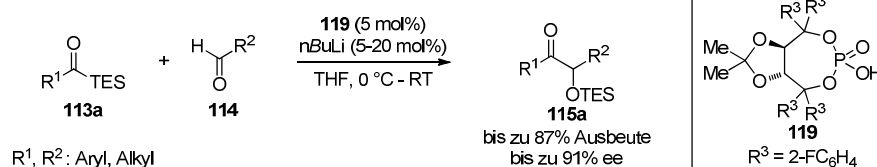
Schema 25 Oben: Gekreuzte Benzoin-Addition nach Linghu und Johnson.^[106] Unten: Mechanismus der Reaktion.^[108]

Nur ein Jahr nach der ersten Publikation zur Benzoin-Addition mit Silyl-Ketonen berichtete dieselbe Gruppe eine asymmetrische Version dieser Reaktion (Schema 26, oben).^[109] Statt Kaliumcyanid wurde ein chirales Phosphat als Katalysator eingesetzt, das aus der Phosphorsäure **119** unter Verwendung von *n*-Butyllithium *in situ* hergestellt wurde. Das gewünschte Kreuz-Benzoin-Produkt **115a** wurde dabei in sehr guten Ausbeuten bis zu 87% und Enantioselektivitäten bis zu 91% erhalten.

Da nicht alle Silyl-Ketone leicht zugänglich sind, wurden auch alternative Methoden untersucht. In parallelen, unabhängigen Arbeiten haben Bausch und Johnson als auch Demir

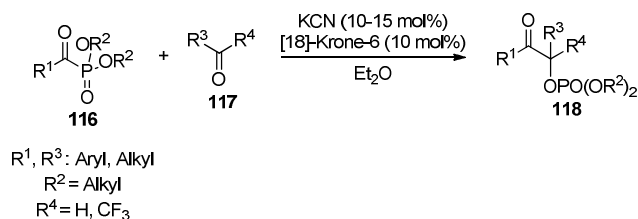
et al. gezeigt, dass statt Acylsilanen auch Acylphosphonate **116** mit verschiedenen aromatischen, heteroaromatischen oder aliphatischen Aldehyden unter ähnlichen Bedingungen vergleichbare Ergebnisse erzielen (Schema 26, unten).^[110] Zusätzlich haben Demir *et al.* demonstriert, dass aktivierte Ketone wie z.B. das Trifluoracetophenon **117** als Substrate anstelle von Aldehyden eingesetzt werden können. Damit haben sie die allererste gekreuzte Benzoin-Addition zwischen einem Aldehyd-Äquivalent und einem Keton publiziert.

2004 Johnson *et al.*



2005 Bausch und Johnson

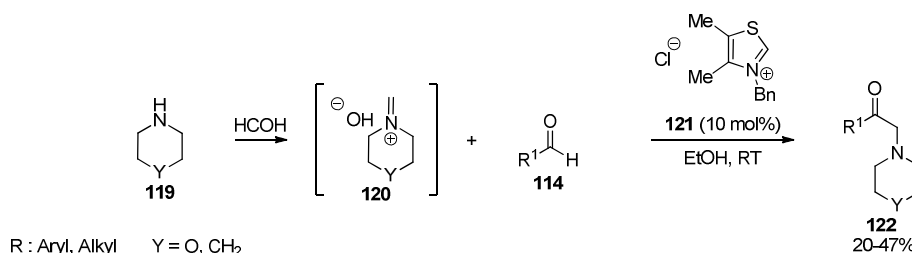
2005 Demir *et al.*



Schema 26 Oben: Asymmetrische gekreuzte Benzoin-Addition.^[109] Unten: Gekreuzte Benzoin-Addition mit Acylphosphonaten.^[110]

2.1.1.3 Gekreuzte aza-Benzoin-Addition

1988 López Calahorra *et al.*

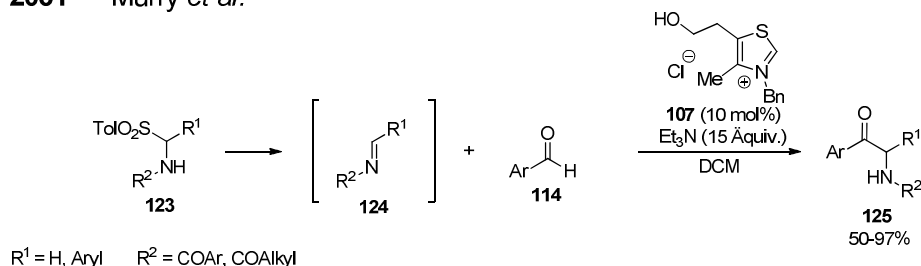


Schema 27 Erste aza-Benzoin-Addition in der Literatur.^[111]

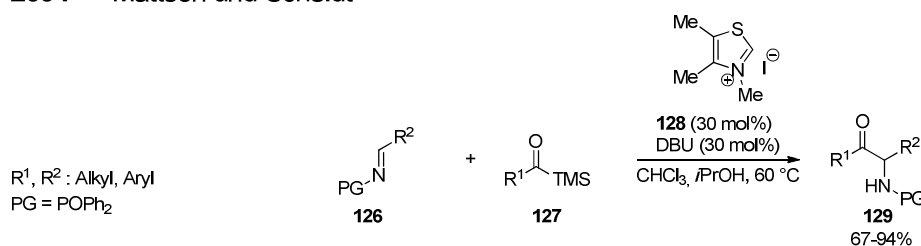
Die erste bekannte Benzoin-Addition zwischen einem Aldehyd und einem Imin-Äquivalent berichteten López Calahorra *et al.*^[111] Als aza-Komponente diente Iminiumhydroxid **120** (Schema 27), das *in situ* aus dem sekundären Amin **119** und Formaldehyd hergestellt wurde. Bei Raumtemperatur in Gegenwart des Thiazolium-Salzes **121** konnte in niedrigen Ausbeuten von 20-47% das gekreuzte α -Aminoketon **122** erhalten werden. Da die Erhöhung der Temperatur den Ausgang der Reaktion zur Gunsten des homo-verknüpften Benzoin-

Produktes führte, schlussfolgerten die Autoren, dass das *aza*-Benzoin-Produkt unter kinetischer Kontrolle gebildet wird. Das Iminiumhydroxid ist somit unter den vorliegenden Reaktionsbedingungen der bessere Akzeptor als der Aldehyd **114**.

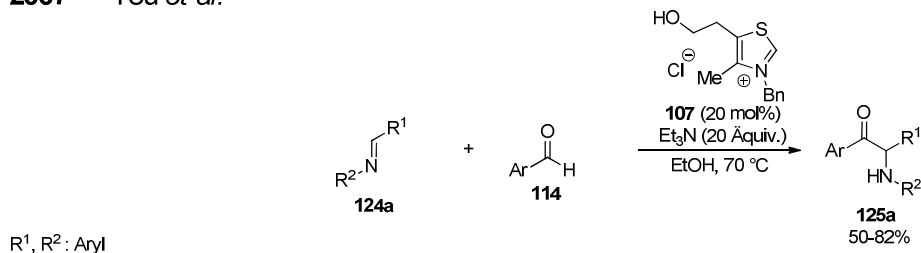
2001 Murry *et al.*



2004 Mattson und Scheidt



2007 You *et al.*



Schema 28 Intermolekulare *aza*-Benzoin-Reaktionen.^[112-114]

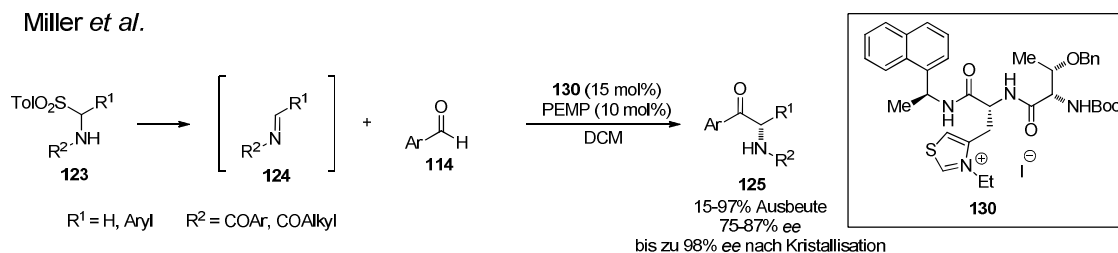
Die Idee, das Breslow-Intermediat mit einem reaktiven Imin abzufangen, wurde von Murry *et al.* weiterentwickelt (Schema 28, oben).^[112] An Stelle von Iminiumhydroxid setzten die Autoren Tosylamide **123** ein. Letztere bilden unter basischen Bedingungen das reaktive Imin **124**, welches noch stabil genug ist, mit dem umgepolten Aldehyd **114** zu reagieren. Auf diese Weise konnten die gesuchten α -Aminoketone **125** mit bis zu 94% Ausbeute generiert werden. Trotz teilweise hervorragenden Ausbeuten hat diese Methode allerdings einen Nachteil. Zur *in situ* Erzeugung des reaktiven Imins wird ein extremer Überschuss an Base mit bis zu 15 Äquivalenten benötigt. Eine klare Verbesserung wäre deshalb die Verwendung eines stabileren Imins.

Da solche Imine normalerweise nur geringe Selektivitäten in der *aza*-Benzoin-Reaktion aufweisen, wurde zunächst versucht, die homo-verknüpfte Benzoin-Addition ganz zu unterbinden. Hierfür eignet sich z.B. die bereits diskutierte Acylsilan-Methode von

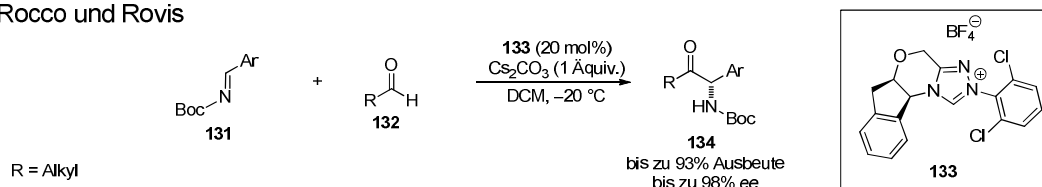
Johnson *et al.*^[109] Mattson und Scheidt erkannten es als erste und berichteten die *aza*-Benzoin-Addition über Acylsilane (Schema 28, Mitte).^[113] Sie konnten zeigen, dass das Triazolium-Salz **128** nach einer Deprotonierung durch DBU die Reaktion von TMS-Ketonen **127** mit *N*-Diarylphosphinoyliminen **126** katalysierte. Im Anschluss an die Reaktion konnte die Phosphino-Schutzgruppe des Amins unter sauren Bedingungen wieder entfernt werden.

Für thermisch stabile Imine kann sogar ganz auf die Aktivierung des Imins oder die Maskierung des Aldehyds verzichtet werden. So setzten You *et al.* Arylimine **124a** direkt mit Aldehyden **114** in Anwesenheit vom Thiazolium-Salz **107** und Triethylamin als Base um (Schema 28, unten).^[114] Es stellte sich heraus, dass bei 70 °C in Ethanol die homo-verknüpfte Benzoin Reaktion reversibel ist, während die gekreuzte *aza*-Benzoin-Addition irreversibel verläuft. Hierdurch gelang es den Autoren das gekreuzte Produkt **125a** in guten Selektivitäten und Ausbeuten bis zu 82% zu erhalten. Als Nachteil bleibt, dass die Arylgruppe nicht von dem Amin abgespalten werden kann. Diese Methode eignet sich somit nicht, für α -Aminoketone mit freier Amino-Funktionalität.

2005 Miller *et al.*



2012 DiRocco und Rovis



Schema 29 Asymmetrische intermolekulare *aza*-Benzoin-Reaktionen.^[115,116]

Im Gegensatz zu der achiralen *aza*-Benzoin-Addition gibt es bisher nur zwei asymmetrische Methoden auf diesem Gebiet. Miller *et al.* griffen die Methode von Murry *et al.*^[112] wieder auf (Schema 29, oben).^[115] Sie nutzen ebenfalls *in situ* generierte Aldimine **124** und ließen sie mit verschiedenen substituierten Benzaldehyden **114** reagieren. Die chirale Information stammte dabei von dem Katalysator-Vorläufer **130**, der ein Tripeptid im Rückgrat trägt. Mit dieser Methode wurden hohe Ausbeuten bis 97% und sehr gute *ees* bis 87% erreicht. Die optische Reinheit konnte weiterhin durch die Umkristallisation erhöht werden. Diverse Testexperimente mit unterschiedlichen Basen sowie Deuterium-Markierungen zeigten eine

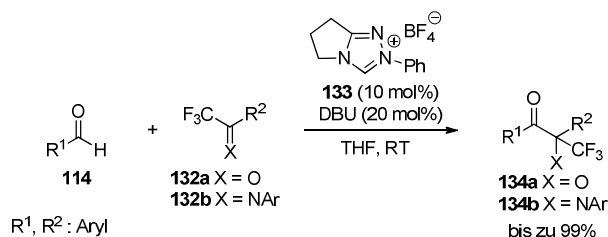
langsame Racemisierung unter den Reaktionsbedingungen auf. Die Autoren wiesen die Enol-Bildung des Produktes **125** als deren Ursprung nach.

Um der Racemisierung entgegenzuwirken und dadurch den Enantiomerenüberschuss weiter zu steigern, ersetzten DiRocco und Rovis in einer kürzlich erschienenen Publikation die Aldimine **124** durch Boc-Imine **131** (Schema 29, unten).^[116] Letzteren haben dabei den Vorteil, dass sie eine höhere Stabilität als die Aldimine **124** gegenüber den Reaktionsbedingungen zeigen. Sie können deshalb direkt verwendet werden und müssen nicht *in situ* erzeugt werden. Zusätzlich sind die damit gebildeten *aza*-Benzoin-Produkte am stereogenen Zentrum weniger acide, weshalb kaum Racemisierung unter basischen Bedingungen beobachtet wurde. Aus diesen Gründen konnten bei tieferen Temperaturen um $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ und unter Einsatz des aus *cis*-Aminoindanol hergestellten Katalysator-Vorläufer **133** die gekreuzten Produkte **134** in sehr guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhalten werden. Zusätzlich zeigten dieselben Autoren in einer separaten Arbeit, dass benzyliche, cyclische Amine mit kurzwelligem blauem Licht in Gegenwart von Tris(bipyridin)ruthenium(II) chlorid *in situ* zu Iminen oxidiert werden können, um sie als Substrate in der oben genannten *aza*-Benzoin-Reaktion einzusetzen.^[117]

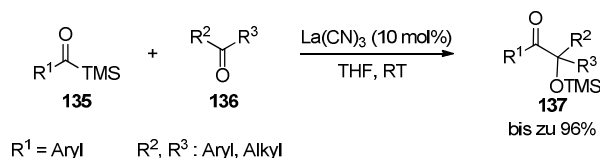
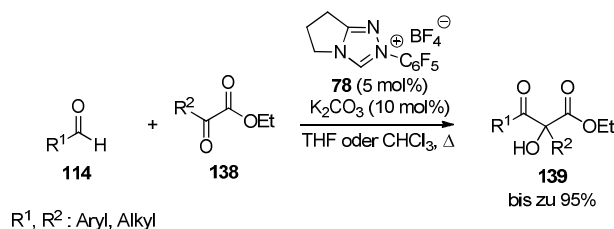
2.1.1.4 Gekreuzte Benzoin-Addition mit Ketonen

Ähnliche Lösungsansätze des Kreuz-Problems wie bei der *aza*-Benzoin-Addition wurden auch für die Reaktion von Aldehyden mit Ketonen entwickelt. Analog zu der bereits oben beschriebenen Methodik von Demir *et al.*^[110b] zeigten Enders und Henseler, dass aus Triazolium-Salz **133** generierte Carben die gekreuzte Benzoin-Addition zwischen Aldehyden und Trifluoracetophenonen **132a** bzw. den entsprechenden Ketimininen **132b** katalysieren kann (Schema 30, oben).^[118] Die stark elektronenziehende CF_3 -Funktionalität aktiviert dabei die Carbonylgruppe, was zu seiner gesteigerten Reaktivität und der Irreversibilität der gekreuzten Reaktion führt. Weiterhin wiesen die Autoren anhand von Testreaktionen nach, dass das separat hergestellte homo-verknüpfte Benzoin-Produkt auch als Substrat für die gekreuzte Reaktion eingesetzt werden kann. Der Reaktionsverlauf sollte somit mit dem Ergebnis von You *et al.* zu der *aza*-Benzoin-Reaktion übereinstimmen.^[114] Eine Maskierung des Aldehyds als Acyl-Phosphonat, wie sie z.B. von Demir *et al.* eingesetzt wurden,^[110b] ist somit hier nicht notwendig. Die Produkte **134** wurden in teilweise exzellenten Ausbeuten bis zu 99% erhalten. Im Gegensatz dazu scheiterte der Versuch eine asymmetrische Version dieser Reaktion zu entwickeln. Alle getesteten Tri- und Thiazolium-Salze wiesen entweder eine geringe Reaktivität oder Selektivität auf.^[23c]

2009 Enders und Henseler



2009 Tarr und Johnson

2012 Connon, Zeitler *et al.*

Schema 30 Intermolekulare Benzoin-Reaktionen von Aldehyden mit Ketonen.^[118,119,121]

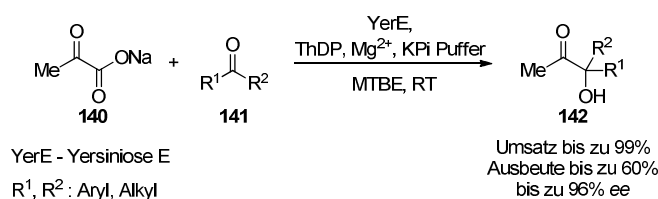
Sowohl die Methode von Demir *et al.*^[110b] als auch die von Enders und Henseler^[118] ist auf CF₃-aktivierte Ketone limitiert. Das erste allgemein gültiges Verfahren berichteten dagegen Tarr und Johnson (Schema 30, Mitte).^[119] Analog zu den vorherigen Arbeiten dieser Gruppe zu gekreuzten Reaktion zweier Aldehyde^[108-110] setzten die Autoren Acylsilane **135** als Substrate ein. Um die geringe Reaktivität der Ketone als Akzeptoren zu überwinden, mussten bessere Katalysatoren entwickelt werden. Zum Durchbruch führte die Verwendung von Seltenerdmetall-Cyaniden. Insbesondere zeigte Lanthan(III)cyanid in einer früheren Arbeit exzellente Reaktivität in der Benzoin-Reaktion.^[120] Mit Hilfe dieser Verbindung gelang es auch für die gekreuzte Reaktion von Acylsilanen **135** mit Ketonen **136** sehr hohe Ausbeuten bis zu 96% nach nur 20 min zu erhalten.

Die neusten Arbeit auf dem Gebiet der gekreuzten Benzoin-Addition von Aldehyden mit Ketonen stammte von Connon, Zeitler *et al.* (Schema 30, unten)^[121] Als Katalysator-Vorläufer wurde Triazolium-Salz **78** verwendet. Um die Irreversibilität der gekreuzten Reaktion zu gewährleisten, wurden Ethylpyruvate **138** als Akzeptoren eingesetzt. Letztere sind durch die zwei benachbarten Carbonylgruppen sehr reaktiv. Die gekreuzten Produkte **139** wurden in hohen Ausbeuten bis zu 95% synthetisiert. Erwähnenswert ist bei dieser Methode, dass sowohl aromatische als auch aliphatische Aldehyde **114** verwendet werden

können. Hierfür muss lediglich das Lösungsmittel von Chloroform auf THF gewechselt werden.

Obwohl alle hier dargestellten Methoden gute Ergebnisse für die nicht enantioselektive Version der gekreuzten Benzoin-Addition mit Ketonen zeigten, existiert nur eine einzige asymmetrische Methode für diese Transformation. Hierbei wird Natriumpyruvat **140** mit einem Keton **141** in Gegenwart des Enzyms Yersiniose E umgesetzt (Schema 31).^[122] Sein Koenzym ThDP katalysiert dabei die gekreuzte Benzoin-Addition, während die chirale Information von dem Polypeptid übertragen wird. Das Resultat ist der sehr hohe Umsatz und eine große Substratbreite von aliphatischen und aromatischen Ketonen. Die Ausbeuten von isolierten Produkten sind dagegen niedrig und bewegen sich zwischen 9-60%. Nichts desto trotz ist es die einzige bisher bekannte asymmetrische Methode für diese Reaktion mit nennenswerten Enantiomerüberschüssen von bis zu 96%.

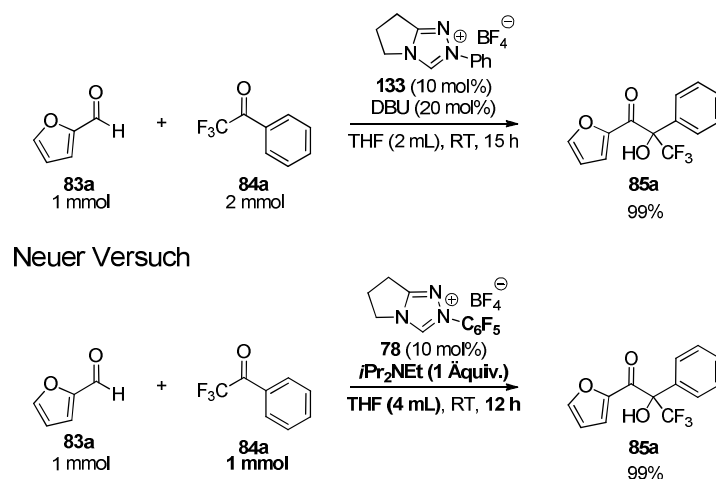
2010 Müller *et al.*



Schema 31 Asymmetrische intermolekulare Benzoin-Addition von Aldehyden an Ketone.^[122]

2.1.2 Katalysator Screening

2009 Enders und Henseler



Schema 32 Vergleich der Reaktionsbedingungen von Enders und Henseler^[118a] mit der neuen Testreaktion. Änderungen sind hervorgehoben.

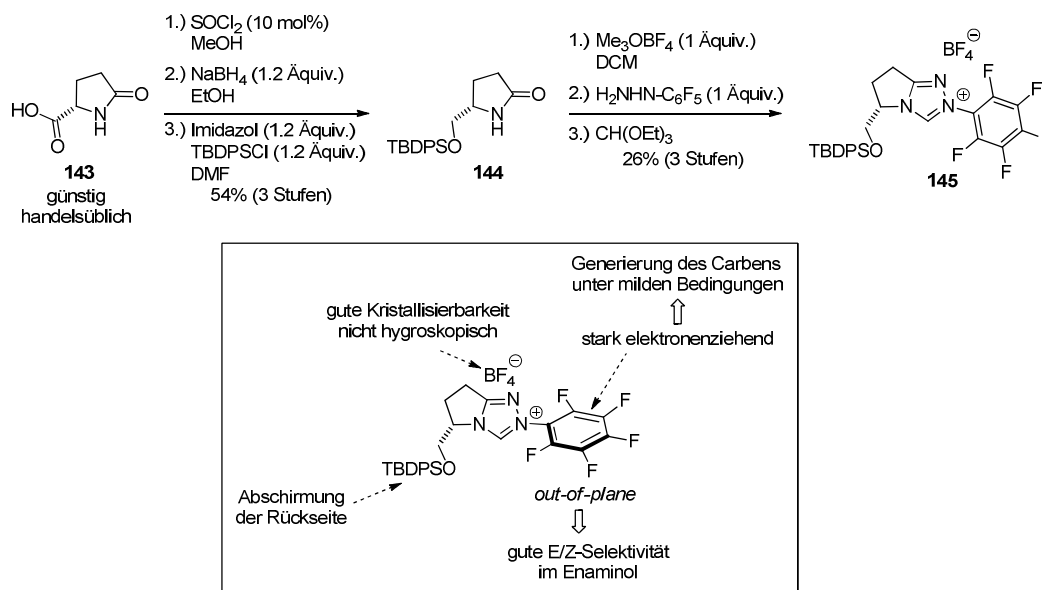
Angeichts geringer Anzahl an Publikationen zur asymmetrischen gekreuzten Benzoin-Addition von Aldehyden mit Ketonen wurde entschieden, aufbauend auf den Ergebnissen von Enders und Henseler^[118] eine asymmetrische Version dieser Reaktion zu entwickeln. Bei den

gebildeten Produkten mit einer tertiären Hydroxy-Funktionalität in α -Position zum Keton handelt es sich um wichtige Bausteine („building blocks“) in der Synthese von Naturstoffen.^[123] Desweiteren wurde kürzlich gezeigt, dass aus gekreuzten Benzoinen **85a** entzündungshemmende Wirkstoffe hergestellt werden können.^[124]

Zu Beginn des Projektes wurden die von Enders und Henseler publizierten Reaktionsbedingungen der achiralen Transformation reoptimiert. Dies war notwendig, da bei der geplanten asymmetrischen Version dieser Reaktion ein sterisch anspruchsvoller chiraler Katalysator zum Einsatz kommen würde, der die Reaktionsgeschwindigkeit voraussichtlich drastisch senkt. Um die Erfolgchancen weiter zu steigern, wurde als Testreaktion die Umsetzung von Furfural **83a** mit Trifluoracetophenon **84a** ausgewählt. In den früheren Arbeiten zeigten heteroaromatischen Aldehyde eine höhere Reaktivität als die Benzaldehyde.^[118] Nach wenigen Tests stellte sich tatsächlich heraus, dass der Wechsel des *N*-Substituenten des Katalysators von Phenyl auf Perfluorophenyl und der Base von DBU auf Hünig-Base die gewünschte Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit herbeiführt (Schema 32). Bei geringerer Konzentration, kürzerer Reaktionszeit und in äquimolaren Substratverhältnissen wurde immer noch ein virtuell quantitativer Umsatz erhalten. Nach diesem vielversprechenden Resultat mit dem *N*-perfluorophenyl substituierten Triazolium-Salz **78** wurde der chirale Präkatalysator **145** entworfen.

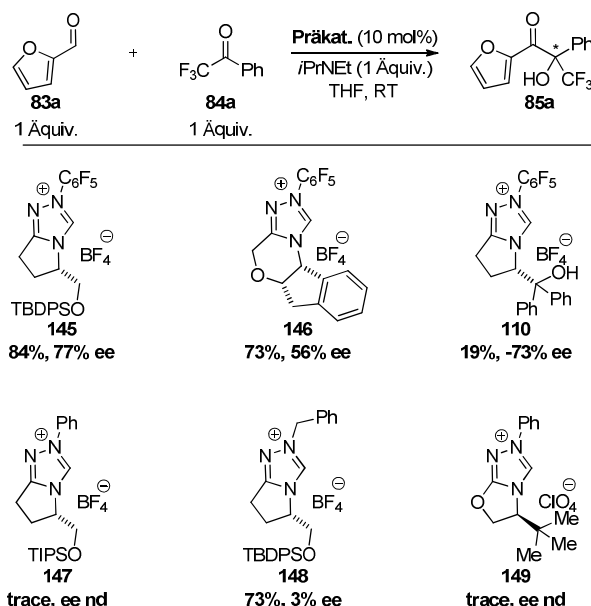
Als Ausgangssubstanz für das chirale Rückgrat des Triazolium-Salzes **145** wurde die günstige und kommerziell erhältliche Pyroglutaminsäure **143** gewählt (Schema 33, oben). Die von ihr abgeleiteten Triazolium-Katalysatoren hatten zuvor gute asymmetrische Induktionen in der mit Benzoin-Addition verwandten Stetter-Reaktion gezeigt.^[125] Der in unserem Arbeitskreis etablierten Route folgend,^[23c] wurde die Pyroglutaminsäure zunächst verestert, um anschließend reduziert und mit der sterisch anspruchsvollen TBDPS-Gruppe versehen zu werden. Das Lactam **144** wurde schließlich in einer dreischrittigen Eintopf-Synthese nach Rovis *et al.* zum Triazolium-Salz **145** umgesetzt.^[126] Als Konsequenz wurde ein Präkatalysator erhalten, dessen Rückseite von der Silyl-Gruppe abgeschirmt ist (Schema 33, unten). Wegen der *ortho*-Substituenten am *N*-Rest steht der perfluorierte Phenyl-Ring „out-of-plane“. Diese Stellung sorgt für höhere Nukleophilie und Reaktivität des Katalysators sowie eine gute *E/Z*-Selektivität im Breslow-Intermediat, die für eine gute asymmetrische Induktion notwendig ist. Zusätzlicher Vorteil des stark elektronenziehenden *N*-Substituenten ist die Möglichkeit den aktiven Carben-Katalysator unter milden basischen Bedingungen zu generieren. In Kombination mit dem nur schwach koordinierenden Tetrafluoroborat-Anion,

der zur guten Kristallisierbarkeit und kaum messbaren Hygroskopie führt, lässt sich dieser Präkatalysator leicht aufreinigen und handhaben.



Schema 33 Oben: Synthese des chiralen Triazolium-Salzes **145**. Unten: Vorteile des Präkatalysators **145**.

Die weitere Bearbeitung des Projektes wurde zum Teil auf Frau Jeanne Fronert übertragen, die ihre Bachelorarbeit über dieses Thema angefertigt hat.^[127] Die jeweiligen Beiträge ihrerseits wurden in den nachfolgenden Schemata und Tabellen explizit aufgeführt.



Schema 34 Katalysator Screening. Die präparative Durchführung dieses Screenings übernahm Frau Jeanne Fronert im Rahmen ihrer Bachelorarbeit.

Nach der erfolgreichen Synthese wurde das Triazolium-Salz **145** in der Testreaktion zwischen Furfural und Trifluoracetophenon geprüft (Schema 34). Daneben wurden auch andere Präkatalysatoren getestet, die zuvor für die asymmetrische Benzoin-Addition (**110**,^[96]

149^[98a]) oder Stetter-Reaktion (**146**,^[128] **148**^[125]) entwickelt wurden. Sie alle erwiesen sich allerdings sowohl in der Enantioselektivität als auch der Reaktivität dem neuen Triazolium-Salz unterlegen. Letzterer führte dagegen zum gewünschten Produkt **85a** mit 84% Ausbeute und 77% *ee*.

2.1.3 Weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen

Tabelle 1 Optimierung der Reaktionsbedingungen.^a

O=Cc1ccoc1 (**83a**) + F3C-C(=O)-R (**84**) $\xrightarrow[\text{THF}]{\text{Präkat. 145, } i\text{Pr}_2\text{NEt (1 Äquiv.)}}$ OC(R)(C(F)(F)F)c1ccoc1 (**85**)
84a R = Ph **85a** R = Ph
84b R = 2-Thienyl **85b** R = 2-Thienyl

Nr.	85	Verhältnis der Substrate	Katalysator-beladung [mol%]	Temperatur [°C]	Ausbeute [%] ^b	<i>ee</i> [%] ^c
1 ^{d, *}	a	1:1	10	22	84	77
2 ^{d, *}	a	1:1	20	22	83	70
3 ^{d, *}	a	1:1	10	0	61	78
4 [*]	a	1:2	10	0	86%(43%) ^e	78%(99%) ^e
5 [*]	b	1:1	10	22	47	51
6 [*]	b	1:2	10	22	62	49
7 [*]	b	1:2	10	0	71	61

^a Allgemeine Reaktionsbedingungen: Aldehyd **83** (1mmol) und Keton **84** (1mmol) wurden 24 h in THF (1 mL) gerührt. ^b Ausbeuten des isolierten Produktes **85**. ^c Die Enantiomerüberschüsse wurden mittels HPLC Analyse auf der chiralen stationären Phase bestimmt. ^d Es wurden 2 mL THF als Lösungsmittel genutzt. ^e Werte in Klammern sind Ausbeute bzw. *ee* nach Umkristallisation. * Die präparative Durchführung dieser Experimente übernahm Frau Jeanne Fronert im Rahmen ihrer Bachelorarbeit.

Als nächstes wurden die allgemeinen Reaktionsbedingungen unter Einsatz des Präkatalysators **145** nachoptimiert (Tabelle 1). Da im Verlauf des Screening bei verschiedenen Substraten stark unterschiedliche Tendenzen beobachtet werden konnten, wurden die Bedingungen parallel sowohl anhand des Ketons **84a** als auch dem weniger reaktiven, heteroaromatischen Substrat **84b** geprüft. Dabei wurde festgestellt, dass sowohl die Erhöhung der Katalysatorbeladung (vgl. Einträge 1, 2) als auch ein Überschuss des Ketons (vgl. Einträge 5, 6) eine Verbesserung der Ausbeute auf Kosten einer leichten Erniedrigung der Selektivität herbeiführten. Zusätzlich konnte eine starke Temperaturabhängigkeit (vgl. Einträge 1, 3 und 6, 7) beobachtet werden. Das beste Ergebnis in der Reaktion zwischen Furfural und Trifluormethylketonen im Bezug auf Selektivität und Reaktivität konnten insgesamt bei 0 °C, 10 mol% Präkatalysator und einem zweifachen Überschuss an Keton erzielt werden. Glücklicherweise bildeten die Produkte Konglomerate, sodass durch einmalige Kristallisation der Enantiomerüberschuss des gekreuzten Benzoin **85a** auf 99% gesteigert werden konnte (Eintrag 4).

Die hohe Kristallinität der Produkte ermöglichte weiterhin ihre absolute Konfiguration über Röntgenstrukturanalyse zu bestimmen (Abb. 2). Die besten Kristalle wurden dabei von Verbindung **85a** erhalten.^[129] Da das Fehlen eines Schweratoms in einer großen Standardabweichung der Flack-Parameter resultierte,^[130] musste die postulierte Struktur durch eine unabhängige Methode verifiziert werden. Hierfür wurden in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Raabe CD-Messungen an dieser Verbindung durchgeführt.^[131] Als Resultat konnte nachgewiesen werden, dass bei der Verwendung des Präkatalysators (S)-**145** ein S-konfiguriertes Produkt **85a** gebildet wird. Alle anderen Produkte wurden in Analogie zu diesem Ergebnis formuliert.

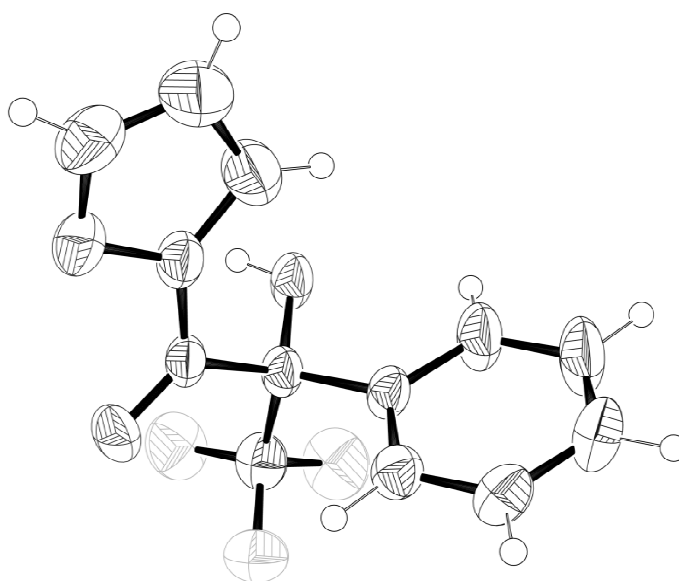


Abb. 2 Struktur des Produktes **85a**, die mit der Röntgenstrukturanalyse bestimmt wurde. Die Ellipsoide entsprechen 70% der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.^[129]

2.1.4 Substratbreite

Anhand optimierter Bedingungen wurde anschließend die Substratbreite der Reaktion bestimmt (Tabelle 2). Furfural ließ sich gut mit verschiedenen Trifluoromethylketonen umsetzen (Tabelle 2, **85a-g**). Im Bezug auf die Ausbeuten und Enantioselektivitäten konnte da allerdings kein klarer Trend festgestellt werden. Ketone mit sowohl elektronenziehenden wie schiebenden aromatischen und heteroaromatischen Substituenten lieferten gemischte Ergebnisse, die zwischen 69-96% Ausbeuten und 39-82% *ees* deutlich variierten. Ausnahme davon bildeten die *ortho*-substituierten aromatischen und die nicht aromatisch konjugierten Ketone, die keinerlei Reaktivität aufwiesen (Tabelle 2, **85h-k**).

Tabelle 2 Substratbreite.^a

$ \begin{array}{c} \text{R}^1\text{-CHO} \\ \textbf{83a-o} \\ 1 \text{ Äquiv.} \end{array} + \begin{array}{c} \text{F}_3\text{C-CO-R}^2 \\ \textbf{84a-l} \\ 2 \text{ Äquiv.} \end{array} \xrightarrow[\text{THF, 0 °C, 24-48 h}]{\textbf{145 (10 mol\%)} / \text{iPr}_2\text{NEt (1 Äquiv.)}} \begin{array}{c} \text{R}^1\text{-C(=O)-CH(OH)-CF}_3\text{-R}^2 \\ \textbf{85a-y} \end{array} $				
85	R ¹	R ²	Ausbeute [%] ^b	ee [%] ^c
a *	2-Furyl	Ph	86 (43)	78 (99)
b *	2-Furyl	2-Thienyl	71	61
c ^d	2-Furyl	4-MeOC ₆ H ₄	69	82
d	2-Furyl	4-BrC ₆ H ₄	89 (49)	73 (99)
e	2-Furyl	4-ClC ₆ H ₄	90 (46)	73 (81)
f	2-Furyl	4-CF ₃ C ₆ H ₄	96 (41)	52 (96)
g ^d	2-Furyl	2-Furyl	86	39
h *	2-Furyl	C ₆ F ₅	<5	n.b.
i *	2-Furyl	2,4,6-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	<5	n.b.
j *	2-Furyl	2-BrC ₆ H ₄	<5	n.b.
k *	2-Furyl	CH=CHOEt	<5	n.b.
l ^d	2-Thienyl	4-BrC ₆ H ₄	93	65
m	2-(5-Me-Furyl)	Ph	94 (62)	84 (99)
n *	2-(5-Br-Furyl)	Ph	<5	n.b.
o ^d	2-(4,5-Di-Me-Furyl)	Ph	90	85
p ^d	2-(5-(4-ClC ₆ H ₄)-Furyl)	Ph	75 (50)	62 (94)
q	2-Pyridyl	Ph	73	62
r *	3-Pyridyl	Ph	<5	n.b.
s *	4-Pyridyl	Ph	<5	n.b.
t ^d	2-Benzofuryl	Ph	85	67
u ^d	2-Pyrrolyl	Ph	85 (41)	45 (93)
v *	4-MeC ₆ H ₄	Ph	<5	n.b.
w *	4-BrC ₆ H ₄	Ph	<5	n.b.
x *	4-(MeO)C ₆ H ₄	Ph	<5	n.b.
y *	9-Anthracenyl	Ph	<5	n.b.

^a Allgemeine Reaktionsbedingungen: Aldehyd **83** (1mmol) und Keton **84** (2mmol) wurden 24 h in THF (1 mL) gerührt. ^b Ausbeuten des isolierten Produktes **85**; Werte in Klammern zeigen Ausbeuten nach Umkristallisation. ^c Die Enantiomerüberschüsse wurden mittels HPLC Analyse auf der chiralen stationären Phase bestimmt; Werte in Klammern zeigen *ees* nach Umkristallisation. ^d Reaktionszeit wurde auf 48 h verlängert. * Die präparative Durchführung dieser Experimente übernahm Frau Jeanne Fronert im Rahmen ihrer Bachelorarbeit. n.b. = nicht bestimmt

Ein ähnlich stark gestreutes Ergebnis zeigte die Überprüfung der Aldehyd-Komponente. Furancarbaldehyde mit Substituenten in unterschiedlichen Positionen führten zum gewünschten Kreuz-Produkt mit teilweise sehr guten Ausbeuten bis 94% und Enantiomerüberschüssen bis 84% (Tabelle 2, **85m-p**). Lediglich im Falle des 2-Bromfurfurals konnte kein Produkt isoliert werden (Tabelle 2, **85n**), da dieser Aldehyd sich unter den Reaktionsbedingungen zersetzt hatte. Andere heterocyclische Aldehyde sind ebenfalls geeignete Substrate. Sowohl Aldehyde mit dem 2-Thienyl-, als auch mit dem 2-Pyrrolyl oder 2-Pyridyl-Substituenten konnten erfolgreich verwendet werden (Tabelle 2, **85l**, **85q**, **85u**). Die

Position des Heteroatoms relativ zur Carbonylgruppe spielt hierbei für den Erfolg der Reaktion eine große Rolle. Während 2-Pyridincarbaldehyd das gekreuzte Benzoin-Produkt mit 73% Ausbeute und 62% *ee* bildete (Tabelle 2, **85q**), waren die isomeren 3- und 4-Pyridincarbaldehyde gänzlich unreaktiv (Tabelle 2, **85r**, **85s**). Ähnlich ungeeignet erwiesen sich Benzaldehyd-Derivate (Tabelle 2, **85v-y**), bei denen in hohen Ausbeuten entweder das homo-verknüpfte Benzoin-Produkt oder das Edukt reisoliert wurde.

2.1.5 Mechanismus

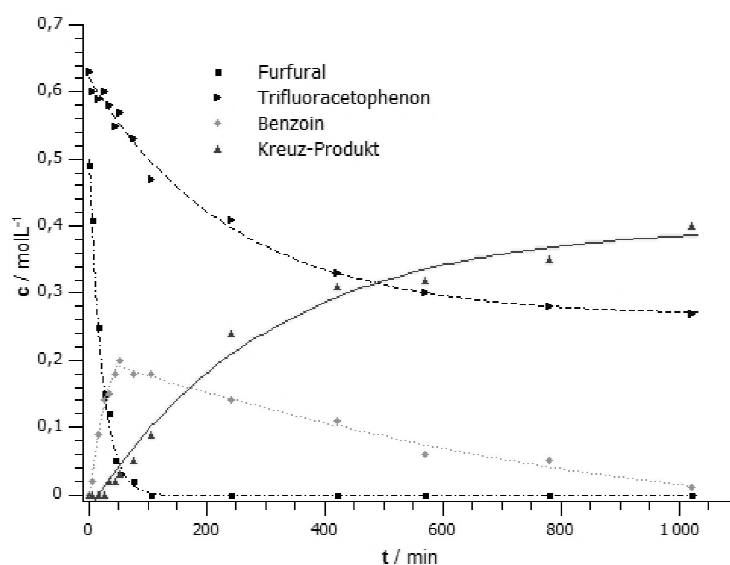


Abb. 3 Reaktionsverlauf der gekreuzten Benzoin-Addition. Reaktionsbedingungen: Furfural (0.5 mmol), Trifluoracetophenon (0.65 mmol), *i*Pr₂NEt (0.5 mmol), Präkatalysator **145** (0.01 mmol) in THF-d₈ (1 mL) bei Raumtemperatur. Die durchgezogenen Linien zeigen exponentielle Plots der Messpunkte.

In einer der früheren Arbeit von Enders und Henseler wurde postuliert, dass bei der hier untersuchten Reaktion vor dem Kreuzprodukt sich zunächst das homo-verknüpfte Benzoin bildet.^[118a] Mittels ¹H NMR sollte nun der Reaktionsverlauf verfolgt werden, um diese Hypothese zu belegen. Hierfür wurden Furfural und Trifluoracetophenon in deuteriertem THF vermischt und mit dem Präkatalysator **145** versetzt. Anschließend wurde Hünig-Base zugegeben, was den Nullpunkt der Zeitachse darstellt. Um die Reaktionsgeschwindigkeit weiter runterzusetzen, wurde während und zwischen den Aufnahmen auf das Rühren des Gemisches verzichtet.

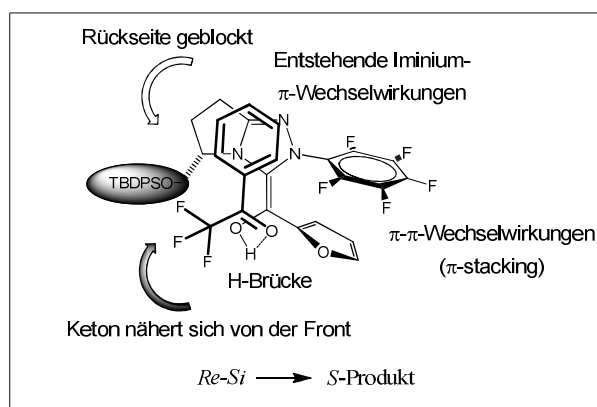
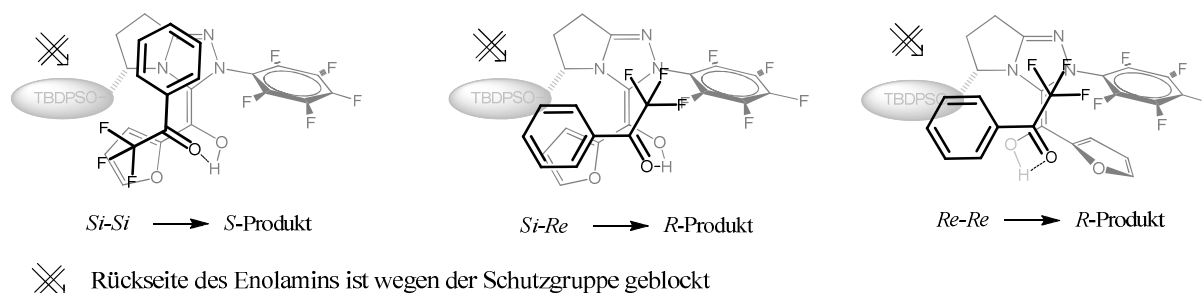
In der Tat konnte mit dieser Methode die Genese des Furoins zu Beginn der Reaktion belegt werden (Abb. 3). In den ersten 60 Minuten bildete sich fast ausschließlich dieses homo-verknüpfte Benzoin, seine Konzentration erreichte dann ein Maximum und sank anschließend stetig im weiteren Verlauf. Das Kreuz-Produkt beschrieb dagegen eine sigmoidale Kurve. In der ersten Stunde konnten es kaum detektiert werden. Erst nach dem

Ablauf dieser Zeit stieg seine Konzentration exponentiell an. Beide Kurven verifizierten somit die These, dass das Furoin in einem thermodynamisch kontrollierten, reversiblen Prozess gebildet wird.

Zusätzlich zu dem NMR-Experiment wurde auch ein Racemisierungstest durchgeführt. Hierfür wurde eine enantiomerenreine Probe des gekreuzten Benzoins unter den Reaktionsbedingungen mit dem achiralen Präkatalysator **78** drei Tage lang gerührt. Anschließend wurde das gekreuzte Benzoin isoliert und seine Ausbeute sowie sein Enantiomerenüberschuss bestimmt. Es stellte sich dabei heraus, dass der Katalysator unter den Reaktionsbedingungen keinerlei Zersetzung oder Racemisierung hervorgerufen hatte. Die gekreuzte Benzoin Reaktion ist somit irreversibel.

Beide Experimente bestätigten also, dass der vollständige Reaktionsverlauf aus einer schnellen, vorgelagerten, reversiblen, homo-verknüpften Benzoin-Addition und einer langsameren irreversiblen Kreuz-Reaktion besteht.

2.1.6 Übergangszustand



Schema 35 Vier mögliche Übergangszustände der Reaktion.

Innerhalb des Mechanismus der gekreuzten Benzoin-Addition ist die C-C-Knüpfung der stereogene Schritt. Ausgehend vom Breslow-Intermediat kann ein Übergangszustand für diese Transformation formuliert werden (Schema 35). Da die Rückseite des Enaminols von der TBDPS-Schutzgruppe abgeschirmt ist, nähern sich das Keton von der Vorderseite. Hierbei

kann das Keton und das Breslow-Intermediat auf viererlei verschiedene Arten zueinander angeordnet werden. Diese Übergangszustände werden dementsprechend als *Si-Si*, *Si-Re*, *Re-Si* und *Re-Re* bezeichnet. Aus DFT-Rechnungen von Hawkes und Yates ist bekannt, dass im Breslow-Intermediat die *E*-Anordnung wegen sterischen und stereoelektronischen Effekten vorherrscht.^[78] Die aromatischen Ringe innerhalb des Enaminols sind koplanar und aus der Ebene gedreht, was eine stabilisierende π - π -Wechselwirkung ermöglicht. Weiterhin haben Dudding und Houk in theoretischen Studien bestimmt, dass zum Einen eine H-Brücke zwischen dem Enaminol und der Carbonyl-Funktionalität des Ketons zum Anderen die Interaktion zwischen dem aromatischen Substituenten am Keton und dem bei der Ausbildung der C-C-Bindung entstehenden Iminium-Ion energetisch günstig ist.^[79]

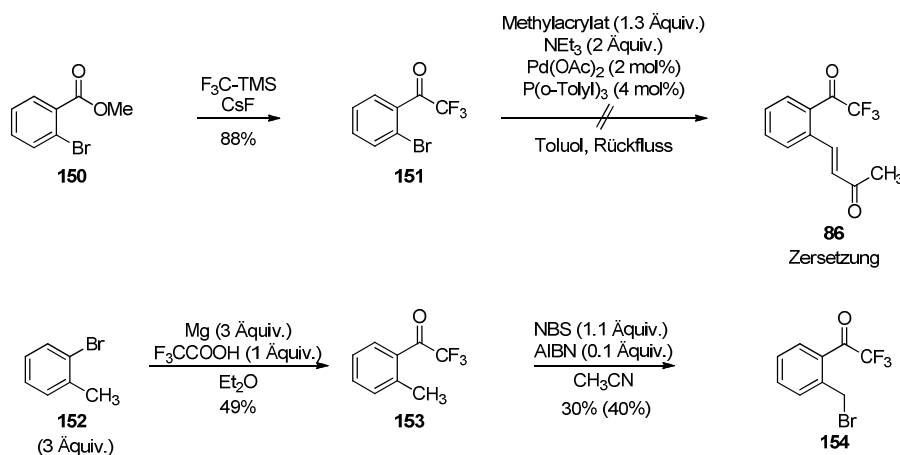
Die Beachtung all dieser Aspekte führt somit zu der Annahme, dass der *Re-Si*-Übergangszustand die geringste Energiebarriere aufweist (Schema 35, Box). Die Vorhersage der absoluten Konfiguration des gekreuzten Benzoin-Produktes stimmt dabei mit dem experimentellen Ergebnis überein.

2.1.7 Anwendung der gekreuzten Benzoin-Reaktion in einem Dominoprozess

Um die gekreuzten Benzoin-Addition in einen Domino-Prozess zu integrieren, muss innerhalb eines der Substrate der gekreuzten Reaktion eine Funktionalität vorhanden sein, die mit der entstehenden Hydroxy-Gruppe reagieren könnte. Diese Voraussetzung ist z.B. in den Verbindungen **86** und **154** erfüllt (Schema 36), wo die sich ausbildende Hydroxy-Gruppe entweder am Enon oder dem Bromid angreifen kann. Zunächst mussten allerdings diese beiden speziellen Substrate **86** und **154** hergestellt werden. Die Synthese des Trifluoromethylketons **86** erfolgte dabei ausgehend von dem 2-Brombenzoesäure Methylester **150** (Schema 36, oben). Nach einer mit Cäsiumfluorid vermittelten Substitution an der Ester-Funktionalität wurde das Trifluoroketon **151** in 88% Ausbeute erhalten. Im Anschluss sollte mit einer Heck-artigen Reaktion die Enon-Gruppe eingeführt werden. Leider gelang diese Kreuzkupplung nicht, da unter den Heck-Bedingungen das 2-Bromtrifluoracetophenon **151** sich zersetzt hatte.

Das Trifluoroketon **154** wurde dagegen aus dem 2-Bromtoluol **152** dargestellt (Schema 36, unten). Im ersten Schritt wurde das 2-Bromtoluol in einer Grignard-Reaktion mit Trifluoressigsäure umgesetzt. Der dreifache Überschuss an Grignard führte zu einer Reihe an Nebenreaktionen, sodass das *ortho*-Methyltrifluoracetophenon **153** in nur moderaten Ausbeuten von 49% erhalten werden konnte. Im nächsten Schritt wurde eine radikalische Bromierung des Trifluoracetophenon-Derivates **153** durchgeführt. Die Trifluoroketon-

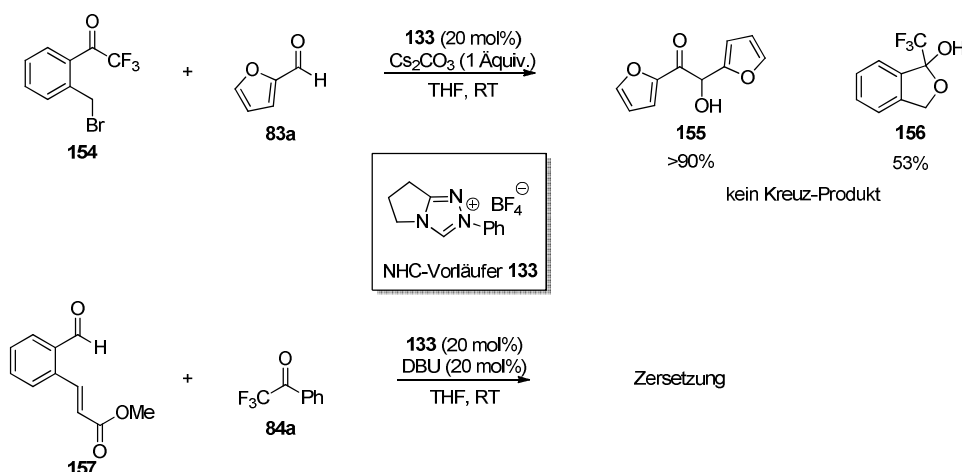
Funktionalität erwies sich allerdings unter diesen Bedingungen als instabil, weshalb die Reaktion vor dem vollständigen Umsatz gestoppt werden musste. Hieraus ergab sich die niedrige Ausbeute von 30% für das Produkt **154**, wobei lediglich 75% der Verbindung **153** umgesetzt wurden.



Schema 36 Synthese von Substraten für die Dominoreaktion. Die obere Route wurde von Frau Jeanne Fronert im Rahmen ihrer Bachelorarbeit durchgeführt. Der Wert in Klammern ist die Ausbeute auf den Umsatz berechnet.

Für das Substratspektrum der gekreuzten Benzoin-Addition wurde bereits diskutiert, dass *ortho*-substituierte Trifluoracetophenone unter den optimierten Bedingungen nicht benutzt werden können. Diese Limitierung gilt allerdings nicht ganz so streng für die gekreuzte Benzoin-Addition, wie sie von Henseler und Enders ursprünglich berichtet wurde.^[118a] Aus diesem Grund wurde für die Domino-Prozesse auf die Originalbedingungen dieser beiden Autoren zurückgegriffen. Hierbei wurde das Trifluoromethylketon **154** und Furfural in Gegenwart von dem NHC-Vorläufer **133** und Cäsiumcarbonat als Base zur Reaktion gebracht (Schema 37, oben). Die Auswertung des Produktgemisches zeigte allerdings, dass zum Großteil nur das Furoin in über 90% Ausbeute und das Halbacetal **156** in 53% Ausbeute vorlagen. Letzterer entstand durch die Hydrolyse des Trifluoracetophenons **154** und die anschließende Acetalisierung. Das gekreuzte Benzoin oder ein Dominoreaktionsprodukt wurde hingegen nicht beobachtet.

Da ein sterisch anspruchsvoller Keton die gekreuzte Benzoin-Addition und dadurch die Domino-Reaktion anscheinend verhindert, wurde auch die Kombination aus dem Trifluoracetophenon **84a** und dem substituierten Benzaldehyd **157** getestet (Schema 37, unten). Doch auch in diesem Fall konnte das Ziel einer Domino-Reaktion nicht erreicht werden. Hieraus kann der Schluss gezogen werden, dass die NHC-Katalysatoren sehr empfindlich auf sterische Einflüsse sowohl in der Aldehyd als auch der Keton-Komponente reagieren, sodass ein Domino-Prozess mit *ortho*-substituierten Substraten schwierig ist.



Schema 37 Versuche einer NHC-katalysierten Dominoreaktion.

2.1.8 Zusammenfassung des Projektes

Ausgehend von der Vorarbeit von Enders und Henseler wurde eine asymmetrisch gekreuzte Benzoin-Addition von substituierten Furaldehyden an Trifluoracetophenone entwickelt. Hierfür wurde erfolgreich ein neues Triazolium-Salz **145** als Katalysator-Vorläufer synthetisiert. Die Substratbreite zeigte eine stärkere Limitierung als die nicht enantioselektive Version von Enders und Henseler. Ausschließlich heteroaromatische Aldehyde konnten umgesetzt werden, während Benzaldehyd-Derivate keine geeigneten Substrate darstellten. Nichts desto trotz konnten vierzehn verschiedene Beispiele gezeigt werden, wobei Ausbeuten bis 96% und Enantiomerüberschüsse bis 84% erreicht wurden. In einigen Fällen konnte die optische Reinheit durch Umkristallisation stark verbessert werden.

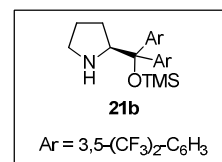
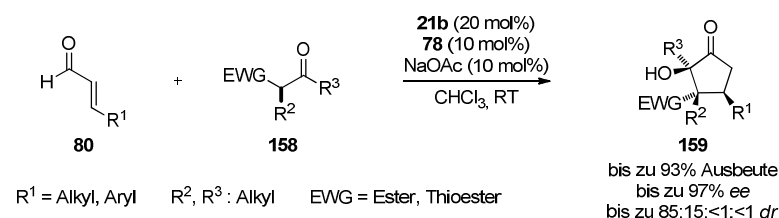
Anhand einer NMR-Studie und Racemisierungstest konnte weiterhin gezeigt werden, dass im Verlauf der Reaktion sich zuerst reversibel das homo-verknüpfte Benzoin-Addukt bildet, bevor das gekreuzte Produkt in einem langsameren, irreversiblen Prozess entsteht. Der postulierte Übergangszustand kann zur Vorhersage der absoluten Konfiguration genutzt werden.

Die Verwendung der hier beschriebenen Kreuz-Benzoin-Reaktion in einem Dominoprozess gelang nicht, da die in dieser Arbeit benutzten NHC-Katalysatoren keine *ortho*-substituierten Substrate umsetzen konnten.

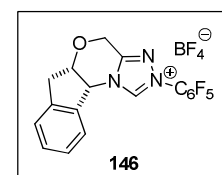
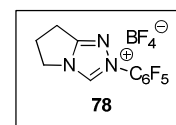
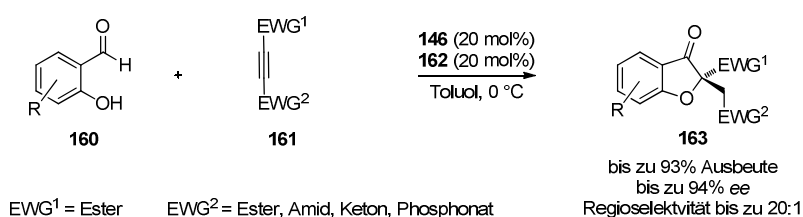
2.2 Asymmetrische Synthese von hochsubstituierten Cyclopentanonen durch die duale sekundärer Amin/NHC-Katalyse

2.2.1 Literaturbeispiele der dualen Amin/NHC-Katalyse

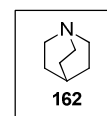
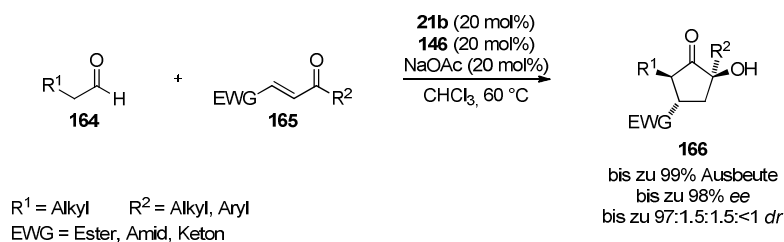
2009 Lathrop und Rovis



2010 Rovis *et al.*



2011 Ozboya und Rovis



Schema 38 Beispiele der dualen Amin/NHC Katalyse von Rovis *et al.*^[134a-c]

Neben der Tandem- oder Dominokatalyse sind auch multikatalytische Systeme verstärkt zum Gegenstand der aktuellen Forschung geworden.^[132] Abgesehen von dem Zeitersparnis hat die Verwendung mehrerer Katalysatoren im Eintopfverfahren dabei den Vorteil, dass es zu synergetischen Effekten kommen kann. Letztere beruhen entweder auf den Wechselwirkungen beider Katalysatoren miteinander (kooperative Katalyse),^[133] oder günstigen Interaktionen der voneinander unabhängig agierender Katalysatoren (duale Katalyse)^[134] mit den Zwischenstufen der Reaktionssequenz oder den Edukten.

In der NHC-Organokatalyse war es die Gruppe um Tomislav Rovis, die die ersten Arbeiten auf diesem Gebiet publizierten (Schema 38). Sie erkannten, dass wegen ihrer basischen Eigenschaften die Carbene sich gut mit Amino-Katalysatoren in Eintopfverfahren vereinbaren lassen. In ihrer bahnbrechenden Arbeit von 2009 wurden z.B. Enale **80** mit β -Ketoestern oder Thioletern **158** umgesetzt (Schema 38, oben).^[134a] Als Katalysatorenduo wurde die Kombination aus dem chiralen Jørgensen-Hayashi-Amin **21b** und dem Triazolium-

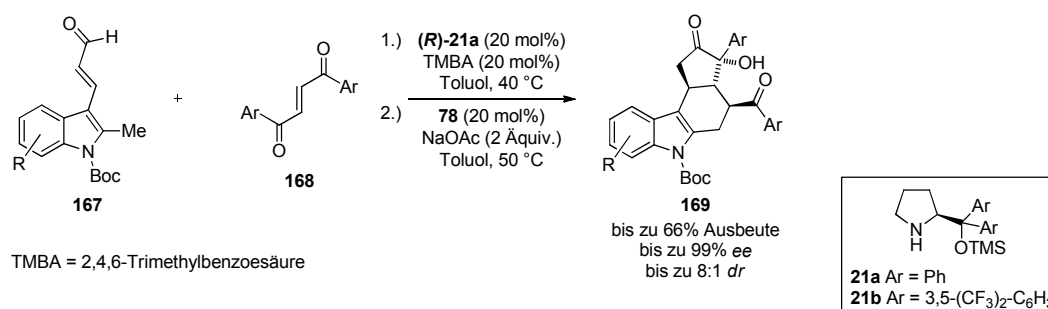
Salz **78** verwendet. Nach einer Sequenz aus der Michael-Addition und der Benzoin-Reaktion wurde das Cyclopentanon **158** in bis zu 93% Ausbeute gebildet. Hierbei wurden drei stereogene Zentren hoch enantioselektiv mit bis zu 97% *ee* bei moderatem Diastereomerenverhältnis von bis zu 85:15 (Haupt-Diastereomer : Σ Nebendiastereomere) aufgebaut. Interessanterweise war die Enantioselektivität signifikant niedriger, wenn die Michael-Benzoin-Reaktionssequenz stufenweise durchgeführt wurde. Als Ursache dafür konnte die Retro-Michaeladdition identifiziert werden. Für eine hohe asymmetrische Induktion muss also schon während der Michael-Reaktion der Carbenkatalysator anwesend sein, um die Konzentration des Michael-Intermediates niedrig zu halten.

Dieselbe Gruppe berichtete kurze Zeit später die asymmetrische Synthese von Benzofuranonen **163** aus Salicylaldehyden **160** und elektronenarmen Alkinen **161** (Schema 38, Mitte).^[134b] In einem Eintopfprozess wurde zunächst eine Chinuclidin-katalysierte *oxa*-Michael-Reaktion durchgeführt, um anschließend von dem chiralen Carben-Vorläufer **146** in einer Stetter-Reaktion cyclisiert zu werden. Auf diese Weise konnte eine große Bandbreite an Salicylaldehyden und Alkinen in hohen Ausbeuten bis 93% und hohen Enantioselektivitäten bis 94% umgesetzt werden. Die Stetter-Reaktion verlief dabei hoch regioselektiv. Das 2,3-Dihydrochromen-4-on wurde nicht beobachtet. Ähnlich wie in der vorherigen Arbeit wurde auch hier ein Anstieg der Enantioselektivität im Eintopfverfahren gegenüber dem stufenweisen Prozess festgestellt. Obwohl der genaue Mechanismus nicht bekannt ist, konnten die Autoren in mehreren Testreaktionen nachweisen, dass die Edukte und insbesondere die Salicylaldehyde einen positiven Effekt auf die Enantioselektivität der Stetter-Reaktion ausüben. Wurden z.B. die Edukte und Nebenprodukte durch die chromatographische Aufreinigung des Michael-Addukts abgetrennt, so sank der Enantiomerenüberschuss des cyclisierten Stetter-Produktes um bis zu 7%.

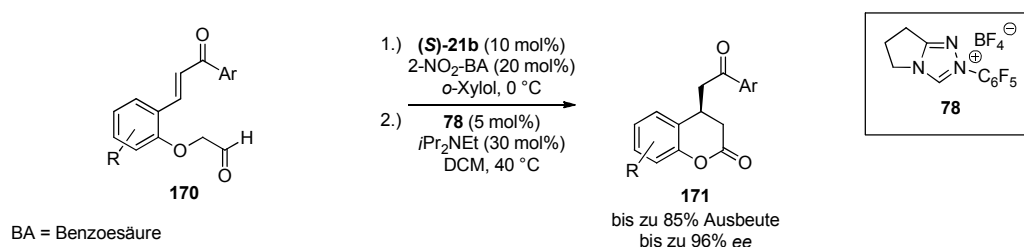
In 2011 haben Ozboya und Rovis eine weitere asymmetrische Cyclopentanon-Synthese publiziert (Schema 38, unten).^[134c] Im Gegensatz zu der früheren Arbeit, wo Enale **80** mit β -Ketoestern **158** umgesetzt wurden (Schema 38, oben),^[134a] wurden hier aliphatische Aldehyde **164** mit Enonen **165** zur Reaktion gebracht. Als Katalysatorensystem wurden sekundäre Amine **21b** und NHC-Vorläufer **146** eingesetzt. Die Michael-Benzoin-Reaktionssequenz verlief insgesamt mit hohen Selektivitäten, sodass die Cyclopentanone mit drei stereogenen Zentren in bis zu 99% Ausbeute bei bis zu 98% *ee* und 97:3 *dr* (Hauptdiastereomer : Σ Nebendiastereomere) isoliert wurden. Hierbei wurde die hohe Diastereoselektivität des Eintopfprozesses bei hohen Ausbeuten durch eine dynamische Diastereomerenspaltung der Michael-Addukte erklärt. NMR-Messungen des

Reaktionsverlaufes zeigten, dass nach der anfänglichen, durch den chiralen sekundären Amin **21b** katalysierten Michael-Addition der Carben-Vorläufer **146** selektiv nur einen der beiden Diastereomere der Michael-Addukte in der anschließenden Benzoin-Reaktion umsetzte. Das Carben sorgt also für die hohen Diastereoselektivitäten des cyclisierten Produktes. Desweiteren wurde nachgewiesen, dass das sekundäre Amin **21b** zur Epimerisierung der Michael-Addukte befähigt ist. Die hohen Ausbeuten des gesamten Eintopfprozesses sind somit auf diese Epimerisierung zurückzuführen.

2012 Melchiorre *et al.*



2012 Jørgensen *et al.*



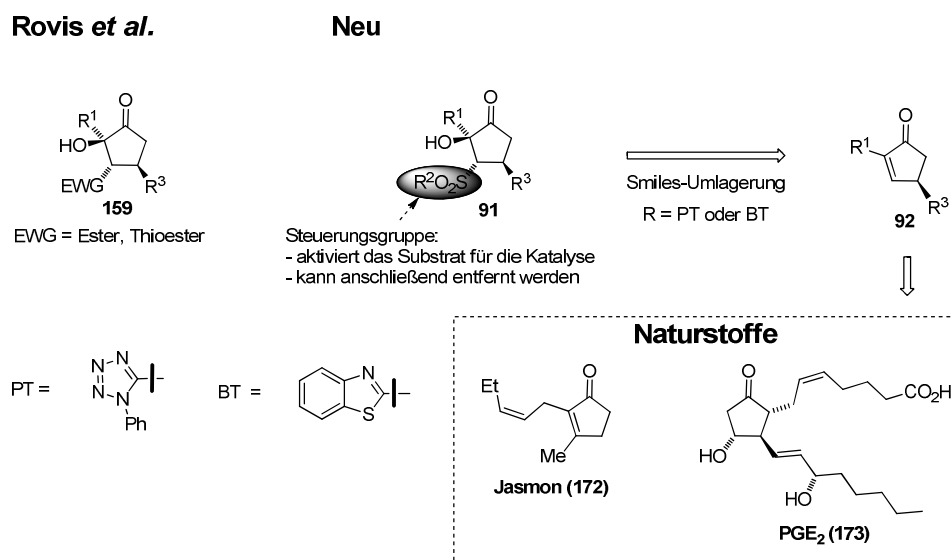
Schema 39 Neuere Beispiele der dualen Amin/NHC-Katalyse.^[134e-f]

Kürzlich publizierten Melchiorre *et al.*^[134e] und Jørgensen *et al.*^[134f] unabhängig voneinander zwei weitere sekundärer Amin/NHC-katalysierten Reaktionen. Melchiorre *et al.* gingen hierbei von dem Indol-Derivat **167** und elektronenarmen Alken **168** aus, um in einer hochselektiven Diels-Alder/Benzoin-Reaktionssequenz polysubstituierte Tetrahydrocarbazole **169** darzustellen (Schema 39, oben).^[134,135] Ähnlich zu den vorherigen Arbeiten von Rovis *et al.* wurde das sekundäre Amin **21a** in Kombination mit dem Carben-Vorläufer **78** in diesem Eintopfverfahren als Katalysatorensystem eingesetzt. Die Tetrahydrocarbazole mit vier stereogenen Zentren konnten auf diese Weise in moderaten Ausbeuten bis 66% bei kompletter Enantiokontrolle (97-99% ee) und guten Diastereomerenverhältnissen von bis zu 8:1 hergestellt werden. Jørgensen *et al.* gingen dagegen von dem Chalkon-Derivat **170** als Substrat aus (Schema 39, unten).^[134f] Nach einer von dem sekundären Amin **21b** katalysierten, intramolekularen Michael-Addition erfolgte eine Ringerweiterungsreaktion

durch den NHC-Vorläufer **78**. Als Produkte konnten die 3,4-Dihydrocumarine **171** in bis zu 85% Ausbeute bei bis zu 96% *ee* dargestellt werden.

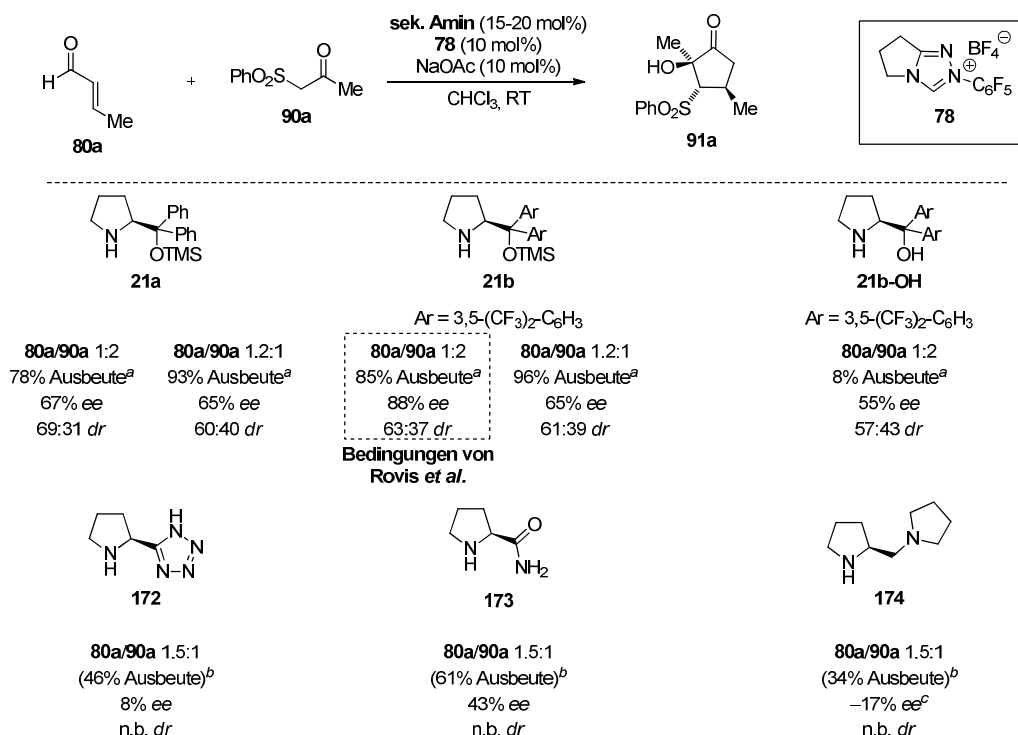
Insgesamt zeigen diese fünf Arbeiten, dass die NHCs sich gut mit sekundären Aminen in einem dualen Katalysatorensystem kombinieren lassen. Dabei können die beobachteten synergetischen Effekte einigen Selektivitätsproblemen bei solchen Transformationen entgegenwirken.

2.2.2 Katalysator Screening



Schema 40 Asymmetrische Synthese von Cyclopentanonen.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde entschieden basierend auf den Arbeiten von Rovis *et al.* eine Methode zur asymmetrischen Synthese von Cyclopentenonen **92** zu entwickeln. Die Motivation für dieses Projekt lieferte die Tatsache, dass dieser Strukturbaustein in einer Reihe von Naturstoffen wie Jasmon (**172**) oder indirekt in diversen Progesteronen^[136] wie z.B. PGE₂ (**173**) vorkommt (Schema 40). Ein direkter Zugang zu diesem wichtigen Strukturbaustein wäre also für die Synthese solcher Naturstoffe von Bedeutung. Um zu den Cyclopentenonen **92** zu kommen, musste die Methode von Rovis *et al.*^[134a] modifiziert werden. Die entscheidende Änderung hierbei war die Verwendung von β -oxo-Sulfonen anstelle von β -Ketoestern als Nukleophile. Die Sulfon-Funktionalität übernimmt dabei als Steuerungsgruppe zwei Aufgaben.^[137] Zum Einen ist neben der Keto-Gruppe eine zweite Funktionalität zur Aktivierung des Nukleophils für die asymmetrische Michael-Addition notwendig. Zum Anderen kann die Sulfon-Gruppe zusammen mit der Hydroxy-Funktionalität im Anschluss an die Reaktionssequenz reduktiv oder elegant in einer Smiles-Umlagerung^[138] entfernt werden. Beide Methoden würden direkt zu dem gewünschten Cyclopentenon **92** führen.



Schema 41 Katalysator Screening. ^a Reaktion wurde mit 20 mol% sek. Amins durchgeführt. Ausbeute des Produktes wurde *via* ¹H NMR aus dem isolierten Sulfon/Produkt Gemisch bestimmt und bezieht sich auf die Summe der Diastereomere. ^b Reaktion wurde mit 15 mol% sek. Amins durchgeführt. Ausbeute bezieht sich auf das Hauptdiastereomer und wurde mit ¹H NMR aus dem Rohprodukt-Gemisch bestimmt. ^c Das Minuszeichen soll symbolisieren, dass das entgegengesetzte Enantiomer als Hauptprodukt entstand. n.b. = nicht bestimmt.

In der ersten Testreaktion wurden Crotonaldehyd (**80a**) und Phenylsulfonylacetone (**90a**) als Substrate ausgewählt (Schema 41). Unter Anwendung der von Rovis *et al.*^[134a] publizierten Reaktionsbedingungen konnte in der Tat das Cyclopentanone **91a** mit 85% Ausbeute und 88% ee des Hauptdiastereomers bei ~2:1 dr hergestellt werden. Obwohl dieses Ergebnis vielversprechend war, konnten diese Reaktionsbedingungen wegen eines gravierenden Nachteils allerdings nicht weiter genutzt werden. Rovis *et al.* nutzten die nukleophile Komponente in einem doppelten Überschuss zu dem Enal in ihrer Reaktion. Für die von dieser Gruppe berichtete Methode stellte es kein Problem dar, da das Nukleophil recht flüchtig war und notfalls an einer Hochvakuumpumpe entfernt werden könnte. In der hier vorgestellten Methodik ist das Sulfon dagegen ein sehr hochschmelzender Feststoff. Der Überschuss an Sulfon **90a** ließ sich dabei nicht von dem Produkt **91a** abtrennen. Sowohl chromatographische Methoden als auch die Kristallisation lieferte kein zufriedenstellendes Ergebnis. Wurde dagegen auf den Überschuss des Sulfons **90a** verzichtet, stieg zwar die Ausbeute auf 96%, der Enantiomerenüberschuss des Hauptdiastereomers sank dagegen deutlich auf 65%. Angesichts dieser Tatsache und zusätzlich wegen geringer Diastereoselektivität wurde entschieden, die Reaktionsbedingungen zu reevaluieren.

Da sowohl der Ursprung der Diastereo- als auch der Enantioselektivität in dem ersten Michael-Additionsschritt liegt, wurden zunächst weitere sekundäre Amine als Katalysatoren getestet (Schema 41). Der Diphenyl-TMS-Prolinol **21a** zeigte dabei eine etwas geringe katalytische Aktivität als Amin **21b**. Unter Verwendung eines leichten Überschusses des Enals **80a** gegenüber dem Sulfon **90a** bildeten beide Katalysatoren die Produkte **91a** mit vergleichbaren Diastereo- und Enantioselektivitäten. Die Schutzgruppe am Katalysator erwies sich als ausschlaggebend, denn das ungeschützte TMS-Prolinol **21b-OH** war nahezu inaktiv. Das cyclisierte Produkt wurde hier in nur 8% Ausbeute bei 55% *ee* des Hauptdiastereomers dargestellt. Eine mögliche Erklärung für diesen Sachverhalt ist das Vermögen solcher ungeschützten Katalysatoren mit einem Aldehyd stabile Oxazolidine zu bilden, was den Katalysecyclus unterbindet.^[139] Andere Prolin-abgeleitete Katalysatoren wie z.B. der Ley-Katalysator^[140] **172** erwiesen sich ebenfalls dem Jørgensen-Hayashi-Katalysator **21b** deutlich unterlegen. Sowohl in den Ausbeuten als auch den Selektivitäten wurden hier klare Einbrüche verzeichnet.

Insgesamt konnte durch das Katalysator-Screening keine Verbesserung der Selektivität im Vergleich zum Amin **21b** erreicht werden. Eine weitere Optimierung der allgemeinen Reaktionsbedingungen war somit notwendig.

2.2.3 Optimierung der Reaktionsbedingungen

Die Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde mit dem sekundären Amin **21a** durchgeführt (Tabelle 3). Zusätzlich wurde Natriumacetat durch Kaliumacetat wegen der besseren Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ersetzt. Diese Beobachtung beruht vermutlich auf der besseren Löslichkeit von Kaliumsalzen im Vergleich zu den Natriumsalzen in organischen Lösungsmitteln.

Um die Selektivitäten zu verbessern, war es zunächst naheliegend die Reaktionstemperatur zu verringern. In der Tat führte die Reduktion der Reaktionstemperatur von 23 °C auf 2 °C zu einer Steigerung des Enantiomerenüberschusses des Hauptdiastereomers von 65% auf 70% (Tabelle 3, Eintrag 2). Um einen störenden Einfluss des Carbens oder des Kaliumacetats auf den Michael-Additionsschritt auszuschließen, wurden anschließend die beiden Reaktionsschritte stufenweise, allerdings ohne Isolierung des Intermediates, in einem Eintopf-Verfahren durchgeführt. Überraschenderweise stieg der Enantiomerenüberschuss des Hauptdiastereomers sowohl bei 23 °C (Tabelle 3, Eintrag 3) um 10% als auch bei 0 °C (Tabelle 3, Eintrag 4) um 8% gegenüber den Versuchen, wo beide Katalysatoren von Anfang an anwesend waren, deutlich. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz

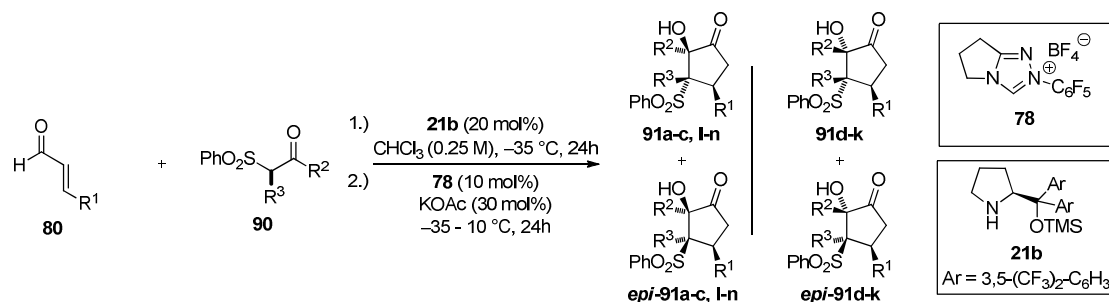
zu dem Bericht von Rovis *et al.*,^[134a] die stets einen positiven Beitrag durch die gleichzeitige Anwesenheit beider Katalysatoren festgestellt hatten. In weiteren Versuchen wurden verschiedene Temperaturprofile für die einzelnen Schritte überprüft (Tabelle 3, Einträge 5-9). Bestes Ergebnis unter Verwendung desamins **21a** lieferte die Reaktionsführung, bei der die Michael-Addition bei –25 °C und die Benzoin-Cyclisierung bei –25 - 10 °C durchgeführt wurden (Tabelle 3, Eintrag 9). Eine weitere Reduktion der Reaktionstemperatur bei der Michael-Addition um 10 °C auf –35 °C und der Wechsel von dem Amin **21a** zum Katalysator **21b** führte zu den „optimierten Reaktionsbedingungen“. Hierbei konnte das Produkt **91a** in einer nahezu quantitativen Ausbeute bei 86% *ee* des Hauptdiastereomers isoliert werden (Tabelle 3, Eintrag 10). Im Gegensatz dazu gelang es während der Optimierung der Reaktionsbedingungen nicht, eine Verbesserung der Diastereoselektivität zu erreichen. Das Diastereomerenverhältnis blieb bei Werten zwischen 1.5:1 und 2.5:1.

Tabelle 3 Optimierung der Reaktionsbedingungen.^a

Nº	80a : 90a	T ¹ [°C]	t ¹ [h]	T ² [°C]	t ² [h]	Ausbeute [%] ^b	<i>dr</i> ^c	<i>ee</i> [%] ^d
1 ^e	1.5:1	--	--	RT	17	93	60:40	65
2 ^e	1.5:1	--	--	2	17	89	65:35	70
3	1.5:1	RT	2	RT	10	95	65:35	75
4	1.5:1	2	2	RT	10	89	64:36	78
5	1.5:1	–20	2	–20 - 10 ^f	10	89	66:34	82
6	2:1	2	8	RT	13	93	60:30	72
7	1.2:1	2	8	RT	16	99	70:30	72
8	1.2:1	–10	24	–10 - 10 ^f	20	87	72:28	77
9	1.2:1	–25	24	–25 - 10 ^f	20	90	64:36	85
10 ^g	1.2:1	–35	24	–35 - 2 ^f	20	99	67:33	86

^a Alle Reaktionen wurden auf einer 0.75 mmol Skala durchgeführt. ^b Ausbeuten des isolierten Produktes **91a**. Summe von Diastereomeren. ^c Diastereomerenverhältnis zwischen **91a** und **epi-91a** wurde mittels ¹H NMR des Rohprodukt-Gemisches bestimmt. ^d Die Enantiomerüberschüsse wurden mittels HPLC Analyse auf der chiralen stationären Phase bestimmt. ^e Bei diesen Reaktionen wurden beide Katalysatoren bereits zum Reaktionsstart hinzugefügt. Die Reaktionszeit t¹ und Temperatur T¹ liegen somit nicht vor. ^f Nach dem Ablauf der Michael-Addition wurde der Kryostat abgeschaltet, sodass das Reaktionsgemisch sich während der Benzoin-Cyclisierung langsam erwärmte. Das Dewar-Gefäß um den Reaktionskolben wurde dabei nicht entfernt, sodass sich unterschiedliche Endtemperaturen ergaben. ^g Anstelle von **21a** wurde **21b** als sek. Amin-Katalysator eingesetzt.

2.2.4 Substratbreite

Tabelle 4 Substratbreite.^a

91	R ¹	R ²	R ³	Ausbeute [%] ^b	dr ^c	ee [%] ^d
a	Me	Me	H	99	66:34	86
b	<i>n</i> Pr	Me	H	67	58:42	96
c	Ph	Me	H	33	99:1	94
d ^e	Me	Ph	H	72 (44)	99:1	92 (99)
e	Me	4-Br-C ₆ H ₄	H	70	99:1	90
f	Me	4-Ph-C ₆ H ₄	H	85	99:1	91
g	Me	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	80	74:26	83
h	Me	3-MeO-C ₆ H ₄	H	81	99:1	83
i	Me	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃	H	68	99:1	97
j	Me	2-Naphthyl	H	74	99:1	93
k	Me	2-Benzofuryl	H	96	79:21	90
l ^f	Me	-C ₃ H ₆ -		53	67:33	41
m ^f	Me	-C ₄ H ₈ -		20	99:1	91
n ^f	Me	Me	Me	<5 ^g	n.d.	n.d.

^a Allgemeine Reaktionsbedingungen: Aldehyd **80** (2.4 mmol) und β -oxo-Sulfon **90** (2mmol) wurden mit sek. Amin **21b** in CHCl₃ (8 mL) bei -35 °C 24 h gerührt. Anschließend wurden das Triazolium-Salz **78** und KOAc hinzugefügt und das Reaktionsgemisch bei -35 - 10 °C 24 h gerührt. ^b Ausbeuten des isolierten Produktes **91**; Summe von Diastereomeren; Werte in Klammern zeigen Ausbeuten nach Umkristallisation. ^c Diastereomerenverhältnis zwischen **91** und *epi*-**91** wurde mittels ¹H NMR des Rohprodukt-Gemisches bestimmt. ^d Die Enantiomerüberschüsse wurden mittels HPLC Analyse auf der chiralen stationären Phase bestimmt; Werte in Klammern zeigen ee nach Umkristallisation. ^e Diese Reaktion wurde auf der 7.6 mmol Skala durchgeführt. ^f Reaktionsdauer der Michael-Addition wurde auf drei Tage verlängert. ^g Ausbeute wurde mittels ¹H NMR des Rohprodukt-Gemisches bestimmt.

Unter Verwendung der optimierten Reaktionsbedingungen wurde anschließend die Substratbreite der Reaktion getestet (Tabelle 4). Hierfür wurden zunächst weitere Enale mit dem Phenylsulfonylaceton **90a** zur Reaktion gebracht (Tabelle 4, **91a-c**). 2-*Trans*-Hexenal **80b** und Zimtaldehyd (**80c**) zeigten dabei beide eine geringere Reaktivität auf, als es bei dem Crotonaldehyd (**80a**) der Fall war, was auf einen gestiegenen sterischen Einfluss zurückzuführen ist. Die entsprechenden Cyclopentanone **91b** bzw. **91c** wurden in 67% bzw. 33% Ausbeute isoliert. In beiden Fällen stieg der Enantiomerenüberschuss des Hauptdiastereomers auf 96% bzw. 94% an (Tabelle 4, **91b-c**). Interessanterweise wies Zimtaldehyd zusätzlich eine erhöhte Diastereoselektivität auf. Für dieses Substrat wurde nur

ein Diastereomer des cyclisierten Produktes **91c** beobachtet. Die Ursache könnte bei dem elektronischen Einfluss des Phenol-Substituenten liegen.

Nach dem Enal-Screening wurden verschiedene Sulfone unter optimierten Reaktionsbedingungen umgesetzt. Hierbei konnte unter Verwendung diverser aromatischer Phenylsulfonylketone **90d-k** kein klarer Zusammenhang zwischen Struktur und Reaktivität festgestellt werden (Tabelle 4, **91d-k**). Sowohl elektronenarme wie elektronenreiche, sterisch anspruchsvolle wie frei zugängliche Sulfone ließen sich in dieser Reaktion einsetzen, wobei die Ausbeuten zwischen 68-96% lagen. Schlechtestes Ergebnis im Bezug auf die Ausbeute ergab das elektronenarme Difluorophenyl-substituierte Sulfon **90i** (Tabelle 4, **91i**). Das reaktivste Substrat war dagegen das Sulfon **90k** mit der Benzofurylgruppe (Tabelle 4, **91k**). Die Enantiomerenüberschüsse des Hauptdiastereomers variierten hierbei zwischen den aromatischen Sulfonen stark und betrugen zwischen 83-97%. Am selektivsten war das Difluorophenyl-substituierte Sulfon **90i** (Tabelle 4, **91i**). *Meta*-Methoxy- und *meta*-Nitro-substituierte Sulfone **90g-h** bildeten die Cyclopentanone **91g-h** mit einem Enantiomerenüberschuss des Hauptdiastereomers von nur 83% (Tabelle 4, **91g-h**). Eine mögliche Erklärung für die gegenüber anderen Sulfonen erniedrigte Enantioselektivität ist die geringe Löslichkeit dieser Substrate. Wie bereits gezeigt, spielt das Verhältnis des Enals zum Sulfon eine entscheidende Rolle für die Enantioselektivität, wobei eine höhere Konzentration des Sulfons sich positiv auf den *ee* auswirkt. Liegt nun das Sulfon wegen der geringen Löslichkeit in nur niedriger Konzentration vor, lässt sich auch ein geringerer *ee* erwarten. Erfreulicherweise bildeten die resultierenden Cyclopentanone **91** Konglomerate, wie es anhand der Verbindung **91d** gezeigt werden konnte. Die Enantiomerenüberschüsse ließen sich somit durch Umkristallisation verbessern. Des Weiteren konnte bei allen aromatischen Beispielen mit Ausnahme des *meta*-Nitro-substituierten Sulfons **90g** und des 2-Benzofuryl-substituierten Sulfons **90k** eine sehr hohe Diastereoselektivität festgestellt werden. Die Cyclopentanone **91d-f,h-j** wurden jeweils als einzelnes Diastereomer isoliert.

Im Rahmen des Sulfon-Screenings wurde auch auf die Fragestellung eingegangen, ob α -substituierte β -oxo-Sulfone **90l-n** als Substrate eingesetzt werden können (Tabelle 4, **91l-n**). Hierfür wurden 2-Phenylsulfonylcyclopentanon (**90l**), 2-Phenylsulfonylcyclohexanon (**90m**) und 3-Phenylsulfonylbutan-2-on (**90n**) unter den optimierten Reaktionsbedingungen verwendet. In der Tat führten die beiden cyclischen Substrate zu den gewünschten bicyclischen Produkten **91l-m** mit 52% bzw. 20% Ausbeute, wobei die Reaktionsdauer auf drei Tage verlängert werden musste (Tabelle 4, **91l-m**). Das reaktivere 2-Phenylsulfonylcyclopentanon (**90l**) wies dabei eine geringere Diastereo- und

Enantioselektivität auf. Der *ee* des Hauptdiastereomers betrug nur 41% bei einem Diastereomerenverhältnis von 67:33 (Tabelle 4, **91l**). Der β -oxo-Sulfon **90m** wurde dagegen in der enantiomerenreinen Form als einzelnes Diastereomer isoliert (Tabelle 4, **91m**). Im Gegensatz zu den cyclischen Substraten konnte das acyclische, α -substituierte Sulfon **90n** nicht umgesetzt werden. Die Ausbeute betrug in diesem Fall weniger als 5%, welche mittels ^1H NMR Spektroskopie bestimmt wurde (Tabelle 4, **91n**).

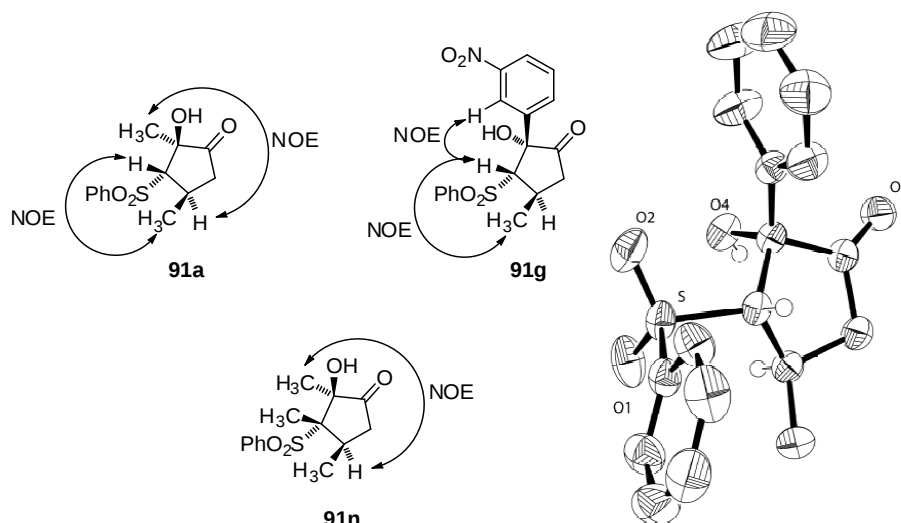


Abb. 4 Links: Charakteristischen NOE Signale der Produkte **91a**, **91g** und **91n**. Rechts: Struktur des Produktes **91d**, die mit der Röntgenstrukturanalyse bestimmt wurde. Die Ellipsoide entsprechen 70% der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.^[141]

Die relative Konfiguration der Cyclopentanone **91** wurde mittels NOE Signale der Verbindungen **91a**, **91g**, und **91n** bestimmt (Abb. 4, links). In allen drei Fällen waren die Phenylsulfonylgruppe und die Methylgruppe in der 4-Position zueinander *trans*-ständig. Die Konfiguration des dritten stereogenen Zentrums variierte dagegen je nachdem, ob der 2-Substituent am Cyclopentanon aliphatisch oder aromatisch ist. Bei einem aliphatischen Substituenten in α -Position zum Keton befand sich letzterer in einer *cis*-Stellung zur Phenylsulfonylgruppe (**91a**, **91n**). Ein aromatischer Substituent in dieser Position war dagegen *trans*-ständig zur Phenylsulfonylgruppe (**91g**). Dieses Ergebnis wurde zusätzlich mittels der Röntgenstrukturanalyse der Verbindung **91d** bestätigt (Abb. 4, rechts). Zusätzlich ermöglichte die Röntgenstrukturanalyse die absolute Konfiguration des Cyclopentanons **91d** zu bestimmen, die sich als *2R,3S,4R* herausstellte. Alle Konfigurationen der anderen Verbindungen wurden von diesen Experimenten abgeleitet.

2.2.5 Reaktionsverlauf

Auf der Suche nach der Ursache des Konfigurationswechsels des stereogenen Zentrums in der 2-Position in den Cyclopentanonen **91** bei Verwendung aliphatisch bzw. aromatisch

substituierter Sulfone **90** und der deutlich unterschiedlichen Ausgänge der Reaktion im Bezug auf die Diastereoselektivitäten wurde der Reaktionsverlauf anhand der ^1H NMR Spektroskopie verfolgt. Für die Studie wurde einerseits die Reaktion von Crotonaldehyd (**80a**) mit Phenylsulfonylacetone (**90a**) (Abb. 5) andererseits die Umsetzung von Crotonaldehyd (**80a**) mit Phenylsulfonylacetophenon (**90d**) ausgewählt (Abb. 6). Das Enal und das Sulfon wurden beide in äquimolaren Mengen gemischt. Um der für die Messung notwendigen Verdünnung des Reaktionsgemisches und der damit zusammenhängenden Verringerung der Reaktionsgeschwindigkeit entgegenzuwirken, wurde die Menge des Amins auf 30 mol% und die des Triazolium-Salzes auf 15 mol% erhöht.

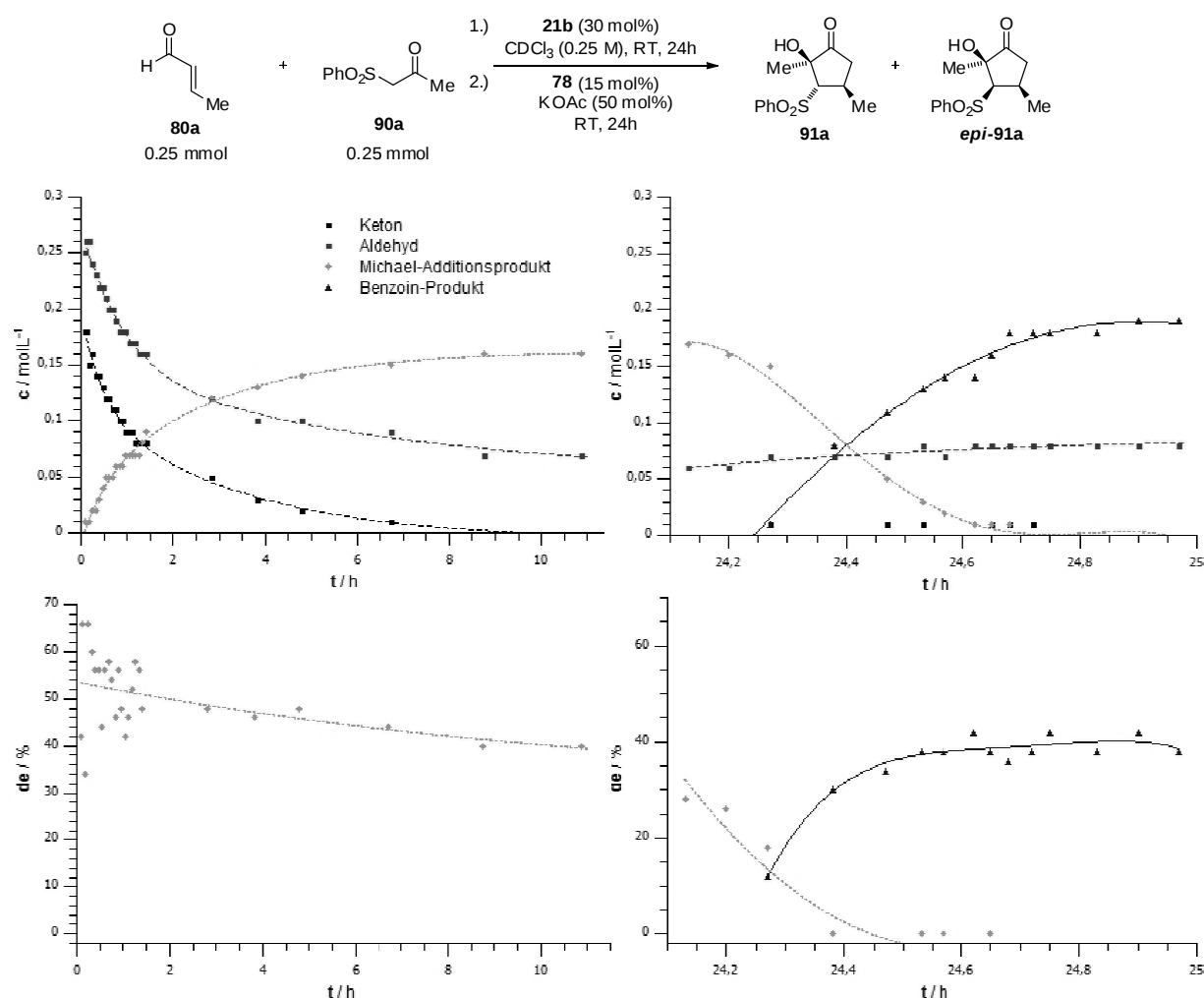


Abb. 5 Oben: Reaktionsverlauf der Michael-Benzoin-Reaktionssequenz. Benzoin-Cyclisierung wurde nach 24h mittels Zugabe des Triazolium-Salzes **78** und des Kaliumacetats eingeleitet. Unten: Verlauf des Diastereomerenüberschusses des Michael-Addukts und des Cyclopentanons **91a**. Ein positiver de entspricht einem Überschuss des *trans*- gegenüber dem *cis*-konfigurierten Michaeladdukts bzw. **91a** gegenüber *epi*-**91a**. Die durchgezogenen Linien entsprechen exponentiellen Plots der Messpunkte.

Wie die NMR-Studie der Reaktion von Crotonaldehyd mit Phenylsulfonylacetone zeigte, verlief die Ausbildung des Iminium-Intermediates für die Michael-Addition sehr schnell, sodass bereits während der ersten ^1H NMR-Messung die Konzentration des Enals von 25 molL^{-1} auf 18 molL^{-1} abgesunken war (Abb. 5, oben links). Im Verlauf der nächsten 12 Stunden bildete sich das Michael-Additionsprodukt exponentiell, wobei die Konzentration des Sulfons **90a** zu keiner Zeit einen vollständigen Umsatz anzeigte. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre die Retro-Michael-Addition, sodass das sekundäre Amin permanent einen prozentualen Anteil des Enals **80a** als Iminium-Salz bindet.

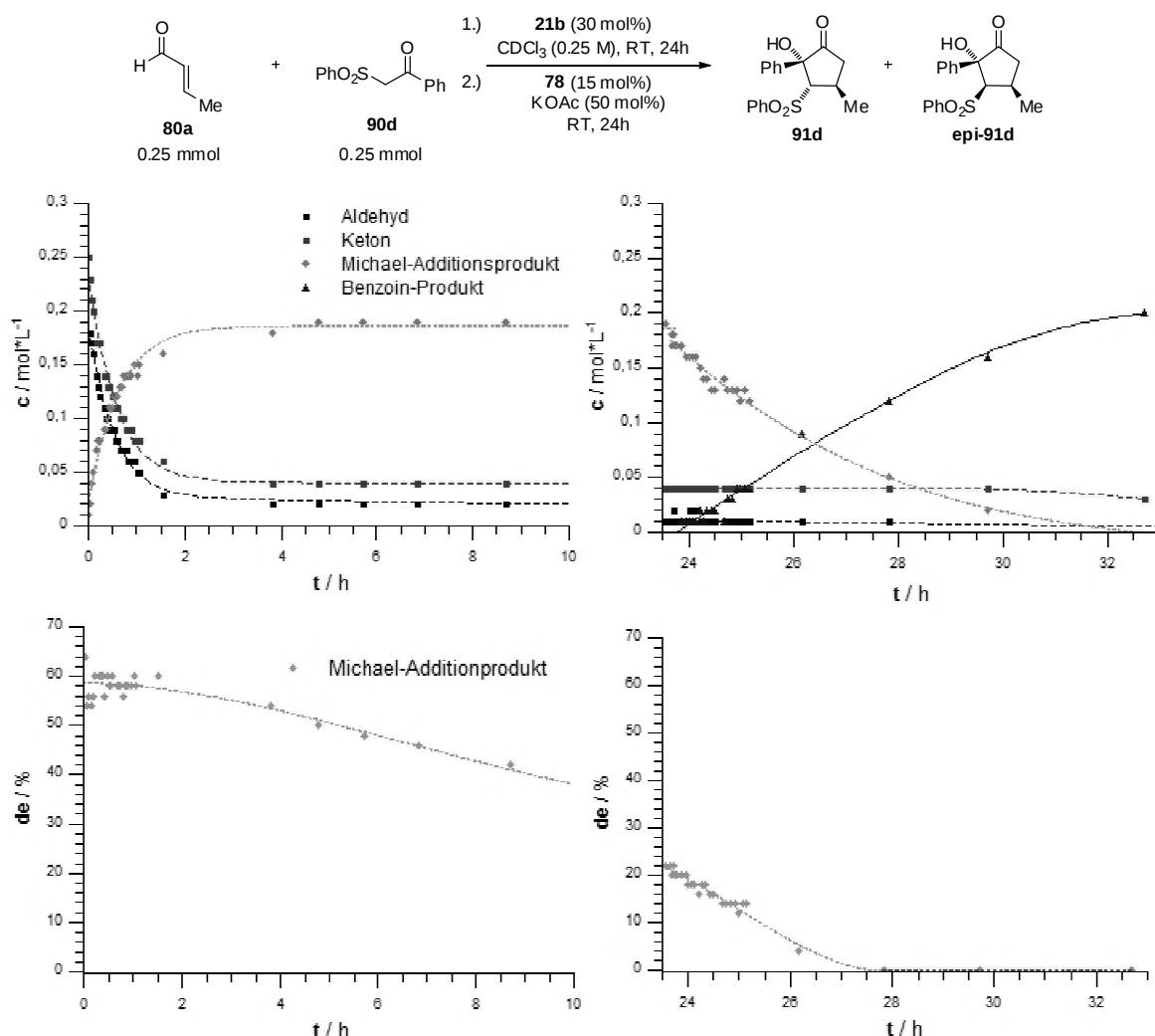


Abb. 6 Oben: Reaktionsverlauf der Michael-Benzoin-Reaktionssequenz. Benzoin-Cyclisierung wurde nach 24h mittels Zugabe des Triazolium-Salzes **78** und des Kaliumacetats eingeleitet. Unten: Verlauf des Diastereomerenüberschusses des Michael-Addukts und des Cyclopentanons **91d**. Ein positiver de entspricht einem Überschuss des *trans*- gegenüber dem *cis*-konfigurierten Michaeladdukts. Die durchgezogenen Linien entsprechen exponentiellen Plots der Messpunkte.

Interessanterweise wies die parallele Messung des Diastereomerenüberschusses des Michael-Additionsproduktes eine langsame Epimerisierung auf (Abb. 5, unten links). Nach der Zugabe des Triazolium-Salzes **78** und Kaliumacetats nach 24 Stunden verstärkte sich diese

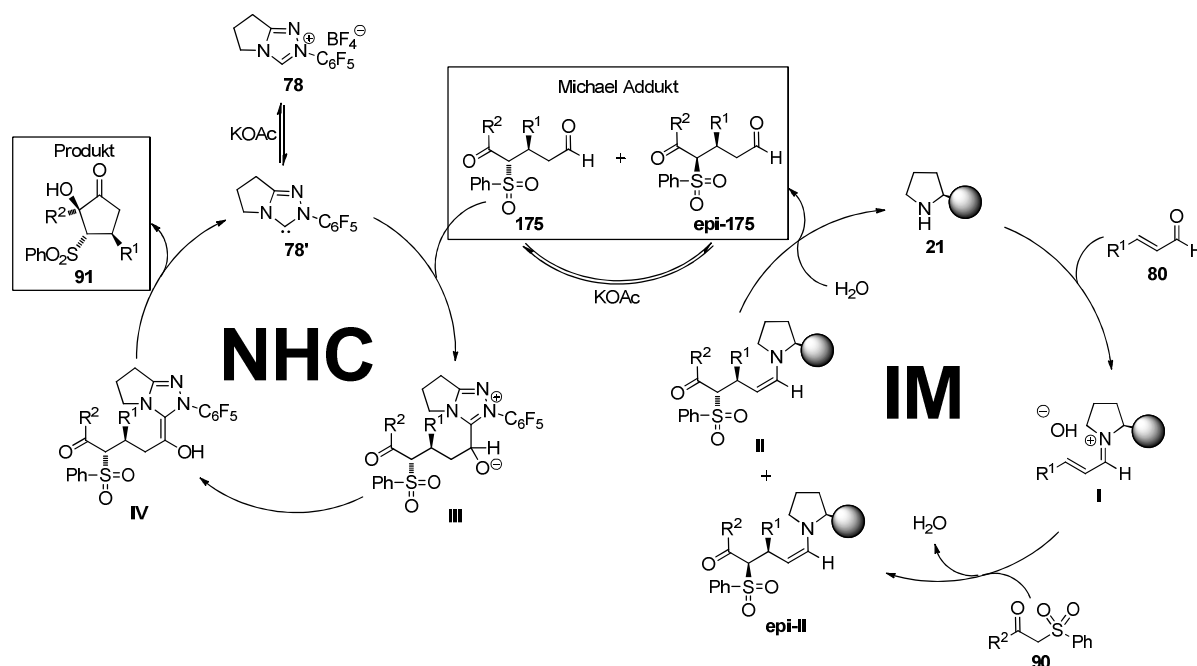
Epimerisierung noch weiter (Abb. 5, unten rechts). Nach nur ca. 20 Minuten waren beide Diastereomere des Michael-Addition-Produktes in gleichen Mengen vorhanden, was einem *de* von Null entspricht. Zu diesem Zeitpunkt wurden allerdings erst ca. 50% des cyclisierten Benzoin-Produktes gebildet (Abb. 5, oben rechts), dessen *de* danach konstant bei ca. 40% lag. Hieraus lässt sich schließen, dass die Diastereoselektivität des gesamten Michael-Benzoin-Prozesses unabhängig von dem Michael-Additionsschritt ist. Stattdessen wird die Diastereokonfiguration des Cyclopentanons **91** alleine durch eine Diastereomeren-diskriminierende Benzoin-Addition festgelegt.

Diese Entkopplung der Diastereoselektivität der Michael-Addition von der Diastereoselektivität der gesamten Michael-Benzoin-Sequenz konnte noch viel stärker im Falle der Reaktion von Crotonaldehyd mit Phenylsulfonylacetophenon verfolgt werden (Abb. 6). Der für dieses Beispiel vermessene Reaktionsverlauf (Abb. 6, oben) entsprach hierbei qualitativ dem der Reaktion von Crotonaldehyd mit Phenylsulfonylacetone. Einziger quantitativer Unterschied lag in der deutlich langsameren Benzoin-Cyclisierung, die statt einer nun mindestens acht Stunden benötigte (vgl. Abb. 5 und Abb. 6, jeweils oben rechts). Wie in dem vorherigen Fall konnte eine langsame Epimerisierung des Michael-Additionsproduktes festgestellt werden, die sich ebenfalls durch die Zugabe des Triazolium-Salzes und Kaliumacetats beschleunigte (Abb. 6, unten). Die Diastereoselektivität des cyclisierten Ketons **91d** war wiederum davon gänzlich unabhängig. Soweit es die Messmethode ermöglichte, konnte zu keiner Zeit ein zweites Diastereomer des Cyclopentanons **91d** beobachtet werden.

2.2.6 Mechanismus

Der vorgeschlagene Mechanismus der gesamten Michael-Benzoin-Sequenz ist in Schema 42 zusammengefasst. Die Reaktion beginnt mit der Ausbildung des Iminium-Hydroxids **I** aus dem sekundären Amin **21** und dem Enal **80**. Das Sulfon greift dann dieses Intermediat nukleophil an, wobei die Enamine **II** und *epi-II* entstehen. Nach der Hydrolyse bilden sich daraus die Michael-Additionsprodukte **175** und *epi-175*. Das aus dem Triazolium-Salz **78** durch die Deprotonierung entstandene Carben **78'** addiert nun selektiv an das Michael-Additionsprodukt **175**, was die zwitterionische Zwischenstufe **III** ergibt. Parallel sorgt das Kaliumacetat alleine oder unter Beihilfe des sekundären Amins **21** für die Epimerisierung von Michael-Addukten ineinander. Im Folgenden wandelt sich das Intermediat **II** durch einen intermolekularen Protonentransport in das Breslow-Enaminol **IV** um. Die Reaktion wird

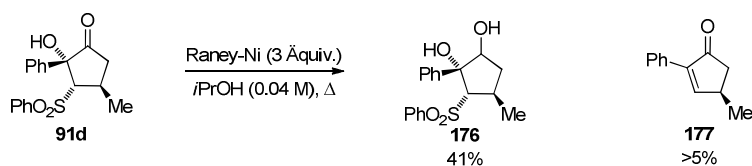
komplettiert durch einen intramolekularen Angriff der Enaminol-Funktionalität an der Ketogruppe mit anschließender Freisetzung des Cyclopentanons **91** und des Carbens **78'**.



Schema 42 Vorgeschlagener Mechanismus der Michael-Benzoin-Sequenz.

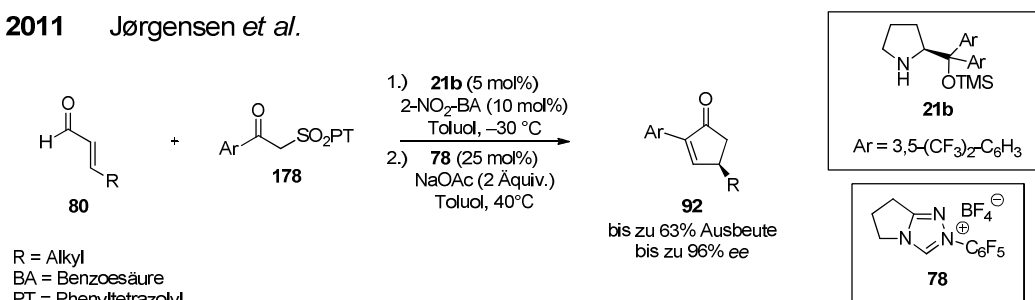
2.2.7 Derivatisierung und Eliminierung der Sulfonylgruppe

Um von den Cyclopentanonen **91** zu den Cyclopentenonen **92** zu gelangen, wurde schließlich versucht die Phenylsulfonyl- und die Hydroxy-Gruppe reduktiv zu entfernen. Unter Verwendung von Raney-Nickel gelang allerdings nur die Keto-Gruppe mit 41% Ausbeute zu reduzieren (Schema 43). Die Phenylsulfonyl-Gruppe blieb dagegen erhalten.



Schema 43 Erste Versuche zur Reduktion von Cyclopentanon **91d**.

2011 Jørgensen *et al.*



Schema 44 Konkurrenz-Projekt von Jørgensen *et al.*^[134d]

Des Weiteren wurde als Alternative mit verschiedenen heteroaromatischen β -oxo-Sulfonen experimentiert. Wie aus den verschiedenen Versionen der Julia-Kociński-Olefinierung^[142] bekannt ist, durchlaufen α -hydroxy-substituierten Sulfone, die eine Benzothiazolyl- (BT) oder Phenyltetrazolyl-(PT)-Gruppe tragen, spontan eine Smiles-Umlagerung^[138] zum Alken. Es war somit naheliegend, derartige Substrate auch in der hier vorgestellten Michael-Benzoin-Sequenz zu testen. Hierfür wurde 2-(BT-sulfonyl)-acetophenon und 2-(PT-sulfonyl)-acetophenon erfolgreich hergestellt und in vorläufigen Testreaktionen umgesetzt. Leider erschien zur selben Zeit über dieses Thema eine Publikation von Jørgensen *et al.*^[134d] In dieser Arbeit wurde unter sehr ähnlichen Bedingungen, wie sie in unserer Gruppe verwendet wurden, die entsprechende Reaktion erfolgreich durchgeführt (Schema 44). Aus diesem Grund wurde dieses Projekt an dieser Stelle nicht mehr weiter verfolgt.

2.2.8 Zusammenfassung des Projektes

Ausgehend von der Vorarbeit von Rovis *et al.*^[134a] wurde erfolgreich eine asymmetrische Synthese von polysubstituierten Cyclopentanonen **91** entwickelt. Wegen des schwierigen Trennproblems zwischen dem Produkt **91** und Sulfon-Edukt **90** wurden hierfür die gesamten Reaktionsbedingungen reoptimiert. Im Anschluss konnte eine große Bandbreite an Enalen **80** und aromatischen, heteroaromatischen sowie aliphatischen Sulfonen **90** in Ausbeuten bis 99% bei Diastereomerenverhältnissen bis 99:1 und Enantiomerenüberschüssen bis 97% umgesetzt werden. Die Produkte bildeten Konglomerate, sodass die *ees* bis 99% gesteigert werden konnten.

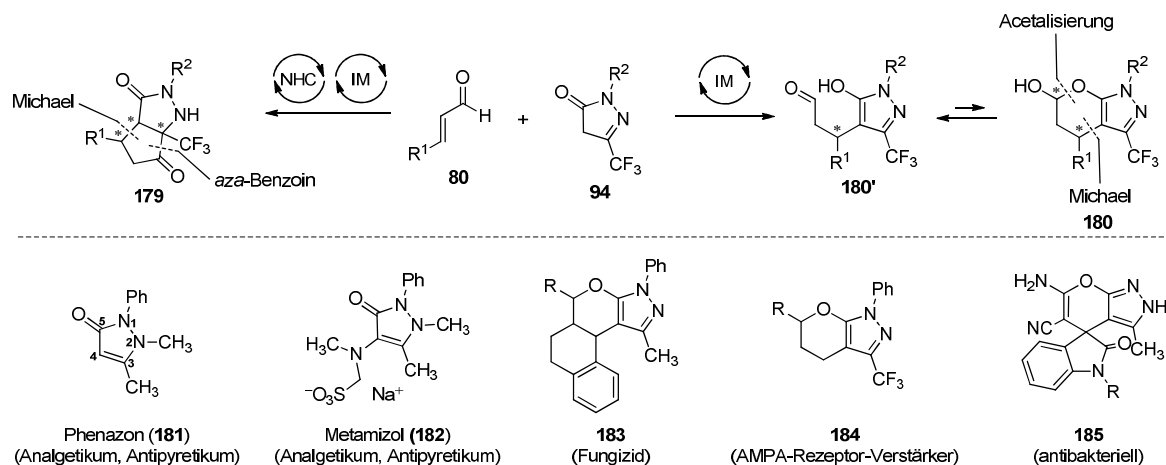
Die relative und absolute Konfiguration der Produkte wurde zweifelsfrei durch NOESY-Experimente und Röntgenstrukturanalyse bestimmt. Dabei stellte sich heraus, dass abhängig von der Art des Substituenten in α -Position zur Carbonylgruppe im Produkt ein anderes Epimer als Hauptdiastereomer isoliert wurde. Aromatische Substituenten waren in der 2-Position stets *R*-konfiguriert, während die aliphatischen *S*-konfiguriert waren. Anhand von ¹H NMR Messungen wurde der Reaktionsverlauf und der Verlauf der Diastereoselektivität des Michael-Addukts **175** und des Cyclopentanons **91** aufgezeichnet. Daraus konnte nachgewiesen werden, dass die teilweise sehr hohe Diastereoselektivität durch eine dynamische Diastereomeren-spaltung der Michael-Addukte durch den Carben-Katalysator bedingt ist.

Die Umwandlung des Cyclopentanons **91** in Cyclopentenon **92** gelang dagegen nicht und wurde wegen einer parallel erschienenen Konkurrenzpublikation nicht weiter verfolgt.

2.3 Asymmetrische Synthese von Pyrano[2,3-*c*]pyrazolen durch die Michael/Wittig/oxa-Michael Reaktionssequenz

2.3.1 Pyrano[2,3-*c*]pyrazole - eine unerwartete Wendung der Michael-aza-Benzoin-Reaktion

Eine konsequente Fortsetzung des Projektes zur Michael-Benzoin-Sequenz war die Implementierung eines *aza*-Benzoin-Schrittes. Als *aza*-Substratanaloga zu den β -oxo-Sulfonen wurden die Trifluormethylpyrazolone **94** ausgewählt (Schema 45, oben). Wie ursprünglich geplant, sollte dabei der elektronenziehende Effekt der Trifluormethylgruppe die geringere Reaktivität der Hydrazid-Funktionalität im Vergleich zum Keton kompensieren. Nach dem Ablauf der Michael-*aza*-Benzoin-Sequenz wurde als Produkt das bicyclische Hydrazid **179** erwartet. In der Tat gelang es in hohen Ausbeuten ein Produkt der Reaktion des Crotonaldehyds (**80**) mit *N*-Methyl-3-trifluormethylpyrazolon (**94a**) unter Anwendung des sekundärenamins **21a** und Triazolium-Salzes **78** zu isolieren. Im Rahmen ihrer Bachelorarbeit konnte allerdings Frau Bianca Gieraths zeigen,^[143] dass es sich beim Produkt nicht um Hydrazid **179** sondern um das Halbacetal **180** handelt (Schema 45, oben). Zusätzlich bestätigten weitere Testreaktionen, dass die vorliegende Michael-Acetalisierungssequenz alleine von dem Jørgensen-Hayashi-Katalysator **21a** vorangetrieben wird, während das Triazolium-Salz **78** keinen Einfluss auf die Reaktion nimmt.



Schema 45 Oben: Bachelorarbeit von Bianca Gieraths.^[143] Unten: Biologisch aktive Pyrazolone und Pyrano[2,3-*c*]pyrazole.^[144-]

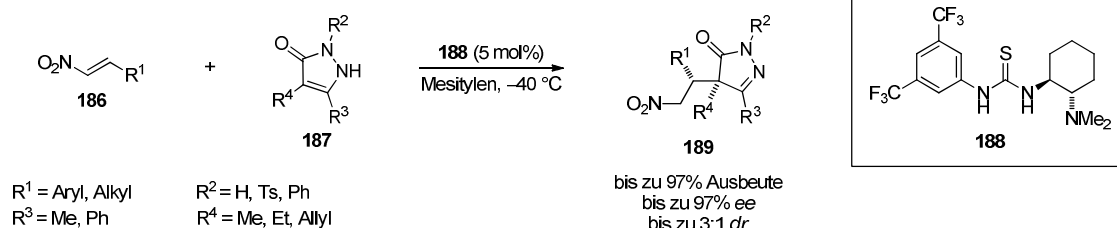
In Lösung liegt das Halbacetal **180** als Diastereomengemisch ($\sim 71:29$ *dr*) vor, wobei ungefähr ein Achtel der Substanz in der offenkettigen Form **180'** vorkommt. Leider verhinderte dieses dynamische Gleichgewicht zwischen dem Aldehyd **180'** und dem Halbacetal **180**, dass solche Verbindungen mittels chiralen HPLC vermessen werden könnten. Aus diesem Grund gelang es Frau Gieraths nicht, diese Reaktion auf die asymmetrische

Induktion zu optimieren. Eine Methode zur asymmetrischen Synthese von solchen Pyrano[2,3-c]-pyrazolen wäre dagegen nützlich, da solche Verbindungen eine Reihe von Bio-Aktivitäten aufweisen. So gehören Phenazon (**181**) und Metamizol (**182**) bis heute zu den wichtigsten Analgetika und Antipyretika überhaupt (Schema 45, unten).^[144,145] Zusätzlich sind die Verbindungen **183-185**, die das Pyrano[2,3-c]-pyrazol-Gerüst beinhalten, wegen ihrer antibakteriellen und antifungiziden Eigenschaften bzw. als AMPA-Rezeptor Verstärker bekannt.^[146]

2.3.2 Literaturbeispiele der asymmetrischen Michael-Addition mit Pyrazolonen

Pyrazolone liegen in Lösung überwiegend in der Hydrazid-Form, während der aromatische Pyrazol-5-ol-Tautomer kaum eine Rolle spielt.^[147] Die 4-Position des Pyrazolons ist hierdurch sehr nukleophil und zeigt vergleichbare Reaktivität wie die α -Position in 1,3-Dicarbonyl-Verbindungen. Aus diesem Grund finden Pyrazolone häufig Verwendung in verschiedenen Additions- oder Substitutionsreaktionen als Nukleophile, wobei die hohe Reaktivität des Pyrazolons allerdings mit einer geringen Selektivität einhergeht. So laufen die Michael-Additionen meistens zweifach und somit bis zur vollständigen Alkylierung der 4-Position ab.^[148] Eine selektive Mono-Addition ist dagegen seltener und entsteht nur, wenn die zweite Michael-Addition durch die Anwesenheit eines elektronenziehenden Substituenten in der 3-Position des Pyrazolons unterbunden wird.^[149]

2010 Yuan *et al.*



Schema 46 Asymmetrische Michael-Addition mit α -substituierten Pyrazolonen von Yuan *et al.*^[150]

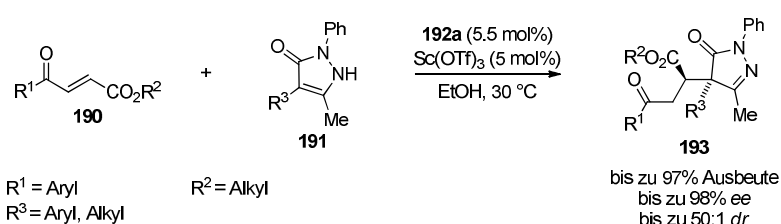
Trotz ihrer extremen Bedeutung als pharmazeutische Wirkstoffe gibt es erstaunlicherweise nur sehr wenige Berichte zur Verwendung von Pyrazolonen als Nukleophile in asymmetrischen Reaktionen. Die wenigen Beispiele beschränken sich stets auf vollständige Dialkylierung der 4-Position (Schemata 46-48). In einer früheren Arbeit konnten beispielsweise Yuan *et al.* zeigen, dass die in der 4-Position monosubstituierten Pyrazolone **187** hoch enantioselektiv ein zweiter Alkyl-Substituent in dieser Position mittels Michael-Addition eingeführt werden können (Schema 46).^[150] Als Michael-Akzeptoren wurden verschiedene Nitroalkene **186** eingesetzt. Unter Verwendung des bifunktionellen Takemotos-

Thioharnstoff-Katalysators **188**^[151] konnten die gewünschten dialkylierten Pyrazolone **189** in hohen Ausbeuten bis 97% und Enantiomerüberschüssen bis 98% bei moderaten Diastereomerenverhältnissen bis 3:1 erhalten werden.

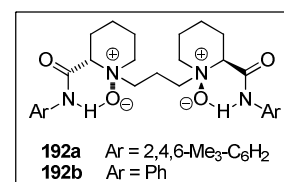
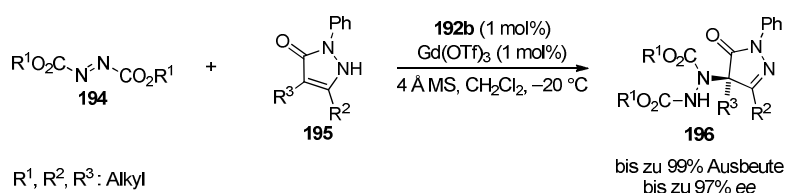
Kürzlich konnte die Gruppe um Prof. Xiaoming Feng zwei weitere Michael-Additionen von α -substituierten Pyrazolonen berichten (Schema 47). In der ersten Publikation wurden die α -substituierten Pyrazolone **191** mit 4-oxo-4-Arylbutenoaten (**190**) umgesetzt (Schema 47, oben).^[152] Die Salze von Seltenerdmetallen, insbesondere Scandium(III)triflat und Yttrium(III)triflat, erwiesen sich als sehr gute Katalysatoren für diese Transformation. Um eine asymmetrische Induktion zu erreichen, wurde zusätzlich ein chirales Amin-*N*-oxid **192a** als Ligand zugegeben. In der Tat wurden die Michael-Addukte **193** in exzellenten Ausbeuten bis 97%, *ees* bis 98% und Diastereomerenverhältnissen bis 50:1 erhalten. Nennenswert ist auch das Umschalten der Stereochemie des stereogenen Zentrums durch die Verwendung unterschiedlicher Metallsalze. So ergaben Scandium- und Yttrium-Triflate bei Verwendung desselben Enantiomers des Ligands die Michael-Addukte **193** mit entgegengesetzter Stereochemie in der 4-Position.

Im selben Jahr berichteten diese Autoren eine Erweiterung ihrer Methode auf verschiedene Azodicarboxylate **194** (Schema 47, unten).^[153] Für die α -Aminierung wurde als Lewis-saure Katalysator Gadolinium(III)triflat zusammen mit dem modifizierten Liganden **192b** verwendet. Diese Kombination erwies sich als katalytisch sehr aktiv, sodass bei tiefen Temperaturen und nur einem Mol% des Katalysators die substituierten Pyrazolone mit Ausbeuten bis 99% und hohen Enantiomerüberschüssen bis 97% isoliert wurden.

2011 Feng et al.



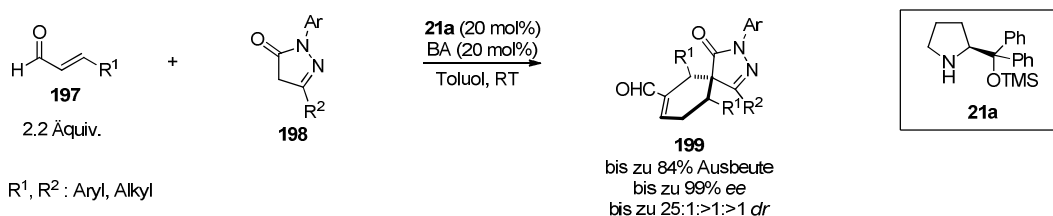
2011 Feng et al.



Schema 47 Asymmetrische Michael-Addition mit α -substituierten Pyrazolonen von Feng et al.^[152,153]

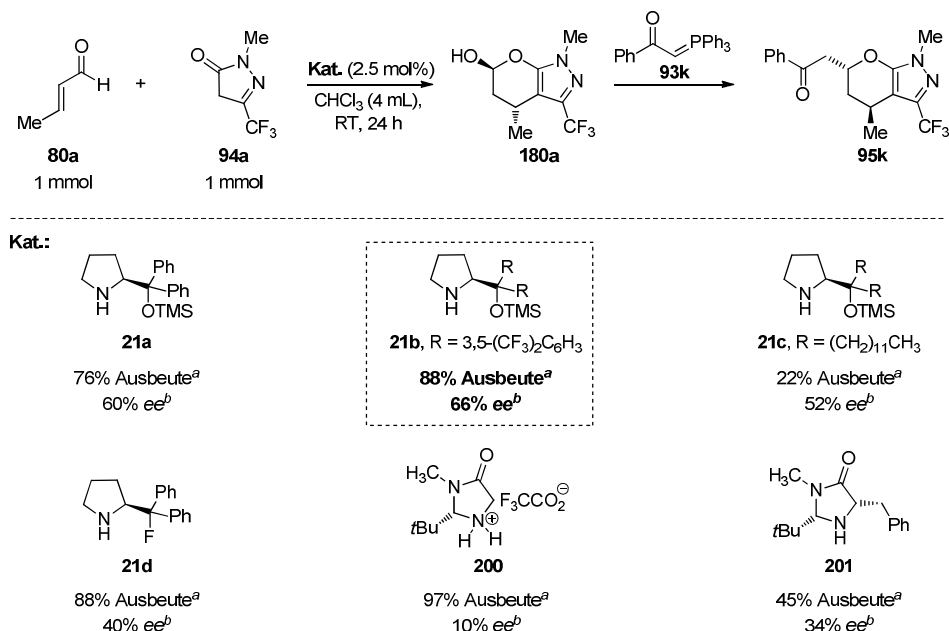
Rios *et al.* haben kürzlich die einzige bekannte Verwendung von α -unsubstituierten Pyrazolonen in einer asymmetrischen Michael-Addition berichtet (Schema 48).^[154] Ähnlich zu unserem eigenen Projekt wurden Pyrazolone **198** mit Enalen **197** zur Reaktion gebracht. Als Katalysator diente auch hier das Diphenyl-TMS-Prolinol **21a**. Die Autoren schrieben, dass die Reaktion direkt über eine doppelte Michael-Addition mit einer anschließenden Aldol-Kondensation zu dem Spiro-Produkt **199** verlief. Die Ausbeuten für den gesamten Dominoprozess lagen hierbei bei bis zu 84%, während exzellente Enantiomerüberschüsse bis 99% und Diastereomerenverhältnisse bis 25:1:>1 festgestellt wurden. Interessanterweise wurde trotz sehr ähnlicher Reaktionsbedingungen von keinem Halbacetal **180**, wie es in dem vorliegenden Projekt vorgestellt wird, berichtet.

2010 - 2011 Rios *et al.*



Schema 48 Asymmetrische Michael-Addition mit α -unsubstituierten Pyrazolonen von Rios *et al.*^[154]

2.3.3 Optimierung der Michael-Acetalisierung-Kaskade



Schema 49 Katalysator-Screening. ^a Ausbeuten von **180a** wurden mittels ¹H NMR Spektroskopie unter Verwendung des 4,4'-Di-*tert*-butylbiphenyls (DTBP) als inneren Standard bestimmt; Summe der Diastereomere und des offenkettigen Aldehyds. ^b Enantiomerüberschuss wurde mittels der HPLC Analyse an der chiralen stationären Phase bestimmt. Hierfür wurde das Halbacetal **180a** zum Pyrano[2,3-*c*]pyrazol **95a** umgewandelt.

Zu Beginn der Optimierung der Michael-Acetalisierungskaskade wurde eine Methode zur Derivatisierung des Halbacetals **180** entwickelt. Hierfür wurde zunächst versucht, durch die Oxidation des Halbacetals **180** zum Lacton bzw. durch dessen Reduktion zu Tetrahydropyran zu gelangen. Diese Versuche erwiesen sich allerdings als erfolglos, da der offenkettige Aldehyd **180'** stets reaktiver war als das cyclische Halbacetal **180** und hierdurch immer die wenig stabilen, sehr polaren, offenkettigen Oxidations- bzw. Reduktionsprodukte entstanden. Aus der erhöhten Reaktivität des offenkettigen Aldehyds **180'** gegenüber der cyclischen Form **180** wurde allerdings geschlussfolgert, dass solche Verbindungen für eine Wittig-Reaktion geeignet wären. Anschließend sollte mittels einer *oxa*-Michael-Reaktion der Tetrahydropyran-Ring wieder geschlossen werden. Tatsächlich verlief die Wittig-Reaktion mit dem Halbacetal **180** unter milden Bedingungen, wobei glücklicherweise die *oxa*-Michael-Addition ohne jegliche Zuführung von Energie oder zusätzlicher Reagenzien spontan stattfand (Schema 49, oben). Insgesamt war es somit nun möglich von dem Halbacetal **180** direkt zum stabilen Tetrahydropyrano[2,3-*c*]pyrazol **95** zu gelangen.

Nach der erfolgreichen Entwicklung dieser Derivatisierungsmethode wurde ein Katalysator-Screening für die Michael-Acetalisierungskaskade durchgeführt (Schema 49, unten). Dabei wurden zum Einen verschiedene Prolin-abgeleitete Katalysatoren **21a-d** und zum Anderen MacMillans Imidazolidinone **200-201** getestet. Bestes Ergebnis im Bezug auf Enantioselektivität der Reaktion lieferte hier der Jørgensen-Hayashi-Katalysator **21b**. Das gewünschte Produkt wurde in diesem Fall in 88% Ausbeute bei 66% *ee* synthetisiert. Das Diphenyl-TMS-Prolinol **21a** und das Dialkyl-TMS-Prolinol **21c** waren dagegen sowohl in der Ausbeute wie auch der Enantioselektivität dem sekundären Amin **21b** unterlegen. Gilmour *et al.* haben vor Kurzem die Verwendung des Fluor-substituierten sekundären Amins **21d** berichtet.^[155] Auf Grund des Gauche-Effektes des Fluors besitzen solche Katalysatoren eine relativ starre Konformation, was oft in hohen asymmetrischen Induktionen resultiert. Dieser Effekt konnte allerdings in dem vorliegenden Fall nicht bestätigt werden. Zwar führte der Katalysator **21d** die Reaktion in hohen Ausbeuten herbei, die Enantiomerenüberschüsse lagen aber deutlich unter dem Wert des sekundären Amins **21b**. Zum Schluss wurden auch die beiden MacMillan-Katalysatoren **200-201** auf ihre katalytische Aktivität verifiziert. Das Imidazolidinon **200** zeigte dabei mit 97% Ausbeute das beste Ergebnis aller getesteten Katalysatoren. Der Enantiomerenüberschuss lag dagegen bei sehr niedrigen 10%. Im Gegensatz dazu führte der sterisch anspruchsvollere Imidazolidinon **201** zu höheren *ees* auf Kosten von einer geringeren Ausbeute.

Tabelle 5 Optimierung der Reaktionsbedingungen.^a

Reaction scheme: 80a + 94a $\xrightarrow[\text{Lös., RT}]{\text{21b Ar = 3,5-(CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3}$ 180a $\xrightarrow{\text{93k}}$ 95k

Nº	21b [mol%]	Lösm.	Additiv [mol %]	Ausbeute [%] ^b	ee [%] ^c
1	2.5	CHCl ₃	--	76	66
2	2.5	CH ₂ Cl ₂	--	82	66
3	2.5	Toluol	--	94	66
4	2.5	THF	--	37	52
5	2.5	CH ₃ CN	--	32	42
6	2.5	EtOAc	--	41	42
7	2.5	MeOH	--	34	32
8	2.5	DMSO	--	37	40
9	2.5	1,4-Dioxan	--	44	52
10	2.5	CHCl ₃	AcOH (10)	80	54
11	2.5	CHCl ₃	BA (10)	71	54
12	2.5	CHCl ₃	<i>p</i> -NO ₂ -BA (10)	88	54
13	2.5	CHCl ₃	TsOH (10)	k.R.	--
14 ^d	20	Toluol/MeOH (10:1)	--	95	78

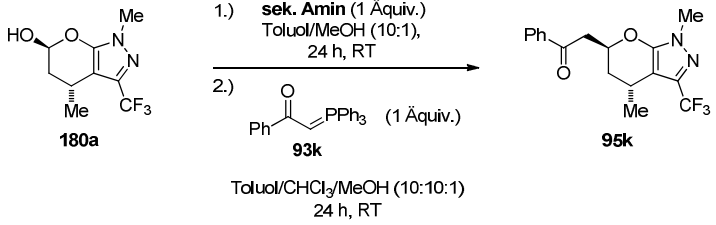
^a Reaktionsbedingungen: **80a** (1.0 mmol), **94a** (1.0 mmol), Lösm. (4.0 mL). ^b Ausbeuten von **180a** wurden mittels der ¹H NMR Spektroskopie unter Verwendung des 4,4'-Di-tert-butylbiphenyls (DTBP) als inneren Standard bestimmt; Summe der Diastereomere und des offenkettigen Aldehyds. ^c Enantiomerenüberschüsse wurden mittels der HPLC Analyse an der chiralen stationären Phase bestimmt. Hierfür wurden die Halbacetale **180a** in die Pyrano[2,3-*c*]pyrazole **95a** umgewandelt. ^d Diese Reaktion wurde bei -78 °C durchgeführt. *p*TsOH = *p*-Toluolsulfonsäure. BA = Benzoesäure. k.R. = keine Reaktion.

Im Anschluss an das Katalysator-Screening wurden auch die anderen Reaktionsfaktoren wie Lösungsmittel, Additive und Temperatur überprüft (Tabelle 5). Unter den getesteten Lösungsmitteln lieferten halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Chloroform oder Dichlormethan sowie das unpolare Toluol mit 76-94% Ausbeute und 66% *ee* die besten Ergebnisse (Einträge 1-3). Andere Lösungsmittel wie cyclischen Ether, Ester oder Alkohole führten zu dem gewünschten Produkt **180** allerdings mit deutlich geringeren Ausbeuten und Enantioselektivitäten (Einträge 4-9). Anschließend wurde der Einsatz verschiedener acider Additive verifiziert (Einträge 10-13). In sekundären Amin-katalysierten Reaktionen werden hierfür oft schwache Brønsted-Säuren verwendet, da in ihrer Gegenwart eine schnellere Ausbildung des Iminium-Salzes erwartet wird.^[156] In der Tat konnte vor allem in den ersten Stunden der Reaktion durch die Zugabe von 10 mol% Essig- oder Benzoesäure eine signifikante Beschleunigung der Reaktionsgeschwindigkeit mittels ¹H NMR Spektroskopie beobachtet werden. Die Gesamtausbeuten nach 24 Stunden waren dementsprechend in zwei der drei Fälle höher als ohne Zugabe der schwachen Brønsted-Säuren (Einträge 10-12). Enttäuschend waren dagegen die geringen Enantiomerenüberschüsse. Mit 54% lagen die *ees*

unter dem Wert des Kontrollexperimentes ohne Additive (Einträge 10-12). Im Falle starker Brønsted-Säuren wie *p*-Toluolsulfonsäure lieferte die Reaktion sogar das unerwartete Ergebnis, dass sie komplett unterbunden wurde (Eintrag 13).

Da sowohl das Lösungsmittel-Screening wie auch die Additive nicht die gewünschten hohen Enantioselektivitäten zeigten, wurde schließlich die Reaktionstemperatur auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgesenkt. Als Lösungsmittel musste nun ein 10:1-Toluol-Methanol-Gemisch verwendet werden, um eine gute Löslichkeit der Edukte bei solchen Temperaturen zu gewährleisten. Durch eine derartige Änderung der Reaktionsbedingungen konnte in der Tat die Ausbeute auf 95% und der Enantiomerenüberschuss auf 78% erhöht werden (Eintrag 14).

Tabelle 6 Stabilität und Racemisierungsexperiment.

					
Nº	Katalysator	Ausbeute [%] ^a	<i>dr</i> ^b	<i>ee</i> (<i>trans</i>) [%] ^b	<i>ee</i> (<i>cis</i>) [%] ^b
1	ohne	76	71:29	78	76
2	(<i>R</i>)- 21b	25	72:28	50	42
3	Morpholin	38	71:29	78	76

^a Ausbeute des isolierten Produktes **95k** als Summe von Diastereomeren.
^b Diastereomerenverhältnisse und Enantiomerenüberschüsse wurden mittels der HPLC Analyse an einer chiralen stationären Phase ermittelt.

Obwohl diese Steigerung des Enantiomerenüberschusses vielversprechend war, war es doch überraschend, dass der *ee*-Wert immer noch bei moderaten 78% lag. In der Literatur ist die Diaryl-TMS-Prolinol-katalysierte Michael-Addition an Enalen gut beschrieben.^[25] Es wurden dabei oft *ees* über 90% erreicht. Worin lag also die Ursache, dass es in dem vorliegenden Fall nicht gelingen wollte? Um der Antwort auf diese Frage auf die Spur zu kommen, wurde daraufhin ein Stabilitäts- und Racemisierungsexperiment für die Verbindung **180a** durchgeführt (Tabelle 6). Es wurde vermutet, dass eventuell ähnlich zu dem vorherigen Projekt die Retro-Michael-Addition ein Problem darstellen könnte. Für die Testreihe wurde eine isolierte Probe des Halbacetals **180a** wieder mit dem sekundären Amin **21b** bzw. mit Morpholin versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt (Tabelle 6). Nach Ablauf dieser Zeit wurde anschließend das Wittig-Reagenz **93k** zugegeben und der Tetrahydropyrano[2,3-*c*]pyrazol **95k** isoliert. Mittels HPLC Analyse konnte nun in der Tat festgestellt werden, dass der Enantiomerenüberschuss im Falle des sekundären Amins **21b** im Vergleich zum Kontrollexperiment von 78% auf 50% deutlich abgesunken war (vgl. Eintrag 1 und 2). Zusätzlich lag die Ausbeute mit 25% deutlich unter dem Wert der Kontrollprobe

(76%). Für Morpholin wurde ebenfalls eine Verringerung der Ausbeute festgestellt (Eintrag 3). Der Enantiomerenüberschuss blieb dagegen in diesem Fall gleich. Hieraus kann geschlussfolgert werden, dass das Problem nicht in einer Retro-Michael-Reaktion liegt, sondern in einer unter basischen Bedingungen ablaufenden Zersetzung des Halbacetals **180a**. Im Falle einer chiralen Base findet hierbei zusätzlich eine Änderung der Enantiomerenüberschüsse statt. Als Konsequenz sollte das Halbacetal **180a** also möglichst schnell in eine stabilere Form umgewandelt werden, wenn hohe Enantiomerenüberschüsse angestrebt werden. Die Kombination der Wittig-*oxa*-Michael-Kaskade und der Michael-Acetalisierungsreaktion im Eintopf-Verfahren wäre eventuell eine elegante Lösung dieses Problems.

2.3.4 Optimierung der Wittig-*oxa*-Michael-Kaskade

Tabelle 7 Optimierung der Ringöffnung-Wittig-*oxa*-Michael-Kaskade.^a

N ^o	Lösm.	T / °C	t / h	Ausbeute [%] ^b	dr ^c
1	CDCl ₃	RT	24	76	73:27
2	EtOH	RT	24	75	71:29
3	Aceton	RT	24	78	77:23
4	CH ₂ Cl ₂	RT	24	85	76:24
5	DMSO	RT	24	62	74:26
6	THF	RT	24	65	78:22
7	Toluol	RT	24	86	71:29
8	Toluol	Rückfluss	2	n.b.	70:30
9	Toluol/MeOH (10:1)	RT	9	67	72:28

^a Reaktionsbedingungen: **180a** (1.0 mmol), **93a** (1.0 mmol), Lösm. (8.0 mL).
^b Ausbeuten des isolierten Produkts **95k**; Summe von Diastereomeren.
^c Diastereomerenverhältnisse wurden mittels der HPLC Analyse oder der ¹H NMR Spektroskopie bestimmt. n.b. = nicht bestimmt.

Bevor die Wittig-*oxa*-Michael-Dominoreaktion und die Michael-Acetalisierung-Kaskade im selben Topf kombiniert werden könnten, mussten die optimalen Bedingungen für die Wittig-*oxa*-Michael-Dominoreaktion gefunden werden (Tabelle 7). Unter verschiedenen, getesteten Lösungsmitteln zeigten dabei einerseits Chloroform und Dichlormethan andererseits Toluol die besten Ergebnisse im Bezug auf die Ausbeute (Einträge 1,4,7). Der Spitzenwert lag bei 86% Ausbeute in Toluol (Raumtemperatur). Im Gegensatz dazu lief die Reaktion in Ethanol, THF, DMSO und Aceton mit leicht niedrigeren Ausbeuten ab (Einträge 2,3,5,6).

Interessanterweise war das Diastereomerenverhältnis für alle in diesem Screening getesteten Lösungsmittel unverändert und befand sich im Bereich 2.5:1-3:1. Weitere Versuche die Diastereoselektivität durch Reaktionstemperatur-Erhöhung auf 110 °C oder aber Verringerung auf –10 °C in Toluol zu verbessern, führten ebenfalls nicht zur signifikanten Änderung des *dr*-Wertes (Eintrag 8). Eine zusätzliche Verringerung der Temperatur war zudem nicht möglich, da tiefere Temperaturen als –10 °C die Wittig-Reaktion stark verlangsamten wenn nicht sogar ganz unterbanden.

Obwohl keine Verbesserung der Diastereomerenverhältnisse erreicht wurde, zeigte das Lösungsmittelscreening eindeutig, dass die Michael-Acetalisierungskaskade und die Wittig-*oxa*-Michael-Dominoreaktion ähnliche Präferenzen im Bezug auf das Lösungsmittel haben. Der Durchführung einer Michael-Wittig-*oxa*-Michael-Sequenz stand somit nichts im Wege.

2.3.5 Substratbreite

2.3.5.1 Variationen des Enals und des Trifluoromethylpyrazolons

Tabelle 8 Substratbreite der Aldehyde und der 3-Trifluoromethylpyrazolone.^a

95	R ¹	R ²	Ausbeute [%] ^b	<i>dr</i> ^c	<i>ee</i> (<i>trans</i>) [%] ^c	<i>ee</i> (<i>cis</i>) [%] ^c
a	Me	Me	86	72:28	92	92
b	Me	Ph	85	71:29	88	86
c	Et	Me	73	77:23	94	96
d	<i>n</i> Pr	Me	77	79:21	96	98
e	<i>i</i> Pr	Me	70	64:36 ^d	94	96
f	Ph	Me	88	64:36	76	n.b.
g	Bn	Me	81	86:14	94	98
h	CH ₂ OTIPS	Me	74	74:26	96	98
i	CH ₂ OBz	Me	84	84:16	92	n.b.
j	Bn	Ph	75	83:17 ^d	96	86

^a Reaktionsbedingungen: **80** (1.0 mmol), **94** (1.0 mmol), Toluol/MeOH (4.0 mL), **93** (0.95 mmol), CHCl₃ (4.0 mL). ^b Ausbeuten des isolierten Produkts **95**; Summe von Diastereomeren. ^c Diastereomerenverhältnisse und Enantiomerenüberschüsse wurden mittels der HPLC Analyse an einer chiralen stationären Phase ermittelt. ^d Diastereomerenverhältnisse wurden mittels der ¹H NMR Spektroskopie bestimmt. n.b. – nicht bestimmt.

Das Substrat-Screening wurde anhand der gesamten Michael-Wittig-*oxa*-Michael-Sequenz durchgeführt (Tabelle 7). Wegen der sehr geringen Polarität der Produkte **95** und den daraus resultierenden Trennproblemen auf HPLC-Säulen, musste allerdings der Substituent des Wittig-Reagenzes von Phenyl zu 3-Methoxyphenyl geändert werden.

Schon bei der ersten Reaktion des Substratscreenings zeigte sich, dass die Hypothese zum Zusammenführen der Michael-Acetalisierungskaskade mit der Wittig-oxa-Michael-Dominoreaktion zu einer Sequenz richtig war. So konnte tatsächlich in der Umsetzung des Crotonaldehyds (**80a**) mit dem *N*-Methyl-trifluoromethylpyrazolon **94a** und dem 3-(MeO)C₆H₄-Wittigreagenz **93a** eine Ausbeute von 86%, 2.6:1 *dr* und 92% *ee* des Hauptdiastereomers festgestellt werden (Tabelle 8, Eintrag **95a**). Im Vergleich zu dem 78% *ee*, dem Spitzenwert aus der Optimierung, entspricht diese Verbesserung nicht weniger als einer Verdoppelung der Enantioselektivität. Aufbauend auf diesem Ergebnis wurden daraufhin verschiedene Aldehyde und Pyrazolone unter den gleichen Reaktionsbedingungen überprüft.

Zu Beginn wurde gezeigt, dass der *N*-Substituent keinen großen Einfluss auf den Ausgang der Reaktion hat (Eintrag **95b**). So führte der *N*-Phenyl-substituierte Pyrazolon **94b** mit 85% Ausbeute, 2.4:1 *dr* und 88% *ee* des Hauptdiastereomers zu nur unwesentlich geringeren Werten, als sie bei dem *N*-Methyl-substituierten Pyrazolon festgestellt wurden (vgl. Einträge **95a** und **95b**).

Anschließend wurde systematisch der sterische Anspruch am Enal **80** durch die Verlängerung oder Verzweigung des Substituenten erhöht (Einträge **95c-e**). Es stellte sich heraus, dass eine Alkyl-Kettenverlängerung von Methyl zu Ethyl die Ausbeute von 86% auf 73% absenkte, während das Diastereomerenverhältnis von 2.6:1 auf 3.3:1 und der *ee* des Hauptdiastereomers von 92% auf 94% ein wenig gesteigert wurde (vgl. Einträge **95a** und **95c**). Ein noch längerer *n*-Propyl-Rest verbesserte die Enantio- und Diastereoselektivität sogar noch weiter auf 96% *ee* des Hauptdiastereomers und 3.8:1 *dr* (Eintrag **95d**). Interessanterweise lag die Ausbeute in diesem Fall mit 77% etwas höher als beim Ethyl-substituierten Produkt **95c**. Im Gegensatz dazu führte eine Verzweigung der Alkyl-Kette, wie es anhand des *iso*-Propyl-Restes gezeigt wurde, zu einem deutlichen Abfall der Ausbeute auf 70% und des Diastereomerenverhältnisses auf 1.8:1 *dr*, bei einem immer noch sehr guten *ee* des Hauptdiastereomers von 94% (Eintrag **95e**).

Das Substratscreening wurde mit zwei aromatisch substituierten Aldehyden fortgesetzt. Zimtaldehyd (**80c**) zeigte hierbei 88% Ausbeute des isolierten Tetrahydropyrano[2,3-*c*]pyrazols **95f**. Der Enantiomerenüberschuss des Hauptdiastereomers betrug dabei nur 76%, wobei das Diastereomerenverhältnis bei 1.8:1 lag. Zimtaldehyd ist somit das reaktivste gleichzeitig aber das unselektivste aller getesteten Substrate. Als Ursache konnten eindeutig die Konjugation des Phenyl Ringes mit dem α,β -ungesättigten System innerhalb des Enals identifiziert werden. Wird dagegen diese Konjugation durch eine

Methylengruppe unterbrochen, wie es beispielweise in dem Bn-substituierten Aldehyd **80d** der Fall ist, änderte sich das Ergebnis drastisch. So zeigte der Bn-substituierte Aldehyd mit 81% eine etwas geringere Ausbeute als Zimtaldehyd, der Enantiomerenüberschuss und das Diastereomerenverhältnis lagen dagegen mit 94% und 6.1:1 im Spitzenbereich aller getesteter Aldehyde (Eintrag **95g**).

Schließlich wurde die Toleranz der vorliegenden Synthesemethode auf die Silyl- und Bz-Schutzgruppen überprüft (Einträge **95h-i**). Die geschützten Alkohole sollen dabei die Möglichkeit belassen, die Tetrahydropyrano[2,3-c]pyrazole später weiter zu funktionalisieren. In der Tat konnte sowohl das CH₂OTIPS- als auch das CH₂OBz-substituierte Aldehyd erfolgreich umgesetzt werden (Einträge **95h-i**). Die Ausbeuten betrugen hierbei 74-84%, wobei Enantiomerüberschüsse von 92-96% und Diastereomerenverhältnisse von 2.8:1-5.3:1 erreicht wurden.

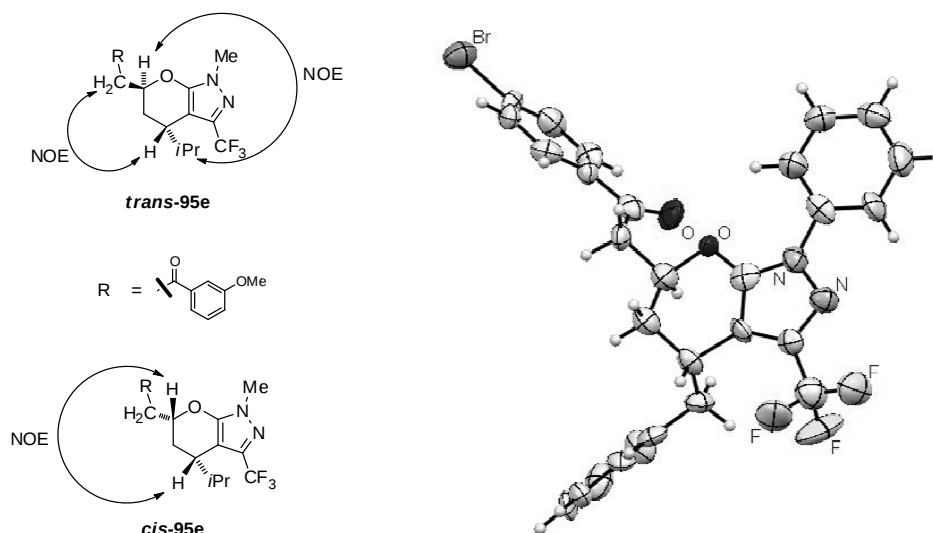


Abb. 7 Links: Charakteristische NOE-Signale der Produkte **trans-95e** und **cis-95e**. Rechts: Struktur des Produktes **95j**, die mit der Röntgenstrukturanalyse bestimmt wurde. Die Ellipsoide entsprechen 70% der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.^[157]

Um die absolute Konfiguration zu bestimmen, musste ein Schweratom in ein Produktmolekül eingeführt werden. Es erschien als die beste Methode, dieses Ziel durch die Änderung des Substituenten vom 3-MeO-C₆H₄ zu 4-Br-C₆H₄ am Wittig-Reagenz zu erreichen. Weiterhin wurde nach den Erfahrungen aus dem Substrat-Screening vermutet, dass die Kombination des Bz-substituierten Aldehyds **80d** mit dem *N*-Phenyl-substituierten Pyrazolon **94b** das beste Ergebnis im Bezug auf die Diastereo- und Enantioselektivitäten sowie das Kristallisationsverhalten liefern würde. In der Tat konnte das entsprechende Tetrahydropyrano[2,3-c]pyrazol **95j** in Ausbeute von 75% mit sehr gutem Enantiomerenüberschuss (96%) des Hauptdiastereomers und gutem Diastereomerenverhältnis

von 4.9:1 hergestellt werden. Erfreulicherweise kristallisierte das Hauptdiastereomer dieser Verbindung sehr gut, sodass mittels der Röntgenkristallstruktur-Analyse die absolute Konfiguration als (4*R*,6*S*) bestimmt werden konnte (Abb. 7, rechts).^[157] Die relative Konfiguration wurde zusätzlich anhand von NOE-Experimenten der Verbindung **95e** verifiziert. Es stellte sich heraus, dass das Haupt-Diastereomer *trans*- und das Nebendiastereomer *cis*-konfiguriert vorlagen (Abb. 7, links). Um einen Konfigurationswechsel des Hauptdiastereomers unter verschiedenen Aldehyden, wie es in dem vorherigen Projekt beobachtet wurde, auszuschließen, wurde weiterhin ein NOE-Experiment des Produktes **95f** durchgeführt. Allerdings wurde auch in diesem Fall eindeutig bestimmt, dass das *trans*-konfigurierte Produkt dem Hauptdiastereomer entspricht. Aus diesem Grund wurden alle Konfigurationen der anderen Produkte von diesen Experimenten abgeleitet.

2.3.5.2 Einfluss der Wittig-Reagenzien

Tabelle 9 Einfluss der Wittig-Reagenzien.^a

95	R	Ausbeute [%] ^b	<i>dr</i> ^c	<i>ee</i> (<i>trans</i>) [%] ^c	<i>ee</i> (<i>cis</i>) [%] ^c
95a	3-(MeO)-C ₆ H ₄	86	72:28	92	92
95k	Ph	87	72:28	92	96
95l	4-BrC ₆ H ₄	69	72:28	88	88
95m'	OEt	85	--	--	--

^a Reaktionsbedingungen: vgl. Tabelle 8. ^b Ausbeuten des isolierten Produkts **95** als Summe von Diastereomeren oder des offenkettigen Pyrazolons **95'**. ^c Diastereomerenverhältnisse und Enantiomerenüberschüsse wurden mittels der HPLC Analyse an einer chiralen stationären Phase ermittelt.

Im Anschluss an das Substratscreening wurde der Einfluss des Wittig-Reagenzes auf den Ausgang der Reaktion untersucht (Tabelle 9). Da bereits festgestellt wurde, dass für eine hohe Enantioselektivität das intermediär gebildete Halbacetal **180** möglichst schnell weiter derivatisiert werden muss, wurde für verschiedene Wittig-Reagenzien auch ein kausaler Zusammenhang zwischen Reaktivität des Ylens und den Selektivitäten der Michael-Wittig-oxa-Michael-Sequenz erwartet.

Dieser Reaktivitäts-Selektivitätszusammenhang wurde in der Tat beim Vergleich der Ergebnisse des elektronenreichen, 3-(MeO)-C₆H₄-substituierten Ylens und des

elektronenarmen, 4-Br-C₆H₄-substituierten Wittig-Reagenzes festgestellt (vgl. Einträge **95a** und **95l**). Im Falle des elektronenarmen Ylens war die Ausbeute mit 69% deutlich unter den 86% des elektronenreichen Wittig-Reagenzes. Passend dazu war auch der Enantiomerenüberschuss des Hauptdiastereomers mit 88% in der Reaktion mit dem elektronenarmen Ylen etwas geringer als die 92% bei elektronenreichen Wittig-Reagenzien. Einzige Konstante in diesen Reaktionen war dagegen das Diastereomerenverhältnis. Unabhängig von den elektronischen Eigenschaften des Substituenten am Wittig-Reagenz betrug es stets 72:28.

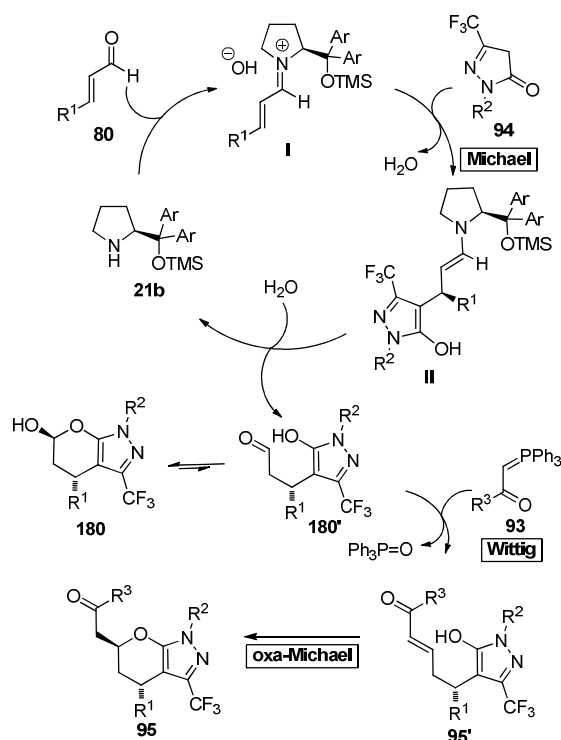
Als Konsequenz kann somit formuliert werden, dass ein elektronenreiches Ylen, das dementsprechend nukleophiler und reaktiver als ein elektronenarmes Wittig-Reagenz ist, sich positiv auf die Enantioselektivität und Ausbeute der Michael-Wittig-*oxa*-Michael-Reaktionssequenz auswirkt.

Um diesen Effekt noch weiter zu steigern und eventuell eine Verbesserung der Diastereoselektivität zu erzielen, wurde die Keto-Funktionalität gegen eine Ester-Gruppe am Wittig-Reagenz ausgetauscht (Eintrag **95m'**). Unerwartet wurde als Produkt allerdings nicht das Tetrahydropyrano[2,3-*c*]pyrazol **95m**, sondern das nicht cyclisierte Pyrazol-5-ol **95m'** in guten Ausbeuten von 85% erhalten. Ein nachträglicher Ringschluss gelang zudem nicht, da im basischen Milieu entweder eine Zersetzung dieser Substanz oder bei anorganischen Basen die Präzipitation des Alkoholats beobachtet werden konnte. Ein α,β -ungesättigter Ester ist somit im Gegensatz zum Keton nicht elektrophil genug, um einen spontanen Ringschluss der THP-Struktur zu erzielen.

2.3.6 Mechanismus

Aufbauend auf allen bisher genannten Zwischenergebnissen kann ein mechanistischer Ablauf der Reaktionssequenz dargestellt werden (Schema 50). Wie bereits mehrfach diskutiert beginnt die Reaktion mit der Ausbildung des Iminium-Hydroxids **I** aus dem sekundären Amin **21b** und dem Enal **80**. Das Intermediat **I** wird anschließend nukleophil von dem Pyrazolon **94** angegriffen. Da alle isolierten Addukte des Enals **80** mit Trifluoromethylpyrazolon **94** stets die aromatische Pyrazol-5-ol-Form bevorzugten,^[143] wird vermutlich auch das Addukt **II** aus dem Intermediat **I** und Pyrazolon **94** bereits in der aromatischen Form vorliegen. Nach der Hydrolyse des Enamins **II** entsteht der Aldehyd **180'** unter Freisetzung des Katalysators **21b**. In Lösung liegt der Aldehyd **180'** hauptsächlich in der cyclischen Form **180** vor. Aus diesem Grund könnte die Acetalisierung eine weitere Triebkraft des vorherigen katalytischen Zyklus darstellen.

Nach der Zugabe des Ylens greift dieses Reagenz den offenkettigen Aldehyd **180'** oder sogar direkt das Halbacetal **180** nukleophil an. Da beide Strukturen in Lösung im Gleichgewicht stehen, kann kein der beiden Wege hierbei ausgeschlossen werden. Nach der anschließenden Wittig-Reaktion bilden sich das α,β -ungesättigte Keton **95'** und das Triphenylphosphinoxid. Den Abschluss der Reaktionssequenz stellt eine *oxa*-Michael-Reaktion dar, wodurch das gesuchte Tetrahydropyrano[2,3-*c*]pyrazol **95** entsteht.



Schema 50 Vorgeschlagener mechanistischer Ablauf der Michael-Wittig-*oxa*-Michael-Sequenz.

2.3.7 Zusammenfassung des Projektes

Bei dem Versuch eine Michael-*aza*-Benzoin-Reaktionssequenz zu entwickeln, wurde zufälligerweise eine Michael-Acetalisierung-Kaskade zum Tetrahydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-Gerüst entdeckt. Da Moleküle mit diesem Grundgerüst interessante Bio-Aktivitäten aufweisen, wurde diese Synthese-Methode als eigenständiges Projekt näher untersucht.

In Lösung befanden sich solche Halbacetale **180** im Gleichgewicht mit ihrer offenkettigen Form **180'**. Da dieses Gleichgewicht die Aufreinigung und Analyse erschwerte, wurde eine Derivatisierungsmethode zum stabilen Produkt **95** erarbeitet. Hierbei handelte es sich um eine Wittig-Reaktion, wobei glücklicherweise die anschließende *oxa*-Michael-Reaktion spontan ablief. Nach der Optimierung beider Kaskaden, der Michael-Acetalisierungssequenz und der Wittig-*oxa*-Michael-Dominoreaktion, separat, wurden sie schließlich zu einer einzigen Reaktionssequenz verbunden. Erfreulicherweise konnte dadurch

die Ausbeute und die Enantioselektivität enorm gesteigert werden. Diese Steigerung konnte des Weiteren eindeutig auf die Instabilität des Halbacetals **180** bei Raumtemperatur im basischen Milieu zurückgeführt werden.

Im Substratscreening wurden verschiedene Enale **80** und Pyrazolone **94** in der gesamten Michael-Wittig-*oxa*-Michael-Reaktionssequenz erfolgreich umgesetzt. Hierbei wurden Ausbeuten bis 88%, *ees* bis 96% und Diastereomerenverhältnisse bis 6.1:1 erreicht. Anhand von NOE-Messungen sowie der Röntgenkristallstruktur-Analyse wurden die relative und die absolute Konfiguration eindeutig bestimmt.

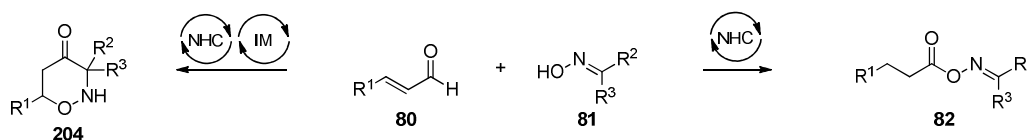
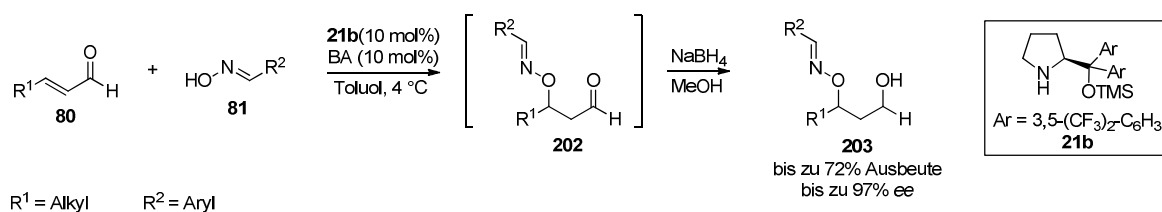
Schließlich wurde auch der Einfluss des Wittig-Reagenzes untersucht. Hierbei wiesen elektronenreiche Keto-Ylene bessere Ausbeuten und Enantioselektivitäten als elektronenarmen auf. Es besteht somit ein direkter Zusammenhang zwischen Nukleophilie des Ylens und der Ausbeute bzw. dem Enantiomerenüberschuss des Produktes. Die Substratbreite der Ylene ist dabei recht eingeschränkt. Wird beispielsweise ein noch elektronenreicherer Ester-Ylen verwendet, bildet sich statt dem cyclisierten Tetrahydropyrano[2,3-*c*]pyrazol **95** der offenkettige, α,β -ungesättigte Ester **95m'** als Hauptprodukt. In der vorliegenden Michael-Wittig-*oxa*-Michael-Reaktionssequenz sind somit nur diejenigen Wittig-Reagenzien effizient, die einerseits elektronenreich genug sind, um das Halbacetal **180** möglichst schnell umzusetzen, andererseits aber einen Rest übertragen, der elektronenarm genug ist, um die *oxa*-Michael-Reaktion durchzuführen.

2.4 Synthese von Oximestern durch die NHC katalysierte Redoxveresterung

2.4.1 Intermezzo über Oximester

Die *oxa*-Michael Reaktion ist eine effiziente Methode, um aus einem *O*-Nukleophil und einem konjugierten System wertvolle β -*oxa*-substituierten Carbonyl-Verbindungen zu erhalten.^[158] Nach dem HSAB-Prinzip zählen allerdings die *O*-Nukleophile zu den harten Basen, während die 4-Position einer α,β -ungesättigten Carbonylverbindung relativ weich ist.^[159] Als Konsequenz ist die *oxa*-Michael-Reaktion reversibel und es kommt zu schwerwiegenden Selektivitätsproblemen. Vor allem die konkurrierende Acetalisierung erschwert dabei die Entwicklung von direkten asymmetrischen Methoden. Trotz dieser Problematik berichteten Jørgensen *et al.* erst vor wenigen Jahren eine Diaryl-TMS-Prolinol-katalysierte *oxa*-Michael-Addition von Oximen **81** an Enale **80** (Schema 51, oben).^[160] Um die Retro-Michael-Addition der Produkte **202** zu unterbinden, wurde hierbei die Aldehyd-Funktionalität anschließend bei tiefen Temperaturen zum Alkohol reduziert. Die als Oximether geschützten 1,3-Diole **203** wurden mit guten Ausbeuten bis 72% und sehr guten Enantiomerüberschüssen bis 97% isoliert.

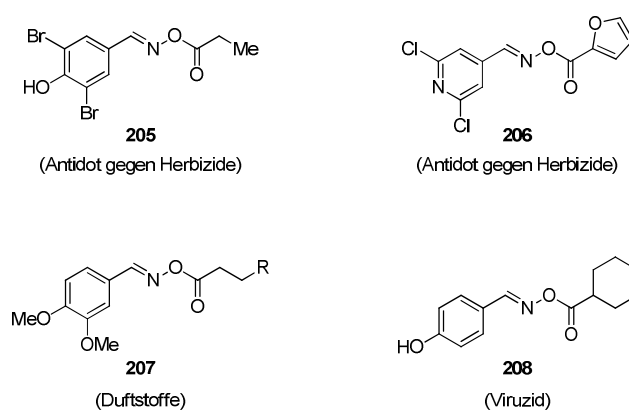
2007 Jørgensen *et al.*



Schema 51 Oben: Michael-Addition von Oximen an Enale von Jørgensen *et al.*^[160] Unten: Bachelorarbeit von David van Craen.^[161]

Aufbauend auf dieser Arbeit und im Rahmen der in unserem Labor laufenden Studien zu Kombinationen der Michael- und der Benzoin-Additionen wurde eine *oxa*-Michael-*aza*-Benzoin-Reaktionssequenz geplant (Schema 51, unten links). Als Produkt wurde ein 1,2-Oxazinan-4-on **204** erwartet, der anschließend zu einem 4-Aminobutan-1,3-diol reduktiv geöffnet werden sollte. Diese Aufgabenstellung wurde hierbei in Kooperation mit Herrn David van Craen bearbeitet, der auf diesem Themengebiet seine Bachelorarbeit geschrieben

hat.^[161] Auf die jeweiligen Beiträge seinerseits wird in den einzelnen Tabellen und Schemata hingewiesen. Bei der Umsetzung des Enals **80** mit dem Oxim **81** in Anwesenheit des sekundären Amins **21b** und des Triazolium-Salzes **78** stellte sich allerdings heraus, dass statt dem Oxazinan-4-on **204** der Oximester **82** in sehr hohen Ausbeuten entstand (Schema 51, unten rechts). Weiterhin bestätigten Testreaktionen eindeutig, dass die Ausbildung des Oximesters **82** auf eine NHC-katalysierte Redoxveresterung zurückgeht. Da eine katalytische Methode zur Darstellung von Oximestern soweit nicht bekannt ist, wurde entschieden dieses Thema als eigenständiges Projekt zu bearbeiten. Ähnliche Oximester haben hierbei eine Reihe von Bio-Aktivitäten und finden weitreichend Verwendung als Herbizid-Antidot,^[162] Duftstoffe^[163] und Viruzide^[164] in Agrar-, Parfüm- und Pharmaindustrien (Schema 52).



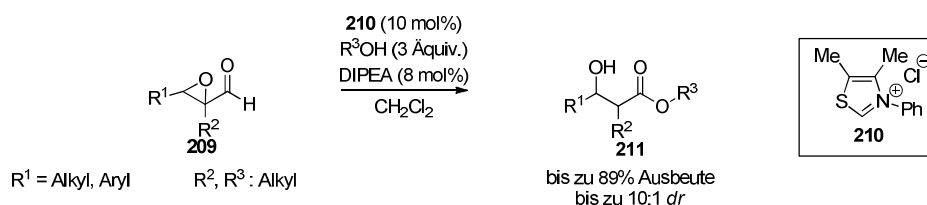
Schema 52 Verwendung der Oximester in der Industrie.^[162-164]

2.4.2 Redoxveresterung in der Literatur

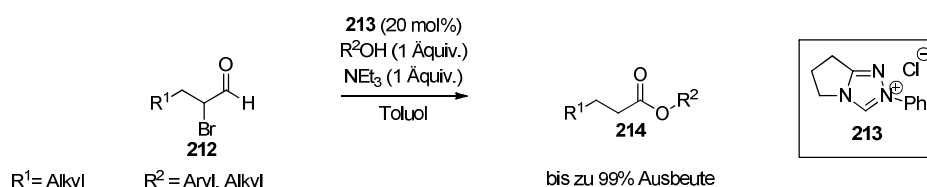
Unter den NHC-katalysierten α^3 - δ^3 -Umpolungen gehören die Redoxveresterungen zu den Pionierarbeiten, die auf diesem Themengebiet publiziert wurden. In 2004 berichteten nahezu zeitgleich Chow und Bode sowie Rovis *et al.* die allererste NHC-katalysierte Redoxveresterung (Schema 53).^[90,91] Chow und Bode setzte dabei α -Oxiran-Carbaldehyde **209** mit Alkoholen um (Schema 53, oben).^[90] Als Katalysator diente das Thiazolium-Salz **210**, das durch die Hünig-Base aktiviert wurde. Mechanistisch läuft diese Reaktion über die Ausbildung des Breslow-Intermediats, die anschließende Oxiran-Ring-Öffnung und die Veresterung des schließlich entstandenen aktivierten Carboxyl-Surrogats unter Freisetzung des Carben-Katalysators. Die Effizienz dieser Methode wurde hierbei durch die sehr guten Ausbeuten bis 89% des β -Hydroxy-Esters **211** bei Diastereomerenverhältnissen bis 10:1 belegt. Rovis *et al.* gingen stattdessen von α -Bromoaldehyden **212** als Substraten aus, um sie in Anwesenheit eines Alkohols, des Triazolium-Salzes **213** und Triethylamins als Base in gesättigte Ester **214** zu transformieren (Schema 53, Mitte).^[91] Analog zu Chow und Bode

wurde der Mechanismus der Reaktion über ein zwischenzeitlich entstandenes Breslow-Intermediat formuliert. Letzteres lagert sich unter Abspaltung des Bromid-Ions in ein aktiviertes Carboxyl-Surrogat um, welches anschließend verestert wurde. Auch hier war die Methode hoch effizient für eine große Substratbreite, wobei in manchen Fällen nahezu quantitative Ausbeuten erreicht wurden.

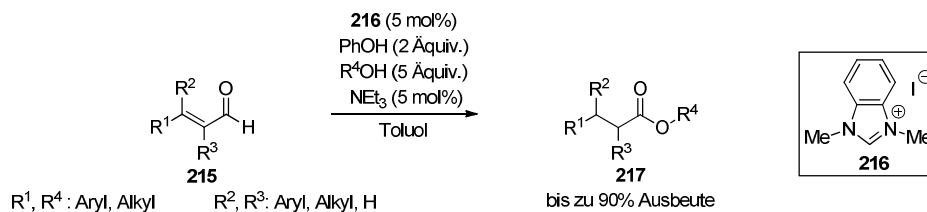
2004 Chow und Bode



2004 Rovis *et al.*



2005 Chan und Scheidt

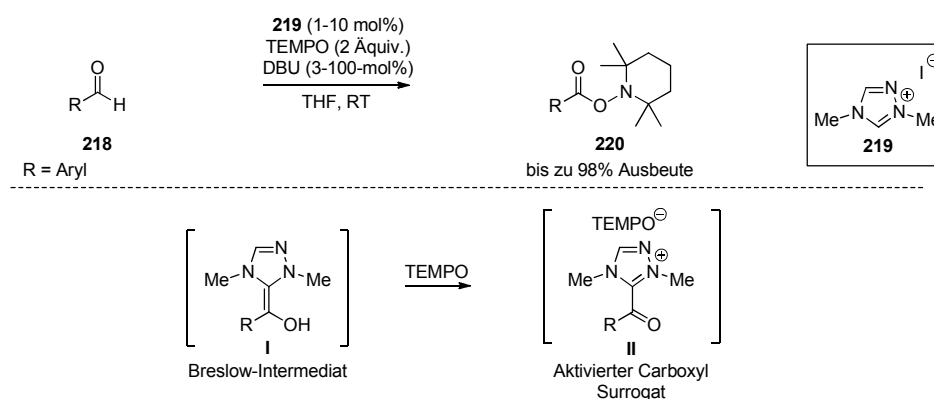


Schema 53 Erste Berichte zur Redoxveresterung.^[90,91,165]

Als Schlussfolgerung aus den Arbeiten von Chow und Bode sowie Rovis *et al.* bleibt, dass für einen Wechsel der Reaktivität von einer $\alpha^1\text{-d}^1$ - zu einer $\alpha^3\text{-d}^3$ -Umpolung ein Doppelbindungsäquivalent in α -Position zur Carbonyl-Gruppe des Aldehyds vorhanden sein muss. In der Literatur wurde für solche Substrate der Begriff eines α -reduzierbaren Aldehyds geprägt.^[24] Bei Chow und Bode liegt das Doppelbindungsäquivalent in Form eines Oxiran-Ringes vor. Rovis *et al.* profitierten stattdessen von dem α -Brom-Substituenten. Der einfachste Fall eine $\alpha^3\text{-d}^3$ -Umpolung zu erreichen, wäre dagegen, wenn ein α,β -ungesättigter Aldehyd direkt verwendet würde. Im Gegensatz zu den α -Halo-Aldehyden kann dann die Base in katalytischen statt stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden, da nicht länger eine Abgangsgruppe vorliegt, die durch ein zusätzliches Äquivalent der Base abgefangen werden muss. In der Tat wurde nur ein Jahr nach Chow und Bode bzw. Rovis *et al.* eine

derartige Redoxveresterung mit Enalen von Chan und Scheidt berichtet (Schema 53, unten).^[165] Für die erfolgreiche Umsetzung verschiedener Enale **215** wurde neben einem Alkohol als Nukleophil das Imidazolium-Salz **216** in der Gegenwart von Triethylamin benötigt. Weiterhin mussten zwei Äquivalenten Phenol zugegeben werden, um die 4-Position des erweiterten Breslow-Intermediates zu protonieren. Unter Beachtung dieser Reaktionsbedingungen konnten sehr gute Ausbeuten bis 90% für verschiedene substituierte Ester erreicht werden. Obwohl alle drei Arbeiten der Gruppen von Bode, Rovis und Scheidt bereits hervorragende Ergebnisse im Bezug auf die Ausbeute aufwiesen, so hatten doch alle den Nachteil, dass stöchiometrische Mengen der Base, eines zweiten Protonendonors oder ein großer Überschuss des O-Nukleophils zugegeben werden muss. Hierdurch reduziert sich die Effizienz und die Atomökonomie^[166] solcher Methoden gegenüber klassischen Veresterungsmethoden^[167] sehr stark. Angesichts des heute oft diskutierten Ansatzes der Grünen Chemie^[33] sind neuere Entwicklungen auf diesem Gebiet weiterhin von Interesse.

2008 Studer *et al.*

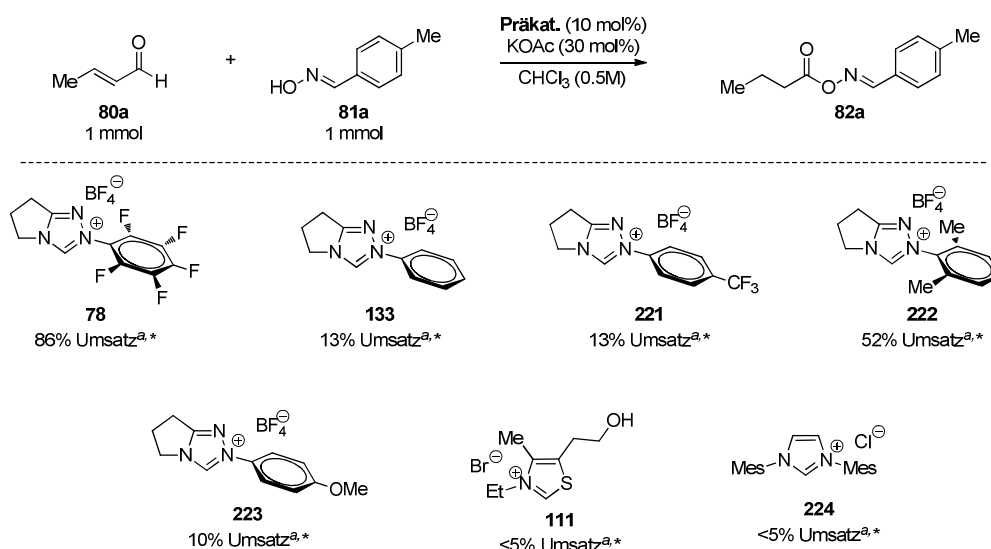


Schema 54 Oben: Redoxveresterung von Studer *et al.*^[174] Unten: Wechsel der Reaktivität durch die Oxidation des Breslow-Intermediats.

In der Tat wurden viele Variationen der Redoxveresterung in den letzten Jahren publiziert.^[168] Dabei wurde zum einen auf die Substratbreite der α -reduzierbaren Aldehyde eingegangen, zum anderen wurden unterschiedliche Nukleophile getestet, die zur verwandten Redoxthioveresterung^[169] und der Redoxamidierung^[170] führten. Oft wurden solche Prozesse mit dem Einführen eines C-Substituenten in α - oder β -Position zur Carbonylgruppe des Enals kombiniert, um anschließend in einer intramolekularen Reaktion zum Lacton oder Lactam cyclisiert zu werden.^[89,171] Weiterhin wurden in diesem Zusammenhang verschiedene Kombination von NHC-Katalysatoren mit externen Oxidationsmitteln demonstriert.^[172] Bei NHC-katalysierten Reaktionen kann in Anwesenheit eines Oxidationsmittels beobachtet werden, dass das Breslow-Enaminol sich zum aktivierten Carboxyl-Surrogat oxidieren lässt

(Schema 54, unten). In der Natur läuft diese Reaktion gezielt zur Decarboxylierung von Pyruvat zu Acetyl-CoA in Gegenwart einer Pyruvat-Ferredoxin-Oxidoreduktase ab, die TPP als Kofaktor enthält.^[173] In 2008 berichteten Studer *et al.* die erste komplett organokatalytische Reaktion dieser Art. Sie nutzten TEMPO als mildes Oxidationsmittel, um aromatische Aldehyde zu Estern zu transformieren (Schema 54, oben).^[174] Im Gegensatz zu der klassischen, NHC-katalysierten Redoxveresterung, die nur mit α -reduzierbaren Aldehyden möglich ist und der Redoxprozess intern bzw. innerhalb eines Moleküls verläuft, erlaubt das externe Oxidationsmittel diese Beschränkung komplett aufzuheben. Insgesamt lassen sich somit heutzutage alle Arten von Aldehyden in einer Redoxveresterung umsetzen.

2.4.3 Optimierung der Reaktionsbedingungen

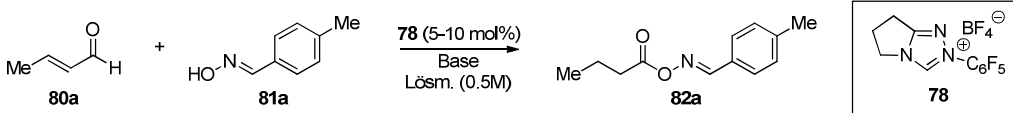


Schema 55 Katalysatorscreening. ^aUmsatz des Oxims wurde mittels ¹H NMR Spektroskopie anhand des Rohproduktgemisches bestimmt. * Die präparative Durchführung dieser Experimente übernahm Herr van Craen im Rahmen seiner Bachelorarbeit.

Die Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Redoxveresterung von Enalen mit Oximen wurde mit einem Katalysator-Screening begonnen (Schema 55). Hierfür wurden verschiedene *N*-substituierte Triazolium-Salze **78**, **133** und **221-223** hergestellt, um den Einfluss des *N*-Substituenten auf sterische und elektronische Effekte zu überprüfen. In der Tat zeigten im direkten Vergleich die beiden Präkatalysatoren **78** und **222**, deren aromatischer *N*-Substituent in 2,6-Position weitere Reste trägt, mit 52% bzw. 86% deutlich höhere Umsätze des Oxims **81a** als die 2,6-unsubstituierten Triazolium-Salze **133**, **221** und **223**. Letztere führten die Redoxveresterung mit Umsätzen in Bereich von 10-13% durch. Da bei keiner der Reaktion ein Nebenprodukt beobachtet werden konnte, kann dieser Unterschied in der Reaktivität nicht durch einen sterischen Ausschluss von Nebenreaktionen, wie von Glorius *et al.* postuliert,^[95] erklärt werden. Vielmehr muss es eine günstige Wechselwirkung innerhalb

des Enaminols oder des nachfolgenden aktivierten Carboxyl-Surrogats geben. Vorstellbar wäre beispielsweise eine stabilisierende Wechselwirkung zwischen der Hydroxy-Funktionalität des Enaminols mit dem out-of-plane gedrehten *N*-Aryl-Substituenten.^[175,176] Eine derartige Interaktion wäre dagegen bei den Triazolium-Salzen **133**, **221** und **223** nicht möglich, da wegen der fehlenden Reste in 2,6-Position der *N*-Substituent bei diesen Verbindungen in-plane liegt. Das Vorliegen eines elektrostatischen Effektes würde zusätzlich erklären, wieso Präkatalysatoren mit einem elektronenarmen *N*-Aryl-Substituenten bessere Umsätze als mit einem elektronenreichen erzielten (vgl. **78** und **222**). Neben den Triazolium-Salzen wurde weiterhin das Thiazolium-Salz **111** sowie das Imidazolium-Salz **224** auf ihre katalytische Aktivität überprüft. Für diese beiden Präkatalysatoren konnte allerdings der Oximester **82a** nur in Spuren nachgewiesen werden.

Tabelle 10 Optimierung der Reaktionsbedingungen.^a

					
Nº	Lösm.	Base	Base [mol%]	Präkat. [mol%]	Umsatz [%] ^b
1*	CHCl ₃	KOAc	30	78 (5)	72 (69)
2*	CHCl ₃	NaOAc	30	78 (5)	53
3*	CHCl ₃	CsOAc	30	78 (5)	51
4*	CHCl ₃	(<i>i</i> Pr) ₂ NEt	30	78 (5)	43
5*	CHCl ₃	NEt ₃	30	78 (5)	32
6*	CHCl ₃	DBU	30	78 (5)	k.R.
7*	CHCl ₃	KOtBu	30	78 (5)	k.R.
8*	CHCl ₃	Cs ₂ CO ₃	30	78 (5)	k.R.
9*	CHCl ₃	KOAc	30	78 (10)	86
10*	CH ₂ Cl ₂	KOAc	30	78 (10)	83
11*	Toluol	KOAc	30	78 (10)	73
12*	Et ₂ O	KOAc	30	78 (10)	65
13*	Aceton	KOAc	30	78 (10)	34
14*	<i>i</i> PrOH	KOAc	30	78 (10)	43
15*	MeOH	KOAc	30	78 (10)	13
16*	EtOAc	KOAc	30	78 (10)	55
17 ^c	CHCl ₃	KOAc	50	78 (10)	91 (90)

^a Reaktionsbedingungen: **80a** (1.0 mmol), **81a** (1.0 mmol), Lösm. (2.0 mL), 24 h, RT. ^b Umsatz wurde mittels ¹H NMR Spektroskopie anhand des Rohproduktgemisches bestimmt; Werte in Klammern sind Ausbeuten des isolierten Produktes **82a**. ^c Überschuss des Aldehyds **80a** (1.1 Äquiv.) wurde benutzt. * Die präparative Durchführung dieser Experimente übernahm Herr van Craen im Rahmen seiner Bachelorarbeit. k.R. = keine Reaktion.

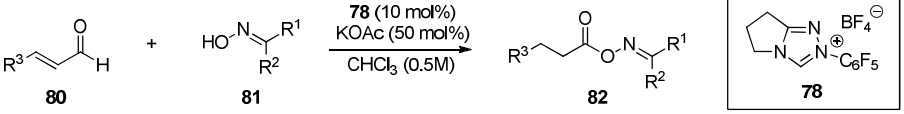
Da der Präkatalysator **78** die besten Umsätze des Oxims **81a** erzielte, wurde die Optimierung der Reaktionsbedingungen mit diesem Triazolium-Salz fortgesetzt. Dabei wurden zum Einen verschiedene Basen zur Aktivierung des Katalysators und zum Anderen andere Lösungsmittel überprüft (Tabelle 10). Unter verschiedenen Basen ergaben die relativ milden Alkalimetall-

Acetate die besten Ergebnisse im Bezug auf den Umsatz des Oxims **81a** (Einträge 1-3). Bei 5% Präkatalysator in Chloroform als Lösungsmittel wurden Umsätze von 51-72% nach 24 h erreicht. Ein direkter Trend konnte hier nicht festgestellt werden, da Kaliumacetat sowohl besser als Natriumacetat als auch Cäsiumacetat war. Als mögliche Erklärung kann allerdings die extreme Hygroskopie des Cäsiumsalzes aufgeführt werden, da das Vorhandensein von protischen Lösungsmitteln unter Verwendung der Acetat-Basen die Reaktion erheblich verlangsamt (vgl. Einträge 14-15). Als nächstes wurden Amin-Basen wie beispielsweise Hünig-Base oder Triethylamin in der Redoxveresterung verwendet. Tatsächlich führten sie ebenfalls zu der gewünschten Reaktion, wobei die Umsätze des Oxims **81a** nur noch bei 32-43% lagen (Einträge 4-5). In Anwesenheit von noch stärkeren Basen wie DBU und Kalium-*tert*-Butylat konnte dagegen keinerlei Reaktion beobachtet werden (Einträge 6-7). Die Hemmung der Reaktivität kann dabei eindeutig auf eine zu schwache korrespondierende Säure zurückgeführt werden. Letztere ist wiederum notwendig, um die 4-Position des Enaminols zur Ausbildung des aktivierten Carboxyl-Surrogats zu protonieren. Wurde beispielsweise eine Protonenquelle in Form von Phenol extra hinzugefügt, so konnte auch mit KO^tBu das Oxim **81a** verestert werden. Im Einklang mit dieser Beobachtung zeigte auch Cäsiumcarbonat keine Aktivität des Triazolium-Salzes **78**, da die korrespondierende Säure in Form von CO₂ aus dem Reaktionsgemisch entwich (Eintrag 8). Insgesamt konnte also Kaliumacetat als die beste unter den getesteten Basen identifiziert werden, falls auf die Zugabe eines weiteren Protonendonors verzichtet werden soll.

Schließlich wurde der Optimierungsscreening auf verschiedene Lösungsmittel erweitert. Wie bei den vorherigen Projekten wurden auch in diesem Fall in chlorierten Lösungsmitteln wie Chloroform oder Dichlormethan sowie in Toluol die besten Ergebnisse erreicht. Dabei lagen die Umsätze bei 73-86%, deren Spitzenwert in Chloroform gemessen wurde (Einträge 9-11). Andere Lösungsmittel wie Ethylacetat und Diethylether sowie vor allem Aceton und Alkohole wie *iso*-Propanol und Methanol waren dagegen kaum geeignet für die vorliegende Reaktion (Einträge 12-16). Die Umsätze lagen hier mit 13-65% deutlich unter dem Wert von Chloroform. Aus diesem Grund wurde Chloroform als optimales Lösungsmittel ausgewählt. Um den Umsatz noch weiter zu steigern, wurde schließlich die Menge der Base auf 50 mol% erhöht und der Aldehyd **80a** in einem 1.1-fachen Überschuss genommen. Auf diese Weise gelang es das Oxim **81a** mit Enal **80a** zu verestern, wobei Umsätze von 91% und Ausbeute des isolierten Oximester **82a** von 90% erreicht werden konnten (Eintrag 17). Diese optimierten Bedingungen wurden anschließend zum Demonstrieren der Substratbreite verwendet.

2.4.5 Substratbreite

Tabelle 11 Substratbreite der Aldehyde und Oxime.^a

					
Nº	R ¹	R ²	R ³	13	Ausbeute [%] ^b
1	4-MeC ₆ H ₄	H	Me	a	90
2	Ph	H	Me	b	81
3	1-Naphthyl	H	Me	c	93
4	4-BrC ₆ H ₄	H	Me	d	90
5	3-ClC ₆ H ₄	H	Me	e	90
6	4-(CF ₃)C ₆ H ₄	H	Me	f	83
7	3,4,5-F ₃ C ₆ H ₂	H	Me	g	90
8	4-(Me ₂ N)C ₆ H ₄	H	Me	h	79
9	2-(MeO)C ₆ H ₄	H	Me	i	88
10 ^c	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	H	Me	j	85
11 ^c	2-Pyridinyl	H	Me	k	73
12 ^d	3-Indolyl	H	Me	l	84
13	2-Furanyl	H	Me	m	87
14	Me	Me	Me	n	56
15	Et	Me	Me	o	92
16	Ph	Me	Me	p	68
17	Ph	Ph	Me	q	92
18 ^e	1-Indanonylen		Me	r	95
19	-(CH ₂) ₅ -		Me	s	83
20	4-Me-C ₆ H ₄	H	Et	t	82
21	4-Me-C ₆ H ₄	H	<i>n</i> Pr	u	80
22	4-Me-C ₆ H ₄	H	<i>i</i> Pr	v	90
23	4-Me-C ₆ H ₄	H	CH ₂ OTIPS	w	74
24	4-Me-C ₆ H ₄	H	Bn	x	79
25	4-Me-C ₆ H ₄	H	Ph	y	85
26*	4-Me-C ₆ H ₄	H	CH ₂ OBz	z	Spuren (33) ^f

^a Reaktionsbedingungen: **80** (2.0 mmol), **81** (2.2 mmol), Lösm. (4.0 mL), 24 h, RT. ^b Ausbeuten des isolierten Produktes **82**. ^c CH₂Cl₂ (4.0 mL) wurde als Lösm. eingesetzt. ^d Ein Gemisch aus CHCl₃/CH₂Cl₂/Et₂O 2:1:1 (8.0 mL) wurde als Lösm. eingesetzt. ^e Ein Gemisch aus CHCl₃/CH₂Cl₂ 1:1 (8 mL) wurde als Lösm. eingesetzt. ^f Wert in Klammern zeigt die Ausbeute des isolierten Produktes, der statt dem BzO(CH₂)₃- einen CH₂CH=CH-Substituenten an der Carbonylgruppe enthält. * Die präparative Durchführung dieses Experimentes übernahm Herr van Craen im Rahmen seiner Bachelorarbeit.

Zur Bestimmung der Substratbreite wurden zum einen verschiedene Ald- und Ketoxime **81** zum anderen diverse Enale **80** verwendet (Tabelle 11). Hierbei zeigten sowohl elektronenarme wie elektronenreiche aromatische Aldoxime sehr gute Ausbeuten von 79-93% (Einträge 1-10). Ähnlich verhielt es sich mit den heteroaromatisch substituierten Aldoximen. Auch in diesen Fällen wurden die Oximester **82k-m** mit sehr guten Ausbeuten von 73-87% isoliert (Einträge 11-13). Einen direkten Trend gab es hier nicht. Weder die elektronischen noch die sterischen Eigenschaften der Substituenten konnten die Reaktion gravierend

beeinflussen. Einzige Einschränkung bildeten dagegen basische Gruppen am Oxim und die Löslichkeit der Substrate. Aus diesem Grund wurden sowohl für den 4-(Me₂N)C₆H₄- als auch den 2-Pyridinyl-substituierten Oxim niedrigere Ausbeuten festgestellt (Einträge 8 und 11). Weiterhin musste für eine Reihe von Oximen das Lösungsmittel geändert werden, um eine hinreichende Löslichkeit des Oxims zu gewährleisten (Einträge 10-12).

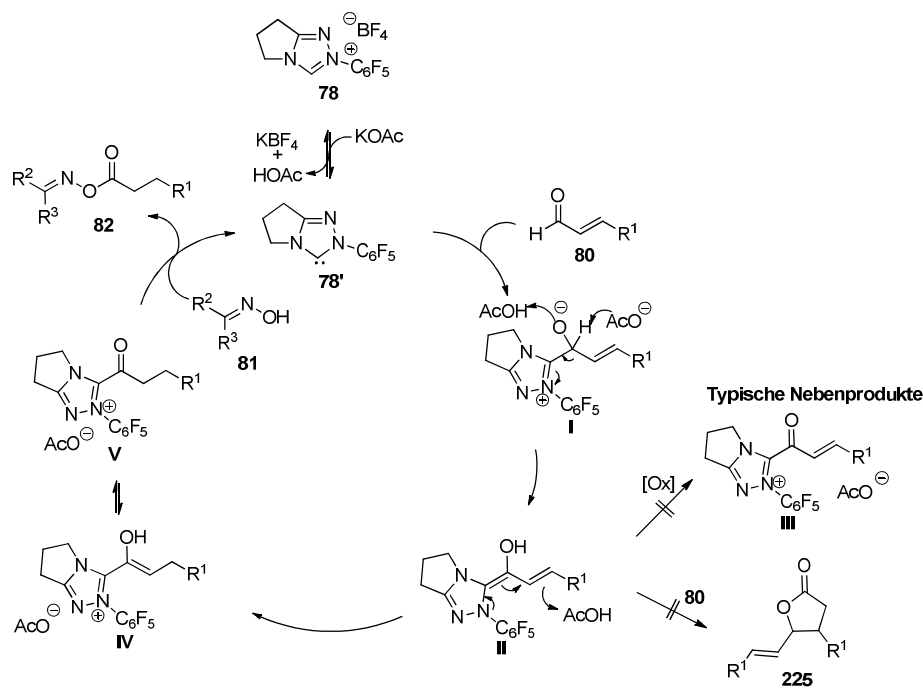
Da sogar das *ortho*-substituierte aromatische Oxim **81i** eine sehr gute Ausbeute zeigte (Eintrag 9), wurde erwartet, dass auch die Ketoxime als Substrate sehr gut geeignet wären. In der Tat konnte eine ganze Reihe von aliphatisch wie aromatisch substituierten Ketoximen **81n-s** in dieser Redoxveresterung eingesetzt werden (Einträge 14-19). Die Ausbeuten lagen in diesem Fall bei 56-95%, wobei lediglich einige der Methyl-substituierten Ketoxime **81n** und **81p** moderate Ausbeuten von 56% bzw. 68% aufwiesen (Einträge 14,16). Da das Methyl-substituierte Ketoxim **81o** hingegen zu 92% verestert wurde (Eintrag 15), könnte die Absenkung der Ausbeute entweder an der Stabilität des Ketoxims unter den Reaktionsbedingungen oder an dem Vorhandensein des Z-Isomers des Oxims liegen. Dieser Sachverhalt konnte allerdings im Rahmen des Projektes nicht eindeutig geklärt werden.

Schließlich wurden verschiedene Enale **80** mit dem Oxim **81a** umgesetzt (Einträge 20-26). Mit einer einzigen Ausnahme wurden auch hier gute bis sehr gute Ausbeuten zwischen 74-90% bei aromatischen und aliphatischen Aldehyden erreicht. Dabei wurden beispielsweise auch TMS-geschützte Alkohol-Funktionalitäten toleriert (Eintrag 23). Schwierig war dagegen die Reaktion, wenn eine Ester-Funktionalität vorlag. Wie anhand des BzOCH₂-substituierten Enals **80z** gezeigt werden konnte, greift in diesem Fall der Carben-Katalysator die Ester-Funktionalität an. Als Produkt wurde statt dem Oximester **82z** das Eliminierungsprodukt mit einer terminalen Doppelbindung mit 33% Ausbeute erhalten (Eintrag 26).^[161]

2.4.6 Mechanismus

Der Mechanismus der Reaktion beginnt mit einer Deprotonierung des Triazolium-Salzes **78** durch die Base Kaliumacetat (Schema 56). Das Carben **78'** greift anschließend den Enal **80** nukleophil an, wobei sich die zwitterionische Zwischenstufe **I** ausbildet. In dem vorliegenden Fall dient ein Kaliumacetat-Essigsäure-Gemisch als Protonenshuttle, sodass nach einem Deprotonierungs-Reprotonierungsprozess das Breslow-Intermediat **II** entsteht. Prinzipiell kann dieses Enaminol **II** auf drei verschiedenen Wegen weiterreagieren. Erstens kann es in der 4-Position protoniert werden, was zu der gewünschten Redoxveresterung führen würde. Zweitens ist Luftsauerstoff in der Lage, diese Zwischenstufe zu oxidieren. Hierbei würde das α,β -ungesättigte Carboxyl-Surrogat **III** entstehen, was zu einem α,β -ungesättigten Ester

weiter umgesetzt werden könnte. Drittens kann das Breslow-Intermediat **II** die Carbonylgruppe eines zweiten Enals **80** angreifen. Nach einer intramolekularen Veresterung, könnte dabei das Lactam **225** entstehen. Alle drei Reaktionswege sind in der Literatur bekannt.^[168, 171, 172]



Schema 56 Vorgeschlagener Mechanismus.

Tatsächlich tritt in dem vorliegenden Fall lediglich die gewünschte Protonierung des Enaminols **II** auf. Weder die Lactonisierung noch die Oxidation des Enaminols konnte beobachtet werden. Als Säure zur Protonierung dient die Essigsäure. Dabei entsteht das aktivierte gesättigte Carboxyl-Surrogat **V**, welches durch den nukleophilen Angriff des Oxims **81** unter Freisetzung des Carben-Katalysators **78'** den Oximester **82** bildet. Insgesamt ist die hohe Chemo Selektivität in der vorliegenden Reaktion vermutlich auf die optimale Kombination aus einer milden Base mit einer relativ starken korrespondierenden Säure und einem hoch aktiven Carben-Katalysator **78'** zurückzuführen.

2.4.7 Zusammenfassung des Projektes

Im Rahmen der Entwicklung einer *oxa*-Michael-*aza*-Benzoin-Reaktionssequenz wurde eine neuartige Redoxveresterung zwischen Enalen **80** und Oximen **81** gefunden. Da es sich bei den entsprechenden Oximestern **82** um interessante Produkte für die Pharma-, Agrar- und Parfüm-Industrien handelt, wurde diese Reaktion genauer untersucht.

Nach einem Screening der Reaktionsbedingungen konnte Triazolium-Salz **78** in Kombination mit Kaliumacetat als Base als geeignetes Katalysatorsystem identifiziert

werden. Die Verwendung der Substrate in nahezu äquimolaren Mengen ist hierbei nennenswert. Weiterhin war kein zusätzlicher Protonendonor notwendig, wenn die Reaktion in Chloroform durchgeführt wurde. Damit ist die vorliegende Redoxveresterung wesentlich atomökonomischer und effizienter als die meisten früheren Berichte in diesem Themengebiet.

Unter den optimierten Reaktionsbedingungen konnten für eine große Substratbreite an aliphatischen, aromatischen, elektronenreichen und elektronenarmen Ald- und Ketoximen sowie Enalen die gewünschten Oximester **82** mit 56-95% Ausbeute isoliert werden. Die durchschnittliche Ausbeute über die 25 gezeigten unterschiedlichen Produkte lag bei 83%. Insgesamt bestand die einzige Limitierung dieser Methode in der Löslichkeit der Substrate sowie eine geringen Toleranz basischer Gruppen und Ester-Funktionalitäten.

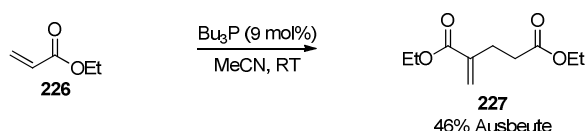
2.5 Asymmetrische Synthese von α -Methylen- γ -butyrolactonen durch die Phosphin-katalysierte Rauhut-Currier Reaktion

2.5.1 Asymmetrische Rauhut-Currier-Reaktion in der Literatur

Die Rauhut-Currier-(RC)-Reaktion ist eine atomökonomische α -Funktionalisierung von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen. Wegen der starken mechanistischen Verwandtschaft wird sie oft als vinyloge Morita-Baylis-Hillman-(MBH)-Reaktion bezeichnet. Die Gemeinsamkeit beider Reaktionen liegt darin, dass sie jeweils mit einem nukleophilen Angriff eines Katalysators in β -Position an dem α,β -ungesättigten Substrat beginnen, was zur Ausbildung eines Enolats führt. Solche Enolate können wiederum mit diversen Elektrophilen reagieren, wobei nach der Abspaltung des nukleophilen Katalysators die Doppelbindung regeneriert wird.

In der Literatur sind solche Additionen von latenten Enolaten seit rund 50 Jahren bekannt. Die Pionierarbeit geht dabei auf die beiden Industriechemiker Michael M. Rauhut und Helene Carrier von der American Cyanamid Company zurück. In 1963 patentierten sie die Dimerisierung von Ethylacrylat (**226**) zu Diethyl-2-methylenglytarat (**227**) in Anwesenheit von Tributylphosphin (Schema 57).^[177] Heutzutage sind eine ganze Reihe solcher Transformationen bekannt, sodass sie in zahlreichen Übersichtsartikeln zusammengefasst sind.^[178,179]

1963 Rauhut und Carrier

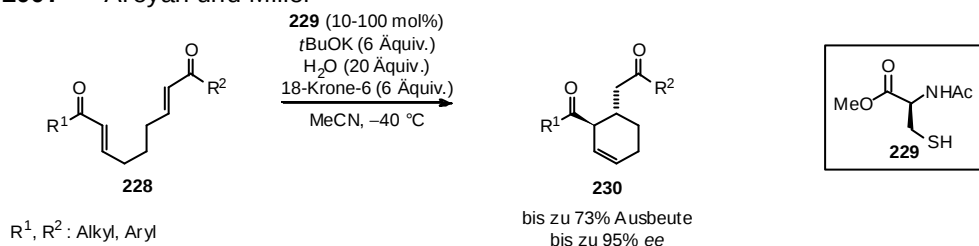


Schema 57 Dimerisierung von Ethylacrylat **226** von Rauhut und Carrier.^[177]

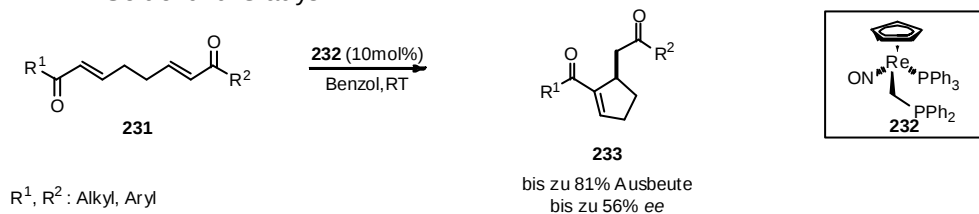
Die grundsätzliche Unterscheidung zwischen der MBH- und der RC-Reaktionen erfolgt über das verwendete Elektrophil. In der MBH-Reaktion reagieren die latenten Enolate mit Carbonyl-Äquivalenten und es findet eine 1,2-Addition statt. Im Gegensatz dazu wird eine entsprechende 1,4-Addition als RC-Reaktion bezeichnet, wobei konsequenterweise als Elektrophil eine zusätzliche α,β -ungesättigte Verbindung benötigt wird. Der Einsatz zweier α,β -ungesättigter Verbindungen stellt dabei ein natürliches konzeptionelles Problem der RC-Reaktion dar. Eine selektive Unterscheidung der beiden Substrate ist oft schwierig. Folglich kann sowohl die Rolle des latenten Enolats als auch die des elektrophilen Akzeptors von beiden Substraten eingenommen werden. Im ungünstigsten Fall kommt es dadurch zur

Ausbildung von bis zu vier verschiedenen Produkten. Die Konsequenz der geringen Chemoselektivität der RC-Reaktion spiegelt sich in dem folgenden Paradoxon wieder. Während die RC-Reaktion (Rauhut und Currier, 1963)^[177] ungefähr ein Jahrzehnt vor der MBH-Reaktion (Baylis und Hillman, 1972)^[110] berichtet wurde, weist die letztere mittlerweile bei weitem die meisten Publikationen auf. Diese Kluft verstärkt sich weiterhin, wenn die Suche auf asymmetrische, katalytische Transformationen beschränkt wird. Für die MBH-Reaktion sind mittlerweile viele verschiedene Beispiele bekannt.^[178,180] Erfolgreiche asymmetrische RC-Reaktion sind dagegen bis heute sehr rar.^[181-187]

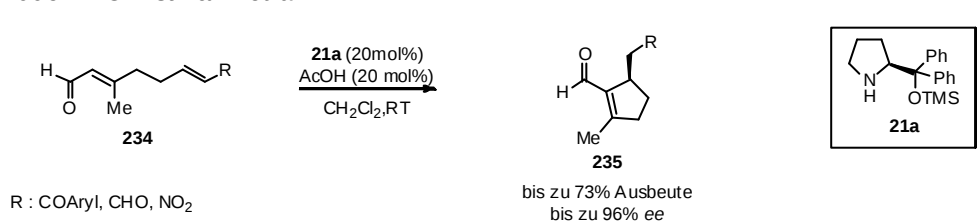
2007 Aroyan und Miller



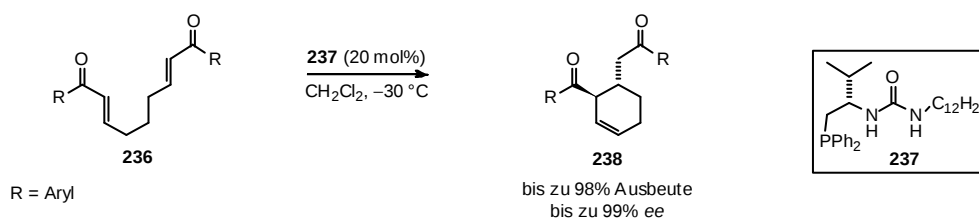
2007 Seidel und Gladysz



2009 Christmann *et al.*



2011 Wu *et al.*



Schema 58 Asymmetrische RC-Reaktionen von Bis(enonen) und Enal-Enonen.^[181-184]

Miller *et al.* waren die ersten, die erfolgreich eine asymmetrische RC-Reaktion entwickeln konnten (Schema 58, oben).^[181] Als Substrat diente das Bis(enon) **228**, das mit dem Cystein-Derivat **229** und Kalium-*tert*-butylat als Base zum Cyclohexen **230** cyclisiert wurde. Die

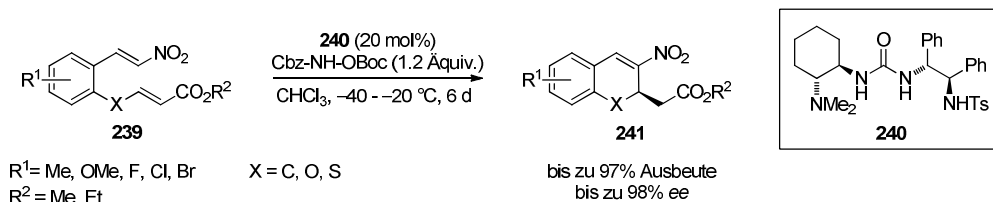
Reaktion verlief dabei mit guten Ausbeuten bis 73% und sehr guten Enantiomerüberschüssen bis zu 95%. Die guten Ergebnisse wurden allerdings für die meisten Substrate nur mit stöchiometrischen Mengen des Cystein-Derivates **229** erreicht. Im Gegensatz dazu mussten unter katalytischen Bedingungen starke Einbrüche im Bezug auf die Ausbeuten bei nahezu gleichbleibenden Enantiomerüberschüssen hingenommen werden.

In Anlehnung an die Arbeiten von Miller *et al.* haben sich in den nachfolgenden Jahren mehrere Gruppen mit der RC-Cyclisierung von Bis(enonen) und Enal-Enonen beschäftigt (Schema 58, Mitte). Seidel und Gladysz nutzen beispielsweise den Cyclopentadienyl-Rhenium-Komplex **232**, um Bis(enone) **231** zu Cyclopenten **233** umzusetzen.^[182] Die Reaktion gelang gut, wobei mit nur 10 mol% des Katalysators Ausbeuten von bis zu 81% erreicht wurden. Die asymmetrische Induktion des Katalysators war dagegen moderat. Die gemessenen Enantiomerüberschüsse befanden sich bei maximal 56%. Wenige Jahre später untersuchten Christmann *et al.* die Enal-Enone **234** als Substrate für die RC-Reaktion (Schema 58, Mitte).^[183] Die Aldehyd-Funktionalität ermöglichte hierbei die Verwendung des Jørgensen-Hayashi-Katalysators **21a**. Letzterer sollte eine klare Präferenz für das α,β -ungesättigte System des Enals gegenüber dem des Enons haben, was das Chemoselektivitätsproblem lösen sollte. In der Tat wurde das cyclisierte Cyclopenten **235** in Ausbeuten bis zu 73% und Enantiomerüberschüssen bis zu 96% isoliert, wenn ein sekundäres Amin in Kooperation mit Essigsäure als Katalysatoren eingesetzt wurden. Die Substratbreite war dabei allerdings auf β -Methyl-substituierte Enale limitiert. Obwohl die Autoren diesen Sachverhalt nicht genau kommentierten, lässt sich vermuten, dass bei unsubstituierten Enalen das Selektivitätsproblem somit weiterhin präsent war. Die neueste Arbeit zur RC-Cyclisierung von Bis(enonen) wurde kürzlich von Wu *et al.* publiziert (Schema 58, unten).^[184] Tatsächlich gelang es dieser Gruppe einen hoch effizienten chiralen Phosphin-Katalysator **237** auf Basis der Aminosäure Valin zu entwickeln. Die am Katalysator angebrachte Thioharnstoff-Funktionalität sorgte für einen guten Protonentransport und bewirkte dadurch eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit. In der Tat waren die erzielten Ergebnisse für die Cyclisierung des Substrates **236** unter Verwendung dieses bifunktionellen Katalysators **237** exzellent. Sowohl die Ausbeute als auch die Enantiomerüberschüsse des Cyclohexens **238** lagen für eine große Substratbreite im hohen 90er Prozent Bereich.

Neben den Enal-Enonen und Bis(enonen) gibt es bis heute nur wenige andere Substrate, die in einer asymmetrischen RC-Reaktion erfolgreich Verwendung finden. Eine der Arbeiten, die sich mit diesem Thema beschäftigt, geht dabei auf die Gruppen von Gu und Xiao zurück, die eine intramolekulare RC-Reaktion von Nitrostyrolen **239** entwickelt haben

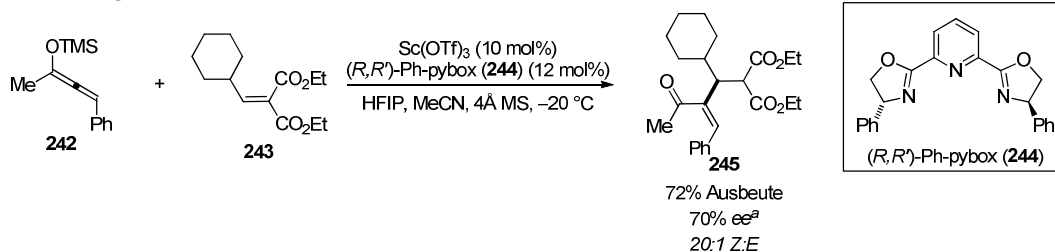
(Schema 59).^[185] Als Katalysatorensystem für diese Reaktion benutzten die Autoren das Cbz-NH-OBoc und den Thioharnstoff **240**. Das Carbamat-Derivat übernimmt in diesem Fall die Aufgabe, aus dem Nitroalken ein Nitronat zu erzeugen. Der chirale Thioharnstoff **240** sorgt dagegen über mehrere Wasserstoffbrückenbindungen für die asymmetrische Induktion. Da für einen erfolgreichen Reaktionsverlauf drei Moleküle zusammenfinden müssen, ist ein derartiges Katalysatorensystem kinetisch ungünstig. Als Konsequenz wurden stöchiometrische Mengen des Carbamat-Derivates benötigt, um praktikable Reaktionsgeschwindigkeiten zu erreichen. Nichtsdestotrotz erwies sich die Kombination aus dem Cbz-NH-OBoc und Thioharnstoff **240** als sehr effizient. Verschiedene Nitrostyrole **239** konnten in sehr hohen Ausbeuten bis 97% bei exzellenten Enantiomerüberschüssen bis zu 98% zu 2*H*-Chromenen bzw. Dihydronaphthalenen **241** umgesetzt werden.

2011 Gu, Xiao *et al.*

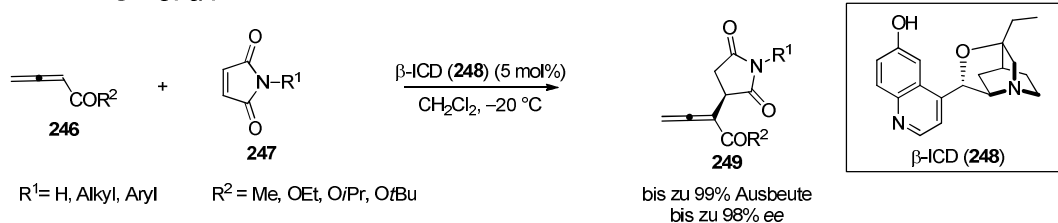


Schema 59 Asymmetrische RC-Reaktion von Nitroalkenen **239** von Gu, Xiao *et al.*^[185]

2008 Scheidt *et al.*



2011 Shi *et al.*

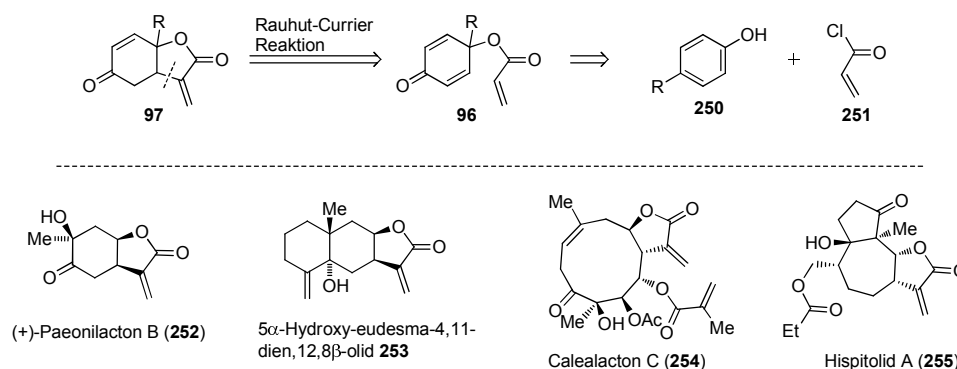


Schema 60 Asymmetrische intermolekulare RC-Reaktion mit Allen-Derivaten.^[186,187] ^aDie absolute Konfiguration wurde nicht bestimmt.

Prinzipiell ist die Kontrolle der Chemoselektivität der RC-Reaktion zusätzlich erschwert, wenn die Reaktion intermolekular ablaufen soll. Bis heute gibt es nur zwei Publikationen, die eine derartige asymmetrische, intermolekulare, gekreuzte RC-Reaktion demonstrieren (Schema 60). In einer frühen Arbeit gelang dabei Scheidt *et al.* dieses Problem zu lösen,

indem sie Silyloxylallene **242** als Substrate verwendet haben (Schema 60, oben).^[186] Durch die TMS-Schutzgruppe wird in diesem Fall eine Maskierung des Enons erreicht, sodass es nicht mit sich selbst reagieren kann (vgl. Abschnitt 2.1.1 über die intermolekulare, gekreuzte Benzoin-Reaktion). Stattdessen wurde als elektrophiler Akzeptor das Alkylidenmalonat **243** zugegeben. In Anwesenheit einer Lewisäure konnte nun der Silylenolether **242** entschützt werden, sodass es selektiv mit dem Alkylidenmalonat **243** reagierte. Hierbei erzielte Scandium(III)triflat die besten Ergebnisse von einer Reihe getesteter Lewis-Säuren. Weiterhin wurde zur Kontrolle der Stereochemie ein Pybox-Ligand **244** zugesetzt. Als Resultat wurde unter diesen Bedingungen die gewünschte asymmetrische RC-Reaktion erfolgreich durchgeführt und das gekreuzte Produkt **245** mit 72% Ausbeute bei 70% *ee* isoliert. Allene wurden auch in der zweiten Arbeit zur intermolekularen gekreuzten RC-Reaktion als Substrate untersucht. Shi *et al.* gingen dabei allerdings von den stabilen unsubstituierten Allen-Estern **246** aus, die mit Maleimiden **247** umgesetzt wurden (Schema 60, unten).^[187] Als Katalysator diente bei dieser Transformation das Cinchona-Alkaloid-Derivat β -ICD (**248**). Dieses chirale tertiäre Amin erwies sich als hoch effizient, sodass bei nur 5 mol% des Amin-Katalysators die gekreuzten RC-Produkte **249** mit nahezu quantitativen Ausbeuten und Enantiomerüberschüssen bis 98% erhalten wurden.

2.5.2 Synthese von α -Methylen- γ -butyrolactonen über RC-Reaktion



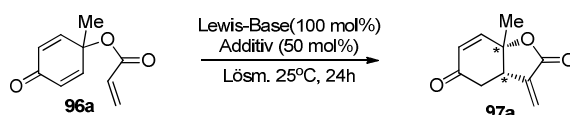
Schema 61 Oben: Retrosynthese-Plan. Unten: Vorkommen von α -Methylen- γ -butyrolactonen in Naturstoffen.

α -Methylen- γ -butyrolactone gehören zu den am häufigsten vorkommenden Strukturelementen in Naturstoffen.^[188] Bis 2009 wurden beispielsweise über 5000 Beispiele dieser Stoffklasse berichtet, wobei sie mehr als 3% aller bekannten Naturstoffe zu diesem Zeitpunkt ausmachten.^[188b] Viele dieser Substanzen zeigen dabei beträchtliche Bio-Aktivitäten und werden als Viruzide (Hispitolid A **255**), Bakterizide, Fungizide, Analgetika, Antipyretika sowie zur Behandlung von Krebs- (Lacton **253** und Calealacton C (**254**)) und Malaria-Erkrankungen verwendet (Schema 61 unten).^[188,189] Seit wenigen Jahren ist das Interesse an

diesen Substanzen erneut gewachsen, sodass neue Methoden zur Synthese von α -Methylen- γ -butyrolactonen ein wichtiger Bestandteil der aktuellen Forschung darstellen.^[188b-c]

Einen direkten Zugang zu den α -Methylen- γ -butyrolactonen ermöglicht unter anderem auch die Rauhut-Currier-Cyclisierung (Schema 61, oben). Das α -Methylen- γ -butyrolacton **97** soll dabei aus dem prochiralen Substrat **96** über eine enantioselektive Desymmetrisierung dargestellt werden.^[190] Solche Dienone **96** können wiederum in zwei Stufen aus Phenolen **250** und Acrylsäurechloriden **251** synthetisiert werden. Die Bearbeitung dieses Projektes wurde daraufhin im Rahmen des SeleCa-Graduiertenkollegs in Kooperation mit dem Arbeitskreis von dem Prof. Hiraoki Sasai durchgeführt. Den Einstieg in das Projekt bildete die Masterarbeit von Tue Minh-Nhat-Nguyen.^[191] Um das gesamte Projekt verständlich und vollständig darzustellen, werden im Nachfolgenden die wichtigsten Ergebnisse dieser Masterarbeit zusammengefasst.

Tabelle 12. Screening der Reaktionsbedingungen für die achirale RC-Reaktion.*



Nº	Lewis-Base	Lösm.	Additiv	Ausbeute [%] ^a
1	PPh ₃	CH ₂ Cl ₂	--	16
2	PPh ₃	CH ₂ Cl ₂	Phenol	81
3	PPh ₃ ^b	CH ₂ Cl ₂	Phenol	63
4	DMAP	CH ₂ Cl ₂	Phenol	<10
5	DBU	CH ₂ Cl ₂	Phenol	<10
6	DABCO	CH ₂ Cl ₂	Phenol	<10
7	PPh ₃	CH ₃ Cl	Phenol	53
8	PPh ₃	Toluol	Phenol	72
9	PPh ₃	MeCN	Phenol	65
10	PPh ₃	THF	Phenol	Spuren
11	PPh ₃	MeOH	Phenol	Spuren
12	PPh ₃	CH ₂ Cl ₂	(S)-BINOL	37 ^c

^a Ausbeute des Produktes **97a** wurde mittels ¹H NMR Spektroskopie bestimmt.

^b 20 mol%. ^c Das Produkt war racemisch. * Masterarbeit von Tue Minh-Nhat Nguyen.

Um die ersten Erfahrungen mit der RC-Reaktion der Dienone **96a** zu sammeln, wurde als erstes die nicht enantioselektive Version dieser Transformation unter die Lupe genommen. Hierbei wurden verschiedene Amine und Phosphine stöchiometrisch in der RC-Reaktion des Dienons **96a** in Dichlormethan eingesetzt (Tabelle 12). In der Tat bildete das Triphenylphosphin das Lacton **97a** aus, wobei die Ausbeuten bei 16% lagen (Eintrag 1). Erfreulicherweise steigerte die Zugabe eines halben Äquivalents Phenols als Protonendonor die Ausbeute auf 81% (Eintrag 2). Das Triphenylphosphin war dabei auch unter katalytischen

Bedingungen aktiv. Die Verringerung der PPh₃-Menge auf 20 mol% brachte das gewünschte Produkt mit 63% Ausbeute hervor (Eintrag 3). Typische MBH-Aminkatalysatoren wie beispielsweise DMAP, DBU und DABCO führten dagegen selbst in Gegenwart des protischen Additivs kaum zum gewünschten Produkt (Einträge 4-7).

Die Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde mit einem Lösungsmittelscreening fortgesetzt (Einträge 8-11). Chlorierte Alkane, Toluol und Acetonitril waren allersamt geeignete Lösungsmittel, wobei die besten Ergebnisse in Dichlormethan erzielt wurden. Im Gegensatz dazu waren Tetrahydrofuran und Methanol gänzlich ungeeignet. In diesen Lösungsmitteln wurden nur Spuren des Produktes beobachtet. Schließlich wurde Phenol durch (S)-BINOL ersetzt, in der Hoffnung dass es zur messbaren asymmetrischen Induktion führen würde (Eintrag 12). Das Produkt **97a** wurde allerdings auch in diesem Fall racemisch gebildet, was darauf hinweist, dass das protische Additiv während des C-C-Knüpfungsschrittes nicht am Substrat koordiniert oder bindet.

Nach den vielversprechenden Ergebnissen der achiralen RC-Reaktion wurde die Aufmerksamkeit der Entwicklung einer asymmetrischen Version dieser Transformation zugewandt. Hierfür wurden die „optimierten Reaktionsbedingungen“ beibehalten und ein zusätzliches Screening von chiralen Katalysatoren durchgeführt (Tabelle 13). Als erstes wurden Amine und Phosphine mit einem Cinchona, BINOL, Spiro- oder Ferrocen-Grundgerüst getestet. Alle diese Substanzen sind aus der Literatur als gute MBH-Katalysatoren bekannt.^[178] Unerwartet zeigten alle diese Verbindungen entweder keine (Kat. **248**, **256-262**) oder nur sehr geringe (Kat. **263-267**) katalytische Aktivität unter den optimierten Reaktionsbedingungen (Einträge 1-6). Einzige Ausnahme war das Diphenylferrocenphosphin **265**, welches das RC-Produkt mit 72% Ausbeute und 20% *ee* bildete (Einträge 4). Anschließend wurden deshalb die von Valin abgeleiteten Phosphine **268** als Katalysatoren in der RC-Reaktion eingesetzt. Erfreulicherweise konnte unter Verwendung des Aminophosphins **268a** der *ee* auf 60% gesteigert werden, wobei die Ausbeute bei noch moderaten 52% lag (Eintrag 7). Das Thioharnstoff-Derivat **268b** dieser Verbindung zeigte überraschenderweise keinerlei Aktivität (Eintrag 8), während der *N*-Tosyl-substituierte Phosphin **268c** das bis dahin beste Ergebnis im Bezug auf die Ausbeute und *ee* lieferte. Das RC-Produkt wurde in diesem Fall mit 77% Ausbeute und 80% *ee* synthetisiert (Eintrag 9). Die Verringerung der Reaktionstemperatur bei verlängerter Reaktionszeit von 48 h erhöhte den *ee* zusätzlich auf 93% und reduzierte die Ausbeute mit 68% nur geringfügig (Eintrag 10). Ermutigt durch dieses Ergebnis wurden zuletzt noch zwei weitere Substrate mit längeren Alkyl-Substituenten unter denselben Reaktionsbedingungen überprüft. Die Ausbeuten sanken

dabei allerdings dramatisch auf 21% bei Ethyl-Substituenten bzw. 35% bei *n*-Butyl-Substituenten (Einträge 11-12). Der *ee* stieg dagegen noch etwas an und betrug in beiden Fällen 96%. Die Masterarbeit von Tue Minh-Nhat Nguyen endete mit diesem Ergebnis.

Tabelle 13. Katalysator-Screening für die enantioselective RC-Reaktion.*

96a $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 25^\circ\text{C}]{\text{Katalysator (20 mol\%)}, \text{Phenol (50 mol\%)}}$ 97a

β -ICD (**248**)

(*S*)-**256**

(*S*)-**257**

(*S*)-**258**

(*S*)-**259**

(*S*)-**260**

(1*S*,2*S*,5*R*)-**261**

(*R*)-**262**

(*S*)-BINAP (**263**) (R=PPh₂)
(*S*)-MOP (**264**) (R=OMe)

(*R_c*,*S_p*)-PPFA (**265**)

(*S_c*,*R_p*)-BPPFA (**266**) (R=NMe₂)
(*S_c*,*R_p*)-BPPFOH (**267**) (R=OH)

(*R*)-**268a** (R=H)
(*R*)-**268b** (R=CSNHPh)
(*S*)-**268c** (R=Ts)

N ^o	Katalysator	Reaktionszeit [h]	Ausbeute [%] ^a	<i>ee</i> [%] ^b
1	β -ICD (248) oder 256-262	48	k.R.	-
2	(<i>S</i>)-BINAP (263)	18	6	20
3	(<i>S</i>)-MOP (264)	22	16	<5
4	(<i>R_c</i> , <i>S_p</i>)-PPFA (265)	18	72	20
5	(<i>S_c</i> , <i>R_p</i>)-BPPFA (266)	19	13	9
6	(<i>S_c</i> , <i>R_p</i>)-BPPFOH (267)	19	3	9
7	(<i>R</i>)- 268a	18	52	60
8	(<i>R</i>)- 268b	20	Spuren	-
9	(<i>S</i>)- 268c	19	77	80
10 ^c	(<i>S</i>)- 268c	48	65	93
11 ^{c,d}	(<i>S</i>)- 268c	48	21	96
12 ^{c,e}	(<i>S</i>)- 268c	48	35	96

^a Ausbeuten des Produktes **97a** wurden mittels ¹H NMR Spektroskopie bestimmt.

^b Enantiomerüberschüsse wurden mittels HPLC Analyse an der chiralen stationären Phase bestimmt (Daicel Chiralpak IC). ^c Bei 0°C. k.R. = keine Reaktion. ^d Statt **96a** (Methyl-substituiert) wurde **96b** (Ethyl-substituiert) verwendet. ^e Statt **96a** (Methyl-substituiert) wurde **96c** (*n*-Butyl-substituiert) verwendet. * Masterarbeit von Tue Minh-Nhat Nguyen.

Die Fortsetzung des Projektes wurde nun als Kooperation zwischen unserer Gruppe und der des Herrn Prof. Sasai durchgeführt. Es wurden dabei folgende drei Ziele formuliert:

1. Optimierung der Substratsynthese und Erweiterung des Substratspektrums.
2. Zusätzliche Optimierung der Reaktionsbedingungen der RC-Reaktion, um die Ausbeute bei langkettigen Alkylsubstituenten zu verbessern.
3. Untersuchung des Phenol-Effektes.

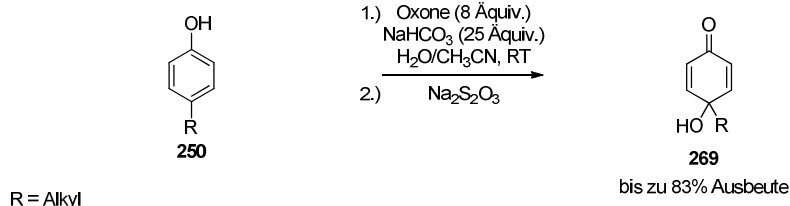
2.5.3 Synthese der Cyclohexa-2,5-dienone

Die Synthese der Cyclohexa-2,5-dienone **96** kann prinzipiell auf mehreren Wegen erfolgen. Hierbei wird die Ester-Funktionalität sinnvollerweise als letztes aufgebaut, sodass die Synthese des 4-Hydroxy-Cyclohexa-2,5-dienons **269** die eigentliche Fragestellung ist. Diese Verbindung kann wiederum entweder direkt aus 1,4-Benzochinon über eine Addition von metallorganischen Reagenzien^[192] oder über die Oxidation von substituierten Phenolen **250** unter Einführung eines O-Substituenten in 4-Position dargestellt werden.^[193,194] Zu Beginn des Projektes wurde die Addition von metallorganischen Reagenzien an 1,4-Benzochinon untersucht. Dabei wurden zum Einen verschiedene Grignard-Reagenzien zum Anderen Alkylolithium-Verbindungen eingesetzt. In allen diesen Versuchen wurden allerdings nur komplexe Gemische erhalten, wobei keines der Ergebnisse reproduzierbar war. Aus diesem Grund wurden die Untersuchungen zur Synthese der Hydroxy-Dienone **269** auf die Oxidation von 4-substituierten Phenolen **250** konzentriert.

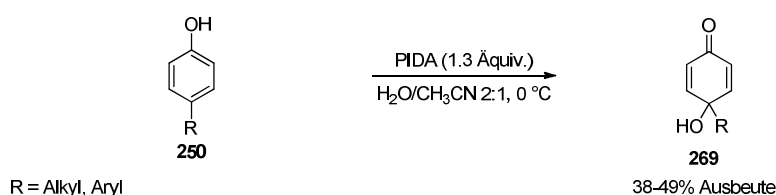
In der Literatur sind einige effiziente Methoden solcher Oxidationen bekannt. Üblicherweise werden allerdings Alkohol-Funktionalitäten eingeführt, wodurch die 4-Alkoxy-Dienone entstehen.^[193] Ein Einsatz von Wasser-Molekülen, um zu den 4-Hydroxy-Dienonen zu gelangen, ist dagegen seltener.^[194] Alle Oxidationen laufen dabei über ein Phenoxenium-Kation als Zwischenstufe ab,^[195] das hoch reaktiv ist und von einem Nukleophil angegriffen wird. Als Nukleophil kann dabei nicht nur das Lösungsmittel (Alkohole, H₂O) dienen, sondern auch ein zweites Molekül des Phenols fungieren. Da bei einem Phenol-Angriff ein 4-Phenoxy-Dienon entsteht, das wiederum oxidiert werden kann, kann es zu einer ganzen Reihe unerwünschter Nebenreaktionen kommen. Besonders gravierend ist es bei der Verwendung von Wasser. Oft wird versucht, die Nukleophilie des O-Reagenzes zu maximieren, indem es als Lösungsmittel genutzt werden. Phenole sind aber kaum Wasser löslich, sodass Acetonitril zugegeben werden muss. Ein Wasser-Acetonitril-Gemisch reduziert wiederum die Nukleophilie des Wassers deutlich, weshalb Phenol das deutlich bessere Nukleophil in diesem Reaktionsgemisch darstellt.^[196] Der Erfolg der

Reaktion hängt also meist davon ab, in wie fern ein nukleophiler Angriff des Phenols am Phenoxenium-Intermediat unterbunden oder zumindest unterdrückt werden kann.

2006 Urbano *et al.*



2007 Felpin



Schema 62 Oxidation von Phenolen in der Literatur.^[194a-b]

In seiner Masterarbeit hat Tue Minh-Nhat Nguyen die Oxidation der Phenole **250** in Gegenwart von Oxonen mit der Methode von Urbano *et al.* durchgeführt (Schema 62, oben).^[194a] Obwohl mit dieser Methode gute Ausbeuten im Falle der Alkyl-substituierten Phenole erreicht werden konnten, hatte sie prinzipiell zwei Nachteile. Erstens musste das Oxidationsmittel in einem extremen Überschuss eingesetzt werden, was die präparative Handhabung sehr erschwerte. Zweitens versagte diese Methode komplett, wenn der Substituent in 4-Position aromatisch war. Angesichts der Tatsache, dass die 4-Aryl-substituierten Verbindungen für die Substratbreite der RC-Reaktion von Interesse waren, wurde deshalb nach einer anderen Oxidationsmethode gesucht. Als geeignete Alternative erschien die Verwendung von hypervalenten Iod-Reagenzien wie PIDA und PIFA (Schema 62, unten).^[197]

Felpin berichtete vor wenigen Jahren eine entsprechende Oxidationsmethode von 4-Alkyl- und 4-Aryl-Phenolen mit PIDA.^[194b] Zwar waren die in dieser Arbeit gezeigten Ausbeuten der Cyclohexadienone **269** nicht sehr hoch (38-49%), trotzdem erschien diese Methode wegen dem Vorteil der direkten einstufigen Synthese aus handelsüblichen Phenolen als besonders geeignet. Glücklicherweise konnte nach nur wenigen Optimierungsexperimenten durch eine Modifikation der Originalvorschrift die Ausbeuten gravierend gesteigert werden. Hierfür wurde folgende Änderung des Reaktionsablaufes in Kauf genommen. Statt das Phenol im Wasser/Acetonitril-Gemisch (1:2) zu lösen und PIDA bei 0 °C portionsweise zuzugeben, wurde PIDA in Wasser/Acetonitril (1:1) vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und das Phenol in reinem Acetonitril zugetropft. Der höhere Anteil des Wassers

in der anfänglichen PIDA-Lösung bewahrte dabei die Nukleophilie des Wassers, während die Wahrscheinlichkeit der Nebenreaktionen durch einen nukleophilen Angriff des Phenols aufgrund seiner geringeren Konzentration zusätzlich minimiert wurde. Als Konsequenz konnte die Ausbildung des grün-grauen Präzipitats, das oft als Nebenprodukt gebildet wird, größtenteils unterdrückt werden, sodass bei 4-Me-substituierten Phenolen **250a** die Ausbeute von 44% auf 82% erhöht wurde (Tabelle 14, Eintrag 1), während bei 4-Ph-substituierten Substraten **250f** sie nun 84% statt 43% betrug (Tabelle 14, Eintrag 3).

Tabelle 14 Synthese der Substrate.

Nr	R (250)	Ausbeute 269 [%] ^{a,b}	Ausbeute 96 [%] ^a
1	Me (250a)	82 (44)	55
2	CH ₂ OAc (250d)	45 ^d	57
3	Ph (250f)	84 (43)	68
4	4-MeC ₆ H ₄ (250g)	n.b.	38 ^c
5	4-BrC ₆ H ₄ (250h)	80	74
6	3,5-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃ (250i)	59	29
7	3,4,5-F ₃ C ₆ H ₂ (250j)	56	46
8	4-(MeO)C ₆ H ₄ (250l)	Spuren	--
9	COMe (250m)	k.R.	--
10	CH ₂ CO ₂ Me (250n)	46 ^d	Spuren

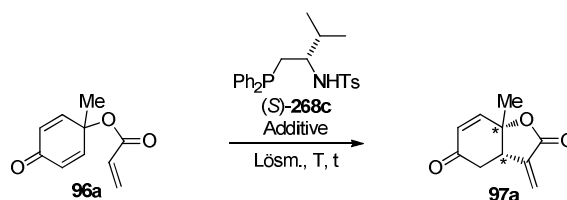
^a Ausbeute des isolierten Produktes. ^b Wert in Klammern ist die Literaturausbeute nach Felpin *et al.*^[194b] ^c Gesamtausbeute über zwei Stufen. ^d Diese Substrate wurden nach der Originalvorschrift von Felpin hergestellt. n.b. = nicht bestimmt. k.R. = keine Reaktion.

Mit dieser modifizierten PIDA-Oxidation gelang es anschließend, eine ganze Reihe verschiedener 4-Alkyl- und 4-Aryl-substituierten Cyclohexadienone **269** herzustellen, wobei die Ausbeuten bei 45-84% lagen (Tabelle 14). Trotz Modifikation war dabei die Substratbreite der Phenole so eingeschränkt, dass weder Phenole mit stark elektronenziehenden noch stark elektronenschiebenden Substituenten verwendet werden konnten. Bei stark elektronenziehenden Substituenten am Phenol lag es vermutlich daran, dass die Phenoxenium-Zwischenstufe destabilisiert wurde. Die Ausbeuten waren in diesem Fall vermindert (Eintrag 6 und 7) oder die Reaktion fand gar nicht statt (Eintrag 9). Bei stark elektronenschiebenden Substituenten war dagegen die Nukleophilie des Phenols dermaßen erhöht, dass fast ausschließlich die unerwünschten Nebenreaktionen abliefen und das Cyclohexadienon-Produkt nur in Spuren gebildet wurde (Eintrag 8).

2.5.4 Reoptimierung der Reaktionsbedingungen und Substratbreite

Mit der Etablierung einer guten Route zur Substratsynthese war eigentlich vorgesehen, direkt mit dem Substratscreening der RC-Reaktion fortzufahren. Diese Planung musste allerdings aufgegeben werden, da es zu diesem Zeitpunkt plötzlich nicht mehr gelang, das Endergebnis aus der Masterarbeit von Tue Minh-Nhat Nguyen zu reproduzieren. Während für die Reaktion des Cyclohexadienons **96a** Tue Minh-Nhat Nguyen 65% Ausbeute mit 93% *ee* erhalten hatte (Tabelle 15, Eintrag 1), betrug die Ausbeute beim Reproduzieren dieser Reaktion lediglich 25% (Tabelle 15, Eintrag 2). Aus diesem Grund mussten die Reaktionsbedingungen reevaluiert werden.

Tabelle 15. Reoptimierung der Reaktionsbedingungen.



Nº	Lösm.	Kat. [mol%]	Additive [mol%]	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%] ^a
1 ^{d,*}	CH ₂ Cl ₂ (0.5 M)	20	Phenol (50); 4Å MS	0	48	65 ^b	93
2 ^d	CH ₂ Cl ₂ (0.5 M)	20	Phenol (50), 4Å MS	0	48	25 ^b	n.b.
3	CH ₂ Cl ₂ (1.0 M)	20	Phenol (100)	5	72	20 ^b	n.b.
4 ^d	CH ₂ Cl ₂ (1.0 M)	20	Phenol (100)	0	72	29 ^b	n.b.
5 ^d	CH ₂ Cl ₂ (1.0 M)	20	Phenol (50), 4Å MS	5	48	16 ^b	n.b.
6	CDCl ₃ (0.5M)	20	Phenol (80)	10	48	86 ^c	92
7	CDCl ₃ (0.5M)	20	Phenol (80)	5	60	91 ^c	97
8	CDCl ₃ (0.5M)	20	Phenol (80)	0	48	34 ^b	n.b.
9	CDCl ₃ (0.5M)	15	Phenol (40)	5	36	95 ^c	94
10	CHCl ₃ (0.5M) ^e	15	Phenol (40)	5	36	86 ^c	93
11	CHCl ₃ (0.5M) ^f	15	--	5	24	99 ^c	92
12	CHCl ₃ (0.5M) ^f	20	--	0	24	99 ^c	98

^a Enantiomerüberschüsse wurden mittels HPLC Analyse an der chiralen stationären Phase bestimmt (Daicel Chiralpak IB oder IC). ^b Ausbeute des Produktes **97a** wurde mittels ¹H NMR Spektroskopie bestimmt. ^c Ausbeute des isolierten Produktes **97a**. ^d Die Reaktion wurde unter einer Argon-Atmosphäre durchgeführt. ^e CHCl₃ (tech.). ^f CHCl₃ (p.a. Qualität)
 * Masterarbeit von Tue Minh-Nhat Nguyen. n.b. = nicht bestimmt.

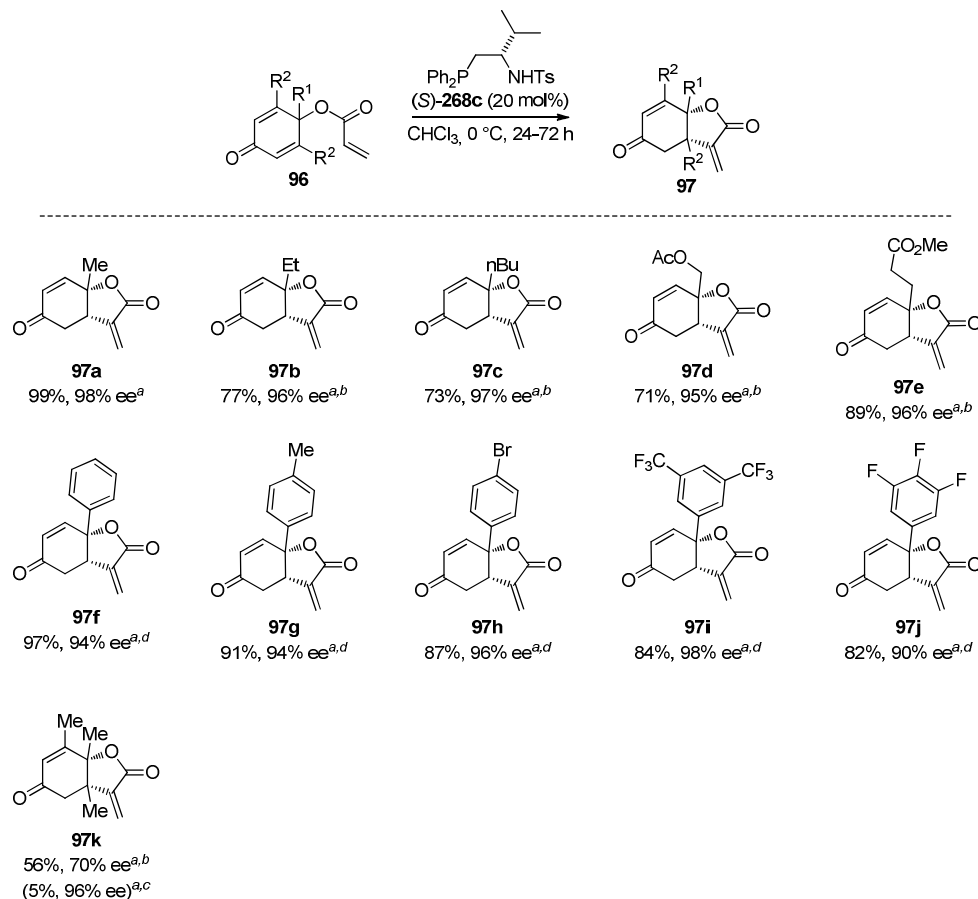
Zunächst wurden mehrere weitere Versuche in Dichlormethan als Lösungsmittel unternommen, wobei die Konzentration des Eduktes, die Menge des Phenols, die Temperatur und die Reaktionsdauer variiert wurden. In allen diesen Experimenten lag die Ausbeute allerdings zwischen 16-29% (Tabelle 15, Einträge 3-5) und damit weit entfernt von dem Endergebnis der Masterarbeit von Tue Minh-Nhat Nguyen. Einzige nützliche Erkenntnis aus diesen Versuchen war, dass weder das 4Å Molekularsieb noch die Schutzgas-Atmosphäre messbare Effekte auf die Ausbeute hatten. Mittels eines ³¹P NMR Experimentes konnte

zusätzlich gezeigt werden, dass der Phosphin-Katalysator **268c** im Reaktionsgemisch unter Luftsauerstoff und Luftfeuchtigkeit auf der Zeitskala der Reaktionsführung (bis 48h) oxidations- und zersetzungsstabil war. Aus diesem Grund wurde in weiteren Experimenten auf die Zugabe des Molekularsiebes sowie die Verwendung der Schutzatmosphäre verzichtet.

Auf der Suche nach weiteren möglichen Fehlerquellen wurde in den anschließenden Optimierungstest das Lösungsmittel von Dichlormethan auf deuteriertes Chloroform gewechselt. Die Überlegung dahinter war, dass jedwede Ausbeutenverluste durch die Behandlung des Rohprodukt-Gemisches minimiert und die Ausbeuten stattdessen direkt mittels ^1H NMR Spektroskopie bestimmt werden konnten. In der Tat führte die Reaktion des Cyclohexadienons **96a** in D-Chloroform in der Gegenwart von 80 mol% Phenol bei 10 °C zu einer Ausbeute von 86% und 92% *ee* (Eintrag 6). Durch die Verringerung der Temperatur auf 5 °C bei einer gleichzeitigen Verlängerung der Reaktionsdauer auf 60 h verbesserte sich zusätzlich sowohl die Ausbeute auf 91% als auch den Enantiomerenüberschuss auf 97% (Eintrag 7). Eine noch niedrigere Reaktionstemperatur war allerdings nicht zweckmäßig. In diesem Fall wurde nach zwei Tagen eine nur noch moderate Ausbeute des gewünschten Produktes **97a** von 34% erhalten (Eintrag 8). Zu dieser Zeit wurde in den parallel laufenden Untersuchungen zum Phenol-Effekt festgestellt, dass dieses Additiv sich negativ auf die Reaktionsgeschwindigkeit der chiralen RC-Reaktion auswirkt (vgl. Kapitel 2.5.5). Als Konsequenz wurden auch Tests mit einer geringeren Menge Phenols durchführt. Objektiv betrachtet, erlaubte die Absenkung des Phenol-Anteils von 80 mol% auf 40 mol% bei einem gleichbleibend guten Ergebnis (95% Ausbeute, 94% *ee*) sowohl die Katalysator-Menge auf 15 mol% zu verringern als auch die Reaktionsdauer auf 36 h zu verkürzen (Eintrag 9). In den letzten Optimierungsexperimenten wurde schließlich ganz auf Phenol verzichtet und D-Chloroform durch Chloroform der p.a.-Qualität ersetzt (Einträge 11-12). Der daraus resultierende Gewinn an Reaktionsgeschwindigkeit erlaubte in Kombination mit der Erhöhung der Katalysator-Menge auf 20 mol% die Reaktionsdauer auf praktikable 24 h zu kürzen und die Reaktionstemperatur auf 0 °C abzusenken. Als Konsequenz dieser Änderungen wurde das RC-Produkt **97a** in nahezu quantitativen Ausbeuten (99%) bei 98% *ee* isoliert (Eintrag 12).

Diese neu optimierten Reaktionsbedingungen wurden anschließend auf die verschieden substituierten Cyclohexadienone **96** angewandt (Schema 63). Bei den Alkyl-substituierten Substraten **96a-e** zeigte sich schnell, dass ein ansteigender sterischer Anspruch die Reaktionsgeschwindigkeit drastisch absenkt. Folglich musste bereits bei dem Ethyl-substituierten Substrat **96b** im Vergleich zum 4-Methyl-Cyclohexadienon **96a** sowohl die

Katalysator-Menge von 20 mol% auf 30 mol% erhöht als auch die Reaktionsdauer von 24 h auf 72 h verlängert werden. Diese Abänderung der Reaktionsbedingungen musste weiterhin für alle Substrate **96b-e** mit langkettigen Alkyl-Substituenten angewandt werden. Die Ausbeuten lagen dabei bei 71-89%, während die Enantiomerüberschüsse 95-97% betrugen.



Scheme 63 Substratbreite. ^a Ausbeuten des isolierten Produktes **97**. Enantiomerüberschüsse wurden mittels HPLC Analyse an der chiralen stationären Phase bestimmt (Daicel Chiralpak IB oder IC). ^b Reaktionsbedingungen: (S)-**268c** (30 mol%), CHCl_3 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 72h. ^c Phenol (50 mol%) wurde hinzugefügt. ^d Diese Reaktionen zeigten bereits nach 12-16 Stunden vollständigen Umsatz auf der DC.

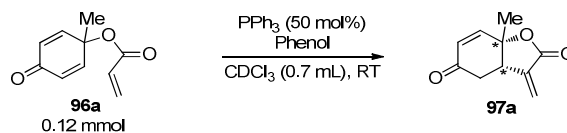
Nach den Cyclohexadienonen mit aliphatischen Substituenten **96a-e** wurden auch aromatische Substrate **96f-j** auf ihre Reaktivität bei der vorliegenden RC-Reaktion untersucht. In allen Fällen wurden dabei gute Ausbeuten zwischen 82-97% und sehr gute Enantiomerenüberschüsse zwischen 90-98% erreicht. Als Trend konnte beobachtet werden, dass die elektronenziehenden Substituenten am Aromaten etwas schlechtere Ergebnisse als elektronenschiebende erzielten. Die Ausbeutenverluste gingen dabei weniger auf einen geringeren Umsatz sondern vielmehr auf Nebenreaktionen zurück. Insgesamt waren die Reaktionen von den Aryl-substituierten Substraten **96f-j** (12-16 h Reaktionszeit) trotz des höheren sterischen Anspruchs deutlich schneller, als es bei den Alkyl-substituierten Cyclohexadienonen **96a-e** (24-72 h Reaktionszeit) der Fall war. Obwohl es anhand der

vorhandenen Daten nicht genau bestimmt werden kann, wäre ein starker Thorpe-Ingold-Effekt eine mögliche Erklärung für diesen formalen Widerspruch.^[198]

Als letztes wurde auch das Cyclohexadienon **96k**, welches mit zusätzlichen Methyl-Substituenten in 3,3'-Position versehen ist, in der RC-Reaktion getestet. Dieses Substrat war insofern interessant, als dass es bei seiner RC-Reaktion zwei angrenzende stereogene Zentren bildet, wobei eins der beiden quartär ist. In der Literatur wird der enantioselektive Aufbau von Verbindungen mit quartären stereogenen Zentren wiederum oft als eine Herausforderung angesehen.^[199] In dem vorliegenden Fall konnte in der Tat das Cyclohexadienon **96k** in der RC-Reaktion verwendet werden. Unter optimierten Reaktionsbedingungen aber verlängerten Reaktionszeiten konnte das RC-Produkt **97k** in 56% Ausbeute und 70% *ee* erhalten werden. Interessanterweise wurde hierbei neben dem bereits beschriebenen negativen Phenol-Effekt auf die Ausbeute des Produktes **97k** ein positiver Effekt auf die Enantiomerenüberschüsse festgestellt. Durch die Zugabe eines halben Äquivalents Phenol konnte der Enantiomerenüberschuss auf 96% gesteigert werden. Die Ausbeute fiel dabei auf 5% ab.

2.5.5 Kinetische Untersuchungen des Phenol-Effektes

2.5.5.1 Phenol-Effekt auf die PPh_3 -katalysierte Reaktion



Schema 64 Testreaktion für die Untersuchung des Reaktionsverlaufes.

Um die Rolle des Phenols genauer zu untersuchen, wurde zunächst die achirale PPh_3 -katalysierte Reaktion betrachtet (Schema 64). Hierbei wurde als Testreaktion die Umsetzung des Cyclohexadienons **96a** ausgewählt, da diese Reaktion besonders selektiv abläuft. Die Abwesenheit von Nebenprodukten ermöglicht dabei eine besonders genaue Auswertung der ^1H NMR Spektren von Rohprodukt-Gemischen.

Als erstes wurden die Anfangsreaktionsgeschwindigkeiten bei unterschiedlichen Phenol-Konzentrationen verglichen (Abb. 8, links). In der Literatur wird im Falle der MBH-Reaktion oft ein direkter Zusammenhang zwischen den aciden Additiven und der Reaktionsgeschwindigkeit postuliert. Aggarwal *et al.* haben beispielsweise eine lineare Korrelation zwischen den pK_a -Werten der bifunktionellen Amin-Katalysatoren und der Geschwindigkeit der MBH-Reaktion gefunden.^[200] Ein ähnlicher Effekt wurde wegen der hohen mechanistischen Verwandtschaft zwischen MBH und RC-Reaktionen in der vorliegenden Untersuchung erwartet. In der Tat bestand bei niedrigen Phenol-

Konzentrationen ein linearer Zusammenhang zwischen der Reaktionsgeschwindigkeit und der zugegebenen Menge des Phenols (Abb. 8, rechts). Bei zwei Phenol Äquivalenten wurde allerdings ein Maximum durchlaufen. Die maximale Beschleunigung betrug dabei den 18-fachen Wert der Phenol-freien Reaktion. Ab zwei Phenol Äquivalenten fand dagegen ein Sättigungseffekt statt, sodass die Reaktionsgeschwindigkeit mit noch höherer Zugabe von Phenol absank. Als Folge lag bei sieben Äquivalenten Phenols die Reaktionsgeschwindigkeit nur noch bei dem 5-fachen Wert der Phenol-freien Reaktionen.

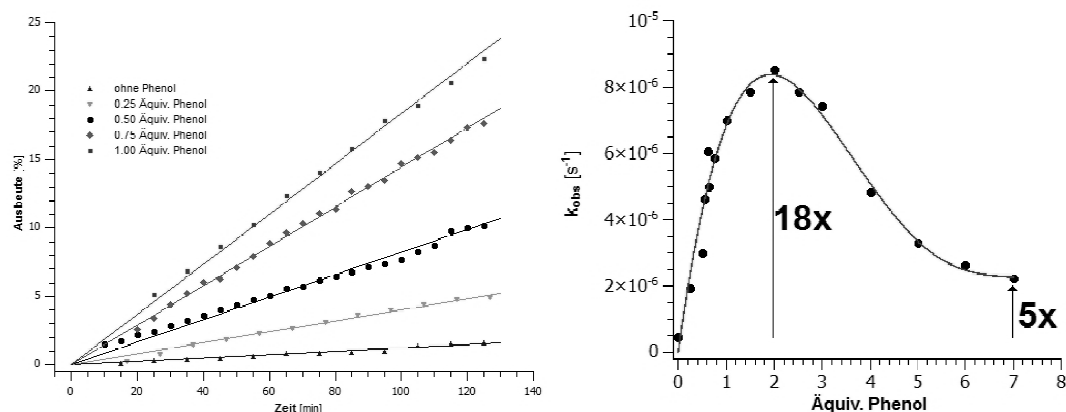


Abb. 8 Einfluss des Phenols auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Die durchgezogenen Linien entsprechen exponentiellen oder polynomischen Plots der Messpunkte. k_{obs} = Anfangsreaktionsgeschwindigkeit (Steigung des linearen Plots des Reaktionsverlaufs in den ersten 120 Minuten der Reaktion). Alle Reaktionen wurden unter den in Schema 64 beschriebenen Bedingungen durchgeführt.

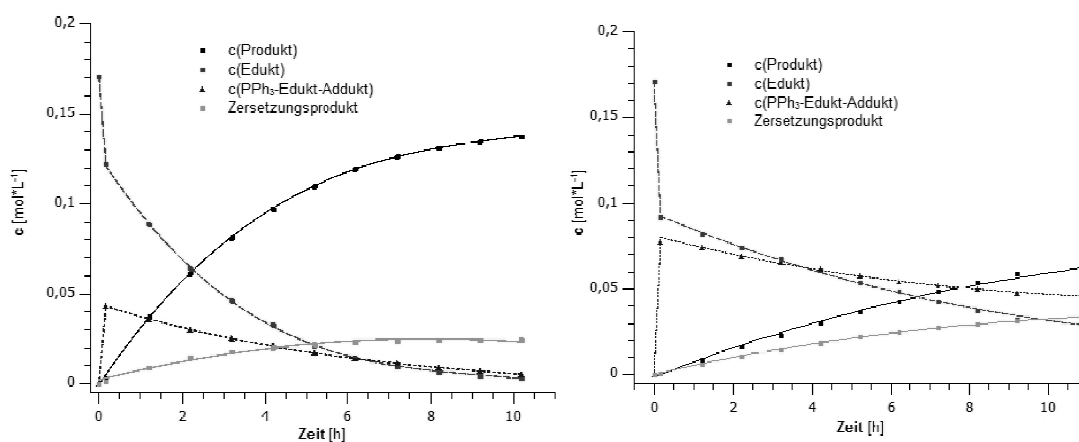


Abb. 9 Reaktionsverlauf bei 2 Äquiv. Phenol (links) bzw. 7 Äquiv. Phenol (rechts), der mittels ^1H NMR Spektroskopie (400 MHz) bestimmt wurde. Die durchgezogenen Linien entsprechen exponentiellen oder polynomischen Plots der Messpunkte. Alle Reaktionen wurden unter den in Schema 64 gezeigten Bedingungen durchgeführt.

Um die ersten Aufschlüsse auf die mögliche Ursache für den Sättigungseffekt des Phenols zu erhalten, wurden detaillierte Reaktionsprofile bei zwei und bei sieben Phenol Äquivalenten erstellt (Abb. 9). Dabei wurde in beiden Fällen für das RC-Produkt **97a** ein exponentieller

Verlauf erhalten (Abb.9). Überraschenderweise wurde das Cyclohexadienon **96a** hingegen nicht komplementär exponentiell abgebaut. Stattdessen wurde ein starker Abfall zu Beginn der Reaktion festgestellt, welcher sich erst anschließend dem erwarteten Verlauf anglich (Abb. 9). Eine mögliche Erklärung für ein solches Verhalten wäre die Ausbildung eines Edukt-Katalysator-Adduktes. In der Tat konnte nach einer genauen Prüfung des Reaktionsgemisches eine Substanz erkannt werden, die einerseits ein Signal im ^{31}P NMR Spektrum bei 24.6 ppm aufweist und andererseits eine mittels ESI-MS-DART gemessene Masse von 441.2 besitzt. Der Verlauf der Konzentration dieses PPh_3 -Edukt-Adduktes zeigte dabei das erwartete Maximum zu Beginn der Reaktion und einen anschließenden stetig exponentiellen Abfall (Abb.9). Zuletzt wurde noch eine vierte Substanz im Reaktionsgemisch identifiziert. Der Verlauf der Konzentration dieser Verbindung war dabei ebenfalls stetig exponentiell (Abb.9). Mittels 2D NMR Methoden konnte eindeutig bestimmt werden, dass es sich hierbei um den Alkohol **269** handelte.

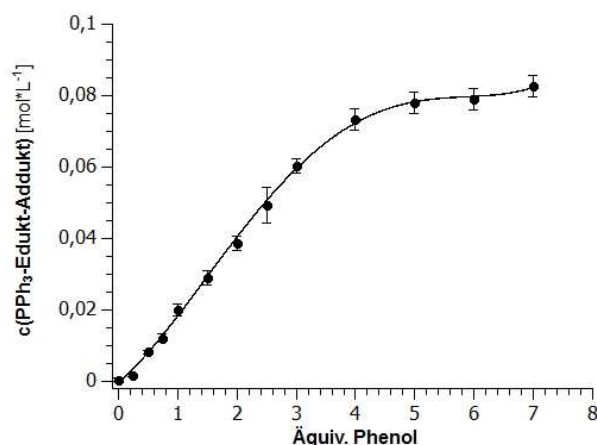


Abb. 10 Einfluss des Phenols auf die Ausbildung der maximalen Konzentration des PPh_3 -Edukt-Adduktes. Die durchgezogene Linie ist ein polynomischer Plot der Messpunkte. Alle Reaktionen wurden unter den in Schema 64 gezeigten Bedingungen durchgeführt.

Sowohl das Edukt-Katalysator-Addukt als auch der Alkohol **269** wurden verstärkt gebildet, wenn mehr Phenol in Lösung vorhanden war (vgl. Abb.9 links und rechts). Damit einhergehend wurde bei sieben Äquivalenten Phenols auch ein langsamerer Abbau des Edukt- PPh_3 -Adduktes gemessen. Eine Erhöhung der Phenol-Konzentration bewirkt somit zum Einen eine Stabilisierung des Edukt- PPh_3 -Adduktes (Abb. 10) und zum Anderen eine erhöhte Zersetzung des Eduktes. Während die Zersetzung des Eduktes sich eindeutig negativ auf den Ausgang der RC-Reaktion auswirkt, ist die entscheidende Fragestellung, ob die Stabilisierung des Adduktes die Geschwindigkeit der RC-Reaktion positiv oder negativ beeinflusst. Die Beantwortung dieser Frage gelingt allerdings nur, wenn die genaue Struktur des Adduktes

bekannt ist. Aus diesem Grund wurden Versuche unternommen die Struktur des Adduktes zu charakterisieren.

2.5.5.2 Struktur des Intermediates der RC-Reaktion

Das größte Problem bei der Charakterisierung des Edukt-Katalysator-Adduktes ist, dass diese Verbindung unter katalytischen Bedingungen nur intermediär und in kleinen Mengen gebildet wird. Die Konzentration dieser Substanz sinkt sogar zusätzlich mit dem Verlauf der Reaktion. Um eine genaue Charakterisierung der Substanz mittels NMR Spektroskopie zu ermöglichen, müsste die Konzentration des Adduktes zumindest über einen Zeitraum von mehreren Minuten hoch bleiben. Als Lösung dieses Problems bot sich an, den Stabilisierungseffekt des Phenols auszunutzen. Nach einigen Testläufen stellte sich in der Tat heraus, dass unter Verwendung von zehn Äquivalenten Phenols und einem Äquivalent Triphenylphosphins das Edukt-PPh₃-Addukt auf der Skala für Stunden in hoher Konzentration stabil blieb. Die maximale Konzentration betrug dabei 87% des Eduktumsatzes.

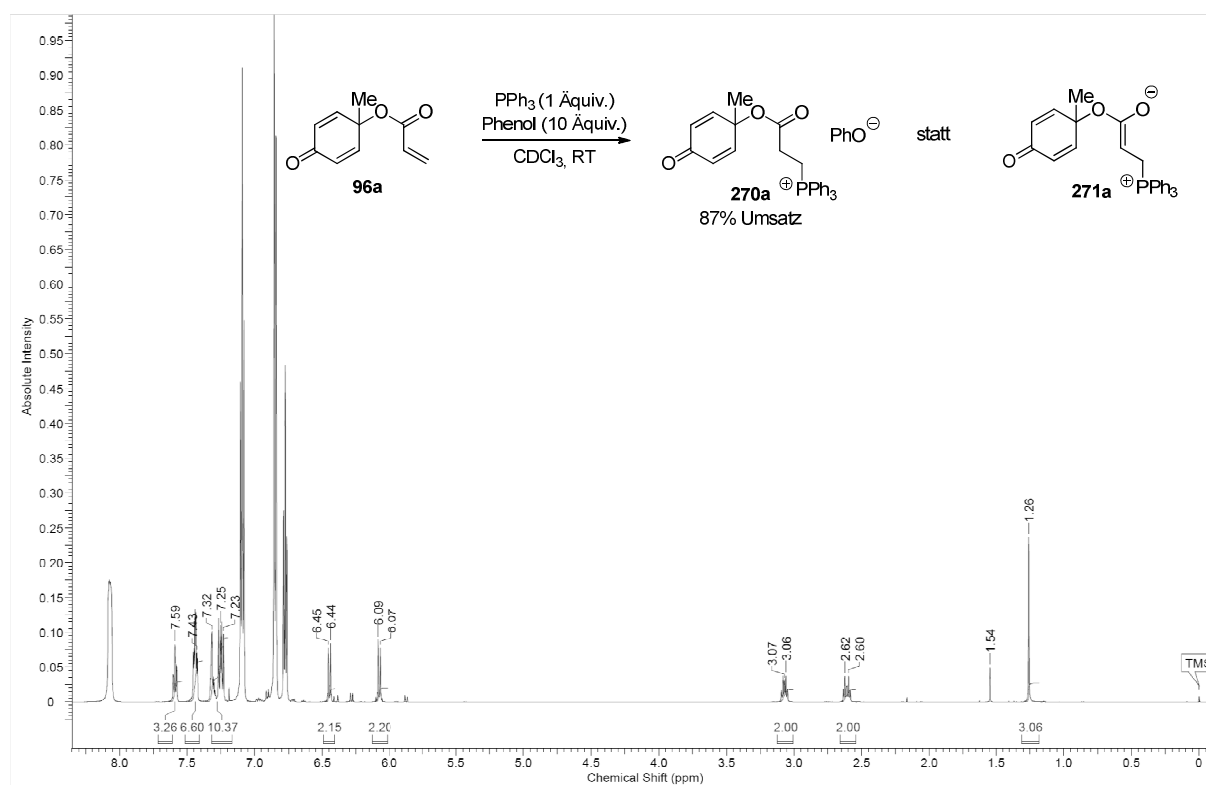


Abb. 11 ^1H NMR Spektrum (600 MHz) des PPh_3 -Edukt-Adduktes **270** in CDCl_3 . Zur Stabilisierung wurden 10 Äquiv. Phenol hinzugefügt.

Als Konsequenz konnte nachgewiesen werden, dass es sich bei dem gesuchten Edukt-PPh₃-Addukt nicht um das zwitterionische Enolat-Intermediat **271a** der RC-Reaktion sondern um das Salz **270a** handelt (Abb. 11). Die beiden Multipletts bei 2.55-2.65 ppm und 3.05-3.15 ppm im ^1H NMR Spektrum sowie ein Signal bei 169.3 ppm im ^{13}C NMR Spektrum zeigen

dabei eindeutig einen α - β -gesättigten Ester als Untereinheit an (Abb. 11). Dieser Strukturvorschlag wurde desweiteren verifiziert, in dem alle Signale des Kations im ^1H und ^{13}C NMR mittels 2D NMR Methoden zweifelsfrei zugeordnet wurden. Als Anion kam in diesem Fall nur das Phenolat-Ion in Frage. Seine Signale überlagern sich allerdings mit dem freien überschüssigen Phenol.

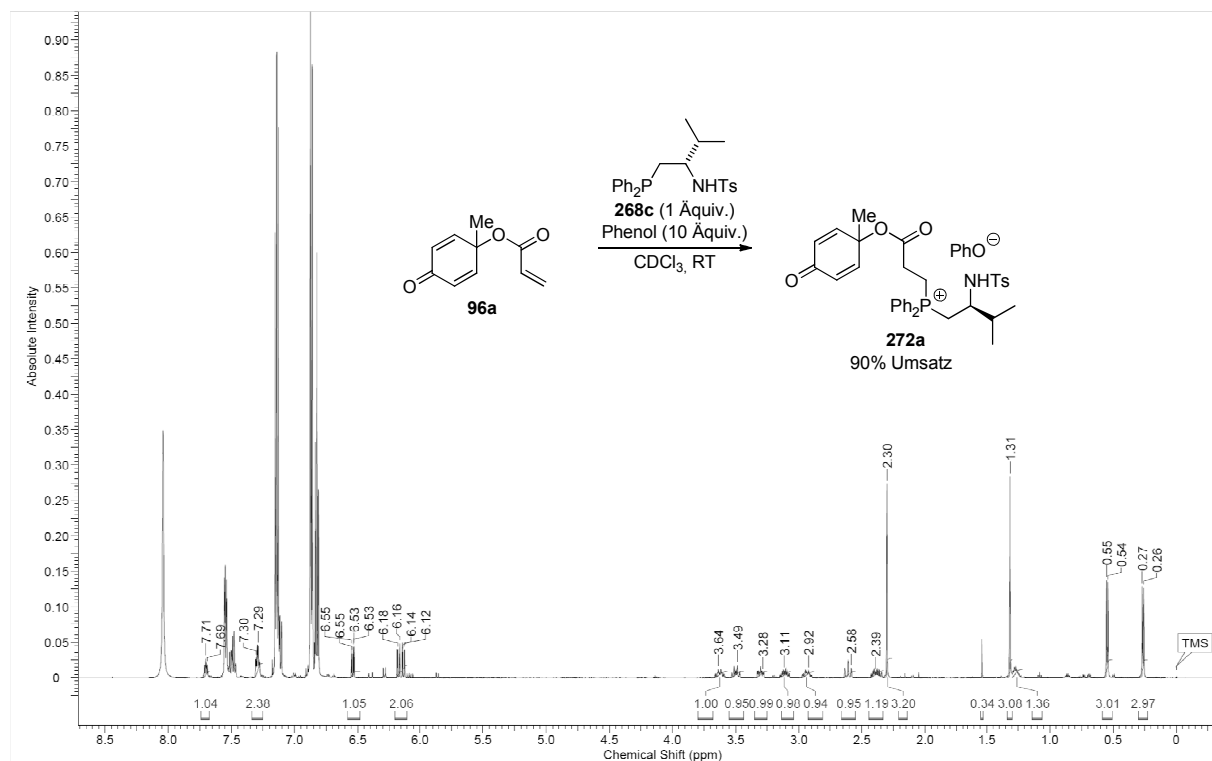


Abb. 12 ^1H NMR Spektrum (600 MHz) des Adduktes **271** in CDCl_3 . Zur Stabilisierung wurden 10 Äquiv. Phenol hinzugefügt.

Ein adäquates Experiment wurde weiterhin mit dem chiralen bifunktionellen Katalysator **268c** durchgeführt. Auch in diesem Fall konnte durch die Zugabe von zehn Phenol Äquivalenten das Addukt **272a** mit 90% Umsatz erhalten werden (Abb. 12). Mit Ausnahme der aromatischen Reste konnten alle Signale zugeordnet werden. Auffallend war vor allem die Aufspaltung der Signale der α - und β -ständigen Protonen des gesättigten Esters und des Cyclohexadienons wegen der Diastereotopizität.

Aus den beiden Experimenten kann also geschlossen werden, dass sowohl bei der achiralen PPh_3 -katalysierten als auch der chiralen Phosphin-**268c**-katalysierten RC-Reaktion ein Phenolat-Salz entsteht, dessen Konzentration mit Erhöhung der Phenol-Konzentration ansteigt. Da dieses Salz nach der gängigen Vorstellung des RC-Mechanismus nicht aktiv an dem Katalysezyklus teilnimmt, stellt diese Verbindung einen Ruhezustand der Reaktion dar. Das acide Additiv hat somit zwei Rollen. Einerseits beschleunigt es die Reaktion durch die Protonierung des Michael-Akzeptors, wie aus der MBH-Reaktion bereits bekannt ist.

Andererseits reduziert es die Reaktionsgeschwindigkeit, in dem es den Ruhezustand der Reaktion in Form eines Edukt-Katalysator-Adduktes stabilisiert, welches den Katalysator in einer unreaktiven Form bindet. Die Summe aus beiden Effekten führt deswegen zu dem bereits festgestellten Maximum in Abbildung 8 (rechts), welches die Abhängigkeit der Anfangsreaktions-Geschwindigkeit von der Phenol-Menge darstellt.

2.5.5.3 Phenol-Effekt auf die Reaktion mit dem bifunktionellen Katalysator

Nach der Untersuchung des Phenol-Effekts auf die achirale RC-Reaktion, stellte sich sodann die Frage, ob die Verwendung des bifunktionellen chiralen Katalysators **268c** die Zugabe von Phenol gänzlich überflüssig macht. Unter anderem weist die Sulfonamid-Gruppe des bifunktionellen Katalysators **268c** ($pK_a < 16.1$ in DMSO)^[201] sogar eine höhere Acidität als das unsubstituierte Phenol ($pK_a = 18.0$ in DMSO)^[202] auf.

Tabelle 16 Phenol-Effekt auf die Umsätze der asymmetrischen RC-Reaktion

Nº	Phenol [Äquiv.]	Umsatz [%] ^a	ee [%] ^b
1	0	81	80
2	0.25	52	n.b.
3	0.50	47	n.b.
4	0.75	15	n.b.

^a Umsätze des Eduktes **96a** nach 4 h Reaktionszeit wurden mittels ¹H NMR Spektroskopie bestimmt. ^b Enantiomerenüberschüsse des Produktes **97a** wurden mittels HPLC Analyse an der chiralen stationären Phase bestimmt (Daicel Chiralpak IC). n.b. = nicht bestimmt.

Um die Notwendigkeit der Phenol-Zugabe zu testen, wurden die Umsätze des Eduktes **96** in Anhängigkeit von der Phenol-Menge bestimmt (Tabelle 16). Als Vergleichszeitpunkt wurden vier Stunden Reaktionszeit gewählt, damit auch geringe Umsatzunterschiede festgestellt werden konnten. In der Tat war der Umsatz des Cyclohexadienons **96a** ohne Phenol am höchsten. In diesem Fall konnte nach vier Stunden bereits 81% des Cyclohexadienons cyclisiert werden (Eintrag 1). Durch die Zugabe von 0.25, 0.5 oder 0.75 Äquivalente Phenols sank der Umsatz dagegen stufenweise auf 52%, 47% bzw. 15% herab (Einträge 2-4). Im Gegensatz zu der achiralen RC-Reaktion führte Phenol somit sogar in kleinen Mengen bereits zu einer Verringerung der Reaktionsgeschwindigkeit. Ein positiver Effekt des Phenols auf die Reaktionsgeschwindigkeit blieb bei der Verwendung des bifunktionellen chiralen Katalysators komplett aus.

2.5.5.3 Temperatureffekt

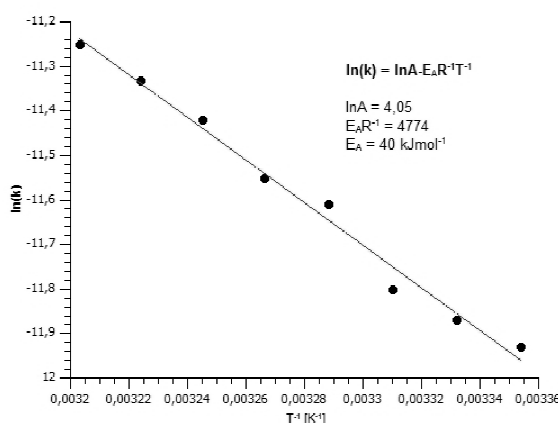


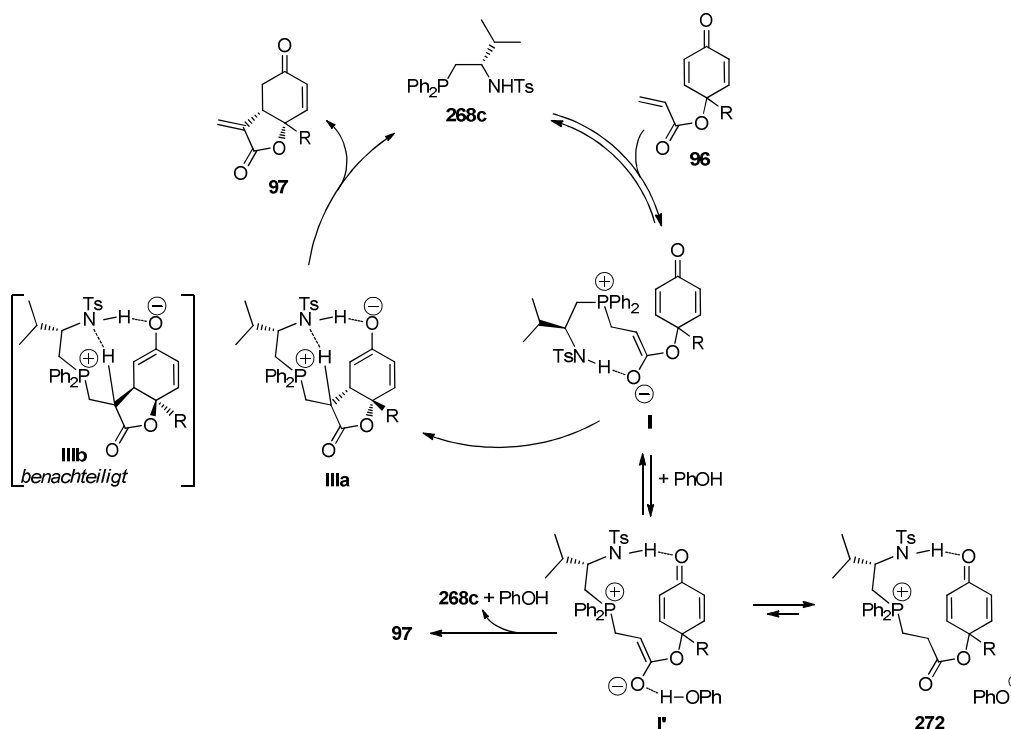
Abb. 13 Arrheniusplot der RC Reaktion mit PPh_3 . Die durchgezogene Linie ist ein linearer Plot der Messpunkte. Alle Reaktionen wurden unter den in Schema 64 gezeigten Bedingungen durchgeführt.

Im Zusammenhang mit der Optimierung der Reaktionsbedingungen bestand unter anderem auch Interesse an der Temperaturabhängigkeit der RC-Reaktion. Insbesondere stellte sich die Frage, ob die starke Verringerung der Reaktionsgeschwindigkeit bei 0 °C mit der Arrhenius-Gleichung erklärbar ist oder ob andere Effekte, beispielsweise Kondensation von Wasser aus der Luft, ebenfalls eine Rolle spielen. Aus diesem Grund wurde die Anfangsreaktionsgeschwindigkeit der achiralen RC-Reaktion bei unterschiedlichen Temperaturen gemessen und in einem Arrheniusplot aufgetragen (Abb. 13). Aus der Steigung der genäherten Funktion konnte nun eine Aktivierungsenergie von 40 kJmol^{-1} errechnet werden. Dieser Wert besagt, dass die Reaktionsgeschwindigkeit bei 0 °C um den Faktor 4.3 langsamer ist, als es bei 25 °C der Fall wäre. In der Tat entsprach dies den Beobachtungen aus der Optimierung der Reaktionsbedingungen. Die Verringerung der Reaktionsgeschwindigkeit bei 0 °C ist somit alleine auf ihre starke Abhängigkeit von der Umgebungstemperatur zurückzuführen.

2.5.6 Mechanismus

Unter Berücksichtigung aller Erkenntnisse aus den kinetischen Untersuchungen kann folgender Mechanismus postuliert werden (Schema 65). Der Phosphin-Katalysator **268c** greift das Cyclohexadienon **96** unter Ausbildung des zwitterionischen Intermediates **I** nukleophil an. Die Enolat-Funktionalität führt anschließend eine intramolekulare Michael-Reaktion durch, sodass das Lacton **IIIa** entsteht. Wegen der ungünstigen sterischen Wechselwirkung des Isopropyl-Restes am Katalysator und dem Substituenten in 4-Position des Eduktes ist dabei das Intermediat **IIIb** benachteiligt. Auf diese Weise kommt es zur asymmetrischen Induktion durch den Phosphin-Katalysator **268c**. Die Reaktion wird durch eine β -Eliminierung

komplettiert, wobei das RC-Produkt **97** entsteht und der Katalysator für einen weiteren Zyklus regeneriert wird.



Schema 65 Vorgeschlagener Mechanismus der RC-Reaktion.

Die Gegenwart eines aciden Additivs wie Phenol führt dagegen zu einer Abzweigung aus dem Katalysezyklus. Wegen der vergleichbar hohen Konzentration des Phenols werden die H-Brücken zwischen dem bifunktionellen Katalysator und dem Ester-Enolat in dem Intermediat **I** aufgebrochen, wodurch die Zwischenstufe **I'** entsteht. Diese Zwischenstufe befindet sich wiederum im Gleichgewicht mit dem thermodynamisch stabileren Salz **272**, welches einen Ruhezustand der Reaktion darstellt. Obwohl der größere Teil des Intermediates **I'** in Form dieses unreaktiven Salzes vorliegt, kann es die RC-Reaktion im geringen Masse fortsetzen. Wegen der Neuverteilung der H-Brücken und den daraus resultierenden Änderungen der Wechselwirkungen innerhalb der Zwischenstufe **I'** kommt es in dem vorliegenden Fall zu einer Verbesserung der asymmetrischen Induktion. Als Konsequenz erhöht eine Zugabe von Phenol die Enantiomerenüberschüsse des RC-Produktes **97** auf Kosten der Reaktionsgeschwindigkeit.

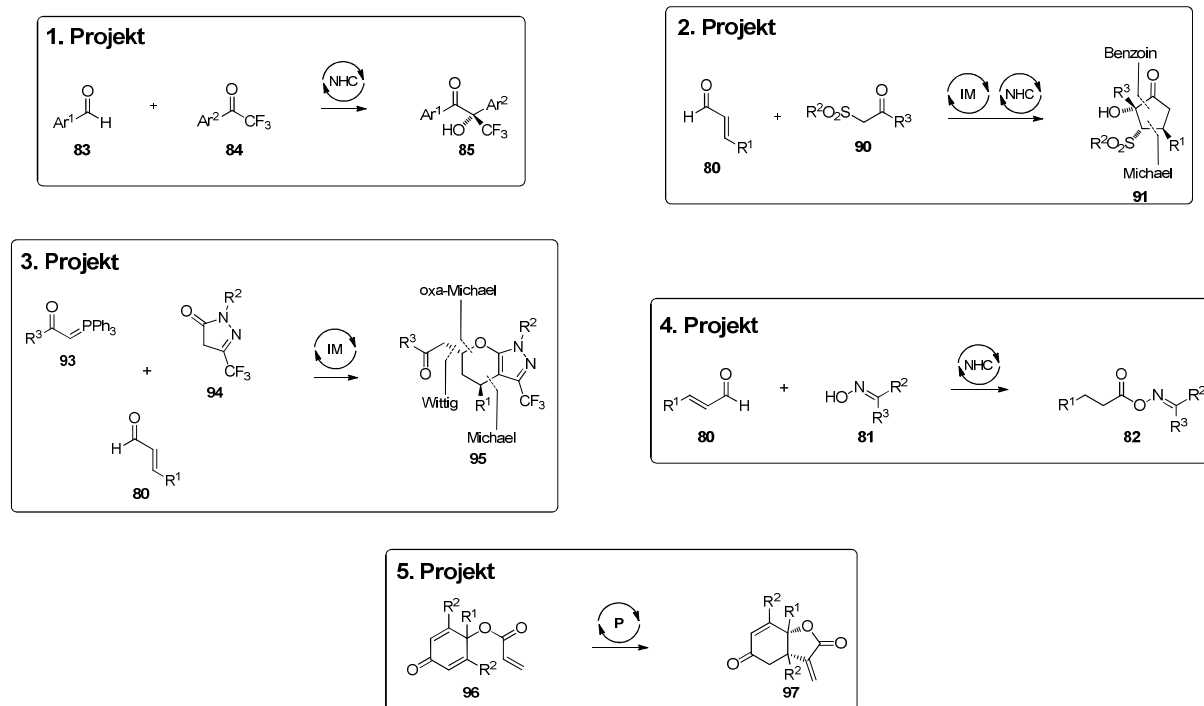
2.5.7 Zusammenfassung des Projektes

In Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Sasai wurde erfolgreich eine neue asymmetrische Rauhut-Currier Reaktion von 4-oxo-Cyclohexadienon Acrylaten **96** zu den α -Methylen- γ -butyrolactonen **97** entwickelt. Unter Verwendung des bifunktionellen Phosphin-Katalysators **268c** wurden dabei teilweise exzellente Ausbeuten bis 99% und Enantiomerüberschüsse bis 98% erreicht, während sowohl aromatische als auch aliphatische Cyclohexadienone als Substrate eingesetzt wurden. Nennenswert ist unter anderem auch die erfolgreiche Cyclisierung des 3,3'-substituierten Cyclohexadienons **96k**, da das entsprechende RC-Produkt **97k** ein quartäres stereogenes Zentrum angrenzend an ein tertiäres besitzt.

Die Synthese der Cyclohexadienone **96** erfolgte über eine PIDA vermittelte Oxidation von Phenolen und die anschließende Veresterung mit Acrylsäurechlorid. Die PIDA-Oxidation wurde hierbei durch eine notwendige Umstellung der Reaktionsführung so optimiert, dass die störenden Nebenreaktionen größtenteils vermieden wurden.

Durch Messungen der Reaktionsgeschwindigkeit bei unterschiedlichen Mengen des zugegebenen Phenols, konnte die Rolle des Phenols teilweise aufgeschlüsselt werden. Es stellte sich heraus, dass im Falle der achiralen RC-Reaktion das Phenol nur in niedrigen Konzentrationen die RC-Cyclisierung der Edukte beschleunigt. In höheren Konzentrationen sinkt die Reaktionsgeschwindigkeit dagegen wieder, da es verstärkt zur Ausbildung des Ruhezustandes in Form eines Phenolat-Salzes **270** kommt. Diese Verbindung konnte erfolgreich stabilisiert und charakterisiert werden. Bei der asymmetrischen RC-Reaktion unterblieb eine durch geringe Phenolmengen vermittelte Reaktionsbeschleunigung hingegen völlig. Stattdessen wurde in Gegenwart von Phenol nur noch eine Verringerung der Reaktionsgeschwindigkeit gemessen, die auf die Ausbildung des Ruhezustandes **272** zurückzuführen war. Nichtsdestotrotz bewirkte die Zugabe von Phenol dabei eine Steigerung der Enantiomerüberschüsse, wie es am Beispiel der Verbindung **97k** deutlich gezeigt werden konnte.

3 Allgemeine Zusammenfassung und Ausblick

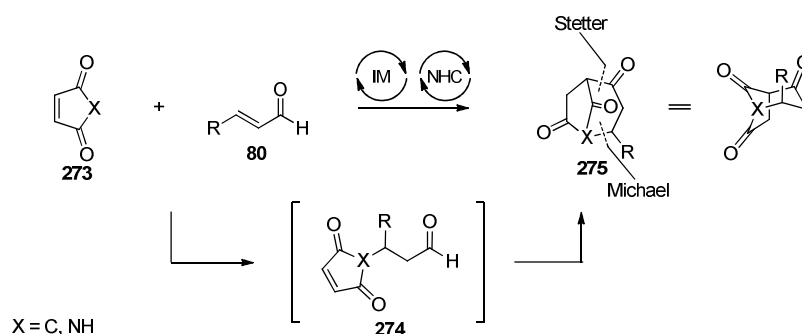


Schema 66 Zusammenfassung aller Kernprojekte, die während der Dissertation bearbeitet wurden.

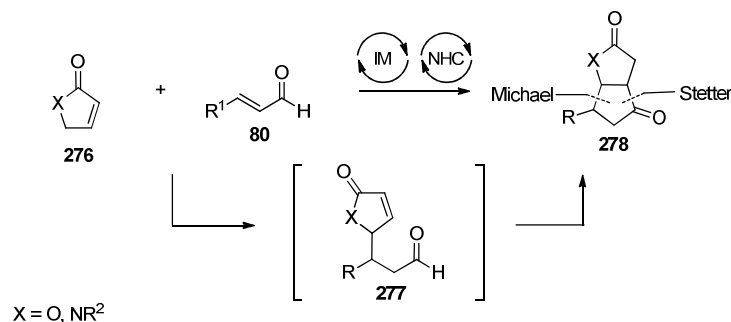
Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden fünf verschiedene Kernprojekte bearbeitet (Schema 66). Den Einstieg in das Thema der NHC-Katalyse bildete dabei die asymmetrische intermolekulare gekreuzte Benzoin Reaktion zwischen heteroaromatischen Aldehyden **83** und Trifluoromethylketonen **84**. Als Resultat wurden industriell nutzbare 3,3,3-Trifluoro-2-hydroxypropanone **85** erhalten. Da die Anwendung dieser Methodik in einem Dominoprozess aus sterischen und stereoelektronischen Hindernissen nicht erfolgreich war, wurde das allgemeine Dissertationsthema der NHC-Dominoprozesse um die multikatalytischen Reaktionen erweitert. In diesem Zusammenhang gelang es eine sekundäre Amin/NHC-katalysierte Michael-Benzoin-Reaktionssequenz von Enalen **80** mit β -oxo-Sulfonen **90** zu polysubstituierten Cyclopentanonen **91** zu entwickeln. Als Fortführung dieser multikatalytischen Methode wurde versucht, den Michael- bzw. Benzoin-Additionsschritt mit der *oxa*- bzw. *aza*-Variante zu ersetzen. In beiden Fällen wurde allerdings nicht das erwartete Produkt der gewünschten Reaktionssequenz erhalten. Stattdessen führten die „misslungenen“ Versuche einerseits zur Entdeckung der asymmetrischen Synthese von Tetrahydropyrano[2,3-*c*]pyrazolen **95** über eine Michael-Wittig-*oxa*-Michael Reaktionssequenz. Andererseits konnte erstmals eine Redoxveresterung von Enalen **80** mit Oximen **81** zu Oximestern **82**, welche vielseitig in Agrar-, Parfüm- und Pharmaindustrien eingesetzt werden, gezeigt werden.

Parallel zu den Projekten über NHC-Domino- bzw. Multikatalyse wurde im Rahmen des SeleCa-Graduiertenkollegs mit der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Sasai von der Universität Osaka kooperiert. In einem gemeinsamen Projekt wurde dabei eine neue Rauhut-Currier-Reaktion zur asymmetrischen Synthese von α -Methylen- γ -Butyrolactonen **97** aus dem prochiralen Cyclohexadienon-Derivat **96** erarbeitet. Wie bereits in den vorherigen Projekten wurde auch in diesem Fall exzellente Ergebnisse im Bezug auf die Ausbeute und Enantioselektivität erreicht. Aus diesem Grund wurden alle fünf Projekte mit Publikationen in *peer-review* Journals gewürdigt.

Michael-Stetter Reaktionssequenz 1



Michael-Stetter Reaktionssequenz 2



Schema 67 Ausblick: Zwei mögliche Michael-Stetter Reaktionssequenzen.

Mit Blick auf die rasant wachsende Zahl an Publikationen auf dem Gebiet der Eintopfverfahren werden die multikatalytischen Prozesse auch in Zukunft ein Thema sein. Insbesondere die Eingliederung eines NHC-Schrittes könnte besonders relevant werden, da solche Reaktionen im Bereich der Eintopfverfahren noch unterrepräsentiert sind und NHC-Katalysatoren wegen ihrer Fähigkeiten zur Umpolung der natürlichen Reaktivität funktioneller Gruppen den Zugang zu ungewöhnlichen Strukturen bieten können. So ist beispielsweise die Darstellung verschiedener polycyclischer Strukturen über eine Michael-Stetter-Reaktionssequenz denkbar (Schema 67). Eine solche Struktur ist das Bicyclo[3.2.1]octan-Derivat **275**. Um es herzustellen, könnte zunächst eine Michael-Addition des Cyclopenten-1,3-dions (**273**, X = C) bzw. Maleimids (**273**, X = NH) an ein Enal **80**

durchgeführt werden. In der Literatur gibt es bereits mehrere Präzedenzfälle solcher Reaktionen, wobei sekundäre Amine als Katalysatoren verwendet wurden.^[203] Anschließend könnte über eine NHC-katalysierte Stetter-Reaktion die Zwischenstufe **274** zum Bicyclo[3.2.1]octan-Derivat **275** cyclisiert werden. Über eine ähnliche Methode könnte auch das Bicyclo[3.3.0]-octan-Derivat **278** erhalten werden. Zu Beginn wird dabei über eine von MacMillan *et al.*^[204] (X = O) bzw. Chen *et al.*^[205] (X = N-Boc) gezeigte, sekundäre Amin-katalysierte, vinyloge Micheal-Reaktion des Lactons (**276**, X = O) bzw. Lactams (**276**, X = N-Boc) mit dem Enal **80** das Addukt **277** erhalten. Letzteres ist ebenfalls ein geeignetes Substrat für eine Stetter-Reaktion. Wie bereits in der vorliegenden Dissertation gezeigt, lassen sich NHC-Katalysatoren und sekundäre Amine gut in einem Reaktionsgefäß kombinieren. Eine parallele Verwendung beider Katalysatoren wäre also auch in Falle solcher Michael-Stetter-Reaktionssequenzen denkbar. Weiterhin ist der 1,4-Abstand der Carbonylgruppe des Produktes erwähnenswert. Eine solche „unnatürliche“ Anordnung ist nur über einen Umpolungsschritt in der Reaktionssequenz möglich.

4 Experimenteller Teil

4.1 Anmerkungen zur präparativen Arbeit

Allgemeines zur Reaktionsdurchführung

Alle Reaktionen wurden in einem geeigneten Gefäß durchgeführt, das mit einem PTFE-beschichteten Magnetührstab versehen und mit einem luftdurchlässigen Stopfen verschlossen wurde. Waren die verwendeten Substanzen dagegen luft- und/oder feuchtigkeitsempfindlich, so wurden die entsprechenden Reaktionen nach gängigen Schlenk-Techniken unter einer Argon-Atmosphäre durchgeführt. Die Notwendigkeit eine Schutzatmosphäre zu benutzen, wird im Folgenden bei den entsprechenden Reaktionen explizit gekennzeichnet.

Reaktionskontrolle

Die Reaktionen wurden mittels Dünnschichtchromatographie an Glas-Kieselgel-Fertigplatten (MACHEREY&NAGEL, Kieselgel 60, F254, d = 0.25 mm) verfolgt. Der Fluoreszenzindikator dieser Platten ermöglicht eine Detektion UV-aktiver Substanzen bei $\lambda = 254$ nm. Zur Kontrolle und der Detektion nicht UV-aktive Substanzen wurden die DC-Platten zusätzlich mit oxidierenden Reagenzien angefärbt.

Zusammensetzung der Färbereagenzien:

- a) **Kaliumpermanganat-Färbelösung:** 3 g KMnO_4 und 20 g K_2CO_3 wurden in 300 ml Wasser gelöst. Anschließend wurden 5 mL 5%ige Natronlauge zugegeben. Nach dem Eintauchen in diese Färbelösung wurden die DC-Platten durch Erwärmen nachbehandelt.
- b) **Seebach-Reagenz:** 5.0 g Molybdätophosphorsäure und 16 ml konz. Schwefelsäure wurden in 200 ml Wasser gelöst. Anschließend wurden 2 g Cer(IV)-Sulfat hinzugegeben. Nach dem Eintauchen in diese Färbelösung wurden die DC-Platten durch Erwärmen nachbehandelt.
- c) **Anisaldehyd-Färbelösung:** 0.5 ml Anisaldehyd wurden in 50 ml Eisessig gelöst. Anschließend wurde 1 ml konz. Schwefelsäure zugegeben und die Lösung mit 300 ml Ethanol verdünnt. Nach dem Eintauchen in diese Färbelösung wurden die DC-Platten durch Erwärmen nachbehandelt.

Säulenchromatographie

Die für die Chromatographie verwendeten Glassäulen wurden dem jeweiligen Trennproblem angepasst. Die Säulenchromatographie wurde üblicherweise bei einem leichten Überdruck (bis 0.5 bar) durchgeführt. Als Säulenfüllmaterial wurde in allen Fällen Kieselgel 60 (Korngröße 0.040-0.063 mm) der Firma Merck-Schuchardt verwendet. Als Richtwert galt, dass bei einem einfachen Trennproblem ($\Delta R_f > 0.2$) 0.25 mL Kieselgel pro Milligramm Rohproduktes in die Säule gefüllt wurden. Bei einem schweren Trennproblem ($\Delta R_f < 0.2$) wurde das Kieselgelvolumen dagegen verdoppelt. Zusätzlich wurde im Falle von säurelabilen oder sehr polaren Verbindungen wie beispielsweise den Triazolium-Salzen oder sekundären Aminen das Säulenmaterial deaktiviert. Hierfür wurde die gefüllte Säule vor dem Auftragen der Substanz mit dem doppelten Volumen der Säule mit einer 1%igen NMe₃-Lösung im Laufmittel gewaschen und anschließend mit reinem Laufmittel nachgespült.

Lagerung

Sämtliche synthetisierten Substanzen zeigten über einen Zeitraum von wenigen Wochen keinerlei Veränderung in ihrer Zusammensetzung und wurden üblicherweise bei Raumtemperatur gelagert. Langfristige Lagerung nach dem Abschluss des jeweiligen Projektes wurde dagegen in luftdicht verschlossenen Gefäßen im Tiefkühlschrank bei -24 °C gewährleistet.

Lösungsmittel

Die Lösungsmittel wurden üblicherweise in dem Zustand ihres kommerziellen Vertriebes ohne jegliche Aufreinigung benutzt. Durch einen Vergleich mit Testreaktionen unter Anwendung der absolutierten Lösungsmittel wurden diejenigen Reaktionen identifiziert, bei denen die Verunreinigungen der Lösungsmittel einen Effekt auf den Reaktionsverlauf hatten. Solche Reaktionen werden im Folgenden explizit gekennzeichnet. In diesen Fällen wurden die Lösungsmittel unter Anwendung Labor-üblicher Methoden gereinigt. Bei den Reinigungsmethoden wurden weiterhin die Empfehlungen der IUPAC Kommission zur Rate gezogen: Methanol,^[206] Ethanol,^[206] Dichlormethan,^[207] Chloroform,^[207] Tetrahydrofuran,^[208] Dioxan,^[208] Toluol,^[209] Aceton^[210] und Acetonitril.^[211]

Käufliche Reagenzien

Alle Chemikalien wurden bei den Firmen Acros, Sigma-Aldrich, ABCR, Apollo Scientific und Fluorochem bezogen und direkt eingesetzt. Ältere Chemikalienbestände wurden bei

Bedarf durch geeignete Standardmethoden nachgereinigt. Die Lagerung der Chemikalien erfolgte entsprechend der Herstellerangaben.

4.2 Anmerkungen zu den analytischen Methoden

Analytische HPLC

Geräte: Hewlett-Packard 1100 mit einem DAD-Detektor (RWTH Aachen) bzw. JASCO PU 980 mit einem UV-975 UV/Vis Detektor (Universität Osaka).

Säulen (chiral): Chiralpak AS (10 μm) (250 mm x 4.6 mm)
 Chiralpak OD (10 μm) (250 mm x 4.6 mm)
 Chiralpak AD (10 μm) (250 mm x 4.6 mm)
 Chiralpak IA (5 μm) (250 mm x 4.6 mm)
 Chiralpak OD (10 μm) (250 mm x 4.6 mm).

Präparative HPLC

Gerät: Hewlett-Packard 1100 mit einem DAD-Detektor (RWTH Aachen).

Säule (achiral): LiChrosorb Si 60 (7 μm) (250 x 25 mm).

Schmelzpunkte

Geräte: Schmelzpunktbestimmungsapparatur Büchi 510 (RWTH Aachen) und SHIMADZU DSC-60 (Universität Osaka).

Zumeistens wurden zur Messung der Temperatur analoge Stabthermometer verwendet, sodass die gemessenen Schmelzpunkte unkorrigiert sind.

Polarimetrie

Geräte: Perkin-Elmer P241 (RWTH Aachen) und JASCO P-1030 (Universität Osaka).

Die angegebenen Massenkonzentrationen besitzen die Einheit $[\text{c}] = 10 \text{ gL}^{-1}$. Es wurden Standardküvetten mit 10 cm Länge verwendet.

NMR-Spektroskopie

^1H -NMR-Spektroskopie

Geräte: Varian Gemini 300 (300 MHz, RWTH Aachen), Varian Mercury 300 (300 MHz, RWTH Aachen), Varian Inova 400 (400 MHz, RWTH Aachen), VNMRs 600 (600 MHz, RWTH Aachen) sowie JEOL JMN LA-400 (400 MHz, Universität Osaka) und JEOL JNM ECA600 (600 MHz, Universität Osaka).

Die Spektren wurden gegen Tetramethylsilan als internen Standard aufgenommen.

¹³C-NMR-Spektroskopie

Geräte: Varian Gemini 300 (75 MHz), Varian Mercury 300 (75 MHz), Varian Inova 400 (101 MHz), VNMRS 600 (151 MHz) an der RWTH Aachen sowie JEOL JMN LA-400 (101 MHz) und JEOL JNM ECA600 (151 MHz) an der Universität Osaka.

Aufnahmetechnik: ¹H-Breitband-entkoppelt; ¹⁹F wurde dagegen nicht entkoppelt.

Die Spektren wurden gegen Tetramethylsilan als internen Standard aufgenommen.

¹⁹F-NMR-Spektroskopie

Geräte: Varian Gemini 300 (282 MHz), Varian Mercury 300 (282 MHz), Varian Inova 400 (376 MHz), VNMRS 600 (564 MHz) an der RWTH Aachen sowie JEOL JMN LA-400 (376 MHz) und JEOL JNM ECA600 (564 MHz) an der Universität Osaka.

Aufnahmetechnik: ¹H- und ¹³C-entkoppelt.

Die Spektren wurden gegen Trifluoressigsäure als internen Standard aufgenommen.

³¹P-NMR-Spektroskopie

Geräte: JEOL JMN LA-400 (161 MHz) und JEOL JNM ECA600 (243 MHz) an der Universität Osaka.

Aufnahmetechnik: ¹H- und ¹³C-entkoppelt.

Die Spektren wurden gegen Phosphorsäure als internen Standard aufgenommen.

Die Signalmultiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett. Die zum entsprechenden Signal vorgeschlagenen Atome sind durch kursive Schreibweise im Strukturausschnitt kenntlich gemacht. Soweit nicht anders angegeben erfolgte die Messung bei Raumtemperatur.

Massenspektrometrie

Geräte: Finnigan SSQ7000 (EI/CI; RWTH Aachen), Finnigan MAT 95 (HRMS EI/CI, RWTH Aachen) und ThermoFisher Scientific LTQOrbitrap XL (ESI/ HRMS ESI; RWTH Aachen und Universität Osaka) sowie JEOL JMS-700 (FAB; Universität Osaka) und JMS-T100LC (ESI/ HRMS ESI; Universität Osaka).

Die Angabe der Fragmentmassen (m/z) erfolgt als dimensionslose Zahl. Ihre Intensität wird dabei prozentual zum Basispeak (100%) skaliert aufgeführt. Es werden nur Signale mit

Intensität $\geq 10\%$ aufgelistet. Charakteristische Signale sind durch die Angabe der wahrscheinlichen Struktur gekennzeichnet.

IR-Spektroskopie

Gerät: Perkin-Elmer FT-IR Spectrum 100 mit einer Diamant/KRS5 ATR-Einheit (RWTH Aachen) sowie JASCO FT-IR System (FT/IR4100; Universität Osaka).

Die Angabe der Absorptionsbanden erfolgt in cm^{-1} . Bandenform und -intensität werden durch folgende Abkürzungen charakterisiert: br = breit, s = stark (0-30%), m = mittel (31-60%), w = schwach (61-90%). Signale mit einer Transmission größer 90% werden nicht aufgelistet.

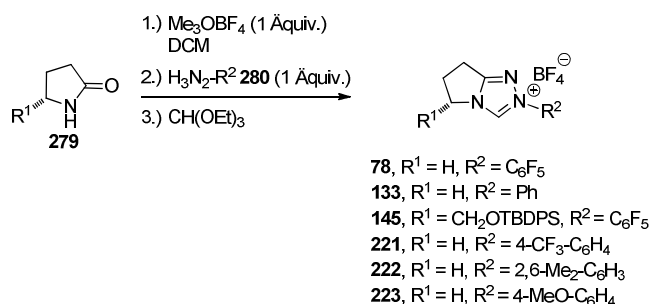
Elementaranalyse

Gerät: Vario EL Element Analyzer (RWTH Aachen).

Eine Substanzprobe wurde als authentisch betrachtet, wenn ΔC , ΔH und ΔN jeweils eine Abweichung kleiner als 0.5% von dem berechneten Wert aufwiesen.

4.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

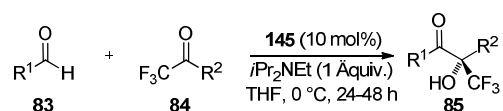
AAV1 Synthese von Triazoliumtetrafluoroboraten



Die Synthese von Triazoliumtetrafluoroboraten erfolgte nach der Methode von Rovis *et al.*^[212] und wurde folgendermaßen modifiziert. In einem trockenen, mit Argon gefüllten 50 mL Schlenkkolben wurde Lactam **279** (5 mmol) in absolutem Dichlormethan (20 mL) gelöst. Die farblose Lösung wurde mit Trimethyloxoniumtetrafluoroborat (5 mmol, 1 Äquiv.) versetzt und die Suspension 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Zu der nun klaren farblosen Lösung wurde anschließend das Arylhydrazin **280** (5 mmol, 1 Äquiv.) hinzugegeben und die gelbe bis rote Suspension weitere 16-18 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde nun vorsichtig am Rotationsverdampfer entfernt und der, an der Luft beständige Rückstand in Triethylorthoformiat (20 mL) erneut gelöst. Das Gemisch wurde 4-8 Stunden unter Rückfluss gekocht, wobei üblicherweise das gewünschte Produkt als bräunlicher Feststoff ausfiel. Die Aufreinigung des abfiltrierten Feststoffes erfolgte entweder durch das Waschen mit heißem

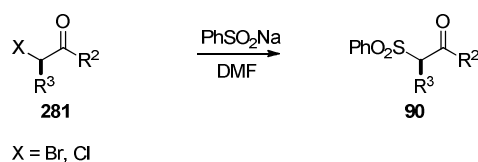
iso-Propanol oder durch Umkristallisation aus *iso*-Propanol/Methanol-Gemisch. Sollte sich dagegen beim Kochen unter Rückfluss in Triethylorthoformiat kein Feststoff niedergeschlagen haben, wurde das überschüssige Triethylorthoformiat mittels Destillation entfernt. Der Rückstand wurde anschließend zuerst aus Chloroform und dann aus *iso*-Propanol/Methanol-Gemisch umkristallisiert.

AAV2 Asymmetrische Synthese von 3,3,3-Trifluoro-2-hydroxypropanonen **85** via intermolekularer gekreuzter Benzoin-Addition



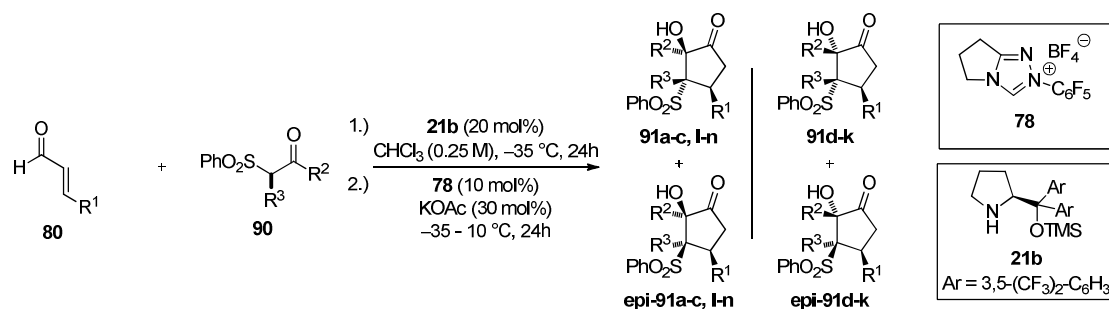
In einem typischen Ansatz wurde zunächst ein 4 mL Schraubdeckelgläschen dreimal evakuiert und mit Argon gefüllt. Anschließend wurde es mit dem Aldehyd **83** (1 mmol) und dem Trifluoromethylketon **84** (2 mmol, 2 Äquiv.) in absolutem Tetrahydrofuran (1 mL) gefüllt. Danach wurde das Triazolium Salz **145** (0.1 mmol, 10 mol%) hinzugefügt und die resultierende Lösung auf 0 °C abgekühlt. Schließlich wurde die Hünig-Base (1 mmol, 1 Äquiv.) langsam zugetropft. Nachdem das Reaktionsgemisch 24-48 h (DC-Kontrolle) bei 0 °C gerührt wurde, wurde es zusammen mit einer kleinen Menge Silicagel eingengt und mittels Säulenchromatographie gereinigt.

AAV3 Darstellung von Phenylsulfonylketonen **90**



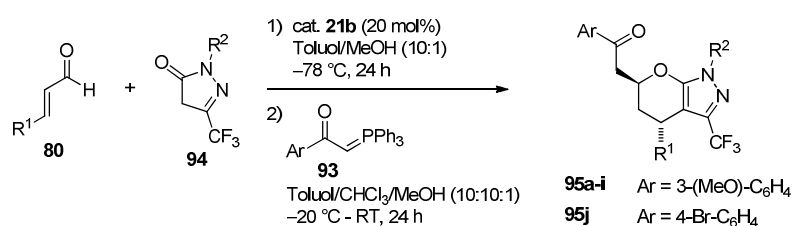
Die Darstellung der Phenylsulfonylketone **90** erfolgte nach einer adaptierten Methode von Otto und Otto bzw. Kanemasa *et al.* ^[213] In einem typischen Ansatz wurden dabei zu einer Lösung des β -Haloketons **281** (10 mmol) in DMF (20 mL) das Natriumbenzolsulfonat (10 mmol, 1 Äquiv.) in einer Portion zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde die Lösung mit Wasser (100 mL) verdünnt und mit Dichlormethan (3 x 70 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit einer gesättigten NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde entweder mittels Säulenchromatographie oder Umkristallisation gereinigt.

AAV4 Asymmetrische Synthese von polysubstituierten Cyclopentanonen **91** via sekundärer Amin/NHC-katalysierten Michael-Benzoin-Reaktionssequenz



Eine Lösung des β -oxo-Sulfons **90** (0.76 mmol, 1 Äquiv.) und des Aldehyds **80** (0.91 mmol, 1.2 Äquiv.) in Chloroform (3 mL; p.a. Qualität ohne weitere Aufreinigung) wurde auf -35°C gekühlt und anschließend mit dem sekundären Amin **21b** (0.15 mmol, 20 mol%) versetzt. Nachdem die gelbe Lösung 24 h bei -35°C gerührt wurde, wurde das Triazolium Salz **78** (0.08 mmol, 10 mol%) und Kaliumacetat (0.23 mmol, 30 mol%) zugegeben. Der Kryostat wurde nun abgeschaltet, wobei das Reaktionsgefäß in der Kühlflüssigkeit belassen wurde. Auf diese Weise erwärmte sich das Reaktionsgemisch während der nächsten 24 h Rührzeit sehr langsam auf bis zu $+10^\circ\text{C}$. Nach dem Ablauf dieser Zeit wurde das Reaktionsgemisch zusammen mit einer kleinen Menge Silicagel eingeeengt und mittels Säulenchromatographie gereinigt.

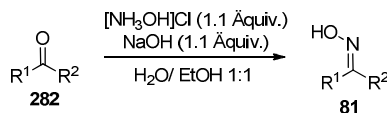
AAV5 Asymmetrische Synthese von Tetrahydropyrano[2,3-c]pyrazolen **95** via Michael-Wittig-oxa-Michael-Sequenz



In einem typischen Ansatz wurde Trifluoromethylpyrazolon **94** (1 mmol, 1.05 Äquiv.) und der sekundärer Amin **21b** (0.2 mmol, 20 mol%) in Toluol/Methanol 10:1 (3 mL) gelöst und auf -78°C gekühlt. Anschließend wurde eine Lösung des Aldehyds **80** (1 mmol, 1.05 Äquiv.) in Toluol/Methanol 10:1 (1 mL) langsam zugetropft. Nachdem das Reaktionsgemisch 24 h bei -78°C gerührt wurde, wurde Chloroform (4 mL) zugegeben und die Temperatur langsam (ca. 2-4 h) auf -20°C erhöht. Nun wurde das Wittig-Reagenz **93** (0.95 mmol, 1 Äquiv.) zugegeben und die Reaktion für weitere 12-24 h (DC-Kontrolle) gerührt, wobei das Reaktionsgemisch sich langsam auf Raumtemperatur erwärmte. Nach dem Ablauf dieser Zeit

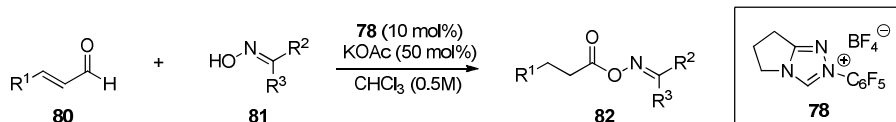
wurde das Reaktionsgemisch zusammen mit einer kleinen Menge Silicagel eingeeengt und mittels Säulenchromatographie gereinigt.

AAV6 Darstellung der Oxime 81

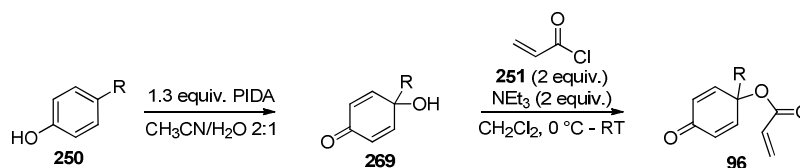


Die Darstellung der Oxime erfolgte nach einer adaptierten Methode von Boons *et al.*^[214] In einem typischen Ansatz wurde zu einer Lösung des Natriumhydroxids (33 mmol, 3.3 Äquiv.) in Ethanol/Wasser 1:1 (50 mL) zuerst die Carbonylverbindung **282** (10 mmol, 1 Äquiv.) und anschließend Hydroxylaminhydrochlorid (33 mmol, 3.3 Äquiv.) zugegeben. Das Gemisch wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde das Ethanol aus dem Gemisch mittels Rotationsverdampfer entfernt und der resultierende wässrige Rückstand mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Nachdem die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet wurde, wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt mittels Umkristallisation gereinigt.

AAV7 Synthese von Oximestern 82 via NHC-katalysierten Redoxveresterung



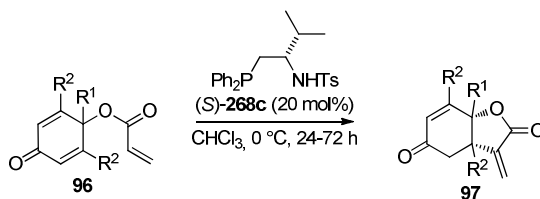
In einem typischen Ansatz wurden in einem 25 mL Spitzkolben der Aldehyd **80** (2.2 mmol, 1.1 Äquiv.) und das Oxim **81** (2 mmol, 1 Äquiv.) vorgelegt. Durch die Zugabe von Chloroforms (8 mL; p.a. Qualität ohne weitere Aufreinigung) lösten sich nun in den meisten Fällen die Edukte auf. Anschließend wurden das Triazolium-Salz **78** (0.2 mmol, 10 mol%) und Kaliumacetat (1 mmol, 0.5 Äquiv.) zu dieser Lösung hinzugefügt. Die so entstandene Suspension wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei darauf geachtet wurde, dass sich keine festen Bestandteile an den Wänden des Gefäßes absetzen konnten (Die Agglomeration der Präzipitate kann dabei zu einem Abfall der Ausbeute von bis zu 30% führen!). Nach dem Ablauf dieser Zeit wurde das Reaktionsgemisch zusammen mit einer kleinen Menge Silicagel eingeeengt und mittels Säulenchromatographie gereinigt.

AAV8 Darstellung der Cyclohexadienone **96**

Die Darstellung des 4-Hydroxy-Cyclohexadienons **269** erfolgte nach einer adaptierten Methode von Felpin^[194b] und wurde folgendermaßen abgeändert. Zunächst wurde PIDA (2.6 mmol, 1.3 Äquiv.) mit Acetonitril/Wasser 1:1 (10 mL) versetzt und das Gemisch auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Suspension wurde nun bei 0 °C eine Lösung des Phenols **250** (2 mmol, 1 Äquiv.) in Acetonitril (5 mL) über einen Zeitraum von ca. 30 min. zugetropft. Nach der vollständigen Zugabe des Phenols **250** wurde die resultierende, rote Lösung (bei R = Alkyl) bzw. grüne-grau Suspension (bei R = Aryl) weitere 30-60 min gerührt, wobei das Reaktionsgemisch sich langsam auf Raumtemperatur erwärmte. Schließlich wurden Ethylacetat (50 mL) und wässrige, gesättigte NaHCO₃-Lösung (20 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger, gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Aufreinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie.

Der so gewonnene Alkohol **269** wurde anschließend verestert. Hierfür wurde der Alkohol **269** (2 mmol, 1 Äquiv.) in Dichlormethan (10 mL) gelöst und mit Triethylamin (4 mmol, 1 Äquiv.) versetzt. Zu dieser Lösung wurde Acryloylchlorid (**251**) (4 mmol, 1 Äquiv.) langsam zugetropft, wobei die Kontrolle der Zugabegeschwindigkeit und eine Wasserbad-Kühlung gewährleisteten, dass die Temperatur 35 °C nicht überstieg. Nach der vollständigen Zugabe wurde die Lösung weitere 30 min gerührt. Schließlich wurde wässrige gesättigte NaCl-Lösung (5 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Aufreinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie (*n*-Hexan:Ethylacetat).

AAV9 Asymmetrische Synthese von α -Methylen- γ -butyrolactonen **97** via Rauhut-Currier-Reaktion

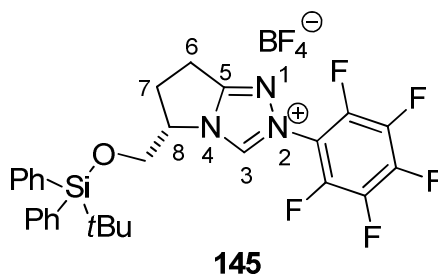


In einem typischen Ansatz wurde das Cyclohexadienon-Derivat **96** (0.25 mmol) in Chloroform (0.5 mL, p.a. Qualität ohne weitere Aufreinigung) gelöst und in einem Thermostat auf 0°C gekühlt. Anschließend wurde der bifunktionelle Phosphin-Katalysator **268c** (0.05 mmol, 20 mol%) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 24-72 h (DC-Kontrolle) bei 0°C gerührt. Nach Ablauf dieser Zeit wurde das Reaktionsgemisch zusammen mit einer kleinen Menge Silicagel eingeeengt und mittels Säulenchromatographie (*n*-Hexan:Ethylacetat) gereinigt.

4.4 Analytischen Daten synthetisierter Verbindungen

4.4.1 Analytische Daten von Triazoliumtetrafluoroboraten

4.4.1.1 (S)-5-(((TBDPSO)methyl)-2-(perfluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c]-[1,2,4]-triazolium-tetrafluoroborat (**145**)



Synthese:	AAV 1.
Aufreinigung:	Umkristallisation (<i>i</i> -PrOH).
DC:	$R_f = 0.05$ (EtOAc).
Ausbeute:	26%, gelb-brauner Feststoff.
Schmelzpunkt:	197°C (<i>i</i> -PrOH).
Drehwert:	$[\alpha]_D^{22} = -15.3$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.94 (s, 9H, *t*Bu), 2.52-2.62 (m, 1H, *H*-7), 3.00-3.10 (m, 1H, *H*-7), 3.22-3.28 (m, 2H, *H*-6), 3.81 (dd, 1H, J = 11.9 Hz, 2.5 Hz, CH₂OSi), 4.26 (dd, 1H, J = 2.5 Hz, 11.9 Hz, CH₂OSi), 5.18-5.24 (m, 1H, *H*-8), 7.32-7.54 (m, 10H, 2 x Ph), 9.96 (s, 1H, *H*-3) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl₃):

δ = 19.1 (C-6), 22.5 (C-7), 26.7 (3C, C(CH₃)₃), 30.0 (C(CH₃)₃), 62.9 (C-8), 64.7 (CH₂OSi), 128.0 (2C, C_{Ar}H), 128.1 (2C, C_{Ar}H), 130.1 (C_{Ar}H), 130.2 (C_{Ar}H), 131.2 (C_{Ar}Si), 132.0 (C_{Ar}Si), 135.2 (2C, C_{Ar}H), 135.3 (2C, C_{Ar}H), 142.8 (C-3), 164.0 (C-5) ppm.

Die ¹³C-Signale der C₆F₅-Gruppe wurden nicht detektiert.

¹⁹F-NMR-Spektrum (376 MHz, CDCl₃):

δ = -158.8 (t, J = 19.4 Hz, 2F, *meta*-F), -152.7 (s, 4F, BF₄⁻), -146.4 (t, J = 21.2 Hz, 1F, *para*-F), -145.0 (d, J = 18.4 Hz, 2F, *ortho*-F) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3071 (w), 2958 (w), 2863 (w), 1602 (m), 1529 (s), 1490 (m), 1427 (m), 1372 (w), 1294 (w), 1219 (w), 1188 (w), 1108 (s), 1059 (s), 1006 (s), 857 (s), 822 (w), 782 (w), 742 (m), 704 (s) cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺):

C₂₈H₂₇F₅N₃OSi⁺ (M-BF₄⁻)

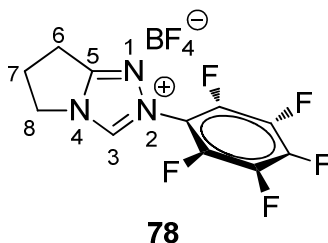
berechnet:

544.1838

gefunden:

544.1844.

4.4.1.2 2-(Perfluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-2-ium-tetrafluoroborat (78)



Synthese:

AAV 1.

Aufreinigung:

Umkristallisation (*i*-PrOH).

Ausbeute:

40%, gelb-brauner Feststoff.

Schmelzpunkt: >235 °C (*i*-PrOH), (Lit.: 248-253 °C).^[212,215]

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-D₆):

δ = 2.72-2.79 (m, 2H, *H*-7), 3.23 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, *H*-6), 4.48 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, *H*-8), 10.52 (s, 1H, *H*-3) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-D₆):

δ = 21.5 (*C*-7), 26.5 (*C*-6), 48.1 (*C*-8), 111.2-111.6 (m, *N*C_{Ar}), 137.6 (br d, 2C, *J* = 253.9 Hz, *ortho*-C_{Ar}F), 142.5 (dd, 2C, *J* = 256.3, 12.7 Hz, *meta*-C_{Ar}F), 142.9 (br d, *J* = 258.4 Hz, *para*-C_{Ar}F), 143.9 (*C*-3), 164.3 (*C*-5) ppm.

¹⁹F-NMR-Spektrum (564 MHz, DMSO-D₆):

δ = -160.3 - -160.2 (m, 2F, *meta*-F), -148.6 (s, 4F, BF₄⁻), -148.5 (t, *J* = 23.2 Hz, 1F, *para*-F), -146.0 (d, *J* = 20.4 Hz, 2F, *ortho*-F) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3145 (w), 1604 (m), 1520 (s), 1456 (w), 1380 (w), 1294 (w), 1215 (w), 1029 (s), 992 (s), 873 (m), 842 (m), 735 (w), 619 (w) cm⁻¹.

Elementaranalyse:

C₁₁H₇BF₉N₃

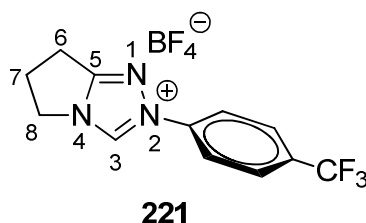
berechnet:

C = 36.40% H = 1.94% N = 11.58%

gefunden:

C = 36.05% H = 1.90% N = 11.56%.

4.4.1.3 2-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]triazolium-tetrafluoroborat (221)



Synthese:

AAV 1.

Aufreinigung:

Umkristallisation (*i*-PrOH).

Ausbeute:

31%; brauner Feststoff.

Schmelzpunkt: >238 °C (*i*-PrOH).

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-D6):

δ = 2.70-2.80 (m, 2H, *H*-7), 3.21 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, *H*-6), 4.42 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, *H*-8), 8.09 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, *H*_{Ar}), 8.12 (t, 2H, *J* = 8.2 Hz, *H*_{Ar}), 10.81 (s, 1H, *H*-3) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-D6):

δ = 21.7 (*C*-7), 27.1 (*C*-6), 47.5 (*C*-8), 121.9 (2C, *ortho*-*C*_{Ar}), 124.0 (q, *J* = 272.0 Hz, CF₃), 127.9-128.0 (m, 2C, *meta*-*C*_{Ar}), 130.7 (q, *J* = 33.2 Hz, *para*-*C*_{Ar}CF₃), 138.9 (NC_{Ar}), 139.7 (*C*-3), 163.8 (*C*-5) ppm.

¹⁹F-NMR-Spektrum (564 MHz, DMSO-D6):

δ = -148.6 (s, 4F, BF₄⁻), -61.3 (s, 3F, CF₃) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

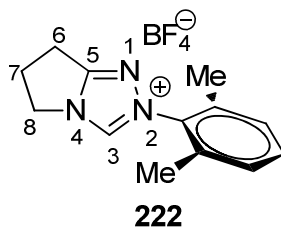
$\tilde{\nu}$ = 3150 (w), 1595 (m), 1523 (m), 1460 (w), 1391 (w), 1321 (m), 1262 (w), 1224 (w), 1175 (m), 1037 (s), 972 (s), 829 (s), 857 (m), 829 (s), 725 (w), 630 (w), 598 (w), 524 (w) cm⁻¹.

HRMS (ESI+): C₁₂H₁₁F₃N₃⁺ (M-BF₄⁻)

berechnet: 254.0900

gefunden: 254.0899.

4.4.1.4 2-(2,6-Dimethylphenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]triazol-2-ium-tetrafluoroborat (222)



Synthese: AAV 1.

Aufreinigung: Umkristallisation (*i*-PrOH).

Ausbeute: 45%, farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 188 °C (*i*-PrOH).

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-D6):

δ = 2.06 (s, 6H, 2 x Me), 2.72-2.79 (m, 2H, *H*-7), 3.19 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz, *H*-6), 4.44 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, *H*-8), 7.33 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz, *meta*-*H*_{Ar}), 7.47 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz, *para*-*H*_{Ar}), 10.26 (s, 1H, *H*-3) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-D6):

δ = 17,4 (2C, 2 x Me), 21.9 (*C*-7), 26.9 (*C*-6), 47.7 (*C*-8), 129.2 (2C, *meta*-*C*_{Ar}), 131.8 (*para*-*C*_{Ar}), 134.8 (2C, *ortho*-*C*_{Ar}), 135.8 (N*C*_{Ar}), 142.0 (*C*-3), 163.7 (*C*-5) ppm.

¹⁹F-NMR-Spektrum (564 MHz, DMSO-D6):

δ = -148.5 (s, 4F, BF₄⁻) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

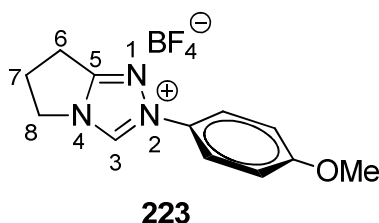
$\tilde{\nu}$ = 3159 (w), 1594 (m), 1452 (w), 1389 (w), 1191 (w), 1040 (s), 972 (s), 793 (m), 739 (w) cm⁻¹.

HRMS (ESI+): C₁₃H₁₆N₃⁺ (M-BF₄⁻)

berechnet: 214.1339

gefunden: 214.1335.

4.4.1.5 2-(4-Methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]triazolium-tetrafluoroborat (223)



Synthese: AAV 1.

Aufreinigung: Umkristallisation (*i*-PrOH).

Ausbeute: 56%, gelb-brauner Feststoff.

Schmelzpunkt: 151 °C (*i*-PrOH), (Lit.: 155-157 °C).^[215]

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-D6):

δ = 2.68-2.77 (m, 2H, *H*-7), 3.17 (t, 2H, J = 7.6 Hz, *H*-6), 3.84 (s, 3H, OMe), 4.37 (t, 2H, J = 7.2 Hz, *H*-8), 7.20 (d, 2H, J = 8.9 Hz, H_{Ar}), 7.78 (d, 2H, J = 8.9 Hz, H_{Ar}), 10.54 (s, 1H, *H*-3) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-D6):

δ = 21.7 (*C*-7), 27.0 (*C*-6), 47.3 (*C*-8), 56.2 (OMe), 115.6 (2C, *meta*- C_{Ar}), 123.0 (2C, *ortho*- C_{Ar}), 129.2 (NC_{Ar}), 138.2 (*C*-3), 160.9 (*para*- C_{Ar} OMe), 163.2 (*C*-5) ppm.

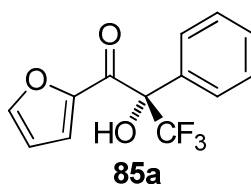
¹⁹F-NMR-Spektrum (564 MHz, DMSO-D6):

δ = -148.5 (s, 4F, BF_4^-) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3149 (w), 2973 (w), 1591 (m), 1517 (m), 1460 (m), 1396 (m), 1265 (m), 1217 (w), 1173 (w), 1038 (s), 975 (s), 909 (w), 828 (s), 725 (m), 628 (m), 550 (w), 523 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI+):	$C_{12}H_{14}N_3O^+$ ($M-BF_4^-$)
berechnet:	216.1131
gefunden:	216.1132.

4.4.2 Analytische Daten von 3,3,3-Trifluoro-2-hydroxypropanonen 85**4.4.2.1 (*S*)-3,3,3-Trifluoro-1-(furan-2-yl)-2-hydroxy-2-phenylpropan-1-on (85a)**

Synthese:	AAV 2.
Aufreinigung:	Säulenchromatographie (<i>n</i> -Pentan:Diethylether = 4:1) Umkristallisation (<i>n</i> -Hexan: <i>i</i> -Propanol = 50:1).
DC:	R_f = 0.51 (<i>n</i> -Pentan:Diethylether 1:1).
Ausbeute:	86% (43% nach Umkristallisation), farblose Kristalle.
ee:	78% (99% nach Umkristallisation).

anal. HPLC:

Säule: Daicel AS; Laufmittel: *n*-Heptan:*i*-Propanol = 9:1, 1.5 mL/min; $t_R = 4.38$ min (Hauptenantiomere), $t_R = 6.66$ min (Nebenenantiomere).

Schmelzpunkt: 106-109 °C (*n*-Hexan/*i*-Propanol).

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -37.7$ ($c = 1.00$, CHCl₃).

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 5.08$ (br s, 1H, OH), 6.42 (ddd, 1H, $J = 3.8$ Hz, 1.7 Hz, 0.7 Hz, H_{Furyl}), 6.98 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz, H_{Furyl}), 7.37-7.43 (m, 3H, H_{Ar}), 7.52-7.57 (m, 3H, H_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl₃):

$\delta = 81.2$ (q, $J = 28.6$ Hz, COH), 112.6 ($C_{Ar}H$), 123.2 (q, $J = 286.0$ Hz, CF₃), 124.0 ($C_{Ar}H$), 126.8 ($C_{Ar}H$), 128.7 (2C, $C_{Ar}H$), 129.4 (2C, $C_{Ar}H$), 134.2 (C_{Ar}), 148.3 ($C_{Ar}H$), 148.5 (C_{Ar}), 181.0 (C=O) ppm.

¹⁹F-NMR-Spektrum (377 MHz, CDCl₃):

$\delta = -72.9$ ppm.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 270 (44, M⁺), 253 (33, M-OH⁻), 175 (10, M⁺-[Furyl-CO]), 105 (29), 95 (100, [Furyl-CO]⁺), 77 (14).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3354$ (m), 2925 (w), 1640 (s), 1556 (m), 1494 (w), 1455 (s), 1390 (s), 1303 (m), 1268 (m), 1232 (w), 1173 (s), 1088 (m), 1072 (m), 1020 (s), 935 (m), 883 (m), 824 (s), 766 (s), 750 (s), 714 (s), 670 (m) cm⁻¹.

Elementaranalyse:

C₁₃H₉F₃O₃

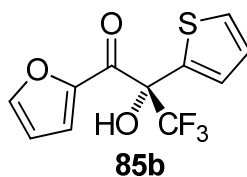
berechnet:

C = 57.79% H = 3.36%

gefunden:

C = 57.85% H = 3.36%.

4.4.2.2 (S)-3,3,3-Trifluoro-1-(furan-2-yl)-2-hydroxy-2-(thiophen-2-yl)propan-1-on (85b)



Synthese: AAV 2.

Aufreinigung: Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 9:1).

DC: $R_f = 0.44$ (*n*-Pentan:Diethylether = 1:1)

Ausbeute: 71%, gelber Feststoff.

ee: 61%.

anal. HPLC:

Säule: Daicel AS; Laufmittel: *n*-Heptan:Ethanol = 9:1, 0.7 mL/min; $t_R = 8.70$ min (Hauptenantiomere), $t_R = 10.32$ min (Nebenantiomere).

Schmelzpunkt: 83 °C (*n*-Pentan/Diethylether).

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -30.2$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 5.43$ (br s, 1H, OH), 6.52 (dd, 1H, $J = 3.8$ Hz, 1.7 Hz, H_{Ar}), 7.04 (dd, 1H, $J = 5.0$ Hz, 3.8 Hz, H_{Ar}), 7.26 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz, H_{Ar}), 7.36-7.42 (m, 2H, H_{Ar}), 7.67 (dd, 1H, $J = 1.6$ Hz, 0.6 Hz, H_{Ar}) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = 79.6$ (q, $J = 30.7$ Hz, COH), 113.0 ($C_{Ar}H$), 122.8 (q, $J = 286.6$ Hz, CF_3), 124.5 ($C_{Ar}H$), 127.1 ($C_{Ar}H$), 127.6 ($C_{Ar}H$), 127.8 ($C_{Ar}H$), 137.3 (C_{Ar}), 148.4 (C_{Ar}), 148.9 ($C_{Ar}H$), 179.6 (C=O) ppm.

^{19}F -NMR-Spektrum (282 MHz, CDCl_3):

$\delta = -74.4$ ppm.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 276 (9, M^+), 259 (3, $M - \text{OH}^-$), 181 (22, $M^+ - [\text{Furyl-CO}]$), 111 (41, $[\text{Thionyl-CO}]^+$), 95 (100, $[\text{Furyl-CO}]^+$).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3324 (m), 3122 (w), 1744 (w), 1640 (s), 1552 (m), 1453 (s), 1390 (s), 1293 (s), 1269 (s), 1138 (s), 1089 (m), 1074 (m), 1021 (s), 1049 (w), 923 (m), 883 (m), 803 (s), 776 (s), 735 (s), 709 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

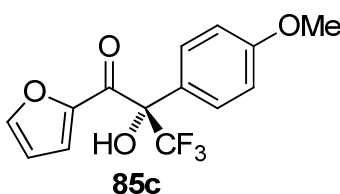
$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$

berechnet:

C = 47.83% H = 2.55%

gefunden:

C = 47.89% H = 2.50%.

4.4.2.3 (S)-3,3,3-Trifluoro-1-(furan-2-yl)-2-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)propan-1-on (85c)

Synthese:

AAV 2.

Aufreinigung:

Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 4:1).

DC:

R_f = 0.50 (*n*-Pentan:Diethylether = 1:1).

Ausbeute:

69%, farbloser Feststoff.

ee:

82%.

anal. HPLC:

Säule: Daicel AS; Laufmittel: *n*-Heptan:*i*-Propanol = 9:1, 1.5 mL/min; t_R = 6.18 min (Hauptenantomer), t_R = 9.88 min (Nebenantomer).

Schmelzpunkt:

103 °C (*n*-Pentan:Diethylether).

Drehwert:

$[\alpha]_D^{22} = -6.2$ (c = 1.00, CHCl_3).

 ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3):

δ = 3.80 (s, 3H, OMe), 5.05 (br s, 1H, OH), 6.42 (dd, 1H, J = 1.6 Hz, 3.7 Hz, H_{Ar}), 6.87-6.93 (m, 2H, H_{Ar}), 6.98 (d, 1H, J = 3.7 Hz, H_{Ar}), 7.46 (d, 2H, J = 8.5 Hz, H_{Ar}), 7.57 (d, 1H, J = 1.0 Hz, H_{Ar}) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl_3):

δ = 55.2 (OMe), 81.0 (q, J = 28.8 Hz, COH), 112.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 114.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 123.4 (q, J = 286.4 Hz, CF_3), 124.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 126.2 (C_{Ar}), 128.3 (2C, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 148.3 (2C, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 148.7 (C_{Ar}), 160.2 (C_{Ar}), 181.4 (C=O) ppm.

 ^{19}F -NMR-Spektrum (282 MHz, CDCl_3):

δ = -73.2 ppm.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 300 (7, M^+), 283 (3, $\text{M}-\text{OH}^-$), 205 (100, $\text{M}^+ - [\text{Furyl}-\text{CO}]$), 135 (68), 108 (11), 95 (31, $[\text{Furyl}-\text{CO}]^+$), 77 (9).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3360 (m), 1642 (s), 1610 (m), 1555 (m), 1511 (m), 1456 (m), 1390 (m), 1303 (m), 1256 (s), 1164 (s), 1089 (m), 1019 (s), 932 (m), 884 (m), 811 (s), 773 (m), 753 (m), 696 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

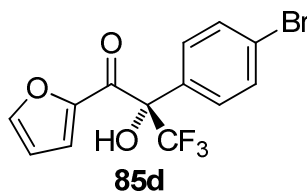
$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_4$

berechnet:

C = 56.01% H = 3.69%

gefunden:

C = 55.96% H = 3.64%.

4.4.2.4 (S)-2-(4-Bromophenyl)-3,3,3-trifluoro-1-(furan-2-yl)-2-hydroxypropan-1-on (85d)

Synthese:

AAV 2.

Aufreinigung:

Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 4:1)

Umkristallisation (*n*-Hexan:*i*-Propanol = 50:1).

DC:

R_f = 0.50 (*n*-Pentan:Diethylether = 1:1).

Ausbeute:

89% (49% nach Umkristallisation), farblose Kristalle.

ee:

73% (99% nach Umkristallisation).

anal. HPLC:

Säule: Daicel AS; Laufmittel: *n*-Heptan:Ethanol = 9:1, 0.7 mL/min; $t_R = 7.79$ min (Nebenenantiomer), $t_R = 8.90$ min (Hauptenantiomer).

Schmelzpunkt: 133-136 °C (*n*-Hexan:*i*-Propanol).

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -51.1$ ($c = 1.00$, CHCl₃).

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 5.05$ (br s, 1H, OH), 6.47 (dd, 1H, $J = 1.7$ Hz, 3.7 Hz, H_{Ar}), 7.09 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz, H_{Ar}), 7.44 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H_{Ar}), 7.55 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H_{Ar}), 7.59 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz, H_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 81.0$ (q, $J = 29.2$ Hz, COH), 112.8 ($C_{Ar}H$), 123.1 (q, $J = 286.6$ Hz, CF₃), 124.0 (C_{Ar}), 124.1 ($C_{Ar}H$), 128.7 (2C, $C_{Ar}H$), 132.0 (2C, $C_{Ar}H$), 133.3 (C_{Ar}), 148.5 (C_{Ar}), 148.6 ($C_{Ar}H$), 180.5 (C=O) ppm.

¹⁹F-NMR-Spektrum (282 MHz, CDCl₃):

$\delta = -73.1$ ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 249 (14, M+H⁺), 331 (18, M–OH⁺), 280 (17, M–CF₃), 252 (100, M⁺–[Furyl-CO]), 95 (34, [Furyl-CO]⁺).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3339$ (m), 2110 (w), 1654 (s), 1556 (w), 1489 (m), 1458 (s), 1394 (m), 1361 (m), 1280 (s), 1256 (m), 1175 (s), 1129 (m), 1075 (m), 1015 (s), 932 (m), 885 (w), 834 (m), 799 (s), 770 (s), 726 (m), 683 (s) cm^{–1}.

Elementaranalyse:

C₁₃H₈BrF₃O₃

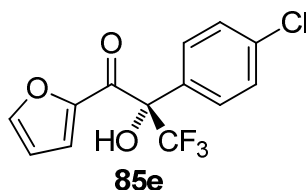
berechnet:

C = 44.73% H = 2.31%

gefunden:

C = 45.12% H = 2.35%.

4.4.2.5 (S)-2-(4-Chlorophenyl)-3,3,3-trifluoro-1-(furan-2-yl)-2-hydroxypropan-1-on (85e)



Synthese: AAV 2.

Aufreinigung: Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 4:1).
Umkristallisation (*n*-Hexan:*i*-Propanol = 50:1).

DC: $R_f = 0.50$ (*n*-Pentan:Diethylether = 1:1).

Ausbeute: 90% (46% nach Umkristallisation), farblose Kristalle.

ee: 73% (81% nach Umkristallisation).

anal. HPLC:

Säule: Daicel OJ; Laufmittel: *n*-Heptan:Ethanol = 9:1, 1.0 mL/min; $t_R = 9.74$ min (Hauptenantiomere), $t_R = 14.97$ min (Nebenantiomere).

Schmelzpunkt: 109-111 °C (*n*-Hexan:*i*-Propanol).

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -42.5$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 5.03$ (br s, 1H, OH), 6.47 (dd, 1H, $J = 1.4$ Hz, 3.7 Hz, H_{Ar}), 7.08 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz, H_{Ar}), 7.38 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H_{Ar}), 7.50 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 7.57-7.61 (m, 1H, H_{Ar}) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = 80.9$ (q, $J = 29.2$ Hz, COH), 112.8 ($C_{Ar}H$), 123.1 (q, $J = 286.6$ Hz, CF_3), 124.1 ($C_{Ar}H$), 128.5 (2C, $C_{Ar}H$), 129.0 (2C, $C_{Ar}H$), 132.8 (C_{Ar}), 135.7 (C_{Ar}), 148.5 (C_{Ar}), 148.6 ($C_{Ar}H$), 180.6 (C=O) ppm.

^{19}F -NMR-Spektrum (282 MHz, CDCl_3):

$\delta = -73.0$ ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 305 (100, $\text{M}+\text{H}^+$), 287 (4, $\text{M}-\text{OH}^-$), 191 (1,), 95 (2, $[\text{Furyl-CO}]^+$).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3337 (m), 1740 (w), 1653 (s), 1558 (w), 1493 (m), 1459 (s), 1396 (m), 1363 (m), 1282 (s), 1257(s), 1232 (w), 1202 (m), 1177 (s), 1128 (s), 1109 (m), 1091 (s), 1076 (m), 1017 (s), 937 (m), 926 (m), 886 (w), 835 (m), 801 (s), 771 (s), 758 (m), 738 (m), 688 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{O}_3$

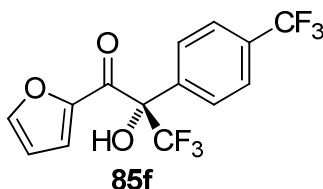
berechnet:

C = 51.25% H = 2.65%

gefunden:

C = 51.19% H = 2.63%.

4.4.2.6 (S)-3,3,3-Trifluoro-1-(furan-2-yl)-2-hydroxy-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-on (85f)



Synthese:

AAV 2.

Aufreinigung:

Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 4:1).

Umkristallisation (*n*-Hexan:*i*-Propanol = 50:1).

DC:

R_f = 0.38 (*n*-Pentan:Diethylether = 1:1).

Ausbeute:

96% (41 nach Umkristallisation), farblose Kristalle.

ee:

52% (96% nach Umkristallisation).

anal. HPLC:

Säule: Daicel AS; Laufmittel: *n*-Heptan:Ethanol = 9:1, 1.3 mL/min; t_R = 3.79 min (Nebenantiomere), t_R = 5.34 min (Hauptenantiomere).

Schmelzpunkt:

112-113 °C (*n*-Hexan:*i*-Propanol).

Drehwert:

$[\alpha]_D^{22} = -65.2$ (c = 1.00, CHCl_3).

^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3):

δ = 5.11 (br s, 1H, OH), 6.49 (dd, 1H, J = 1.6 Hz, 3.7 Hz, H_{Ar}), 7.14 (d, 1H, J = 3.7 Hz, H_{Ar}), 7.58-7.60 (m, 1H, H_{Ar}), 7.67 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H_{Ar}), 7.72 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H_{Ar}) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl_3):

δ = 81.0 (q, J = 28.8 Hz, COH), 112.9 ($C_{\text{Ar}}\text{H}$), 123.1 (q, J = 286.7 Hz, CF_3), 123.6 (q, J = 272.5 Hz, CF_3), 124.2 ($C_{\text{Ar}}\text{H}$), 125.7 (2C, $C_{\text{Ar}}\text{H}$), 127.6 (2C, $C_{\text{Ar}}\text{H}$), 131.6 (q, J = 32.8 Hz, $C_{\text{Ar}}\text{CF}_3$), 138.1 (C_{Ar}), 148.6 (C_{Ar}), 148.8 ($C_{\text{Ar}}\text{H}$), 180.2 (C=O) ppm.

 ^{19}F -NMR-Spektrum (282 MHz, CDCl_3):

δ = -63.0, -73.0 ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 339 (20, $\text{M}+\text{H}^+$), 321 (32, $\text{M}-\text{OH}^-$), 293 (19), 173 (11), 145 (9, $[\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3]^+$), 95 (100, $[\text{Furyl-CO}]^+$).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3377 (m), 1647 (s), 1552 (m), 1453 (m), 1420 (m), 1393 (m), 1321 (s), 1300 (m), 1265 (m), 1169 (s), 1125 (s), 1103 (s), 1067 (s), 1019 (s), 965 (w), 934 (m), 884 (m), 852 (m), 816 (s), 769 (s), 736 (w), 710 (s), 681 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

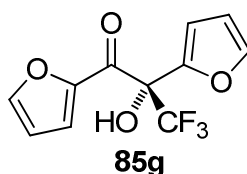
$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_6\text{O}_3$

berechnet:

C = 49.72% H = 2.38%

gefunden:

C = 49.84% H = 2.31%.

4.4.2.7 (S)-3,3,3-Trifluoro-1,2-di(furan-2-yl)-2-hydroxypropan-1-on (85g)

Synthese:

AAV 2.

Aufreinigung:

Säulenchromatographie (n -Pentan:Diethylether = 4:1).

DC:

R_f = 0.65 (n -Pentan:Diethylether = 1:1).

Ausbeute:

86%, gelblicher Feststoff.

ee:

39%.

anal. HPLC:

Säule: Daicel AD; Laufmittel: *n*-Heptan:Ethanol = 4:1, 1.0 mL/min; $t_R = 7.70$ min (Hauptenantiomere), $t_R = 8.96$ min (Nebenantiomere).

Schmelzpunkt:

54-58 °C (*n*-Pentan:Diethylether).

Drehwert:

$[\alpha]_D^{22} = +4.2$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

 ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 5.36$ (br s, 1H, OH), 6.48 (dd, 1H, $J = 1.8$ Hz, 3.3 Hz, H_{Ar}), 6.52 (dd, 1H, $J = 1.6$ Hz, 3.7 Hz, H_{Ar}), 6.74 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz, H_{Ar}), 6.98 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz, H_{Ar}), 7.43 (d, 1H, $J = 1.0$ Hz, H_{Ar}), 7.69 (d, 1H, $J = 0.8$ Hz, H_{Ar}) ppm.

 ^{13}C -NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl_3):

$\delta = 80.9$ (q, $J = 30.6$ Hz, COH), 110.9 ($C_{Ar}H$), 111.1 ($C_{Ar}H$), 113.0 ($C_{Ar}H$), 122.3 (q, $J = 285.7$ Hz, CF_3), 124.3 ($C_{Ar}H$), 143.8 ($C_{Ar}H$), 146.5 (C_{Ar}), 148.4 (C_{Ar}), 149.2 ($C_{Ar}H$), 178.0 (C=O) ppm.

 ^{19}F -NMR-Spektrum (377 MHz, CDCl_3):

$\delta = -74.2$ ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 261 (6, $\text{M}+\text{H}^+$), 243 (100, $\text{M}-\text{OH}^-$), 215 (19), 165 (13, $\text{M}^+ - [\text{Furyl-CO}]$), 149 (19), 109 (13), 95 (42, $[\text{Furyl-CO}]^+$), 81 (21).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3411$ (s), 3145 (m), 2920 (m), 2852 (m), 1672 (s), 1560 (m), 1495 (m), 1459 (s), 1387 (s), 1277 (s), 1186 (s), 1112 (m), 1087 (m), 1032 (s), 971 (m), 938 (m), 889 (s), 849 (m), 809 (m), 753 (s), 693 (m), 590 (m), 530 (w), 482 (w) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{BF}_9\text{N}_3$

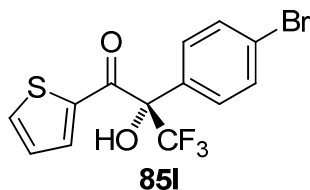
berechnet:

C = 50.78% H = 2.71%

gefunden:

C = 51.13% H = 3.10%.

4.4.2.8 (S)-2-(4-Bromophenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-1-(thiophen-2-yl)propan-1-on (85I)



Synthese: AAV 2.

Aufreinigung: Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 4:1).

DC: $R_f = 0.27$ (*n*-Pentan:Diethylether = 4:1).

Ausbeute: 93%, gelb-brauner Feststoff.

ee: 65%.

anal. HPLC:

Säule: Daicel AS; Laufmittel: *n*-Heptan:Ethanol = 9:1, 1.0 mL/min; $t_R = 5.88$ min (Nebenenantiomer), $t_R = 7.68$ min (Hauptenantiomer).

Schmelzpunkt: 86-91 °C (*n*-Pentan:Diethylether).

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -43.6$ ($c = 1.17$, CHCl_3).

^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 4.94$ (br s, 1H, OH), 6.99 (dd, 1H, $J = 4.0$ Hz, 4.9 Hz, H_{Ar}), 7.44 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H_{Ar}), 7.49 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz, H_{Ar}), 7.55 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 7.67 (dd, 1H, $J = 1.1$ Hz, 4.9 Hz, H_{Ar}) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl_3):

$\delta = 81.5$ (q, $J = 28.3$ Hz, COH), 123.0 (q, $J = 286.3$ Hz, CF_3), 124.1 (C_{Ar}), 128.4 ($C_{Ar}\text{H}$), 128.6 (2C, $C_{Ar}\text{H}$), 132.0 (2C, $C_{Ar}\text{H}$), 133.1 (C_{Ar}), 136.6 ($C_{Ar}\text{H}$), 137.0 ($C_{Ar}\text{H}$), 138.1 (C_{Ar}), 185.5 (C=O) ppm.

^{19}F -NMR-Spektrum (377 MHz, CDCl_3):

$\delta = -73.4$ ppm.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 366 (1, M^+), 347 (3, $M-OH^-$), 268 (6, $M-OH-Br$), 183 (7, $[C_6H_4Br-CO]^+$), 111 (100, $[Thionyl-CO]^+$).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3068 (w), 2815 (w), 1702 (s), 1626 (w), 1602 (w), 1554 (w), 1516 (m), 1457 (w), 1414 (w), 1328 (w), 1275 (s), 1192 (s), 1164 (s), 1068 (s), 1003 (w), 943 (m), 921 (w), 861 (m), 835 (m), 795 (w), 766 (m), 732 (m), 701 (s), 666 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

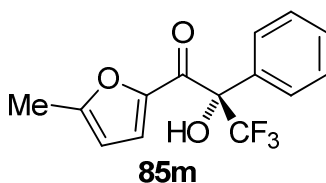
$C_{13}H_8BrF_3O_2S$

berechnet:

C = 42.76% H = 2.21%

gefunden:

C = 42.83% H = 2.14%.

4.4.2.9 (S)-3,3,3-Trifluoro-2-hydroxy-1-(5-methylfuran-2-yl)-2-phenylpropan-1-on (85m)**Synthese:**

AAV 2.

Aufreinigung:

Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 4:1).

Umkristallisation (*n*-Hexan:*i*-Propanol = 50:1)

DC:

R_f = 0.53 (*n*-Pentan:Diethylether = 1:1).

Ausbeute:

94% (62% nach Umkristallisation), farblose Kristalle.

ee:

84% (99% nach Umkristallisation).

anal. HPLC:

Säule: Daicel AS; Laufmittel: *n*-Heptan:*i*-Propanol = 9:1, 1.3 mL/min; t_R = 4.36 min (Nebenantiomere), t_R = 6.83 min (Hauptenantiomere).

Schmelzpunkt:

107 °C (*n*-Hexan: *i*-Propanol).

Drehwert:

$[\alpha]_D^{22} = +31.4$ ($c = 1.00$, $CHCl_3$).

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 2.33 (s, 3H, Me), 5.27 (br s, 1H, OH), 6.05 (dd, 1H, J = 3.7 Hz, 0.8 Hz, H_{Ar}), 6.82 (d, 1H, J = 3.6 Hz, H_{Ar}), 7.35-7.42 (m, 3H, H_{Ar}), 7.50-7.55 (m, 2H, H_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ = 14.0 (Me), 80.9 (q, J = 28.9 Hz, COH), 109.9 ($C_{Ar}H$), 123.4 (q, J = 286.6 Hz, CF₃), 126.6 ($C_{Ar}H$), 127.0 ($C_{Ar}H$), 128.7 (2C, $C_{Ar}H$), 129.3 (2C, $C_{Ar}H$), 135.0 (C_{Ar}), 147.3 (C_{Ar}), 160.6 (C_{Ar}), 180.1 (C=O) ppm.

¹⁹F-NMR-Spektrum (282 MHz, CDCl₃):

δ = -72.5 ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 285 (46, M+H⁺), 267 (99, M-OH⁻), 239 (79), 109 (100, [5-Me-Furyl-CO]⁺).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3348 (m), 2327 (w), 2118 (w), 1651 (s), 1500 (s), 1452 (w), 1402 (w), 1310 (m), 1268 (m), 1166 (s), 1095 (w), 1070 (m), 1028 (s), 992 (m), 971 (m), 940 (m), 882 (w), 818 (s), 770 (w), 745 (m), 713 (s), 674 (w), 656 (w) cm⁻¹.

Elementaranalyse:

C₁₄H₁₁F₃O₃

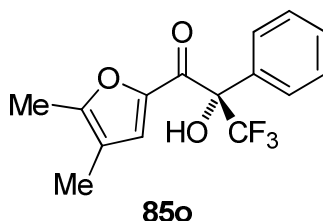
berechnet:

C = 59.16% H = 3.90%

gefunden:

C = 59.15% H = 3.73%.

4.4.2.10 (S)-1-(4,5-Dimethylfuran-2-yl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-phenylpropan-1-on (85o)

**Synthese:**

AAV 2.

Aufreinigung:

Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 4:1).

DC:

R_f = 0.59 (*n*-Pentan:Diethylether = 1:1).

Ausbeute: 90%, farbloser Feststoff.

ee: 85%.

anal. HPLC:

Säule: Daicel AS; Laufmittel: *n*-Heptan:*i*-Propanol = 9:1, 1.0 mL/min; t_R = 5.40 min (Nebenenantiomer), t_R = 10.75 min (Hauptenantiomer).

Schmelzpunkt: 151 °C (*n*-Pentan:Diethylether).

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = +20.1$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.86$, (s, 3H, Me), 2.24 (s, 3H, Me), 5.32 (br s, 1H, OH), 6.69 (s, 1H, H_{Ar}), 7.37-7.42 (m, 3H, H_{Ar}), 7.50-7.55 (m, 2H, H_{Ar}) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl_3):

$\delta = 9.6$ (Me), 12.2 (Me), 80.8 (q, $J = 28.7$ Hz, COH), 118.8 (C_{Ar}), 123.3 (q, $J = 286.2$ Hz, CF_3), 127.0 (2C, $C_{Ar}\text{H}$), 128.1 ($C_{Ar}\text{H}$), 128.6 ($C_{Ar}\text{H}$), 129.2 (2C, $C_{Ar}\text{H}$), 135.1 (C_{Ar}), 145.9 (C_{Ar}), 157.0 (C_{Ar}), 179.5 (C=O) ppm.

^{19}F -NMR-Spektrum (377 MHz, CDCl_3):

$\delta = -72.4$ ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 299 (100, $\text{M}+\text{H}^+$), 281 (34, $\text{M}-\text{OH}^-$), 253 (86), 235 (11), 151 (12), 123 (85, $[\text{4,5-Me}_2\text{-Furyl-CO}]^+$).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3326$ (m), 1637 (s), 1602 (m), 1505 (s), 1453 (m), 1375 (w), 1326 (m), 1289 (w), 1262 (m), 1165 (s), 1132 (s), 1070 (m), 1030 (w), 987 (m), 954 (m), 934 (m), 855 (m), 833 (s), 767 (m), 706 (s), 671 (m) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_3$

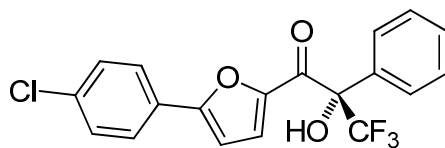
berechnet:

C = 60.40% H = 4.39%

gefunden:

C = 60.42% H = 4.51%.

4.4.2.11 (S)-1-(5-(4-Chlorophenyl)furan-2-yl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-phenylpropan-1-on (85p)



85p

- Synthese:** AAV 2.
- Aufreinigung:** Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 4:1).
Umkristallisation (*n*-Hexane:*i*-Propanol 50:1, überschichtet mit *n*-Pentan).
- DC:** $R_f = 0.58$ (*n*-Pentan:Diethylether = 1:1).
- Ausbeute:** 75%, (50% aus der Mutterlauge der Umkristallisation), gelbes Öl.
- ee:** 62%, (94% aus der Mutterlauge der Umkristallisation).
- anal. HPLC:**
Säule: Daicel AS; Laufmittel: *n*-Heptan:*i*-Propanol = 9:1, 1.3 mL/min; $t_R = 5.47$ min (Nebenantionomer), $t_R = 7.88$ min (Hauptenantionomer).
- Schmelzpunkt:** 127-128 °C (*n*-Pentan:*n*-Hexan:*i*-Propanol).
- Drehwert:** $[\alpha]_D^{22} = -78.2$ ($c = 1.05$, CHCl₃).
- ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):**
 $\delta = 5.24$ (br s, 1H, OH), 6.64 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz, H_{Ar}), 7.11 (d, 1H, $J = 3.8$ Hz, H_{Ar}), 7.32-7.44 (m, 5H, H_{Ar}), 7.51-7.61 (m, 4H, H_{Ar}) ppm.
- ¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):**
 $\delta = 81.2$ (q, $J = 29.0$ Hz, COH), 108.2 ($C_{Ar}H$), 123.4 (q, $J = 287.0$ Hz, CF₃), 126.3 ($C_{Ar}H$), 126.5 (2C, $C_{Ar}H$), 127.0 (C_{Ar}), 127.1 (2C, $C_{Ar}H$), 128.8 (2C, $C_{Ar}H$), 129.3 (2C, $C_{Ar}H$), 129.4 ($C_{Ar}H$), 134.5 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 147.9 (C_{Ar}), 158.7 (C_{Ar}), 180.4 (C=O) ppm.
- ¹⁹F-NMR-Spektrum (282 MHz, CDCl₃):**
 $\delta = -72.3$ ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 381 (26, $M+H^+$), 363 (13, $M-OH^-$), 335 (38), 205 (100, $[5-(4-Cl-C_6H_4)-Furyl-CO]^+$), 149 (40), 105 (21), 77 (11).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3280 (m), 1645 (s), 1603 (m), 1558 (w), 1516 (m), 1465 (s), 1411 (w), 1367 (w), 1311 (s), 1277 (s), 1157 (s), 1097 (m), 1068 (w), 1031 (s), 959 (m), 943 (m), 922 (m), 823 (s), 795 (m), 770 (w), 746 (w), 714 (s), 673 (m) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

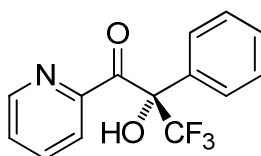
$C_{19}H_{12}ClF_3O_3$

berechnet:

C = 59.94% H = 3.18%

gefunden:

C = 59.91% H = 3.05%.

4.4.2.12 (S)-3,3,3-Trifluoro-2-hydroxy-2-phenyl-1-(pyridin-2-yl)propan-1-one (85q)**85q**

Synthese:

AAV 2.

Aufreinigung:

Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 4:1).

DC:

R_f = 0.36 (*n*-Pentan:Diethylether = 4:1).

Ausbeute:

73%, farbloser Feststoff.

ee:

62%.

anal. HPLC:

Säule: Daicel IA; Laufmittel: *n*-Heptan:Ethanol = 9:1, 1.0 mL/min; t_R = 7.34 min (Nebenantionomer), t_R = 9.01 min (Hauptenantionomer).

Schmelzpunkt:

69-72 °C (*n*-Pentan:Diethylether).

Drehwert:

$[\alpha]_D^{22} = -136.1$ (c = 1.00, $CHCl_3$).

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.30-7.40 (m, 3H, H_{Ar}), 7.46 (ddd, 1H, J = 7.7 Hz, 4.9 Hz, 1.2 Hz, H_{Ar}), 7.68 (d, 2H, J = 7.3 Hz, H_{Ar}), 7.90 (dt, 1H, J = 7.8 Hz, 1.7 Hz, H_{Ar}), 8.16 (dt, 1H, J = 7.9 Hz, 1.1 Hz, H_{Ar}), 8.41 (ddd, 1H, J = 4.8 Hz, 1.6 Hz, 0.8 Hz, H_{Ar}), 8.76 (br s, 1H, OH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl₃):

δ = 84.1 (q, J = 27.5 Hz, COH), 123.0 (q, J = 284.7 Hz, CF₃), 124.6 (C_{Ar} H), 126.4 (C_{Ar} H), 127.9 (C_{Ar} H), 128.4 (2C, C_{Ar} H), 129.1 (2C, C_{Ar} H), 134.3 (C_{Ar}), 138.4 (C_{Ar} H), 147.0 (C_{Ar} H), 151.7 (C_{Ar}), 189.0 (C=O) ppm.

¹⁹F-NMR-Spektrum (377 MHz, CDCl₃):

δ = -76.4 ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 282 (100, $M+H^+$), 264 (62, $M-OH^+$), 242 (14), 175 (10, $M^+-[Pyridyl-CO]$), 107 (11, $[Pyridyl-CO]+H^+$), 83 (37).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3125 (w), 3064 (w), 2923 (w), 2858 (w), 1718 (s), 1586 (m), 1488 (m), 1467 (m), 1448 (m), 1251 (s), 1184 (s), 1157 (s), 1126 (s), 1094 (m), 1066 (s), 1043 (w), 1004 (m), 944 (m), 925 (m), 850 (s), 803 (m), 764 (m), 753 (m), 731 (m), 703 (s), 674 (s) cm⁻¹.

Elementaranalyse:

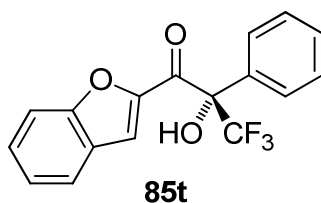
C₁₄H₁₀F₃NO₂

berechnet:

C = 59.79% H = 3.58% N = 4.98%

gefunden:

C = 59.93% H = 3.52% N = 4.98%.

4.4.2.13 (S)-1-(Benzofuran-2-yl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-phenylpropan-1-on (85t)

Synthese:

AAV 2.

Aufreinigung:

Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 4:1).

DC:

R_f = 0.68 (*n*-Pentan:Diethylether = 1:1).

Ausbeute: 85%, farbloser Feststoff.

ee: 67%.

anal. HPLC:

Säule: Daicel AS; Laufmittel: *n*-Heptan:*i*-Propanol = 9:1, 1.3 mL/min; t_R = 4.68 min (Nebenenantiomer), t_R = 10.64 min (Hauptenantiomer).

Schmelzpunkt: 130-134 °C (*n*-Pentan:Diethylether).

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -67.3$ ($c = 1.00$, CHCl₃).

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 4.96 (br s, 1H, OH), 7.20-7.31 (m, 2H, H_{Ar}), 7.40-7.65 (m, 8H, H_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ = 81.7 (q, $J = 28.8$ Hz, COH), 112.5 ($C_{Ar}H$), 119.7 ($C_{Ar}H$), 123.2 (q, $J = 286.7$ Hz, CF₃), 123.8 ($C_{Ar}H$), 124.3 ($C_{Ar}H$), 126.4 (C_{Ar}), 126.9 ($C_{Ar}H$), 128.9 (2C, $C_{Ar}H$), 129.6 (2C, $C_{Ar}H$), 129.7 ($C_{Ar}H$), 134.0 (C_{Ar}), 148.4 (C_{Ar}), 155.8 (C_{Ar}), 183.2 (C=O) ppm.

¹⁹F-NMR-Spektrum (282 MHz, CDCl₃):

δ = -73.1 ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 321 (51, $M+H^+$), 303 (100, $M-OH^-$), 275 (47), 175 (12, $M^+ - [Benzofuryl-CO]$), 145 (93, $[Benzofuryl-CO]^+$), 105 (18), 89 (24).

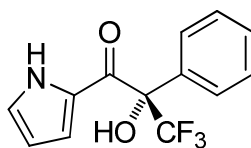
IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3358 (m), 1664 (s), 1612 (w), 1546 (m), 1494 (w), 1447 (w), 1377 (w), 1344 (w), 1286 (s), 1262 (s), 1169 (s), 1062 (w), 1032 (w), 1001 (w), 939 (s), 843 (s), 749 (s), 707 (s), 671 (w) cm⁻¹.

Elementaranalyse: C₁₇H₁₁F₃O₃

berechnet: C = 63.75% H = 3.46%

gefunden: C = 63.70% H = 3.33%.

4.4.2.14 (S)-3,3,3-Trifluoro-2-hydroxy-2-phenyl-1-(1H-pyrrol-2-yl)propan-1-on (85u)**85u**

- Synthese:** AAV 2.
- Aufreinigung:** Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 4:1).
Umkristallisation (*n*-Hexane:*i*-Propanol 50:1, überschichtet mit *n*-Pentan).
- DC:** $R_f = 0.37$ (*n*-Pentan:Diethylether = 1:1).
- Ausbeute:** 85%, (41% aus der Mutterlauge der Umkristallisation), gelbes Öl.
- ee:** 45% (93% aus der Mutterlauge der Umkristallisation).
- anal. HPLC:**
Säule: Daicel AS; Laufmittel: *n*-Heptan:*i*-Propanol = 9:1, 1.3 mL/min; $t_R = 6.73$ min (Nebenenantiomer), $t_R = 9.99$ min (Hauptenantiomer).
- Schmelzpunkt:** 108-109 °C (*n*-Pentan:*n*-Hexan:*i*-Propanol).
- Drehwert:** $[\alpha]_D^{22} = +16.3$ ($c = 1.00$, CHCl_3).
- ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3):**
 $\delta = 5.32$ (br s, 1H, OH), 6.14 (td, 1H, $J = 4.1$ Hz, 2.5 Hz, H_{Ar}), 6.54 (br s, 1H, H_{Ar}), 7.03 (ddd, 1H, $J = 3.1$ Hz, 2.5 Hz, 1.3 Hz, H_{Ar}), 7.35-7.41 (m, 3H, H_{Ar}), 7.51-7.57 (m, 2H, H_{Ar}), 9.67 (br s, 1H, NH) ppm.
- ^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl_3):**
 $\delta = 80.8$ (q, $J = 28.4$ Hz, COH), 112.0 (C_{Ar}H), 122.2 (C_{Ar}H), 123.5 (q, $J = 286.6$ Hz, CF_3), 126.9 (C_{Ar}H), 127.0 (C_{Ar}H), 127.1 (C_{Ar}), 128.7 (2C, C_{Ar}H), 129.3 (2C, C_{Ar}H), 135.5 (C_{Ar}), 182.4 (C=O) ppm.
- ^{19}F -NMR-Spektrum (282 MHz, CDCl_3):**
 $\delta = -72.6$ ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 270 ($M+H^+$, 98%), 252 (60, $M-OH^-$), 224 (100), 175 (12, $M^+-[Pyrryl-CO]$), 94 (70, $[Pyrryl-CO]^+$).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3346 (s), 1623 (s), 1542 (w), 1497 (w), 1453 (w), 1425 (m), 1375 (s), 1272 (m), 1214 (w), 1162 (s), 1130 (s), 1110 (m), 1091 (m), 1058 (m), 1046 (s), 1025 (m), 1003 (w), 943 (s), 912 (w), 883 (m), 853 (m), 820 (m), 758 (s), 712 (s), 691 (s), 669 (m), 658 (m) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

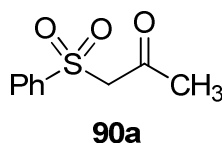
$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_2$

berechnet:

C = 58.00% H = 3.74% N = 5.20

gefunden:

C = 57.93% H = 3.86% N = 5.17.

4.4.3 Analytische Daten von Phenylsulfonylketonen 90**4.4.3.1 1-(Phenylsulfonyl)propan-2-on (90a)**

Synthese:

AAV 3; (aus 2-Chloroaceton).

Aufreinigung:

Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 1:2).

DC:

R_f = 0.30 (*n*-Pentan:Diethylether = 1:2).

Ausbeute:

85%, farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt:

56-57 °C (*n*-Pentan:*n*-Diethylether 1:2).

 ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3):

δ = 2.40 (s, 3H, Me), 4.18 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$), 7.59 (t, 2H, J = 7.3 Hz, H_{Ar}), 7.70 (t, 1H, J = 7.7 Hz, H_{Ar}), 7.90 (d, 2H, J = 7.6 Hz, H_{Ar}) ppm.

 ^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl_3):

δ = 31.5 (Me), 67.6 ($-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$), 128.1 (2C, $C_{Ar}H$), 129.3 (2C, $C_{Ar}H$), 134.3 ($C_{Ar}H$), 138.5 (C_{Ar}), 195.9 (C=O) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 199 (100, $M+H^+$).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 2970 (m), 2924 (m), 1720 (s), 1584 (w), 1478 (w), 1446 (w), 1421 (w), 1363 (s), 1301 (s), 1147 (s), 1083 (s), 1021 (w), 997 (w), 996 (w), 935 (w), 837 (m), 789 (w), 745 (m), 718 (s), 689 (s), 625 (s), 526 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

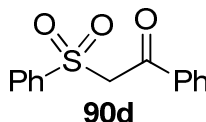
$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$

berechnet:

C = 54.53% H = 5.08%

gefunden:

C = 54.66% H = 5.12%.

4.4.3.2 1-Phenyl-2-(phenylsulfonyl)ethanon (90d)

Synthese:

AAV 3; (aus 2-Chloroacetophenon).

Aufreinigung:

Umkristallisation (Chloroform; mit *n*-Pentan überschichtet).

Ausbeute:

68%, farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt:

92-93 °C (Chloroform:*n*-Pentan).

 ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3):

δ = 4.77 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$), 7.40-7.75 (m, 6H, H_{Ar}), 7.85-8.00 (m, 4H, H_{Ar}) ppm.

 ^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl_3):

δ = 63.3 ($-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$), 128.8 (2C, $C_{Ar}H$), 128.8 (2C, $C_{Ar}H$), 129.2 (2C, $C_{Ar}H$), 129.3 (2C, $C_{Ar}H$), 134.2 ($C_{Ar}H$), 134.3 ($C_{Ar}H$), 135.6 (C_{Ar}), 138.6 (C_{Ar}), 188.0 (C=O) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 261 (100, $M+H^+$), 196 (12), 183 (12, $M^+-\text{Ph}$), 121 (53), 105 (14).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3066 (w), 2998 (w), 2940 (w), 1670 (s), 1589 (m), 1447 (m), 1406 (m), 1307 (s), 1278 (s), 1228 (s), 1151 (s), 1083 (s), 998 (s), 901 (w), 823 (m), 743 (s), 680 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

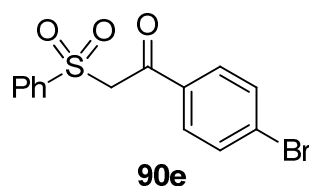
$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$

berechnet:

C = 64.60% H = 4.65%

gefunden:

C = 64.38% H = 4.33%.

4.4.3.3 1-(4-Bromophenyl)-2-(phenylsulfonyl)ethanon (90e)

Synthese:

AAV 3; (aus dem entsprechenden 2-Bromoacetophenon).

Aufreinigung:

Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 1:2).

DC:

R_f = 0.44 (*n*-Pentan:Diethylether = 1:2).

Ausbeute:

84%, farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt:

142 °C (*n*-Pentan:Diethylether 1:2).

 ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3):

δ = 4.71 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$), 7.50-7.70 (m, 5H, H_{Ar}), 7.81 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H_{Ar}), 7.88 (d, 2H, J = 7.2 Hz, H_{Ar}) ppm.

 ^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl_3):

δ = 63.5 ($-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$), 128.5 (2C, C_{ArH}), 129.3 (2C, C_{ArH}), 130.0 (C_{ArBr}), 130.7 (2C, C_{ArH}), 132.2 (2C, C_{ArH}), 134.3 (C_{Ar}), 134.4 (C_{ArH}), 138.4 (C_{Ar}), 187.1 (C=O) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 341 (97, $\text{M}+\text{H}^+$), 201 (27), 183 (16, $[\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}-\text{CO}]^+$), 121 (12).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 2950 (w), 2906 (m), 2294 (w), 2107 (w), 1919 (w), 1687 (s), 1578 (s), 1477 (w), 1447 (m), 1393 (m), 1325 (s), 1293 (s), 1202 (s), 1169 (s), 1136 (s), 1068 (s), 982 (s), 896 (m), 810 (s), 746 (s), 681 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

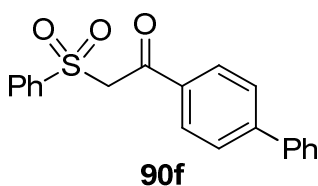
$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrO}_3\text{S}$

berechnet:

C = 49.57% H = 3.27%

gefunden:

C = 49.37% H = 2.94%.

4.4.3.4 1-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-2-(phenylsulfonyl)ethanon (90f)**Synthese:**

AAV 3; (aus dem entsprechenden 2-Bromoacetophenon).

Aufreinigung:

Umkristallisation (Chloroform, mit *n*-Pentan überschichtet).

Ausbeute:

77%, farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt:

148-149 °C (Chloroform:*n*-Pentan).

 ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3):

δ = 4.77 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$), 7.40-7.70 (m, 10H, H_{Ar}), 7.91 (d, 2H, J = 7.2 Hz, H_{Ar}), 8.01 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H_{Ar}) ppm.

 ^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl_3):

δ = 63.4 ($-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$), 127.3 (2C, C_{ArH}), 127.4 (2C, C_{ArH}), 128.5 (2C, C_{ArH}), 128.6 (C_{ArH}), 129.0 (2C, C_{ArH}), 129.1 (2C, C_{ArH}), 129.9 (2C, C_{ArH}), 134.2 (C_{ArH}), 134.3 (C_{Ar}), 138.6 (C_{Ar}), 139.3 (C_{Ar}), 147.0 (C_{Ar}), 187.4 (C=O) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 337 (55, $\text{M}+\text{H}^+$), 225 (16), 198 (16), 197 (100), 196 (11), 143 (15).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3060 (w), 3017 (w), 2958 (w), 2324 (w), 2078 (w), 1673 (s), 1600 (s), 1560 (w), 1518 (w), 1481 (w), 1447 (m), 1416 (m), 1306 (s), 1273 (s), 1207 (m), 1146 (s), 1080 (m), 999 (s), 899 (m), 857 (m), 754 (s), 728 (s), 685 (s), 656 (w) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

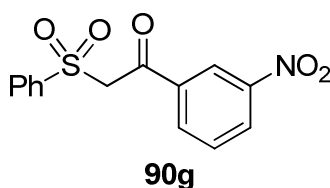
$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$

berechnet:

C = 71.41% H = 4.79%

gefunden:

C = 71.00% H = 4.41%.

4.4.3.5 1-(3-Nitrophenyl)-2-(phenylsulfonyl)ethanon (90g)**Synthese:**

AAV 3; (aus dem entsprechenden 2-Bromoacetophenon).

Aufreinigung:

Umkristallisation (Chloroform, mit *n*-Pentan überschichtet).

Ausbeute:

80%, farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt:

128-129 °C (Chloroform:*n*-Pentan).

 ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3):

δ = 4.80 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$), 7.59 (t, 2H, J = 7.9 Hz, H_{Ar}), 7.73 (q, 2H, J = 7.9 Hz, H_{Ar}), 7.90 (d, 2H, J = 7.2 Hz, H_{Ar}), 8.34 (d, 1H, J = 8.2 Hz, H_{Ar}), 8.49 (d, 1H, J = 8.2 Hz, H_{Ar}), 8.75 (br s, 1H, H_{Ar}) ppm.

 ^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl_3):

δ = 63.6 ($-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$), 124.2 (C_{ArH}), 128.5 (2C, C_{ArH}), 128.5 (2C, C_{ArH}), 129.4 (C_{ArH}), 130.2 (C_{ArH}), 134.6 (C_{ArH}), 134.8 (C_{ArH}), 136.7 (C_{Ar}), 138.2 (C_{Ar}), 148.3 (C_{ArNO_2}), 186.2 (C=O) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 306 (100, $\text{M}+\text{H}^+$), 276 (12), 166 (30), 143 (11).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3090 (w), 3008 (w), 2949 (w), 2325 (w), 2079 (w), 1683 (s), 1610 (m), 1582 (w), 1531 (s), 1476 (w), 1435 (m), 1350 (s), 1307 (m), 1252 (s), 1221 (m), 1146 (s), 1079 (s), 1029 (m), 999 (w), 930 (m), 874 (w), 816 (w), 769 (s), 726 (s), 683 (m), 651 (s), 587 (s), 548 (s) cm^{-1} .

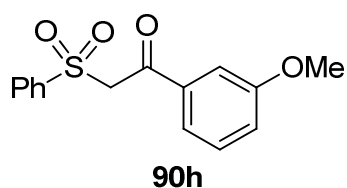
Elementaranalyse:C₁₄H₁₁NO₅S

berechnet:

C = 55.08% H = 3.63% N = 4.59

gefunden:

C = 55.03% H = 3.56% N = 4.48.

4.4.3.6 1-(3-Methoxyphenyl)-2-(phenylsulfonyl)ethanon (90h)**Synthese:**

AAV 3; (aus dem entsprechenden 2-Bromoacetophenon).

Aufreinigung:Umkristallisation (Chloroform, mit *n*-Pentan überschichtet).**Ausbeute:**

66%, farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt:95 °C (Chloroform:*n*-Pentan).**¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):**

δ = 3.82 (s, 3H, OMe), 4.75 (s, 2H, -CH₂SO₂Ph), 7.14 (dd, 1H, J = 7.7 Hz, 2.0 Hz, H_{Ar}), 7.37 (t, 1H, J = 7.8 Hz, H_{Ar}), 7.42 (br s, 1H, H_{Ar}), 7.50-7.60 (m, 3H, H_{Ar}), 7.66 (t, 1H, J = 7.3 Hz, H_{Ar}), 7.90 (d, 2H, J = 7.3 Hz, H_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ = 55.5 (OMe), 63.4 (-CH₂SO₂Ph), 112.8 ($C_{Ar}H$), 121.2 ($C_{Ar}H$), 122.1 ($C_{Ar}H$), 128.5 (2C, $C_{Ar}H$), 129.2 (2C, $C_{Ar}H$), 129.8 ($C_{Ar}H$), 134.2 ($C_{Ar}H$), 136.9 (C_{Ar}), 138.7 (C_{Ar}), 159.8 ($C_{Ar}OMe$), 187.8 (C=O) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 291 (71, M+H⁺), 151 (100).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3063 (w), 2948 (m), 2902 (m), 2293 (w), 2091 (w), 1685 (s), 1578 (s), 1484 (m), 1437 (m), 1377 (w), 1292 (s), 1244 (s), 1133 (s), 1082 (m), 1045 (s), 988 (s), 909 (w), 858 (s), 810 (s), 736 (m), 680 (s) cm^{-1} .

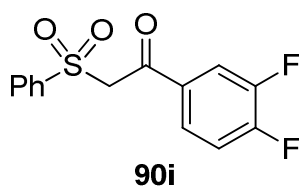
Elementaranalyse:C₁₅H₁₄O₄S

berechnet:

C = 62.05% H = 4.86%

gefunden:

C = 61.89% H = 4.96%.

4.4.3.7 1-(3,4-Difluorophenyl)-2-(phenylsulfonyl)ethanon (90i)**Synthese:**

AAV 3; (aus dem entsprechenden 2-Bromoacetophenon).

Aufreinigung:

Umkristallisation (Chloroform, mit *n*-Pentan
überschichtet).

Ausbeute:

79%, farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt:102-103 °C (Chloroform:*n*-Pentan).**¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):**

δ = 4.71 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$), 7.25-7.35 (m, 1H, H_{Ar}), 7.57 (t, 2H, J = 7.6 Hz, H_{Ar}), 7.70 (t, 1H, J = 7.4 Hz, H_{Ar}), 7.75-7.82 (m, 2H, H_{Ar}), 7.88 (d, 2H, J = 7.2 Hz, H_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ = 63.4 ($-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$), 117.8 (d, J = 18.1 Hz, C_{ArH}), 118.4 (dd, J = 18.4 Hz, 2.1 Hz, C_{ArH}), 126.8 (dd, J = 7.9 Hz, 3.5 Hz, C_{ArH}), 128.4 (2C, C_{ArH}), 129.3 (2C, C_{ArH}), 132.7 (dd, J = 4.8 Hz, 2.4 Hz, C_{Ar}), 134.5 (C_{ArH}), 138.2 (C_{Ar}), 150.4 (dd, J = 250.4 Hz, 13.1 Hz, C_{ArF}), 154.3 (dd, J = 258.2 Hz, 12.9 Hz, C_{ArF}), 185.6 (C=O) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 297 (100, $M+H^+$), 157 (76).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3062 (w), 2950 (w), 2906 (w), 1743 (w), 1693 (s), 1607 (m), 1517 (s), 1430 (s), 1373 (w), 1322 (s), 1285 (s), 1210 (w), 1177 (s), 1128 (s), 1082 (s), 1010 (m), 945 (w), 918 (w), 890 (s), 812 (s), 784 (m), 762 (s), 740 (s), 683 (s) cm^{-1} .

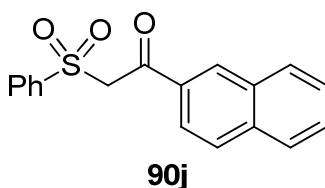
Elementaranalyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{O}_3\text{S}$

berechnet:

C = 56.75% H = 3.40%

gefunden:

C = 56.72% H = 3.52%.

4.4.3.8 1-(Naphthalen-2-yl)-2-(phenylsulfonyl)ethanon (90j)**Synthese:**

AAV 3; (aus dem entsprechenden 2-Bromoacetophenon).

Aufreinigung:Umkristallisation (Chloroform, mit *n*-Pentan überschichtet).**Ausbeute:**

74%, farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt:145 °C (Chloroform:*n*-Pentan). **^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3):**

δ = 4.87 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$), 7.49-7.74 (m, 5H, H_{Ar}), 7.76-8.00 (m, 6H, H_{Ar}), 8.45 (s, 1H, H_{Ar}) ppm.

 ^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl_3):

δ = 63.5 ($-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$), 123.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 127.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 127.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 128.5 (2C, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 128.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 129.2 (2C, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 129.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 129.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 132.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 132.2 (C_{Ar}), 132.9 (C_{Ar}), 134.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 135.9 (C_{Ar}), 138.6 (C_{Ar}), 187.8 (C=O) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 311 (100, $\text{M}+\text{H}^+$), 199 (11), 172 (12), 171 (99), 170 (10), 143 (17).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3062 (w), 2990 (w), 2935 (w), 1662 (s), 1628 (m), 1595 (m), 1468 (m), 1446 (m), 1405 (w), 1351 (w), 1292 (s), 1224 (s), 1199 (w), 1154 (s), 1104 (m), 1081 (m), 1002 (m), 945 (w), 907 (w), 862 (m), 830 (w), 797 (s), 760 (m), 722 (m), 685 (s) cm^{-1} .

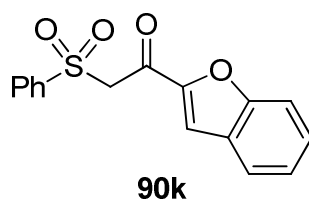
Elementaranalyse:C₁₈H₁₄O₃S

berechnet:

C = 69.66% H = 4.55%

gefunden:

C = 69.31% H = 4.45%.

4.4.3.9 1-(Benzofuran-2-yl)-2-(phenylsulfonyl)ethanon (90k)**Synthese:**

AAV 3; (aus dem entsprechenden Bromketon).

Aufreinigung:Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 1:3).**DC:** R_f = 0.51 (*n*-Pentan:Diethylether = 1:3).**Ausbeute:**

76%, farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt:148-149 °C (*n*-Pentan:Diethylether).**¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):**

δ = 4.72 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$), 7.26-7.28 (m, 1H, H_{Ar}), 7.50-7.65 (m, 4H, H_{Ar}), 7.62 (d, 1H, J = 7.36 Hz, H_{Ar}), 7.67 (s, 1H, H_{Ar}), 7.72 (d, 1H, J = 7.88 Hz, H_{Ar}), 7.91 (d, 2H, J = 7.25 Hz, H_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ = 63.8 ($-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$), 112.6 ($C_{Ar}H$), 116.5 ($C_{Ar}H$), 123.8 ($C_{Ar}H$), 124.4 ($C_{Ar}H$), 126.8 (C_{Ar}), 128.5 (2C, $C_{Ar}H$), 129.2 (2C, $C_{Ar}H$), 129.4 ($C_{Ar}H$), 134.3 ($C_{Ar}H$), 138.5 (C_{Ar}), 151.4 (C_{Ar}), 156.1 (C_{Ar}), 177.8 (C=O) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 301 (100, $M+H^+$), 183 (18), 161 (33), 143 (10).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3374 (m), 3116 (w), 2931 (w), 2087 (w), 1750 (s), 1668 (s), 1611 (w), 1528 (s), 1446 (m), 1394 (m), 1344 (s), 1298 (s), 1232 (m), 1147 (s), 1083 (s), 1025 (s), 928 (w), 852 (w), 806 (s), 746 (s), 687 (s) cm^{-1} .

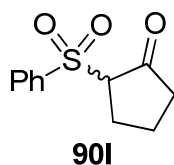
Elementaranalyse:C₁₆H₁₂O₄S

berechnet:

C = 63.99% H = 4.03%

gefunden:

C = 63.99% H = 4.10%.

4.4.3.10 2-(Phenylsulfonyl)cyclopentanon (90I)**Synthese:**

AAV 3; (aus 2-Chlorcyclopentanon).

Aufreinigung:Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 1:3).**DC:** R_f = 0.36 (*n*-Pentan:Diethylether = 1:3).**Ausbeute:**

65%, farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt:116-117 °C (*n*-Pentan:Diethylether).**¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):**

δ = 1.76-2.00 (m, 1H, CH₂), 2.20-2.50 (m, 4H, CH₂), 2.55-2.70 (m, 1H, CH₂), 3.75-3.83 (m, 1H, -CHSO₂Ph), 7.58 (t, 2H, J = 7.6 Hz, H_{Ar}), 7.69 (t, 1H, J = 7.4 Hz, H_{Ar}), 7.88 (d, 2H, J = 7.4 Hz, H_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ = 19.9 (CH₂), 24.9 (CH₂), 38.7 (-CH₂CO-), 69.2 (-CHSO₂Ph), 128.9 (2C, $C_{Ar}H$), 129.0 (2C, $C_{Ar}H$), 134.1 ($C_{Ar}H$), 137.9 (C_{Ar}), 207.1 (C=O) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 225 (100, M+H⁺), 207 (19), 143 (17), 125 (30), 85 (36), 83 (35).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3476 (w), 3365 (w), 2963 (w), 2915 (w), 2850 (w), 2142 (w), 1740 (s), 1584 (w), 1499 (w), 1449 (m), 1401 (w), 1292 (s), 1139 (s), 1079 (s), 1009 (m), 962 (m), 809 (m), 767 (m), 726 (s), 690 (s) cm^{-1} .

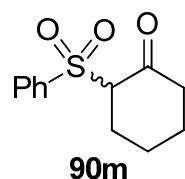
Elementaranalyse:C₁₁H₁₂O₃S

berechnet:

C = 58.91% H = 5.39%

gefunden:

C = 58.98% H = 5.51%.

4.4.3.11 2-(Phenylsulfonyl)cyclohexanon (90m)**Synthese:**

AAV 3; (aus 2-Chlorcyclohexanon).

Aufreinigung:Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 1:2).**DC:** R_f = 0.53 (*n*-Pentan:Diethylether = 1:2).**Ausbeute:**

73%, farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt:86-87 °C (*n*-Pentan:Diethylether).**¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):**

δ = 1.74-1.90 (m, 2H, CH₂), 1.95-2.10 (m, 1H, CH₂), 2.15-2.30 (m, 2H, CH₂), 2.35-2.60 (m, 2H, CH₂), 2.75-2.85 (m, 1H, CH₂), 3.85 (t, 1H, J = 5.7 Hz, -CHSO₂Ph), 7.59 (t, 2H, J = 7.5 Hz, H_{Ar}), 7.69 (t, 1H, J = 7.4 Hz, H_{Ar}), 7.90 (d, 2H, J = 7.3 Hz, H_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ = 21.9 (CH₂), 26.4 (CH₂), 27.4 (CH₂), 41.6 (-CH₂CO-), 72.6 (-CHSO₂Ph), 128.8 (2C, C_{Ar}H), 129.0 (2C, C_{Ar}H), 134.0 (C_{Ar}H), 138.0 (C_{Ar}), 202.1 (C=O) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 239 (100, M+H⁺), 143 (11), 125 (24), 99 (25), 97 (57).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 2942 (w), 2906 (w), 2870 (w), 2076 (w), 1718 (s), 1447 (m), 1342 (m), 1303 (s), 1255 (m), 1193 (w), 1142 (s), 1073 (m), 1025 (m), 998 (w), 935 (w), 893 (w), 854 (w), 802 (s), 761 (s), 715 (s), 688 (s) cm^{-1} .

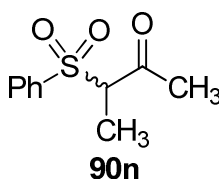
Elementaranalyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$

berechnet:

C = 60.48% H = 5.92%

gefunden:

C = 60.36% H = 5.96%.

4.4.3.12 3-(Phenylsulfonyl)butan-2-on (90n)**Synthese:**

AAV 3; (aus 3-Chlor-2-butanon).

Aufreinigung:Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 1:1).**DC:** R_f = 0.40 (*n*-Pentan:Diethylether = 1:1).**Ausbeute:**

58%, farbloses Öl.

 ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3):

δ = 1.40 (d, 3H, J = 7.6 Hz, CH_3), 2.44 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$), 4.20 (q, 1H, J = 7.0 Hz, $-\text{CHSO}_2\text{Ph}$), 7.58 (t, 2H, J = 7.5 Hz, H_{Ar}), 7.70 (t, 1H, J = 7.4 Hz, H_{Ar}), 7.82 (d, 2H, J = 8.5 Hz, H_{Ar}) ppm.

 ^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl_3):

δ = 11.6 (CH_3), 30.7 ($-\text{COCH}_3$), 70.4 ($-\text{CHSO}_2\text{Ph}$), 128.9 (2C, $C_{Ar}H$), 129.0 (2C, $C_{Ar}H$), 134.2 ($C_{Ar}H$), 136.0 (C_{Ar}), 200.0 (C=O) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 213 (100, $\text{M}+\text{H}^+$), 143 (16), 125 (14), 73 (12).

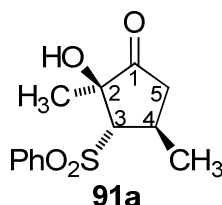
IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3066 (w), 3000 (w), 2941 (w), 1721 (s), 1584 (w), 1448 (s), 1360 (m), 1312 (s), 1218 (m), 1166 (s), 1146 (s), 1083 (m), 1024 (w), 998 (w), 965 (w), 780 (m), 764 (s), 742 (s), 692 (s), 622 (m), 584 (s), 541 (m), 513 (m) cm^{-1} .

Elementaranalyse:	$C_{10}H_{12}O_3S$
berechnet:	C = 56.58% H = 5.70%
gefunden:	C = 56.35% H = 5.77%.

4.4.4 Analytische Daten von Cyclopentanonen **91**

4.4.4.1 (2*S*,3*S*,4*R*)-2-Hydroxy-2,4-dimethyl-3-(phenylsulfonyl)cyclopentanon (**91a**)



Synthese:	AAV 4.
Aufreinigung:	Säulenchromatographie (<i>n</i> -Pentan:Diethylether = 1:3).
DC:	$R_f = 0.22$ (91a) (<i>n</i> -Pentan:Diethylether = 1:3). $R_f = 0.34$ (3-<i>epi</i>-91a) (<i>n</i> -Pentan:Diethylether = 1:3).
Ausbeute:	66% (91a), farbloser Feststoff. 33% (3-<i>epi</i>-91a), gelbes Öl.
<i>dr</i> (trans:cis):	2:1.

Analytische Daten des *trans*-Diastereomers:

***ee*:** 86%.

anal. HPLC:

Säule: Daicel OJ; Laufmittel: *n*-Heptan:Ethanol = 7:3, 0.7 mL/min; $t_R = 12.08$ min (Hauptenantiomere), $t_R = 16.03$ min (Nebenantiomere).

Schmelzpunkt: 160-161 °C (*n*-Pentan:Diethylether).

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -106.0$ ($c = 1.00$, $CHCl_3$).

1H -NMR-Spektrum (300 MHz, $CDCl_3$):

$\delta = 1.06$ (d, 3H, $J = 6.0$ Hz, C-4-Me), 1.56 (s, 3H, C-2-Me), 1.90-2.09 (m, 1H, H-5), 2.75-2.92 (m, 2H, H-5 und H-4), 3.02 (br s, 1H, OH), 3.48 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz, H-3), 7.55-7.75 (m, 3H, H_{Ar}), 7.98 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz, H_{Ar}) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl_3):

δ = 19.9 (C-4-Me), 20.7 (C-2-Me), 27.8 (C-4), 41.6 (C-5), 75.6 (C-3), 79.8 (C-2), 128.2 (2C, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 129.3 (2C, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 134.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 140.5 (C_{Ar}), 212.2 (C-1) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 269 (7, $\text{M}+\text{H}^+$), 252 (14), 251 (100, $\text{M}-\text{OH}^-$), 125 (21), 111 (27, $\text{M}+\text{H}^+-\text{PhSO}_3\text{H}$).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3454 (s), 3067 (w), 2981 (w), 2931 (w), 1755 (s), 1620 (w), 1585 (w), 1449 (m), 1378 (w), 1265 (s), 1201 (w), 1138 (s), 1082 (s), 1046 (s), 966 (w), 909 (w), 868 (w), 803 (m), 743 (s), 713 (s), 685 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

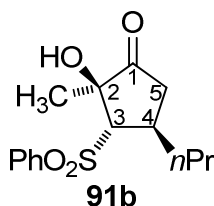
$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$

berechnet:

C = 58.19% H = 6.01%

gefunden:

C = 57.92% H = 5.84%.

4.4.4.2 (2S,3S,4R)-2-Hydroxy-2-methyl-3-(phenylsulfonyl)-4-propylcyclopentanon (91b)

Synthese:

AAV 4.

Aufreinigung:

Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 2:3).

DC:

R_f = 0.43 (**91b**) (*n*-Pentan:Diethylether = 1:3).

R_f = 0.58 (**3-*epi*-91b**) (*n*-Pentan:Diethylether = 1:3).

Ausbeute:

39% (**91b**), farbloser Feststoff.

28% (**3-*epi*-91b**), gelbes Öl.

***dr* (trans:cis):**

1.4:1.

Analytische Daten des *trans*-Diastereomers:

***ee*:**

96%.

anal. HPLC:

Säule: Daicel OJ; Laufmittel: *n*-Heptan:Ethanol = 7:3, 0.7 mL/min; $t_R = 9.83$ min (Hauptenantiomere), $t_R = 12.14$ min (Nebenantiomere).

Schmelzpunkt:

124-125 °C (*n*-Pentan:Diethylether).

Drehwert:

$[\alpha]_D^{22} = -107.0$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

 ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.78$ (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.10-1.25 (m, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.57-1.59 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.58 (s, 3H, C-2-Me), 1.98-2.12 (m, 1H, H-5), 2.70-2.90 (m, 2H, H-5 und H-4), 2.99 (br s, 1H, OH), 3.54 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, H-3), 7.58-7.20 (m, 3H, H_{Ar}), 7.97 (d, 2H, $J = 7.1$ Hz, H_{Ar}) ppm.

 ^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = 13.7$ ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 19.8 (CH_2), 20.8 (C-2-Me), 32.5 (C-4), 36.0 (CH_2), 39.1 (C-5), 73.8 (C-3), 79.5 (C-2), 128.2 (2C, $C_{Ar}H$), 129.3 (2C, $C_{Ar}H$), 134.1 ($C_{Ar}H$), 140.4 (C_{Ar}), 212.3 (C-1) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 297 (34, $M+H^+$), 281 (14, M^+-Me), 280 (34), 279 (100, $M-OH^-$), 139 (46, $M+H^+-PhSO_3H$), 137 (13).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3468$ (m), 2969 (w), 2935 (m), 2876 (w), 1759 (s), 1450 (m), 1372 (w), 1322 (w), 1262 (s), 1205 (w), 1134 (s), 1063 (s), 963 (m), 900 (w), 857 (w), 806 (m), 740 (s), 711 (s), 686 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

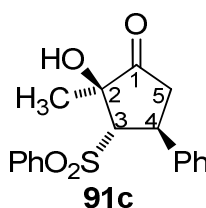
$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$

berechnet:

C = 60.79% H = 6.80%

gefunden:

C = 60.65% H = 6.81%.

4.4.4.3 (2*S*,3*S*,4*R*)-2-Hydroxy-2-methyl-4-phenyl-3-(phenylsulfonyl)cyclopentanon (**91c**)

Synthese:	AAV 4.
Aufreinigung:	Säulenchromatographie (<i>n</i> -Pentan:Diethylether = 1:3).
DC:	$R_f = 0.18$ (91c) (<i>n</i> -Pentan:Diethylether = 1:3).
Ausbeute:	33% (91c), farbloser Feststoff.
<i>dr</i> (trans:cis):	>99:1.

Analytische Daten des *trans*-Diastereomers:***ee*:** 94%.**anal. HPLC:**

Säule: Daicel OJ; Laufmittel: *n*-Heptan:Ethanol = 7:3, 1.0 mL/min; $t_R = 10.79$ min (Nebenantionomer), $t_R = 14.92$ min (Hauptenantionomer).

Schmelzpunkt: 184-186 °C (*n*-Pentan:Diethylether).**Drehwert:** $[\alpha]_D^{22} = -93.4$ ($c = 1.00$, CHCl₃).**¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):**

$\delta = 1.81$ (s, 3H, Me), 2.36 (dd, 1H, $J = 19.9$ Hz, 10.6 Hz, H-5), 3.04 (dd, 1H, $J = 20.0$ Hz, 9.3 Hz, H-5), 3.46 (br s, 1H, OH), 3.78 (q, 1H, $J = 10.5$ Hz, H-4), 3.99 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz, H-3), 6.90-7.10 (m, 5H, H_{Ar}), 7.15 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, H_{Ar}), 7.30-7.45 (m, 3H, H_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 20.6$ (Me), 39.8 (C-4), 43.7 (C-5), 74.9 (C-3), 80.2 (C-2), 127.4 (2C, $C_{Ar}H$), 127.6 ($C_{Ar}H$), 127.7 (2C, $C_{Ar}H$), 128.6 (2C, $C_{Ar}H$), 128.8 (2C, $C_{Ar}H$), 133.2 ($C_{Ar}H$), 128.1 (C_{Ar}), 129.9 (C_{Ar}), 210.3 (C-1) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 331 (58, $M+H^+$), 314 (22), 313 (100, $M-OH^-$), 173 (45, $M+H^+-PhSO_3H$), 171 (12), 131 (27).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3478 (m), 3061 (w), 2973 (w), 2933 (w), 2326 (w), 2108 (w), 1992 (w), 1751 (s), 1604 (w), 1498 (w), 1450 (m), 1375 (m), 1317 (w), 1260 (s), 1222 (m), 1184 (m), 1134 (s), 1069 (s), 996 (m), 969 (m), 921 (m), 798 (m), 750 (s), 705 (s), 683 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

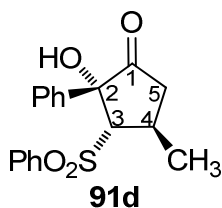
$C_{18}H_{18}O_4S$

berechnet:

C = 65.43% H = 5.49%

gefunden:

C = 65.22% H = 5.13%.

4.4.4.4 (2R,3S,4R)-2-Hydroxy-4-methyl-2-phenyl-3-(phenylsulfonyl)cyclopentanon (91d)**Synthese:**

AAV 4.

Aufreinigung:

Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 2:3).

DC:

R_f = 0.45 (**91d**) (*n*-Pentan:Diethylether = 1:3).

Ausbeute:

77% (**91d**), farbloser Feststoff.

***dr* (trans:cis):**

>99:1.

Analytische Daten des *trans*-Diastereomers:

ee:

92%.

anal. HPLC:

Säule: Daicel AD; Laufmittel: *n*-Heptan:*i*-Propanol = 9:1, 1.0 mL/min; t_R = 35.0 min (Nebenenantiomer), t_R = 49.77 min (Hauptenantiomer).

Schmelzpunkt:

123-125 °C (*n*-Pentan:Diethylether).

Drehwert:

$[\alpha]_D^{22} = -86.2$ (c = 1.00, $CHCl_3$).

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 1.51 (d, 3H, J = 6.5 Hz, Me), 2.19 (dd, 1H, J = 19.0 Hz, 9.2 Hz, H-5), 3.11 (dd, 1H, J = 19.0 Hz, 9.0 Hz, H-5), 3.10-3.20 (m, 1H, H-4), 3.76 (d, 1H, J = 9.9 Hz, H-3), 4.62 (br s, 1H, OH), 6.95-7.03 (m, 2H, H_{Ar}), 7.05-7.10 (m, 3H, H_{Ar}), 7.27 (t, 2H, J = 8.3 Hz, H_{Ar}), 7.45 (t, 1H, J = 7.6 Hz, H_{Ar}), 7.56 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ = 20.9 (Me), 28.7 (C-4), 44.0 (C-5), 75.1 (C-3), 81.1 (C-2), 125.3 (2C, $C_{Ar}H$), 127.9 ($C_{Ar}H$), 128.2 (2C, $C_{Ar}H$), 128.3 (2C, $C_{Ar}H$), 128.8 (2C, $C_{Ar}H$), 133.7 ($C_{Ar}H$), 137.8 (C_{Ar}), 139.1 (C_{Ar}), 208.8 (C-1) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 313 (100, $M-OH^-$), 173 (50, $M+H^+-PhSO_3H$), 131 (16).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3428 (m), 3060 (w), 2980 (w), 2117 (w), 1752 (s), 1496 (w), 1446 (m), 1293 (s), 1138 (s), 1082 (s), 1058 (s), 999 (w), 930 (w), 898 (w), 848 (w), 810 (m), 748 (s), 715 (s), 688 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse:C₁₈H₁₈O₄S

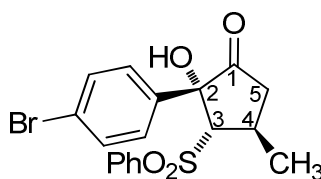
berechnet:

C = 65.43% H = 5.49%

gefunden:

C = 65.07% H = 5.32%.

4.4.4.5 (2R,3S,4R)-2-Hydroxy-4-methyl-2-(4-bromophenyl)-3-(phenylsulfonyl)cyclopentan-1-one (91e)

**91e****Synthese:**

AAV 4.

Aufreinigung:Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 2:3).**DC:** R_f = 0.35 (**91e**) (*n*-Pentan:Diethylether = 1:3).**Ausbeute:**70% (**91e**), farbloser Feststoff.***dr* (trans:cis):**

>99:1.

Analytische Daten des *trans*-Diastereomers:

ee: 90%.

anal. HPLC:

Säule: Daicel IA; Laufmittel: *n*-Heptan:*i*-Propanol = 7:3, 0.7 mL/min; t_R = 15.65 min (Nebenantionomer), t_R = 19.33 min (Hauptenantionomer).

Schmelzpunkt: 169-170 °C (*n*-Pentan:Diethylether).

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -97.4$ ($c = 1.00$, CHCl₃).

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 1.55 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, Me), 2.18 (dd, 1H, $J = 19.1$ Hz, 9.1 Hz, H-5), 3.16 (dd, 1H, $J = 19.1$ Hz, 9.1 Hz, H-5), 3.25-3.45 (m, 1H, H-4), 3.67 (d, 1H, $J = 10.3$ Hz, H-3), 4.85 (br s, 1H, OH), 6.84 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H_{Ar}), 7.21 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H_{Ar}), 7.30 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz, H_{Ar}), 7.50-7.60 (m, 3H, H_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ = 20.8 (Me), 28.8 (C-4), 43.9 (C-5), 74.8 (C-3), 80.9 (C-2), 122.1 ($C_{Ar}Br$), 127.2 (2C, $C_{Ar}H$), 128.1 (2C, $C_{Ar}H$), 128.9 (2C, $C_{Ar}H$), 131.2 (2C, $C_{Ar}H$), 133.8 ($C_{Ar}H$), 136.7 (C_{Ar}), 138.8 (C_{Ar}), 207.6 (C-1) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 393 (57, M-OH⁻), 392 (16), 391 (69), 269 (16, M-PhSO₂⁻), 267 (12), 253 (64, M+H⁺-PhSO₃H), 252 (15), 251 (79), 189 (17), 174 (11), 173 (64), 171 (15), 143 (23), 129 (12), 115 (19), 113 (15), 99 (13), 89 (14), 88 (12), 79 (18), 75 (22), 73 (18), 71 (12), 69 (14), 61 (100).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3440 (s), 3374 (m), 2936 (w), 1709 (s), 1495 (m), 1447 (m), 1396 (m), 1352 (m), 1302 (s), 1136 (s), 1073 (s), 1001 (m), 822 (s), 750 (m), 714 (s), 687 (s) cm⁻¹.

Elementaranalyse:

C₁₈H₁₇BrO₄S

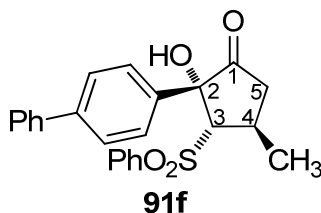
berechnet:

C = 52.82% H = 4.19%

gefunden:

C = 52.49% H = 4.27%.

4.4.4.6 **(2R,3S,4R)-2-Hydroxy-4-methyl-2-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(phenylsulfonyl)-cyclopentanon (91f)**



Synthese: AAV 4.
Aufreinigung: Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 1:2).
DC: $R_f = 0.38$ (**91f**) (*n*-Pentan:Diethylether = 1:3).
Ausbeute: 85% (**91f**), farbloser Feststoff.
dr (trans:cis): >99:1.

Analytische Daten des trans-Diastereomers:

ee: 91%.

anal. HPLC:

Säule: Daicel AD; Laufmittel: *n*-Heptan:*i*-Propanol = 7:3, 0.7 mL/min; $t_R = 16.79$ min (Nebenenantiomer), $t_R = 21.15$ min (Hauptenantiomer).

Schmelzpunkt: 66–70 °C (*n*-Pentan:Diethylether).

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -94.3$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.58$ (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, Me), 2.21 (dd, 1H, $J = 19.1$ Hz, 9.1 Hz, H-5), 3.17 (dd, 1H, $J = 19.0$ Hz, 9.1 Hz, H-5), 3.30–3.45 (m, 1H, H-4), 3.77 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz, H-3), 4.79 (br s, 1H, OH), 7.02 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H_{Ar}), 7.20–7.50 (m, 10H, H_{Ar}), 7.57 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, H_{Ar}) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = 20.8$ (Me), 28.7 (C-4), 44.0 (C-5), 75.0 (C-3), 81.1 (C-2), 125.8 (2C, $C_{Ar}H$), 126.9 (4C, $C_{Ar}H$), 127.5 ($C_{Ar}H$), 128.2 (2C, $C_{Ar}H$), 128.7 (2C, $C_{Ar}H$), 128.8 (2C, $C_{Ar}H$), 133.5 ($C_{Ar}H$), 136.5 (C_{Ar}), 139.0 (C_{Ar}), 140.3 (C_{Ar}), 140.7 (C_{Ar}), 208.5 (C-1) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 407 (9, $M+H^+$), 390 (24), 389 (100, $M-OH^-$), 265 (31, $M-PhSO_2^-$), 249 (51, $M+H^+-PhSO_3H$), 223 (21).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3427 (w), 3063 (w), 2964 (w), 2930 (w), 2088 (w), 1754 (s), 1674 (w), 1600 (w), 1486 (m), 1448 (m), 1402 (w), 1295 (s), 1142 (s), 1080 (s), 1000 (w), 971 (w), 912 (w), 842 (m), 800 (w), 757 (s), 721 (s), 689 (s) cm^{-1} .

HRMS (ESI+):

$C_{24}H_{22}O_4SNa^+$ ($M+Na^+$)

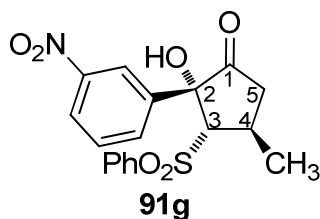
berechnet:

429.1131

gefunden:

429.1129.

4.4.4.7 (2R,3S,4R)-2-Hydroxy-4-methyl-2-(3-nitrophenyl)-3-(phenylsulfonyl)cyclopentanon (91g)

**Synthese:**

AAV 4.

Aufreinigung:

Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 1:3).

DC:

R_f = 0.20 (**91g**) (*n*-Pentan:Diethylether = 1:3).

R_f = 0.13 (**3-*epi*-91g**) (*n*-Pentan:Diethylether = 1:3).

Ausbeute:

59% (**91g**), farbloser Feststoff.

21% (**3-*epi*-91g**), farbloser Feststoff.

***dr* (trans:cis):**

2.8:1.

Analytische Daten des *trans*-Diastereomers:

ee:

83%.

anal. HPLC:

Säule: Daicel IA; Laufmittel: *n*-Heptan:Ethanol = 7:3, 0.9 mL/min; t_R = 13.78 min (Nebenantionomer), t_R = 17.49 min (Hauptenantionomer).

Schmelzpunkt: >220 °C unter Zersetzung (*n*-Pentan:Diethylether).

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -11.4$ ($c = 0.10$, CHCl_3).

^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, DMSO- D_6):

$\delta = 1.41$ (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, Me), 2.44 (dd, 1H, $J = 18.7$ Hz, 10.8 Hz, H-5), 2.85 (dd, 1H, $J = 18.5$ Hz, 7.9 Hz, H-5), 2.95-3.15 (m, 1H, H-4), 4.22 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz, H-3), 7.04 (br s, 1H, OH), 7.31 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, H_{Ar}), 7.44 (q, 2H, $J = 8.2$ Hz, H_{Ar}), 7.56 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz, H_{Ar}), 7.67 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, H_{Ar}), 7.80 (br s, 1H, H_{Ar}), 7.97 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz, H_{Ar}) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, DMSO- D_6):

$\delta = 18.2$ (Me), 39.4 (C-4), 43.8 (C-5), 76.4 (C-3), 80.6 (C-2), 120.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 121.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 128.4 (2C, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 128.7 (2C, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 128.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 132.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 133.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 139.3 (C_{Ar}), 142.3 (C_{Ar}), 147.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{NO}_2$), 210.4 (C-1) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 358 (100, $\text{M}-\text{OH}^-$), 328 (11), 234 (24, $\text{M}-\text{PhSO}_2^-$), 218 (21, $\text{M}+\text{H}^+-\text{PhSO}_3\text{H}$), 204 (11), 188 (22), 162 (11), 143 (13), 141 (15), 61 (13).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3373$ (s), 3098 (w), 2963 (w), 2915 (w), 2878 (w), 2327 (w), 2081 (w), 1748 (s), 1586 (w), 1524 (s), 1479 (m), 1448 (m), 1383 (m), 1345 (s), 1296 (s), 1137 (s), 1082 (s), 1000 (w), 970 (w), 895 (m), 848 (m), 818 (s), 742 (s), 688 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{S}$

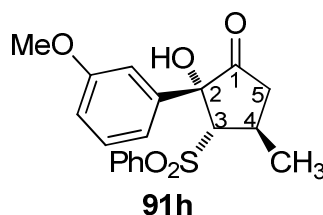
berechnet:

C = 57.59% H = 4.56% N = 3.73

gefunden:

C = 57.32% H = 4.29% N = 3.57.

4.4.4.8 (2R,3S,4R)-2-Hydroxy-4-methyl-2-(3-methoxyphenyl)-3-(phenylsulfonyl)-cyclopentanon (91h)



Synthese:

AAV 4.

Aufreinigung: Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 1:3).

DC: $R_f = 0.26$ (**91h**) (*n*-Pentan:Diethylether = 1:3).

Ausbeute: 81% (**91h**), farbloser Feststoff.

dr (trans:cis): >99:1.

Analytische Daten des *trans*-Diastereomers:

ee: 83%.

anal. HPLC:

Säule: Daicel IA; Laufmittel: *n*-Heptan:Ethanol = 7:3, 0.7 mL/min; $t_R = 19.34$ min (Nebenantionomer), $t_R = 21.10$ min (Hauptenantionomer).

Schmelzpunkt: 158-159 °C (*n*-Pentan:Diethylether).

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -103.6$ ($c = 1.00$, CHCl₃).

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1.52$ (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, Me), 2.20 (dd, 1H, $J = 19.0$ Hz, 9.5 Hz, H-5), 3.10 (dd, 1H, $J = 19.1$ Hz, 8.9 Hz, H-5), 3.25 - 3.40 (m, 1H, H-4), 3.69 (s, 3H, OMe), 3.76 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, H-3), 4.60 (br s, 1H, OH), 6.48 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, H_{Ar}), 6.53 (br s, 1H, H_{Ar}), 6.64 (dd, 1H, $J = 8.0$ Hz, 2.1 Hz, H_{Ar}), 7.02 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz, H_{Ar}), 7.24 - 7.32 (m, 2H, H_{Ar}), 7.46 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, H_{Ar}), 7.58 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, H_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 20.9$ (Me), 28.7 (C-4), 44.0 (C-5), 55.1 (OMe), 75.2 (C-3), 80.9 (C-2), 111.5 ($C_{Ar}H$), 113.2 ($C_{Ar}H$), 117.4 ($C_{Ar}H$), 128.7 (2C, $C_{Ar}H$), 128.2 (2C, $C_{Ar}H$), 129.3 ($C_{Ar}H$), 133.7 ($C_{Ar}H$), 139.0 (C_{Ar}), 139.5 (C_{Ar}), 159.3 ($C_{Ar}OMe$), 208.6 (C-1) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

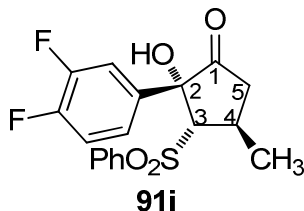
m/z [%] = 358 (100, M-OH⁻), 203 (32, M+H⁺-PhSO₃H).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3376$ (m), 2979 (w), 2935 (w), 2106 (w), 1733 (s), 1588 (s), 1446 (s), 1376 (w), 1286 (s), 1207 (m), 1144 (s), 1050 (s), 997 (m), 961 (w), 878 (m), 830 (m), 789 (s), 752 (s), 689 (s) cm⁻¹.

Elementaranalyse:	$C_{19}H_{20}O_5S$
berechnet:	C = 63.32% H = 5.59%
gefunden:	C = 63.01% H = 5.80%.

4.4.4.9 (2*R*,3*S*,4*R*)-2-Hydroxy-4-methyl-2-(3,4-difluorophenyl)-3-(phenylsulfonyl)-cyclopentanon (91i)



Synthese:	AAV 4.
Aufreinigung:	Säulenchromatographie (<i>n</i> -Pentan:Diethylether = 1:3).
DC:	$R_f = 0.33$ (91i) (<i>n</i> -Pentan:Diethylether = 1:3).
Ausbeute:	68% (91i), farbloser Feststoff.
dr (trans:cis):	>99:1.

Analytische Daten des *trans*-Diastereomers:

ee: 97%.

anal. HPLC:

Säule: Daicel AD; Laufmittel: *n*-Heptan:*i*-Propanol = 7:3, 1.0 mL/min; $t_R = 7.99$ min (Nebenenantiomer), $t_R = 9.73$ min (Hauptenantiomer).

Schmelzpunkt: 171-172 °C (*n*-Pentan:Diethylether).

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -80.7$ ($c = 1.00$, $CHCl_3$).

1H -NMR-Spektrum (300 MHz, $CDCl_3$):

$\delta = 1.57$ (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, Me), 2.17 (dd, 1H, $J = 19.1$ Hz, 9.2 Hz, H-5), 3.17 (dd, 1H, $J = 19.2$ Hz, 9.2 Hz, H-5), 3.29-3.43 (m, 1H, H-4), 3.62 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz, H-3), 4.94 (br s, 1H, OH), 6.65-6.70 (m, 1H, H_{Ar}), 6.75-6.85 (m, 1H, H_{Ar}), 6.90 (t, 1H, $J = 8.5$ Hz, H_{Ar}), 7.33 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz, H_{Ar}), 7.53 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, H_{Ar}), 7.58 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz, H_{Ar}) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl_3):

δ = 20.8 (Me), 28.8 (C-4), 43.8 (C-5), 74.6 (C-3), 80.3 (C-2), 115.3 (d, J = 19.1 Hz, C_{ArH}), 117.0 (d, J = 17.6 Hz, C_{ArH}), 121.5 (dd, J = 6.6 Hz, 3.7 Hz, C_{ArH}), 128.2 (2C, C_{ArH}), 128.9 (2C, C_{ArH}), 134.1 (C_{Ar}), 134.8 (dd, J = 5.2 Hz, 3.7 Hz, C_{ArH}), 138.6 (C_{Ar}), 149.6 (dd, J = 249.7 Hz, 12.5 Hz, C_{ArF}), 150.0 (dd, J = 249.1 Hz, 12.7 Hz, C_{ArF}), 207.2 (C-1) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

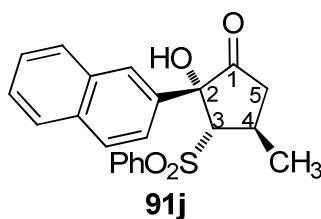
m/z [%] = 349 (98, $\text{M}-\text{OH}^-$), 237 (17), 225 (23, $\text{M}-\text{PhSO}_2^-$), 211 (16), 210 (15), 209 (100, $\text{M}+\text{H}^+-\text{PhSO}_3\text{H}$), 208 (10), 207 (12), 189 (24), 183 (18), 167 (13), 141 (13), 111 (13), 79 (14).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3419 (m), 3025 (w), 2981 (w), 2927 (m), 2856 (w), 2103 (w), 1733 (s), 1602 (m), 1514 (s), 1452 (s), 1368 (m), 1320 (m), 1286 (s), 1240 (s), 1186 (w), 1136 (s), 1061 (s), 1020 (m), 941 (m), 879 (s), 820 (s), 765 (s), 748 (s), 721 (s), 687 (s) cm^{-1} .

HRMS (ESI+):	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{F}_2\text{SNa}^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$)
berechnet:	389.0630
gefunden:	389.0632.

4.4.4.10 (2R,3S,4R)-2-Hydroxy-4-methyl-2-(naphthalen-2-yl)-3-(phenylsulfonyl)-cyclopentanon (91j)



Synthese:	AAV 4.
Aufreinigung:	Säulenchromatographie (n -Pentan:Diethylether = 1:2).
DC:	R_f = 0.26 (91j) (n -Pentan:Diethylether = 1:2).
Ausbeute:	74% (91j), farbloser Feststoff.
dr (trans:cis):	>99:1.

Analytische Daten des *trans*-Diastereomers:

ee: 93%.

anal. HPLC:

Säule: Daicel OJ; Laufmittel: *n*-Heptan:Ethanol = 7:3, 0.7 mL/min; t_R = 16.75 min (Nebenantionomer), t_R = 21.41 min (Hauptenantionomer).

Schmelzpunkt: 168-169 °C (*n*-Pentan:Diethylether).

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -111.5$ ($c = 1.00$, CHCl₃).

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 1.55 (d, 3H, J = 6.5 Hz, Me), 2.26 (dd, 1H, J = 19.1 Hz, 9.4 Hz, H-5), 3.17 (dd, 1H, J = 19.0 Hz, 8.0 Hz, H-5), 3.30-3.60 (m, 1H, H-4), 3.85 (d, 1H, J = 10.1 Hz, H-3), 4.78 (br s, 1H, OH), 6.89 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, 1.5 Hz, H_{Ar}), 7.00 (t, 2H, J = 7.5 Hz, H_{Ar}), 7.13 (t, 1H, J = 7.5 Hz, H_{Ar}), 7.44 (dd, 2H, J = 6.2 Hz, 3.5 Hz, H_{Ar}), 7.45-7.55 (m, 4H, H_{Ar}), 7.64 (dd, 1H, J = 6.0 Hz, 3.4 Hz, H_{Ar}), 7.70 (dd, 1H, J = 6.0 Hz, 3.2 Hz, H_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ = 20.9 (Me), 28.8 (C-4), 44.1 (C-5), 74.8 (C-3), 81.3 (C-2), 122.3 ($C_{Ar}H$), 125.4($C_{Ar}H$), 126.3($C_{Ar}H$), 126.4 ($C_{Ar}H$), 127.3 ($C_{Ar}H$), 128.1 (2C, $C_{Ar}H$), 128.2 (2C, $C_{Ar}H$), 128.4 (2C, $C_{Ar}H$), 132.6 (C_{Ar}), 132.7 (C_{Ar}), 133.5 ($C_{Ar}H$), 134.8 (C_{Ar}), 138.8 (C_{Ar}), 208.8 (C-1) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 381 (1, $M+H^+$), 364 (25), 363 (100, $M-OH^-$), 239 (11), 223 (27, $M+H^+-PhSO_3H$), 221 (11), 197 (11).

IR-Spektrum (ATR):

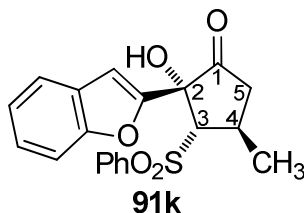
$\tilde{\nu}$ = 3486 (m), 3418 (w), 3062 (w), 2974 (w), 2927 (w), 1768 (s), 1596 (m), 1550 (w), 1449 (s), 1391 (w), 1347 (w), 1291 (s), 1256 (m), 1139 (s), 1080 (s), 997 (m), 928 (m), 861 (m), 812 (m), 736 (s), 683 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI+): C₂₂H₂₀O₄SK⁺ (M+K⁺)

berechnet: 419.0714

gefunden: 419.0713.

4.4.4.11 (2R,3S,4R)-2-(Benzofuran-2-yl)-2-hydroxy-4-methyl-3-(phenylsulfonyl)-cyclopentanon (91k)



Synthese:	AAV 4.
Aufreinigung:	Säulenchromatographie (<i>n</i> -Pentan:Diethylether = 1:1).
DC:	$R_f = 0.28$ (91k) (<i>n</i> -Pentan:Diethylether = 1:2). $R_f = 0.18$ (3-epi-91k) (<i>n</i> -Pentan:Diethylether = 1:2).
Ausbeute:	76% (91k), farbloser Feststoff. 21% (3-epi-91k), farbloser Feststoff.
dr (trans:cis):	3.6:1.

Analytische Daten des *trans*-Diastereomers:

ee: 90%.

anal. HPLC:

Säule: Daicel IA; Laufmittel: *n*-Heptan:Ethanol = 7:3, 0.9 mL/min; $t_R = 10.48$ min (Nebenenantiomer), $t_R = 12.82$ min (Hauptenantiomer).

Schmelzpunkt: 174 °C (*n*-Pentan:Diethylether).

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -15.2$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.58$ (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, Me), 2.25 (dd, 1H, $J = 19.1$ Hz, 9.3 Hz, H-5), 3.11 (dd, 1H, $J = 19.0$ Hz, 9.2 Hz, H-5), 3.25-3.40 (m, 1H, H-4), 4.05 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz, H-3), 5.00 (br s, 1H, OH), 6.65 (s, 1H, H_{Ar}), 7.00-7.20 (m, 6H, H_{Ar}), 7.38-7.43 (m, 1H, H_{Ar}), 7.64 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, H_{Ar}) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = 20.6$ (Me), 28.4 (C-4), 43.3 (C-5), 71.3 (C-3), 78.2 (C-2), 106.7 (C_{ArH}), 110.8 (C_{ArH}), 121.2 (C_{ArH}), 123.0 (C_{ArH}), 124.3 (C_{ArH}), 127.6 (C_{Ar}), 127.8 (2C, C_{ArH}), 128.4 (2C, C_{ArH}), 133.5 (C_{ArH}), 138.4 (C_{Ar}), 152.5 (C_{ArO}), 154.6 (C_{ArO}), 205.2 (C-1) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 371 (5, $M+H^+$), 354 (22), 353 (100, $M-OH^-$), 229 (14), 213 (10, $M+H^+-PhSO_3H$), 212 (10).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3486 (m), 3063 (w), 2974 (w), 2927 (w), 2108 (w), 1768 (s), 1596 (m), 1548 (w), 1449 (s), 1393 (w), 1348 (w), 1290 (s), 1185 (w), 1138 (s), 1074 (s), 997 (s), 935 (m), 873 (m), 807 (s), 742 (s), 708 (s), 687 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

$C_{20}H_{18}O_5S$

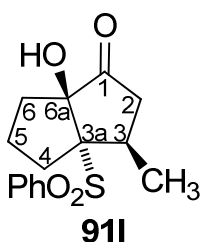
berechnet:

C = 64.85% H = 4.90%

gefunden:

C = 64.72% H = 4.94%.

4.4.4.12 (3R,3aS,6aS)-6a-Hydroxy-3-methyl-3a-(phenylsulfonyl)hexahydropentalen-1(2H)-on (91I)

**Synthese:**

AAV 4.

Die Reaktionsdauer des Michael-Additionsschrittes wurde auf drei Tage verlängert, während die Reaktionsdauer des Benzoin-Additionsschrittes zwei Tage betrug.

Aufreinigung:

Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 1:3).

DC:

R_f = 0.38 (**91I**) (*n*-Pentan:Diethylether = 1:3).

R_f = 0.25 (**3-*epi*-91I**) (*n*-Pentan:Diethylether = 1:3).

Ausbeute:

38% (**91I**), farbloses Öl.

15% (**3-*epi*-91I**), farbloses Öl.

***dr* (trans:cis):**

2.5:1.

Analytische Daten des *trans*-Diastereomers:

ee:

41%.

anal. HPLC:

Säule: Daicel AD; Laufmittel: *n*-Heptan:*i*-Propanol = 7:3, 1.0 mL/min; $t_R = 9.09$ min (Nebenantionomer), $t_R = 17.82$ min (Hauptenantionomer).

Drehwert:

$$[\alpha]_D^{22} = -73.4 (c = 1.00, \text{CHCl}_3).$$

 ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.02$ (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, Me), 1.35-1.55 (m, 1H, CH_2), 1.70-2.20 (m, 5H, CH_2), 2.50-2.70 (m, 2H, CH_2), 2.95-3.10 (m, 1H, H-3), 3.59 (br s, 1H, OH), 7.56 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz, H_{Ar}), 7.68 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, H_{Ar}), 8.01 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, H_{Ar}) ppm.

 ^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = 15.7$ (C-5), 22.9 (Me), 29.7 (C-3), 31.4 (C-4), 38.6 (C-6), 42.5 (C-2), 78.3 (C-3a), 88.6 (C-6a), 128.9 (2C, C_{Ar}H), 130.4 (2C, C_{Ar}H), 134.0 (C_{Ar}H), 137.4 (C_{Ar}), 213.0 (C-1) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 295 (5, $\text{M}+\text{H}^+$), 278 (25), 277 (100, $\text{M}-\text{OH}^-$), 171 (16), 153 (13), 151 (18), 143 (10), 137 (12, $\text{M}+\text{H}^+-\text{PhSO}_3\text{H}$), 135 (14), 125 (27), 111 (15), 95 (13).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3464$ (s), 3067 (w), 2967 (s), 2883 (m), 2254 (w), 1751 (s), 1626 (w), 1584 (w), 1448 (s), 1409 (w), 1385 (m), 1290 (s), 1201 (w), 1138 (s), 1078 (s), 913 (m), 861 (w), 756 (s), 727 (s), 691 (s), 651 (w), 602 (s), 566 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI+):

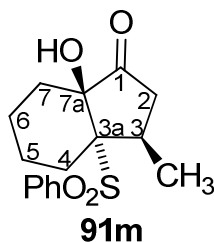
berechnet:

317.0818

gefunden:

317.0817.

4.4.4.13 (3*R*,3*aS*,7*aS*)-7*a*-Hydroxy-3-methyl-3*a*-(phenylsulfonyl)octahydro-1*H*-inden-1-on (91*m*)



Synthese: AAV 4.

Die Reaktionsdauer des Michael-Additionsschrittes wurde auf drei Tage verlängert, während die Reaktionsdauer des Benzoin-Additionsschrittes zwei Tage betrug.

Aufreinigung: Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 1:1).

DC: $R_f = 0.43$ (**91m**) (*n*-Pentan:Diethylether = 1:2).

Ausbeute: 20% (**91m**), farbloser Feststoff.

dr (trans:cis): >99:1.

Analytische Daten des *trans*-Diastereomers:

ee: 91%.

anal. HPLC:

Säule: Daicel OJ; Laufmittel: *n*-Heptan:Ethanol = 9:1, 0.7 mL/min; $t_R = 22.36$ min (Hauptenantiomere), $t_R = 26.80$ min (Nebenantiomere).

Schmelzpunkt: 178-179 °C (*n*-Pentan:Diethylether).

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -125.7$ ($c = 1.00$, CHCl₃).

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1.00$ -1.30 (m, 5H, C-3-Me und CH₂), 1.61 (dt, 1H, $J = 13.7$ Hz, 3.5 Hz, CH₂), 1.73-2.07 (m, 4H, CH₂), 2.19 (dt, 1H, $J = 12.7$ Hz, 4.5 Hz, CH₂), 2.63-2.85 (m, 4H, H-3, CH₂ und OH), 7.53 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz, H_{Ar}), 7.64 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, H_{Ar}), 8.00 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, H_{Ar}) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = 13.9$ (CH_2), 20.7 (Me), 22.6 (CH_2), 25.3 (CH_2), 28.6 (CH_2), 32.0 (C-3), 41.3 (C-2), 73.8 (C-3a), 80.9 (C-7a), 128.4 (2C, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 130.4 (2C, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 133.5 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 139.7 (C_{Ar}), 210.4 (C-1) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 309 (6, $\text{M}+\text{H}^+$), 292 (17), 291 (100, $\text{M}-\text{OH}^-$), 171 (12), 167 (28), 151 (65, $\text{M}+\text{H}^+-\text{PhSO}_3\text{H}$), 150 (16), 149 (98), 143 (13), 125 (29).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3425$ (s), 2927 (m), 2872 (m), 2061 (w), 1747 (s), 1582 (w), 1446 (s), 1388 (m), 1336 (w), 1279 (s), 1211 (m), 1163 (m), 1125 (s), 1063 (s), 995 (w), 949 (m), 907 (w), 859 (w), 752 (s), 712 (s), 685 (s) cm^{-1} .

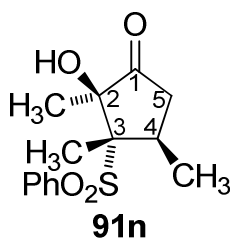
Elementaranalyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$

berechnet:

C = 62.31% H = 6.54%

gefunden:

C = 62.18% H = 6.63%.

4.4.4.14 (2S,3S,4R)-2-Hydroxy-2,3,4-trimethyl-3-(phenylsulfonyl)cyclopentanon (91n)**Synthese:**

AAV 4.

Als Katalysator wurde Pyrrolidin statt des Jørgensen-Hayashi-Amins **21b** benutzt.

Aufreinigung:Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 1:1).**DC:** $R_f = 0.45$ (**91n**) (*n*-Pentan:Diethylether = 1:1).**Ausbeute:**16% (**91n**), farbloser Feststoff.**dr (trans:cis):**

>99:1.

Analytische Daten des trans-Diastereomers:**Schmelzpunkt:**153-154 °C (*n*-Pentan:Diethylether).

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 1.15 (d, 3H, J = 6.7 Hz, C-4-Me), 1.22 (s, 3H, C-3-Me), 1.65 (s, 3H, C-2-Me), 1.88 (dd, 1H, J = 19.8 Hz, 9.4 Hz, H-5), 2.77 (br s, 1H, OH), 2.85 (dd, 1H, J = 19.8 Hz, 10.0 Hz, H-5), 3.20-3.40 (m, 1H, H-4), 7.58 (t, 2H, J = 7.2 Hz, H_{Ar}), 7.69 (t, 1H, J = 7.5 Hz, H_{Ar}), 7.94 (d, 2H, J = 7.6 Hz, H_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ = 12.7 (C-3-Me), 16.0 (C-4-Me), 22.2 (C-2-Me), 29.8 (C-4), 39.1 (C-5), 73.0 (C-3), 82.5 (C-2), 128.8 (2C, $C_{Ar}H$), 130.0 (2C, $C_{Ar}H$), 134.0 ($C_{Ar}H$), 138.1 (C_{Ar}), 212.6 (C-1) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 282 (20, $M+H^+$), 266 (19), 265 (100, $M-OH^-$), 171 (23), 143 (37), 141 (37), 140 (11), 139 (14), 125 (57, $M+H^+-PhSO_3H$), 124 (15), 123 (54), 99 (19).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3482 (s), 3088 (w), 2976 (w), 2934 (w), 2109 (w), 1754 (s), 1580 (w), 1447 (m), 1387 (m), 1360 (w), 1281 (s), 1219 (m), 1193 (m), 1129 (s), 1067 (s), 1049 (s), 993 (m), 942 (m), 858 (w), 832 (w), 760 (s), 692 (s) cm^{-1} .

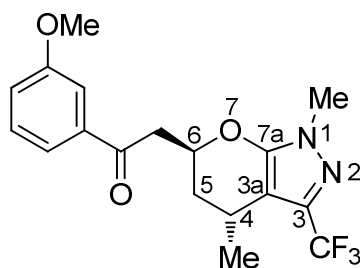
Elementaranalyse:C₁₄H₁₈O₄S

berechnet:

C = 59.55% H = 6.43%

gefunden:

C = 59.51% H = 6.22%.

4.4.5 Analytische Daten von Tetrahydropyrano[2,3-c]pyrazolen 95**4.4.5.1 2-((4*R*,6*S*)-1,4-Dimethyl-3-(trifluoromethyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrano[2,3-c]-pyrazol-6-yl)-1-(3-methoxyphenyl)ethanon (95a)****95a****Synthese:**

AAV 5.

Aufreinigung:Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 1:1).

DC: $R_f = 0.21$ (*n*-Pentan:Diethylether = 2:1).

Eine Auftrennung der Diastereomere mittels Säulenchromatographie gelang nicht. Aus diesem Grund wurde eine analytisch saubere Probe des Hauptdiastereomers mittels präparativer HPLC hergestellt.

präp. HPLC:

Säule: LiChrosorb Si 60; Laufmittel: *n*-Pentan:Diethylether = 6:4, 18 mL/min; $t_R \sim 18.58$ min (*trans*-Diastereomer), $t_R \sim 19.00$ min (*cis*-Diastereomer). Die Peaks wurden nicht vollständig aufgetrennt.

Ausbeute: 86%, farbloses Öl.

dr (*trans*:*cis*): 72:28.

ee: 92% (*trans*-95a), 92% (*cis*-95a).

anal. HPLC:

Säule: Daicel AD; Laufmittel: *n*-Heptan:*i*-Propanol = 95:5, 0.7 mL/min; $t_R = 15.93$ min (*trans*-Diastereomer, Hauptenantiomere), $t_R = 21.49$ min (*trans*-Diastereomer, Nebenantiomere), $t_R = 23.53$ min (*cis*-Diastereomer, Hauptenantiomere), $t_R = 25.77$ min (*cis*-Diastereomer, Nebenantiomere).

Analytische Daten des *trans*-Diastereomers:

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = +19.2$ ($c = 1.00$, CHCl₃).

$[\alpha]_{365}^{24} = +62.8$ ($c = 1.00$, CHCl₃).

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1.30$ (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, Me), 1.85 (dt, 1H, $J = 14.4$ Hz, 2.5 Hz, H-5), 1.90 (ddd, 1H, $J = 15.9$ Hz, 10.4 Hz, 5.5 Hz, H-5), 3.00-3.07 (m, 1H, H-4), 3.20 (dd, 1H, $J = 16.8$ Hz, 5.9 Hz, -CH₂CO-), 3.59 (s, 3H, NMe), 3.60 (dd, 1H, $J = 16.8$ Hz, 6.4 Hz, -CH₂CO-), 3.87 (s, 3H, OMe), 4.93 - 4.99 (m, 1H, H-6), 7.16 (ddd, 1H, $J = 8.4$ Hz, 2.5 Hz, 1.0 Hz, H_{Ar}), 7.41 (t, 1H, $J = 8.2$ Hz, H_{Ar}), 7.52 (dd, 1H, $J = 2.5$ Hz, 1.5 Hz, H_{Ar}), 7.56 (dt, 1H, $J = 7.9$ Hz, 1.0 Hz, H_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl₃):

$\delta = 22.2$ (Me), 23.0 (C-4), 33.8 (NMe), 35.1 (C-5), 43.3 (-CH₂CO-), 55.4 (OMe), 72.7 (C-6), 100.4 (C-3a), 112.4 ($C_{Ar}H$), 119.9 ($C_{Ar}H$), 120.7 ($C_{Ar}H$), 121.6 (q, $J = 269.6$ Hz, CF₃) 129.7

($C_{Ar}H$), 136.9 (q, $J = 36.9$ Hz, C-3), 138.0 (C_{Ar}), 150.0 (C-7a), 159.9 ($C_{Ar}OMe$), 196.2 (C=O) ppm.

^{19}F -NMR-Spektrum (564 MHz, $CDCl_3$):

$\delta = -61.9$ ppm.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 368 (26, M^+), 135 (100, $[3-(MeO)C_6H_4-CO]^+$), 107 (14, $[3-(MeO)C_6H_4]^+$).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3219$ (w), 2953 (w), 1685 (m), 1583 (s), 1489 (m), 1433 (m), 1354 (m), 1259 (s), 1165 (s), 1117 (s), 1030 (s), 892 (m), 851 (m), 776 (s), 725 (s) cm^{-1} .

HRMS (ESI+):

$C_{18}H_{20}F_3N_2O_3^+ (M+H^+)$

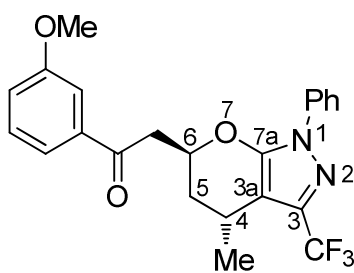
berechnet:

369.1421

gefunden:

369.1409.

4.4.5.2 1-(3-Methoxyphenyl)-2-((4*R*,6*S*)-4-methyl-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-6-yl)ethanon (95b)



95b

Synthese:

AAV 5.

Aufreinigung:

Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 2:1).

DC:

$R_f = 0.48$ (*n*-Pentan:Diethylether = 2:1).

Eine Auftrennung der Diastereomere mittels Säulenchromatographie gelang nicht. Aus diesem Grund wurde eine analytisch saubere Probe des Hauptdiastereomers mittels präparativer HPLC hergestellt.

präp. HPLC:

Säule: LiChrosorb Si 60; Laufmittel: *n*-Pentan:Diethylether = 6:4, 18 mL/min; $t_R \sim 12.14$ min (*trans*-Diastereomer), $t_R \sim 12.70$ min (*cis*-Diastereomer). Die Peaks wurden nicht vollständig aufgetrennt.

Ausbeute: 85%, farbloses Öl.

dr (*trans*:*cis*): 71:29.

ee: 88% (***trans*-95b**), 86% (***cis*-95b**).

anal. HPLC:

Säule: Daicel IA; Laufmittel: *n*-Heptan:*i*-Propanol = 9:1, 1.0 mL/min; $t_R = 6.33$ min (*trans*-Diastereomer, Hauptenantomer), $t_R = 7.01$ min (*cis*-Diastereomer, Nebenantomer), $t_R = 8.11$ min (*trans*-Diastereomer, Nebenantomer), $t_R = 9.59$ min (*cis*-Diastereomer, Hauptenantomer).

Analytische Daten des *trans*-Diastereomers:

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = +1.8$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

$[\alpha]_{365}^{24} = -31.9$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

 ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.36$ (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, Me), 1.90 (dt, 1H, $J = 13.4$ Hz, 2.5 Hz, H-5), 1.97 (ddd, 1H, $J = 15.9$ Hz, 10.4 Hz, 5.5 Hz, H-5), 3.05-3.15 (m, 1H, H-4), 3.22 (dd, 1H, $J = 16.4$ Hz, 6.0 Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}-$), 3.61 (dd, 1H, $J = 16.8$ Hz, 6.9 Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}-$), 3.83 (s, 3H, OMe), 4.97-5.05 (m, 1H, H-6), 7.14 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, 1.9 Hz, H_{Ar}), 7.22 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, H_{Ar}), 7.31 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz, H_{Ar}), 7.38 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz, H_{Ar}), 7.50 (dd, 1H, $J = 2.5$ Hz, 1.5 Hz, H_{Ar}), 7.55 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, H_{Ar}), 7.65 (dd, 2H, $J = 8.9$ Hz, 1.5 Hz, H_{Ar}) ppm.

 ^{13}C -NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl_3):

$\delta = 22.3$ (Me), 23.1 (C-4), 34.8 (C-5), 43.3 ($-\text{CH}_2\text{CO}-$), 55.4 (OMe), 73.5 (C-6), 101.7 (C-3a), 112.4 ($C_{Ar}H$), 120.0 ($C_{Ar}H$), 120.8 (2C, $C_{Ar}H$), 121.0 ($C_{Ar}H$), 121.5 (q, $J = 269.6$ Hz, CF_3), 126.7 ($C_{Ar}H$), 128.9 (2C, $C_{Ar}H$), 129.7 ($C_{Ar}H$), 137.7 (C_{Ar}), 138.0 (C_{Ar}), 138.7 (q, $J = 36.9$ Hz, C-3), 149.9 (C_{Ar} -7a), 159.9 ($C_{Ar}OMe$), 196.4 (C=O) ppm.

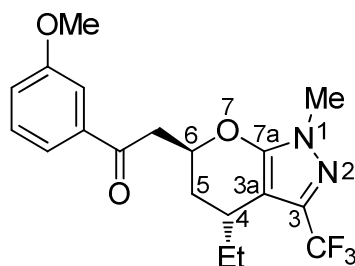
^{19}F -NMR-Spektrum (564 MHz, CDCl_3): $\delta = -62.1$ ppm.**MS-Spektrum (CI, 100 eV):** m/z [%] = 432 (15, $\text{M}+\text{H}^+$), 255 (17), 205 (15), 204 (100), 177 (84).**IR-Spektrum (ATR):** $\tilde{\nu} = 3072$ (w), 2966 (s), 2875 (m), 1951 (w), 1875 (w), 1686 (s), 1593 (s), 1517 (s), 1481 (s), 1397 (m), 1350 (m), 1261 (s), 1131 (s), 1023 (s), 874 (m), 840 (m), 761 (s), 690 (s), 634 (w), 565 (w), 505 (w) cm^{-1} .**HRMS (ESI+):** $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

berechnet:

431.1577

gefunden:

431.1577.

4.4.5.3 2-((4*R*,6*S*)-4-Ethyl-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrano[2,3-*c*]-pyrazol-6-yl)-1-(3-methoxyphenyl)ethanon (95c)**95c****Synthese:**

AAV 5.

Aufreinigung:Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 1:1).**DC:** $R_f = 0.21$ (*n*-Pentan:Diethylether = 2:1).

Eine Auftrennung der Diastereomere mittels Säulenchromatographie gelang nicht. Aus diesem Grund wurde eine analytisch saubere Probe des Hauptdiastereomers mittels präparativer HPLC hergestellt.

präp. HPLC:

Säule: LiChrosorb Si 60; Laufmittel: *n*-Pentan:Diethylether = 6:4, 18 mL/min; $t_R \sim 17.79$ min (*trans*-Diastereomer), $t_R \sim 17.00$ min (*cis*-Diastereomer). Die Peaks wurden nicht vollständig aufgetrennt.

Ausbeute: 73%, farbloses Öl.

dr (trans:cis): 77:23.

ee: 94% (*trans*-95c), 96% (*cis*-95c).

anal. HPLC:

Säule: Daicel AD; Laufmittel: *n*-Heptan:Ethanol = 97:3, 0.3 mL/min; t_R = 34.91 min (*trans*-Diastereomer, Hauptenantomer), t_R = 49.73 min (*cis*-Diastereomer, Nebenantomer), t_R = 51.95 min (*trans*-Diastereomer, Nebenantomer), t_R = 56.84 min (*cis*-Diastereomer, Hauptenantomer).

Analytische Daten des *trans*-Diastereomers:

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = +9.8$ ($c = 1.00$, CHCl₃).

$[\alpha]_{365}^{24} = -43.9$ ($c = 1.00$, CHCl₃).

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

δ = 1.01 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, -CH₂CH₃), 1.45-1.55 (m, 1H, -CH₂CH₃), 1.74 (ddd, 1H, $J = 16.4$ Hz, 10.9 Hz, 5.5 Hz, H-5), 1.80-1.86 (m, 1H, -CH₂CH₃), 2.09 (dt, 1H, $J = 14.4$ Hz, 2.0 Hz, H-5), 2.75-2.80 (m, 1H, H-4), 3.22 (dd, 1H, $J = 16.8$ Hz, 6.0 Hz, -CH₂CO-), 3.59 (s, 3H, NMe), 3.60 (dd, 1H, $J = 16.8$ Hz, 6.4 Hz, -CH₂CO-), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.89-4.95 (m, 1H), 7.16 (dd, 1H, $J = 7.9$ Hz, 2.5 Hz, H_{Ar}), 7.41 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz, H_{Ar}), 7.52 (t, 1H, $J = 2.0$ Hz, H_{Ar}), 7.57 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, H_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl₃):

δ = 11.6 (-CH₂CH₃), 28.7 (-CH₂CH₃ oder C-4), 30.0 (-CH₂CH₃ oder C-4), 30.9 (C-5), 33.8 (NMe), 43.5 (-CH₂CO-), 55.5 (OMe), 72.9 (C-6), 99.8 (C-3a), 112.4 ($C_{Ar}H$), 120.0 ($C_{Ar}H$), 120.7 ($C_{Ar}H$), 121.8 (q, $J = 268.3$ Hz, CF₃), 129.7 ($C_{Ar}H$), 137.1 (q, $J = 38.2$ Hz, C-3), 138.1 (C_{Ar}), 150.1 (C-7a), 160.0 ($C_{Ar}OMe$), 196.3 (C=O) ppm.

¹⁹F-NMR-Spektrum (564 MHz, CDCl₃):

$\delta = -61.7$ ppm.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 383 (56, M⁺), 203 (41), 135 (100, [3-(MeO)C₆H₄-CO]⁺), 107 (14).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 2956 (m), 1685 (s), 1585 (s), 1548 (m), 1491 (m), 1429 (m), 1354 (w), 1256 (s), 1161 (s), 1116 (s), 1040 (s), 991 (s), 887 (m), 785 (m), 730 (m), 684 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI+):

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

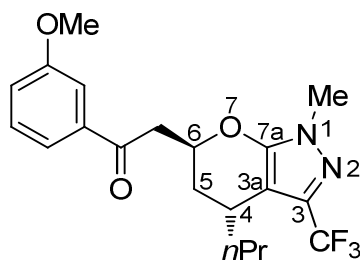
berechnet:

383.1577

gefunden:

383.1577.

4.4.5.4 1-(3-Methoxyphenyl)-2-((4R,6S)-1-methyl-4-propyl-3-(trifluoromethyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrano[2,3-c]pyrazol-6-yl)ethanon (95d)



95d

Synthese:

AAV 5.

Aufreinigung:

Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 1:1).

DC:

R_f = 0.21 (*n*-Pentan:Diethylether = 2:1).

Eine Auftrennung der Diastereomere mittels Säulenchromatographie gelang nicht. Aus diesem Grund wurde eine analytisch saubere Probe des Hauptdiastereomers mittels präparativer HPLC hergestellt.

präp. HPLC:

Säule: LiChrosorb Si 60; Laufmittel: *n*-Pentan:Diethylether = 6:4, 18 mL/min; $t_R \sim 17.16$ min (*trans*-Diastereomer), $t_R \sim 17.00$ min (*cis*-Diastereomer). Die Peaks wurden nicht vollständig aufgetrennt.

Ausbeute:

77%, farbloses Öl.

dr (*trans*:*cis*):

79:21.

ee:

96% (*trans*-95d), 98% (*cis*-95d).

anal. HPLC:

Säule: Daicel AD; Laufmittel: *n*-Heptan:*i*-Propanol = 95:5, 0.7 mL/min; t_R = 13.14 min (*trans*-Diastereomer, Hauptenantiomere), t_R = 16.74 min (*trans*-Diastereomer,

Nebenenantiomer), $t_R = 18.38$ min (*cis*-Diastereomer, Hauptenantiomer), $t_R = 30.88$ min (*cis*-Diastereomer, Nebenenantiomer).

Analytische Daten des *trans*-Diastereomers:

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = +8.5$ ($c = 1.00$, CHCl_3).
 $[\alpha]_{365}^{24} = -37.9$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

 ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.96$ (t, 3H, $J = 6.9$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.33-1.40 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.46-1.55 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.65-1.80 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ und H-5), 2.06 (dt, 1H, $J = 14.4$ Hz, 2.0 Hz, H-5), 2.85-2.90 (m, 1H, H-4), 3.21 (dd, 1H, $J = 16.8$ Hz, 6.4 Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}-$), 3.59 (s, 3H, NMe), 3.61 (dd, 1H, $J = 16.8$ Hz, 6.4 Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}-$), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.89-4.95 (m, 1H, H-6), 7.16 (dd, 1H, $J = 7.4$ Hz, 1.5 Hz, H_{Ar}), 7.41 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz, H_{Ar}), 7.52 (t, 1H, $J = 2.0$ Hz, H_{Ar}), 7.57 (dt, 1H, $J = 8.4$ Hz, 1.0 Hz, H_{Ar}) ppm.

 ^{13}C -NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl_3):

$\delta = 13.9$ ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 20.1 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 28.0 (C-4), 31.4 (C-5), 33.8 (NMe), 38.0 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 43.5 ($-\text{CH}_2\text{CO}-$), 55.5 (OMe), 72.8 (C-6), 99.9 (C-3a), 112.4 ($C_{Ar}H$), 120.0 ($C_{Ar}H$), 120.7 ($C_{Ar}H$), 121.7 (q, $J = 269.6$ Hz, CF_3), 129.7 ($C_{Ar}H$), 136.9 (q, $J = 36.9$ Hz, C-3), 138.1 (C_{Ar}), 150.1 (C-7a), 160.0 ($C_{Ar}OMe$), 196.4 (C=O) ppm.

 ^{19}F -NMR-Spektrum (564 MHz, CDCl_3):

$\delta = -61.6$ ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

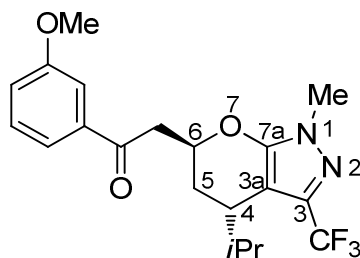
m/z [%] = 397 (100, $M+H^+$), 396 (11), 377 (55), 61 (16).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 2930$ (s), 2869 (m), 2322 (w), 2110 (w), 1740 (w), 1685 (s), 1585 (s), 1546 (s), 1492 (m), 1429 (s), 1396 (m), 1354 (m), 1257 (s), 1162 (s), 1118 (s), 1037 (s), 991 (s), 930 (w), 854 (m), 783 (m), 730 (m), 683 (m) cm^{-1} .

Elementaranalyse:	$C_{20}H_{23}F_3N_2O_3$
berechnet:	C = 60.60% H = 5.85% N = 7.07%
gefunden:	C = 60.64% H = 6.18% N = 7.33%.

4.4.5.5 2-((4*R*,6*S*)-4-Isopropyl-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrano-[2,3-*c*]pyrazol-6-yl)-1-(3-methoxyphenyl)ethanon (95e)



95e

Synthese:	AAV 5.
Aufreinigung:	Säulenchromatographie (<i>n</i> -Pentan:Diethylether = 1:1).
DC:	$R_f = 0.17$ (<i>n</i> -Pentan:Diethylether = 2:1).

Eine Auftrennung der Diastereomere mittels Säulenchromatographie gelang nicht. Aus diesem Grund wurde eine analytisch saubere Probe des Hauptdiastereomers mittels präparativer HPLC hergestellt.

präp. HPLC:

Säule: LiChrosorb Si 60; Laufmittel: *n*-Pentan:Diethylether = 6:4, 18 mL/min; $t_R = 17.10$ min (*trans*-Diastereomer), $t_R = 16.30$ min (*cis*-Diastereomer).

Ausbeute:	70%, farbloses Öl.
<i>dr</i> (<i>trans</i>:<i>cis</i>):	64:36.

***ee*:** 94% (*trans*-95e), 96% (*cis*-95e).

anal. HPLC:

Säule: Daicel AD; Laufmittel: *n*-Heptan:*i*-Propanol = 95:5, 1.0 mL/min; $t_R = 7.18$ min (*trans*-Diastereomer, Hauptenantiomer), $t_R = 10.09$ min (*cis*-Diastereomer, Hauptenantiomer), $t_R = 10.48$ min (*trans*-Diastereomer, Nebenenantiomer), $t_R = 14.00$ min (*cis*-Diastereomer, Nebenenantiomer).

Analytische Daten des *trans*-Diastereomers:

Drehwert:	$[\alpha]_D^{25} = +8.4$ ($c = 1.00$, $CHCl_3$).
	$[\alpha]_{365}^{24} = -45.9$ ($c = 1.00$, $CHCl_3$).

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

δ = 0.94 (d, 3H, J = 6.9 Hz, -CH(CH₃)₂), 1.03 (d, 3H, J = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 1.65 (ddd, 1H, J = 16.4 Hz, 10.4 Hz, 6.0 Hz, H-5), 2.00-2.08 (m, 1H, -CH(CH₃)₂), 2.18 (dt, 1H, J = 14.4 Hz, 2.5 Hz, H-5), 2.73-2.77 (m, 1H, H-4), 3.19 (dd, 1H, J = 16.8 Hz, 6.9 Hz, -CH₂O-), 3.56 (dd, 1H, J = 16.8 Hz, 6.0 Hz, -CH₂O-), 3.59 (s, 3H, NMe), 3.87 (s, 3H, OMe), 4.96-5.02 (m, 1H, H-6), 7.15 (dd, 1H, J = 7.4 Hz, 2.0 Hz, H_{Ar}), 7.40 (t, 1H, J = 7.9 Hz, H_{Ar}), 7.51 (t, J = 2.0 Hz, H_{Ar}), 7.55 (dt, 1H, J = 7.9 Hz, 1.5 Hz, H_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ = 18.8 (-CH(CH₃)₂), 20.7 (-CH(CH₃)₂), 29.0 (C-5), 31.7 (-CH(CH₃)₂), 33.8 (NMe), 34.3 (C-4), 43.6 (-CH₂CO-), 55.4 (OMe), 74.1 (C-6), 98.2 (C-3a), 112.3 ($C_{Ar}H$), 120.0 ($C_{Ar}H$), 120.7 ($C_{Ar}H$), 121.7 (q, J = 268.7 Hz, CF₃), 129.7 ($C_{Ar}H$), 137.3 (q, J = 36.5 Hz, C-3), 137.9 (C_{Ar}), 150.2 (C-7a), 159.9 ($C_{Ar}OMe$), 196.4 (C=O) ppm.

¹⁹F-NMR-Spektrum (282 MHz, CDCl₃):

δ = -60.9 ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 397 (100, M+H⁺), 377 (48).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 2957 (m), 2325 (w), 2099 (w), 1684 (s), 1582 (s), 1483 (m), 1430 (m), 1358 (w), 1259 (s), 1119 (s), 1035 (s), 874 (m), 784 (m), 734 (m), 686 (m), 540 (s) cm⁻¹.

Analytische Daten des *cis*-Diastereomers:**Drehwert:**

$$[\alpha]_D^{25} = -48.9 (c = 1.00, CHCl_3).$$

$$[\alpha]_{365}^{24} = -180.5 (c = 1.00, CHCl_3).$$

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

δ = 0.68 (d, 3H, J = 6.9 Hz, -CH(CH₃)₂), 1.02 (d, 3H, J = 6.9 Hz, -CH(CH₃)₂), 1.54-1.61 (m, 1H, H-5), 2.02 (ddd, 1H, J = 13.9 Hz, 6.4 Hz, 1.5 Hz, H-5), 2.37-2.45 (m, 1H, -CH(CH₃)₂), 3.04 (ddd, 1H, J = 10.4 Hz, 6.0 Hz, 3.5 Hz, H-4), 3.25 (dd, 1H, J = 16.8 Hz, 6.0 Hz, -CH₂CO-), 3.59 (s, 3H, NMe), 3.61 (dd, 1H, J = 16.8 Hz, 6.4 Hz, -CH₂CO-), 3.88 (s, 3H,

OMe), 4.72-4.78 (m, 1H, H-6), 7.16 (dd, 1H, $J = 7.4$ Hz, 1.9 Hz, H_{Ar}), 7.42 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz, H_{Ar}), 7.52 (t, 1H, $J = 1.9$ Hz, H_{Ar}), 7.58 (dt, 1H, $J = 7.4$ Hz, 1.5 Hz, H_{Ar}) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = 15.1$ (-CH(CH₃)₂), 20.4 (-CH(CH₃)₂), 27.7 (C-5), 28.3 (-CH(CH₃)₂), 33.8 (NMe), 35.9 (C-4), 44.0 (-CH₂CO-), 55.5 (OMe), 76.9 (C-6), 98.8 (C-3a), 112.4 ($C_{Ar}H$), 120.0 ($C_{Ar}H$), 120.8 ($C_{Ar}H$), 121.7 (q, $J = 268.7$ Hz, CF₃), 129.7 ($C_{Ar}H$), 136.8 (q, $J = 37.1$ Hz, C-3), 138.0 (C_{Ar}), 151.5 (C-7a), 159.9 ($C_{Ar}OMe$), 196.2 (C=O) ppm.

^{19}F -NMR-Spektrum (282 MHz, CDCl_3):

$\delta = -61.6$ ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 397 (27, $M+H^+$), 377 (11), 231 (27), 221 (40), 205 (10), 201 (13), 178 (12), 177 (100), 135 (36, $[3-(MeO)C_6H_4-CO]^+$).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 2961$ (m), 2325 (w), 2095 (w), 1686 (s), 1582 (s), 1544 (m), 1486 (m), 1428 (m), 1393 (w), 1354 (w), 1294 (w), 1256 (s), 1163 (s), 1115 (s), 1041 (s), 995 (s), 883 (m), 763 (s), 728 (s), 684 (s), 556 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$

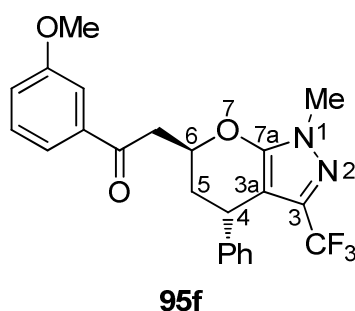
berechnet:

C = 60.60% H = 5.85% N = 7.07%

gefunden:

C = 60.59% H = 5.48% N = 7.21%.

4.4.5.6 1-(3-Methoxyphenyl)-2-((4R,6S)-1-methyl-4-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrano[2,3-c]pyrazol-6-yl)ethanon (95f)



Synthese:

AAV 5.

Aufreinigung:

Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 1:1).

DC: $R_f = 0.26$ (*n*-Pentan:Diethylether = 2:1).

Eine Auftrennung der Diastereomere mittels Säulenchromatographie gelang nicht. Aus diesem Grund wurde eine analytisch saubere Probe des Hauptdiastereomers mittels präparativer HPLC hergestellt.

präp. HPLC:

Säule: LiChrosorb Si 60; Laufmittel: *n*-Pentan:Diethylether = 65:35, 18 mL/min; $t_R = 25.84$ min (*trans*-Diastereomer), $t_R = 26.50$ min (*cis*-Diastereomer).

Ausbeute: 88%, farbloses Öl.

***dr* (*trans*:*cis*):** 64:36.

ee*:** 76% (trans*-95f**).

Der Enantiomerenüberschuss von ***cis*-95f** konnte nicht bestimmt werden.

anal. HPLC:

Säule: Daicel AD; Laufmittel: *n*-Heptan:*i*-Propanol = 95:5, 1.0 mL/min; $t_R = 13.34$ min (*trans*-Diastereomer, Hauptenantomer), $t_R = 17.46$ min (*trans*-Diastereomer, Nebenantomer), $t_R = 25.47$ min (*cis*-Diastereomer, ungetrennte Enantiomere).

Analytische Daten des *trans*-Diastereomers:

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = -3.3$ ($c = 1.00$, CHCl₃).

$[\alpha]_{365}^{24} = +4.9$ ($c = 1.00$, CHCl₃).

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

$\delta = 2.11$ (dt, 1H, $J = 14.4$ Hz, 2.5 Hz, H-5), 2.22 (ddd, 1H, $J = 14.4$ Hz, 10.9 Hz, 6.0 Hz, H-5), 3.07 (dd, 1H, $J = 16.8$ Hz, 4.5 Hz, -CH₂CO-), 3.54 (dd, 1H, $J = 16.8$ Hz, 7.4 Hz, -CH₂CO-), 3.64 (s, 3H, NMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 4.26 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz, H-4), 4.79-4.84 (m, 1H, H-6), 7.11-7.15 (m, 3H, H_{Ar}), 7.22 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, H_{Ar}), 7.30 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz, H_{Ar}), 7.37 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz, H_{Ar}), 7.45 (t, 1H, $J = 2.5$ Hz, H_{Ar}), 7.50 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl₃):

$\delta = 33.9$ (C-5), 34.1 (NMe), 36.8 (C-4), 43.0 (-CH₂CO-), 55.4 (OMe), 72.5 (C-6), 96.1 (C-3a), 112.4 ($C_{Ar}H$), 119.9 ($C_{Ar}H$), 120.7 ($C_{Ar}H$), 121.3 (q, $J = 269.6$ Hz, CF₃), 126.7 ($C_{Ar}H$), 127.6

(2C, $C_{Ar}H$), 128.4 (2C, $C_{Ar}H$), 129.6 ($C_{Ar}H$), 137.6 (q, $J = 38.2$ Hz, C-3), 138.0 (C_{Ar}), 143.8 (C_{Ar}), 151.2 (C-7a), 159.9 ($C_{Ar}OMe$), 195.8 (C=O) ppm.

^{19}F -NMR-Spektrum (564 MHz, $CDCl_3$):

$\delta = -62.3$ ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 431 (100, $M+H^+$), 412 (11), 411 (41).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 2944$ (w), 2321 (w), 2099 (w), 1686 (s), 1588 (s), 1548 (m), 1494 (m), 1430 (s), 1350 (w), 1256 (s), 1161 (s), 1119 (s), 1035 (s), 878 (m), 757 (s), 697 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

$C_{23}H_{21}F_3N_2O_3$

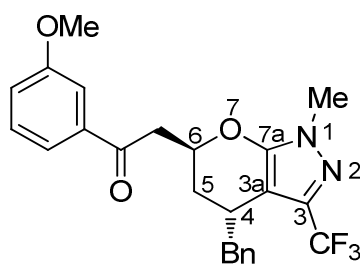
berechnet:

C = 64.18% H = 4.92% N = 6.51%

gefunden:

C = 64.22% H = 5.11% N = 6.38%.

4.4.5.7 2-((4R,6S)-4-Benzyl-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrano[2,3-c]-pyrazol-6-yl)-1-(3-methoxyphenyl)ethanon (95g)



95g

Synthese:

AAV 5.

Aufreinigung:

Säulenchromatographie (n -Pentan:Diethylether = 1:1).

DC:

$R_f = 0.21$ (n -Pentan:Diethylether = 2:1).

Eine Auftrennung der Diastereomere mittels Säulenchromatographie gelang nicht. Aus diesem Grund wurde eine analytisch saubere Probe des Hauptdiastereomers mittels präparativer HPLC hergestellt.

präp. HPLC:

Säule: LiChrosorb Si 60; Laufmittel: *n*-Pentan:Diethylether = 6:4, 18 mL/min; $t_R \sim 19.21$ min (*trans*-Diastereomer), $t_R \sim 17.55$ min (*cis*-Diastereomer). Die Peaks wurden nicht vollständig aufgetrennt.

Ausbeute: 81%, farbloses Öl.

***dr* (*trans*:*cis*):** 86:14.

***ee*:** 94% (*trans*-95g), 98% (*cis*-95g).

anal. HPLC:

Säule: Daicel OD; Laufmittel: *n*-Heptan:*i*-Propanol = 97:3, 0.7 mL/min; $t_R = 25.36$ min (*trans*-Diastereomer, Hauptenantomer), $t_R = 28.29$ min (*trans*-Diastereomer, Nebenantomer), $t_R = 32.16$ min (*cis*-Diastereomer, Nebenantomer), $t_R = 53.64$ min (*cis*-Diastereomer, Hauptenantomer).

Analytische Daten des *trans*-Diastereomers:

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = -11.1$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

$[\alpha]_{365}^{24} = -21.2$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

 ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.57$ (ddd, 1H, $J = 14.4$ Hz, 11.4 Hz, 6.0 Hz, H-5), 1.94 (dt, 1H, $J = 14.4$ Hz, 1.5 Hz, H-5), 2.63 (dd, 1H, $J = 13.9$ Hz, 11.4 Hz, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.08-3.13 (m, 1H, H-4), 3.15-3.21 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{Ph}$ und $-\text{CH}_2\text{CO}-$), 3.57 (dd, 1H, $J = 16.8$ Hz, 6.0 Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}-$), 3.63 (s, 3H, NMe), 3.87 (s, 3H, OMe), 4.94-5.00 (m, 1H, H-6), 7.15 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, 2.5 Hz, H_{Ar}), 7.22 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz, H_{Ar}), 7.25 (d, 2H, $J = 6.4$ Hz, H_{Ar}), 7.31 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz, H_{Ar}), 7.40 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz, H_{Ar}), 7.50 (t, 1H, $J = 1.9$ Hz, H_{Ar}), 7.54 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H_{Ar}) ppm.

 ^{13}C -NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl_3):

$\delta = 30.2$ (C-4 oder C-5), 30.7 (C-4 oder C-5), 33.8 (NMe), 42.0 ($-\text{CH}_2\text{Ph}$), 43.6 ($-\text{CH}_2\text{CO}-$), 55.4 (OMe), 72.7 (C-6), 99.2 (C-3a), 112.4 ($C_{Ar}H$), 119.9 ($C_{Ar}H$), 120.7 ($C_{Ar}H$), 121.8 (q, $J = 269.6$ Hz, CF_3), 126.3 ($C_{Ar}H$), 128.4 (2C, $C_{Ar}H$), 129.3 (2C, $C_{Ar}H$), 129.7 ($C_{Ar}H$), 137.0 (q, $J = 38.2$ Hz, C-3), 137.9 (C_{Ar}), 139.4 (C_{Ar}), 150.4 (C-7a), 159.9 ($C_{Ar}OMe$), 196.0 (C=O) ppm.

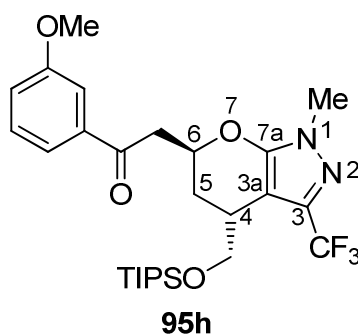
^{19}F -NMR-Spektrum (564 MHz, CDCl_3): $\delta = -61.5$ ppm.**MS-Spektrum (CI, 100 eV):** m/z [%] = 445 (100, $\text{M}+\text{H}^+$), 425 (33), 353 (12), 135 (17, $[\text{3-(MeO)C}_6\text{H}_4\text{-CO}]^+$), 61 (25).**IR-Spektrum (ATR):** $\tilde{\nu} = 3025$ (w), 2935 (w), 2111 (w), 1684 (s), 1586 (s), 1547 (m), 1493 (m), 1429 (m), 1354 (m), 1257 (s), 1162 (s), 1116 (s), 1044 (s), 1001 (s), 941 (w), 854 (m), 782 (m), 728 (s), 694 (s) cm^{-1} .**Elementaranalyse:** $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$

berechnet:

C = 64.86% H = 5.22% N = 6.30%

gefunden:

C = 64.84% H = 5.67% N = 6.21%.

4.4.5.8 1-(3-Methoxyphenyl)-2-((4R,6S)-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-4-(((triisopropylsilyl)oxy)methyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrano[2,3-c]pyrazol-6-yl)ethanon (95h)**Synthese:**

AAV 5.

Aufreinigung:Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 1:1).**DC:** $R_f = 0.37$ (*n*-Pentan:Diethylether = 2:1).

Eine Auftrennung der Diastereomere mittels Säulenchromatographie gelang nicht. Aus diesem Grund wurde eine analytisch saubere Probe des Hauptdiastereomers mittels präparativer HPLC hergestellt.

präp. HPLC:

Säule: LiChrosorb Si 60; Laufmittel: *n*-Pentan:Diethylether = 6:4, 18 mL/min; $t_R \sim 14.26$ min (*trans*-Diastereomer), $t_R \sim 14.20$ min (*cis*-Diastereomer). Die Peaks wurden nicht vollständig aufgetrennt.

Ausbeute: 74%, farbloses Öl.

dr (trans:cis): 74:26.

ee: 96% (*trans*-95h), 98% (*cis*-95h).

anal. HPLC:

Säule: Daicel IA; Laufmittel: *n*-Heptan:*i*-Propanol = 95:5, 0.5 mL/min; t_R = 10.53 min (*trans*-Diastereomer, Nebenenantiomer), t_R = 11.37 min (*trans*-Diastereomer, Hauptenantiomer), t_R = 12.17 min (*cis*-Diastereomer, Hauptenantiomer), t_R = 13.07 min (*cis*-Diastereomer, Nebenenantiomer).

Analytische Daten des *trans*-Diastereomers:

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = +22.7$ ($c = 1.00$, CHCl₃).

$[\alpha]_{365}^{24} = +94.6$ ($c = 1.00$, CHCl₃).

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

δ = 1.01-1.13 (m, 21H, -OTIPS), 1.78 (ddd, 1H, $J = 14.4$ Hz, 11.9 Hz, 6.0 Hz, H-5), 2.39 (dt, 1H, $J = 14.4$ Hz, 1.9 Hz, H-5), 3.03-3.08 (m, 1H, H-4), 3.17 (dd, 1H, $J = 16.4$ Hz, 5.0 Hz, -CH₂CO-), 3.54-3.60 (m, 4H, -CH₂CO- und NMe), 3.62 (t, 1H, $J = 9.9$ Hz, -CH₂OTIPS), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.96 (dd, 1H, $J = 9.9$ Hz, 4.0 Hz, -CH₂OTIPS), 4.99-5.05 (m, 1H, H-6), 7.15 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, 3.0 Hz, H_{Ar}), 7.41 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz, H_{Ar}), 7.52 (dd, 1H, $J = 2.5$ Hz, 1.5 Hz, H_{Ar}), 7.57 (dt, 1H, $J = 7.4$ Hz, 1.3 Hz, H_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl₃):

δ = 11.9 (-SiCH(CH₃)₂), 17.9 (-SiCH(CH₃)₂), 29.2 (C-5), 31.6 (C-4), 33.9 (NMe), 43.8 (-CH₂CO-), 55.5 (OMe), 65.4 (-CH₂OTIPS), 73.1 (C-6), 95.1 (C-3a), 112.5 ($C_{Ar}H$), 119.9 ($C_{Ar}H$), 120.8 ($C_{Ar}H$), 121.5 (q, $J = 269.5$ Hz, CF₃), 129.7 ($C_{Ar}H$), 137.3 (q, $J = 37.3$ Hz, C-3), 138.2 (C_{Ar}), 151.2 (C-7a), 160.0 ($C_{Ar}OMe$), 196.0 (C=O) ppm.

¹⁹F-NMR-Spektrum (564 MHz, CDCl₃):

δ = -61.8 ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 541 (52, M+H⁺), 498 (15), 497 (48), 368 (17), 367 (80), 346 (21), 345 (100), 135 (32, [3-(MeO)C₆H₄-CO]⁺).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3222 (m), 2941 (m), 2868 (m), 1688 (m), 1584 (m), 1549 (m), 1461 (m), 1361 (m), 1259 (s), 1173 (s), 1113 (s), 1013 (s), 886 (m), 830 (m), 781 (m), 727 (m), 682 (m) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

$\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$

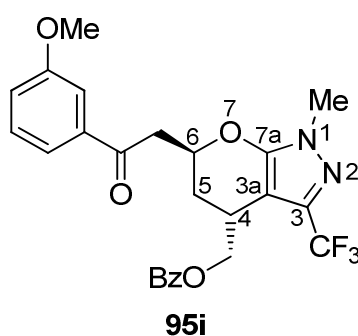
berechnet:

C = 59.98% H = 7.27% N = 5.18%

gefunden:

C = 59.82% H = 7.35% N = 5.57%.

4.4.5.9 ((4*R*,6*S*)-6-(2-(3-Methoxyphenyl)-2-oxoethyl)-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-4-yl)methylbenzoat (95i)

**Synthese:**

AAV 5.

Aufreinigung:

Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 1:1).

DC:

R_f = 0.25 (*n*-Pentan:Diethylether = 1:1).

Eine Auftrennung der Diastereomere mittels Säulenchromatographie gelang nicht. Aus diesem Grund wurde eine analytisch saubere Probe des Hauptdiastereomers mittels präparativer HPLC hergestellt.

präp. HPLC:

Säule: LiChrosorb Si 60; Laufmittel: *n*-Pentan:Diethylether = 6:4, 18 mL/min; t_R ~ 28.13 min (*trans*-Diastereomer), t_R ~ 27.90 min (*cis*-Diastereomer). Die Peaks wurden nicht vollständig aufgetrennt.

Ausbeute:

84%, farbloses Öl.

***dr* (*trans*:*cis*):**

84:16.

***ee*:**

92% (*trans*-95i).

Der Enantiomerenüberschuss von *cis*-95i konnte nicht bestimmt werden.

anal. HPLC:

Säule: Daicel OD; Laufmittel: *n*-Heptan:*i*-Propanol = 7:3, 0.7 mL/min; $t_R = 10.77$ min (*trans*-Diastereomer, Nebenenantiomer), $t_R = 13.48$ min (*trans*-Diastereomer, Hauptenantiomer). Das *cis*-Diastereomer musste vor der Messung mittels der präparativen HPLC abgetrennt werden.

Analytische Daten des *trans*-Diastereomers:

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = +1.0$ ($c = 0.50$, CHCl_3).
 $[\alpha]_{365}^{24} = -2.2$ ($c = 0.50$, CHCl_3).

 ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.90$ (ddd, 1H, $J = 14.4$ Hz, 11.4 Hz, 5.5 Hz, H-5), 2.27 (dt, 1H, $J = 14.9$ Hz, 2.0 Hz, H-5), 3.24 (dd, 1H, $J = 16.9$ Hz, 5.5 Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}-$), 3.39-3.44 (m, 1H, H-4), 3.60 (dd, 1H, $J = 16.8$ Hz, 6.9 Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}-$), 3.62 (s, 3H, NMe), 3.87 (s, 3H, OMe), 4.40 (t, 1H, $J = 9.9$ Hz, $-\text{CH}_2\text{OBz}$), 4.56 (dd, 1H, $J = 11.4$ Hz, 4.0 Hz, $-\text{CH}_2\text{OBz}$), 5.05-5.10 (m, 1H, H-6), 7.15 (dd, 1H, $J = 7.9$ Hz, 2.5 Hz, H_{Ar}), 7.38-7.48 (m, 3H, H_{Ar}), 7.51 (t, 1H, $J = 1.5$ Hz, H_{Ar}), 7.54-7.59 (m, 2H, H_{Ar}), 8.06 (dd, 2H, $J = 7.9$ Hz, 1.5 Hz, H_{Ar}) ppm.

 ^{13}C -NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl_3):

$\delta = 28.6$ (C-4), 29.7 (C-5), 34.0 (NMe), 43.5 ($-\text{CH}_2\text{CO}-$), 55.5 (OMe), 66.2 ($-\text{CH}_2\text{OBz}$), 72.9 (C-6), 94.0 (C-3a), 112.5 ($C_{Ar}H$), 120.0 ($C_{Ar}H$), 120.8 ($C_{Ar}H$), 121.4 (q, $J = 269.6$ Hz, CF_3), 128.4 (2C, $C_{Ar}H$), 129.6 (2C, $C_{Ar}H$), 129.7 ($C_{Ar}H$), 129.9 (C_{Ar}), 133.1 ($C_{Ar}H$), 137.5 (q, $J = 36.9$ Hz, C-3), 138.0 (C_{Ar}), 151.2 (C-7a), 160.0 ($C_{Ar}OMe$), 166.3 ($\text{PhCO}_2\text{CH}_2-$), 195.7 (C=O) ppm.

 ^{19}F -NMR-Spektrum (564 MHz, CDCl_3):

$\delta = -61.8$ ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 489 (34, $\text{M}+\text{H}^+$), 469 (28), 368 (19), 367 (100), 366 (13), 135 (15, $[\text{3-(MeO)C}_6\text{H}_4\text{-CO}]^+$), 123 (35), 61 (28).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 2947 (w), 2325 (w), 2229 (w), 2189 (w), 2157 (w), 2113 (w), 2077 (w), 2049 (w), 2005 (w), 1963 (w), 1717 (s), 1687 (s), 1585 (s), 1549 (m), 1493 (m), 1432 (m), 1355 (w), 1260 (s), 1164 (s), 1112 (s), 1026 (s), 972 (m), 862 (m), 785 (m), 712 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$

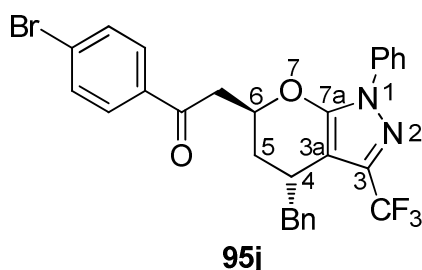
berechnet:

C = 61.47% H = 4.75% N = 5.74%

gefunden:

C = 61.21% H = 4.85% N = 5.41%.

4.4.5.10 2-((4*R*,6*S*)-4-Benzyl-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrano[2,3-*c*]-pyrazol-6-yl)-1-(4-bromophenyl)ethanon (95j)



Synthese:

AAV 5.

Aufreinigung:

Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 2:1).

DC:

R_f = 0.71 (*n*-Pentan:Diethylether = 2:1).

Eine Auftrennung der Diastereomere mittels Säulenchromatographie gelang nicht. Aus diesem Grund wurde eine analytisch saubere Probe des Hauptdiastereomers mittels präparativer HPLC hergestellt.

präp. HPLC:

Säule: LiChrosorb Si 60; Laufmittel: *n*-Pentan:Diethylether = 6:4, 18 mL/min; t_R ~ 11.18 min (*trans*-Diastereomer), t_R ~ 12.84 min (*cis*-Diastereomer). Die Peaks wurden nicht vollständig aufgetrennt.

Ausbeute:

75%, farbloser Feststoff.

***dr* (*trans*:*cis*):**

83:17.

***ee*:**

96% (*trans*-95j), 86% (*cis*-95j).

anal. HPLC:

Säule: Daicel IA; Laufmittel: *n*-Heptan:Ethanol = 97:3, 0.5 mL/min; t_R = 20.50 min (*trans*-Diastereomer, Hauptenantiomere), t_R = 21.81 min (*trans*-Diastereomer, Nebenantiomere), t_R = 24.51 min (*cis*-Diastereomer, Hauptenantiomere), t_R = 25.83 min (*cis*-Diastereomer, Nebenantiomere).

Analytische Daten des *trans*-Diastereomers:

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = -55.7$ ($c = 0.70$, CHCl_3).
 $[\alpha]_{365}^{24} = -209.1$ ($c = 0.70$, CHCl_3).

Schmelzpunkt: 138-142 °C (MTBE/*n*-Pentan).

 ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl_3):

δ = 1.65 (ddd, 1H, J = 14.4 Hz, 11.9 Hz, 5.5 Hz, H-5), 2.01 (d, 1H, J = 14.4 Hz, H-5), 2.69 (dd, 1H, 13.4 Hz, 11.4 Hz, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.14-3.21 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CO}-$ und C-4), 3.25 (dd, 1H, J = 13.9 Hz, 3.5 Hz, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.57 (dd, 1H, J = 16.8 Hz, 6.4 Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}-$), 4.98-5.04 (m, 1H, H-6), 7.21-7.38 (m, 8H, H_{Ar}), 7.61 (d, 2H, J = 8.9 Hz, H_{Ar}), 7.65 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H_{Ar}), 7.82 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H_{Ar}) ppm.

 ^{13}C -NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl_3):

δ = 30.0 (C-4 oder C-5), 30.7 (C-4 oder C-5), 42.0 ($-\text{CH}_2\text{Ph}$), 43.3 ($-\text{CH}_2\text{CO}-$), 73.5 (C-6), 100.5 (C-3a), 121.2 (2C, C_{ArH}), 121.8 (q, J = 269.6 Hz, CF_3), 126.5 (C_{ArH}), 127.0 (C_{ArH}), 128.6 (2C, C_{ArH}), 128.9 (C_{ArBr}), 129.0 (C_{ArH}), 129.4 (2C, C_{ArH}), 129.7 (C_{ArH}), 132.1 (2C, C_{ArH}), 135.3 (C_{Ar}), 137.7 (C_{Ar}), 138.8 (q, J = 38.2 Hz, C-3), 139.2 (C_{Ar}), 150.2 (C-7a), 195.3 (C=O) ppm.

 ^{19}F -NMR-Spektrum (564 MHz, CDCl_3):

δ = -61.4 ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 557 (100), 555 (95, $\text{M}+\text{H}^+$), 537 (33), 536 (13), 535 (36), 465 (19), 463 (19), 265 (46), 62 (20).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3066 (w), 3025 (w), 2953 (w), 2921 (w), 2321 (w), 2086 (w), 1688 (s), 1591 (s), 1515 (s), 1481 (m), 1454 (m), 1399 (s), 1351 (m), 1266 (s), 1207 (w), 1158 (s), 1120 (s), 1069 (s), 1013 (s), 920 (w), 890 (w), 835 (s), 812 (s), 756 (s), 735 (s), 691 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse: $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_2$

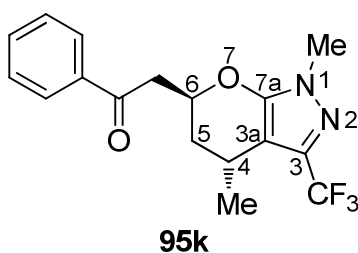
berechnet:

C = 60.55% H = 3.99% N = 5.04%

gefunden:

C = 60.35% H = 4.03% N = 4.73%.

4.4.5.11 **2-((4*R*,6*S*)-1,4-Dimethyl-3-(trifluoromethyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrano[2,3-*c*]-pyrazol-6-yl)-1-phenylethanon (95k)**

**Synthese:**

AAV 5.

Aufreinigung:Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 1:1).**DC:** R_f = 0.28 (*n*-Pentan:Diethylether = 2:1).

Eine Auftrennung der Diastereomere mittels Säulenchromatographie gelang nicht. Aus diesem Grund wurde eine analytisch saubere Probe des Hauptdiastereomers mittels präparativer HPLC hergestellt.

präp. HPLC:

Säule: LiChrosorb Si 60; Laufmittel: *n*-Pentan:Diethylether = 6:4, 18 mL/min; $t_R \sim 15.17$ min (*trans*-Diastereomer), $t_R \sim 15.90$ min (*cis*-Diastereomer). Die Peaks wurden nicht vollständig aufgetrennt.

Ausbeute:

87%, farbloses Öl.

***dr* (*trans*:*cis*):**

72:28.

***ee*:**92% (*trans*-95k), 96% (*cis*-95k).**anal. HPLC:**

Säule: Daicel AD; Laufmittel: *n*-Heptan:*i*-Propanol = 95:5, 0.7 mL/min; t_R = 12.33 min (*trans*-Diastereomer, Hauptenantomer), t_R = 15.92 min (*trans*-Diastereomer, Nebenantomer), t_R = 17.46 min (*cis*-Diastereomer, Hauptenantomer), t_R = 19.16 min (*cis*-Diastereomer, Nebenantomer).

Analytische Daten des *trans*-Diastereomers:

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +26.4$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

 ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.31$ (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, Me), 1.86 (dt, 1H, $J = 13.9$ Hz, 2.5 Hz, H-5), 1.91 (ddd, 1H, $J = 14.4$ Hz, 10.4 Hz, 5.5 Hz, H-5), 3.01-3.07 (m, 1H, H-4), 3.21 (dd, 1H, $J = 16.8$ Hz, 6.0 Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}-$), 3.58 (s, 3H, NMe), 3.62 (dd, 1H, $J = 16.8$ Hz, 6.4 Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}-$), 4.94-4.99 (m, 1H, H-6), 7.51 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz, H_{Ar}), 7.62 (tt, 1H, $J = 6.9$ Hz, 1.5 Hz, H_{Ar}), 8.00 (dd, 2H, $J = 8.4$ Hz, 1.0 Hz, H_{Ar}) ppm.

 ^{13}C -NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl_3):

$\delta = 22.3$ (Me), 23.0 (C-4), 33.8 (NMe), 35.2 (C-5), 43.2 ($-\text{CH}_2\text{CO}-$), 72.8 (C-6), 100.4 (C-3a), 121.6 (q, $J = 269.6$ Hz, CF_3), 128.2 (2C, $C_{\text{Ar}}\text{H}$), 128.8 (2C, $C_{\text{Ar}}\text{H}$), 133.6 ($C_{\text{Ar}}\text{H}$), 136.7 (C_{Ar}), 137.0 (q, $J = 38.2$ Hz, C-3), 150.1 (C-7a), 196.5 (C=O) ppm.

 ^{19}F -NMR-Spektrum (564 MHz, CDCl_3):

$\delta = -61.9$ ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 339 (100, $\text{M}+\text{H}^+$), 338 (14), 320 (11), 319 (45).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 2960$ (w), 2327 (w), 2095 (w), 1686 (m), 1585 (m), 1546 (m), 1498 (w), 1430 (m), 1395 (m), 1355 (w), 1261 (s), 1162 (s), 1116 (s), 1032 (s), 963 (m), 899 (m), 854 (w), 746 (m), 690 (m), 649 (w), 567 (m) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$

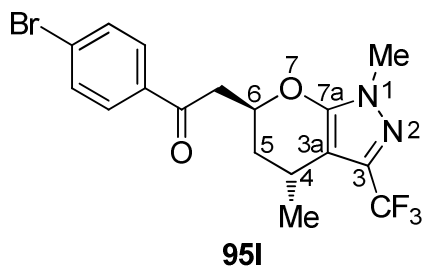
berechnet:

C = 60.35% H = 5.06% N = 8.28%

gefunden:

C = 60.29% H = 5.28% N = 8.61%.

4.4.5.12 1-(4-Bromophenyl)-2-((4*R*,6*S*)-1,4-dimethyl-3-(trifluoromethyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-6-yl)ethanon (95l)



Synthese: AAV 5.

Aufreinigung: Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Diethylether = 1:1).

DC: $R_f = 0.29$ (*n*-Pentan:Diethylether = 2:1).

Eine Auftrennung der Diastereomere mittels Säulenchromatographie gelang nicht. Aus diesem Grund wurde eine analytisch saubere Probe des Hauptdiastereomers mittels präparativer HPLC hergestellt.

präp. HPLC:

Säule: LiChrosorb Si 60; Laufmittel: *n*-Pentan:Diethylether = 6:4, 18 mL/min; $t_R \sim 15.10$ min (*trans*-Diastereomer), $t_R \sim 15.90$ min (*cis*-Diastereomer). Die Peaks wurden nicht vollständig aufgetrennt.

Ausbeute: 69%, farbloses Öl.

***dr* (*trans*:*cis*):** 72:28.

***ee*:** 88% (*trans*-95l), 88% (*cis*-95l).

anal. HPLC:

Säule: Daicel AD; Laufmittel: *n*-Heptan:*i*-Propanol = 95:5, 0.7 mL/min; $t_R = 15.41$ min (*trans*-Diastereomer, Hauptenantiomer), $t_R = 18.41$ min (*trans*-Diastereomer, Nebenenantiomer), $t_R = 20.20$ min (*cis*-Diastereomer, Hauptenantiomer), $t_R = 23.58$ min (*cis*-Diastereomer, Nebenenantiomer).

Analytische Daten des *trans*-Diastereomers:

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = +14.4$ ($c = 0.95$, CHCl_3).

$[\alpha]_{365}^{24} = +70.8$ ($c = 0.95$, CHCl_3).

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

δ = 1.30 (d, 3H, J = 6.9 Hz, Me), 1.84 (dt, 1H, J = 13.9 Hz, 2.5 Hz, H-5), 1.90 (ddd, 1H, J = 13.9 Hz, 10.4 Hz, 5.5 Hz, H-5), 3.01-3.07 (m, 1H, H-4), 3.17 (dd, 1H, J = 16.8 Hz, 6.0 Hz, -CH₂CO-), 3.56 (dd, 1H, J = 16.8 Hz, 6.4 Hz, -CH₂CO-), 3.57 (s, 3H, NMe), 4.92-4.97 (m, 1H, H-6), 7.65 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H_{Ar}), 7.86 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl₃):

δ = 22.3 (Me), 23.0 (C-4), 33.8 (NMe), 35.2 (C-5), 43.2 (-CH₂CO-), 72.6 (C-6), 100.4 (C-3a), 121.6 (q, J = 268.3 Hz, CF₃), 128.9 (C_{Ar}Br), 129.6 (2C, C_{Ar}H), 132.1 (2C, C_{Ar}H), 135.4 (C_{Ar}), 137.0 (q, J = 38.2 Hz, C-3), 150.0 (C-7a), 195.4 (C=O) ppm.

¹⁹F-NMR-Spektrum (564 MHz, CDCl₃):

δ = -61.9 ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 420 (100), 419 (48), 418 (87, M+H⁺), 417 (18), 401 (14), 400 (84), 399 (15), 398 (81), 339 (16), 320 (11), 217 (23), 203 (10), 185 (46), 183 (47).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3457 (s), 3074 (m), 2922 (s), 2575 (w), 2423 (w), 2289 (w), 1919 (w), 1691 (s), 1579 (m), 1383 (s), 1252 (w), 1021 (s), 913 (w), 808 (m), 727 (s), 662 (w), 602 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺):

C₁₇H₁₇BrF₃O₂N₂⁺ (M+H⁺)

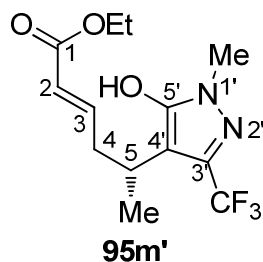
berechnet:

417.0420

gefunden:

417.0421.

4.4.5.13 (R,E)-Ethyl 5-(5-hydroxy-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl)hex-2-enoat (95m')



Synthese:

AAV 5.

Aufreinigung: Säulenchromatographie
(*n*-Pentan:Diethylether = 1:2-1:5).
DC: $R_f = 0.23$ (*n*-Pentan:Diethylether = 1:5).

Ausbeute: 85%, farbloses Öl.

E/Z-Verhältnis: 11:1.

Der Enantiomerenüberschuss konnte nicht bestimmt werden.

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -10.1$ ($c = 1.00$, CHCl_3).
 $[\alpha]_{365}^{25} = +109.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

^1H -NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.23$ (d, 3H, $J = 7.4$ Hz, Me), 1.28 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 2.40 - 2.47 (m, 1H, H-4), 2.51 - 2.57 (m, 1H, H-4), 2.92 - 3.00 (m, 1H, H-5), 3.64 (s, 3H, NMe), 4.16 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 5.74 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, H-2), 6.77 (dt, 1H, $J = 15.4$ Hz, 7.4 Hz, H-3) ppm.

Das OH-Signal wurde nicht detektiert.

^{13}C -NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl_3):

$\delta = 16.0$ ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 20.1 (C-5-Me), 28.2 (C-5), 34.0 (NMe), 38.6 (C-4), 60.8 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 106.4 (C-5'), 121.5 (q, $J = 268.3$ Hz, CF_3), 122.3 (C-2), 137.2 (q, $J = 36.9$ Hz, C-3'), 148.2 (C-4'), 149.8 (C-3), 167.6 (C=O) ppm.

^{19}F -NMR-Spektrum (564 MHz, CDCl_3):

$\delta = -61.9$ ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

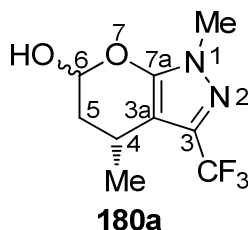
m/z [%] = 307 (64, $\text{M}+\text{H}^+$), 237 (100, $\text{M}+\text{H}^+-\text{CO}_2\text{Et}$), 221 (44), 193 (16), 167 (21).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 2968$ (m), 2089 (w), 1698 (s), 1567 (m), 1483 (m), 1376 (m), 1271 (s), 1162 (s), 1121 (s), 1040 (s), 981 (m), 857 (w), 725 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI+):	$C_{13}H_{18}F_3N_2O_3^+ (M+H^+)$
berechnet:	307.1264
gefunden:	307.1264.

4.4.5.14 (4R)-1,4-Dimethyl-3-(trifluoromethyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrano[2,3-c]pyrazol-6-ol (180a)



Synthese:	AAV 5.
Aufreinigung:	Säulenchromatographie (<i>n</i> -Pentan:Diethylether = 1:5).
DC:	$R_f = 0.25$ (<i>n</i> -Pentan:Diethylether = 1:5).
Ausbeute:	95%, farbloser Feststoff.
dr (trans:cis):	71:29.

Analytische Daten des *trans*-Diastereomers:

ee: 78%.

Der Enantiomerenüberschuss wurde bestimmt, indem die Verbindung **180a** in Pyrano[2,3-*c*]pyrazol **95k** umgewandelt wurde.

Schmelzpunkt: 82-86 °C (*n*-Pentan:Diethylether).

Drehwert: $[\alpha]_D^{26} = +17.1$ ($c = 1.00$, $CHCl_3$).

$[\alpha]_{365}^{26} = +50.6$ ($c = 1.00$, $CHCl_3$)

1H -NMR-Spektrum (300 MHz, $CDCl_3$):

$\delta = 1.29$ (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, Me), 1.72 (ddd, 1H, $J = 13.9$ Hz, 7.5 Hz, 1.9 Hz, H-5), 2.06 (dt, 1H, $J = 13.9$ Hz, 5.6 Hz, H-5), 3.05-3.15 (m, 1H, H-4), 3.63 (s, 3H, NMe), 5.37 (br s, OH), 5.72 (dd, 1H, $J = 5.3$ Hz, 1.9 Hz, H-6) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ = 20.8 (Me), 21.4 (C-4), 33.6 (NMe), 36.5 (C-5), 95.5 (C-6), 100.3 (C-3a), 121.5 (q, J = 269.3 Hz, CF₃), 136.8 (q, J = 38.3 Hz, C-3), 148.9 (C-7a) ppm.

¹⁹F-NMR-Spektrum (282 MHz, CDCl₃):

δ = -61.7 ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 237 (100, M+H⁺), 217 (52), 193 (12).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3197 (w), 2954 (w), 2884 (w), 1579 (m), 1553 (m), 1498 (w), 1431 (m), 1400 (m), 1338 (w), 1258 (s), 1167 (s), 1117 (s), 1048 (s), 1017 (s), 984 (m), 948 (s), 872 (m), 841 (m), 745 (m), 718 (s), 700 (s) cm⁻¹.

Elementaranalyse:

C₉H₁₁F₃N₂O₂

berechnet:

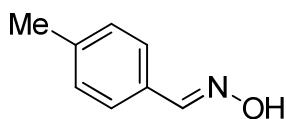
C = 45.77% H = 4.69% N = 11.86%

gefunden:

C = 45.78% H = 4.43% N = 11.87%.

4.4.6 Analytische Daten von Oximen 81

Die Oxime **81b**, **81n**, **81o**, **81p**, **81r** und **81s** wurden aus kommerziellen Quellen bezogen.

4.4.6.1 (E)-4-Methylbenzaldehydoxim (81a)**81a**

Synthese:

AAV 6.

Aufreinigung:

Umkristallisation (*n*-Pentan:Diethylether).

Ausbeute:

73%, farbloser Feststoff.

E/Z-Verhältnis:

>20:1.

Schmelzpunkt:

69 °C (*n*-Pentan:Diethylether).

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

δ = 2.36 (s, 3H, Me), 7.18 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.47 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 8.14 (s, 1H, -CH=N-), 9.07 (br s, 1H, OH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl₃):

δ = 21.4 (Me), 127.0 (2C, $C_{Ar}H$), 129.1 (C_{Ar}), 129.5 (2C, $C_{Ar}H$), 140.3 ($C_{Ar}Me$), 150.3 (-CH=N-) ppm.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 135 (100, M^+), 107 (21), 92 (77), 91 (57, Me-C₆H₄⁺), 90 (11), 89 (22), 79 (16), 77 (12), 65 (27), 63 (13).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3389 (m), 3103 (w), 2983 (w), 2913 (w), 2788 (w), 2311 (w), 2095 (w), 1900 (w), 1605 (m), 1509 (m), 1435 (m), 1289 (s), 1205 (m), 1112 (m), 1041 (w), 950 (s), 865 (m), 815 (s), 774 (m), 713 (s) cm⁻¹.

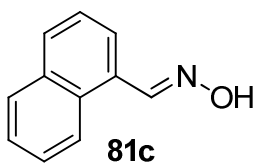
Elementaranalyse:C₈H₉NO

berechnet:

C = 71.09% H = 6.71% N = 10.36%

gefunden:

C = 70.82% H = 6.94% N = 10.40%.

4.4.6.2 (E)-1-Naphthaldehydoxim (81c)**Synthese:**

AAV 6.

Aufreinigung:Umkristallisation (*n*-Pentan:Diethylether).**Ausbeute:**

65%, farbloser Feststoff.

E/Z-Verhältnis:

>20:1.

Schmelzpunkt:104 °C (*n*-Pentan:Diethylether).

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

δ = 7.44-7.58 (m, 3H, H_{Ar}), 7.79 (d, 1H, J = 7.2 Hz, H_{Ar}), 7.87 (t, 2H, J = 8.3 Hz, H_{Ar}), 8.39 (d, 1H, J = 8.2 Hz, H_{Ar}), 8.85 (s, 1H, -CH=N-), 8.89 (br s, 1H, OH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl₃):

δ = 124.0 ($C_{Ar}H$), 125.3 ($C_{Ar}H$), 126.2 ($C_{Ar}H$), 126.7 ($C_{Ar}H$), 127.0 ($C_{Ar}H$), 127.9 (C_{Ar}), 128.7 ($C_{Ar}H$), 130.6 ($C_{Ar}H$), 130.8 (C_{Ar}), 133.7 (C_{Ar}), 149.8 (-CH=N-) ppm.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 200 (21), 173 (13), 172 (100, $M+H^+$), 171 (23), 154 (38).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3388 (m), 3153 (w), 3058 (w), 2321 (w), 2107 (w), 1615 (w), 1509 (w), 1449 (m), 1322 (m), 1240 (m), 1169 (w), 1034 (m), 950 (s), 885 (m), 797 (s), 770 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

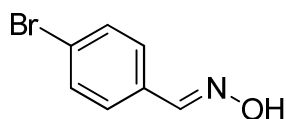
$C_{11}H_9NO$

berechnet:

C = 77.17% H = 5.30% N = 8.18%

gefunden:

C = 77.25% H = 5.68% N = 8.02%.

4.4.6.3 (E)-4-Bromobenzaldehydoxim (81d)**81d**

Synthese:

AAV 6.

Aufreinigung:

Umkristallisation (*n*-Pentan:Diethylether).

Ausbeute:

86%, farbloser Feststoff.

E/Z-Verhältnis:

>20:1.

Schmelzpunkt:

108 °C (*n*-Pentan:Diethylether).

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

δ = 7.43 (d, 2H, J = 8.6 Hz, H_{Ar}), 7.52 (d, 2H, J = 8.6 Hz, H_{Ar}), 8.10 (s, 1H, -CH=N-), 8.69 (br s, 1H, OH) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl_3):

$\delta = 124.3$ ($C_{Ar}\text{Br}$), 128.4 (2C, $C_{Ar}\text{H}$), 130.7 (C_{Ar}), 132.0 (2C, $C_{Ar}\text{H}$), 149.4 ($-\text{CH}=\text{N}-$) ppm.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 202 (43), 201 (89, M^+), 200 (49), 199 (100, M^+), 174 (12), 172 (13), 158 (26), 157 (18, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}^+$), 156 (30), 155 (20, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}^+$), 102 (12), 92 (22), 76 (18), 75 (21), 65 (19), 50 (13).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3291$ (s), 2919 (w), 2321 (w), 2107 (w), 1918 (w), 1646 (w), 1586 (m), 1486 (s), 1395 (w), 1313 (m), 1210 (w), 1109 (w), 1007 (m), 1065 (m), 960 (s), 868 (s), 816 (s), 684 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

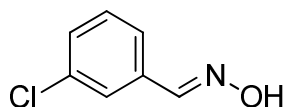
$\text{C}_7\text{H}_6\text{BrNO}$

berechnet:

C = 42.03% H = 3.02% N = 7.00%

gefunden:

C = 42.25% H = 3.01% N = 7.00%.

4.4.6.4 (E)-3-Chlorobenzaldehydoxim (81e)**81e**

Synthese:

AAV 6.

Aufreinigung:

Umkristallisation (*n*-Pentan:Diethylether).

Ausbeute:

48%, farbloser Feststoff.

E/Z-Verhältnis:

>20:1.

Schmelzpunkt:

67 °C (*n*-Pentan:Diethylether).

 ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl_3):

$\delta = 7.31$ (t, 1H, $J = 7.7$ Hz, H_{Ar}), 7.36 (dd, 1H, $J = 7.9$ Hz, 1.0 Hz, H_{Ar}), 7.44 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, H_{Ar}), 7.58 (s, 1H, H_{Ar}), 8.11 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}-$), 8.62 (br s, 1H, OH) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl_3):

δ = 125.24 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 126.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 130.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 130.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 133.6 (C_{Ar}), 134.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{Cl}$), 149.2 ($-\text{CH}=\text{N}-$) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 184 (27), 158 (42), 157 (11), 156 (100, $\text{M}+\text{H}^+$), 138 (20, $\text{M}-\text{OH}^-$).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3170 (s), 3070 (s), 2981 (s), 2880 (s), 2758 (m), 2333 (w), 2086 (w), 1939 (w), 1872 (w), 1627 (w), 1565 (m), 1481 (m), 1422 (m), 1314 (s), 1271 (m), 1209 (s), 1082 (m), 972 (s), 876 (w), 777 (s), 710 (m), 671 (m) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

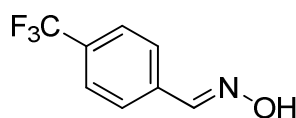
$\text{C}_7\text{H}_6\text{ClNO}$

berechnet:

C = 54.04% H = 3.89% N = 9.00%

gefunden:

C = 53.65% H = 3.52% N = 8.96%.

4.4.6.5 (E)-4-(Trifluoromethyl)benzaldehydoxim (81f)

81f

Synthese:

AAV 6.

Aufreinigung:

Umkristallisation (*n*-Hexan).

Ausbeute:

31%, farbloser Feststoff.

E/Z-Verhältnis:

>20:1.

Schmelzpunkt:

109 °C (*n*-Hexan).

 ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl_3):

δ = 7.64 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_{Ar}), 7.69 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_{Ar}), 8.20 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}-$), 8.80 (br, s, 1H, OH) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl_3):

$\delta = 123.8$ (q, 1C, $J = 273.2$ Hz, CF_3), 125.7 (d, 2C, $J = 3.7$ Hz, *meta*- $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 127.7 (2C, *ortho*- $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 131.8 (q, 1C, $J = 33.3$ Hz, *para*- $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CF}_3$), 135.2 (C_{Ar}), 149.2 ($-\text{CH}=\text{N}-$) ppm.

 ^{19}F -NMR-Spektrum (564 MHz, CDCl_3):

$\delta = -63.0$ ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 190 (100, $\text{M}+\text{H}^+$), 189 (13), 172 (12, $\text{M}-\text{OH}^-$).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3272$ (m); 2945 (w), 1616 (w), 1466 (w), 1412 (w), 1316 (s), 1219 (w), 1157 (s), 1110 (s), 1063 (s), 963 (s), 832 (s), 763 (w), 683 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

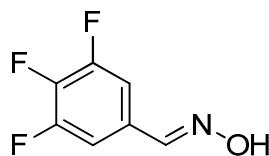
$\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}$

berechnet:

C = 50.80% H = 3.20% N = 7.41%

gefunden:

C = 50.77% H = 3.12% N = 7.38%.

4.4.6.6 (*E*)-3,4,5-Trifluorobenzaldehydoxid (81g)

81g

Synthese:

AAV 6.

Aufreinigung:

Umkristallisation (*n*-Hexan:Diethylether).

Ausbeute:

33%, farbloser Feststoff.

E/Z-Verhältnis:

>20:1.

Schmelzpunkt:

102 °C (*n*-Hexan:Diethylether).

 ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl_3):

$\delta = 7.22$ (dd, 2H, $J = 7.9$ Hz, 6.9 Hz, H_{Ar}), 8.02 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}-$), 8.18 (br s, 1H, OH) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl_3):

$\delta = 111.0$ (dd, 2C, $J = 17.8$ Hz, 4.6 Hz, *ortho*- $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 128.1 (dd, 1C, $J = 12.3$ Hz, 7.5 Hz, C_{Ar}), 140.8 (dt, 1C, $J = 256.0$ Hz, 15.2 Hz, *para*- $\text{C}_{\text{Ar}}\text{F}$), 147.6 (-CH=N-), 151.5 (ddd, 2C, $J = 251.0$ Hz, 9.9 Hz, 3.7 Hz, *meta*- $\text{C}_{\text{Ar}}\text{F}$) ppm.

 ^{19}F -NMR-Spektrum (564 MHz, CDCl_3):

$\delta = -157.3$ (1F, *para*-F), -133.2 (2F, *meta*-F) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 204 (30), 202 (31), 177 (17), 176 (100, $\text{M}+\text{H}^+$), 175 (15), 174 (83), 173 (23), 172 (11), 158 (44, $\text{M}-\text{OH}^-$), 156 (18).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3302$ (s), 3149 (m), 3094 (w), 3020 (w), 2964 (w), 2327 (w), 1724 (w), 1613 (m), 1587 (m), 1527 (s), 1474 (m), 1349 (s), 1305 (s), 1234 (m), 1140 (w); 1037 (s), 959 (s), 855 (s), 701 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

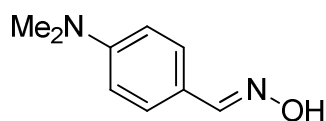
$\text{C}_7\text{H}_4\text{F}_3\text{NO}$

berechnet:

C = 48.01% H = 2.30% N = 8.00%

gefunden:

C = 47.81% H = 2.15% N = 7.76%.

4.4.6.7 (E)-4-(Dimethylamino)benzaldehydoxim (81h)**81h**

Synthese:

AAV 6.

Aufreinigung:

Umkristallisation (*n*-Pentan:Diethylether).

Ausbeute:

68%, farbloser Feststoff.

E/Z-Verhältnis:

14:1.

Schmelzpunkt:

144 °C (*n*-Pentan:Diethylether).

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

δ = 2.99 (s, 6H, NMe₂), 6.68 (d, 2H, J = 9.0 Hz, H_{Ar}), 7.44 (d, 2H, J = 9.0 Hz, H_{Ar}), 8.06 (1H, -CH=N-) ppm.

Das OH-Signal wurde nicht detektiert.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl₃):

δ = 40.2 (2C, NMe₂), 111.9 (2C, $C_{Ar}H$), 119.6 (C_{Ar}), 128.3 (2C, $C_{Ar}H$), 132.8 ($C_{Ar}NMe_2$), 150.4 (-CH=N-) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 165 (100, M+H⁺), 164 (52), 148 (19), 147 (85, M-OH⁺).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3272 (w), 2802 (w), 2322 (w), 2092 (w), 1999 (w), 1904 (w), 1602 (s), 1565 (w), 1522 (s), 1476 (w), 1427 (w), 1358 (s), 1300 (m), 1223 (m), 1177 (m), 1122 (m), 1064 (m), 1000 (w), 951 (s), 863 (m), 808 (s), 726 (s) cm⁻¹.

Elementaranalyse:

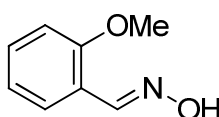
C₉H₁₂N₂O

berechnet:

C = 65.83% H = 7.37% N = 17.06%

gefunden:

C = 65.93% H = 7.36% N = 17.29%.

4.4.6.8 (E)-2-Methoxybenzaldehydoxim (81i)

81i

Synthese:

AAV 6.

Aufreinigung:

Umkristallisation (*n*-Hexan:Diethylether).

Ausbeute:

65%, farbloser Feststoff.

E/Z-Verhältnis:

>20:1.

Schmelzpunkt:

102 °C (*n*-Hexan:Diethylether).

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

δ = 3.86 (s, 3H, OMe), 6.91 (d, 1H, J = 8.6 Hz, H_{Ar}), 6.96 (t, 1H, J = 7.4 Hz, H_{Ar}), 7.34 (dt, 1H, J = 7.7 Hz, 1.8 Hz, H_{Ar}), 7.63 (dd, 1H, J = 7.6 Hz, 1.6 Hz, H_{Ar}), 8.47 (s, 1H, -CH=N-), 9.40 (s, 1H, OH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl₃):

δ = 55.5 (OMe), 111.1 ($C_{Ar}H$), 120.5 (C_{Ar}), 120.7 ($C_{Ar}H$), 127.6 ($C_{Ar}H$), 131.1 ($C_{Ar}H$), 146.7 ($C_{Ar}OMe$), 157.6 (-CH=N-) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 180 (15), 152 (100, $M+H^+$), 134 (31, $M-OH^-$).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3589 (w), 3170 (m), 3069 (w), 3004 (w), 2869 (w), 2737 (w), 2325 (w), 2101 (w), 1896 (w), 1599 (s), 1449 (s), 1301 (s), 1250 (s), 1110 (m), 1024 (s), 964 (s), 875 (s), 793 (w), 740 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

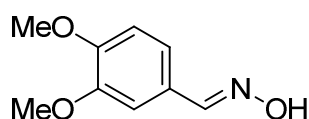
$\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$

berechnet:

C = 63.56% H = 6.00% N = 9.27%

gefunden:

C = 63.16% H = 5.99% N = 8.92%.

4.4.6.9 (E)-3,4-Dimethoxybenzaldehydoxim (81j)**81j**

Synthese:

AAV 6.

Aufreinigung:

Umkristallisation (*n*-Pentan:Diethylether).

Ausbeute:

51%, farbloser Feststoff.

E/Z-Verhältnis:

>20:1.

Schmelzpunkt:

86 °C (*n*-Pentan:Diethylether).

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

δ = 3.905 (s, 3H, OMe), 3.912 (s, 3H, OMe), 6.86 (d, 1H, J = 8.4 Hz, H_{Ar}), 7.04 (dd, 1H, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, H_{Ar}), 7.22 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H_{Ar}), 8.09 (s, 1H, -CH=N-) ppm.

Das OH-Signal wurde nicht detektiert.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl₃):

δ = 55.8 (OMe), 55.9 (OMe), 108.0 ($C_{Ar}H$), 110.8 ($C_{Ar}H$), 121.6 ($C_{Ar}H$), 124.9 (C_{Ar}), 149.3 ($C_{Ar}OMe$), 150.2 (-CH=N-), 150.8 ($C_{Ar}OMe$) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 210 (13), 183 (11), 182 (100, $M+H^+$), 181 (29), 164 (35, $M-OH^-$).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3444 (s), 2943 (w), 2836 (w), 2294 (w), 2106 (w), 1587 (m), 1508 (s), 1458 (m), 1415 (m), 1339 (m), 1262 (s), 1139 (s), 1018 (s), 961 (s), 858 (m), 804 (s), 752 (s), 676 (w) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

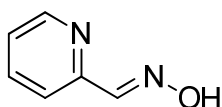
$C_9H_{11}NO_3$

berechnet:

C = 59.66% H = 6.12% N = 7.73%

gefunden:

C = 59.61% H = 5.99% N = 7.70%.

4.4.6.10 (E)-Picolinaldehydoxim (81k)

81k

Synthese:

AAV 6.

Aufreinigung:

Umkristallisation (*n*-Pentan:Diethylether).

Ausbeute:

67%, farbloser Feststoff.

E/Z-Verhältnis:

>20:1.

Schmelzpunkt:

127 °C (*n*-Pentan:Diethylether).

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-D₆):

δ = 7.39 (ddd, 1H, J = 6.3 Hz, 5.0 Hz, 2.6 Hz, H_{Ar}), 7.81-7.87 (m, 2H, H_{Ar}), 8.13 (s, 1H, -CH=N-), 8.61 (dt, 1H, J = 4.8 Hz, 1.4 Hz, H_{Ar}), 11.73 (s, 1H, OH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-D₆):

δ = 119.8 ($C_{Ar}H$), 124.0 ($C_{Ar}H$), 136.8 ($C_{Ar}H$), 149.0 (-CH=N-), 149.4 ($C_{Ar}H$), 152.1 (C_{Ar}) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 123 (100, $M+H^+$).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3185 (m), 3073 (w), 2999 (w), 2874 (m), 2764 (m), 2320 (w), 1883 (w), 1577 (m), 1511 (m), 1469 (w), 1432 (m), 1315 (s), 1228 (w), 1150 (w), 1098 (w), 1047 (w), 973 (s), 820 (s), 770 (s), 730 (s), 664 (m) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

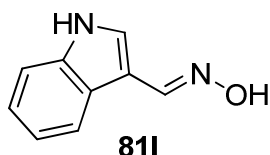
$\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$

berechnet:

C = 59.01% H = 4.95% N = 22.94%

gefunden:

C = 59.06% H = 4.84% N = 23.27%.

4.4.6.11 (E)-1H-Indole-3-carbaldehydoxim (81I)

Synthese:

AAV 6.

Aufreinigung:

Umkristallisation

(*n*-Pentan:Diethylether:Dichlormethan).

Ausbeute:

52%, gelber Feststoff.

E/Z-Verhältnis:

6.5:1.

Schmelzpunkt:

203 °C (*n*-Pentan:Diethylether:Dichlormethan).

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-D6):

δ = 7.11 (t, 1H, J = 7.5 Hz, H_{Ar}), 7.18 (t, 1H, J = 7.5 Hz, H_{Ar}), 7.44 (d, 1H, J = 8.2 Hz, H_{Ar}), 7.63 (s, 1H, H_{Ar}), 8.01 (d, 1H, J = 7.9 Hz, H_{Ar}), 8.30 (s, 1H, -CH=N-), 10.53 (br s, 1H, NH oder OH), 11.40 (br s, 1H, NH oder OH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-D6):

δ = 110.0 (C_{Ar}), 111.8 ($C_{Ar}H$), 120.1 ($C_{Ar}H$), 121.5 ($C_{Ar}H$), 122.3 ($C_{Ar}H$), 124.3 (C_{Ar}), 128.4 ($C_{Ar}H$), 136.9 (C_{Ar}), 144.6 (-CH=N-) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 162 (11), 161 (100, $M+H^+$), 143 (18, $M-OH^-$).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3830 (w), 3393 (s), 3280 (m), 3052 (w), 2970 (w), 2843 (w), 2729 (w), 2323 (w), 2101 (w), 1894 (w), 1628 (s), 1537 (w), 1419 (s), 1331 (m), 1242 (m), 1102 (s), 1005 (w), 952 (s), 912 (s), 797 (s), 745 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

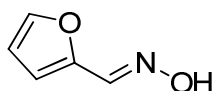
$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$

berechnet:

C = 67.49% H = 5.03% N = 17.49%

gefunden:

C = 67.04% H = 4.70% N = 17.20%.

4.4.6.12 (E)-Furan-2-carbaldehydoxim (81m)**81m**

Synthese:

AAV 6.

Aufreinigung:

Umkristallisation (*n*-Hexan:Diethylether).

Ausbeute:

34%, farbloser Feststoff.

E/Z-Verhältnis:

>6.5:1.

Schmelzpunkt:

58 °C (*n*-Hexan:Diethylether).

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

δ = 6.46 (dd, 1H, J = 3.3 Hz, 1.6 Hz, H_{Ar}), 6.63 (d, 1H, J = 3.3 Hz, H_{Ar}), 7.49 (d, 1H, J = 1.6 Hz, H_{Ar}), 8.02 (s, 1H, -CH=N-), 8.97 (br s, 1H, OH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl₃):

δ = 111.6 ($C_{Ar}H$), 112.7 ($C_{Ar}H$), 140.2 ($C_{Ar}H$), 144.3 (-CH=N-), 147.1 (C_{Ar}) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 140 (12), 112 (100, $M+H^+$), 111 (11), 94 (62, $M-OH^-$).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3213 (m), 2923 (w), 2850 (w), 2280 (w), 2199 (w), 2095 (m), 1971 (w), 1883 (w), 1746 (w), 1634 (m), 1565 (w), 1440 (m), 1376 (m), 1279 (w), 1226 (w), 1143 (m), 1075 (w), 1011 (m), 967 (s), 926 (s), 809 (s), 739 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

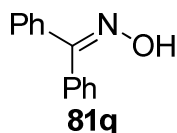
$C_5H_5NO_2$

berechnet:

C = 54.05% H = 4.54% N = 12.61%

gefunden:

C = 54.09% H = 4.76% N = 12.63%.

4.4.6.13 Benzophenonoxim (81q)

Synthese:

AAV 6.

Aufreinigung:

Umkristallisation (*n*-Pentan:Diethylether).

Ausbeute:

42%, farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt:

147 °C (*n*-Pentan:Diethylether).

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

δ = 7.27-7.39 (m, 3H, H_{Ar}), 7.40-7.54 (m, 7H, H_{Ar}), 9.56 (br s, 1H, OH) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl_3):

$\delta = 127.9$ (2C, C_{ArH}), 128.2 (2C, C_{ArH}), 128.3 (2C, C_{ArH}), 129.1 (C_{ArH}), 129.2 (2C, C_{ArH}), 129.5 (C_{ArH}), 132.7 (C_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}), 157.8 ($\text{Ph}_2\text{C}=\text{N}-$) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 226 (20), 208 (12), 199 (48), 198 (100, $\text{M}+\text{H}^+$), 197 (13), 181 (12), 180 (72, $\text{M}-\text{OH}^-$).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3224$ (s), 3053 (s), 2890 (m), 2310 (w), 2180 (w), 2098 (w), 1905 (w), 1582 (w), 1441 (s), 1317 (m), 1172 (w), 1077 (w), 991 (s), 919 (s), 760 (s), 687 (s) cm^{-1} .

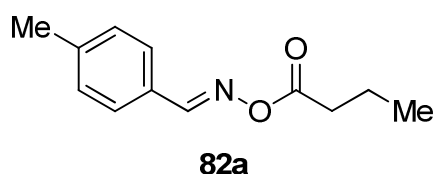
HRMS (ESI+): $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ON}$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

berechnet: 198.0913

gefunden: 198.0912.

4.4.7 Analytische Daten von Oximestern 82

Das E/Z-Verhältnis der Produkte entsprach in allen Fällen demjenigen der eingesetzten Edukte. Aus diesem Grund wird auf die Angabe der E/Z-Verhältnisse der Oximester im Folgenden verzichtet.

4.4.7.1 (E)-4-Methylbenzaldehyd O-Butyryloxim (82a)

Synthese: AAV 7.

Aufreinigung: Säulenchromatographie (n -Hexan:Ethylacetat = 20:1).

DC: $R_f = 0.25$ (n -Hexan:Ethylacetat = 10:1).

Ausbeute: 90%, farbloses Öl.

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

δ = 1.01 (t, 3H, J = 7.4 Hz, -CH₂CH₃), 1.72-1.79 (m, 2H, -CH₂CH₃), 2.37 (s, 3H, C_{Ar}Me), 2.44 (t, 2H, J = 7.4 Hz, -CH₂CH₂CH₃), 7.21 (d, 2H, J = 7.9 Hz, H_{Ar}), 7.61 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H_{Ar}), 8.31 (s, 1H, -CH=N-) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl₃):

δ = 13.6 (Me), 18.3 (CH₂), 21.5 (C_{Ar}Me), 34.6 (CH₂), 127.3 (C_{Ar}), 128.3 (2C, C_{Ar}H), 129.5 (2C, C_{Ar}H), 142.1 (C_{Ar}Me), 155.8 (CH=N), 171.1 (C=O) ppm.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 205 (56, M⁺), 135 (47, RCH=N-OH), 118 (27, RCH=N⁺), 91 (28, 4-Me-C₆H₄⁺), 71 (100, C₃H₅-CO⁺), 65 (15).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3514 (w), 2966 (s), 2877 (m), 1766 (s), 1609 (m), 1568 (w), 1514 (w), 1458 (m), 1418 (w), 1356 (m), 1302 (w), 1239 (w), 1145 (s), 1085 (s), 952 (m), 918 (s), 816 (m), 515 (m) cm⁻¹.

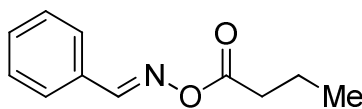
Elementaranalyse:C₁₂H₁₅NO₂

berechnet:

C = 70.22% H = 7.37% N = 6.82%

gefunden:

C = 70.15% H = 7.46% N = 7.14%.

4.4.7.2 (E)-Benzaldehyd O-Butyryloxim (82b)**82b****Synthese:**

AAV 7.

Aufreinigung:Säulenchromatographie (*n*-Hexan:Ethylacetat = 20:1).**DC:** R_f = 0.23 (*n*-Hexan:Ethylacetat = 10:1).**Ausbeute:**

81%, farbloses Öl.

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

δ = 1.02 (t, 3H, J = 7.7 Hz, -CH₃), 1.73-1.81 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₃), 2.45 (t, 2H, J = 7.4 Hz, -CH₂CH₂CH₃), 7.38-7.44 (m, 2H, H_{Ar}), 7.45-7.51 (m, 1H, H_{Ar}), 7.73 (d, 2H, J = 6.9 Hz, H_{Ar}), 8.53 (s, 1H, -CH=N-) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl₃):

δ = 13.6 (Me), 18.3 (-CH₂CH₂CH₃), 34.6 (-CH₂CH₂CH₃), 128.2 (2C, $C_{Ar}H$), 128.8 (2C, $C_{Ar}H$), 130.1 (C_{Ar}), 131.5 ($C_{Ar}H$), 155.8 (CH=N), 171.0 (C=O) ppm.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 191 (28, M⁺), 104 (11, Ph-CH=N⁺), 89 (13), 77 (41, Ph⁺), 71 (100, C₃H₅-CO⁺), 65 (11), 51 (25).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3512 (w), 2967 (m), 2877 (w), 1766 (s), 1614 (w), 1575 (w), 1452 (w), 1355 (w), 1297 (w), 1242 (w), 1212 (w), 1144 (s), 1083 (s), 953 (m), 919 (s), 885 (m), 757 (m), 693 (m), 510 (w) cm⁻¹.

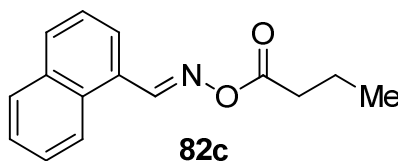
Elementaranalyse:C₁₁H₁₃NO₂

berechnet:

C = 69.09% H = 6.85% N = 7.32%

gefunden:

C = 69.09% H = 6.92% N = 7.63%.

4.4.7.3 (E)-1-Naphthaldehyd O-Butyryloxim (82c)**Synthese:**

AAV 7.

Aufreinigung:Säulenchromatographie (*n*-Hexan:Ethylacetat = 20:1).**DC:** R_f = 0.33 (*n*-Hexan:Ethylacetat = 10:1).**Ausbeute:**

93%, farbloses Öl.

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

δ = 1.04 (t, 3H, J = 7.4 Hz, Me), 1.75-1.86 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₃), 2.50 (t, 2H, J = 7.6 Hz, -CH₂CH₂CH₃), 7.48 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, 7.2 Hz, H_{Ar}), 7.53 (dt, 1H, J = 6.9 Hz, 1.3 Hz, H_{Ar}), 7.59-7.63 (m, 1H, H_{Ar}), 7.87 (d, 2H, J = 8.6 Hz, 2.6 Hz, H_{Ar}), 7.94 (d, 1H, J = 8.2 Hz, H_{Ar}), 8.60 (d, 1H, J = 8.6 Hz, H_{Ar}), 8.94 (s, 1H, -CH=N-) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl₃):

δ = 13.7 (Me), 18.3 (-CH₂CH₂CH₃), 34.6 (-CH₂CH₂CH₃), 124.5 ($C_{Ar}H$), 125.0 ($C_{Ar}H$), 126.1 (C_{Ar}), 126.4 ($C_{Ar}H$), 127.8 ($C_{Ar}H$), 128.8 ($C_{Ar}H$), 129.5 ($C_{Ar}H$), 130.7 (C_{Ar}), 132.2 ($C_{Ar}H$), 133.7 (C_{Ar}), 155.7 (CH=N), 171.1 (C=O) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 483 (100, 2M+H⁺), 395 (14).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3503 (w), 3054 (w), 2964 (m), 2878 (w), 1763 (s), 1587 (w), 1512 (w), 1458 (w), 1365 (m), 1237 (w), 1145 (s), 1083 (s), 918 (s), 779 (s), 642 (w) cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺):

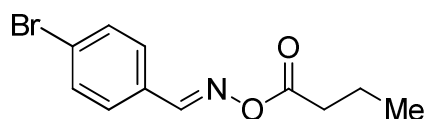
C₁₅H₁₅NO₂Na⁺ (M+Na⁺)

berechnet:

264.0995

gefunden:

264.0994.

4.4.7.4 (E)-4-Bromobenzaldehyd O-Butyryloxim (82d)**82d**

Synthese:

AAV 7.

Aufreinigung:

Säulenchromatographie (*n*-Hexan:Ethylacetat = 20:1).

DC:

R_f = 0.27 (*n*-Hexan:Ethylacetat = 10:1).

Ausbeute:

90%, farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt:

46 °C (*n*-Hexan:Ethylacetat).

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

δ = 1.02 (t, 3H, J = 7.3 Hz, Me), 1.70-1.84 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₃), 2.45 (t, 2H, J = 7.6 Hz, -CH₂CH₂CH₃), 7.56 (d, 2H, J = 8.6 Hz, H_{Ar}), 7.62 (d, 2H, J = 8.6 Hz, H_{Ar}), 8.31 (s, 1H, -CH=N-) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl₃):

δ = 13.6 (Me), 18.3 (-CH₂CH₂CH₃), 34.6 (-CH₂CH₂CH₃), 126.1 (C_{Ar} -Br), 129.1 (C_{Ar}), 129.6 (2C, C_{Ar} H), 132.1 (2C, C_{Ar} H), 154.7 (CH=N), 170.9 (C=O) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 541 (36, 2M+H⁺), 272 (92), 270 (100, M⁺), 184 (64), 182 (52, C₆H₄Br-CH=N⁺), 71 (11).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 2966 (m), 2933 (w), 2876 (w), 2324 (w), 2091 (w), 1920 (w), 1761 (s), 1612 (w), 1586 (m), 1483 (m), 1463 (m), 1396 (m), 1364 (m), 1295 (m), 1210 (w), 1133 (s), 1091 (s), 1007 (m), 922 (s), 880 (m), 826 (s), 748 (m), 720 (m) cm⁻¹.

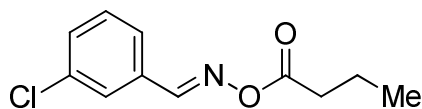
Elementaranalyse:C₁₁H₁₂BrNO₂

berechnet:

C = 48.91% H = 4.48% N = 5.19%

gefunden:

C = 48.89% H = 4.65% N = 5.14%.

4.4.7.5 (E)-3-Chlorobenzaldehyd O-Butyryloxim (82e)**82e****Synthese:**

AAV 7.

Aufreinigung:Säulenchromatographie (*n*-Hexan:Ethylacetat = 20:1).**DC:** R_f = 0.29 (*n*-Hexan:Ethylacetat = 10:1).**Ausbeute:**

90%, farbloses Öl.

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

δ = 1.02 (t, 3H, J = 7.4 Hz, Me), 1.72-1.82 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₃), 2.46 (t, 2H, J = 7.4 Hz, -CH₂CH₂CH₃), 7.36 (t, 1H, J = 7.9 Hz, H_{Ar}), 7.44 (d, 1H, J = 7.9 Hz, H_{Ar}), 7.60 (d, 1H, J = 7.9 Hz, H_{Ar}), 7.77 (t, 1H, J = 2.0 Hz, H_{Ar}), 8.31 (s, 1H, -CH=N-) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl₃):

δ = 13.6 (Me), 18.3 (-CH₂CH₂CH₃), 34.5 (-CH₂CH₂CH₃), 126.6 ($C_{Ar}H$), 127.9 ($C_{Ar}H$), 130.1 ($C_{Ar}H$), 131.6 ($C_{Ar}H$), 131.9 (C_{Ar}), 135.0 ($C_{Ar}Cl$), 154.5 (CH=N), 170.9 (C=O) ppm.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 225 (M^+ , 7), 111 (11, $C_6H_4Cl^+$), 75 (11), 71 (100, $C_3H_5-CO^+$).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3520 (w), 3067 (w), 2966 (s), 2877 (m), 1768 (s), 1615 (w), 1565 (m), 1465 (m), 1423 (m), 1350 (m), 1293 (w), 1208 (m), 1142 (s), 1083 (s), 960 (m), 923 (s), 885 (m), 789 (m), 686 (m) cm⁻¹.

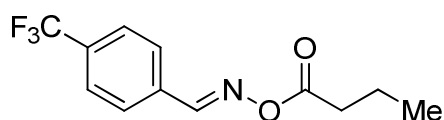
Elementaranalyse:C₁₁H₁₂ClNO₂

berechnet:

C = 58.54% H = 5.36% N = 6.21%

gefunden:

C = 58.52% H = 5.29% N = 6.54%.

4.4.7.6 (E)-4-(Trifluoromethyl)benzaldehyd O-Butyryloxim (82f)**82f****Synthese:**

AAV 7.

Aufreinigung:Säulenchromatographie (*n*-Hexan:Ethylacetat = 20:1).**DC:** R_f = 0.25 (*n*-Hexan:Ethylacetat = 10:1).**Ausbeute:**

83%, farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt:85 °C (*n*-Hexan:Ethylacetat).

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

δ = 1.03 (t, 3H, J = 7.6 Hz, Me), 1.72-1.82 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₃), 2.47 (t, 2H, J = 7.2 Hz, -CH₂CH₂CH₃), 7.69 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_{Ar}), 7.87 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_{Ar}), 8.40 (s, 1H, -CH=N-) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl₃):

δ = 13.6 (Me), 18.3 (-CH₂CH₂CH₃), 34.5 (-CH₂CH₂CH₃), 123.6 (q, J = 272.0 Hz, CF₃), 125.8 (2C, $C_{Ar}H$), 128.6 (2C, $C_{Ar}H$), 133.1 (q, J = 32.0 Hz, $C_{Ar}CF_3$), 133.7 (C_{Ar}), 154.4 (CH=N), 170.8 (C=O) ppm.

¹⁹F-NMR-Spektrum (564 MHz, CDCl₃):

δ = -63.1 ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 260 (M+H⁺, 100), 172 (11, RCH=N⁺), 69 (14, CF₃⁺).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 2968 (w), 2881 (w), 2326 (w), 2068 (w), 1757 (s), 1619 (w), 1462 (w), 1414 (m), 1371 (w), 1316 (s), 1218 (w), 1115 (s), 1065 (s), 1014 (m), 982 (w), 961 (w), 919 (s), 881 (m), 844 (s), 751 (w), 719 (w), 665 (w) cm⁻¹.

Elementaranalyse:

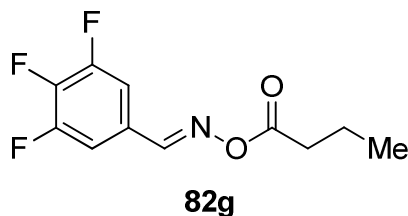
C₁₂H₁₂F₃NO₂

berechnet:

C = 55.60% H = 4.67% N = 5.40%

gefunden:

C = 56.02% H = 4.80% N = 5.18%.

4.4.7.7 (E)-3,4,5-Trifluorobenzaldehyd O-Butyryloxim (82g)

Synthese:

AAV 7.

Aufreinigung:

Säulenchromatographie (*n*-Hexan:Ethylacetat = 20:1).

DC:

R_f = 0.26 (*n*-Hexan:Ethylacetat = 10:1).

Ausbeute: 90%, farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 71 °C (*n*-Hexan:Ethylacetat).

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

δ = 1.04 (t, 3H, J = 7.6 Hz, Me), 1.73-1.81 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₃), 2.46 (t, 2H, J = 7.2 Hz, -CH₂CH₂CH₃), 7.41 (t, 2H, J = 6.8 Hz, H_{Ar}), 8.25 (s, 1H, -CH=N-) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl₃):

δ = 13.6 (Me), 18.3 (-CH₂CH₂CH₃), 34.5 (-CH₂CH₂CH₃), 112.5 (dd, 2C, J = 22.2 Hz, 4.9 Hz, $C_{Ar}H$), 126.4 (d, J = 4.9 Hz, C_{Ar}), 141.8 (dt, J = 258.4 Hz, 16 Hz, $C_{Ar}F$), 151.5 (dd, 2C, J = 254.7 Hz, 13.5 Hz, $C_{Ar}F$), 152.8 (-CH=N-), 170.6 (C=O) ppm.

¹⁹F-NMR-Spektrum (564 MHz, CDCl₃):

δ = -154.4 (dt, 1F, J = 19.2 Hz, 6.4 Hz, *para*-F), -132.5 (dd, 2F, J = 20.4 Hz, 6.8 Hz, *meta*-F) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 491 (2M+H⁺, 100), 272 (24).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3076 (w), 2971 (m), 2881 (w), 1761 (s), 1592 (s), 1527 (s), 1441 (s), 1371 (s), 1305 (s), 1236 (m), 1135 (s), 1087 (s), 1043 (s), 973 (m), 931 (s), 883 (s), 794 (m), 752 (m), 692 (s) cm⁻¹.

Elementaranalyse:

C₁₁H₁₀F₃NO₂

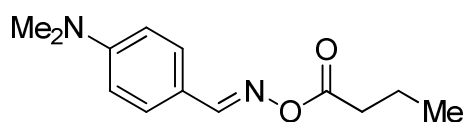
berechnet:

C = 53.88% H = 4.11% N = 5.71%

gefunden:

C = 53.53% H = 3.78% N = 5.56%.

4.4.7.8 (E)-4-(Dimethylamino)benzaldehyd O-Butyryloxim (82h)



82h

Synthese:	AAV 7.
Aufreinigung:	Säulenchromatographie (<i>n</i> -Hexan:Ethylacetat = 5:1).
DC:	$R_f = 0.19$ (<i>n</i> -Hexan:Ethylacetat = 5:1).
Ausbeute:	79%, farbloser Feststoff.
Schmelzpunkt:	82 °C (<i>n</i> -Hexan:Ethylacetat).

 ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.01$ (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), $1.72\text{--}1.80$ (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.43 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.02 (s, 6H, $-\text{NMe}_2$), 6.67 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, H_{Ar}), 7.59 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, H_{Ar}), 8.23 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}-$) ppm.

 ^{13}C -NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl_3):

$\delta = 13.7$ ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 18.4 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 34.8 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 40.0 (2C, $-\text{NMe}_2$), 111.5 (2C, $C_{Ar}H$), 117.1 (C_{Ar}), 129.9 (2C, $C_{Ar}H$), 152.5 ($C_{Ar}\text{NMe}_2$), 156.1 ($-\text{CH}=\text{N}-$), 171.5 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 234 (69, M^+), 164 (100, $\text{RCH}=\text{N}-\text{OH}^+$), 147 (33, $\text{RCH}=\text{N}^+$), 146 (36), 145 (24).

IR-Spektrum (ATR):

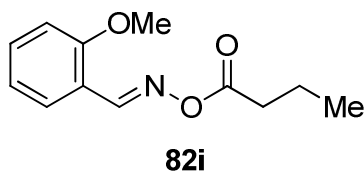
$\tilde{\nu} = 2924$ (m), 2818 (w), 2328 (w), 2090 (w), 1901 (w), 1746 (s), 1595 (s), 1533 (s), 1419 (w), 1365 (s), 1308 (m), 1232 (m), 1139 (s), 1068 (s), 992 (m), 940 (w), 910 (m), 808 (s), 728 (m) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$

berechnet: C = 66.64% H = 7.74% N = 11.96%

gefunden: C = 66.87% H = 7.46% N = 11.90%.

4.4.7.9 (E)-2-Methoxybenzaldehyd O-Butyryloxim (82i)

Synthese:	AAV 7.
Aufreinigung:	Säulenchromatographie (<i>n</i> -Hexan:Ethylacetat = 15:1).
DC:	$R_f = 0.40$ (<i>n</i> -Hexan:Ethylacetat = 5:1).
Ausbeute:	88%, farbloses Öl.

 ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.02$ (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, Me), 1.70 - 1.82 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.44 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.86 (s, 3H, OMe), 6.91 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, H_{Ar}), 6.98 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_{Ar}), 7.42 (dt, 1H, $J = 7.2$ Hz, 1.3 Hz, H_{Ar}), 7.97 (dd, 1H, $J = 7.6$ Hz, 1.6 Hz, H_{Ar}), 8.77 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}-$) ppm.

 ^{13}C -NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl_3):

$\delta = 13.6$ ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 18.3 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 34.7 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 55.5 (OMe), 111.0 ($C_{Ar}H$), 118.6 (C_{Ar}), 120.8 ($C_{Ar}H$), 127.5 ($C_{Ar}H$), 133.0 ($C_{Ar}H$), 152.0 ($C_{Ar}OMe$), 158.5 ($-\text{CH}=\text{N}-$), 171.2 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

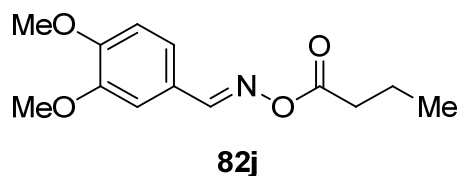
m/z [%] = 443 (100, $2M+H^+$), 427 (21), 358 (10), 357 (51), 223 (10), 222 (70, $M+H^+$).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3014$ (w), 2953 (m), 2877 (m), 2334 (w), 2051 (w), 1760 (s), 1601 (s), 1464 (s), 1371 (m), 1296 (s), 1249 (s), 1130 (s), 1028 (s), 961 (m), 917 (s), 879 (s), 760 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$
berechnet:	C = 65.14% H = 6.83% N = 6.33%
gefunden:	C = 64.89% H = 6.89% N = 6.24%.

4.4.7.10 (E)-3,4-Dimethoxybenzaldehyd O-Butyryloxim (82j)

Synthese: AAV 7.

Als Lösungsmittel wurde Dichlormethan (0.5 M) verwendet.

Aufreinigung: Säulenchromatographie (*n*-Hexan:Ethylacetat = 5:1-3:1).

DC: $R_f = 0.34$ (*n*-Hexan:Ethylacetat = 2:1).

Ausbeute: 85%, farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 63 °C (*n*-Hexan:Ethylacetat).

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1.02$ (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), $1.70\text{--}1.82$ (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.44 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.92 (s, 3H, OMe), 3.93 (s, 3H, OMe), 6.88 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, H_{Ar}), 7.13 (dd, 1H, $J = 8.2$ Hz, 1.6 Hz, H_{Ar}), 7.41 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz, H_{Ar}), 8.28 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}-$) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl₃):

$\delta = 13.6$ ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 18.4 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 34.7 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 55.9 (OMe), 56.0 (OMe), 108.7 ($C_{Ar}H$), 110.6 ($C_{Ar}H$), 122.8 (C_{Ar}), 123.9 ($C_{Ar}H$), 149.4 ($C_{Ar}OMe$), 152.2 ($C_{Ar}OMe$), 155.9 ($-\text{CH}=\text{N}-$), 171.1 (C=O) ppm.

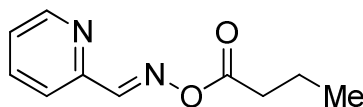
MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 251 (42, M^+), 182 (11), 181 (100, $\text{RCH}=\text{N}-\text{OH}^+$), 164 (11, $\text{RCH}=\text{N}^+$), 163 (12), 138 (12), 79 (12), 77 (10), 71 (49, $\text{C}_3\text{H}_5\text{-CO}^+$).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 2925$ (s), 2325 (w), 2079 (w), 1910 (w), 1758 (s), 1652 (w), 1599 (m), 1577 (m), 1509 (s), 1466 (m), 1416 (m), 1361 (s), 1299 (m), 1257 (s), 1133 (s), 1094 (s), 1037 (m), 1006 (s), 933 (s), 912 (m), 857 (s), 800 (s), 752 (s), 710 (m) cm^{-1} .

Elementaranalyse:	$C_{13}H_{17}NO_4$
berechnet:	C = 62.14% H = 6.82% N = 5.57%
gefunden:	C = 62.23% H = 7.00% N = 5.59%.

4.4.7.11 (E)-Picolinaldehyd O-Butyryloxim (82k)**82k**

Synthese: AAV 7.

Als Lösungsmittel wurde Dichlormethan (0.5 M) verwendet.

Aufreinigung: Säulenchromatographie (*n*-Hexan:Ethylacetat = 5:1).

DC: $R_f = 0.28$ (*n*-Hexan:Ethylacetat = 2:1).

Ausbeute: 73%, gelbes Öl.

 ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.03$ (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), $1.74\text{--}1.82$ (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.49 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), $7.35\text{--}7.38$ (m, 1H, H_{Ar}), 7.77 (dt, 1H, $J = 7.6$ Hz, 1.0 Hz, H_{Ar}), 8.11 (dt, 1H, $J = 8.2$ Hz, 1.3 Hz, H_{Ar}), 8.45 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}-$), $8.66\text{--}8.69$ (m, 1H, H_{Ar}) ppm.

 ^{13}C -NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl_3):

$\delta = 13.6$ ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 18.3 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 34.6 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 122.0 ($C_{Ar}H$), 125.4 ($C_{Ar}H$), 136.7 ($C_{Ar}H$), 149.9 ($C_{Ar}H$), 150.0 (C_{Ar}), 156.6 ($-\text{CH}=\text{N}-$), 170.8 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

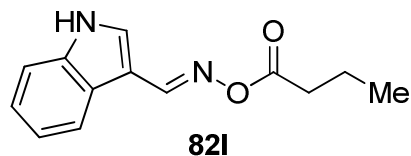
m/z [%] = 385 (100, $2M+H^+$), 193 (15, $M+H^+$).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3444$ (w), 3058 (w), 2967 (m), 2877 (m), 1771 (s), 1617 (w), 1582 (m), 1466 (m), 1437 (w), 1361 (m), 1301 (w), 1241 (w), 1140 (s), 1082 (s), 924 (s), 779 (m), 745 (w), 660 (w), 618 (w), 518 (w) cm^{-1} .

HRMS (ESI+):	$C_{10}H_{13}N_2O_2^+ (M+H^+)$
berechnet:	193.0972
gefunden:	193.0970.

4.4.7.12 (E)-1H-Indole-3-carbaldehyd O-Butyryloxim (82l)



Synthese: AAV 7.

Als Lösungsmittel wurde ein Chloroform/Dichlormethan/Diethylether-Gemisch 2:1:1 (0.25 M) verwendet.

Aufreinigung: Säulenchromatographie (*n*-Hexan:Ethylacetat = 2:1).

DC: $R_f = 0.56$ (*n*-Hexan:Ethylacetat = 1:1).

Ausbeute: 84%, farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 106 °C (*n*-Hexan:Ethylacetat).

^1H -NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.03$ (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.73-1.83 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.50 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7.10 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_{Ar}), 7.18 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_{Ar}), 7.34 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H_{Ar}), 7.39 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H_{Ar}), 8.09 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H_{Ar}), 8.46 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}-$), 9.40 (br s, 1H, NH) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl_3):

$\delta = 13.7$ ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 18.4 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 34.8 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 107.8 (C_{Ar}), 111.8 ($C_{Ar}H$), 121.7 ($C_{Ar}H$), 121.9 ($C_{Ar}H$), 123.6 ($C_{Ar}H$), 124.3 (C_{Ar}), 130.5 ($C_{Ar}H$), 136.8 (C_{Ar}), 151.7 ($-\text{CH}=\text{N}-$), 172.5 (C=O) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 461 (2, $2M+H^+$), 285 (35), 284 (10), 231 (34, $M+H^+$), 230 (14), 161 (30), 160 (31, $\text{RCH}=\text{N}-\text{OH}^+$), 157 (10), 145 (20), 144 (13), 143 (100, $\text{RCH}=\text{N}^+$), 142 (75), 89 (12), 76 (13), 75 (18), 74 (15), 63 (24), 62 (19), 61 (19).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3284 (s), 2966 (w), 2934 (w), 2223 (w), 1737 (s), 1603 (s), 1575 (m), 1522 (m), 1431 (s), 1370 (m), 1298 (m), 1248 (m), 1161 (s), 1106 (s), 1006 (w), 965 (m), 919 (m), 871 (m), 783 (s), 745 (s) cm^{-1} .

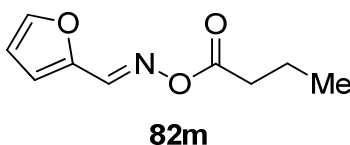
Elementaranalyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$

berechnet:

C = 67.81% H = 6.13% N = 12.17%

gefunden:

C = 68.01% H = 5.82% N = 12.46%.

4.4.7.13 (E)-Furan-2-carbaldehyd O-Butyryloxim (82m)**Synthese:**

AAV 7.

Aufreinigung:

Säulenchromatographie

 $(n\text{-Hexan:Ethylacetat} = 10:1\text{-}5:1)$.**DC:** $R_f = 0.30$ ($n\text{-Hexan:Ethylacetat} = 5:1$).**Ausbeute:**

87%, farbloses Öl.

 ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl_3):

δ = 1.01 (t, 3H, J = 7.6 Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.71-1.80 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.44 (t, 2H, J = 7.6 Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6.52 (dd, 1H, J = 3.6 Hz, 2.0 Hz, H_{Ar}), 6.93 (d, 1H, J = 3.6 Hz, H_{Ar}), 7.58 (d, 1H, J = 1.0 Hz, H_{Ar}), 8.23 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}-$) ppm.

 ^{13}C -NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl_3):

δ = 13.6 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 18.3 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 34.5 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 112.1 (C_{Ar}H), 116.1 (C_{Ar}H), 145.3 (C_{Ar}H), 145.8 (2C, $-\text{CH}=\text{N}-$ und C_{Ar}), 170.7 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 182 (13, $\text{M}+\text{H}^+$), 112 (13), 96 (17), 94 (100, $\text{RCH}=\text{N}^+$), 89 (29), 71 (11, $\text{C}_3\text{H}_5\text{-CO}^+$).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3467 (w), 3129 (w), 2965 (s), 2878 (m), 1765 (s), 1621 (m), 1475 (m), 1382 (m), 1271 (w), 1245 (w), 1148 (s), 1082 (s), 1022 (m), 922 (s), 759 (s), 594 (w) cm^{-1} .

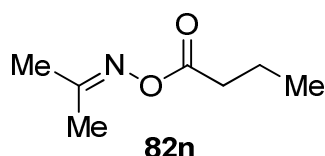
Elementaranalyse: $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3$

berechnet:

C = 59.66% H = 6.12% N = 7.73%

gefunden:

C = 59.56% H = 6.21% N = 8.03%.

4.4.7.14 Propan-2-on O-Butyryloxim (82n)**Synthese:**

AAV 7.

Aufreinigung:Säulenchromatographie (*n*-Hexan:Ethylacetat = 3:1).**DC:** R_f = 0.18 (*n*-Hexan:Ethylacetat = 5:1).**Ausbeute:**

56%, farbloses Öl.

 ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl_3):

δ = 1.00 (t, 3H, J = 7.5 Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.70-1.78 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.00 (s, 3H, Me), 2.05 (s, 3H, Me), 2.40 (t, 2H, J = 7.5 Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

 ^{13}C -NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl_3):

δ = 13.6 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 16.8 (Me), 18.4 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 21.9 (Me), 34.8 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 163.5 ($\text{Me}_2\text{C}=\text{N}-$), 170.9 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3504 (w), 2965 (s), 2879 (m), 1760 (s), 1648 (m), 1439 (m), 1374 (s), 1275 (m), 1240 (w), 1152 (s), 1065 (s), 905 (m), 566 (w) cm^{-1} .

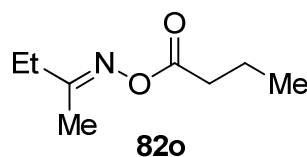
Elementaranalyse: $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2$

berechnet:

C = 58.72% H = 9.15% N = 9.78%

gefunden:

C = 58.28% H = 9.20% N = 9.89%.

4.4.7.15 (E)-Butan-2-on O-Butyryloxim (82o)

Synthese:	AAV 7.
Aufreinigung:	Säulenchromatographie (<i>n</i> -Hexan:Ethylacetat = 5:1).
DC:	$R_f = 0.31$ (<i>n</i> -Hexan:Ethylacetat = 5:1).
Ausbeute:	92%, farbloses Öl.

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1.00$ (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.16 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.70 - 1.77 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.98 (s, 3H, Me), 2.35 - 2.43 (m, 4H, CH_2) ppm.

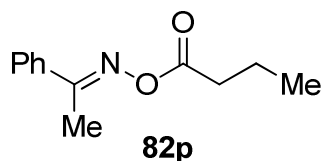
¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl₃):

$\delta = 10.7$ (Me), 13.6 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 14.8 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 18.4 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 29.1 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 34.8 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 167.3 (C=N), 171.1 (C=O) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3512$ (w), 2970 (s), 2879 (s), 1762 (s), 1645 (m), 1460 (m), 1370 (m), 1300 (w), 1269 (w), 1241 (m), 1151 (s), 1078 (m), 1030 (w), 937 (m), 906 (m), 862 (m), 777 (w), 749 (w), 572 (w) cm^{-1} .

HRMS (ESI⁺):	$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_2^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$)
berechnet:	158.1176
gefunden:	158.1172.

4.4.7.16 (E)-Acetophenon O-Butyryloxim (82p)

Synthese:	AAV 7.
Aufreinigung:	Säulenchromatographie (<i>n</i> -Hexan:Ethylacetat = 20:1).
DC:	$R_f = 0.24$ (<i>n</i> -Hexan:Ethylacetat = 10:1).

Ausbeute: 68%, farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 104 °C (*n*-Hexan:Ethylacetat).

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

δ = 1.03 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, -CH₂CH₂CH₃), 1.74-1.82 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₃), 2.38 (s, 3H, Me), 2.51 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, -CH₂CH₂CH₃), 7.38-7.47 (m, 3H, *H*_{Ar}), 7.75 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, *H*_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl₃):

δ = 13.7 (-CH₂CH₂CH₃), 14.4 (Me), 18.4 (-CH₂CH₂CH₃), 34.9 (-CH₂CH₂CH₃), 127.0 (2C, C_{Ar}H), 128.5 (2C, C_{Ar}H), 130.5 (C_{Ar}H), 134.9 (C_{Ar}), 162.5 (C=N), 171.2 (C=O) ppm.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 205 (19, M⁺), 118 (20, MePhC=N⁺), 103 (14), 78 (12), 77 (44, Ph⁺), 71 (100, C₃H₅-CO⁺), 51 (20).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 2963 (m), 2929 (w), 2875 (w), 2269 (w), 2178 (m), 2108 (m), 2065 (m), 1995 (w), 1936 (w), 1758 (s), 1613 (w), 1567 (w), 1493 (w), 1443 (m), 1401 (m), 1370 (s), 1301 (s), 1131 (s), 1089 (s), 975 (s), 918 (s), 871 (s), 769 (s), 692 (s) cm⁻¹.

Elementaranalyse:

C₁₂H₁₅NO₂

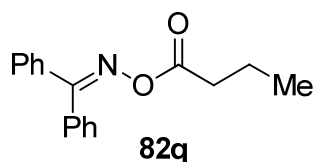
berechnet:

C = 70.22% H = 7.37% N = 6.82%

gefunden:

C = 70.57% H = 7.51% N = 7.05%.

4.4.7.17 Benzophenon O-Butyryloxim (82q)



Synthese:

AAV 7.

Aufreinigung:

Säulenchromatographie (*n*-Hexan:Ethylacetat = 20:1).

DC:

R_f = 0.30 (*n*-Hexan:Ethylacetat = 10:1).

Ausbeute: 92%, farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 63 °C (*n*-Hexan:Ethylacetat).

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

δ = 0.90 (t, 3H, J = 7.4 Hz, -CH₂CH₂CH₃), 1.57-1.66 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₃), 2.30 (t, 2H, J = 7.4 Hz, -CH₂CH₂CH₃), 7.29-7.33 (m, 2H, H_{Ar}), 7.35 (t, 2H, J = 7.6 Hz, H_{Ar}), 7.41-7.48 (m, 4H, H_{Ar}), 7.59 (d, 2H, J = 7.2 Hz, H_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl₃):

δ = 13.5 (-CH₂CH₂CH₃), 18.1 (-CH₂CH₂CH₃), 34.8 (-CH₂CH₂CH₃), 128.1 (2C, $C_{Ar}H$), 128.3 (2C, $C_{Ar}H$), 128.6 (2C, $C_{Ar}H$), 128.9 (2C, $C_{Ar}H$), 129.4 ($C_{Ar}H$), 130.8 ($C_{Ar}H$), 132.6 (C_{Ar}), 134.7 (C_{Ar}), 164.8 (C=N), 170.9 (C=O) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 535 (65, 2M+H⁺), 449 (12), 447 (18), 432 (10), 361 (13), 268 (13, M+H⁺), 181 (16), 180 (100, Ph₂C=N⁺).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3064 (w), 2958 (m), 2322 (w), 2086 (w), 1764 (s), 1607 (w), 1454 (m), 1367 (m), 1302 (s), 1130 (s), 1087 (s), 928 (s), 867 (s), 771 (s), 693 (s) cm⁻¹.

Elementaranalyse:

C₁₇H₁₇NO₂

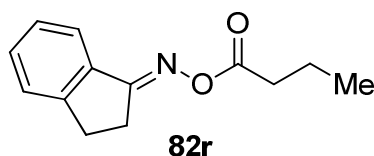
berechnet:

C = 76.38% H = 6.41% N = 5.24%

gefunden:

C = 76.27% H = 6.58% N = 5.21%.

4.4.7.18 (E)-2,3-Dihydro-1H-inden-1-on O-Butyryloxim (82r)



Synthese:

AAV 7.

Als Lösungsmittel wurde ein Chloroform/Dichlormethan-Gemisch 1:1 (0.25 M) verwendet.

Aufreinigung:

Säulenchromatographie (*n*-Hexan:Ethylacetat = 20:1).

DC:

R_f = 0.16 (*n*-Hexan:Ethylacetat = 10:1).

Ausbeute: 95%, farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 66 °C (*n*-Hexan:Ethylacetat).

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

δ = 1.02 (t, 3H, J = 7.4 Hz, -CH₂CH₂CH₃), 1.72-1.82 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₃), 2.47 (t, 2H, J = 7.4 Hz, -CH₂CH₂CH₃), 2.97-3.04 (m, 2H, -CH₂CH₂C=N-), 3.05-3.11 (m, 2H, -CH₂CH₂C=N-), 7.29 (t, 1H, J = 7.4 Hz, H_{Ar}), 7.33 (d, 1H, J = 7.4 Hz, H_{Ar}), 7.41 (t, 1H, J = 7.4 Hz, H_{Ar}), 7.91 (d, 1H, J = 7.9 Hz, H_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl₃):

δ = 13.6 (-CH₂CH₂CH₃), 18.4 (-CH₂CH₂CH₃), 27.5 (-CH₂CH₂C=N-), 28.3 (-CH₂CH₂C=N-), 34.8 (-CH₂CH₂CH₃), 123.0 ($C_{Ar}H$), 125.5 ($C_{Ar}H$), 127.0 ($C_{Ar}H$), 131.8 ($C_{Ar}H$), 134.2 (C_{Ar}), 149.6 (C_{Ar}), 170.2 (C=N), 171.2 (C=O) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 218 (100, $M+H^+$), 148 (12), 115 (16), 71 (12, $C_3H_5-CO^+$), 63 (10).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 2955 (m), 2930 (m), 2872 (w), 2320 (w), 2067 (w), 1761 (s), 1638 (m), 1600 (w), 1461 (m), 1415 (m), 1370 (m), 1336 (m), 1297 (m), 1182 (m), 1135 (s), 1095 (s), 1049 (s), 954 (s), 917 (m), 868 (s), 757 (s), 709 (m) cm⁻¹.

Elementaranalyse:

C₁₃H₁₅NO₂

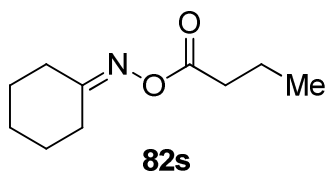
berechnet:

C = 71.87% H = 6.96% N = 6.45%

gefunden:

C = 71.81% H = 7.03% N = 6.17%.

4.4.7.19 Cyclohexanon O-Butyryloxim (82s)



Synthese:

AAV 7.

Aufreinigung:

Säulenchromatographie (*n*-Hexan:Ethylacetat = 5:1).

DC:

R_f = 0.36 (*n*-Hexan:Ethylacetat = 5:1).

Ausbeute: 83%, gelbes Öl.

^1H -NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl_3):

δ = 0.96-1.03 (m, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.60-1.81 (m, 8H, CH_2), 2.35-2.42 (m, 4H, CH_2), 2.51-2.58 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl_3):

δ = 13.6 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 18.4 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 25.4 (CH_2), 25.7 (CH_2), 26.7 (CH_2), 26.8 (CH_2), 32.1 (CH_2), 34.9 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 168.5 ($\text{C}=\text{N}$), 171.2 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 367 (48, $2\text{M}+\text{H}^+$), 280 (19), 279 (100), 209 (27), 192 (16), 184 (19, $\text{M}+\text{H}^+$), 96 (19, $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{-N}^+$), 71 (60, $\text{C}_3\text{H}_5\text{-CO}^+$).

IR-Spektrum (ATR):

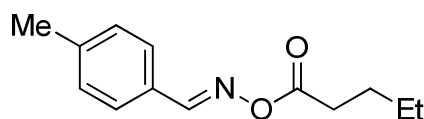
$\tilde{\nu}$ = 3476 (w), 2938 (s), 2867 (s), 1759 (s), 1639 (m), 1448 (m), 1374 (m), 1252 (w), 1151 (s), 1083 (m), 989 (w), 917 (m), 854 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI+): $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Na}^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$)

berechnet: 206.1151

gefunden: 206.1152.

4.4.7.20 (E)-4-Methylbenzaldehyd O-Pentanoyloxim (82t)



82t

Synthese: AAV 7.

Aufreinigung: Säulenchromatographie (n -Hexan:Ethylacetat = 20:1).

DC: R_f = 0.31 (n -Hexan:Ethylacetat = 10:1).

Ausbeute: 82%, farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 45 °C (n -Hexan:Ethylacetat).

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

δ = 0.95 (t, 3H, J = 7.4 Hz, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.37-1.47 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.67-1.75 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.38 (s, 3H, C_{Ar}Me), 2.47 (t, 2H, J = 7.4 Hz, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 7.22 (d, 2H, J = 7.9 Hz, H_{Ar}), 7.62 (d, 2H, J = 7.9 Hz, H_{Ar}), 8.31 (s, 1H, -CH=N-) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl₃):

δ = 13.6 (-CH₂CH₂CH₂CH₃), 21.5 (C_{Ar}Me), 22.2 (-CH₂CH₂CH₂CH₃), 26.9 (-CH₂CH₂CH₂CH₃), 32.5 (-CH₂CH₂CH₂CH₃), 127.3 (C_{Ar}), 128.3 (2C, C_{Ar}H), 129.5 (2C, C_{Ar}H), 142.1 (C_{Ar}Me), 155.8 (-CH=N-), 171.3 (C=O) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 220 (88, M+H⁺), 219 (12), 164 (12), 120 (12), 119 (18), 118 (100, RCH=N⁺), 85 (21, C₄H₉-CO⁺).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3500 (w), 3020 (w), 2956 (m), 2870 (m), 2319 (w), 2094 (w), 1994 (w), 1924 (w), 1757 (s), 1609 (m), 1566 (w), 1513 (w), 1463 (m), 1414 (w), 1345 (m), 1266 (m), 1216 (w), 1137 (s), 1092 (s), 1017 (m), 994 (m), 890 (s), 849 (m), 816 (s), 768 (w), 717 (m) cm⁻¹.

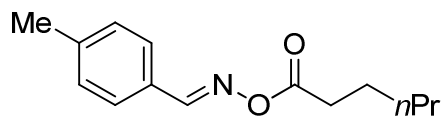
Elementaranalyse:C₁₃H₁₇NO₂

berechnet:

C = 71.21% H = 7.81% N = 6.39%

gefunden:

C = 70.96% H = 7.94% N = 6.31%.

4.4.7.21 (E)-4-Methylbenzaldehyd O-Hexanoyloxim (82u)**82u****Synthese:**

AAV 7.

Aufreinigung:Säulenchromatographie (*n*-Hexan:Ethylacetat = 20:1).**DC:** R_f = 0.38 (*n*-Hexan:Ethylacetat = 10:1).**Ausbeute:**

80%, farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 39 °C (*n*-Hexan:Ethylacetat).

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

δ = 0.91 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, -CH₃), 1.30-1.41 (m, 4H, CH₂), 1.69-1.77 (m, 2H, CH₂), 2.38 (s, 3H, C_{Ar}Me), 2.45 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, CH₂), 7.22 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, H_{Ar}), 7.62 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, H_{Ar}), 8.31 (s, 1H, -CH=N-) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl₃):

δ = 13.8 (-CH₃), 21.5 (C_{Ar}Me), 22.2 (CH₂), 24.5 (CH₂), 31.2 (CH₂), 32.7 (CH₂), 127.3 (C_{Ar}), 128.2 (2C, C_{Ar}H), 129.5 (2C, C_{Ar}H), 142.1 (C_{Ar}Me), 155.8 (-CH=N-), 171.3 (C=O) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 234 (61, M+H⁺), 119 (16), 118 (100, RCH=N⁺), 117 (10), 99 (23, C₅H₁₁-CO⁺).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3503 (w), 2952 (m), 2867 (m), 2326 (w), 2097 (w), 1924 (w), 1759 (s), 1608 (m), 1564 (w), 1513 (w), 1458 (m), 1417 (w), 1359 (m), 1313 (m), 1241 (m), 1214 (m), 1136 (s), 1095 (s), 986 (m), 885 (s), 848 (m), 817 (s), 765 (w), 721 (m) cm⁻¹.

Elementaranalyse:

C₁₄H₁₉NO₂

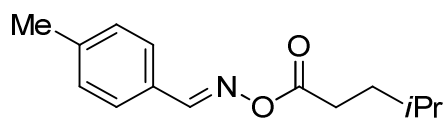
berechnet:

C = 72.07% H = 8.21% N = 6.00%

gefunden:

C = 72.11% H = 8.34% N = 5.96%.

4.4.7.22 (*E*)-4-Methylbenzaldehyd *O*-(4-Methylpentanoyl)oxim (82v)



82v

Synthese:

AAV 7.

Aufreinigung:

Säulenchromatographie (*n*-Hexan:Ethylacetat = 20:1).

DC:

R_f = 0.40 (*n*-Hexan:Ethylacetat = 10:1).

Ausbeute:

90%, farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt:

32 °C (*n*-Hexan:Ethylacetat).

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

δ = 0.93 (d, 6H, J = 6.3 Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.60-1.68 (m, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.36 (s, 3H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{Me}$), 2.45 (t, 2H, J = 7.6 Hz, CH_2), 7.21 (d, 2H, J = 7.9 Hz, H_{Ar}), 7.61 (d, 2H, J = 7.9 Hz, H_{Ar}), 8.31 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}-$) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl₃):

δ = 21.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{Me}$), 22.0 (2C, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 27.5 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 30.7 (CH_2), 33.5 (CH_2), 127.2 (C_{Ar}), 128.2 (2C, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 129.4 (2C, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 142.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{Me}$), 155.7 ($-\text{CH}=\text{N}-$), 171.3 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 468 (100, $2\text{M}+\text{H}^+$), 234 (2, $\text{M}+\text{H}^+$).

IR-Spektrum (ATR):

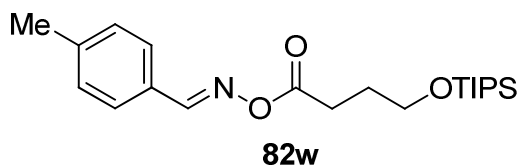
$\tilde{\nu}$ = 3504 (w), 3040 (w), 3015 (w), 2954 (m), 2867 (w), 2725 (w), 2321 (w), 2067 (w), 1923 (w), 1757 (s), 1664 (w), 1611 (m), 1565 (w), 1513 (w), 1463 (m), 1417 (w), 1370 (w), 1346 (m), 1329 (m), 1270 (m), 1211 (m), 1181 (w), 1139 (s), 1102 (s), 1047 (w), 985 (m), 958 (w), 893 (s), 857 (m), 818 (s), 770 (m), 709 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI+):

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$)

berechnet: 256.1308

gefunden: 256.1307.

4.4.7.23 (E)-4-Methylbenzaldehyd O-(4-((Triisopropylsilyl)oxy)butanoyl)oxim (82w)**Synthese:**

AAV 7.

Aufreinigung:

Säulenchromatographie (n -Hexan:Ethylacetat = 20:1).

DC:

R_f = 0.31 (n -Hexan:Ethylacetat = 10:1).

Ausbeute:

74%, farbloses Öl.

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

δ = 1.03-1.14 (m, 21H, -OTIPS), 1.93-1.99 (m, 2H, CH₂), 2.39 (s, 3H, C_{Ar}Me), 2.61 (t, 2H, J = 7.3 Hz, CH₂), 3.78 (t, 2H, J = 5.9 Hz, -CH₂OTIPS), 7.23 (d, 2H, J = 7.9 Hz, H_{Ar}), 7.62 (d, 2H, J = 7.9 Hz, H_{Ar}), 8.32 (s, 1H, -CH=N-) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl₃):

δ = 11.9 (3C, -OSi(CH(CH₃)₂)₃), 18.0 (6C, -OSi(CH(CH₃)₂)₃), 21.6 (C_{Ar}Me), 28.0 (CH₂), 29.3 (CH₂), 62.1 (-CH₂OTIPS), 127.4 (C_{Ar}), 128.3 (2C, C_{Ar}H), 129.6 (2C, C_{Ar}H), 142.2 (C_{Ar}Me), 155.8 (-CH=N-), 171.4 (C=O) ppm.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 378 (4, M⁺), 243 (21, M-[RCH=NO]⁺), 218 (16), 217 (100), 118 (11, RCH=N⁺), 91 (17).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3850 (w), 3743 (w), 3518 (w), 2943 (s), 2866 (s), 2727 (w), 2427 (w), 2230 (w), 1913 (w), 1768 (s), 1610 (m), 1569 (w), 1513 (w), 1462 (s), 1382 (m), 1314 (w), 1248 (m), 1215 (m), 1110 (s), 968 (m), 915 (m), 883 (m), 813 (m), 726 (w), 680 (s), 564 (w), 514 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺):

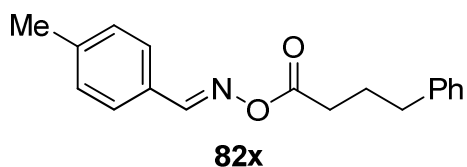
C₂₁H₃₆NO₃Si⁺ (M+H⁺)

berechnet:

378.2459

gefunden:

378.2460.

4.4.7.24 (E)-4-Methylbenzaldehyd O-(4-Phenylbutanoyl)oxim (82x)

Synthese:

AAV 7.

Aufreinigung:

Säulenchromatographie (*n*-Hexan:Ethylacetat = 20:1).

DC:

R_f = 0.27 (*n*-Hexan:Ethylacetat = 10:1).

Ausbeute:

79%, farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt:

56 °C (*n*-Hexan:Ethylacetat).

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

δ = 2.02-2.11 (m, 2H, CH₂), 2.39 (s, 3H, C_{Ar}Me), 2.48 (t, 2H, J = 7.4 Hz, CH₂), 2.72 (t, 2H, J = 7.6 Hz, CH₂), 7.18-7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 7.29 (t, 2H, J = 7.6 Hz, H_{Ar}), 7.62 (d, 2H, J = 7.9 Hz, H_{Ar}), 8.30 (s, 1H, -CH=N-) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl₃):

δ = 21.6 (C_{Ar}Me), 26.4 (CH₂), 32.1 (CH₂), 35.0 (CH₂), 126.0 (C_{Ar}H), 127.3 (C_{Ar}), 128.3 (2C, C_{Ar}H), 128.4 (2C, C_{Ar}H), 128.5 (2C, C_{Ar}H), 129.6 (2C, C_{Ar}H), 141.2 (C_{Ar}), 142.2 (C_{Ar}Me), 155.9 (-CH=N-), 171.0 (C=O) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 282 (4, M+H⁺), 147 (46, PhC₃H₆-CO⁺), 120 (21), 119 (13), 118 (100, RCH=N⁺).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3417 (w), 3021 (w), 2917 (w), 2856 (w), 1756 (s), 1606 (m), 1567 (w), 1498 (w), 1452 (w), 1416 (w), 1373 (m), 1309 (m), 1212 (m), 1110 (s), 1029 (w), 991 (m), 960 (w), 903 (s), 852 (m), 814 (s), 743 (s), 700 (s) cm⁻¹.

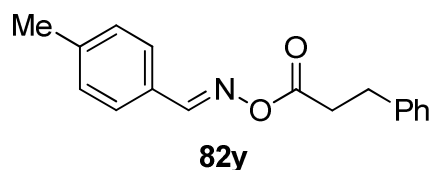
Elementaranalyse:C₁₈H₁₉NO₂

berechnet:

C = 76.84% H = 6.81% N = 4.98%

gefunden:

C = 76.58% H = 6.96% N = 4.89%.

4.4.7.25 (E)-4-Methylbenzaldehyd O-(3-Phenylpropanoyl)oxim (82y)**Synthese:**

AAV 7.

Aufreinigung:Säulenchromatographie (*n*-Hexan:Ethylacetat = 20:1).**DC:** R_f = 0.29 (*n*-Hexan:Ethylacetat = 10:1).**Ausbeute:**

85%, farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt:81 °C (*n*-Hexan:Ethylacetat).

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

δ = 2.39 (s, 3H, C_{Ar}Me), 2.79 (t, 2H, J = 7.9 Hz, CH₂), 3.06 (t, 2H, J = 7.9 Hz, CH₂), 7.19-7.27 (m, 5H, H_{Ar}), 7.30 (t, 2H, J = 7.4 Hz, H_{Ar}), 7.61 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H_{Ar}), 8.28 (s, 1H, -CH=N-) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl₃):

δ = 21.6 (C_{Ar}Me), 30.8 (CH₂), 34.6 (CH₂), 126.4 (C_{Ar}H), 127.3 (C_{Ar}), 128.4 (2C, C_{Ar}H), 128.5 (2C, C_{Ar}H), 128.6 (2C, C_{Ar}H), 129.6 (2C, C_{Ar}H), 140.3 (C_{Ar}), 142.3 (C_{Ar}Me), 156.1 (-CH=N-), 170.6 (C=O) ppm.

MS-Spektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 268 (17, M+H⁺), 133 (21, PhC₂H₄-CO⁺), 120 (12), 119 (13), 118 (100, RCH=N⁺), 105 (11).

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3857 (w), 3506 (w), 3031 (w), 2912 (w), 2853 (w), 2728 (w), 2315 (w), 2098 (w), 1990 (w), 1938 (w), 1869 (w), 1759 (s), 1609 (m), 1568 (w), 1496 (w), 1439 (w), 1378 (m), 1324 (w), 1294 (w), 1263 (w), 1216 (w), 1183 (w), 1128 (s), 1039 (w), 974 (m), 907 (s), 858 (w), 823 (m), 780 (s), 706 (s) cm⁻¹.

Elementaranalyse:C₁₇H₁₇NO₂

berechnet:

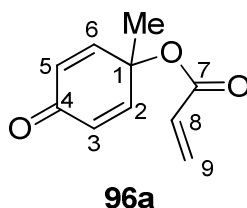
C = 76.38% H = 6.41% N = 5.24%

gefunden:

C = 76.33% H = 6.38% N = 5.16%.

4.4.8 Analytische Daten von Cyclohexadienonen 96

Die Cyclohexadienone **96b**, **96c**, **96e** und **96k** wurden von Tue M.-N. Nguyen im Rahmen seiner Masterarbeit^[191] hergestellt und werden deshalb hier nicht aufgeführt.

4.4.8.1 1-Methyl-4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-yl-acrylat (96a)**Synthese:**

AAV 8

Ausbeute:

55% (über zwei Stufen), farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 69-71°C.

^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3):

δ = 1.60 (s, 3H, Me), 5.87 (dd, 1H, J = 10.5 Hz, 1.4 Hz, H-9), 6.09 (dd, 1H, J = 17.4 Hz, 10.5 Hz, H-8), 6.25 (d, 2H, J = 10.1 Hz, H-6 und H-2), 6.40 (dd, 1H, J = 17.4 Hz, 1.4 Hz, H-9), 6.91 (d, 2H, J = 10.5 Hz, H-3 und H-5) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl_3):

δ = 26.3 (Me), 74.3 (C-1), 127.9 (C-8), 128.1 (2C, C-3 und C5), 131.9 (C-9), 149.0 (2C, C-2 und C-6), 164.6 (C-7), 184.9 (C-4) ppm.

IR-Spektrum (KBr):

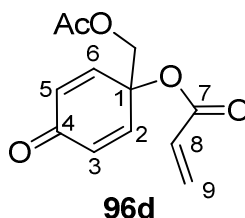
$\tilde{\nu}$ = 2984, 1740, 1663, 1623, 1452, 1401, 1370, 1300, 1269, 1171, 1100 cm^{-1} .

HRMS (APCI): $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_3^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

berechnet: 179.0708

gefunden: 179.0702.

4.4.8.2 1-(Acetoxymethyl)-4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-yl-acrylat (96d)



Synthese: AAV 8

Ausbeute: 33% (über zwei Stufen), gelbes Öl.

^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3):

δ = 2.08 (s, 3H, CH_3CO_2^-), 4.31 (s, 2H, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2$), 5.92 (dd, 1H, J = 10.1 Hz, 1.4 Hz, H-9), 6.11 (dd, 1H, J = 17.4 Hz, 10.1 Hz, H-8), 6.39 (d, 2H, J = 10.5 Hz, H-6 und H-2), 6.43 (dd, 1H, J = 17.4 Hz, 1.4 Hz, H-9), 6.88 (d, 2H, J = 10.1 Hz, H-3 und H-5) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl_3):

δ = 20.6 (CH_3CO_2^-), 66.4 (AcCH_2^-), 75.0 (C-1), 127.4 (C-8), 130.6 (2C, C-3 und C5), 132.7 (C-9), 144.8 (2C, C-2 und C-6), 164.1 (C-7), 170.0 (CH_3CO_2^-), 184.6 (C-4) ppm.

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu}$ = 2960, 1740, 1671, 1631, 1405, 1235, 1185, 1065, 1040, 984 cm^{-1} .

HRMS (ESI+):

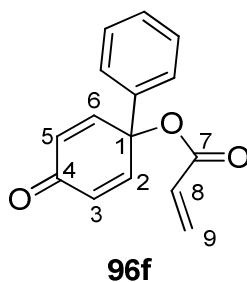
$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NaO}_5^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$)

berechnet:

259.0582

gefunden:

259.0577.

4.4.8.3 4-Oxo-1,4-dihydro-[1,1'-biphenyl]-1-yl-acrylat (96f)

Synthese:

AAV 8

Ausbeute:

36% (über zwei Stufen), farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt:

74-76°C.

 ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3):

δ = 5.96 (dd, 1H, J = 10.1 Hz, 1.4 Hz, H-9), 6.24 (dd, 1H, J = 17.4 Hz, 10.5 Hz, H-8), 6.37 (d, 2H, J = 10.1 Hz, H-6 und H-2), 6.51 (dd, 1H, J = 17.4 Hz, 1.4 Hz, H-9), 7.01 (d, 2H, J = 10.1 Hz, H-3 und H-5), 7.35-7.44 (m, 3H, H_{Ar}), 7.45-7.50 (m, 2H, H_{Ar}) ppm.

 ^{13}C -NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl_3):

δ = 77.5 (C-1), 125.3 (2C, C_{ArH}), 128.0 (C_{ArH}), 128.2 (2C, C_{ArH}), 128.8 (C_{Ar}), 129.1 (2C, C-3 und C-5), 132.3 (C-9), 136.3 (C-8), 147.4 (2C, C-2 und C-6), 164.2 (C-7), 185.5 (C-4) ppm.

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu}$ = 3045, 1735, 1659, 1489, 1451, 1400, 1291, 1192, 1032, 980, 925 cm^{-1} .

HRMS (ESI+):

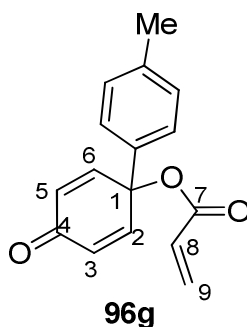
$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NaO}_3^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$)

berechnet:

263.0684

gefunden:

263.0677.

4.4.8.4 4'-Methyl-4-oxo-1,4-dihydro-[1,1'-biphenyl]-1-yl-acrylat (96g)

Synthese: AAV 8

Ausbeute: 38% (über zwei Stufen), farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 80-82°C.

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 2.36 (s, 3H, Me), 5.95 (dd, 1H, J = 10.5 Hz, 1.4 Hz, H-9), 6.23 (dd, 1H, J = 17.4 Hz, 10.5 Hz, H-8), 6.35 (d, 2H, J = 10.1 Hz, H-6 und H-2), 6.50 (dd, 1H, J = 17.4 Hz, 1.4 Hz, H-9), 7.01 (d, 2H, J = 10.1 Hz, H-3 und H-5), 7.21 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H_{Ar}), 7.35 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl₃):

δ = 21.0 (Me), 77.4 (C-1), 125.2 (2C, $C_{Ar}H$), 128.0 (2C, C-3 und C-5), 128.1 (C-9), 129.8 (2C, $C_{Ar}H$), 132.1 (C-8), 133.3 (C_{Ar}), 138.8 (C_{Ar}), 147.5 (2C, C-2 und C-6), 164.2 (C-7), 185.5 (C-4) ppm.

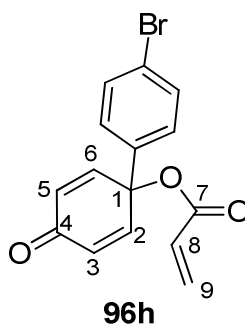
IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu}$ = 3046, 1730, 1670, 1633, 1509, 1400, 1267, 1159, 1044, 977 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): C₁₆H₁₄NaO₃⁺ (M+Na⁺)

berechnet: 277.0841

gefunden: 277.0833.

4.4.8.5 4'-Bromo-4-oxo-1,4-dihydro-[1,1'-biphenyl]-1-yl-acrylat (96h)**Synthese:**

AAV 8

Ausbeute:

59% (über zwei Stufen), gelbes Öl.

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 5.96 (dd, 1H, J = 10.5 Hz, 1.4 Hz, H-9), 6.22 (dd, 1H, J = 17.4 Hz, 10.5 Hz, H-8), 6.36 (d, 2H, J = 10.1 Hz, H-6 und H-2), 6.49 (dd, 1H, J = 17.4 Hz, 1.4 Hz, H-9), 6.96 (d, 2H, J = 10.5 Hz, H-3 und H-5), 7.32 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H_{Ar}), 7.51 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl₃):

δ = 76.9 (C-1), 123.0 ($C_{Ar}Br$), 127.0 (2C, $C_{Ar}H$), 127.7 (2C, C-3 und C-5), 128.3 (C-9), 132.2 (2C, $C_{Ar}H$), 132.6 (C-8), 135.4 (C_{Ar}), 146.8 (2C, C-2 und C-6), 164.0 (C-7), 185.1 (C-4) ppm.

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu}$ = 3070, 1736, 1668, 1629, 1486, 1402, 1259, 1157, 1075, 975 cm⁻¹.

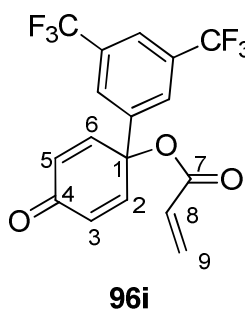
HRMS (ESI⁺):C₁₅H₁₁BrNaO₃⁺ (M+Na⁺)

berechnet:

340.9789

gefunden:

340.9777.

4.4.8.6 4-Oxo-3',5'-bis(trifluoromethyl)-1,4-dihydro-[1,1'-biphenyl]-1-yl-acrylat (96i)**Synthese:**

AAV 8

Ausbeute:

26% (über zwei Stufen), farbloser Feststoff.

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 6.02 (dd, 1H, J = 10.4 Hz, 1.2 Hz, H-9), 6.27 (dd, 1H, J = 17.3 Hz, 10.5 Hz, H-8), 6.47 (d, 2H, J = 10.1 Hz, H-6 und H-2), 6.53 (dd, 1H, J = 17.3 Hz, 1.1 Hz, H-9), 6.97 (d, 2H, J = 10.1 Hz, H-3 und H-5), 7.89 (s, 3H, H_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl₃):

δ = 76.4 (C-1), 122.8 (q, J = 272.8 Hz, 2C, CF₃), 122.8-123.0 (m, C_{Ar}H), 125.6-125.8 (m, 2C, C_{Ar}H), 127.3 (C_{Ar}), 129.5 (2C, C-3 und C-5), 132.7 (q, J = 33.6 Hz, 2C, C_{Ar}CF₃), 133.3 (C-9), 139.8 (C-8), 145.5 (2C, C-2 und C-6), 163.7 (C-7), 184.5 (C-4) ppm.

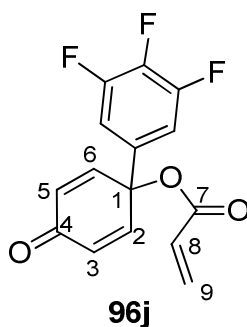
¹⁹F-NMR-Spektrum (377 MHz, CDCl₃):

δ = -62.8 ppm.

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu}$ = 3044, 1740, 1671, 1630, 1371, 1282, 1150, 900, 851, 678 cm⁻¹.

HRMS (APCI):	C ₁₇ H ₁₁ F ₆ O ₃ ⁺ (M+H ⁺)
berechnet:	377.0612
gefunden:	377.0607.

4.4.8.7 3',4',5'-Trifluoro-4-oxo-1,4-dihydro-[1,1'-biphenyl]-1-yl-acrylat (96j)

Synthese:	AAV 8
Ausbeute:	17% (über zwei Stufen), farbloser Feststoff.

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 6.00 (dd, 1H, J = 10.4 Hz, 1.1 Hz, H-9), 6.23 (dd, 1H, J = 17.3 Hz, 10.5 Hz, H-8), 6.39 (d, 2H, J = 10.1 Hz, H-6 und H-2), 6.50 (dd, 1H, J = 17.3 Hz, 1.2 Hz, H-9), 6.92 (d, 2H, J = 10.1 Hz, H-3 und H-5), 7.07-7.12 (m, 2H, H_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl₃):

δ = 76.1 (C-1), 110.0 (dd, J = 17.3 Hz, 6.7 Hz, 2C, *ortho*-C_{Ar}H), 127.4 (2C, C-3 und C-5), 129.0 (C-9), 133.0 (C-8), 133.1-133.3 (m, C_{Ar}), 139.6 (dt, J = 255.0 Hz, 15.3 Hz, *para*-C_{Ar}F), 145.7 (2C, C-2 und C-6), 151.4 (ddd, J = 251.8 Hz, 9.3 Hz, 2.9 Hz, 2C, *meta*-C_{Ar}F), 163.7 (C-7), 184.6 (C-4) ppm.

¹⁹F-NMR-Spektrum (377 MHz, CDCl₃):

δ = -158.6 (1F, *para*-F), -131.3 (2F, *meta*-F) ppm.

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu}$ = 3045, 1736, 1671, 1628, 1528, 1436, 1341, 1179, 1023, 865 cm⁻¹.

HRMS (APCI):

C₁₅H₁₀F₃O₃⁺ (M+H⁺)

berechnet:

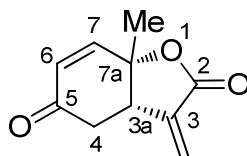
295.0582

gefunden:

295.0582.

4.4.9 Analytische Daten von α -Methylen- γ -butyrolactonen 97 sowie RC-Intermediaten 270a und 272a

4.4.9.1 (3a*S*,7a*S*)-7a-Methyl-3-methylen-3a,4-dihydrobenzofuran-2,5(3*H*,7a*H*)-dion (97a)



97a

Synthese:

AAV 9.

Ausbeute:

99%, farbloser Feststoff.

ee:

98%.

anal. HPLC:

Säule: Chiralpak IC; Laufmittel: *n*-Hexan:*i*-Propanol = 4:1, 0.5 mL/min; $t_R = 33.3$ min (Hauptenantiomere), $t_R = 39.7$ min (Nebenantiomere).

Drehwert:

$$[\alpha]_D^{22} = -183.6 \text{ (} c = 1.40, \text{CHCl}_3 \text{)}.$$

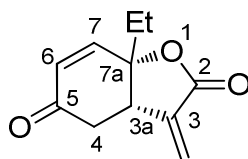
 ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.75$ (s, 3H, Me), 2.85 (d, 2H, $J = 4.3$ Hz, H-4), 3.34-3.39 (m, 1H, H-3a), 5.59 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.99 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz, H-6), 6.31 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz, $\text{C}=\text{CH}_2$), 6.60 (dd, 1H, $J = 10.5$ Hz, 1.8 Hz, H-7) ppm.

 ^{13}C -NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl_3):

$\delta = 23.8$ (Me), 35.9 (C-3a), 45.1 (C-4), 80.0 (C-7a), 122.5 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 128.8 (C-6), 137.4 (C-3), 146.7 (C-7), 168.2 (C-2), 194.4 (C-5) ppm.

Die analytischen Daten stimmten mit der Literatur überein.^[216]

4.4.9.2 (3*aS*,7*aS*)-7*a*-Ethyl-3-methylen-3*a*,4-dihydrobenzofuran-2,5(3*H*,7*aH*)-dion (97b)**97b****Synthese:**

AAV 9.

Ausbeute:

77%, farbloser Feststoff.

***ee*:**

96%.

anal. HPLC:

Säule: Chiralpak IC; Laufmittel: *n*-Hexan:*i*-Propanol = 19:1, 1.0 mL/min; $t_R = 53.1$ min (Hauptenantiomere), $t_R = 56.3$ min (Nebenantiomere).

Schmelzpunkt:

103-105 °C.

Drehwert:

$$[\alpha]_D^{22} = -184.7 \text{ (} c = 1.10, \text{CHCl}_3 \text{)}.$$

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1.12 (t, 3H, J = 7.5 Hz, -CH₂CH₃), 1.94-2.13 (m, 2H, -CH₂CH₃), 2.76-2.88 (m, 2H, H-4), 3.38-3.44 (m, 1H, H-3a), 5.59 (d, 1H, J = 3.0 Hz, C=CH₂), 6.03 (dd, 1H, J = 10.5 Hz, 0.9 Hz, H-6), 6.30 (d, 1H, J = 3.2 Hz, C=CH₂), 6.61 (dd, 1H, J = 10.5 Hz, 1.8 Hz, H-7) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl₃):

δ = 7.8 (-CH₂CH₃), 30.4 (-CH₂CH₃), 36.4 (C-3a), 42.5 (C-4), 82.5 (C-7a), 122.5 (C=CH₂), 130.0 (C-6), 137.7 (C-3), 146.0 (C-7), 168.2 (C-2), 194.6 (C-5) ppm.

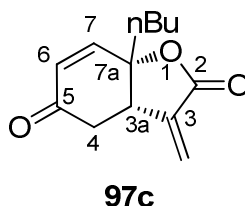
IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu}$ = 2968, 1765, 1681, 1394, 1299, 1249, 1157, 1130, 1066, 972 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): C₁₁H₁₂NaO₃⁺ (M+Na⁺)

berechnet: 215.0684

gefunden: 215.0674.

4.4.9.3 (3a*S*,7a*S*)-7a-Butyl-3-methylen-3a,4-dihydrobenzofuran-2,5(3*H*,7a*H*)-dion (97c)

Synthese: AAV 9.

Ausbeute: 73%, farbloser Feststoff.

ee: 97%.

anal. HPLC:

Säule: Chiralpak IC; Laufmittel: *n*-Hexan:*i*-Propanol = 19:1, 1.0 mL/min; t_R = 53.1 min (Hauptenantiomere), t_R = 56.3 min (Nebenenantiomere).

Schmelzpunkt: 72-73 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -133.2$ (c = 1.30, CHCl₃).

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.94 (t, 3H, J = 7.1 Hz, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.34-1.54 (m, 4H, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.88-2.08 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.76-2.87 (m, 2H, H-4), 3.37-3.43 (m, 1H, H-3a), 5.57 (d,

^1H , $J = 3.2$ Hz, $\text{C}=\text{CH}_2$), 6.01 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz, H-6), 6.29 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz, $\text{C}=\text{CH}_2$), 6.61 (dd, 1H, $J = 10.5$ Hz, 1.8 Hz, H-7) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl_3):

$\delta = 13.8$ ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 22.8 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 25.5 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 36.3 (C-3a), 37.2 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 43.0 (C-4), 82.3 (C-7a), 122.4 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 129.4 (C-6), 137.6 (C-3), 146.1 (C-7), 168.2 (C-2), 194.6 (C-5) ppm.

IR-Spektrum (KBr):

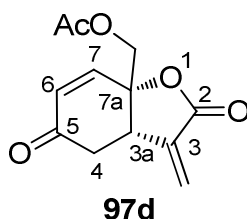
$\tilde{\nu} = 2953, 1755, 1401, 1287, 1241, 1161, 1123, 1031, 963, 808$ cm^{-1} .

HRMS (ESI+): $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NaO}_3^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$)

berechnet: 243.0997

gefunden: 243.0990.

4.4.9.4 ((3a*S*,7a*S*)-3-Methylen-2,5-dioxo-2,3,3a,4,5,7a-hexahydrobenzofuran-7a-yl)methylacetat (97d)



Synthese: AAV 9.

Ausbeute: 71%, farbloser Feststoff.

ee: 95%.

anal. HPLC:

Säule: Chiralpak AD; Laufmittel: *n*-Hexan:Ethanol = 4:1, 0.5 mL/min; $t_R = 43.0$ min (Hauptenantiomer), $t_R = 51.8$ min (Nebenenantiomer).

Schmelzpunkt: 84-86 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -95.4$ ($c = 1.30$, CHCl_3).

^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 2.13$ (s, 3H, CH_3CO_2^-), 2.79-2.93 (m, 2H, H-4), 3.51-3.59 (m, 1H, H-3a), 4.42 (d, 1H, $J = 12.2$ Hz, CH_2OAc), 4.47 (d, 1H, $J = 12.2$ Hz, CH_2OAc), 5.68 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz, $\text{C}=\text{CH}_2$),

6.14 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz, H-6), 6.36 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz, C=CH₂), 6.61 (dd, 1H, $J = 10.5$ Hz, 1.8 Hz, H-7) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl₃):

$\delta = 20.6$ (CH₃CO₂-), 36.2 (C-3a), 40.5 (C-4), 64.8 (CH₂OAc), 79.6 (C-7a), 123.3 (C=CH₂), 131.6 (C-6), 136.5 (C-3), 142.0 (C-7), 167.3 (C-2 oder CH₃CO₂-), 170.1 (C-2 oder CH₃CO₂-), 194.0 (C-5) ppm.

IR-Spektrum (KBr):

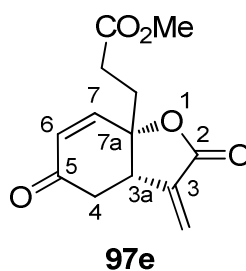
$\tilde{\nu} = 2950, 1758, 1677, 1389, 1238, 1147, 1051, 1016, 970, 938$ cm⁻¹.

HRMS (ESI+): C₁₂H₁₂NaO₅⁺ (M+Na⁺)

berechnet: 259.0582

gefunden: 259.0577.

4.4.9.5 3-((3a*S*,7a*S*)-3-Methylen-2,5-dioxo-2,3,3a,4,5,7a-hexahydrobenzofuran-7a-yl)-propansäuremethylester (97e)



Synthese: AAV 9.

Ausbeute: 89%, farbloses Öl.

ee: 96%.

anal. HPLC:

Säule: Chiralpak AD; Laufmittel: *n*-Hexan:*i*-Propanol = 4:1, 0.5 mL/min; $t_R = 24.5$ min (Hauptenantiomere), $t_R = 29.7$ min (Nebenantiomere).

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -76.6$ ($c = 0.50$, CHCl₃).

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 2.25$ -2.44 (m, 2H, -CH₂CH₂CO₂CH₃), 2.50-2.66 (m, 2H, -CH₂CH₂CO₂CH₃), 2.78-2.90 (m, 2H, H-4), 3.36-3.43 (m, 1H, H-3a), 3.69 (s, 3H, -CO₂CH₃), 5.60 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz,

C=CH₂), 6.02 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz, H-6), 6.30 (d, 1H, *J* = 3.2 Hz, C=CH₂), 6.57 (dd, 1H, *J* = 10.1 Hz, 1.8 Hz, H-7) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl₃):

δ = 28.0 (-CH₂CH₂CO₂CH₃), 31.7 (-CH₂CH₂CO₂CH₃), 35.9 (C-3a), 42.9 (C-4), 52.1 (-CO₂CH₃), 81.1 (C-7a), 122.8 (C=CH₂), 129.8 (C-6), 137.0 (C-3), 144.9 (C-7), 167.7 (C-2), 172.6 (-CO₂CH₃), 194.1 (C-5) ppm.

IR-Spektrum (KBr):

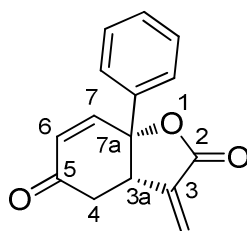
$\tilde{\nu}$ = 2954, 1769, 1730, 1688, 1437, 1305, 1221, 1139, 1058, 948 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): C₁₃H₁₄NaO₅⁺ (M+Na⁺)

berechnet: 273.0739

gefunden: 273.0729.

4.4.9.6 (3a*S*,7a*S*)-3-Methylen-7a-phenyl-3a,4-dihydrobenzofuran-2,5(3*H*,7a*H*)-dion (97f)



97f

Synthese: AAV 9.

Ausbeute: 97%, farbloser Feststoff.

ee: 94%.

anal. HPLC:

Säule: Chiralpak IC; Laufmittel: *n*-Hexan:*i*-Propanol = 4:1, 0.5 mL/min; *t*_R = 23.6 min (Nebenantionomer), *t*_R = 28.8 min (Hauptenantionomer).

Schmelzpunkt: 109-110 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -15.1$ (*c* = 1.90, CHCl₃).

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 2.82-2.94 (m, 2H, H-4), 3.50-3.56 (m, 1H, H-3a), 5.63 (d, 1H, J = 3.4 Hz, C=CH₂), 6.25 (d, 1H, J = 10.3 Hz, H-6), 6.39 (d, 1H, J = 3.4 Hz, C=CH₂), 6.74 (dd, 1H, J = 10.3 Hz, 1.4 Hz, H-7), 7.42-7.51 (m, 5H, -C₆H₅) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl₃):

δ = 35.5 (C-3a), 47.3 (C-4), 83.0 (C-7a), 122.7 (C=CH₂), 124.9 (2C, C_{Ar}H), 129.2 (C-6), 129.3 (C_{Ar}H), 130.1 (2C, C_{Ar}H), 137.2 (C-3), 137.8 (C_{Ar}), 144.8 (C-7), 168.1 (C-2), 194.5 (C-5) ppm.

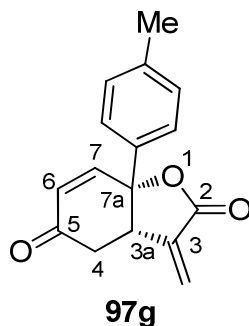
IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu}$ = 3039, 1773, 1682, 1490, 1419, 1311, 1244, 1138, 1045, 993, 906 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): C₁₅H₁₂NaO₃⁺ (M+Na⁺)

berechnet: 263.0684

gefunden: 263.0677.

4.4.9.7 (3a*S*,7a*S*)-3-Methylen-7a-(*p*-tolyl)-3a,4-dihydrobenzofuran-2,5(3*H*,7a*H*)-dion (97g)

Synthese: AAV 9.

Ausbeute: 91%, farbloses Öl.

ee: 94%.

anal. HPLC:

Säule: Chiralpak IB; Laufmittel: *n*-Hexan:*i*-Propanol = 20:1, 0.5 mL/min; t_R = 28.3 min (Nebenenantiomer), t_R = 36.8 min (Hauptenantiomer).

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = 8.3$ (c = 2.10, CHCl₃).

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 2.40 (s, 3H, CH₃), 2.78-2.94 (m, 2H, H-4), 3.49-3.55 (m, 1H, H-3a), 5.61 (d, 1H, J = 3.2 Hz, C=CH₂), 6.23 (d, 1H, J = 10.5 Hz, H-6), 6.38 (d, 1H, J = 3.2 Hz, C=CH₂), 6.73 (dd, 1H, J = 10.1 Hz, 1.8 Hz, H-7), 7.27 (d, 2H, J = 7.9 Hz, -C₆H₄(CH₃)), 7.37 (d, 2H, J = 8.2 Hz, -C₆H₄(CH₃)) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl₃):

δ = 21.1 (Me), 35.5 (C-3a), 47.4 (C-4), 83.0 (C-7a), 122.6 (C=CH₂), 124.9 (2C, C_{Ar}H), 129.8 (2C, C_{Ar}H), 129.9 (C-6), 134.8 (C_{Ar}), 137.4 (C-3), 139.3 (C_{Ar}), 145.0 (C-7), 168.2 (C-2), 194.6 (C-5) ppm.

IR-Spektrum (KBr):

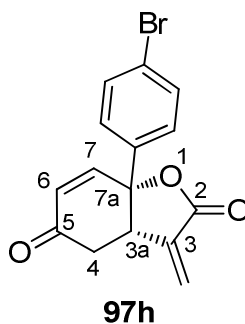
$\tilde{\nu}$ = 3030, 1772, 1690, 1513, 1381, 1299, 1243, 1214, 1141, 1037, 961 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): C₁₆H₁₄NaO₃⁺ (M+Na⁺)

berechnet: 277.0841

gefunden: 277.0835.

4.4.9.8 (3a*S*,7a*S*)-7a-(4-Bromophenyl)-3-methylen-3a,4-dihydrobenzofuran-2,5(3*H*,7a*H*)-dion (97h)



Synthese: AAV 9.

Ausbeute: 87%, farbloser Feststoff.

ee: 96%.

anal. HPLC:

Säule: Chiralpak IC; Laufmittel: *n*-Hexan:*i*-Propanol = 4:1, 0.5 mL/min; t_R = 26.6 min (Nebenantionomer), t_R = 33.1 min (Hauptenantionomer).

Schmelzpunkt: 97-99 °C.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = 19.6$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 2.81$ - 2.92 (m, 2H, H-4), 3.46 - 3.52 (m, 1H, H-3a), 5.65 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz, $\text{C}=\text{CH}_2$), 6.26 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz, H-6), 6.41 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz, $\text{C}=\text{CH}_2$), 6.70 (dd, 1H, $J = 10.1$ Hz, 1.8 Hz, H-7), 7.37 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.61 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl_3):

$\delta = 35.4$ (C-3a), 47.3 (C-4), 82.5 (C-7a), 123.1 ($\text{C}=\text{CH}_2$ oder $\text{C}_{\text{Ar}}\text{Br}$), 123.6 ($\text{C}=\text{CH}_2$ oder $\text{C}_{\text{Ar}}\text{Br}$), 126.7 (2C, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 130.4 (C-6), 132.4 (2C, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 136.9 (C_{Ar}), 137.0 (C-3), 144.1 (C-7), 167.8 (C-2), 194.1 (C-5) ppm.

IR-Spektrum (KBr):

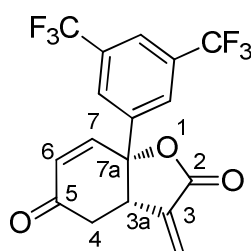
$\tilde{\nu} = 3068, 1779, 1680, 1488, 1398, 1244, 1140, 1040, 957, 911, 819$ cm^{-1} .

HRMS (ESI+): $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrNaO}_3^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$)

berechnet: 340.9789

gefunden: 340.9777.

4.4.9.9 (3a*S*,7a*S*)-7a-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-methylen-3a,4-dihydrobenzo-furan-2,5(3*H*,7a*H*)-dion (97i)



97i

Synthese: AAV 9.

Ausbeute: 84%, farbloser Feststoff.

ee: 98%.

anal. HPLC:

Säule: Chiralpak IC; Laufmittel: *n*-Hexan:*i*-Propanol = 100:1, 1.0 mL/min; $t_{\text{R}} = 42.3$ min (Nebenenantiomer), $t_{\text{R}} = 46.1$ min (Hauptenantiomer).

Schmelzpunkt: 114-116 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -11.5$ ($c = 3.10$, CHCl_3).

^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 2.83$ - 2.99 (m, 2H, H-4), 3.50 - 3.59 (m, 1H, H-3a), 5.71 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz, $\text{C}=\text{CH}_2$), 6.35 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz, H-6), 6.46 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz, $\text{C}=\text{CH}_2$), 6.71 (dd, 1H, $J = 10.1$ Hz, 1.8 Hz, H-7), 7.96 (s, 2H, *ortho*- H_{Ar}), 7.97 (s, 1H, *para*- H_{Ar}) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl_3):

$\delta = 35.2$ (C-3a), 47.1 (C-4), 81.7 (C-7a), 122.8 (q, 2C, $J = 273.2$ Hz, CF_3), 123.4 (qnt, 1C, $J = 3.8$ Hz, *para*- $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 124.0 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 125.4 (q, 2C, $J = 3.8$ Hz, *ortho*- $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 131.5 (C-6), 132.9 (q, 2C, $J = 34.5$ Hz, *meta*- $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CF}_3$), 136.0 (C-3), 140.9 (C-7 oder C_{Ar}), 142.7 (C-7 oder C_{Ar}), 167.1 (C-2), 193.3 (C-5) ppm.

^{19}F -NMR-Spektrum (377 MHz, CDCl_3):

$\delta = -62.7$ ppm.

IR-Spektrum (KBr):

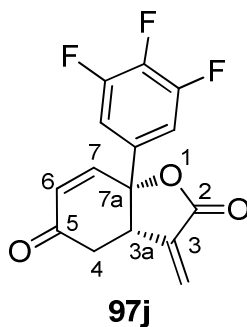
$\tilde{\nu} = 3060, 2934, 1774, 1698, 1379, 1135, 978, 907, 811, 700, 490 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (FAB): $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{O}_3^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

berechnet: 377.0612

gefunden: 377.0614.

4.4.9.10 (3a*S*,7a*S*)-3-Methylen-7a-(3,4,5-trifluorophenyl)-3a,4-dihydrobenzofuran-2,5(3*H*,7a*H*)-dion (97j)



Synthese: AAV 9.

Ausbeute: 82%, farbloser Feststoff.

ee: 90%.

anal. HPLC:

Säule: Chiralpak IA; Laufmittel: *n*-Hexan:*i*-Propanol = 20:1, 0.5 mL/min; t_R = 44.2 min (Hauptenantiomere), t_R = 63.6 min (Nebenantiomere).

Schmelzpunkt: 135-137 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -19.7$ ($c = 1.70$, CHCl_3).

^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 2.80$ - 2.95 (m, 2H, H-4), 3.41 - 3.53 (m, 1H, H-3a), 5.67 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz, $\text{C}=\text{CH}_2$), 6.27 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz, H-6), 6.41 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz, $\text{C}=\text{CH}_2$), 6.64 (dd, 1H, $J = 10.5$ Hz, 1.8 Hz, H-7), 7.15 (dd, 2H, $J = 8.2$ Hz, 6.4 Hz, $-\text{C}_6\text{H}_2\text{F}_3$) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl_3):

$\delta = 35.3$ (C-3a), 47.1 (C-4), 81.4 (C-7a), 109.8 (dd, 2C, $J = 16.3$ Hz, 6.7 Hz, *ortho*- $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 123.7 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 131.0 (C-6), 134.4 (dd, 1C, $J = 11.5$ Hz, 6.7 Hz, C_{Ar}), 136.2 (C-3), 140.0 (ddd, 1C, $J = 240.6$ Hz, 30.7 Hz, 15.3 Hz, *para*- $\text{C}_{\text{Ar}}\text{F}$), 143.0 (C-7), 151.6 (ddd, 2C, $J = 253.0$ Hz, 10.5 Hz, 3.8 Hz, *meta*- $\text{C}_{\text{Ar}}\text{F}$), 167.1 (C-2), 193.4 (C-5) ppm.

^{19}F -NMR-Spektrum (377 MHz, CDCl_3):

$\delta = -157.9$ (1F, *para*-F), -130.7 (2F, *meta*-F) ppm.

IR-Spektrum (KBr):

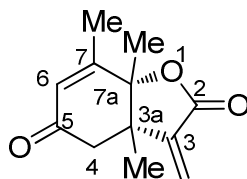
$\tilde{\nu} = 3044, 1777, 1695, 1531, 1355, 1230, 1138, 1038, 979, 866, 787 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (FAB): $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{O}_3^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

berechnet: 295.0582

gefunden: 295.0580.

4.4.9.11 (3a*S*,7a*S*)-3a,7,7a-Trimethyl-3-methylen-3a,4-dihydrobenzofuran-2,5(3*H*,7a*H*)-dion (97k)



97k

Synthese: AAV 9.
Ausbeute: 56%, farbloser Feststoff.

ee: 70%.

anal. HPLC:

Säule: Chiralpak IC; Laufmittel: *n*-Hexan:*i*-Propanol = 4:1, 0.5 mL/min; t_R = 36.8 min (Nebenenantiomer), t_R = 44.0 min (Hauptenantiomer).

Schmelzpunkt: 82-84 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -202.1$ ($c = 0.23$, CHCl₃).

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1.26 (s, 3H, Me-C-3a), 1.60 (s, 3H, Me-C-7a), 2.04 (d, 3H, $J = 1.4$ Hz, Me-C-7), 2.56 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz, H-4), 2.76 (d, 1H, $J = 17.9$ Hz, H-4), 5.50 (br s, 1H, C=CH₂), 5.85-5.87 (m, 1H, H-6), 6.17 (s, 1H, C=CH₂) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl₃):

δ = 17.6 (Me-C-7a), 18.7 (Me-C-7), 24.8 (Me-C-3a), 43.2 (C-3a), 47.0 (C-4), 84.7 (C-7a), 120.4 (C=CH₂), 127.8 (C-6), 142.7 (C-3), 158.4 (C-7), 168.3 (C-2), 194.6 (C-5) ppm.

IR-Spektrum (KBr):

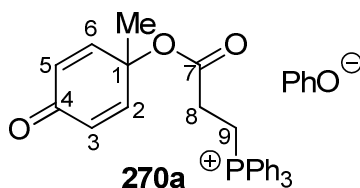
$\tilde{\nu}$ = 2991, 1755, 1672, 1382, 1299, 1231, 1159, 1063, 960, 927 cm⁻¹.

HRMS (APCI): C₁₂H₁₅O₃⁺ (M+H⁺)

berechnet: 207.1021

gefunden: 207.1014.

4.4.9.12 **(3-((1-Methyl-4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-yl)oxy)-3-oxopropyl)triphenylphosphoniumphenolat (270a)**



Synthese: siehe Abb. 11

Umsatz: 87%.

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

δ = 1.34 (s, 3H, Me), 2.69 (dt, 2H, J = 15.8 Hz, 6.9 Hz, H-8), 3.15 (dt, 2H, J = 12.4 Hz, 6.9 Hz, H-9), 6.16 (d, 2H, J = 9.5 Hz, H-2 und H-6), 6.53 (d, 2H, J = 9.8 Hz, H-3 und H-5), 7.33 (dd, 6H, J = 13.1 Hz, 8.3 Hz, H_{Ar}), 7.52 (dt, 6H, J = 8.1 Hz, 3.4 Hz, H_{Ar}), 7.67 (t, 3H, J = 7.8 Hz, H_{Ar}) ppm.

Die Signale des Phenolat-Anions konnten nicht zugeordnet werden, da sie voraussichtlich mit den Signalen des überschüssigen Phenols überlagern.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl₃):

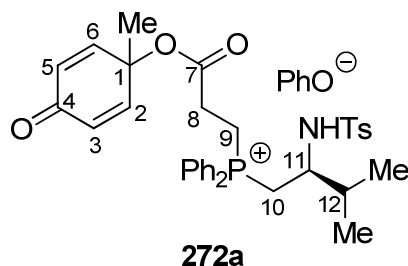
δ = 17.4 (d, 1C, J = 56.4 Hz, $CH_2PPh_3^+$), 25.4 (Me), 26.5 (d, 1C, J = 2.9 Hz, $CH_2CH_2PPh_3^+$), 75.3 (C-1), 116.8 (d, 3C, J = 86.7 Hz, $C_{Ar}P$), 127.6 (2C, C-2 und C-6), 130.5 (d, 6C, J = 11.6 Hz, $C_{Ar}H$), 133.1 (d, 6C, J = 10.1 Hz, $C_{Ar}H$), 135.3 (d, 3C, J = 2.9 Hz, $C_{Ar}H$), 149.8 (2C, C-3 und C-5), 169.0 (d, 1C, J = 10.1 Hz, C-7), 186.0 (C-4) ppm.

Die Signale des Phenolat-Anions konnten nicht zugeordnet werden, da sie voraussichtlich mit den Signalen des überschüssigen Phenols überlagern.

³¹P-NMR-Spektrum (243 MHz, CDCl₃):

δ = 24.4 ppm.

4.4.9.13 (S)-(3-Methyl-2-(4-methylphenylsulfonamido)butyl)(3-((1-methyl-4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-yl)oxy)-3-oxopropyl)diphenylphosphoniumphenolat (272a)



Synthese: siehe Abb. 12

Umsatz: 90%.

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃):

δ = 0.26 (d, 3H, J = 6.9 Hz, CHMe₂), 0.55 (d, 3H, J = 6.9 Hz, CHMe₂), 1.23-1.30 (m, 1H, H-12), 1.31 (s, 3H, Me), 2.30 (s, 3H, C₆H₄Me), 2.35-2.43 (m, 1H, H-8), 2.61 (t, 1H, J = 15.1 Hz, H-10), 2.89-2.99 (m, 1H, H-9), 3.07-3.16 (m, 1H, H-8), 3.25-3.34 (m, 1H, H-11), 3.50 (dt, 1H, J = 15.8 Hz, 10.3 Hz, H-10), 3.58-3.68 (m, 1H, H-9), 6.13 (dd, 1H, J = 10.3 Hz, 2.1 Hz, H-2 oder H-6), 6.17 (dd, 1H, J = 9.6 Hz, 2.1 Hz, H-2 oder H-6), 6.54 (dd, 1H, J = 10.3, 3.4 Hz, H-3 oder H-5), 7.18 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H_{Ar}), 7.37 (dt, 2H, J = 8.3 Hz, 2.8 Hz, H_{Ar}), 7.53-7.64 (m, 9H, H_{Ar}), 7.76-7.80 (m, 1H, H_{Ar}) ppm.

Die Signale des Phenolat-Anions, der NH-Gruppe sowie H-3/H-5 konnten nicht zugeordnet werden, da sie voraussichtlich mit den Signalen des überschüssigen Phenols überlagern.

¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl₃):

δ = 15.7 (CHMe₂), 16.6 (d, J = 54.9 Hz, C-9), 18.5 (CHMe₂), 21.4 (C₆H₄Me), 22.9 (d, J = 52.0 Hz, C-10), 25.5 (Me), 26.3 (C-8), 32.5 (d, J = 13.0 Hz, C-12), 54.5 (d, J = 4.3 Hz, C-11), 75.4 (C-1), 116.5 (d, J = 85.3 Hz, C_{Ar}P), 117.2 (d, J = 83.8 Hz, C_{Ar}P), 126.2 (2C, C_{Ar}H), 127.5 (C-2 oder C-6), 127.6 (C-2 oder C-6), 129.7 (2C, C_{Ar}H), 130.3 (d, 2C, J = 4.3 Hz, C_{Ar}H), 130.4 (d, 2C, J = 4.3 Hz, C_{Ar}H), 132.5 (d, 2C, J = 10.1 Hz, C_{Ar}H), 132.7 (d, 2C, J = 9.5 Hz, C_{Ar}H), 134.8 (C_{Ar}H), 135.3 (C_{Ar}H), 138.4 (C_{Ar}Me), 143.6 (C_{Ar}SO₂-), 150.2 (C-3 oder C-5), 150.7 (C-3 oder C-5), 169.5 (d, J = 18.8 Hz, C-7), 186.2 (C-4) ppm.

Die Signale des Phenolat-Anions konnten nicht zugeordnet werden, da sie voraussichtlich mit den Signalen des überschüssigen Phenols überlagern.

³¹P-NMR-Spektrum (243 MHz, CDCl₃):

δ = 28.9 ppm.

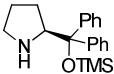
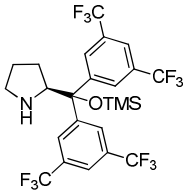
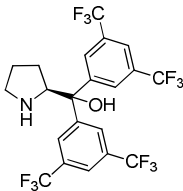
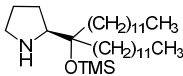
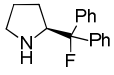
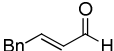
HRMS (ESI): $C_{34}H_{39}NO_5PS^+$ ($M-[PhO]^-$)

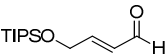
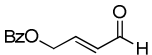
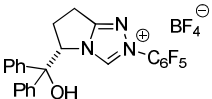
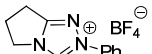
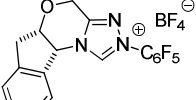
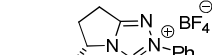
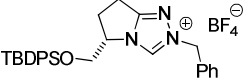
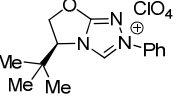
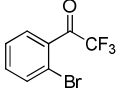
berechnet: 604.2281

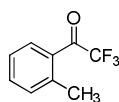
gefunden: 604.2319.

4.4.10 Sonstige Verbindungen

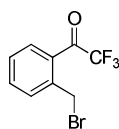
Weiterhin wurden im Verlauf der vorliegenden Dissertation für die Bearbeitung der Projekte einige literaturbekannte Verbindungen verwendet. Die analytischen Daten und die Synthesemethoden dieser Substanzen können den Originalarbeiten entnommen werden. Die entsprechenden Literaturstellen sind in der folgenden Übersicht zusammengestellt:

Verbindungsnummer	Struktur	Literaturstelle
21a		Lit.: [23b]
21b		Lit.: [217]
21b-OH		Lit.: [217]
21c*		Lit.: [218]
21d		Lit.: [219]
80g		Lit.: [220]

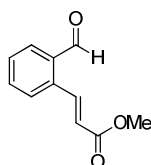
80h		Lit.: [221]
80i		Lit.: [222]
110		Lit.: [96]
133		Lit.: [212]
146		Lit.: [212]
147*		Lit.: [223]
148*		Lit.: [125]
149*		Lit.: [224]
151		Lit.: [225]

153

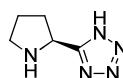
Lit.: [225]

154

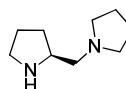
Lit.: [226]

157*

Lit.: [227]

172*

Lit.: [228]

174*

Lit.: [229]

* Die markierten Verbindungen wurden von den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Enders zur Verfügung gestellt. Der Autor der vorliegenden Dissertation erhebt nicht den Anspruch diese Substanzen selbst synthetisiert zu haben.

5 Anhang

5.1 Danksagung

Vermutlich ist es nur gerecht sich als Erstes bei der Person zu bedanken, die dafür gesorgt hat, dass ich schlussendlich nach Aachen zur Promotion kam. Hätte diese Person nicht einen spannenden GdCh-Vortrag in Marburg über Katalysatoren aus den Schweineborsten gehalten, wäre ich voraussichtlich in München oder Hannover an Stelle von Aachen gelandet. Aus diesem Grund vielen Dank an Prof. Dieter Enders, der anscheinend zu jedem Gebiet der Chemie mittlerweile eine kleine Anekdote parat hat. Ich denke, dass diese kleinen Geschichten mir am meisten von meiner Promotion in Erinnerung bleiben werden.

Eine Universität ist schlimmer organisiert als jede andere deutsche Behörde. Wer schon einmal an diesen Bürokratie-Brutstätten gewesen ist, der weiß, dass nichts jemals so abläuft, wie man es plant. Umso dankbarer bin ich, dass es während meiner Promotion eine ganze Reihe von Personen gab, die sich um diese dunkle Seite der Macht gekümmert haben. Somit bedanke ich mich bei Prof. Salzer, Prof. Okuda und Frau Golm für die gesamte Organisation des SeleCa-Programms. Weiterhin gilt mein besonderer Dank unserer Meisterin im Geschwindigkeitssprechen Frau Karin Risse und unseren Weihnachtstmann Dr. Wolfgang Bettray, die das Leben im Abreitskreis nicht immer leicht dafür umso häufiger leichter machen.

Während meiner 3,5 jährigen Promotion hatte ich das Vergnügen eine ganze Reihe von teilweise talentierten, manchmal ergeizigen, öfters motivierten Studenten zu betreuen und obwohl manche davon im Einzelnen bereits im Verlauf der vorliegenden Arbeit genannt worden sind, möchte ich mich nochmals herzlich bei Jeanne Fronert, Tanja Königs, Huang He, Muharrem Düzdemir, Bianca Gieraths und David van Craen - in chronologischen Reihenfolge - explizit bedanken. Trotz einigen schwerwiegenden Kommunikationsproblemen in mehreren Fällen war es meistens ein Spaß euch betreuen zu dürfen. Vielen Dank für die Zusammenarbeit.

Wie die meisten Chemie-Promotionsstudenten, denke auch ich, dass es keinen anderen Teil des Universitätslebens gibt, über den man sich mehr und öfter aufregt, als über die Analytikabteilungen. Es ist, wie man sagt: Wir können nicht mit ihnen zusammenarbeiten, aber wir können auch nicht ohne sie. Umso schwerer ist es eine passende Danksagung an dieser Stelle zu schreiben. Aus diesem Grund möchte ich mich einfach allgemein bei der Analytikabteilungen der RWTH Aachen und der Universität Osaka bedanken. Insbesondere gilt mein Dank Prof. Gerhard Raabe und Carina Merkens für die Messung und Auswertung der Röntgenstrukturanalysen sowie unsere beiden „HPLC Damen“ Sabine Drehsen und

Desiree Gilliam für die alltägliche und oft erfolgreiche Suche nach Racematen sowie Enantio- und Diastereomeren.

Eine ganze Reihe Leute aus unserem Arbeitskreis haben mein alltägliches Labordasein bereichert und es ist schwer platzsparend sich bei allen gebürend zu bedanken. Aus diesem Grund möchte ich einfach allen aktuellen und ehemaligen AKEN-Mitgliedern für die gemeinsam verbrachte Zeit danken. Wer sonst kann beispielsweise behaupten mit seinem Arbeitskreis beim Weihnachtsessen - angeblich - den ganzen Alkoholbestand einer Lokalität konsumiert zu haben? Insbesondere gilt mein Dank Nico Erdmann für seine Präsenz bei den postmitternächtlichen Chemieversuchen sowie an Monika Ludwig und Stanimira Hristeva für die Fortführung der Kaffeeecke.

Ein Teil der vorliegenden Arbeit entstand an der Universität Osaka. Auch dort gab es viele Personen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. In erster Linie bedanke ich mich deshalb beim Herrn Prof. Sasai, insbesondere dafür dass ich alle anderen Mitarbeiter damit neidisch machen dürfte, während meinen 3-monatigen Aufenthalt eine ganze Woche Urlaub haben zu dürfen. Weiterhin gilt mein Dank meinen beiden Partnern Tue Nguyen und Shinobu Takizawa, die trotz der vielfältiger Ablenkung im und rund ums Labor für eine erfolgreiche Zusammenarbeit ermöglichten. Ein weiteres Dankeschön geht auch hier an das gesamte Sasai Lab, wobei ich mich besonders bei Lulu Fan, Fernando Arteaga, Yogesh Dhage, Sridharan Vellaisamy und den anderen ausländischen Studierenden dieses Arbeitskreises bedanken möchte. Trotz meiner nicht vorhandenen Japanisch-Kenntnisse hat sich wegen euch mein Aufenthalt in Osaka sehr schön gestaltet.

Ein großer Dank gilt weiterhin meinen beiden Korrekturlesern Aleksej Turockin und Claudia Bauten. Ich hoffe, dass ihr euch beim Lesen nur halb so schlimm gequält habt, wie ich mich beim Schreiben dieser Arbeit. Vielen Dank für die vielen kleinen und großen Verbesserungsvorschläge.

Schließlich gilt mein Dank meinem Vater, meinen beiden Brüdern und meinem persönlichen Krümmelmonster. Ihr alle habt mich mich stets und insbesondere in den Phasen, wo die Promotion ziemlich frustierend verlief, aufgebaut. Euch allen habe ich diese Arbeit am meisten zu verdanken.

Damit ist wohl alles gesagt und diese Arbeit endlich fertiggeschrieben. Vielen Dank dabei auch an die Leser, die anscheinend gerade zwei Minuten ihrer Arbeitszeit geopfert haben, diese Danksagung zu lesen. Nur ganz unter uns; der eigentliche Inhalt dieser Arbeit befindet sich im Übrigen weiter vorne...

5.2 Abkürzungsverzeichnis

Ar	Aryl
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
BT	Benzothiazolyl
Bz	Benzoyl
CBz	Benzyloxycarbonyl
CD	Circulardichroismus
DABCO	Diazabicyclo[2.2.2]octan
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis („ <i>diastereomeric ratio</i> “)
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss („ <i>enantiomeric excess</i> “)
EtOAc	Ethylacetat
HFIP	Hexafluoroisopropanol
HOMO	Höchste besetzte Orbital eines Moleküls („ <i>highest occupied molecular orbital</i> “)
HSAB	Konzept der „Harten und Weichen Säuren und Basen“ („ <i>hard and soft acids and bases</i> “)
IM	Iminium-Aktivierung
LG	Abgangsgruppe („ <i>leaving group</i> “)
LUMO	Niedrigste unbesetzte Orbital eines Moleküls („ <i>lowest unoccupied molecular orbital</i> “)
Mes	Mesityl
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
NOE	Kern-Overhauser-Effekt („ <i>nuclear Overhauser effect</i> “)
NOESY	Kern-Overhauser verstärkte Spektroskopie („ <i>nuclear Overhauser enhancement spectroscopy</i> “)
PEMP	Pentamethylpiperidin
PIDA	[Bis(acetoxy)iodo]benzol
PIFA	[Bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzol
PG	Schutzgruppe („ <i>protective group</i> “)
PT	Phenyltetrazolyl
sek.	sekundär
TES	Triethylsilyl
tert.	tertiär
TIPS	Tri- <i>iso</i> -propylsilyl
TMBA	2,4,6,-Trimethylbenzoesäure
TMS	Tetramethylsilyl
TOF	Wechselzahl („ <i>turnover frequency</i> “)

5.3 Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name: André Grossmann
 Geburtsdatum: 21.12.1984
 Geburtsort: Tschutowo (Ukraine)
 Staatsangehörigkeit: deutsch
 Familienstand: ledig

Akademische Ausbildung

Sep. 2009 - Apr. 2013 **RWTH Aachen**
 Promotionsstudium der Chemie,
 Dissertation über: „Asymmetrische Synthese von bioaktiven Molekülen im Eintopfverfahren unter Verwendung der Carben-Katalyse“; Arbeitsgruppe von Prof. Dr. D. Enders

Okt. 2004 - Aug. 2009 **Philipps Universität Marburg**
 Studium der Chemie
 Abschluss: Diplom-Chemiker (Note: 1,1)
 Diplomarbeit über: „Neue Methode zur stereoselektiven Synthese von hoch substituierten THF- und THP-Strukturen“; Arbeitsgruppe von Prof. Dr. U. Koert

Schulbildung

Sep.1998 - Jun. 2004 **Gymnasiums Essen-Überruhr**
 Abschluss: Abitur (Note: 1,6)

Okt. 1996 - Jun. 1998 Gymnasium Mühlheim-Heißen

Sep. 1991 - Mai 1996 Grund und Mittelschule Nr. 16 in Dneprodzerzhinsk, Ukraine

Auslandsaufenthalte

Sep. 2011 - Dez. 2011 **Universität Osaka, Japan**
 Forschungsaufenthalt, Arbeitsgruppe von Prof. Dr. H. Sasai
 Thema: “Enantioselective Synthesis of α -Alkylidene- γ -butyrolactones via Intramolecular Rauhut–Currier Reaction Promoted by Acid/Base Organocatalysts”

Sep. 2007 - Mär. 2008 **Heriot-Watt University, Edinburgh, Schottland**
 Forschungsaufenthalt, Arbeitsgruppe von Prof. Dr. K. McKendrick
 Thema: “Self-Assembled Monolayers of Alkanethiols on Gold as Model System for Liquid Surfaces”

6 Literaturverzeichnis

-
- [1] F. Wöhler, J. Liebig, *Ann. Pharm.* **1832**, 3, 249-282.
- [2] Übersichtsartikel und Bücher zur Metallkatalyse: a) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**; b) *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**; c) I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl., Wiley-VCH, New York, **2000**; d) *Transition Metals for Organic Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: Ed. M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [3] Übersichtsartikel und Bücher zur Biokatalyse: a) M. Schmidt, H. Griengl, *Top. Curr. Chem.* **1999**, 200, 193-226; b) S. M. Roberts, *Biocatalysts for Fine Chemicals Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **1999**; c) R. A. Copeland, *Enzymes: A Practical Introduction to Structure, Mechanism, and Data Analysis*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2000**; d) K. Drauz, H. Waldmann, *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2002**; e) A.S. Bommarius, B. R. Riebel, *Biocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [4] S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2178-2189.
- [5] J. Hagen, *Industrial Catalysis: A Practical Approach*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [6] M. Kotke, P. R. Schreiner, *Synthesis* **2007**, 779-790.
- [7] J. Liebig, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1860**, 113, 246-247.
- [8] E. Knoevenagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 2596-2619.
- [9] A. C. Spivey, S. Arseniyadis, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5552-5557; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5436-5441.
- [10] a) A. B. Baylis, M. E. D. Hillman (Celanese Corp.), DE 2155113, 10.05.1972; b) M. Hillman, A. Baylis (Celanese Corp.), US 3743669A, 03.07.1973.
- [11] H. D. Dakin, *J. Biol. Chem.* **1909**, 7, 49-55.
- [12] G. Bredig, P. S. Fiske, *Biochem. Z.* **1912**, 46, 7.
- [13] V. Prelog, M. Wilhelm, *Helv. Chim. Acta* **1954**, 37, 1634-1660.
- [14] H. Pracejus, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, 634, 9-22.
- [15] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, 83, 492-493; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 496-497.
- [16] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615-1621.
- [17] B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819-824.
- [18] B. List, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573-5590.
- [19] a) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901-4902; b) E. J. Corey, M. J. Grogan, *Org. Lett.* **1999**, 1, 157-160.
- [20] a) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395-2396; b) W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7386-7387.
- [21] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243-4244.
- [22] Ausgewählte Übersichtsartikel zur Organokatalyse: a) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; b) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3,

- 719-724; c) P. I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; d) A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Synlett* **2007**, 1477-1489; e) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, 63, 9267–9331; f) R. Marcia De Figueiredo, M. Christmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2575–2600; g) D. Enders, A. A. Narine, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7857-7870; h) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6232-6265; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6138-6171; i) A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 4716-4739; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4638-4660; j) D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, 455, 304-308; k) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2178-2189; l) M. Bella, T. Gasperi, *Synthesis* **2009**, 1583-1614; m) P. Merino, E. Marquéz-Lopéz, T. Tejero, R. P. Herrera, *Synthesis* **2010**, 1-26; n) T. Marcelli, H. Hiemstra, *Synthesis* **2010**, 1229-1279; o) M. Terada, *Synthesis* **2010**, 1929-1982; p) M. Rüping, B. J. Nachtsheim, W. Jeawsuwan, I. Atodiresei, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 6838–6853; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6706–6720; q) M. Nielsen, D. Worgull, T. Zweifel, B. Gschwend, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 632-649.
- [23] Einige Dissertationen aus unserer Gruppe, in denen die Klassifizierung organokatalytischer Reaktionen bereits diskutiert wurde: a) O. Niemeyer, Dissertation, RWTH Aachen, **2006**; b) R. Krüll, Dissertation, RWTH Aachen, **2009**; c) A. Henseler, Dissertation, RWTH Aachen, **2010**; d) C. Wang, Dissertation, RWTH Aachen, **2010**.
- [24] Übersichtsartikel zur Carben-Katalyse: a) K. Zeitler, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7674-7678; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7506-7510; b) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5606–5655; c) V. Nair, S. Vellalath, B. P. Babu, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 2691–2698; d) J. Read de Alaniz, T. Rovis, *Synlett* **2009**, 1189–1207; e) E. M. Phillips, A. Chan, K. A. Scheidt, *Aldrichimica Acta* **2009**, 42, 55–66; f) J. L. Moore, T. Rovis, *Top. Curr. Chem.* **2010**, 291, 77–144; g) V. Nair, R. S. Menon, A. T. Biju, C. R. Sinu, R. R. Paul, A. Jose, V. Sreekumar, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5336–5346; h) P.-C. Chiang, J. W. Bode, in: *N-Heterocyclic Carbenes*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2011, pp 399–435; i) A. T. Biju, N. Kuhl, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 1182–1195; j) K. Hirano, I. Piel, F. Glorius, *Chem. Lett.* **2011**, 40, 786–791; k) D. T. Cohen, K. A. Scheidt, *Chem. Sci.* **2012**, 53–57; l) P.-C. Chiang, J. W. Bode, in: *Asymmetric Organocatalysis*, Volume 1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2012, pp 639–672; m) H. U. Vora, P. Wheeler, T. Rovis, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1617–1639.
- [25] Übersichtsartikel zur sek. Amine-Katalyse: a) A. Erkkila, I. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5416-5470; b) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471-5569.
- [26] Übersichtsartikels zur Phosphine-Katalyse: a) G. Masson, C. Housseman, J. Zhu, *Angew. Chem.* 2007, 119, 4698-4712; *Angew. Chem.. Int. Ed.* **2007**, 46, 4614-4628.
- [27] Übersichtsartikel zur Guanidin-Katalyse: a) D. Leow, C.-H. Tan, *Chem. Asian J.* **2009**, 4, 488-507; b) Y. Sohtome, K. Nagasawa, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 7777-7789.
- [28] Übersichtsartikel zur Brønsted-Base-Katalyse: C. Palomo, M. Oiarbide, R. López, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 632–653.
- [29] Übersichtsartikel zur Phosphorsäure-Katalyse: T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5744-5758.
- [30] Übersichtsartikel zur Thioharnstoff-Katalyse: A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713-5743.

- [31] Übersichtsartikel zur Gegenionkatalyse: a) T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5656-5682; b) M. Mahlau, B. List, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 540-556; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 518-533; c) K. Brak, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 558-588; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 534-561.
- [32] D. Enders, M. R. M. Hüttl, C. Grondal, G. Raabe, *Nature* **2006**, 441, 861-863.
- [33] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, **1998**.
- [34] D. Enders, A. A. Narine, F. Toulgoat, T. Bisschops, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 5744-5748; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5661-5665.
- [35] Übersichtsartikel zu organokatalytischen Eintopf-Reaktionen: a) D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1590-1601; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1570-1581; b) X. Yu, W. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 2037-2046; c) C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, *Nat. Chem.* **2010**, 2, 167-178.
- [36] a) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 137-170; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 131-163; b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115-136; c) L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, in *Domino Reactions in Organic Synthesis*, WILEY-VCH, Weinheim, **2006**.
- [37] a) D.E. Fogg, E.N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2365-2379; b) C. J. Chapman, C. G. Frost, *Synthesis* **2007**, 1-21.
- [38] Übersichten zu Carbenen: a) W. Kirmse, *Carbene Chemistry*, 2. Aufl., Academic Press, New York, **1971**; b) R. A. Moss, M. Jones, Jr., *Carbenes*, Vol. I, Wiley, New York, **1973**; Vol. II, **1975**; c) *Carben(oide)*, *Carbine* (Hrsg.: M. Regitz), Houben-Weyl, Band E19b, Thieme, Stuttgart, **1989**; d) *Carbene Chemistry*, (Hrsg.: G. Bertrand), Marcel Dekker, New York, **2002**.
- [39] A. Geuther, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1862**, 123, 113-121.
- [40] E. Buchner, Th. Curtius, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, 18, 2377-2379.
- [41] H. Staudinger, O. Kupfer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, 45, 501-509.
- [42] H.-W. Wanzlick, R. Schikora, *Angew. Chem.* **1960**, 72, 494; b) H.-W. Wanzlick, R. Schikora, *Chem. Ber.* **1961**, 94, 2389-2393; c) H.-W. Wanzlick, H.-J. Kleiner, *Angew. Chem.* **1961**, 73, 493; d) H.-W. Wanzlick, F. Esser, H.-J. Kleiner, *Chem. Ber.* **1963**, 96, 1208-1212.
- [43] H.-J. Schonherr, H.-W. Wanzlick, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1970**, 731, 176-179.
- [44] A.J. Arduengo III, J. R. Goerlich, R. Krafczyk, W. J. Marshall, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2062-2064; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1963-1965.
- [45] B. Potter, K. Seppelt, A. Simon, E.-M. Peters, B. Hettich, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 980-985.
- [46] A. Igau, H. Grutzmacher, A. Baceiredo, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6463-6466.
- [47] A.J. Arduengo, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 361-363.
- [48] A. J. Arduengo III, R. Kvařczyk, *Chem. unserer Zeit* **1998**, 32, 6-14.
- [49] H. Tomioka, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 315-321.
- [50] R. W. Alder, C. P. Butts, A. G. Orpen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11526-11527.
- [51] R. W. Alder, P. R. Allen, M. Murray, A. G. Orpen, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1211-1213; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1121-1123.
- [52] A. J. Arduengo III, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, *Liebigs Ann./Recl.* **1997**, 365-374.

- [53] D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, J. Runsink, J. H., Teles, J.-P. Melder, K. Ebel, S. Brode, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1119-1122; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1021-1023.
- [54] E. Aldeco-Perez, A. J. Rosenthal, B. Donnadiou, P. Parameswaran, G. Frenking, G. Bertrand, *Science* **2009**, *326*, 556-559.
- [55] V. Lavallo, C. A. Dyker, B. Donnadiou, G. Bertrand, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5491-5494; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5411-5414.
- [56] G. Guisado-Barrios, J. Bouffard, B. Donnadiou, G. Bertrand, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4869-4872; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4759-4762.
- [57] V. Lavallo, Y. Canac, C. Präsang, B. Donnadiou, G. Bertrand, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5851-5855; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5705-5709.
- [58] D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39-91.
- [59] L. Benhamou, E. Chardon, G. Lavigne, S. Bellemin-Laponnaz, V. César, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2705-2733.
- [60] R. Hoffmann, G. D. Zeiss, G. W. Van Dine, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1485-1499.
- [61] N. C. Baird, K. F. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1333-1338.
- [62] S. Gronert, J. R. Keeffe, R. A. More O'Ferrall, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3381-3389.
- [63] B. Maji, M. Breugst, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7047-7052; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6915-6919.
- [64] E. M. Higgins, J. A. Sherwood, A. G. Lindsay, J. Armstrong, R. S. Massey, R. W. Alder, A. C. O'Donoghue, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1559-1561.
- [65] A. Grossmann, D. Enders, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 320-332; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 314-325.
- [66] G.-F. Du, L. He, C.-Z. Gu, B. Dai, *Synlett* **2010**, 2513-2517.
- [67] a) E. M. Phillips, M. Riedrich, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13179-13181; b) T.-K.-T. Truong, V.-T. Giang, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5277-5282; c) S. R. Roy, A. K. Chakraborti, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3866-3869; d) J. M. O'Brien, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7712-7715; e) H. Kim, S. R. Byeon, M. G. D. Leed, J. Hong, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2468-2470; f) Q. Kang, Y. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6715-6720.
- [68] H. Staudinger, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1907**, 356, 51-123.
- [69] a) Y.-R. Zhang, L. He, X. Wu, P.-L. Shao, S. Ye, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 277-280; b) T.-J. Jian, P.-L. Shao, S. Ye, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2381-2383.
- [70] a) A. E. Taggi, A. M. Hafez, H. Wack, B. Young, W. J. Drury III, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7831-7832; b) A. E. Taggi, A. M. Hafez, H. Wack, B. Young, D. F. Ferraris, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6626-6635.
- [71] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 259-278, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 239-258.
- [72] D. Seebach, E. J. Corey, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 231-237.
- [73] T. Ukai, S. Tanaka, S. Dokawa, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1943**, *63*, 296-300.
- [74] a) R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719-3726; b) R. Breslow, E. Kool, *Tet. Lett.* **1988**, *29*, 1635-1638; c) R. Breslow, R. Kim, *Tet. Lett.* **1994**, *35*, 699-702; d) R. Breslow, C. Schmuck, *Tet. Lett.* **1996**, *37*, 8241-8242.

- [75] D. M. Lemal, R. A. Lovald, K. I. Kawano, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2518-2519.
- [76] a) J. Castells, F. López-Calahorra, F. Geijo, R. Pérez-Dolz, M. Bassedas, *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 715-720; b) J. Castells, F. López-Calahorra, L. Domingo, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4433-4436; c) J. Castells, L. Domingo, F. López-Calahorra, J. Martí, *Tet. Lett.* **1993**, *34*, 517-520; J. Martí, F. López-Calahorra, J. M. Bofill, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **1995**, *339*, 179-194.
- [77] a) R. Breslow, E. McNelis, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3080-3082; b) J. H. Teles, J.-P. Melder, K. Ebel, R. Schneider, E. Gehrler, W. Harder, S. Brode, D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 61-83; c) W. Schrader, P. P. Handayani, C. Burstein, F. Glorius, *Chem. Commun.* **2007**, 716-718.
- [78] K. J. Hawkes, B. F. Yates, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5563-5570.
- [79] T. Dudding, K. N. Houk, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5770-5775.
- [80] A. Berkessel, S. Elfert, V. R. Yatham, J.-M. Neudörfl, N. E. Schlörer, J. H. Teles, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12537-12541; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12370-12374.
- [81] a) B. Maji, M. Horn, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6335-6339; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6231-6235; b) B. Maji, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10554-10558; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10408-10412.
- [82] D. A. DiRocco, K. M. Oberg, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6143-6145.
- [83] A. Berkessel, S. Elfert, K. Etzenbach-Effers, J. H. Teles, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7275-7279; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7120-7124.
- [84] a) K.-J. Wu, G.-Q. Li, Y. Li, L.-X. Dai, S.-L. You, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 493-495; b) D. A. DiRocco, T. Rovis, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6006-6008; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5904-5906.
- [85] a) M. Padmanaban, A. T. Biju, F. Glorius, *Org. Lett.* **2010**, *13*, 98-101; b) P. Singh, S. Singh, V. K. Rai, L. D. S. Yadav, *Synlett* **2010**, 2649-2653; c) L. Lin, Y. Li, W. Du, W.-P. Deng, *Tet. Lett.* **2010**, *51*, 3571-3574.
- [86] a) H. Stetter, M. Schreckenberger, *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 89; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 81; b) H. Stetter, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 639-647.
- [87] a) C. Paal, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 2756-2767; b) L. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 2863-2870.
- [88] a) L. Piel, M. Steinmetz, K. Hirano, R. Fröhlich, S. Grimme, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5087-5091; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4983-4987; b) X. Bugaut, F. Liu, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8130-8133.
- [89] C. Burstein, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6331-6334; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6205-6208.
- [90] a) K. Y.-K. Chow, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8126-8127; b) S. S. Sohn, E. L. Rosen, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14370-14371.
- [91] N. T. Reynolds, J. R. de Alaniz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9518-9519.
- [92] K. Hirano, I. Piel, F. Glorius, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 984-988.
- [93] M. He, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3131-3134.
- [94] V. Nair, S. Vellalath, M. Poonoth, E. Suresh, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8736-8737.
- [95] C. Burstein, S. Tschan, X. Xie, F. Glorius, *Synthesis* **2006**, 2418-2439.

- [96] L. Baragwanath, C. A. Rose, K. Zeitler, S. J. Connon, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 9214-9217.
- [97] D. Enders, A. Grossmann, D. Van Craen, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 138-141.
- [98] a) D. Enders, U. Kallfass, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1822-1824; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 1743-1745; b) Y. Ma, S. Wei, J. Wu, F. Yang, B. Liu, J. Lan, S. Yang, J. You, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2645-2651; c) L. Baragwanath, C. A. Rose, K. Zeitler, S. J. Connon, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 9214-9217.
- [99] a) Y. Hachisu, J. W. Bode, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8432-8433; b) Y. Hachisu, J. W. Bode, K. Suzuki, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1097-1100; c) D. Enders, O. Niemeier, *Synlett* **2004**, 2111-2114; d) D. Enders, O. Niemeier, T. Balensiefer, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1491-1495; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1463-1467; e) H. Takikawa, Y. Hachisu, J. W. Bode, K. Suzuki, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 3572-3574; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3492-3494.
- [100] H. Stetter, G. Dämbkes, *Synthesis* **1977**, 403-404.
- [101] a) S. E. O' Toole, C. A. Rose, S. Gundala, K. Zeitler, S. J. Connon, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 347-357; b) C. A. Rose, S. Gundala, S. J. Connon, K. Zeitler, *Synthesis* **2011**, 190-198.
- [102] M. Yu Jin, S. M. Kim, H. Han, D. H. Ryu, J. W. Yang, *Org. Lett.* **2011**, 13, 880-883.
- [103] T. Matsumoto, M. Ohishi, S. Inoue, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 603-606.
- [104] N. Kuhl, F. Glorius, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 573-575.
- [105] a) H. Iding, T. Dünwald, L. Greiner, A. Liese, M. Müller, P. Siegert, J. Grötzinger, A. S. Demir, M. Pohl, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1483-1495; b) A. S. Demir, M. Pohl, E. Janzen, M. Müller, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 633-635.
- [106] X. Linghu, J. S. Johnson, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 2638-2640; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2534-2536.
- [107] A. Lapworth, *J. Chem. Soc., Trans.* **1903**, 83, 995-1005.
- [108] X. Linghu, C. C. Bausch, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1833-1840.
- [109] X. Linghu, J. R. Potnick, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3070-3071.
- [110] a) C. C. Bausch, J. S. Johnson, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1207-1211; b) A. S. Demir, Ö. Reis, A. C. Igdir, I. Esiringü, S. Eymur, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10584-10587.
- [111] J. Castells, F. López Calahorra, M. Bassedas, P. Urrios, *Synthesis* **1988**, 314-315.
- [112] J. A. Murry, D. E. Frantz, A. Soheili, R. Tillyer, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9696-9697.
- [113] A. E. Mattson, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4363-4366.
- [114] G. Li, L. Dai, S. You, *Chem. Commun.* **2007**, 852-854.
- [115] S. M. Mennen, J. D. Gipson, Y. R. Kim, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1654-1655.
- [116] D. A. DiRocco, T. Rovis, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 6006-6008; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5904-5906.
- [117] D. A. DiRocco, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 8094-8097.
- [118] a) D. Enders, A. Henseler, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1749-1752; b) D. Enders, A. Henseler, S. Lowins, *Synthesis* **2009**, 4125-4128.
- [119] J. C. Tarr, J. S. Johnson, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3870-3873.
- [120] C. C. Bausch, J. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4283-4285.

- [121] C. A. Rose, S. Gundala, C.-L. Fagan, J. F. Franz, S. J. Connon, K. Zeitler, *Chem. Sci.* **2012**, 3, 735-740.
- [122] P. Lehwald, M. Richter, C. Röhr, H. Liu, M. Müller, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 2439-2442; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2389-2392.
- [123] R. Kourist, P. D. de María, U. T. Bornscheuer, *ChemBioChem* **2008**, 9, 491-498.
- [124] a) M. Berger, J. Dahmen, H. Rehwinkel, S. Jaroch, H. Schäcke (Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft), Int. Patent WO 2008/006627A1, 17.01.2008; b) M. Berger, H. Rehwinkel, T. Zollner, E. May, J. Hassfeld, H. Schäcke (Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft), Int. Patent WO 2009/065503A1, 28.05.2009.
- [125] D. Enders, J. W. Han, A. Henseler, *Chem. Commun.* **2008**, 3989-3991.
- [126] M. S. Kerr, J. R. Alaniz, T. Rovis, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5725-5728.
- [127] J. Fronert, Bachelor Arbeit, RWTH Aachen, **2010**.
- [128] J. R. Alaniz, M. S. Kerr, J. L. Moore, T. Rovis, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2033-2040.
- [129] CCDC-781144 beinhaltet die kristallographischen Daten, welche vom Cambridge Crystallographic Data Center abgerufen werden können: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.
- [130] H. D. Flack, *Acta Cryst.*, 1983, **A39**, 876-881.
- [131] S. Wehrse, Bachelorarbeit, RWTH Aachen, **2010**; S. Mersmann, Dissertation, RWTH Aachen, **2012**.
- [132] R. C. Wende, P. R. Schreiner, *Green Chem.* **2012**, 14, 1821-1849.
- [133] Ausgewählte Beispiele der kooperativen Katalyse mit NHCs: a) B. Cardinal-David, D. E. A. Raup, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5345-5347; b) D. E. A. Raup, B. Cardinal-David, D. Holte, K. A. Scheidt, *Nat. Chem.* **2010**, 2, 766-771; c) N.T. Patil, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 1797-1799; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1759 – 1761; d) D. T. Cohen, B. Cardinal-David, K. A. Scheidt, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 1716-1720; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1678-1682.
- [134] Beispiele der dualen Katalyse mit NHCs: a) S. P. Lathrop, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13628-13630; b) C. M. Filloux, S. P. Lathrop, T. Rovis, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2010**, 107, 20666-20671; c) K. E. Ozboya, T. Rovis, *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1835-1838; d) C. B. Jacobsen, K. L. Jensen, J. Udmark, K. A. Jørgensen, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4790-4793; e) Y. Liu, M. Nappi, E. C. Escudero-Adán, P. Melchiorre, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1310-1313; f) C. B. Jacobsen, Ł. Albrecht, J. Udmark, K. A. Jørgensen, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5526-5529.
- [135] Y. Liu, M. Nappi, E. Arceo, S. Vera, P. Melchiorre, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 15212-15218.
- [136] Übersichtsartikel über die Synthese von Progesteronen: S. Das, S. Chandrasekhar, J. S. Yadav, R. Gree, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3286-3337.
- [137] Übersichtsartikel über die Verwendung von Sulfonen in Organokatalyse: a) M. Nielsen, C. B. Jacobsen, N. Holub, M. W. Paixão, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 2726-2738; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2668-2679; b) A.-N. R. Alba, X. Companyó, R. Rios, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 2018-2033.
- [138] L. A. Warren, S. Smiles, *J. Chem. Soc.* **1930**, 1327-1331.
- [139] M. B. Schmid, K. Zeitler, R. M. Gschwind, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7065-7074.
- [140] A. J. A. Cobb, D. M. Shaw, D. A. Longbottom, J. B. Gold, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 84-96.
- [141] CCDC-819238 beinhaltet die kristallographischen Daten, welche vom Cambridge Crystallographic Data Center abgerufen werden können: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

- [142] P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kociński, A. Morley, *Synlett* **1998**, 26-28.
- [143] B. Gieraths, Bachelorarbeit, RWTH Aachen, **2011**.
- [144] K. Brune, K. *Acute Pain* **1997**, *1*, 33-40.
- [145] M. L. Tainter, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1948**, *51*, 3-11.
- [146] a) H. Stegelmeier, W. Brandes, W. (Bayer AG), U.S. Patent 4,515,801, 07.05.1985; b) M. Mochizuki, T. Imaeda, (Takeda Pharmaceutical Company Limited), Int. Patent WO/2010/140339, 09.12.2010; c) T. Van Herk, J. Brusee, A. M. C. H. van den Nieuwendijk, P. A. M. van der Klein, A. P. IJzerman, C. Stannek, A. Burmeister, A. Lorenzen, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3945-3951.
- [147] J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, 5th Ed., Wiley VCH, **2010**, S. 493-501.
- [148] Kürzlich erschienene Beispiele: a) E. Altieri, M. Cordaro, G. Grassi, F. Risitano, A. Scala, A. *Synlett* **2010**, 2106-2108; b) A.-Q. Wang, T.-S. Jin, Z.-L. Cheng, T.-S. Li, *Asian J. Chem.* **2010**, *22*, 1973-1976; c) A.-N. R. Alba, T. Calbet, M. Font-Bardía, A. Moyano, R. Rios, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2053-2056.
- [149] a) F. F. Wong, Y.-Y. Huang, Y.-Y. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3863-3867; b) M. Abaszadeh, H. Sheibani, K. Saidi, *Aust. J. Chem.* **2010**, *63*, 92-95; c) C. Guo, W. Holzer, *Molbank* **2009**, M605; d) D. Castagnolo, A. De Logu, M. Radi, B. Bechi, F. Manetti, M. Magnani, R. Meleddu, L. Chisu, M. Botta, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8587-8591; e) C.-S. Yao, C.-X. Yu, S.-J. Tu, D.-Q. Shi, X.-S. Wang, Y.-Q. Zhu, H.-Z. Yang, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 105-109; f) A. V. Bol'But, V. I. Dorokhov, V. A. Sukach, A. A. Tolmachev, M. V. Vovk, *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39*, 1860-1862; g) E. Ceulemans, M. Voets, S. Emmers, K. Uytterhoeven, L. V. Meervelt, W. Dehaen, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 531-544.
- [150] Y.-H. Liao, W.-B. Chen, Z.-J. Wu, X.-L. Du, L.-F. Cun, X.-M. Zhang, W.-C. Yuan, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 827-832.
- [151] Übersichtsartikel zur Organokatalyse mit bifunktionellen Katalysatoren: a) T. Marcelli, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7658-7666; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7496-7504; b) S. J. Connon, *Chem. Commun.* **2008**, *22*, 2499-2510; c) H. Miyabe Y. Takemoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 785-795.
- [152] Z. Wang, Z. Yang, D. Chen, X. Liu, L. Lin, X. Feng, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5030-5034; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4928-4932.
- [153] Z. Yang, Z. Wang, S. Bai, X. Liu, L. Lin, X. Feng, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 596-599.
- [154] a) X. Companyó, A. Zea, A.-N. R. Alba, A. Mazzanti, A. Moyano, R. Rios, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6953-6955; b) A.-N. R. Alba, A. Zea, G. Valero, T. Calbet, M. Font-Bardía, A. Mazzanti, A. Moyano, R. Rios, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1318-1325.
- [155] Zur Fluoreffekten in Organokatalysatoren: a) C. Sparr, W. B. Schweizer, H. Senn, R. Gilmour, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3111-3114; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3065-3068; b) C. Sparr, R. Gilmour, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6670-6673; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6520-6523; c) L. E. Zimmer, C. Sparr, R. Gilmour, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12062-12074, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11860-11871.
- [156] K. L. Jensen, G. Dickmeiss, H. Jiang, L. Albrecht, K. A. Jørgensen, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 248-264.
- [157] CCDC-890616 beinhaltet die kristallographischen Daten, welche vom Cambridge Crystallographic Data Center abgerufen werden können: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

- [158] Übersichtsartikel zu oxa-Michael-Reaktionen: C. F. Nising, S. Bräse, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 988-999.
- [159] R. G. Pearson, *Inorg. Chim. Acta* **1995**, *240*, 93-98.
- [160] S. Bertelsen, P. Dinér, R. Lyng Johansen, K. Anker Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1536-1537.
- [161] D. van Craen, Bachelorarbeit, RWTH Aachen, **2012**.
- [162] A. Lukaszczyk, H. Martin, P. J. Diel, W. Förty, K. Gätzi, H. Kristinsson, B. Müller, R. Muntwyler, J. P. Pachlatko, H. Rempfler, R. Schurter, H. Szczepanski (CIBA GEIGY AG), Eur. Pat. Appl. EP0012158A2, 25.06.1980.
- [163] a) N. A. Zhukovskaya, E. A. Dikumar, O. G. Vyglazov, *Chem. Nat. Compd.* **2008**, *44*, 688-691; b) N. A. Zhukovskaya, E. A. Dikumar, V. I. Potkin, O. G. Vyglazov, *Chem. Nat. Compd.* **2009**, *45*, 148-151.
- [164] Y. Al-Abed (The Feinstein Institute for Medical Research), Int. Patent WO/2007/145888A2, 21.12.2007.
- [165] A. Chan, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 905-908.
- [166] B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471-1477.
- [167] J. Otera, *Esterification: Methods, Reactions, and Applications*; Wiley & Sons: New York, **2003**.
- [168] Ausgewählte Beispiele der intermolekularen Redoxveresterung: a) S. S. Sohn, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3873-3876; b) N. T. Reynolds, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16406-16407; c) S. S. Sohn, J. W. Bode, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6167-6170; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6021-6024; d) K. Zeitler, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 637-640; e) G.-L. Zhao, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5976; f) B. E. Maki, A. Chan, K. A. Scheidt, *Synthesis* **2008**, 1306-1315; g) B. E. Maki, E. V. Patterson, C. J. Cramer, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3942-3945; h) H. Jiang, B. Gschwend, L. Albrecht, K. A. Jørgensen, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5052; i) J. Kaebamrungs, J. Mahatthananchai, P. Zheng, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8810-8812; j) Y.-M. Zhao, M. S. Cheung, Z. Lin, J. Sun, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10505-10509; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10359-10363.
- [169] a) T. Uno, T. Inokuma, Y. Takemoto, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1901-1903; b) S. Singh, L. D. S. Yadav, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3932-3936.
- [170] Ausgewählte Beispiele der intermolekularen Redoxamidierung: a) J. W. Bode, S. Sohn, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13798-13799; b) H. U. Vora, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13796-13797; c) P.-C. Chiang, Y. Kim, J. W. Bode, *Chem. Commun.* **2009**, 4566-4568; d) M. Binanzer, S.-Y. Hsieh, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19698-19701; e) S.-Y. Hsieh, M. Binanzer, I. Kreituss, J. W. Bode, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8892-8894.
- [171] Ausgewählte Beispiele der Redox-Lactonisierung: a) S. S. Sohn, E. L. Rosen, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14370-14371; b) K. Hirano, I. Piel, F. Glorius, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 984-988; c) L.-H. Sun, L.-T. Shen, S. Ye, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10136-10138; d) D. T. Cohen, C. C. Eichman, E. M. Phillips, E. R. Zarefsky, K. A. Scheidt, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7421-7425; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7309-7313; e) J. Dugal-Tessier, E. A. O'Bryan, T. B. H. Schroeder, D. T. Cohen, K. A. Scheidt, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5047-5051; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4963-4967.

- [172] Übersichtsartikel zur oxidativen NHC-Katalyse: C. E. I. Knappke, A. Imami, A. Jacobi von Wangelin, *ChemCatChem* **2012**, 4, 937–941.
- [173] Übersichtsartikel zur Pyruvat-Ferredoxin-Oxidoreduktase: S. W. Ragsdale, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2333–2346.
- [174] J. Guin, S. De Sarkar, S. Grimme, A. Studer, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 8855–8858; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8727–8730.
- [175] Artikel zu Anion- π -Wechselwirkungen: O. B. Berryman, F. Hof, M. J. Hynes, D. W. Johnson, *Chem. Commun.* **2006**, 506–508.
- [176] Übersichtsartikel zu Kation- π -Wechselwirkungen: J. C. Ma, D. A. Dougherty, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1303–1324.
- [177] M. M. Rauhut, H. Currier (American Cyanamid Co.), U.S. Patent 3074999, 22.01.1963.
- [178] Übersichtsartikel zur MBH-Reaktionen: a) G. Masson, C. Housseman, J. Zhu, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 4698–4712; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4614–4628; b) G.-N. Ma, J.-J. Jiang, M. Shi, Y. Wei, *Chem. Commun.* **2009**, 5496–5514; c) V. Declerck, J. Martinez, F. Lamaty, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1–48; d) V. Carrasco-Sanchez, M. J. Simirgiotis, L. S. Santos, *Molecules* **2009**, 14, 3989–4021; e) D. Basavaiah, B. S. Reddy, S. S. Badsara, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 5447–5674; f) J. Mansilla, J. M. Saá, *Molecules* **2010**, 15, 709–734; g) Y. Wei, M. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2010**, 43, 1005–1018; h) S.-X. Wang, X. Han, F. Zhong, Y. Wang, Y. Lu, *Synlett* **2011**, 2766–2778.
- [179] Übersichtsartikel zu RC-Reaktionen: C. E. Aroyan, A. Dermenci, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2009**, 65, 4069–4084.
- [180] Ausgewählte Beispiele der asymmetrischen MBH-Reaktion: a) Y. Iwabuchi, M. Nakatani, N. Yokoyama, S. Hatakeyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10219–10220; b) M. Shi, Y.-M. Xu, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4689–4692; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4507–4510; c) S. Kawahara, A. Nakano, T. Esumi, Y. Iwabuchi, S. Hatakeyama, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3103–3105; d) M. Shi, L. H. Chen, *Chem. Commun.* **2003**, 1310–1311; e) K. Matsui, S. Takizawa, H. Sasai, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3680–3681; f) M. Shi, L.-H. Chen, C.-Q. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3790–3800; g) K. Matsui, S. Takizawa, H. Sasai, *Synlett* **2006**, 761–765; h) K. Matsui, K. Tanaka, A. Horii, S. Takizawa, H. Sasai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 578–583; i) S. Takizawa, N. Inoue, S. Hirata, H. Sasai, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 9919–9923; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9725–9729; j) S. Takizawa, N. Inoue, H. Sasai, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 377–380; k) S. Takizawa, K. Kiriya, K. Ieki, H. Sasai, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9227–9229; l) H.-P. Deng, M. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 183–187.
- [181] a) C. E. Aroyan, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 256–257; b) B. J. Cowen, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10988–10989; c) C. E. Aroyan, A. Dermenci, S. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5784–5796; d) P. S. Selig, S. J. Miller, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2148–2151; e) A. Dermenci, P. S. Selig, R. A. Domaoal, K. A. Spasov, K. S. Anderson, S. J. Miller, *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1568–1572.
- [182] F. Seidel, J. A. Gladysz, *Synlett* **2007**, 986–988.
- [183] E. Marqués-López, R. P. Herrera, T. Marks, W. C. Jacobs, D. Könnig, R. M. de Figueiredo, M. Christmann, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4116–4119.
- [184] J.-J. Gong, T.-Z. Li, K. Pan, X.-Y. Wu, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1491–1493.

- [185] X.-F. Wang, L. Peng, J. An, C. Li, Q.-Q. Yang, L.-Q. Lu, F.-L. Gu, W.-J. Xiao, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6484-6491.
- [186] T. E. Reynolds, M. S. Binkley, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2449-2452.
- [187] Q.-Y. Zhao, C.-K. Pei, X.-Y. Guan, M. Shi, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1973-1979.
- [188] Übersichtsartikel zur Synthese von α -Methylen- γ -butyrolactonen: a) H. M. R. Hoffmann, J. Rabe, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 96-112; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 94-110; b) R. R. A. Kitson, A. Millemaggi, R. J. K. Taylor, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9590-9615; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9426-9451; c) P. V. Ramachandran, M. Yip-Schneider, C. M. Schmidt, *Future Med. Chem.* **2009**, *1*, 179-200.
- [189] Übersichtsartikel zur Bio-Aktivität von α -Methylen- γ -butyrolactonen: a) E. Rodriguez, G. H. N. Towers, J. C. Mitchell, *Phytochemistry* **1976**, *15*, 1573-1580; b) K. Picman, *Biochem. Syst. Ecol.* **1986**, *14*, 255-281; c) A. Ghantous, H. Gali-Muhtasib, H. Vuorela, N. A. Saliba, N. Darwiche, *Drug Discovery Today* **2010**, *15*, 668-678.
- [190] Übersichtsartikel zur enantioselektiven Desymmetrisierung: a) M.C. Willis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1765-1784; b) E. García-Urdiales, I. Alfonso, V. Gotor, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 313-354; c) M. D. Díaz de Villegas, J. A. Gálvez, P. Etayo, R. Badorrey, P. López-Ram-de-Víu, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5564-5587, d) M. D. Díaz de Villegas, J. A. Gálvez, R. Badorrey, P. López-Ram-de-Víu, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13920-13935.
- [191] Tue Minh-Nhat-Nguyen, Masterarbeit, Universität Osaka, **2011**.
- [192] Beispiele der Addition von Grignard- und Alkyllithium-Reagenzien an Chinon: a) A. McKillop, R. J. K. Taylor, R. J. Watson, N. Lewis, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1589-1591; b) G. Wells, J. M. Berry, T. D. Bradshaw, A. M. Burger, A. Seaton, B. Wang, A. D. Westwell, M. F. G. Stevens, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 532-541.
- [193] Beispiele zur Oxidation von Phenolen zu 4-Alkoxy-Dienonen: a) A. Pelter, S. M. A. Elgendy, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1891-1896; b) Q. Gu, Z.-Q. Rong, C. Zheng, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4056-4057.
- [194] Beispiele zur Oxidation von Phenolen zu 4-Hydroxy-Dienonen: a) M. C. Carreño, M. González-López, A. Urbano, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2803-2807; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2737-2741; b) F.-X. Felpin, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 409-412; c) T. Yakura, M. Omoto, Y. Yamauchi, Y. Tian, A. Ozono, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5833-5840.
- [195] M. Novak, S. A. Glover, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7748-7749.
- [196] S. Minegishi, S. Kobayashi, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5174-5181.
- [197] Übersichtsartikel zur hypervalenten Iod-Reagenzien: a) P. J. Stang, V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123-1178; b) V. V. Zhdankin, *ARKIVOC* **2009**, 1-62.
- [198] R. M. Beesley, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc. Trans.* **1915**, *107*, 1080-1106.
- [199] Aufsatz zur Synthese von Naturstoffen mit angrenzenden, quartären Zentren: E. A. Peterson, L. E. Overman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 11943-11948.
- [200] V. K. Aggarwal, I. Emme, S. Y. Fulford, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 692-700.
- [201] F. G. Bordwell, H. E. Fried, D. L. Hughes, T. Y. Lynch, A. V. Satish, Y. E. Whang, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3330-3336.

- [202] F. G. Bordwell, R. J. McCallum, W. N. Olmstead, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1424-1427.
- [203] a) H. Jiang, J. B. Nielsen, M. Nielsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 9068-9075; b) J. Vesely, I. Ibrahim, R. Rios, G.-L. Zhao, Y. Xu, A. Córdova, *Tetrahedron. Lett.* **2007**, 48, 2193-2198.
- [204] S. P. Brown, N. C. Goodwin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1192-1194.
- [205] X. Feng, H.-L. Cui, S. Xu, L. Wu, Y.-C. Chen, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 10309-10312.
- [206] Y. Marcus, S. Glikberg, *Pure & Appl. Chem.* **1985**, 57, 855-864.
- [207] K. M. Kadish, J. E. Anderson, *Pure & Appl. Chem.* **1987**, 59, 703-714.
- [208] J. F. Coetzee, T.-H. Chang, *Pure & Appl. Chem.* **1985**, 57, 633-638.
- [209] K. M. Kadish, X. Mu, J. E. Anderson, *Pure & Appl. Chem.* **1989**, 61, 1823-1828.
- [210] J. F. Coetzee, T.-H. Chang, *Pure & Appl. Chem.* **1986**, 58, 1535-1540.
- [211] J. F. Coetzee, *Pure Appl. Chem.* **1966**, 13, 427-436.
- [212] M. S. Kerr, J. R. de Alaniz, T. Rovis, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5725-5728.
- [213] a) R. Otto, W. Otto, *J. Prakt. Chem.* **1887**, 36, 401-432; b) E. Wada, W. Pei, H. Yasuoka, U. Chin, S. Kanemasa, *Tetrahedron* **1996**, 52, 1205-1220.
- [214] B. C. Sanders, F. Friscourt, P. A. Ledin, N. Eric Mbua, S. Arumugam, J. Guo, T. J. Boltje, V. V. Popik, G.-J. Boons, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 949-957.
- [215] J. E. Thomson, C. D. Campbell, C. Concelln, N. Duguet, K. Rix, A. M. Z. Slawin, A. D. Smith, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2784-2791.
- [216] R. R. A. Kitson, R. J. K. Taylor, J. L. Wood, *Org. Lett.* **2009**, 11, 5338-5341.
- [217] Q. Lin, D. Meloni, Y. Pan, M. Xia, J. Rodgers, S. Shepard, M. Li, L. Galya, B. Metcalf, T.-Y. Yue, P. Liu, J. Zhou, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1999-2002.
- [218] C. Palomo, A. Landa, A. Mielgo, M. Oiarbide, Á. Puente, A. Vera, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 8583-8587; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8431-8435.
- [219] C. Sparr, E.-M. Tanzer, J. Bachmann, R. Gilmour, *Synthesis* **2010**, 1394-1397.
- [220] P. G. Bulger, M. G. Moloney, P. C. Trippier, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 3726-3737.
- [221] M. A. Boone, F. E. McDonald, J. Lichter, S. Lutz, R. Cao, K. I. Hardcastle, *Org. Lett.* **2009**, 11, 851-854.
- [222] J. K. Belardi, L. A. Curtis, S. S. Clareen, H. L. Shimp, C. E. Leimkuhler, N. L. Simonowicz, E. Casillas, *Synth. Commun.* **2005**, 35, 1633-1640.
- [223] J. Han, Dissertation, RWTH Aachen, **2008**.
- [224] U. S. G. Kallfaß, Dissertation, RWTH Aachen, **2002**.
- [225] R. P. Singh, G. Cao, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2873-2876.
- [226] D. A. Shaw, T. C. Tuominen, *Synth. Commun.* **1985**, 15, 1291-1297.
- [227] N. Yasmin, J. K. Ray, *Synlett* **2010**, 924-930.
- [228] V. Franckevičius, K. R. Knudsen, M. Ladlow, D. A. Longbottom, S. V. Ley, *Synlett* **2006**, 889-892.
- [229] M. Amedjkouh, P. Ahlberg, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 2229-2234.