Studien zur Phosphan-katalysierten γ-Addition an aktivierte Alkine und Metallhydrid-vermittelten Tishchenko-Reaktion

Dissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

– doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.) –

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Juliane Koch, geb. am 27.04.1982 in Schwerin

aus Rostock

Rostock, 30.11.2011

urn:nbn:de:gbv:28-diss2012-0028-2

Die vorliegende Arbeit wurde unter Leitung von Herrn Dr. Thomas Werner in der Zeit von April 2008 bis Dezember 2011 am Leibniz-Institut für Katalyse e.V. an der Universität Rostock angefertigt.

Tag der öffentlichen Verteidigung: 10.01.2012

Erster Gutachter: Prof. Dr. Matthias Beller
Leibniz-Institut für Katalyse e.V.
an der Universität Rostock

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Jens Christoffers
Institut für Organische Chemie
Universität Oldenburg

Danksagung

Herrn Dr. Thomas Werner danke ich für die interessante Themenstellung, die hervorragenden Arbeitsbedingungen, das mir entgegengebrachte Vertrauen und die stete Unterstützung in allen Fragestellungen.

Herrn Prof. Dr. Matthias Beller danke ich für die freundliche Aufnahme in den Arbeitskreis und der Möglichkeit, meine Promotion am Leibniz-Institut für Katalyse anzufertigen.

Herrn Prof. Dr. Jens Christoffers danke ich für die Übernahme der zweiten Berichterstattung.

Diese Arbeit wäre ohne die Mitwirkung der analytischen Abteilung des Institutes nicht möglich gewesen. Dafür danke ich Herrn Dr. habil. Baumann, Frau Dr. Fischer, Frau Buchholz, Frau Schareina und Frau Lehmann.

Bei Herrn Leif Knöpke und Herrn Dr. Jan Dirk Epping möchte ich mich für die Unterstützung bei den in situ IR- und NMR-Messungen und die regen Diskussionen bedanken.

Weiterhin möchte ich mich bei meinen Kollegen Hendrik Büttner, Willi Desens, Marcel Hoffmann, Dr. Heiko Schramm, Kornelia Lau, Juliane Vlach, Johannes Diebler, Annika Pommeres, Matthias Reckers, Marie-Luis Schirmer und Dr. Sunetra Patil für die gute Zusammenarbeit und das tolle Arbeitsklima bedanken.

Zudem möchte ich der Mittagsrunde mit Claudia Berger-Karin, Hendrik Büttner, Willi Desens, Marcel Hoffmann, Heiko Schramm, Sandra Hübner, Michael Sebek, Jens Baumgard, Hannes Alex, Nico Weding, Marko Hapke, Indre Thiel und Thomas Werner für die lustigen Beiträge und Diskussionen danken.

Für die sorgfältige Korrektur dieser Arbeit möchte ich mich bei Dr. Jan Dirk Epping, Dr. Marko Hapke, Hendrik Büttner, Willi Desens, Marcel Hoffmann und Dr. Heiko Schramm bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern sowie meiner Schwester und ihrer Familie für ihr Vertrauen in mich und die stete Unterstützung während meines Studiums und meiner Promotion.

Ebenso möchte ich Dir, Jan Dirk, danken für die schöne Zeit zusammen, die Geduld, das Vertrauen und die Musik; ohne Dich hätte ich das nicht geschafft.

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung und Grundlagen 1

1. Einleitung 1

2. Phosphan-katalysierte Reaktionen aktivierter Alkine 2

2.1 Umsetzungen aktivierter Alkine mit Organophosphorkatalysatoren 2

2.1.1 Phosphan-katalysierte Isomerisierungen aktivierter Alkine 3

2.1.2 α-Addition an aktivierte Alkine 5

2.1.3 Tandemreaktionen 6

2.1.4 Intermolekulare γ-Additionen 7

2.2 Intramolekulare γ-Additionen an aktivierte Alkine 10

2.2.1 Asymmetrische intramolekulare γ-Addition an aktivierte Alkine 11

2.3 Fazit zu den Phosphan-katalysierten Reaktionen aktivierter Alkine 13

3. Die Tishchenko-Reaktion 14

3.1 Entwicklung und industrielle Bedeutung 14

3.2 Hauptgruppen-Katalysatoren in der Tishchenko-Reaktion 15

3.2.1 Natriumbasierte Katalysatoren 15

3.2.2 Aluminiumbasierte Katalysatoren 16

3.3 Weitere Hauptgruppenkatalysatoren 20

3.4 Übergangsmetallkatalysatoren in der Tishchenko-Reaktion 21

3.5 Lanthanoid- und Actinoid-Katalysatoren in der Tishchenko-Reaktion 27

3.6 Fazit zur Tishchenko-Reaktion 29

4. Zielsetzung 30

II. Durchführung und Diskussion 32

5. Intramolekulare γ-Addition an aktivierte Alkine 32

5.1 Synthese hydroxyfunktionalisierter aktivierter Alkine 32

5.2 Intramolekulare γ-Additionen mit Sauerstoffnucleophilen 33

5.2.1 Cyclisierungen der hydroxyfunktionalisierten aktivierten Alkine 33

5.2.2 Untersuchungen zur asymmetrischen Cyclisierung 35
5.3 Synthese amidfunktionalisierter aktivierter Alkine 38
5.4 Intramolekulare γ-Addition mit Stickstoffnucleophilen 40
5.4.1 Untersuchungen zur Cyclisierung amidfunktionalisierter aktivierter Alkine 40
5.4.2 Untersuchungen zur asymmetrischen Cyclisierung 47
5.5 Synthese thiolfunktionalisierter aktivierter Alkine 49
5.6 Untersuchungen zur Cyclisierung von 7-Thiohept-2-insäuremethylester 50
6. Metallhydrid-vermittelte Tishchenko-Reaktionen 52
6.1 Alkalimetallhydride in der Modellreaktion 52
6.1.1 Optimierung der Reaktionsparameter für die Alkalimetallhydride 52
6.1.2 Substratscreening 53
6.2 Untersuchungen zu flexibel einsetzbaren Hydridkatalysatoren 60
6.2.1 Substratscreening 62
6.3 Mechanistische und kinetische Untersuchungen zur Tishchenko-Reaktion 68
6.3.1 Postulierter Mechanismus 68
6.3.2 Nachweis von Intermediaten 69
6.3.3 Umsetzung isotopenmarkierter Substanzen 73
6.3.4 In situ IR Studien 76
6.3.5 In situ ^{1}H-NMR Studien 79
6.3.6 Versuche zur Darstellung eines verbesserten Aluminiumhydridkatalysators 89
7. Zusammenfassung und Ausblick 92
III. Appendix A: Experimenteller Teil 98
8. Allgemeines 98
8.1 Analytik 98
8.2 Chromatographie 99
8.3 Lösungsmittel und Chemikalien 100
8.4 Arbeitstechniken 102
8.5 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AV) 102

8.5.1 AV-I: Darstellung von terminalen Alkin-1-olen 102
8.5.2 AV-II: Schützen der Hydroxygruppen 102
8.5.3 AV-III: Acylieren terminaler Alkine 103
8.5.4 AV-IV: Entschützen THP-geschützter Alkohole 103
8.5.5 AV-V: Darstellung der Amide 103
8.5.6 AV-VI: Entschützen Boc-geschützer Amide 103
8.5.7 AV-VII: Umsetzung von Aldehyden mit Alkalimetallhydriden 104
8.5.8 AV-VIII: Umsetzung von Aldehyden mit DIBAL 104

9. Versuchsvorschriften und spektroskopische Daten 105

9.1 Synthetisierte Verbindungen zu Kapitel 5 105

9.2 Synthetisierte Verbindungen zu Kapitel 6 123

IV. Appendix B: Sonstiges 152

10. Abkürzungsverzeichnis 152

11. Literaturverzeichnis 154

12. Liste der synthetisierten Verbindungen 157

I. Einleitung und Grundlagen

1. Einleitung

In Erwiderung des öffentlichen Anspruchs nach einem nachhaltigen und verantwortungsvollen Umgang mit der Umwelt und den uns zur Verfügung stehenden Ressourcen sieht sich die Chemiebranche vor neue und schwerwiegende Herausforderungen gestellt. Neben der steten Evaluierung von bestehenden Verfahren und eingesetzten Rohstoffen und der daraus resultierenden fortwährenden Weiterentwicklung trägt selbstverständlich auch die Etablierung von neuen, kostengünstigeren und umweltschonenderen Verfahren dieser Forderung Rechnung. Ein darüber hinaus gesteigertes Interesse an der Entwicklung von zum Beispiel neuen, innovativen Materialien oder wirksameren Pharmazeutika, um den heutigen gesellschaftlichen Bedürfnissen gerecht zu werden, erfordert zusätzliche Anstrengungen. Der synthetisch arbeitende Chemiker wird diesen Anforderungen in ökologischer, ökonomischer und innovativer Hinsicht durch die Entwicklung von sowohl neuen Katalysatorsystemen als auch neuen Synthesestrategien und -methoden gerecht. In der organischen Chemie spiegelt ein grundlegendes Konzept der letzten zwei Jahrzehnte diese Entwicklung wider. Das Konzept der Atomökonomie, dessen Terminologie B. M. Trost Anfang der neunziger Jahre prägte, setzt sich mit der Effizienz von chemischen Reaktionen auseinander.[1] Eine Reaktion ist dann besonders atomökonomisch, wenn keine Abfallprodukte entstehen. Klassische Beispiele sind unter anderem Umlagerungen, Isomerisierungen und Additionsreaktionen. Die Selektivität, mit der Reaktionen verlaufen, ist ein weiterer Aspekt der Atomökonomie. Je selektiver eine Umsetzung abläuft, umso effizienter ist der Prozess. Dabei ist sowohl die Chemo-, die Regio- und Diastereo- als auch die Enantioselektivität zu berücksichtigen. Eine moderne Strategie die Atomeffizienz von chemischen Reaktionen zu steigern, liegt in der Katalyse. Die Weiterentwicklung von Katalysatoren durch Synthese neuer Liganden für aktive Metallkomplexe, die Entwicklung neuer Katalysatorsysteme oder die Überführung von stöchiometrischen Reaktionen in eine katalytische Variante bergen großes Potenzial für Effizienzsteigerungen.

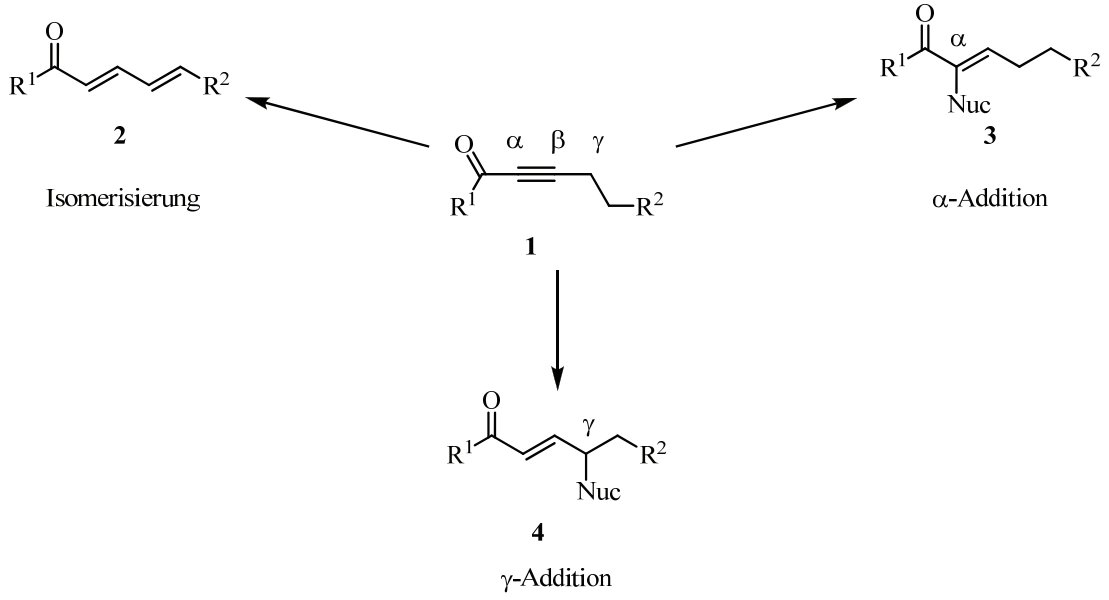
Eine spezielle Form der Katalyse ist die Organokatalyse. Die Verwendung von organischen Molekülen als Katalysatoren ist schon lange bekannt. Schon 1860 konnte Justus von Liebig zeigen, dass Acetaldehyd die Reaktion von Dicyan und Wasser zu Oxamid katalysiert,[2] doch erst 1927 sprach W. Langenbeck vom Begriff der Organokatalyse.[3] Bedingt durch die großen Errungenschaften in der Übergangsmetallkatalyse ist dem Einsatz von organischen Molekülen als Katalysatoren lange Zeit nur geringfügig Beachtung geschenkt worden. Erst seit dem Jahr 2000 ist ein fast exponentieller Anstieg von Publikationen über den Einsatz von Organo-

katalysatoren zu verzeichnen.[4] Dies ist mitunter auch auf die begrenzte Verfügbarkeit und die häufig sehr hohen Preise der typischerweise verwendeten Metalle in der Übergangsmetallkatalyse zurückzuführen. Nicht zu vergessen ist dabei oftmals auch die zum Teil nicht unerhebliche Toxizität von Übergangsmetallen und deren mitunter schwierige Abtrennung, was gerade im Hinblick auf die Synthese von pharmazeutisch wirksamen Substanzen als kritisch einzustufen ist. Organokatalysatoren können in diesem Zusammenhang eine ökologische und nicht toxische Alternative bieten. Auch die in der Regel einfache und kostengünstige Synthese und die Unempfindlichkeit gegenüber Luft und Feuchtigkeit zeichnen Organokatalysatoren aus, die größtenteils auf Aminosäuren, Peptiden oder auch Zuckern basieren.[5] Organische Phosphorverbindungen stehen diesbezüglich noch zurück, finden aber zunehmend mehr Anwendungen.[6]

2. Phosphan-katalysierte Reaktionen aktivierter Alkine

2.1 Umsetzungen aktivierter Alkine mit Organophosphorkatalysatoren

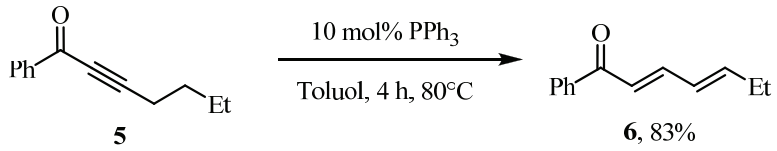
Der Einsatz von Organokatalysatoren in atomökonomischen Reaktionen spricht für sich und findet in der Phosphan-katalysierten Addition an aktivierte Alkine ein exponiertes Beispiel. Alkine **1**, die durch eine elektronenziehende Gruppe aktiviert sind, besitzen mehrere reaktive Zentren und führen in Abhängigkeit von Katalysator und Reaktionsbedingungen zu den verschiedenen Additionsprodukten **3** und **4** (Schema 1). Neben diesen Additionsreaktionen zeigten Trost und Mitarbeiter, dass auch die Isomerisierung der Dreifachbindung zum konjugierten Dien **2** durch Phosphane katalysiert wird.[7]



Schema 1. Prinzipielle Reaktionswege von aktivierten Alkinen **1**.

2.1.1 Phosphan-katalysierte Isomerisierungen aktivierter Alkine

Die Isomerisierung von aktivierten Alkinen **1** zu Dienen **2** wurde parallel von Trost, Lu und Inoue in den späten 80er Jahren entwickelt.[8] Ursprünglich verwendeten sie Palladium- und Ruthenium-Komplexe mit Phosphanliganden. Beide Gruppen stellten aber unabhängig voneinander fest, dass ein Ligandenüberschuss die Ausbeuten der Diene **2** deutlich erhöht und erkannten das Potenzial von Phosphanen, die Isomerisierung auch ohne Metalle zu katalysieren. Trost und Mitarbeiter setzten z.B. Keton **5** mit 10 mol% Triphenylphosphan (PPh_3) in Toluol bei 80°C für 4 h um und isolierten das Dien **6** in 83% Ausbeute (Schema 2).[7]

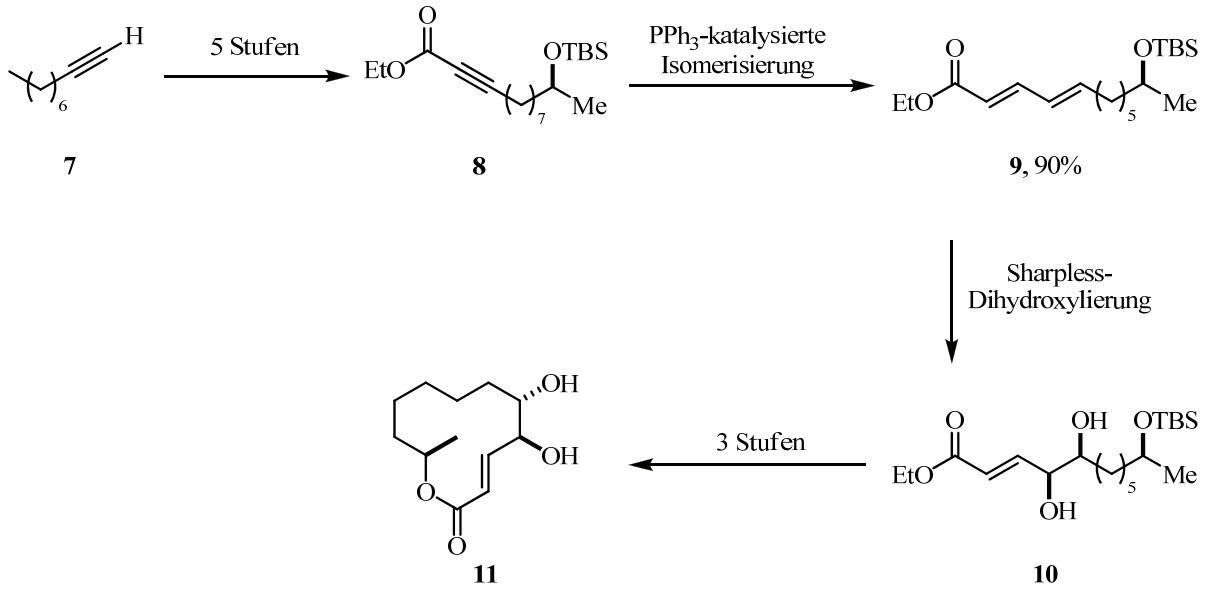


5 **6**, 83%

Schema 2. Triphenylphosphan-katalysierte Isomerisierung von **5** zum Dien **6**.

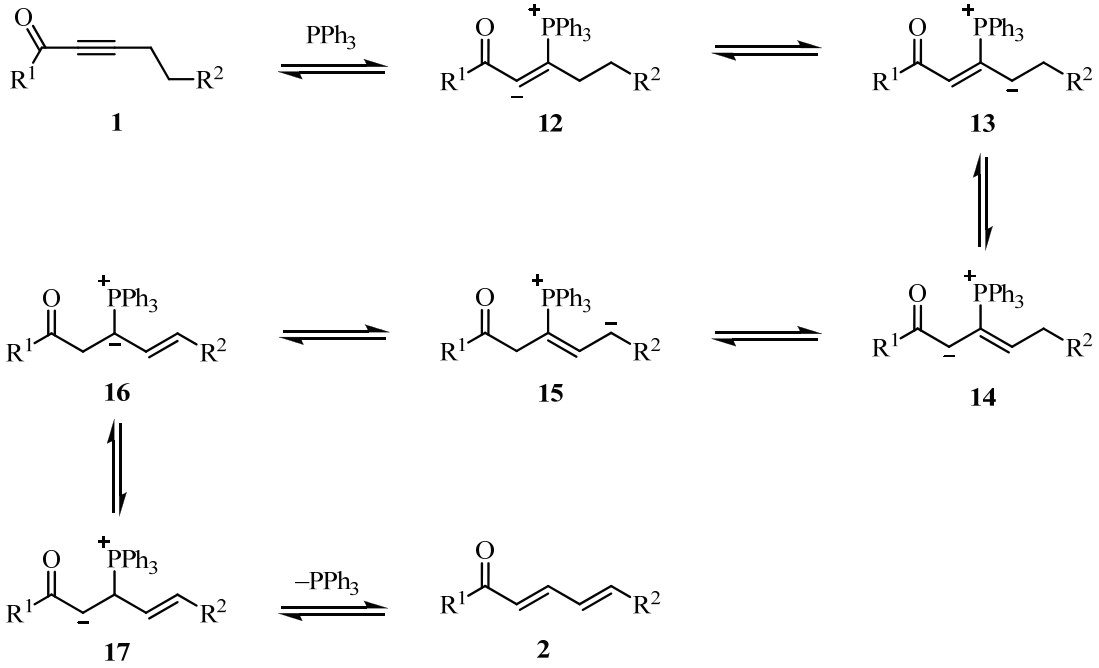
Insgesamt konnten sie 10 verschiedene Alkine mit unterschiedlichen aktivierenden Gruppen in Ausbeuten bis zu 88% umsetzen. Dabei hat die aktivierende Gruppe eine entscheidende Rolle auf die Isomerisierungsrate. Ketone sind reaktiver als Ester, welche wiederum reaktiver sind als Amide. Durch Zusatz von Essigsäure (AcOH) wird die Isomerisierung der Ester und Amide deutlich beschleunigt. Rychnovsky et al. verwendeten bei der Isomerisierung Phenol als Additiv, wodurch eine Absenkung der Reaktionstemperatur auf bis zu 55°C möglich war.[9] Ohne elektronenziehende Gruppen am Alkin **1** findet keine Umsetzung durch Phosphane statt. Hier ist zu betonen, dass Amine sowohl mit aktivierten als auch mit nicht aktivierten Alkinen keine Reaktivität zeigen.

Eine potenzielle Verwendung dieser Diene ist der Einsatz in Diels-Alder-Reaktionen.[10] Aber auch weitere Transformationen wie z.B. die Sharpless Dihydroxylierung der olefinischen Gruppen sind denkbar.[8e] O´Doherty und Xing synthetisierten so das Pflanzenpheromon *Cladospolide C* (**11**) ausgehend von Nonin (**7**) (Schema 3).[11]



Schema 3. Synthese von *Cladospolide C* (**11**) ausgehend von Nonin (**7**).

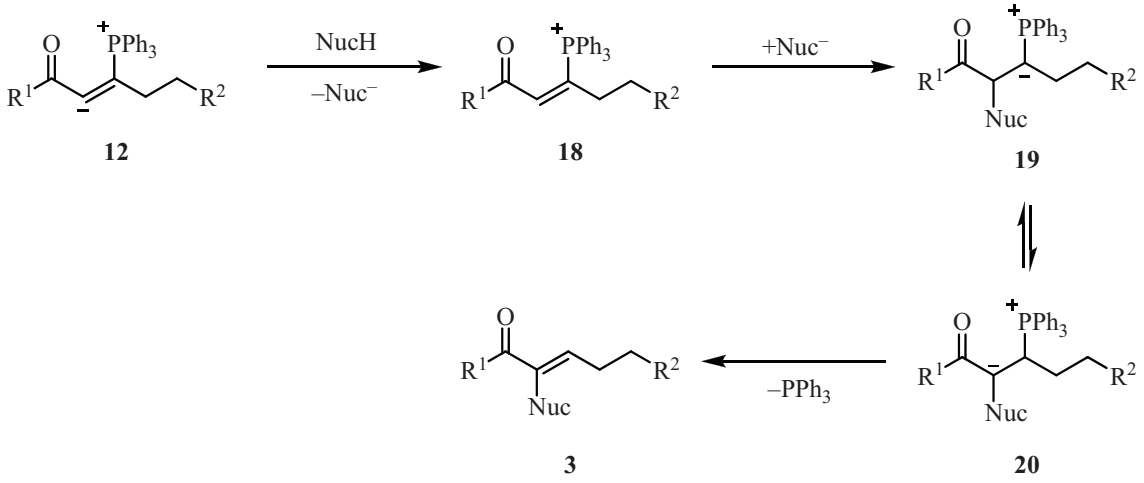
Der von Trost et al. postulierte Mechanismus der Isomerisierung aktivierte Alkine beinhaltet den nucleophilen Angriff von Triphenylphosphan an die elektronenarme β-Position des aktivierten Alkins gefolgt von mehreren Isomerisierungen und Protonenverschiebungen. Aus dem Zwitterion **17** kann durch Eliminierung von PPh_3 schließlich das Dien **2** generiert und der Katalysator zurückgewonnen werden (Schema 4).



Schema 4. Postulierter Mechanismus der Phosphan-katalysierten Isomerisierung aktivierter Alkine **1**.

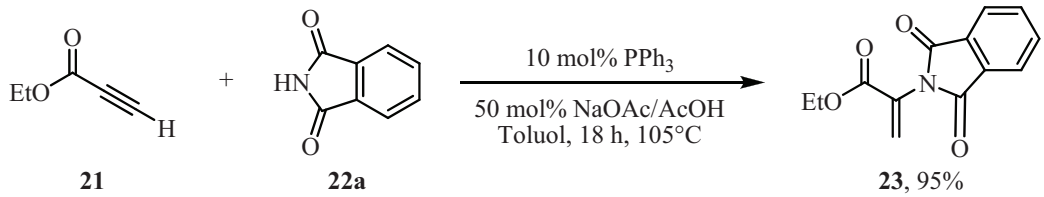
2.1.2 α-Addition an aktivierte Alkine

Neben den Isomerisierungen der aktivierten Alkine bieten die nucleophilen Additionen an diese einen Zugang zu interessanten Strukturmotiven. Als potenzielle Pronucleophile eignen sich unter anderem Alkohole, Amide oder C-H-acide Verbindungen.[12] Es wird angenommen, dass diese durch das Intermediat **12** deprotoniert werden und das daraus resultierende Nucleophil anschließend an der elektronenarmen α-Position von **18** angreift. Durch eine anschließende Eliminierung von Triphenylphosphan sollte das Additionsprodukt **3** gebildet werden (Schema 5).[13]



Schema 5. Postulierter Mechanismus der Phosphan-katalysierten α-Addition an aktivierte Alkine **1**.

Trost und Mitarbeiter zeigten 1997, dass die nucleophile Addition von Amiden an die α-Position aktivierter Alkine **1** einen Zugang zu Dehydroaminosäuren ermöglicht.[13] Um eine Isomerisierung oder γ-Addition zu vermeiden, verwendeten sie hauptsächlich terminale Alkine oder Alkine ohne Protonen an der γ-Position. Sie führten 7 Beispiele an und erzielten das beste Ergebnis bei der Umsetzung von Alkin **21** mit Phthalimid (**22a**) in Gegenwart von 10 mol% PPh_3 und 50 mol% Natriumacetat-Essigsäure-Puffer in Toluol bei 105°C nach 18 h. Das α-Additionsprodukt **23** isolierten sie in 95% Ausbeute (Schema 6).

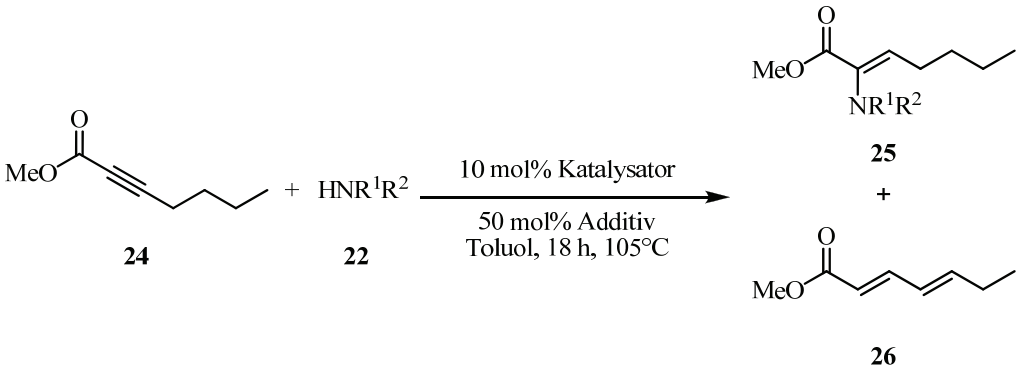


Schema 6. Darstellung von Derivat **23** nach Trost und Mitarbeitern.

Werden hingegen längerkettige Alkine verwendet, tritt als Konkurrenzreaktion die Isomerisierung zum Dien auf. Am Beispiel von 3-Heptinsäuremethylester (**24**) demonstrierten

Trost et al. den Einfluss sowohl des verwendeten Phosphans als auch des zugesetzten Additivs auf den Reaktionsverlauf (Tabelle 1). Setzt man **24** mit *p*-Toluolsulfonamid ($TsNH_2$) (**22b**) mit 10 mol% PPh_3 in Gegenwart von 50 mol% Natriumacetat-Essigsäure-Puffer in Toluol bei 105°C über 18 h um, erhält man als Hauptprodukt das Dien **26** (81%) und nur in geringfügigen Mengen das Additionsprodukt **25b** (11%) (Eintrag 1). Durch den Einsatz von 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan (dppp), also einem bidentaten Phosphan, und Essigsäure wurde ausschließlich das gewünschte Additionsprodukt **25b** isoliert. Allerdings war die Ausbeute mit 45% nicht zufriedenstellend (Eintrag 2). Durch Zusatz des Natriumacetat-Essigsäure-Puffer-Gemisches ließ sich zwar die Ausbeute an **25b** auf 62% steigern, jedoch wurden wieder 20% **26** erhalten (Eintrag 3). Beim Wechsel des Pronucleophils zum Phthalimid (**22a**) wurde nur das Dien **26** in 70% Ausbeute isoliert (Eintrag 4). Bei Verwendung von Phenol anstelle des Puffers als Additiv isolierten sie 33% an **25a** und 40% von Dien **26** (Eintrag 5). Die Wahl von Phosphan, Additiv und Nucleophil beeinflusst offensichtlich stark die Bildung der Additionsprodukte.

Tabelle 1. Einfluss von Katalysator, Additiv und Nucleophil auf die Produktbildung.

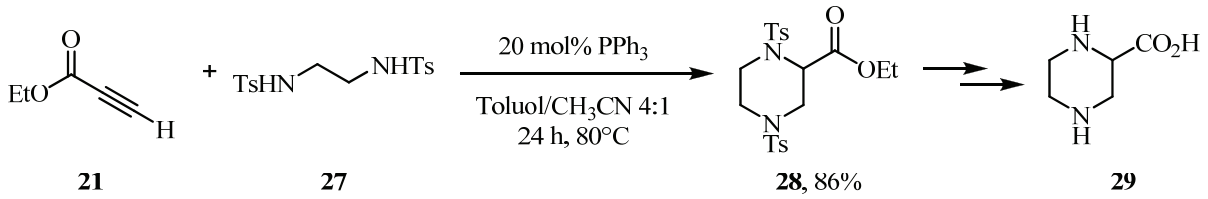


Eintrag	Phosphan	Additiv	HNR^1R^2	**25** / %	**26** / %
1	PPh_3	NaOAc/AcOH	$TsNH_2$ (**22b**)	11 (**25b**)	81
2	dppp	AcOH	$TsNH_2$ (**22b**)	45 (**25b**)	0
3	dppp	NaOAc/AcOH	$TsNH_2$ (**22b**)	62 (**25b**)	20
4	dppp	NaOAc/AcOH	**22a**	0 (**25a**)	70
5	dppp	PhOH	**22a**	33 (**25a**)	40

2.1.3 Tandemreaktionen

Die Addition an die α-Position ermöglicht in Kombination mit einer intramolekularen Michael-Reaktion einen Zugang zu Heterozyklen. Durch Umsetzung eines Moleküls mit zwei pronucleophilen Gruppen mit einem aktivierten Alkin ist es möglich verschiedene

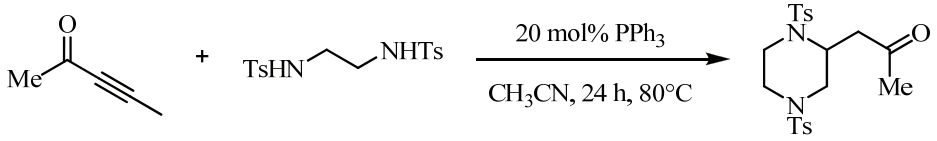
heterozyklische Derivate zu synthetisieren.[14] Lu und Lu stellten unter Verwendung solcher Tandemreaktionen sowohl sauerstoff- als auch stickstofffunktionalisierte Heterozyklen dar.[14a] Sie setzen zum Beispiel 1,2-Bis(*p*-toluolsulfonylamino)ethan (**27**) mit Propinsäure-ethylester (**21**) um und isolierten das entsprechende Piperazinderivat (**28**) in 86% Ausbeute (Schema 7). Dieses kann durch Abspaltung der Tosylgruppen (Ts) und Verseifung des Esters zur Piperazin-2-carbonsäure (**29**) umgewandelt werden, welche als Vorstufe für die Synthese von pharmazeutischen Wirkstoffen dient.[15]



21 **27** **28**, 86% **29**

Schema 7. Phosphan-katalysierte nucleophile Tandemaddition an der α- und β-Position und Vorstufe **29**.

Die Verwendung von Pent-3-in-2-on (**30**) in der Tandemaddition führt ebenfalls zu heterozyklischen Derivaten, unterliegt aber einer veränderten Regioselektivität.[14a] Die bei **21** an der α-Position stattfindende Addition erfolgt nun an der γ-Position von **30** mit anschließender konjugierter Addition an die β-Position. Die daraus resultierenden Heterozyklen unterscheiden sich nur in der zusätzlichen Methylengruppe zwischen der elektronenziehenden Gruppe und dem gebildeten Zyklus (Schema 8).



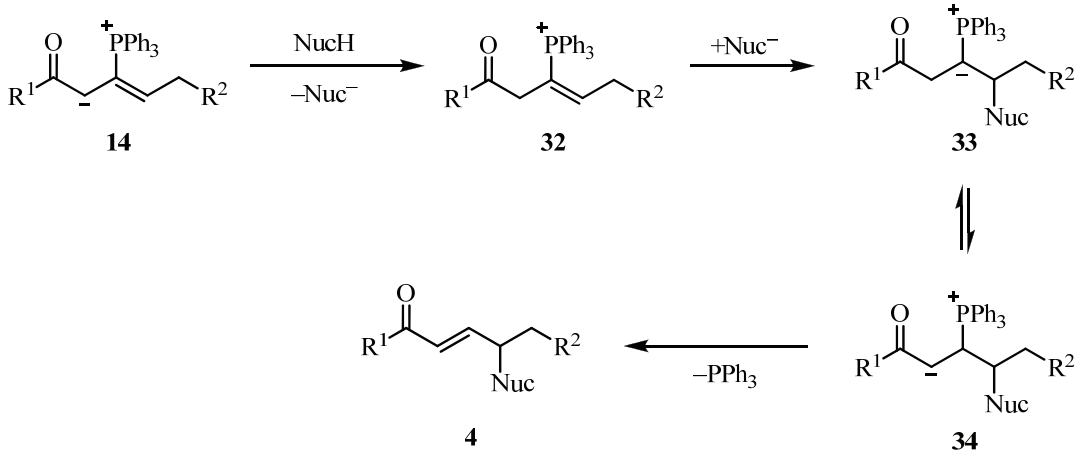
30 **28** **31**, 93%

Schema 8. Tandemaddition an der β- und γ-Position des Alkins **31**.

2.1.4 Intermolekulare γ-Additionen

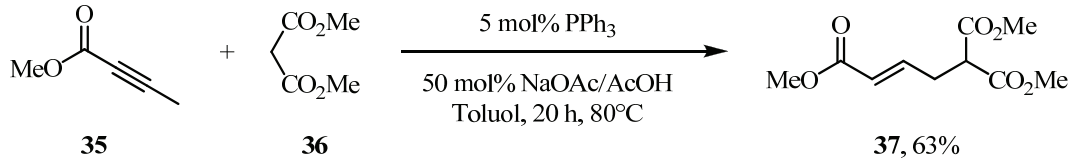
Die offensichtlich miteinander in Konkurrenz stehenden reaktiven Zentren in α– und γ–Position zum Carbonylkohlenstoff lassen sich durch Wahl der passenden Reaktions-parameter und Additive gezielt ansteuern. Die Addition an die γ-Position des aktivierten Alkins stellt eine hochinteressante Transformation dar, gerade im Vergleich zu 1,4-Addition an ungesättigte Carbonylverbindungen.[16] Das Intermediat **14** kann in Analogie zur α-Addition ein geeignetes Pronucleophil deprotonieren. Durch eine anschließende nucleophile Addition an den umgepolten, elektrophilen γ-Kohlenstoff kann **33** gebildet werden, gefolgt von einer Protonenverschiebung. Nach der Eliminierung von PPh_3 kann das

entsprechende γ-Additionsprodukt **4** erhalten werden (Schema 9). Die Fähigkeit von Phosphanen als nucleophiler Trigger zu fungieren in Kombination mit geeigneten Pronucleophile bietet einen Zugang zu neuen Strukturen.



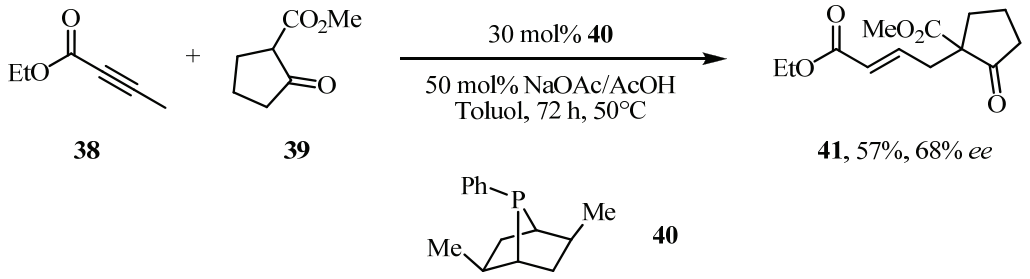
Schema 9. Postulierter Mechanismus der Phosphan-katalysierten γ-Addition an aktivierte Alkine **1**.

Ein wesentlicher Faktor ist der pH-Bereich, in dem die benötigten Protonierungen und Deprotonierungen möglich sind. Trost und Mitarbeiter verwendeten einen Natriumacetat/-Essigsäure-Puffer (pH 4–5) und konnten durch Einsatz CH-acider Verbindungen wie z.B. Malonsäuredimethylester (**36**) C-C-Bindungen knüpfen (Schema 10).[12a] Um eine Isomerisierung zu vermeiden, nutzten sie But-2-insäuremethylester (**35**) als aktivierte Spezies und isolierten unter Einsatz von 5 mol% Triphenylphosphan und 50 mol% des Puffers in Toluol bei 80°C nach 20 h das Additionsprodukt **37** mit 63% Ausbeute.



Schema 10. Umsetzung von C-Pronucleophilen in der intermolekularen γ-Addition.

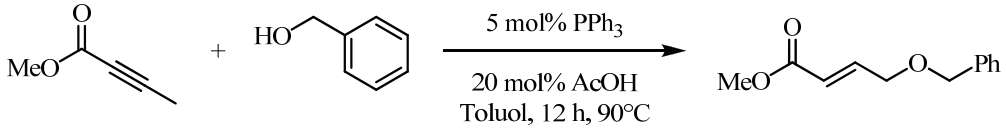
Im Jahr 1998 führten Zhang et al. diese Reaktion mit chiralen Phosphorkatalysatoren durch.[17] Sie setzten in Anlehnung an Trost den But-2-insäureethylester (**38**) mit dem C-H-aciden 2-Methoxycarbonylcyclopentanon (**39**) in Gegenwart von 50 mol% des Acetatpuffers in Toluol bei 50°C für 72 h um (Schema 11). Unter Verwendung des chiralen Phosphans **40** erzielten sie eine Ausbeute von 57% mit einem Enantiomerenüberschuss von 68%. Durch Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 80°C stieg die Ausbeute auf 76%, führte aber gleichzeitig zu einer Verringerung des Enantiomerenüberschusses auf 59%.



38 **39** **41**, 57%, 68% *ee* **40**

Schema 11. Asymmetrische γ-Addition von C-Pronucleophilen.

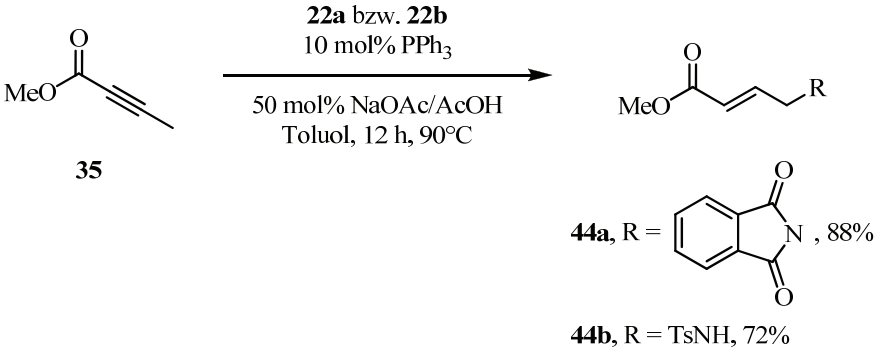
Auch der Einsatz von Sauerstoffnucleophilen in der γ-Addition wurde von Trost und Mitarbeitern beschrieben.[12b] Sie verwendeten wie bei den Kohlenstoffnucleophilen den Ester **35** und setzten diesen mit verschiedenen Alkoholen um. Benzylalkohol (**42**) wurde unter Verwendung von 5 mol% PPh_3 und 20 mol% Essigsäure in Toluol bei 90°C für 12 h mit **35** zum Ether **43** umgesetzt. Dieser wurde in 81% Ausbeute erhalten (Schema 12). Die Ausbeuten an Additionsprodukt sanken signifikant bei Verwendung von sekundären Alkoholen.



35 **42** **43**, 81%

Schema 12. Umsetzung von O-Pronucleophilen in der intermolekularen γ-Addition.

Den erfolgreichen Einsatz von Stickstoffnucleophilen in dieser Transformation konnte ebenfalls demonstriert werden.[12c] Entsprechend den α-Additionen an aktivierte Alkine wurden die Amine **22a** und **22b** unter nahezu identischen Bedingungen eingesetzt. Die Additionsprodukte **44a** und **44b** wurden unter Verwendung von 10 mol% PPh_3 und 50 mol% Acetat-Puffer in Toluol bei 90°C nach 12 h in 88% bzw. 72% Ausbeute erhalten (Schema 13).



35

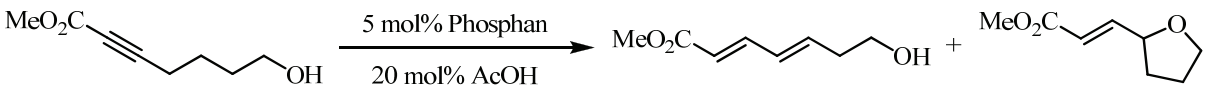
44b, R = TsNH, 72%

Schema 13. Umsetzung von N-Pronucleophilen in der intermolekularen γ-Addition.

2.2 Intramolekulare γ-Additionen an aktivierte Alkine

Die Verwendung von verschiedenen Pronucleophilen in intermolekularen γ-Additionen führt zu Strukturmotiven, die sonst nur schwer zugänglich wären. Zusätzlich bieten die generierten α, β-ungesättigten Ester die Möglichkeit für weitere Transformationen. Die intramolekulare Variante der γ-Addition kann zum Aufbau von zyklischen Strukturen genutzt werden und wurde zuerst von Trost und Mitarbeitern für O-Pronucleophile berichtet.[12b] Um die konkurrierende Isomerisierung zum Dien zu vermeiden, ist die Wahl des Katalysators, der Reaktionsparameter und der eingesetzten Substrate entscheidend für den Verlauf der Reaktion, wie Trost et al. schon bei der α-Addition von Aminen demonstrierten (vgl. Tabelle 1).[13] In ihren Arbeiten zur intramolekularen γ-Addition setzten sie Alkohol **45a** mit 5 mol% Katalysator und 20 mol% Essigsäure um (Tabelle 2).[12b] Beim Einsatz des monodentaten Triphenylphosphans in Toluol bei 110°C wurde so das Dien **46a** und das Tetrahydrofuranderivat **47a** in nahezu gleichen Anteilen erhalten (Eintrag 1). Der Wechsel des Lösungsmittels zum polaren DMSO führte hauptsächlich zur Bildung von Dien **46a** (91%), der Heterozyklus konnte nur mit 9% isoliert werden (Eintrag 2). Unter Verwendung des bidentaten Phosphans dppp in Toluol bei 85°C kann dieses Verhältnis umgekehrt werden. Das Hauptprodukt ist nun das Derivat **47a**, welches in 97% Ausbeute erhalten wird. Das Dien **46a** wird nur zu 3% beobachtet (Eintrag 3). Trost et al. begründen diese Umkehr des Produktverhältnisses mit dem zweiten Phosphoratom im dppp, welches prinzipiell als Base fungieren kann. So wird die Deprotonierung der Hydroxygruppe begünstigt und die damit einhergehende Koordination des Sauerstoffnucleophils, welches damit in die räumliche Nähe des reaktiven Zentrums gebracht wird, beschleunigt die Addition im Vergleich zur Isomerisierung.

Tabelle 2. Intramolekulare γ-Addition in Konkurrenz zur Isomerisierung.

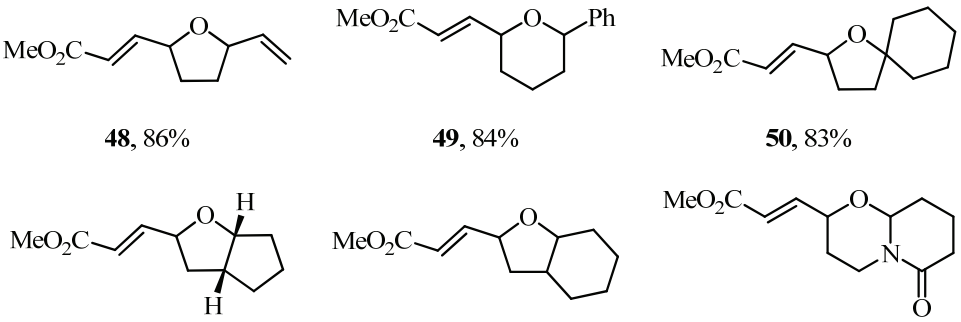


45a **46a** **47a**

Eintrag	Phosphan	Lösungsmittel	*T* / °C	**46a** / %	**47a** / %
1	PPh_3	Toluol	110	47	53
2	PPh_3	DMSO	110	91	9
3	dppp	Toluol	85	3	97

Unter diesen optimierten Bedingungen setzten Trost und Mitarbeiter diverse hydroxyfunktionalisierte Alkine zu den entsprechenden Heterozyklen **48–53** in moderaten bis guten Ausbeuten von 55–86% um (Abbildung 1). Neben den Tetrahydrofuran- und Tetrahydropyranderivaten **48** und **49** konnten sie so auch die Spiroverbindung **50** aufbauen. Zusätzlich gelang ihnen die Synthese verschiedener *cis*-verknüpfter Bizyklen **51**, **52b** und **53**. Das analoge *trans*-verknüpfte Derivat konnte jedoch nur bei der Octahydrobenzofuranylverbindung **52a** isoliert werden.

Abbildung 1. Dargestellte Additionsprodukte durch intramolekulare Cyclisierung von Trost und Mitarbeitern.

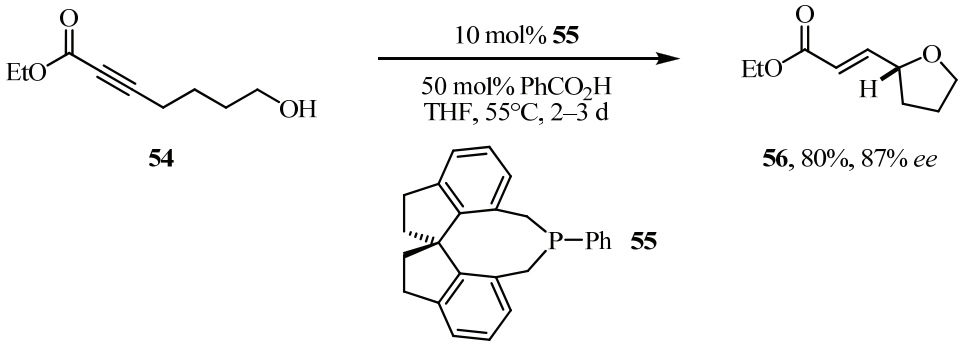


48, 86% **49**, 84% **50**, 83%

51, 69% **52a**, 75% (trans) **52b**, 55% (cis) **53**, 63%

2.2.1 Asymmetrische intramolekulare γ-Addition an aktivierte Alkine

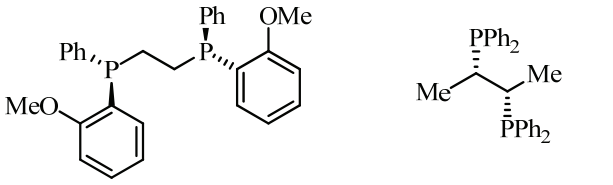
Ein Meilenstein dieser intramolekularen γ-Addition ist die asymmetrische Variante. Fu und Mitarbeiter zeigten 2009 die enantioselektive Darstellung von Tetrahydrofuranen und Tetrahydropyranen durch den Einsatz des chiralen Spirophosphans **55** (Schema 14).[18] Analog zu den Arbeiten von Trost verwendeten sie den hydroxyfunktionalisierten Alkinsäureethylester **54** und setzten diesen mit 10 mol% des chiralen Phosphans in Gegenwart von 50 mol% Benzoesäure in THF bei 55°C um. Das entsprechende Additionsprodukt **56** isolierten sie mit 80% Ausbeute und mit einem Enantiomerenüberschuss von 87% *ee*. Die sehr lange Reaktionsdauer von zwei bis drei Tagen wird nicht näher kommentiert, ist aber vermutlich auf die niedrige Reaktionstemperatur zurückzuführen.



Schema 14. Asymmetrische Variante der intramolekularen γ-Addition nach Fu und Mitarbeitern.

Im Vergleich zu dem von Trost verwendeten bidentaten Katalysator dppp setzten Fu und Mitarbeiter ein monodentates Phosphan ein. Sie berichteten zudem, dass bei Verwendung von bidentaten chiralen Phosphanen wie z. B. Dipamp (**57**) oder Chiraphos (**58**) (Abbildung 2) keine oder nur sehr schlechte Umsätze erzielt wurden und die Enantiomerenüberschüsse nur sehr gering waren. Die von Trost beschriebene Notwendigkeit eines bidentaten Katalysators (vgl. Tabelle 2) konnten Fu und Mitarbeiter somit widerlegen.

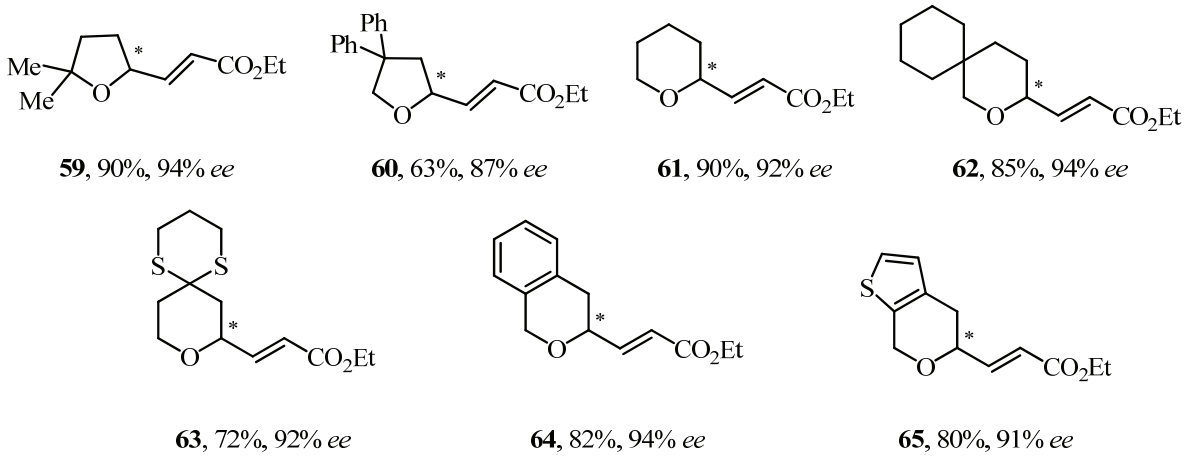
Abbildung 2. Beispiele für bidentate chirale Phosphane.



(*R*,*R*)-Dipamp (**57**) (2*S*,3*S*)-Chiraphos (**58**)

Unter ihren optimierten Bedingungen verwendeten sie diverse sauerstofffunktionalisierte Edukte, um zu den entsprechenden heterozyklischen Derivaten zu gelangen (Abbildung 3). So konnten sie die substituierten Derivate **59** und **60** in Ausbeuten von 90% bzw. 63% isolieren. Die Enantiomerenüberschüsse von 94% *ee* respektive 87% *ee* waren ähnlich gut wie bei **56**. Auch die Synthese von Tetrahydropyranderivaten wurde erfolgreich durchgeführt. Die unsubstituierte Verbindung **61** wurde mit 90% Ausbeute und 92% *ee* isoliert. Die Ausbeuten der Spiroverbindungen **62** und **63** waren mit 85% bzw. 72% etwas geringer, die Enantiomerenüberschüsse entsprachen mit 94% *ee* und 92% *ee* den vorhergehenden Ergebnissen. Die Synthese der aromatisch substituierten Verbindungen **64** und **65** gelang in 82% bzw. 80% Ausbeute. Auch hier wurden Enantiomerenüberschüsse von über 90% *ee* erzielt.

Abbildung 3. Asymmetrische intramolekulare γ-Additionsprodukte **59–65**.



59, 90%, 94% *ee* **60**, 63%, 87% *ee* **61**, 90%, 92% *ee* **62**, 85%, 94% *ee*

63, 72%, 92% *ee* **64**, 82%, 94% *ee* **65**, 80%, 91% *ee*

Die guten bis sehr guten Enantiomerenüberschüsse von meist über 90% und das vielfältige Substitutionsmuster machen diese Reaktion attraktiv für die synthetische Anwendung beim Aufbau komplexer Moleküle oder der weiteren Modifikation für die Naturstoffsynthese.

2.3 Fazit zu den Phosphan-katalysierten Reaktionen aktivierter Alkine

Die Umsetzung von aktivierten Alkinen in Gegenwart von Phosphanen dokumentiert sowohl die Akualität von Organokatalysatoren als auch von atomökonomischen Synthesen. Diese Reaktion lässt sich durch Wahl des Katalysators, der Additive und der Reaktionsparameter sehr gut steuern. Sowohl Isomerisierungen der Dreifachbindung als auch die regioselektive Addition an die α-, β- und γ-Position sind möglich. Das synthetische Potenzial ist aber bei weitem noch nicht ausgeschöpft.

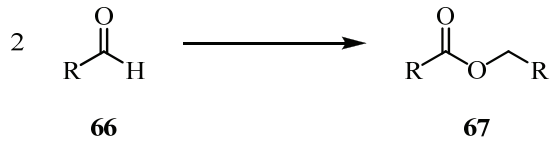
Die geschilderten intermolekularen γ-Additionen zeigen unverkennbar die Vielfältigkeit dieser Reaktion. Die eingesetzten Nucleophile reichen von CH-aciden Kohlenstoffverbindungen über Sauerstoffnucleophilen bis hin zu Amiden. Dies ermöglicht den Aufbau unterschiedlichster Substanzklassen. Die resultierende olefinische Funktionalität bietet zudem das Potenzial weiterer Transformationen. Die konkurrierende Isomerisierung der Dreifachbindung zum Dien limitiert jedoch mitunter die Wahl der einsetzbaren Substrate.

Die intramolekulare Variante der γ-Addition beschränkt sich bis jetzt auf sauerstofffunktionalisierte Derivate. Durch die richtige Wahl des Phosphans und des Additivs konnten Trost und Mitarbeiter diverse funktionalisierte O-Heterozyklen synthetisieren. Die Arbeiten von Fu und Mitarbeitern heben sich in Katalysatorstruktur und Reaktionsmedium deutlich von denen von Trost et al. ab. Nichtsdestotrotz konnten auch sie verschiedene Heterozyklen in guten bis sehr guten Ausbeuten mit hohen Enantiomerenüberschüssen synthetisieren.

3. Die Tishchenko-Reaktion

3.1 Entwicklung und industrielle Bedeutung

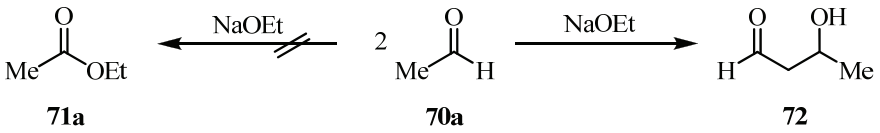
Für das Konzept der Atomökonomie finden sich noch weitere interessante Beispiele. So ist auch die lange bekannte Tishchenko-Reaktion eine Reaktion mit einer sehr hohen Atomökonomie. Diese Dimerisierung von Aldehyden **66** zu den korrespondierenden Estern **67** wurde erstmals 1887 von Claisen beschrieben (Schema 15).[19] Er beobachtete bei der Umsetzung von Benzaldehyd (**68a**) mit verschiedenen Natriumalkoxiden die Bildung von Benzoesäurebenzylester **69a**.



66 **67**

Schema 15. Allgemeine Tishchenko-Reaktion.

Aufgrund der starken Basizität von Natriumalkoxiden können nur nicht-enolisierbare Aldehyde eingesetzt werden. Die Deprotonierung des Aldehyds durch die anwesende Base bewirkt die Bildung eines Enolats gefolgt von einer Aldol-Reaktion.[20] Am Beispiel von Acetaldehyd (**70a**) soll dies kurz demonstriert werden (Schema 16). Dabei entsteht aus **70a** nicht der gewünschte Essigsäureethylester (**71a**) sondern 3-Hydroxybutanal (**72**).



71a **70a** **72**

Schema 16. Bildung des Aldolproduktes anstatt des Tishchenko-Esters bei der Umsetzung von CH-aciden Aldehyden in Gegenwart von Natriumalkoxiden.

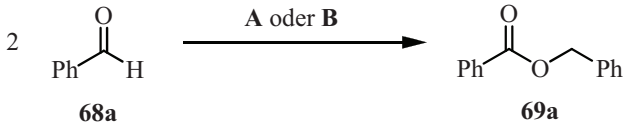
Fast zwanzig Jahre später demonstrierte Tishchenko die Verwendung von Magnesium- und Aluminiumalkoxiden bei der Dimerisierung von enolisierbaren Aldehyden und konnte so die konkurrierende Aldol-Reaktion unterbinden.[21] So werden Aluminiumalkoxide auch heute noch bei der großtechnischen Herstellung von Ethylacetat (**71a**) verwendet.[22] Das vielseitig einsetzbare Lösungsmittel findet sich unter anderem in Klebstoffen, Lacken und Verdünnern, wird aber auch in Nagellackentfernern als Ersatz für Aceton verwendet. Auch andere Tishchenko-Ester finden Verwendung in der Industrie. Der schon erwähnte Benzoesäurebenzylester (**69a**) kommt natürlicherweise in den ätherischen Ölen des Peru- und Tolubalsams vor und findet sich in verschiedenen Anwendungen wieder.[23] So wird dieser zum Beispiel als Konservierungsmittel und Desinfektionsmittel in der kosmetischen Industrie

und der Lebensmittelindustrie verwendet. Zusätzlich wird **69a** als Fixierungsmittel in der Duftstoffindustrie benutzt. Mitunter wird es auch als Lösungsmittel eingesetzt z. B. in der Festphasensynthese von Thioamiden aus Amiden.[24] Das Dimer von Cyclohexenaldehyd **70b** wird als Vorstufe in der Herstellung von Epoxidharzen, die überaus beständig gegenüber Umwelteinflüssen sind, genutzt.[25]

3.2 Hauptgruppen-Katalysatoren in der Tishchenko-Reaktion

3.2.1 Natriumbasierte Katalysatoren

Die ersten Katalysatoren in der Tishchenko-Reaktion waren die von Claisen verwendeten Natriumalkoxide. Diese wurden auch in den darauffolgenden Jahren eingesetzt und weiter untersucht. So berichteten Kamm und Kamm 1922 von der Verwendung von Natriumphenylmethanolat zur Dimerisierung von Benzaldehyd (**68a**).[26] Sie isolierten **69a** in 93% Ausbeute, indem sie 15 mol% von frisch hergestelltem Natriumphenylmethanolat als Katalysator einsetzten (Schema 17).



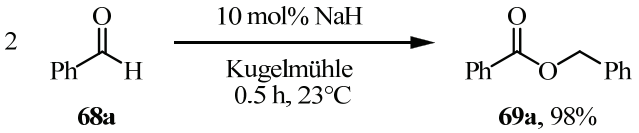
68a **69a**

A: 15 mol% $NaOCH_2Ph$, 3.5 h, 60°C, 93%
B: 5 mol% NaH, Benzol, 5 h, 80°C, 92%

Schema 17. Darstellung von **69a** unter Verwendung von Natriumphenylmethanolat bzw. NaH.

1946 verwendeten Swamer und Hauser Natriumhydrid (NaH) in der Tishchenko-Reaktion von Benzaldehyd (**68a**).[27] Sie setzen frisch destilliertes **68a** mit 5 mol% NaH in Benzol bei 80°C über 5 h um und isolierten **69a** in 92% Ausbeute (Schema 17). Die Vermutung liegt nahe, dass die katalytisch aktive Spezies das Natriumalkoholat ist, welches aus Natriumhydrid und **68a** gebildet wird. Das Hydrid übernimmt somit die Funktion des Präkatalysators. Lewis kommt in seiner Arbeit von 1965 zu dem selben Schluss.[28] Er setzte *p*-Nitrobenzaldehyd (**68b**) mit einem 4-fachen Überschuss an NaH um und erhielt nach Hydrolyse die *p*-Nitrobenzoesäure (**73**) in 82% Ausbeute und den *p*-Nitrobenzylalkohol (**74**) in 12% Ausbeute. Wird die Reaktionsmischung nicht hydrolysiert sondern nur filtriert, erhält man den korrespondierenden Tishchenko Ester **69b** in 8% Ausbeute. Nach Herabsetzen der Reaktionszeit von 48 h auf 1 h gelang es ihm schließlich **69b** in 69% Ausbeute zu synthetisieren.

Arbeiten von Mack et al. behandeln die Verwendung von katalytischen Mengen an NaH in der Tishchenko-Reaktion von aromatischen Aldehyden.[29] Sie setzten verschiedene aromatische und heteroaromatische Aldehyde in Gegenwart von 10 mol% Natriumhydrid in einer Kugelmühle um. Diese Methode erlaubte eine lösungsmittelfreie Reaktionsführung. Ihr bestes Ergebnis erzielten sie mit Benzaldehyd (**68a**). Den korrespondierenden Tishchenko-Ester **69a** isolierten sie in 98% Ausbeute (Schema 18). Alle anderen synthetisierten Ester wurden in geringeren Ausbeuten erhalten.



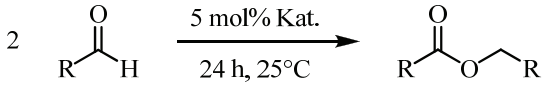
68a **69a**, 98%

Schema 18. Tishchenko-Reaktion von Benzaldehyd (**68a**) in Gegenwart von NaH in der Kugelmühle.

3.2.2 Aluminiumbasierte Katalysatoren

Durch den Einsatz von aluminiumbasierten Katalysatoren in industriellen Anwendungen, gibt es zu ihrer Verwendung in der Tishchenko-Reaktion weitaus mehr Veröffentlichungen. So untersuchten Child und Adkins schon 1925 den Einfluss von verschiedenen Aluminiumalkoxiden in unterschiedlichen Lösungsmitteln (Tabelle 3).[30] Die Aldehyde **68a**, **70a**, **70c**, **70d** und **75a** wurden zuerst in Tetrachlorkohlenstoff mit Aluminiumtrisethoxid bei 25°C über 24 h umgesetzt. Die korrespondierenden Ester wurden in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten (Einträge 1–3 und 5). Der Ester von Furfurylaldehyd (**75a**) wurde hingegen nur in 13% Ausbeute erhalten (Eintrag 4). Die Variationen der Lösungsmittel und der Katalysatoren wurden mit Acetaldehyd (**70a**) durchgeführt. Die in CCl_4 erzielte quantitative Ausbeute konnte in keinem anderen Lösungsmittel erreicht werden (Eintrag 5). So wurden in Heptan noch 91% an **71a** isoliert (Eintrag 6), wohingegen in $CHCl_3$, Ether oder Xylol deutlich unter 80% an Ester gewonnen wurden (Einträge 7–9). Die verschiedenen Katalysatoren wurden dann ebenfalls in Xylol getestet. Es wird deutlich, dass sowohl Aluminiumtris-*iso*-propoxid als auch Aluminiumtri-*n*-butoxid mit 97% bzw. 95% deutlich höher Ausbeuten einbrachten als $Al(OEt)_3$ (Einträge 10 und 11). Zusätzlich wurde noch die Reaktivität von Titantetraethoxid getestet. Hier wurde nur eine Ausbeute von 41% erzielt (Eintrag 12). Der reaktivste Katalysator ist demnach $Al(O\textit{i}Pr)_3$, dicht gefolgt von $Al(O\textit{n}Bu)_3$.

Tabelle 3. Einfluss von Katalysatoren und Lösungsmitteln in der Tishchenko-Reaktion.



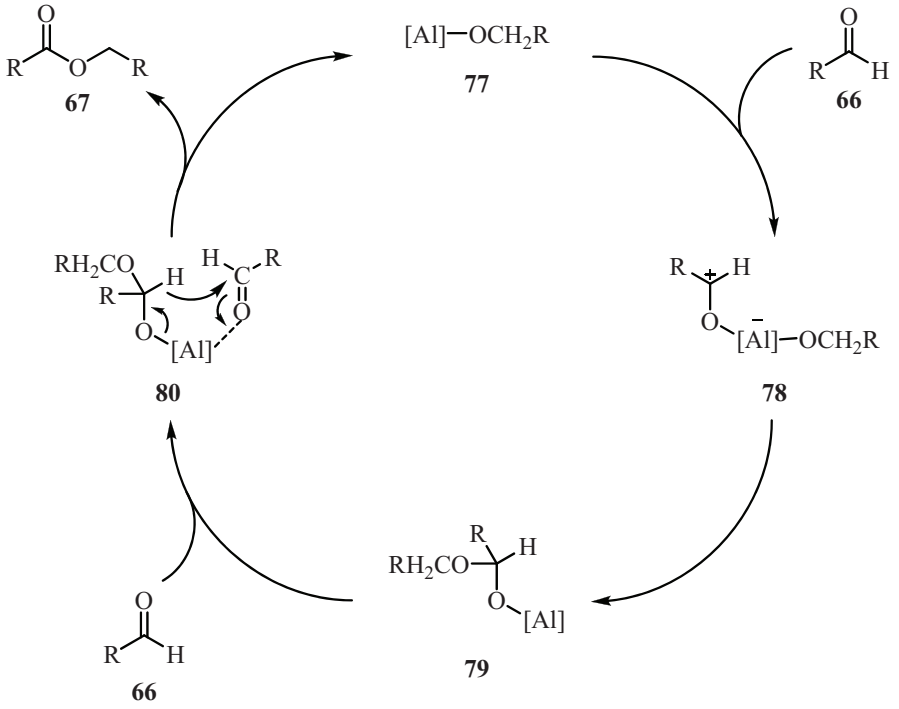
Eintrag	R		Katalysator	Lösungsmittel	Ausbeute / %
1	*Cyc*	**70c**	$Al(OEt)_3$	CCl_4	100
2	*n*Pr	**70d**	$Al(OEt)_3$	CCl_4	84
3	Ph	**68a**	$Al(OEt)_3$	CCl_4	72
4	Furfuryl	**75a**	$Al(OEt)_3$	CCl_4	13
5	Me	**70a**	$Al(OEt)_3$	CCl_4	100
6	Me	**70a**	$Al(OEt)_3$	Heptan	91
7	Me	**70a**	$Al(OEt)_3$	$CHCl_3$	72
8	Me	**70a**	$Al(OEt)_3$	Ether	67
9	Me	**70a**	$Al(OEt)_3$	Xylol	65
10	Me	**70a**	$Al(O\textit{i}Pr)_3$	Xylol	97
11	Me	**70a**	$Al(O\textit{n}Bu)_3$	Xylol	95
12	Me	**70a**	$Ti(OEt)_4$	Xylol	41

Die Aktivität von gemischten Magnesium-Aluminiumalkoxiden wurde in den 1940er Jahren untersucht, führte aber zu der Erkenntnis, dass reine Aluminiumalkoxide deutlich reaktiver sind.[31]

Ein interessanter Aspekt der Tishchenko-Reaktion ist die Umsetzung von zwei verschiedenen Aldehyden. Erste ausführliche Arbeiten zur gekreuzten Tishchenko-Reaktion präsentierten Lin und Day 1952.[32] Sie setzten verschiedene aromatische Aldehyde mit *n*-Butyraldehyd (**70d**) unter Zusatz von $Al(O\textit{i}Pr)_3$ um. Beim Einsatz von Benzaldehyd (**68a**) als aromatischen Aldehyd sind vier Tishchenko-Ester möglich, zwei symmetrische und zwei gekreuzte Ester. Es wurden keine konkreten Ausbeuten der einzelnen Ester angegeben. Nur von den gemischten Estern wurde sowohl bei einem Überschuss an *n*-Butyraldehyd (**70d**) als auch bei gleichen Anteilen der Aldehyde deutlich mehr Benzoesäurebutylester gebildet.

Der Mechanismus der Tishchenko-Reaktion wurde intensiv diskutiert. Sind Lin und Day noch davon ausgegangen, dass Aluminiumalkoxide nur als Lewis-saure Katalysatoren den Carbonylkohlenstoff aktivieren, beschrieben Ogata und Mitarbeiter den Alkoxidtransfer von den Katalysatoren auf die Aldehyde zu Beginn der Reaktion.[33] Schon Tishchenko hatte beobachtet, dass beim Umsatz von Formaldehyd (**70e**) mit Aluminiumtrisethoxid sowohl

Methyl- als Ethylformiat gebildet werden. Ogata und Mitarbeiter fanden am Anfang der Reaktion von Acetaldehyd (**70a**) in Gegenwart von $Al(O\textit{i}Pr)_3$ die vermehrte Bildung von Essigsäureisopropylester, welche im Verlauf der Reaktion zugunsten der Bildung von Ethylacetat (**71a**) abnimmt. Sie formulierten resultierend aus ihren Beobachtungen den in Schema 19 abgebildeten Reaktionsmechanismus. Im ersten Schritt koordiniert Aldehyd **66** an den Katalysator **77** und Aluminat **78** wird gebildet. Darauf folgt ein Alkoxidtransfer vom Katalysator auf den koordinierten Aldehyd unter Bildung von Intermediat **79**. Durch Koordination eines weiteren Aldehyds und einem Hydridtransfer auf diesen, wird über den sechsgliedrigen Übergangszustand **80** der Ester **67** gebildet und der Katalysator **77** regeneriert.

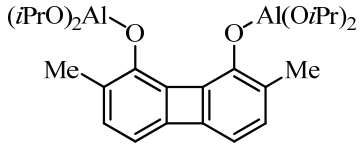


Schema 19. Postulierter Mechanismus von Ogata und Mitarbeitern für die Tishchenko Rreaktion.

Neuere Arbeiten zu aluminiumbasierten Katalysatoren sind erst Ende der 1990er Jahre veröffentlicht worden. Der hocheffiziente bidentate Aluminiumkatalysator **81** wurde von Maruoka und Mitarbeitern vorgestellt (Abbildung 4).[34] Sie setzten verschiedene aliphatische Aldehyde in Gegenwart von 1 mol% **81** bei Raumtemperatur um und verzeichneten innerhalb von 15 min quantitative Umsätze. Die Reduzierung der Katalysatormenge auf 0.2 mol% verringerte die isolierten Ausbeuten nur geringfügig. Die Umsetzung von aromatischen Aldehyden gelang ebenfalls, obwohl die Reaktionszeit mit 5 h deutlich verlängert werden musste. Die Effizienz des Katalysators gerade in Bezug auf die Umsetzung von aliphatischen Aldehyden führten Maruoka und Mitarbeiter auf die doppelte Aktivierung der

Carbonylgruppe des Aldehyds durch die beiden Aluminiumatome zurück. Ein wesentlicher Nachteil dieses Katalysators ist die aufwendige Herstellung. **81** wird in situ unter Inertbedingungen aus Trimethylaluminium, *Iso*propanol und dem entsprechenden 2,7-Dimethyl-1,8-biphenylendiol erzeugt.

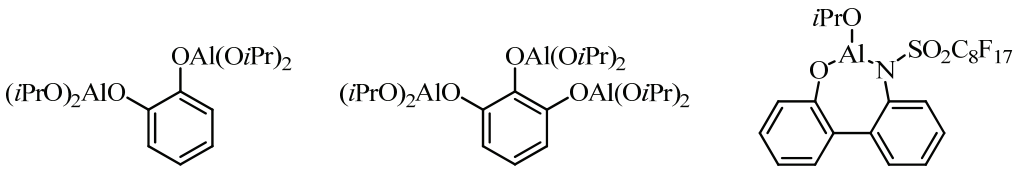
Abbildung 4. Struktur des bidentaten Aluminiumkatalysators **81**.



81

Strukturell ähnliche Aluminiumkatalysatoren verwendeten Simpura und Nevalainen zwei Jahre später (Abbildung 5).[35] Analog zu **81** wurden die Katalysatoren **82** und **83** in situ aus 1,2-Dihydroxy- und 1,2,3-Trihydroxybenzol generiert. Auch sie erzielten mit 1 mol% **82** innerhalb von zwei Stunden hohe Ausbeuten an verschiedenen aliphatischen Estern. Für die Darstellung von Benzoesäurebenzylester (**69a**) wurde eine Reaktionszeit von 23 h benötigt und die Ausbeute war mit 58% nur moderat. Der 2003 von Maruoka und Mitarbeitern vorgestellte Katalysator **84** zeigte ähnlich gute Ausbeuten an aliphatischen Estern, aber auch die geringere Reaktivität gegenüber aromatischen Aldehyden.[36] Die quantitative Umsetzung von **70a** zu Essigsäureethylester (**71a**) wurde besonders hervorgehoben, um die Anwendbarkeit des Katalysators zu betonen.

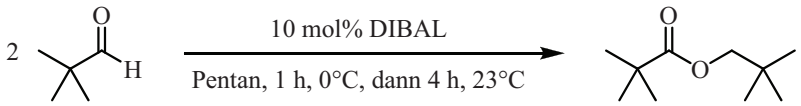
Abbildung 5. Modifizierte Aluminiumalkoxid-Katalysatoren **82–84**.



82 **83** **84**

Ein weiterer aluminiumbasierter Katalysator ist Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL). Im Gegensatz zu den Alkalimetallhydriden zeigt dieses Hydrid nur Aktivität bezüglich der Tishchenko-Reaktion von aliphatischen Aldehyden. 2004 setzten Hon und Mitarbeiter DIBAL in der Dimerisierung von aliphatischen Aldehyden ein.[37] So isolierten sie z.B. unter Verwendung von 10 mol% DIBAL das *tert*-Butylderivat **71f** in 95% Ausbeute (Schema 20). Insgesamt setzten sie noch 21 weitere C-H-acide Aldehyde um, jedoch lagen die erzielten

Ausbeuten größtenteils deutlich unter 70%. Hon und Mitarbeiter betonten, dass der Einsatz von DIBAL zur Bildung von aromatischen und α, β-ungesättigten Estern nicht möglich ist.



70f **71f**, 95%

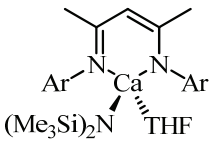
Schema 20. Dimerisierung von *tert*-Butylaldehyd (**70f**) unter Verwendung von 10 mol% DIBAL.

3.3 Weitere Hauptgruppenkatalysatoren

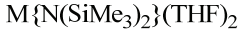
Neben Natrium- und Aluminium-basierter Katalysatoren sind noch weitere auf Hauptgruppenelementen basierende Katalysatoren bekannt. Hatte erstmals Tishchenko über die Verwendung von Magnesiumalkoxiden berichtet,[21] so untersuchten Nord und Mitarbeiter sowohl gemischte Magnesium-Aluminiumalkoxide als auch Magnesium- und Calciumalkoxide als Katalysatoren in der Dimerisierung von Aldehyden.[31] Jedoch waren die Aluminiumalkoxide im Vergleich erheblich effektiver.

Deutlich aktueller sind Arbeiten von Hill und Mitarbeitern, die sich mit dem Einsatz von Erdalkalimetallamiden in der Tishchenko-Reaktion beschäftigen.[38] Die Calciumamide **85** und **86** (Abbildung 6) zeigten gute Aktivitäten in der Umsetzung von Benzaldehyd (**68a**). Der β-Diketiminatoligand von **85** hatte keinen entscheidenden Einfluss auf den Reaktionsverlauf, daher wurde der Fokus auf die einfacher zu synthetisierenden homoleptischen Amide **86**–**88** gerichtet. Die isolierten Ausbeuten an Benzoesäurebenzylester (**69a**) lagen zwischen 78% und 97%, wobei die Aktivität in der Tishchenko-Reaktion mit steigendem Ionenradius abnimmt.

Abbildung 6. Erdalkalimetallamide **86–88** als Katalysatoren für die Tishchenko-Reaktion.



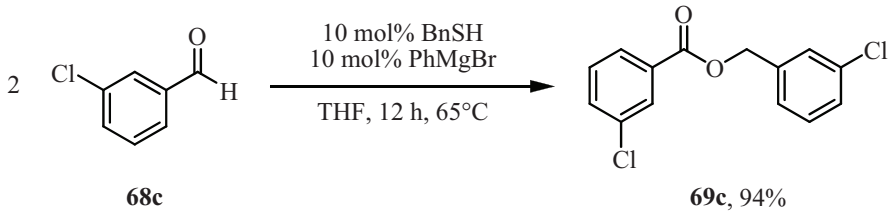
85, Ar = 2,6-Di-*iso*-propylphenyl



86, M = Ca
87, M = Sr
88, M = Ba

Connon et al. berichteten 2010 von in situ erzeugten Brommagnesiumthiolaten, die sie erfolgreich sowohl in der einfachen als auch in der gekreuzten Tishchenko-Reaktion einsetzten.[39] Unter Verwendung von je 10–20 mol% Benzylmercaptan und Phenylmagnesiumbromid konnten sie 8 verschiedene Aldehyde zu den entsprechenden Estern in Ausbeuten über 56% umsetzen. Allerdings waren die Reaktionszeiten mit bis zu 96 h sehr

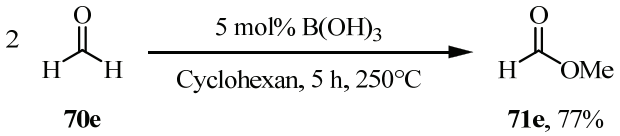
lang und die eingesetzten Katalysatormengen mit 10–20 mol% sehr hoch. Ihr bestes Ergebnis von 94% Ausbeute erzielten sie beim Einsatz von *m*-Chlorbenzaldehyd **68c** (Schema 21).



68c **69c**, 94%

Schema 21. Tishchenko-Reaktion von Aldehyd **68c** mit in situ erzeugten Brommagnesiumthiolaten.

Ein ungewöhnlicher Katalysator unter den bisher beschriebenen Hauptgruppenkatalysatoren ist Borsäure, welche Stapp 1973 als Promotor verwendete.[40] Die drastischen Bedingungen von 250°C und die mit steigender Substitution der Aldehyde sinkenden Umsätze zeichnen $B(OH)_3$ nicht als effizienten Katalysator aus. Das beste Ergebnis erzielte Stapp in der Umsetzung von Formaldehyd (**70e**) in Gegenwart von 5 mol% $B(OH)_3$ in einem Autoklaven bei 250°C für 5 h (Schema 22). Der Umsatz an **70e** war vollständig und er isolierte 77% an Ameisensäuremethylester (**71e**).



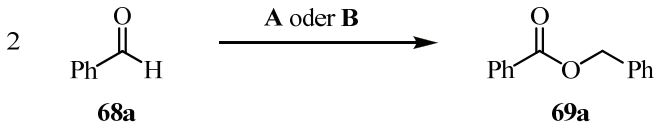
70e **71e**, 77%

Schema 22. Dimerisierungvon Formaldehyd (**70e**) vermittelt durch $B(OH)_3$.

3.4 Übergangsmetallkatalysatoren in der Tishchenko-Reaktion

Eine Vielzahl der Katalysatoren für die Tishchenko-Reaktion beruht auf Übergangsmetallen. Die ersten Arbeiten diesbezüglich stammen von Yamashita und Mitarbeitern.[41] Sie brachten verschiedene aromatische Aldehyde mit katalytischen Mengen Dinatriumtetracarbonylferrat erfolgreich zur Reaktion und erhielten die entsprechenden Ester. Der einfachste aromatische Ester **69a** wurde beim Einsatz von 3 mol% $Na_2[Fe(CO)_4]$ in 95% Ausbeute erhalten (Schema 23). Im Vergleich unterschiedlich parasubstituierter aromatischer Aldehyde nahm die Reaktivität von elektronenziehenden zu elektronenschiebenden Substituenten ab. Auch das Kaliumsalz $K_2[Fe(CO)_4]$ wurde von Yamashita und Mitarbeitern eingesetzt, jedoch war hier nur unter Zusatz von Kronenether (18-Krone-6) ein Umsatz von Benzaldehyd zu verzeichnen.[42] Die Ausbeute war mit 71% niedriger als die mit $Na_2[Fe(CO)_4]$ erzielte, obwohl deutlich mehr Katalysator bei höheren Temperaturen verwendet wurde. Aufgrund

ihrer Basizität war mit diesen Katalysatoren die Umsetzung von aliphatischen Aldehyden nicht möglich.



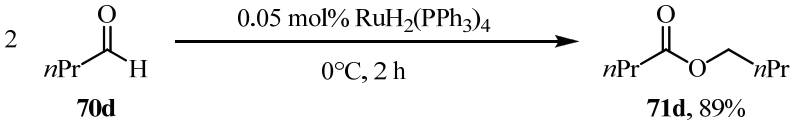
68a **69a**

A: 3 mol% $Na_2[Fe(CO)_4]$, THF, 25°C, 40 h, 95%

B: 20 mol% $K_2[Fe(CO)_4]$, 40 mol% 18-Krone-6, THF, 60°C, 6 h, 71%

Schema 23. Tishchenko-Reaktion vermittelt durch $Na_2[Fe(CO)_4]$ bzw. $K_2[Fe(CO)_4]$.

Der von Yamamoto und Mitabeitern verwendete Rutheniumhydridokomplex $RuH_2(PPh_3)_4$ hingegen zeigte bei der Umsetzung von aliphatischen Aldehyden eine sehr hohe Aktivität.[43] So wurde zum Beispiel Butanal (**70d**) in Gegenwart von nur 0.05 mol% $RuH_2(PPh_3)_4$ innerhalb von 2 h bei 0°C vollständig dimerisiert. Die Ausbeute an **71d** war mit 89% sehr gut (Schema 24). Insgesamt präsentierten sie die Umsetzung von sechs verschiedenen Aldehyden. Spuren von Wasser oder Säure im Reaktionsgemisch inhibieren die Reaktion jedoch vollständig, was auf die Zersetzung des Rutheniumkomplexes zurückzuführen ist und sowohl wasserfreies Arbeiten als auch eine vorangehende Reinigung der eingesetzten Aldehyde voraussetzt. Wie bereits von Lin und Day berichtet, lassen sich auch hier deutliche Reaktivitätsunterschiede feststellen. Bei gekreuzten Tishchenko-Reaktionen zwischen verschiedenen aliphatischen und aromatischen Aldehyden nimmt die Reaktivität in der Reihenfolge Et > Me > *n*Pr > *i*Pr >> Ph der Reste R ab.

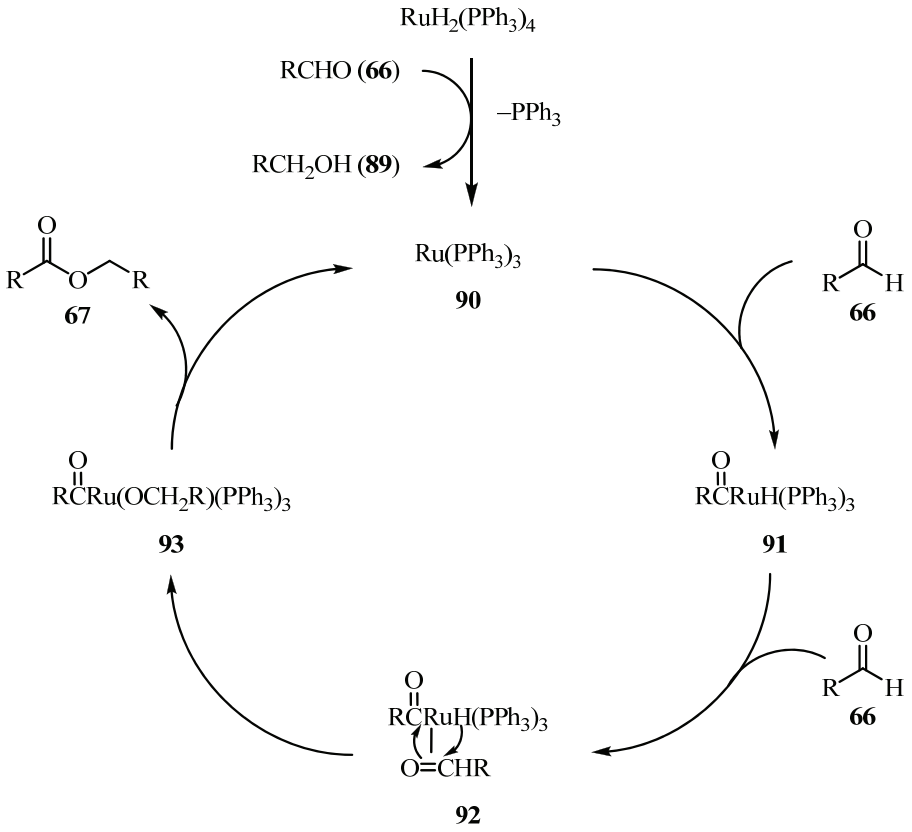


70d **71d**, 89%

Schema 24. $RuH_2(PPh_3)_4$ als Katalysator in der Tishchenko-Reaktion.

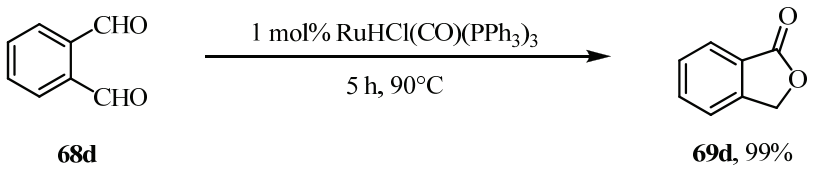
Sie postulierten trotz rudimentärer mechanistischer Untersuchungen einen Reaktionsmechanismus für die rutheniumkatalysierte Tishchenko-Reaktion (Schema 25). Da sie in proportionaler Abhängigkeit von der eingesetzten Katalysatormenge die vermehrte Bildung von Alkohol **89** beobachteten, schlussfolgerten sie, dass die katalytisch aktive Spezies **90** unter gleichzeitiger Abspaltung eines Phosphanliganden und Reduktion eines Aldehyds generiert wird. Die niedervalente Rutheniumverbindung **90** kann anschließend **66** koordinieren und durch oxidative Addition wird der Acylhydridorutheniumkomplex **91**

gebildet, welcher den nächsten Aldehyd **66** koordinieren kann. Durch Hydridübertragung vom Ruthenium auf den Aldehyd wird der Acyl-Alkoxo-Komplex **93** generiert. Im letzten Schritt wird durch reduktive Eliminierung der Ester **67** freigesetzt und der Katalysator **90** regeneriert.



Schema 25. Postulierter Mechanismus für den Einsatz von $RuH_2(PPh_3)_4$ von Yamamoto und Mitarbeitern.

Auch Ryu und Mitarbeiter verwendeten Rutheniumhydridokomplexe in der Tishchenko-Reaktion.[44] Da der Fokus ihrer Arbeiten auf der Generierung von Lactonen lag, wurden ausschließlich Dialdehyde umgesetzt. $RuHCl(CO)(PPh_3)_3$ zeigte die höchste Aktivität in der Lactonisierung und sowohl aromatische als auch aliphatische Dialdehyde wurden erfolgreich umgesetzt.

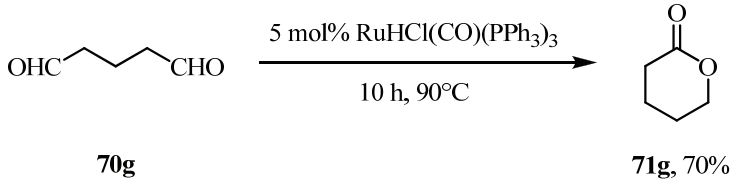


68d **69d**, 99%

Schema 26. Rutheniumhydrid katalysierte Lactonisierung von Phthalaldehyd (**68d**).

So wurde *Iso*benzofuranon (**69d**) in 99% Ausbeute aus dem entsprechenden Phthalaldehyd (**68d**) synthetisiert (Schema 26). Zusätzlich wurden noch drei weitere aromatische Dialdehyde umgesetzt und die Lactone in ähnlich guten Ausbeuten erhalten. Für die aliphatischen

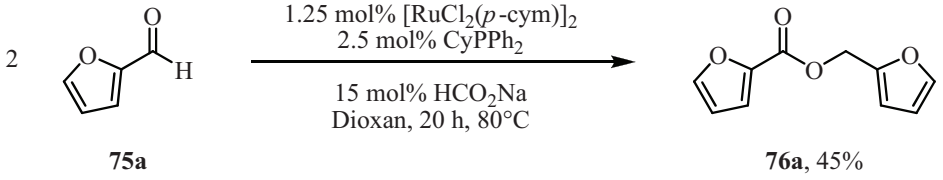
Dialdehyde konnten sie drei Beispiele anführen. Die Ausbeuten waren mit unter 70% deutlich geringer als bei den aromatischen Lactonen. Die Darstellung von δ-Valerolacton (**71g**) gelang in 70% Ausbeute mit 5 mol% $RuHCl(CO)(PPh_3)_3$ (Schema 27).



70g **71g**, 70%

Schema 27. Lactonisierung von Dialdehyd **70g** in Gegenwart von $RuHCl(CO)(PPh_3)_3$.

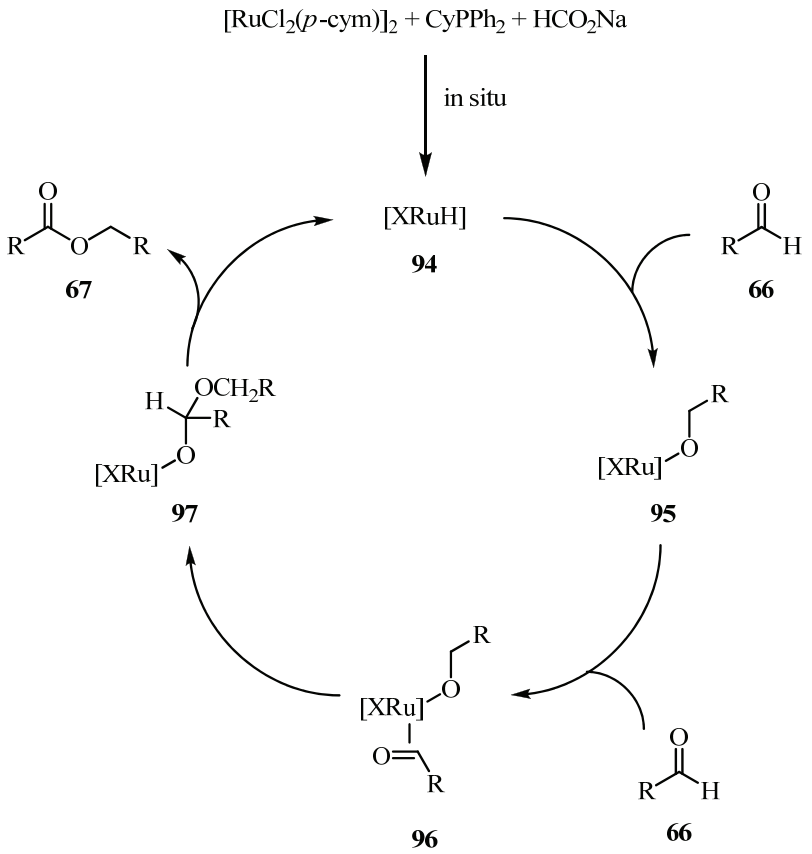
Aktuelle Arbeiten von Simon und Darses zu in situ generierten Rutheniumkatalysatoren in der Dimerisierung von Aldehyden.[45] Sie setzten neben elektronenarmen und elektronenreichen aromatischen Aldehyden auch Cyclohexanaldehyd (**70c**) und Furfurylaldehyd (**75a**) um und isolierten die korrespondierenden Ester in Ausbeuten von 45% bis 92% (Schema 28). Auch sie erzielten mit Benzaldehyd (**68a**) den höchsten Umsatz und isolierten den Benzoesäurebenzylester (**69a**) in 92% Ausbeute.



75a **76a**, 45%

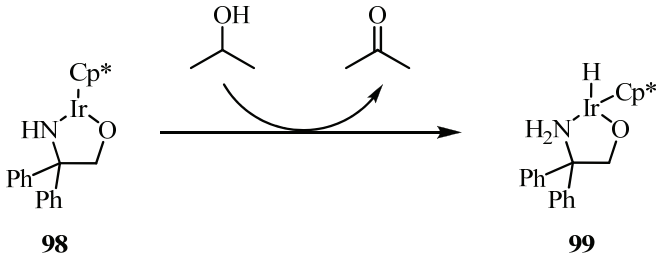
Schema 28. Tishchenko-Reaktion von Furfurylaldehyd **75a** mit in situ erzeugtem Rutheniumkatalysator.

Als aktiver Katalysator wurde eine in situ aus $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, $CyPPh_2$ und Natriumformiat erzeugte Rutheniumdihydrido-Spezies **94** (X = H) postuliert, die mit dem zur Verfügung stehenden Aldehyd entweder eine Di(alkoxo)ruthenium-Spezies (**95**, X = OR) oder eine Hydrido(alkoxo)ruthenium-Spezies (**95**, X = H) bildet (Schema 29). Diese können von einem weiteren Aldehyd **66** komplexiert werden, welcher anschließend in die Ru-O-Bindung insertieren kann. Nach einer β-Hydrideliminierung wird der Tishchenko-Ester (**67**) freigesetzt und die Spezies **94** (X = OR oder H) zurückgebildet. Der postulierte Mechanismus steht den Annahmen von Ogota näher als denen von Yamamoto.



Schema 29. Tishchenko-Reaktion mit in situ erzeugtem Rutheniumhydrido-Komplex **94** (X = H).

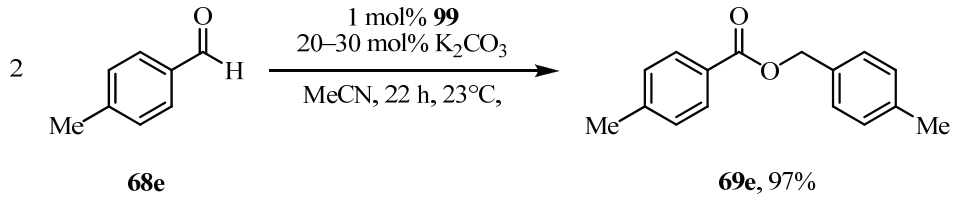
Mit verschiedenen Osmiumhydrido-Komplexen in der Tishchenko-Reaktion beschäftigten sich Esteruelas und Mitarbeiter.[46] Das Interesse lag dabei mehr auf der generellen Anwendbarkeit der Katalysatoren als auf einem breiten Substratspektrum, daher soll darauf an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden. Suzuki und Mitarbeiter berichteten 2005 über einen bifunktionalen Iridiumkatalysator.[47] Sie postulierten die Oxidation von Isopropanol zu Aceton durch den Iridiumkomplex **98** unter gleichzeitiger Bildung der aktiven Spezies **99** (Schema 30).



Schema 30. Bildung der katalytisch aktiven Iridiumspezies **99** durch Oxidation von Isopropanol.

Diese kann einen Aldehyd zum Alkohol unter Rückgewinnung von **98** reduzieren. Der Alkohol kann wiederum mit einem weiteren Aldehyd zum Hemiacetal reagieren. Durch

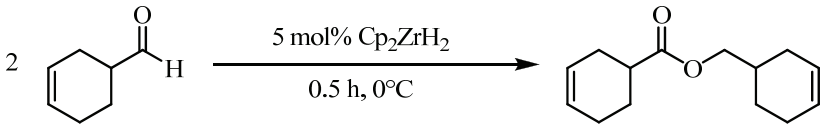
erneute Oxidation kann der Ester und die aktive Iridiumspezies **99** gebildet werden. Diese mechanistischen Vorstellungen sind allerdings noch nicht durch weitergehende Untersuchungen untermauert worden. Mit dem Katalysator wurden unterschiedliche, hauptsächlich aromatische Aldehyde zu den entsprechenden Estern umgesetzt. Die Ausbeuten waren mit 34–97% moderat bis sehr gut. Das beste Ergebnis erzielten sie mit *p*-Methylbenzaldehyd (**68e**) (Schema 31). Wie bei den meisten Übergangsmetallkatalysatoren in der Tishchenko-Reaktion stellt sich hier auch das Problem der hohen Empfindlichkeit gegenüber Feuchtigkeit und Luftsauerstoff.



68e **69e**, 97%

Schema 31. Iridiumkomplex **99** als Katalysator in der Tishchenko-Reaktion.

Als weitere Katalysatoren aus der Reihe der Hydridokomplexe sind noch Zirconocen- und Hafnocen-Komplexe bekannt. Ishii und Mitarbeiter setzte Cp_2ZrH_2 und Cp_2HfH_2 erfolgreich als Katalysatoren in der Dimerisierung von aliphatischen Aldehyden ein.[48] Mit Cp_2ZrH_2 wurde Cyclohexenaldehyd (**70b**) effizient innerhalb von 30 min bei 0°C zum Ester **71b** in 90% Ausbeute umgesetzt (Schema 32). Beim Einsatz von Cp_2HfH_2 wurde eine ähnlich gute Ausbeute von 87% erzielt. Insgesamt setzten sie noch fünf weitere aliphatische Aldehyde um, wobei die Ausbeuten etwas geringer waren. Der Einsatz von aromatischen Aldehyden war nicht erfolgreich.



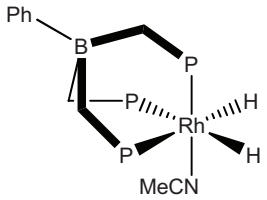
70b **71b**, 90%

Schema 32. Cp_2ZrH_2 katalysierte Dimerisierung von **70b**.

Sehr viel aktueller sind Arbeiten zu Nickel- und Rhodiumkatalysatoren.[49] Ciriano und Mitarbeiter beschrieben Anfang 2011 die Verwendung eines hocheffizienten Rhodium(III)-Katalysators (**100**) (Abbildung 7).[49c] Sie konnten mit diesem sowohl aromatische als auch aliphatische Aldehyde innerhalb weniger Minuten zu den entsprechenden Estern in guten bis sehr Ausbeuten umsetzen. Die Dimerisierung des heteroaromatischen Furfurylaldehyds (**75a**)

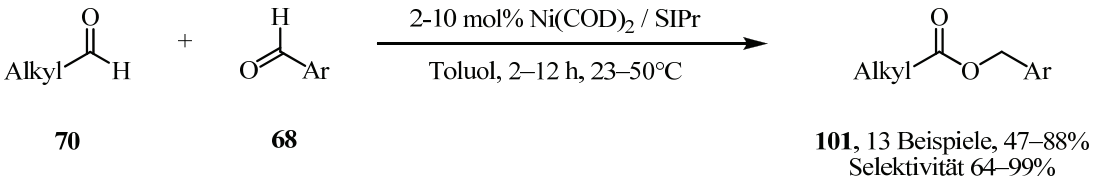
gelang ihnen ebenfalls in einer sehr guten Ausbeute von 91%. Der postulierte Mechanismus entspricht im Wesentlichen dem Ito-Yamamoto-Modell.

Abbildung 7. Rhodium(III)-Katalysator **100** für die Dimerisierung aromatischer und aliphatischer Aldehyde.



100

Ebenfalls Anfang 2011 veröffentlichten Ogoshi und Mitarbeiter ihre Studien zur NHC-Nickelkomplex-katalysierten gekreuzten Tishchenko-Reaktion.[49a, 49b] Sie setzten dabei aliphatische mit aromatischen Aldehyden in Gegenwart katalytischer Mengen an Nickelbis(cyclooctadien) und N-heterozyklischem Carben (SIPr) in Toluol um (Schema 33). Die Selektivität der Reaktion war mit größtenteils über 90% beeindruckend und die isolierten Ausbeuten mitunter sehr gut. Mechanistische Untersuchungen legen nahe, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt die Koordination des aliphatischen Aldehyds an das Nickel ist. Obwohl der Nickelkomplex sehr gute Selektivitäten zeigte, wurden bisher keine gekreuzten Kupplungen zwischen verschiedenen aromatischen bzw. aliphatischen Aldehyden und keine Homokupplungen berichtet.



70 **68**

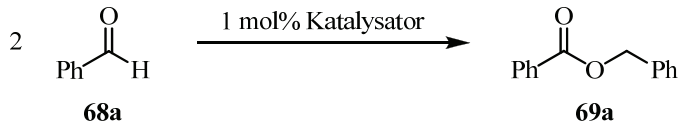
101, 13 Beispiele, 47–88%
Selektivität 64–99%

Schema 33. Gekreuzte Tishchenko-Reaktion mit in situ generiertem Nickelcarbenkomplex.

3.5 Lanthanoid- und Actinoid-Katalysatoren in der Tishchenko-Reaktion

Neben Hauptgruppen- und Übergangsmetallbasierten Tishchenko-Katalysatoren wurden auch Actinoid- und Lanthanoidbasierte Katalysatoren intensiv untersucht (Tabelle 4). Um die Katalysatoren miteinander vergleichbar zu machen, wurde die Aktivität der einzelnen Katalysatoren bezüglich der Modellreaktion Benzaldehyd (**68a**) zu Benzoesäurebenzylester (**69a**) herangezogen.

Tabelle 4. Übersicht der eingesetzten Lanthanoid- und Actinoid-Katalysatoren in der Dimerisierung von Benzaldehyd (**68a**) zu Benzoesäurebenzylester (**69a**).



68a **69a**

Eintrag	Katalysator	*t* / h	*T* / °C	Ausbeute / %
1	$Cp_2^*NdCH(SiMe_3)_2$ (**102**)	72	23	88
2	$Cp_2^*LaCH(SiMe_3)_2$ (**103**)	72	23	94
3	$La(OiPr)_3$ (**104**)	72	23	-
4	$[La_2(tBu_2pz)_6]$ (**105**)[a]	-	21	quant.
5	$[La(o\text{-}TolForm)_3(THF)_2]$ (**106**)	0.5	21	99
6	$[La(XylForm)_3(THF)]$ (**107**)	0.75	21	93
7	$[La(EtForm)_3]$ (**108**)	1	21	99
8	$La[N(SiMe_3)_2]_3$ (**109**)	24	21	98
9	$Y[N(SiMe_3)_2]_3$ (**110**)	24	21	70
10	$Sm[N(SiMe_3)_2]_3$ (**111**)	24	21	98
11	$Sm(O\text{-}2,6\text{-}(tBu)_2\text{-}C_6H_3)_3$ (**112**)	24	21	70
12	SmI_2 (**113**)	24	21	-
13	$Cp_2^*ThMe_2$ (**114**)	48	25	65
14	$Th(NEtMe)_4$ (**115**)	48	25	85
15	$Me_2SiCp''_2ThBu_2$ (**116**)	24	25	96

[a] 5 mol% Katalysator.

Onozawa und Mitarbeiter berichteten zuerst 1996 von Lanthanoidkomplexen in der Tishchenko-Reaktion.[50] Sie isolierten Benzoesäurebenzylester (**69a**) in 88% nach 72 h beim Einsatz von 1 mol% des Neodymkomplexes **102** (Eintrag 1). Unter denselben Bedingungen wurde mit dem entsprechenden Lanthankomplex **103** der Ester **69a** in 94% Ausbeute erhalten (Eintrag 2). Der zu Aluminiumtris-*iso*-propoxid analoge Lanthankatalysator **104** zeigte hingegen keine Aktivität (Eintrag 3). Der dimere Lanthankomplex **105** mit Pyrazolliganden wiederum dimerisierte Benzaldehyd (**68a**), allerdings mussten 5 mol% an Katalysator eingesetzt werden (Eintrag 4). Die monomeren Komplexe **106**–**108** zeigten deutlich höhere Aktivitäten und der Ester **69a** wurde nach kurzer Zeit in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten (Einträge 5–7).[51] Die homoleptischen Amidkomplexe **109**–**111**, die von Roesky und Mitarbeitern 2001 vorgestellt wurden und auf denen die Erdalkalimetallamide **86**–**88** von Hill und Mitarbeitern basieren, zeigten durchweg gute Aktivitäten in der Dimerisierung von

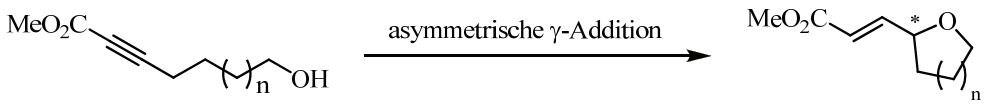
Benzaldehyd (**68a**) (Einträge 8–10).[52, 38] Der Samariumalkoxidkomplex **112** wies ebenfalls eine gute Reaktivität bezüglich der Dimerisierung von Benzaldehyd (**68a**) auf (Eintrag 11). Einfaches Samariumiodid (**113**) hingegen zeigte keine Aktivität (Eintrag 12).[53] Der Einsatz der Thoriumkomplexe **114**–**116** wurde 2011 von Morris und Mitarbeitern beschrieben.[54] Sowohl **114** als auch **115** bewirkten nur einen moderaten Umsatz von **68a** (Einträge 13 und 14), wohingegen der ansa-Metallocen-Komplex **116** zu einer Ausbeute von 96% an Benzoesäurebenzylester (**69a**) innerhalb von 24 h führte (Eintrag 15). Auch verschiedene substituierte aromatische Aldehyde wurden mit diesen Katalysatoren umgesetzt und die entsprechenden Ester wurden in moderaten bis sehr guten Ausbeuten erhalten. Es gelang Morris und Mitarbeitern jedoch nicht aliphatische Aldehyde umzusetzen. Obwohl unter den Lanthanoid- und den Actinoidkomplexen durchaus hocheffiziente Katalysatoren für die Tishchenko-Reaktion zu identifizieren sind, ist die Darstellung und Handhabung dieser aufgrund ihrer Empfindlichkeit gegenüber Sauerstoff und Feuchtigkeit schwierig.

3.6 Fazit zur Tishchenko-Reaktion

Die Tishchenko-Reaktion bietet einen besonders atomökonomischen Zugang zu Estern ausgehend von den korrespondierenden Aldehyden. Die ursprünglich verwendeten Katalysatoren wie Natrium- und Aluminiumalkoxide werden auch heute noch in der Industrie genutzt. Nichtsdestotrotz sind unterschiedlichste Katalysatorsysteme für die Dimerisierung von Aldehyden bekannt, darunter jedoch viele, die entweder schwierig zu synthetisieren oder sehr empfindlich gegenüber Feuchtigkeit und Sauerstoff sind. Neben der Optimierung der Reaktionsbedingungen ist die generelle Anwendbarkeit der Katalysatoren auf verschiedenste Aldehyde oft Gegenstand der Untersuchungen. Viele katalytisch aktive Systeme sind in ihrer Substratbreite auf aromatische Aldehyde beschränkt. Ein zusätzliches Problem stellen heteroaromatische Aldehyde in der Tishchenko-Reaktion dar, da diese die Katalysatoren mitunter deaktivieren. Die bisherigen Versuche zur Synthese von unsymmetrischen Estern durch die gekreuzte Tishchenko-Reaktion verliefen wenig erfolgreich. Hier gelang die Durchführung einer effizienten Reaktion bisher nur mit NHC-Nickelkomplexen.

4. Zielsetzung

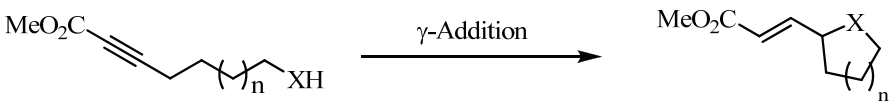
Die Darstellungsmethoden von Heterozyklen in der organischen Synthesechemie sind vielfältig und durch die immense Bedeutung dieser Verbindungsklasse für die Naturstoff- und Wirkstoffsynthese wird eine stetige Verbesserung dieser Methoden oder die Entwicklung neuer Syntheserouten angestrebt. So zeichnet sich z. B. die überaus wichtige Substanzklasse der Alkaloide insbesondere durch N-heterozyklische Strukturelemente aus. Die von Trost und Mitarbeitern entwickelte atomökonomische intramolekulare γ-Addition an aktivierte Alkine stellt eine attraktive Methode zur Darstellung von Heterozyklen dar. Bisher gelang aber nur die Synthese von O-Heterozyklen. Ein Ziel der Arbeit war die Entwicklung einer asymmetrischen Variante dieser intramolekularen Addition. Nach der Synthese der hydroxyfunktionalisierten Alkine **52a**–**c** und der Bereitstellung der entsprechenden racemischen Cyclisierungsprodukte **54a**–**c** für die Racemattrennung sollte durch die Verwendung von chiralen Phosphanen ein Zugang zu enantiomerenreinen Heterozyklen geschaffen werden (Schema 34). Da viele chirale Phosphane kommerziell erhältlich sind aufgrund der intensiven Forschung auf dem Gebiet der Phosphanliganden und deren breiten Einsatz in der metallorganischen Chemie, steht dazu grundsätzlich ein großer Pool an Katalysatoren zur Verfügung.[55]



52a–**c**, n = 1–3 **54a**–**c**, n = 1–3

Schema 34. Asymmetrische Variante der intramolekularen γ-Addition.

Darüber hinaus war die Übertragung der intramolekularen γ-Addition an aktivierte Alkine auf stickstoff- und schwefelanaloge Verbindungen vom Typ **119** und **120** geplant (Schema 35). Nach der Synthese der Substrate **117** und **118** sollten die Reaktionsbedingungen für die intramolekulare Cyclisierung herausgearbeitet und optimiert werden. Ein weiteres Ziel war es, auch für diese Substrate eine asymmetrische Variante der γ-Addition zu entwickeln.

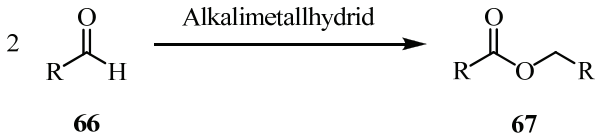


117a–**c**, X = N-Ts, n = 1–3
118a–**c**, X = S, n = 1–3

119a–**c**, X = N-Ts, n = 1–3
120a–**c**, X = S, n = 1–3

Schema 35. Übertragung der intramolekularen γ-Addition auf Stickstoff- und Schwefelanaloga.

Im zweiten Teil der Arbeit sollten Untersuchungen zur Metallhydrid-vermittelten Tishchenko-Reaktion durchgeführt werden. Basierend auf Arbeiten zur katalytischen Wittig-Reaktion wurde das Potenzial von Natriumhydrid erkannt, Aldehyde zu dimerisieren. Die lange bekannte Tishchenko-Reaktion ist eine atomökonomische Reaktion und die dargestellten Ester finden vielfältige Anwendungen. Sie werden sowohl in der Duftstoff- und Nahrungsmittelindustrie verwendet, aber auch als Lösungsmittel eingesetzt.



66 **67**

Schema 36. Tishchenko-Reaktion mit Alkalimetallhydriden.

Da nur wenige Arbeiten zur Metallhydrid-vermittelten Dimerisierung von Aldehyden bekannt sind, war die Durchführung einer grundlegenden Studie zur Verwendung von Alkalimetallhydriden in der Tishchenko-Reaktion angedacht (Schema 36). Neben der Erarbeitung und Optimierung der Reaktionsbedingungen sollte ebenfalls der Einsatz verschiedenster Aldehyde getestet werden. Um den Mechanismus der Reaktion weitergehend zu untersuchen, waren sowohl Isotopenmarkierungsexperimente als auch in situ NMR- und IR-Studien geplant. Zusätzlich sollten Experimente zum Abfangen von postulierten Zwischenstufen durchgeführt werden.

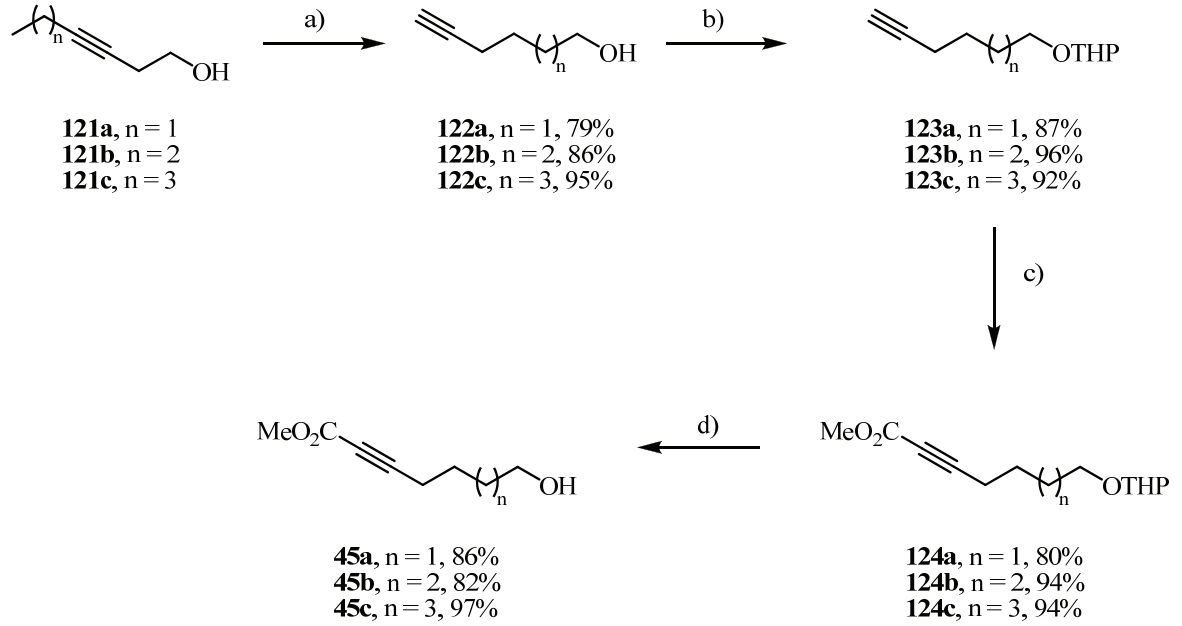
II. Durchführung und Diskussion

5. Intramolekulare γ-Addition an aktivierte Alkine

Viele Naturstoffe bestehen aus komplexen Strukturen, in denen sich heterozyklische Grundstrukturen wiederfinden. Eine überaus wichtige Substanzklasse der Naturstoffe sind die Alkaloide, die auf stickstoffhaltigen Heterozyklen basieren.[56] Zyklische Schwefel- und Sauerstoffderivate finden sich indes in Vitaminen oder Antibiotika.[57] Zum Aufbau von heterozyklischen Strukturen können verschiedenste Synthesestrategien genutzt werden.[58, 5h] Die von Trost und Mitarbeitern entwickelte phosphankatalysierte intramolekulare γ-Addition an aktivierte Alkine **1** bietet prinzipiell einen atomökonomischen Zugang zu heterozyklischen Strukturen.[12b] Bisher wurde allerdings nur die Synthese von sauerstoffhaltigen Heterozyklen realisiert. Im Rahmen dieser Arbeit sollte die phosphankatalysierte intramolekulare γ-Addition für die Darstellung von stickstoff- und schwefelhaltigen Heterozyklen entwickelt werden. Ein weiteres Ziel war die Etablierung einer asymmetrischen Variante dieser Reaktion durch den Einsatz von chiralen Phosphanen.

5.1 Synthese hydroxyfunktionalisierter aktivierter Alkine

Die intramolekulare γ-Addition zum Aufbau von sauerstoffhaltigen Heterozyklen nach Trost und Mitarbeitern sollte als Ausgangspunkt für die Entwicklung einer asymmetrischen Variante dienen. Für die Synthese von sauerstoffhaltigen zyklischen Derivaten werden hydroxyfunktionalisierte Alkine benötigt. Die entsprechenden Hydroxyalk-2-insäuremethylester **45** wurden in einer vierstufigen Synthese ausgehend von den 3-Alkin-1-olen **121** dargestellt (Schema 37). Diese wurden zunächst mit Kaliumhydrid und Diaminopropan (DAP) zu den entsprechenden terminalen Alkinolen **122** isomerisiert.[59] Unter den von Marino und Mitarbeitern beschriebenen Reaktionsbedingungen von 3 equiv KH wurden nur geringe Ausbeuten an **122** erzielt. Nach Erhöhung der eingesetzten Menge an KH auf 5 equiv wurden die terminalen Alkinole **122** in hohen Ausbeuten von bis zu 95% isoliert. Danach wurde die Hydroxygruppe geschützt. Dazu wurde die Tetrahydropyran-Schutzgruppe (THP) gewählt, da diese sowohl leicht einzuführen als auch einfach abzuspalten ist.



121a, n = 1
121b, n = 2
121c, n = 3

122a, n = 1, 79%
122b, n = 2, 86%
122c, n = 3, 95%

123a, n = 1, 87%
123b, n = 2, 96%
123c, n = 3, 92%

45a, n = 1, 86%
45b, n = 2, 82%
45c, n = 3, 97%

124a, n = 1, 80%
124b, n = 2, 94%
124c, n = 3, 94%

Schema 37. Synthese der Ester **45** ausgehend von **121**. Reaktionsbedingungen: a) 5.0 equiv KH, 30.0 equiv DAP, 20 h, 23°C; b) DHP, 1 mol% CSA, CH_2Cl_2, 16 h, 0°C→23°C; c) *n*-BuLi, 3.0 equiv $ClCO_2Me$, THF, 3 h, –78°C →23°C; d) 10 mol% PPTS, EtOH, 3 h, 55°C.

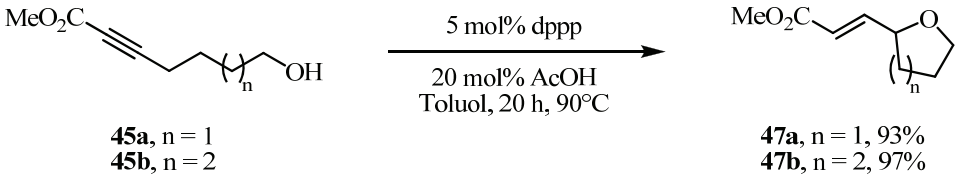
Nach Vorschrift von Marino et al. wurden **122** mit Dihydropyran und Camphersulfonsäure (CSA) in CH_2Cl_2 umgesetzt. Die geschützten Alkinole **123** wurden in guten bis sehr guten Ausbeuten von ≥87% erhalten. Die anschließende Acylierung der terminalen Alkine **123** wurde in THF bei –78°C mit *n*-BuLi und Chlorameisensäuremethylester durchgeführt. Die in bis zu 94% Ausbeute erhaltenen Ester **124** wurden abschließend mit Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS) in EtOH bei 55°C entschützt. Die Hydroxyalkinsäuremethylester **45** wurden in über 80% Ausbeute isoliert und konnten nachfolgend in der intramolekularen γ-Addition eingesetzt werden. Zusätzlich dienten sie als Ausgangsverbindungen für die Synthese der stickstoff- und schwefelfunktionalisierten Alkine.

5.2 Intramolekulare γ-Additionen mit Sauerstoffnucleophilen

5.2.1 Cyclisierungen der hydroxyfunktionalisierten aktivierten Alkine

Bevor mit den Studien zur asymmetrischen Reaktionsführung der intramolekularen Cyclisierung von hydroxyfunktionalisierten Alkinen begonnen wurde, mussten zunächst die benötigten heterozyklischen Derivate für die Racematspaltung synthetisiert werden. Nach Standardvorschrift von Trost und Mitarbeitern wurde zunächst Ester **45a** in Toluol gelöst, mit 1,3-Bisdiphenylphosphinopropan (dppp) und Essigsäure versetzt und das Reaktionsgemisch 20 h bei 90°C gerührt.[12b] Das Tetrahydrofuranderivat **47a** wurde in 93% Ausbeute isoliert

(Schema 38). Unter den gleichen Bedingungen gelang es ebenfalls den Ester **45b** zu cyclisieren. Das Tetrahydropyranderivat **47b** wurde in 97% Ausbeute isoliert.



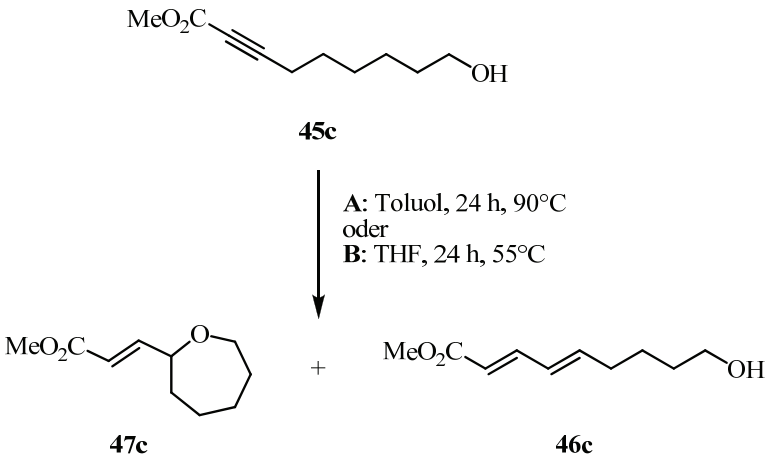
45a, n = 1
45b, n = 2

47a, n = 1, 93%
47b, n = 2, 97%

Schema 38. Intramolekulare γ-Addition von **45a** und **45b** zu den Derivaten **47a** und **47b**.

Da bisher kein Beispiel für eine intramolekulare γ-Addition zu einem 7-gliedrigen Heterozyklus bekannt ist, wurde auch der Einsatz von Ester **45c** in dieser Reaktion untersucht. Unter den Standardbedingungen wurde allerdings keine Cyclisierung zu dem Oxepanderivat **47c** beobachtet. Das Hauptprodukt dieser Umsetzung war das Isomerisierungsprodukt **46c**, welches mit 82% Ausbeute isoliert wurde (Tabelle 5, Eintrag 1).

Tabelle 5. Experimente zur intramolekularen γ-Addition von **45c** zum Oxepanderivat **47c**.



Eintrag	Katalysator	AcOH	Bedingungen	**47c** / %	**46c** / %
1	5 mol% dppp	20 mol%	A	0	82
2	10 mol% dppp	50 mol%	A	0	>99[a]
3	5 mol% dppp	20 mol%	B	0	>99[a]
4	10 mol% P(*t*Bu)$_3$	50 mol%	B	0	0

[a] Vollständiger Umsatz zum Dien **46c** laut ^{1}H-NMR.

Eine anschließende Erhöhung der Katalysatormenge auf 10 mol% und des Additivs auf 50 mol% brachte keine Verbesserung (Eintrag 2). Auch hier gelang es nicht, das Additionsprodukt zu isolieren und es wurde wiederum nur das Isomerisierungsprodukt **46c** beobachtet, wobei der Umsatz vollständig war. Unter Verwendung der Standardbedingungen

von 5 mol% dppp und 20 mol% AcOH in THF anstelle von Toluol ließ sich gleichfalls kein Cyclisierungsprodukt nachweisen (Eintrag 3). In einem weiteren Versuch wurde Ester **45c** in Gegenwart von 10 mol% Tri-*tert*-butylphosphan und 50 mol% AcOH in THF umgesetzt (Eintrag 4). Der Wechsel zu einem monodentaten Phosphan brachte nicht den gewünschten Erfolg. Es wurde weder das Cyclisierungsprodukt noch das Isomerisierungsprodukt erhalten.

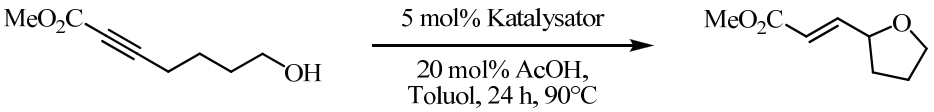
Wie in Kapitel 2.2 beschrieben, stehen die Isomerisierung zum Dien und die intramolekulare γ–Addition in Konkurrenz zueinander. Trost und Mitarbeiter hatten anhand der Umsetzung von Ester **45a** zum Tetrahydropyranderivat **47a** den Einfluss der Katalysatorstruktur und des Lösungsmittels beschrieben (vgl. Tabelle 2).[12b] Sie postulierten, dass durch den Einsatz eines bidentaten Phosphans die Bildung des γ-Additionsproduktes gegenüber der Isomerisierung zum Dien bevorzugt ist. Sie hatten sich in ihren Untersuchungen allerdings nur auf die Cyclisierung zu 5- und 6-Ringen konzentriert und kein Beispiel für Oxepanderivate angeführt. Da der Fokus unserer Arbeit auf der asymmetrischen Variante und der Übertragung auf Stickstoff- und Schwefelderivate lag, wurden keine weiteren Untersuchungen zur Cyclisierung von Ester **47c** durchgeführt. Für eventuell weiterführende Studien könnte zunächst der Einfluss der Phosphanstruktur näher beleuchtet werden. Da unter den Standardbedingungen keine intramolekulare Cyclisierung von **45c** zum Oxepanderivat **47c** beobachtet wurde und sowohl die Erhöhung der Katalysatormenge als auch der Lösungsmittelwechsel keinen Erfolg brachte, könnte die Durchführung der Reaktion mit einem bidentaten Phosphan wie zum Beispiel 1,4-Bisdiphenylphosphinobutan anstelle von 1,3-Bisdiphenylphosphinopropan Aufschluss über den Einfluss des Abstandes zwischen den beiden Phosphoratomen geben.

5.2.2 Untersuchungen zur asymmetrischen Cyclisierung

Die intramolekulare γ-Addition zeichnet sich durch den Aufbau eines stereogenen Zentrums aus. Daher sollte für die Cyclisierung von hydroxyfunktionalisierten Alkinen basierend auf den vorangegangenen Erkenntnissen eine enantioselektive Reaktionsführung realisiert werden. Dafür wurde zunächst eine Testreihe mit verschiedenen chiralen, bidentaten Organophosphorkatalysatoren durchgeführt (Tabelle 6). Die Umsetzung von **45a** zum Derivat **47a** wurde hierzu als Modellreaktion gewählt. In Analogie zu den vorangegangenen Versuchen wurde Ester **45a** in Gegenwart von 5 mol% Katalysator, 20 mol% AcOH in Toluol bei 90°C für 24 h umgesetzt. Die besten Ausbeuten wurden mit den Katalysatoren Me-BPE (62%), 1,5-Bis(diphenylphosphino)pentan (73%) und DIPAMP (59%) erzielt (Einträge 1, 6 und 7). Diese Ausbeuten reichen allerdings nicht an die 93% an **47a** heran, die mit einfachem

dppp erzielt wurden. Die Enantiomerenüberschüsse sind ebenfalls nicht zufriedenstellend, bei allen durchgeführten Versuchen waren diese kleiner als 50%.

Tabelle 6. Screening von bidentaten chiralen Phosphankatalysatoren in der Cyclisierung von **45a** zu Derivat **47a**.



45a **47a**

Eintrag	Katalysator	**47a** / %	*ee* / %
1	(*R,R*)-Me-BPE	62	10
2	(*S,S′,R,R′*)-TangPhos	0	-
3	(*S,S*)-Me-Duphos	<5	7
4	(2*R*)-Bis(diphenylphosphino)propan	35	5
5	(2*S,*3*S*)-Bis(diphenylphosphino)butan	14	6
6	(2*S,*4*S*)-Bis(diphenylphosphino)pentan	73	2
7	(*R,R*)-DIPAMP	59	2
8	(*R,R*)-Norphos	18	6
9	(*R,R*)-DIOP	9	0
10	(*R*)-Phanephos	<5	22
11	(*S*)-(−)-(6,6′-Dimethoxybiphenyl-2,2′-diyl) bis(diphenylphosphan)	0	-
12	(*R*)-C3-TunePhos	<5	13
13	(*S*)-BINAP	<5	20
14	(*R*)-Synphos	<5	11
15	(*S*)-BINAPINE	0	-
16	(*S*)-3,5-Xylyl-Phanephos	<5	24
17	(*R*)-BINAPHANE	6	24

Aufgrund dieser unbefriedigenden Ergebnisse wurden daraufhin monodentate chirale Phosphane in der Modellreaktion getestet (Tabelle 7, Einträge 1 und 2). Jedoch zeigten sowohl (*S*)-Neomenthyldiphenylphosphan als auch (*R*)-Quinap nur geringfügige Umsätze von **45a**. Während dieser Arbeiten veröffentlichten Fu und Mitarbeiter ihre Arbeiten zur intramolekularen asymmetrischen γ-Addition von aktivierten Alkinolen.[18] Sie verwendeten ebenfalls bidentate chirale Phosphane, allerdings unter modifizierten Reaktionsbedingungen. So setzten sie **54** in Gegenwart von 10 mol% an Phosphan in THF bei 55°C für 48 h unter

Zusatz von 50 mol% Benzoesäure um. Auf welcher Grundlage diese Bedingungen basieren, wurde nicht kommentiert. Das beste Ergebnis erzielten sie mit DIPAMP und isolierten **56** mit 70% Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuss von 22%. Im direkten Vergleich wurde mit DIPAMP in Toluol nur eine Ausbeute von 59% und ein Enantiomerenüberschuss von 2% erzielt (siehe Tabelle 6, Eintrag 7). Auch sie wechselten daraufhin zu monodentaten Phosphanen und erreichten mit Spirophosphan **55** eine Ausbeute von 80% an Derivat **56** mit einem Enantiomerenüberschuss von 87% (Schema 14). Aufgrund dieser vielver-sprechenden Ergebnisse wurde dieser Katalysator in die eigenen Untersuchungen mit einbezogen. Zunächst wurde Spirophosphan **55** in der Modellreaktion unter den Bedingungen nach Trost getestet (Tabelle 7, Eintrag 3). Die Ausbeute an **47a** war mit 23% nicht zufriedenstellend, der Enantiomerenüberschuss mit 84% hingegen sehr gut. Um einen Vergleich zwischen den unterschiedlichen Reaktionsbedingungen ziehen zu können, wurde die Modellreaktion unter den Bedingungen von Fu und Mitarbeitern wiederholt. Das THF-Derivat **47a** wurde nun in 85% Ausbeute und 88% *ee* isoliert (Eintrag 4). Diese Ergebnisse sind zweifellos mit denen von Fu et al. veröffentlichten Ergebnissen vergleichbar bzw. besser.

Tabelle 7. Screening von monodentaten chiralen Phosphanen in der Modellreaktion **45a** zu **47a**.[a]

Eintrag	Katalysator	**47a** / %	*ee* / %
1	(*S*)-Neomenthyldiphenylphosphan	<5	7
2	(*R*)-Quinap	7	27
3	(*R*)-SITCP (**55**)	23	84
4[b]	(*R*)-SITCP (**55**)	85 (80)[c]	88 (87)[c]

[a] Reaktionsbedingungen: 5 mol% Katalysator, 20 mol% AcOH, Toluol, 24 h, 90°C. [b] 10 mol% Katalysator, 50 mol% Benzoesäure, THF, 48 h, 55°C. [c] In Klammern: Ergebnisse von Fu und Mitarbeitern.

Die asymmetrische intramolekulare γ-Addition des hydroxyfunktionalisierten Esters **45a** gelang nur mit dem monodentaten Phosphan **55** in zufriedenstellender Ausbeute und mit einem guten Enantiomerenüberschuss. Die eingesetzten bidentaten chiralen Phosphane lieferten nur geringfügige Ausbeuten an Derivat **47a**. Die außerordentliche Reaktivität des Spirophosphans **55** im Vergleich mit anderen chiralen Phosphanen wurde von Fu und Mitarbeitern nicht diskutiert. Da sie wie auch Trost und Mitarbeiter nur Tetrahydrofuran- und Tetrahydropyranderivate synthetisiert haben, wurde der Einsatz von Spirophosphan **55** in der Cyclisierung von Ester **45c** zum Oxepanderivat **47c** getestet. Die Umsetzung von **45c** in Gegenwart 5 mol% Phosphan **55** und 20 mol% AcOH in Toluol bei 90°C über 24 h lieferte analog zu den vorangegangenen Versuchen nur das Isomerisierungsprodukt **46c** in 80% Ausbeute. Beim Einsatz von 10 mol% **55** in Gegenwart von 50 mol% $PhCO_2H$ in THF bei

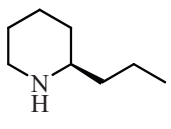
55°C über 48 h wurde weder das Cyclisierungsprodukt **47c** noch das Isomerisierungsprodukt **46c** beobachtet. Der Ester **45c** wurde vollständig zurückgewonnen. Die intramolekulare Addition zur Bildung eines 7-Rings scheint unabhängig von Phosphanstruktur und Reaktionsbedingungen aufgrund der bevorzugten Isomerisierung nicht möglich zu sein.

Eine intensivere Bearbeitung der intramolekularen γ-Addition zur Darstellung von Sauerstoffheterozyklen wurde nach der Veröffentlichung der Ergebnisse von Fu et al. nicht weiter verfolgt und der Fokus der Arbeiten auf die noch nicht beschriebene Cyclisierung von N-funktionalisierten Alkinen gelegt.

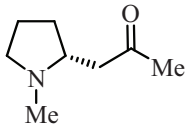
5.3 Synthese amidfunktionalisierter aktivierter Alkine

Ein Ziel der Arbeit war es, das Konzept der intramolekularen γ-Addition auf andere Heteroatome zu übertragen. Im Vordergrund stand dabei zunächst die Synthese von Stickstoffheterozyklen. Diese finden sich in der überaus wichtigen Naturstoffklasse der Alkaloide als grundlegende Strukturelemente wieder. Alkaloide sind darüber hinaus pharmazeutisch wichtige Verbindungen und der Aufbau der heterozyklischen Fragmente stellt einen wesentlichen Schritt in der Synthese von Alkaloiden dar. In Abbildung 8 sind als Beispiele die Strukturen von (–)-*Coniin* (**125**) und (+)-*Hygrin* (**126**) dargestellt.[56]

Abbildung 8. Beispiele für einfache Alkaloidstrukturen.

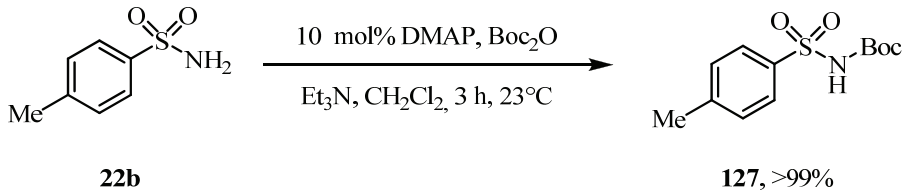


(–)-*Coniin* (**125**)



(+)-*Hygrin* (**126**)

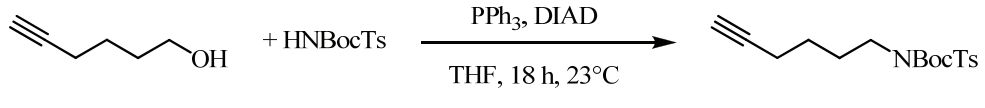
Durch Anwendung der intramolekularen γ-Addition an aktivierte Alkine sollte ein atomökonomischer Zugang zu Pyrrolidin- und Piperidinstrukturen geschaffen werden. Die direkte Cyclisierung von amidfunktionalisierten Alkinen ist aufgrund des basichen Charakters des freien Amins nicht möglich. Die pronucleophile Gruppe für die intramolekulare Addition sollte einen pK_s-Wert von <16 haben.[12a] Durch Einführung einer Sulfonylgruppe sollte das Proton am Stickstoff ausreichend acide sein und das resultierende Sulfonamid ein gutes Pronucleophil. Die Darstellung des Sulfonamids erfolgte über eine Mitsunobu-Reaktion aus den hydroxyfunktionalisierten Vorstufen. Das entsprechende Nucleophil für die Mitsunobu-Reaktion wurde in quantitativer Ausbeute aus dem entsprechenden *p*-Toluolsulfonsäureamid (**22b**) und Boc-Anhydrid (Boc_2O) in Gegenwart von Triethylamin (Et_3N) und 10 mol% 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) synthetisiert (Schema 39).



22b **127**, >99%

Schema 39. Darstellung von Sulfonamid **127**.

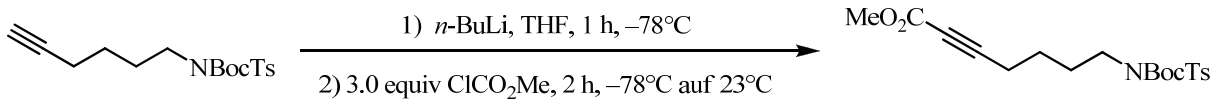
Das geschützte Sulfonamid wurde zunächst mit Hexinol **122a** unter Mitsunobu-Bedingungen umgesetzt. Dafür wurde **122a** mit Triphenylphosphan in THF gelöst und mit Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) versetzt. Das Boc-geschützte Tosylamid **128** konnte so in 96% Ausbeute isoliert werden (Schema 40).



122a **127** **128**, 96%

Schema 40. Mitsunobu-Reaktion von Alkinol **122a** mit **127**.

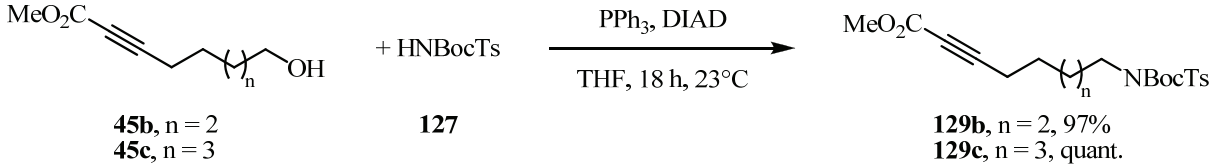
Im nächsten Schritt wurde **128** in Analogie zu den Alkoholen **123** mit *n*-BuLi deprotoniert und mit Chlorameisensäuremethylester acyliert (Schema 41). Der entsprechende Methylester **129a** wurde in 51% Ausbeute isoliert.



128 **129a**, 51%

Schema 41. Acylierung von Alkin **128** mit Chlorameisensäuremethylester.

Die Acylierung verlief hier in einer deutlich schlechteren Ausbeute als bei der Acylierung des THP-geschützten Alkinols **123a**. Daher wurde für die Synthese der entsprechenden Amide **129b** und **129c** von den Hydroxyalkinsäuremethylestern **45b** und **45c** ausgegangen. In Analogie zum Alkinol **122a** wurden die Alkohole **45b** und **45c** in THF gelöst und nacheinander mit Sulfonamid **127**, Triphenylphosphan und DIAD versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 18 h bei 23°C gerührt, anschließend wurde das THF im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Die Boc-geschützten Ester **129b** und **129c** konnten so in 97% bzw. quantitativer Ausbeute isoliert werden (Schema 42).



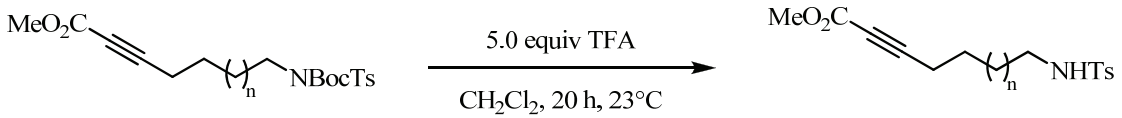
45b, n = 2
45c, n = 3

127

129b, n = 2, 97%
129c, n = 3, quant.

Schema 42. Mitsunobu-Reaktion der Ester **45b** und **45c** mit **127**.

In der letzten Stufe musste die Boc-Schutzgruppe abgespalten werden. Dafür wurden die Ester **129a–c** in CH_2Cl_2 gelöst und mit 5 equiv Trifluoressigsäure (TFA) versetzt (Schema 43). Das Reaktionsgemisch wurde 20 h bei 23°C gerührt, anschließend wässrig aufgearbeitet und an Kieselgel chromatographiert. Die amidfunktionalisierten Ester **117a**–**c** wurden in über 80% Ausbeute erhalten.



129a, n = 1
129b, n = 2
129c, n = 3

117a, n = 1, 83%
117b, n = 2, 85%
117c, n = 3, 85%

Schema 43. Abspaltung der Boc-Gruppe mit TFA zur Darstellung der amidfunktionalisierten Ester **117a**–**c**.

Die Synthese der amidfunktionalisierten Ester **117** konnte in einer Reaktionssequenz aus Mitsunobu-Reaktion und Boc-Entschützen realisiert werden. Dabei waren die Ausbeuten der Mitsunobu-Produkte unabhängig von der gewählten hydroxyfunktionalisierten Vorstufe mit über 80% sehr hoch. Wird von dem einfachen Alkinol **122** ausgegangen, muss nach der Mitsunobu-Reaktion noch die Acylierung des Alkins erfolgen. Dies gelang nur mit einer geringen Ausbeute, allerdings werden insgesamt nur 4 Stufen ausgehend vom internen Alkinol **121** bis zum Amid **117** benötigt. Werden hingegen die hydroxyfunktionalisierten Ester **45** eingesetzt, entfällt die Acylierung und die Boc-Schutzgruppe kann direkt abgespalten werden. Hier sind jedoch insgesamt 7 Stufen bis zum Amid **117** nötig, da die Hydroxyfunktion im Vorfeld geschützt und entschützt werden muss.

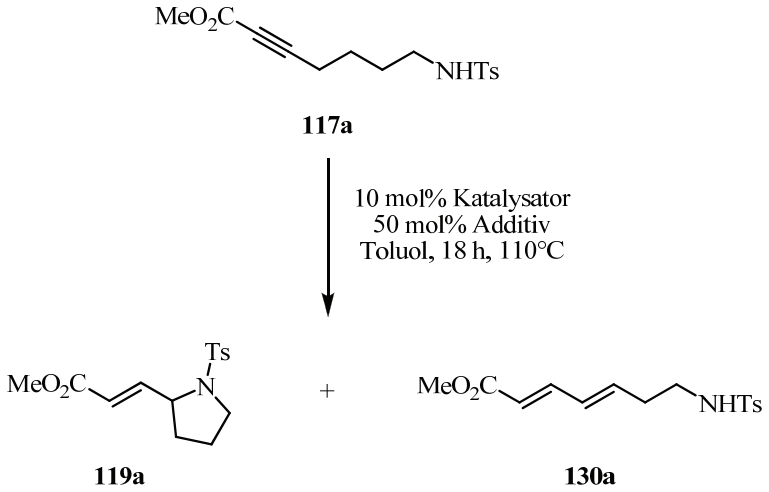
5.4 Intramolekulare γ-Addition mit Stickstoffnucleophilen

5.4.1 Untersuchungen zur Cyclisierung amidfunktionalisierter aktivierter Alkine

Die präparierten amidfunktionalisierten Ester **117a–c** wurden dann in der intramolekularen γ-Addition eingesetzt. Basierend auf den Arbeiten zur intermolekularen Variante von Amiden an aktivierte Alkine wurden die Reaktionsbedingungen gegenüber der Addition von Sauerstoffnucleophilen leicht verändert.[12c] So wurde in den durchgeführten Experimenten zunächst mit 10 mol% Phosphan und 50 mol% NaOAc/AcOH-Puffer bei einer deutlich

höheren Reaktionstemperatur von 110°C gearbeitet. In einer ersten Versuchsreihe wurde das Amid **117a** eingesetzt, um das Pyrrolidinderivat **119a** zu erhalten (Tabelle 8).

Tabelle 8. Untersuchungen zur intramolekularen γ-Addition von Derivat **117a**.



Eintrag	Katalysator	Additiv	**119a** / %	**130a** / %
1	dppp	NaOAc/AcOH	60	20
2	dppb	NaOAc/AcOH	72	-
3	PPh_3	NaOAc/AcOH	77	14
4	PBu_3	NaOAc/AcOH	78	6
5	dpba	-	-	-
6	dppp	AcOH	<50[a]	<50[a]
7	dppp	Phenol	<50[a]	<50[a]
8	PPh_3	Phenol	<65[a]	<10[a]
9	PBu_3	Phenol	<51[a]	-
10	PPh_3	*p*-F-$PhCO_2H$	-	-

[a] Berechnet aus ^{1}H-NMR-Daten der Reaktionsgemische.

Dafür wurde zunächst **117a** in Gegenwart von 10 mol% dppp unter den genannten Standardbedingungen umgesetzt (Eintrag 1). Das bidentate Phosphan dppp wurde in Analogie zu den Cyclisierungen der hydroxyfunktionalisierten Alkine gewählt (vgl. Kap. 5.2.1). Unter diesen Bedingungen konnte das Pyrrolidinderivat **119a** in 60% Ausbeute isoliert werden. Weiterhin fiel als Nebenprodukt das Dien **130a** in 20% an. Die anschließende Variation der Reaktionsbedingungen sollte das Produktverhältnis zu Gunsten des Pyrrolidinderivates **119a** verschieben. Zunächst wurden verschiedene Katalysatoren getestet. Durch den Einsatz des ebenfalls bidentaten Katalysators 1,4-Bisdiphenylphosphinobutan (dppb) konnte die Ausbeute an **139a** auf 72% gesteigert werden (Eintrag 2). Zusätzlich wurden 28% des nicht

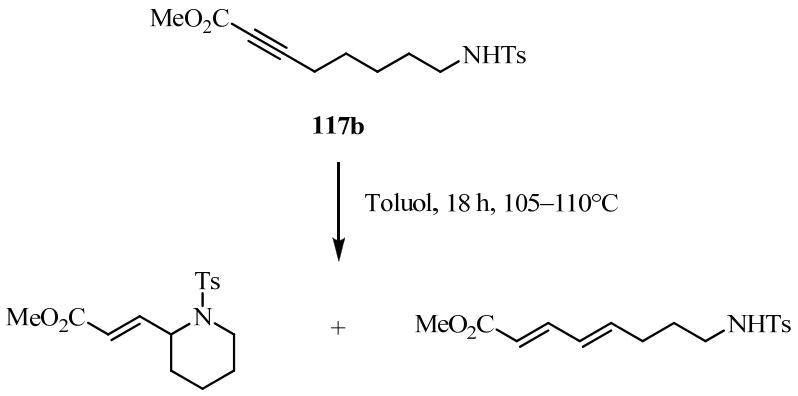
umgesetzten Edukts **117a** zurückgewonnen. In einem weiteren Versuch wurden dann die bidentaten Katalysatoren durch das ursprünglich für intermolekulare γ-Additionen von Amiden verwendete PPh_3 ausgetauscht (Eintrag 3). Die Ausbeute an Derivat **119a** konnte auf 77% erhöht werden, allerdings fielen wieder 14% das Diens **130a** an. Die Verwendung des nucleophileren Tributylphosphans führte zu einer vergleichbaren Ausbeute an **119a** von 78% (Eintrag 4). Die Bildung des Diens **130a** konnte aber auch hier nicht vollständig unterbunden werden. Eine Kombination aus Phosphan und Additiv in Form des Katalysators 2-(Diphenylphosphino)benzoesäure (dpba) führte zu keiner Reaktion (Eintrag 5). In den weiteren Versuchen wurde der Fokus auf das Additiv gelegt. So wurde das Derivat **117a** zunächst in Gegenwart von 10 mol% dppp und 50 mol% Essigsäure umgesetzt (Eintrag 6). Die ^{1}H-NMR-Daten des Rohproduktes zeigten, dass sich das Pyrrolidinderivat **117a** und das Dien **130a** in ungefähr gleichen Teilen gebildet hatten. Daher wurde auf eine Isolierung der Produkte verzichtet. Das gleiche Verhältnis der Produkte entstand bei Verwendung von Phenol als Additiv anstelle von Essigsäure (Eintrag 7). Setzte man nun das Amid **117a** in Gegenwart von 10 mol% PPh_3 und 50 mol% Phenol um, so veränderte sich das Verhältnis der Produkte deutlich zugunsten des Cyclisierungsprodukts (Eintrag 8). Der Umsatz an Edukt war allerdings nicht vollständig und das Ergebnis reichte nicht an das bisher beste Ergebnis von 78% heran. Die Verwendung von PBu_3 in Kombination mit Phenol brachte keine Verbesserung der Ausbeute an **119a** (Eintrag 9). Trotz unvollständigem Umsatz wurde kein Dien **130a** gebildet. In einem letzten Versuch wurden 10 mol% PPh_3 und 50 mol% *p*-Fluorbenzoesäure verwendet (Eintrag 10). Hier wurde keine Reaktion beobachtet.

Die durchgeführten Versuche zur Darstellung des Pyrrolidinderivates **119a** zeigen deutlich, dass die intramolekulare γ-Addition durch Übertragung von etablierten Reaktionsbedingungen nicht direkt möglich ist. Die Konkurrenzreaktion, also die Isomerisierung zum Dien **130** stellt schon bei der Bildung des 5-Ringes ein großes Problem dar. Diese Isomerisierung wurde bei den hydroxyfunktionalisierten Alkinen **45** erst bei den Versuchen zur Darstellung des Oxepanderivats **47c** beobachtet. Wie schon bei den asymmetrischen intramolekularen γ-Additionen der Sauerstoffnucleophile kann die Notwendigkeit eines bidentaten Phosphankatalysators nicht bestätigt werden. Das beste Ergebnis von 78% an **119a** wurde unter Verwendung von PBu_3 und dem NaOAc/AcOH-Puffer erzielt. Dies ist eine vielversprechende Grundlage für weitere Untersuchungen.

Die Darstellung des Piperidinderivates **119b** wurde ebenfalls untersucht (Tabelle 9). Wie schon bei den Versuchen zur Synthese von Pyrrolidinderivat **119a** wurde zunächst das Amid

117b in Gegenwart von 10 mol% dppp und 50 mol% NaOAc/AcOH-Puffer in Toluol umgesetzt (Eintrag 1).

Tabelle 9. Untersuchungen zur intramolekularen γ-Addition von Derivat **117b**.



Eintrag	Katalysator	mol%	Additiv	mol%	**119b** / %	**130b** / %
1	dppp	10	NaOAc/AcOH	50	7	21
2	dppp	5	NaOAc/AcOH	20	22	69
3	dppp	1	NaOAc/AcOH	5	-	<30[b]
4[a]	dppp	5	NaOAc/AcOH	20	-	<95[b]
5	PPh_3	10	NaOAc/AcOH	50	<27[b]	65
6	PBu_3	10	NaOAc/AcOH	50	-	31
7	dppb	10	NaOAc/AcOH	50	17	82
8	dpba	1	-	-	-	-
9	dppp	10	AcOH	50	-	<95[b]
10	dppp	10	Phenol	50	-	<95[b]
11	PBu_3	10	Phenol	50	<20[b]	<55[b]
12	$P(OPh)_3$	5	NaOAc/AcOH	20	-	-
13	dppp	5	DPP-Puffer	20	-	-
14	dppp	10	DPP	50	-	-
15	$P(t\text{Bu})_3$	10	NaOAc/AcOH	50	-	-

[a] 88°C, 24 h. [b] Berechnet aus ^{1}H-NMR-Daten der Reaktionsgemische.

Durch zweimalige Trennung des Reaktionsgemisches durch präparative Dünnschichtchromatographie waren die Ausbeuten mit 7% an Piperidinderivat **139b** und 21% an Dien **130b** sehr gering. Im Vergleich zu den vorangegangenen Studien zur Bildung des Pyrrolidinderivates kehrt sich nun das Verhältnis der Produkte um. Die Isomerisierung scheint

hier bevorzugt zu sein. Die Verringerung der Katalysator- und Additivmenge brachte keine Verbesserung des Produktverhältnisses zugunsten von **119b** (Eintrag 2). Die weitere Verringerung der Katalysatormenge an dppp auf 1 mol% hatte zur Folge, dass der Umsatz an Edukt nicht mehr vollständig war und kein Cyclisierungsprodukt beobachtet wurde (Eintrag 3). Das Dien **130b** wurde nur in geringfügigen Mengen gebildet. Daraufhin wurde die Reaktion nochmals in Gegenwart von 5 mol% dppp und 50 mol% NaOAc/AcOH-Puffer in Toluol aber bei der geringeren Temperatur von 88°C durchgeführt (Eintrag 4). Der Umsatz an **117b** war vollständig, jedoch wurde ausschließlich das Dien **130b** gebildet. Der anschließende Wechsel von dppp zu Triphenylphosphan bewirkte keine merkliche Steigerung der Ausbeuten (Eintrag 5). Auch hier war wieder das Dien **130b** das Hauptprodukt. Auch der Einsatz von Tributylphosphan, welches bei der Cyclisierung von **117a** das beste Ergebnis erzielte, führte zu keinem Erfolg (Eintrag 6). Der Umsatz war nicht vollständig und das einzige isolierte Produkt war Dien **130b** in 31%. Daraufhin wurde wieder auf einen bidentaten Katalysator zurückgegriffen (Eintrag 7). Allerdings wurde auch in Gegenwart von 10 mol% dppb und 50 mol% NaOAc/AcOH-Puffer hauptsächlich das Isomerisierungsprodukt **130b** gebildet. Die Verwendung von 2-(Diphenyl-phosphino)benzoesäure führte wie auch bei Amid **117a** zu keiner Reaktion (Eintrag 8). Der Wechsel des Additivs vom NaOAc/AcOH-Puffer zu Essigsäure unter gleichzeitigem Einsatz von dppp hatte den vollständigen Umsatz zum Dien **130b** zur Folge (Eintrag 9). Den gleichen Effekt hatte auch die Kombination von dppp und Phenol (Eintrag 10). Es wurde kein Cyclisierungsprodukt beobachtet. Das Amid **117b** wurde unter Verwendung von Tributylphosphan in Verbindung mit Phenol wieder vorwiegend zum Dien **130b** umgesetzt (Eintrag 11). Das Piperidinderivat **119b** wurde nur in geringen Mengen gebildet. In weiteren Versuchen wurde daher auf bislang noch nicht eingesetzte Katalysatoren und Additive zurückgegriffen. Zunächst wurde Amid **117b** in Gegenwart von 10 mol% Triphenylphosphit und 50 mol% NaOAc/AcOH-Puffer umgesetzt (Eintrag 12), dabei wurde das Edukt jedoch vollständig zurückgewonnen. Gleichfalls wurde keine Reaktion beim Einsatz von dppp und einem Diphenylphosphat-Puffer (DPP) beobachtet (Eintrag 13). Auch die Verwendung von Diphenylphosphat in Verbindung mit 1,3-Bisdiphenylphosphinopropan brachte keinen Erfolg (Eintrag 14). Das Amid **117b** konnte wieder zurückgewonnen werden. Ebenso gelang die Cyclisierung von **117b** in Gegenwart von 10 mol% P(*t*Bu)$_3$ und 50 mol% NaOAc/AcOH-Puffer nicht (Eintrag 15).

Die Bildung des Diens **130b** war in den durchgeführten Experimenten gegenüber der intramolekularen Cyclisierung zum Piperidinderivat **119b** immer noch deutlich begünstigt. Dies verwundert insofern, da die Bildung von Tetrahydrofuranderivat **47a** und

Tetrahydropyranderivat **47b** ohne Probleme unter den gleichen Bedingungen stattfanden und die Isomerisierung erst bei der Cyclisierung von Ester **45c** in den Vordergrund trat. Bei der Cyclisierung zum Pyrrolidinderivat **119a** bildet sich zwar auch das Dien als Nebenprodukt, doch in deutlich geringerem Maße. Daraufhin wurden weitere Versuche zur Cyclisierung von **117b** in THF durchgeführt (Tabelle 10).

Tabelle 10. Weitere Untersuchungen zur intramolekularen Cyclisierung von Derivat **117b**.[a]

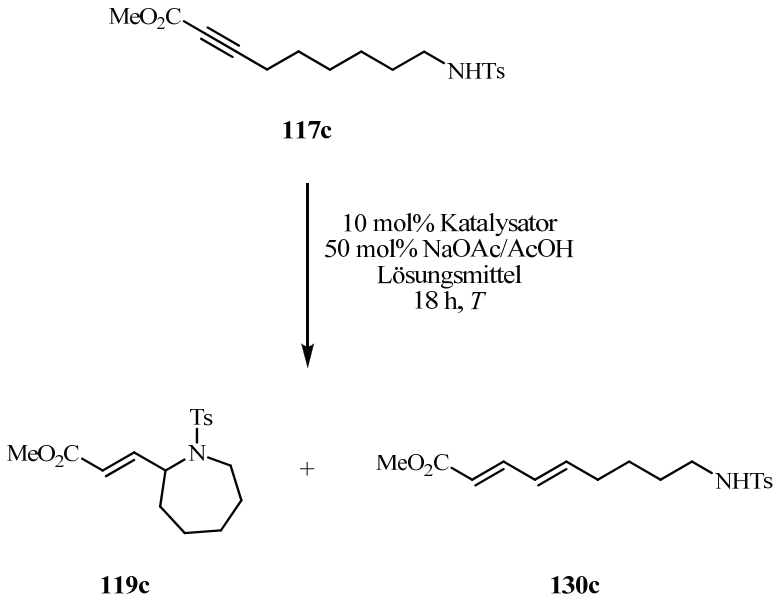
Eintrag	Katalysator	mol%	Additiv	mol%	**119b** / %	**130b** / %
1[b]	PPh_3	10	NaOAc/AcOH	50	-	-
2	dppp	10	Phenol	50	-	<70[c]
3	dppp	5	AcOH	20	-	-
4[d]	PPh_3	10	*p*-F-$PhCO_2H$	50	-	-

[a] Reaktionsbedingungen: THF, 24 h, 55°C. [b] 18 h. [c] Berechnet aus ^{1}H-NMR-Daten. [d] 72 h.

So wurde in einem ersten Versuch **117b** in Gegenwart von 10 mol% Triphenylphosphan und 50 mol% NaOAc/AcOH-Puffer in THF bei 55°C über 18 h umgesetzt (Eintrag 1). Allerdings wurde keine Reaktion beobachtet. Unter Verwendung von 10 mol% dppp und 50 mol% Phenol wurde wieder nur das Isomerisierungsprodukt **130b** gebildet (Eintrag 2). Die Cyclisierung von **117b** in Gegenwart von sowohl 1,3-Bisdiphenylphosphinopropan und Essigsäure als auch Triphenylphosphan und *p*-Fluorbenzoesäure gelang wiederum nicht (Einträge 3 und 4). Bei beiden Versuchen wurde das Amid **117b** vollständig zurückgewonnen. Der Wechsel des Lösungsmittels brachte nicht den gewünschten Erfolg.

Zuletzt wurde das Amid **117c** in der intramolekularen γ-Addition eingesetzt (Tabelle 11). In Anlehnung an die Versuche zur Cyclisierung von Ester **45c** zum Oxepanderivat **47c** fand erwartungsgemäß keine intramolekulare Addition statt. So wurde bei den Versuchen in Toluol bei 110°C unabhängig vom Katalysator nur das Isomerisierungsprodukt **130c** gebildet (Einträge 1, 2 und 5). Die Experimente in THF und MeOH waren nicht erfolgreich und es wurde jeweils das Edukt **117c** zurückgewonnen (Einträge 3, 4 und 6).

Tabelle 11. Untersuchungen zur intramolekularen Cyclisierung von Derivat **117c**.



Eintrag	Katalysator	Lösungsmittel	*T* / °C	**119c** / %	**130c** / %
1	PPh_3	Toluol	110	-	<95[a]
2	PPh_3	Toluol/H_2O	110	-	83
3	PPh_3	THF	55	-	-
4	dppb	THF	55	-	-
5	dppb	Toluol	110	-	<80[a]
6	dppp	MeOH	60	-	-

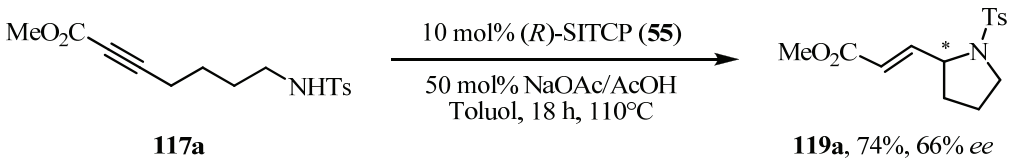
[a] Berechnet aus ^{1}H-NMR-Daten der Reaktionsgemische.

In den durchgeführten Experimenten zur intramolekularen γ-Addition von Stickstoffnucleophilen konnten erstmals Pyrrolidin- und Piperidinderivate synthetisiert werden. Die Ergebnisse geben erste Hinweise für weitere Untersuchungen. So scheint Toluol als Lösungsmittel geeigneter zu sein als THF oder MeOH. Ebenso zeigte sich, dass bei der Bildung von Pyrrolidinderivat **119a** Tributylphosphan der aktivste Katalysator war. Das Problem der Isomerisierung zum Dien war allerdings deutlich stärker ausgeprägt als bei der Cyclisierung von hydroxyfunktionalisierten Alkinen. Die Möglichkeiten zur Optimierung der Reaktionsbedingungen sind vielfältig. Sowohl der Einsatz von weiteren Katalysatoren als auch der Einfluss anderer Puffersysteme und verschiedener Lösungsmitteln auf den Reaktionsverlauf könnte weiterhin getestet werden. Ein weiterer Ausgangspunkt wäre die Variation der pronucleophilen Gruppe. Der Wechsel von der Tosyl-Gruppe zu anderen elektronenziehenden Gruppen wie z.B. der Boc-Gruppe sollte eingehend untersucht werden. Die Veränderung der Acidität der pronucleophilen Gruppe könnte eventuell zu einer

Verschiebung des Produktverhältnisses zugunsten des Cyclisierungsproduktes führen. Die asymmetrische Reaktionsführung der intramolekularen Addition von Stickstoffnucleophilen stand allerdings nach wie vor im Fokus der Arbeiten, so wurde von weiterführenden Optimierungen abgesehen und die isolierten Substrate für die Enantiomerentrennung genutzt.

5.4.2 Untersuchungen zur asymmetrischen Cyclisierung

Für die Untersuchungen zur asymmetrischen Cyclisierung von amidfunktionalisierten Alkinen wurde auf die bisherigen Erkenntnisse zurückgegriffen. Aufgrund der herausragenden Reaktivität des Spirophosphans **55** in der asymmetrischen intramolekularen γ-Addition der hydroxyfunktionalisierten Alkine **45** wurde dieses hier ebenfalls als Katalysator verwendet. Als Erstes wurde Amid **117a** in Gegenwart von 10 mol% **55** und 50 mol% NaOAc/AcOH-Puffer in Toluol bei 110°C für 18 h umgesetzt (Schema 44). Dabei konnte das Pyrrolidinderivat **119a** in 74% Ausbeute und mit einem Enantiomerenüberschuss von 66% isoliert werden. Bei der Durchführung in THF bei 55°C für 48 h in Anlehnung an die Bedingungen von Fu und Mitarbeitern wurde kein Umsatz beobachtet. Hier wurde nur das Amid **117a** zurückgewonnen.



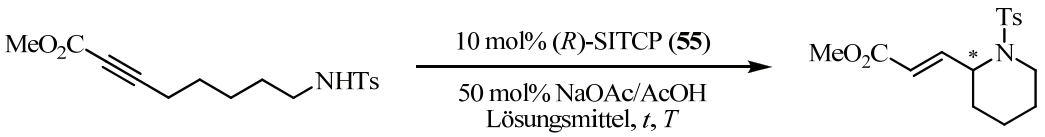
117a **119a**, 74%, 66% *ee*

Schema 44. Asymmetrische Cyclisierung von Derivat **117a** in Gegenwart von (*R*)-SITCP (**55**).

Auch das Amid **117b** wurde unter diesen Bedingungen erfolgreich umgesetzt (Tabelle 12, Eintrag 1). Erfreulicherweise konnten hier 45% des Piperidinderivates **119b** mit einem Enantiomerenüberschuss von 78% isoliert werden. Damit wurde die Ausbeute des Cyclisierungsproduktes im Vergleich zu den vorangegangenen Versuchen mit achiralen Phosphankatalysatoren deutlich gesteigert (vgl. Tabelle 9). Jedoch wurde auch hier wieder das Isomerisierungsprodukt **130b** als Hauptprodukt in 53% Ausbeute isoliert. Daher wurden weitere Versuche unternommen, die Ausbeute an **119b** unter Verwendung des Spirophosphans **55** zu steigern. Dafür wurde zunächst je ein Ansatz in THF und Toluol bei 75°C über 24 h durchgeführt (Einträge 2 und 3). Aus ^{1}H-NMR-Daten der Reaktionsmischungen war ersichtlich, dass neben noch nicht umgesetztem Edukt sowohl das Piperidinderivat **119b** als auch das Dien **130b** vorlagen. Bei beiden Versuchen lagen die Umsätze zum Heterozyklus deutlich unter 25%. Anschließend wurden weitere Versuche in Toluol durchgeführt. Dabei wurde die Reaktionstemperatur gesenkt und parallel die Reaktionszeit verlängert (Einträge 4

und 5). So konnte bei 50°C und 96 h Reaktionszeit der Anteil an Cylisierungsprodukt **119b** wieder auf 45% gesteigert werden. In Gegenwart von Phosphan **55** und Benzoesäure in THF bei 55°C über 48 h zeigte das Amid **117b** hingegen keine Reaktion (Eintrag 6). Der Wechsel des Lösungsmittels zu Essigsäureethylester brachte keinen Erfolg (Eintrag 7). Das Piperidinderivat **119b** wurde in weniger als 20% gebildet. Ein zusätzlicher Versuch wurde dann noch mit einem anderen chiralen Phosphan als Katalysator durchgeführt. In Gegenwart von 10 mol% (+)-1,2-Bis((2*R*,5*R*)-2,5-dimethylphospholano)ethane ((*R,R*)-Me-BPE) und 50 mol% NaOAc/AcOH-Puffer in Toluol bei 50°C und 24 h wurde keine Reaktion des Amids **117b** beobachtet (Eintrag 8).

Tabelle 12. Untersuchungen zur asymmetrischen Cyclisierung von **117b** in Gegenwart von (*R*)-SITCP (**55**).



117b **119b**

Eintrag	Lösungsmittel	*t* / h	*T* / °C	**119b** / %	*ee* / %	**130b** / %
1	Toluol	24	100	45	78	53
2	THF	24	75	<20[a]	-	<70[a]
3	Toluol	24	75	<22[a]	86[b]	<50[a]
4	Toluol	48	55	<28[a]	86[b]	<32[a]
5	Toluol	96	50	38	87[b]	<50[a]
6[c]	THF	48	55	-	-	-
7	EtOAc	24	55	<20[a]	-	<30[a]
8[d]	Toluol	24	50	-	-	<20[a]

[a] Berechnet aus ^{1}H-NMR-Daten der Reaktionsmischungen. [b] Bestimmt mittels chiraler HPLC der Reaktionsmischungen. [c] Additiv: $PhCO_2H$. [d] 10 mol% (*R,R*)-Me-BPE.

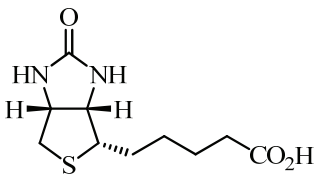
Die erstmalig erfolgreiche Durchführung einer asymmetrischen intramolekularen γ-Addition mit Stickstoffnucleophilen bildet die Basis für weitere Optimierungen. Die erzielten Ergebnisse beim Einsatz von Spirophosphan **55** sind vergleichbar oder sogar besser als bei der Verwendung von achiralen Phosphanen. Auch bei den Experimenten zur asymmetrischen intramolekularen γ-Addition von Sauerstoffnucleophilen an aktivierte Alkine hob sich das Phosphan **55** deutlich von allen anderen eingesetzten chiralen Phosphanen ab. Gerade im Hinblick auf die Konkurrenzreaktion zum Dien, welches bei der Bildung des

Piperidinderivates **119b** nach wie vor Hauptprodukt ist, besteht noch großes Potenzial zur weiteren Optimierung.

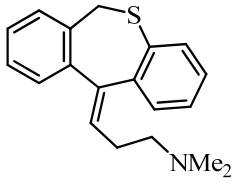
5.5 Synthese thiolfunktionalisierter aktivierter Alkine

Neben den biologisch äußerst wichtigen Alkaloiden spielen auch schwefelhaltige Heterozyklen eine wichtige Rolle in Naturstoffen. So finden sich diese z.B. in *Biotin* (Vitamin B_7, **131**) oder auch dem Arzneimittel *Dosulepin* (**132**), welches als Antidepressivum eingesetzt wird, wieder (Abbildung 9).[57b]

Abbildung 9. Beispiele für Naturstoffe mit thioheterozyklischen Struktureinheiten.

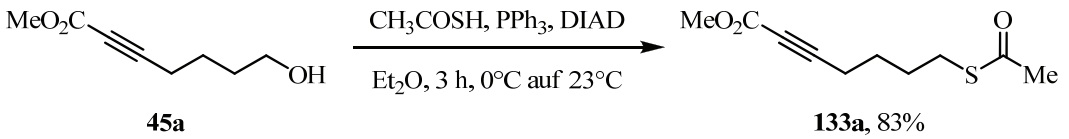


Biotin (**131**)



Dosulepin (**132**)

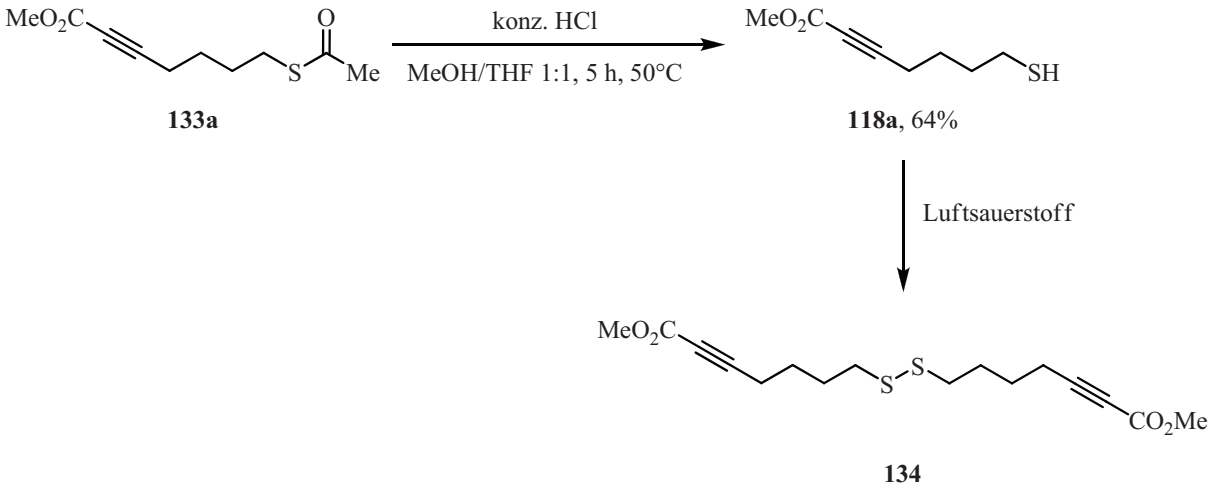
Die Synthese der thiolfunktionalisierten Alkine **118** stellte sich als durchaus schwierig dar. Analog zu der Darstellung der Amide **129a–c** wurde zunächst versucht in einer Mitsunobu-Reaktion die Alkohole **45** mit *p*-Methoxybenzylthiol zu den entsprechenden Thioether umzusetzen. Dabei konnten jedoch nicht die gewünschten Produkte isoliert werden. In weiteren Versuchen wurden dann die Hydroxygruppen der Ester **45** in die entsprechenden Mesylate überführt. Bei dem anschließenden Versuch einer nucleophilen Substitution mit Kaliumthioacetat gelang es ebenfalls nicht, die korrespondieren Thioacetate **152** zu isolieren. Weitere Untersuchungen wurden dann zunächst auf die Synthese des Esters **118a** beschränkt. In einer Mitsunobu-Reaktion von Ester **45a** mit Thioessigsäure gelang die Synthese von Thioacetat **133a** (Schema 45).



45a **133a**, 83%

Schema 45. Mitsunobu-Reaktion von Ester **45a** mit Thioessigsäure.

So wurde **45a** mit Thioessigsäure in Gegenwart von Triphenylphosphan und DIAD in Diethylether umgesetzt und Thioacetat **133a** in 83% Ausbeute isoliert.[60] Ausgehend von diesem konnte durch Einwirkung von konzentrierter Salzsäure in einem THF/MeOH-Gemisch bei 50°C fürr 5 h die Acetatgruppe abgespalten werden (Schema 46).[61]



133a **118a**, 64% **134**

Schema 46. Synthese von Thiol **118a** ausgehend von Thioacetat **133a** und Bildung von Disulfid **134**.

Die NMR- und GC-MS-Spektren, die direkt nach der Aufarbeitung und Reinigung des Reaktionsansatzes aufgenommen wurden, weisen das Vorliegen des freien Thiols **118a** eindeutig nach. Bei der Darstellung von Thiolen ist allerdings die Oxidation durch Luftsauerstoff ein großes Problem. So wurde im Nachhinein durch ein hochaufgelöstes Massenspektrum festgestellt, dass sich aus **118a** das Disulfid **134** bildet. Disulfide sind äußerst stabil und können nur unter Einwirkung von starken Oxidations- oder Reduktionsmitteln gespalten werden.[62]

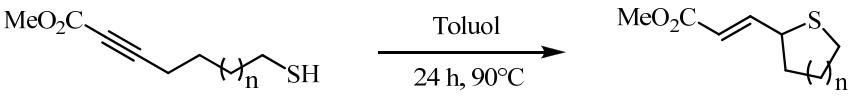
Die beschriebene Synthesestrategie für die Darstellung des freien Thiols **118a** erwies sich jedoch nach verschiedenen Anläufen als die Erfolgreichste. Die starke Neigung von Thiolen zur Bildung von Disulfiden bereitete allerdings große Schwierigkeiten. Für weitere Synthesen der Thiole sollte daher vollständig unter Schutzgasatmosphäre gearbeitet werden.

5.6 Untersuchungen zur Cyclisierung von 7-Thiohept-2-insäuremethylester

Da zunächst davon ausgegangen wurde, dass das Thiol **118a** vorliegt, wurden erste Untersuchungen zur intramolekularen Addition unternommen (Tabelle 13). In Anlehnung an die Cyclisierungsbedingungen des hydroxyfunktionalisierten Esters **45a** nach Trost und Mitarbeitern wurde **118a** in einem ersten Versuch in Gegenwart von 5 mol% dppp und 20 mol% AcOH in Toluol bei 90°C für 24 h umgesetzt (Eintrag 1). Es wurde keine Cyclisierung und auch keine Isomerisierung beobachtet. Die Wiederholung des Versuches gelang ebenfalls nicht (Eintrag 2). Daraufhin wurde **118a** in Gegenwart von 10 mol% dppp und 50 mol% Benzoesäure umgesetzt (Eintrag 3). Das Reaktionsgemisch wurde 48 h bei 23°C in Toluol gerührt. Diese Reaktionsbedingungen sind an die Arbeiten von Fu et al.

angelehnt, allerdings wurde auch hier kein Umsatz beobachtet. Ebenso führte der Einsatz von 10 mol% PPh_3 und 50 mol% Benzoesäure bei 90 °C über 24 h zu keinem Erfolg (Eintrag 4).

Tabelle 13. Versuche zur intramolekularen Cyclisierung von Thiol **118a**.



118a **120a**

Eintrag	Katalysator	mol%	Additiv	mol%	**120a** / %
1	dppp	5	AcOH	20	-
2	dppp	5	AcOH	20	-
3[a]	dppp	10	$PhCO_2H$	50	-
4	PPh_3	10	$PhCO_2H$	50	-

[a] Reaktionsbedingungen: 48 h, 23°C.

Im Nachhinein betrachtet, konnten die Versuche zur Cyclisierung des Thiols **118a** nicht erfolgreich sein, da hauptsächlich das Disulfid **134** eingesetzt wurde. Nach der Darstellung der Thiole **118** ohne Vorliegen des Disulfids sollte die Cyclisierung dieser aussichtsreicher sein.

6. Metallhydrid-vermittelte Tishchenko-Reaktionen

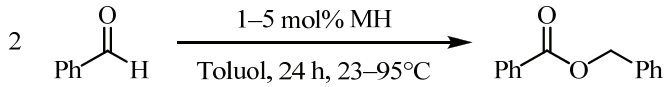
6.1 Alkalimetallhydride in der Modellreaktion

Die Tishchenko-Reaktion ist eine effiziente Methode, um Aldehyde zu dimerisieren. Dies eröffnet einen atomökonomischen Zugang zu den entsprechenden symmetrischen Estern. Die wenigen bisherigen Arbeiten zur Alkalimetallhydrid-vermittelten Tishchenko-Reaktion sind entweder auf den Einsatz eines bestimmten Substrates,[26-28] den stöchiometrischen Einsatz der Hydride[63] oder die Verwendung einer Kugelmühle[29] beschränkt.

6.1.1 Optimierung der Reaktionsparameter für die Alkalimetallhydride

Um eine generelle Anwendbarkeit von Alkalimetallhydriden in der Tishchenko-Reaktion zu demonstrieren, wurden zunächst anhand einer Modellreaktion die Reaktionsparameter optimiert. In Anlehnung an Swamer und Hauser[27] wurden die Startparameter für die Umsetzung von Benzaldehyd (**68a**) zu Benzoesäurebenzylester (**69a**) auf 5 mol% Katalysator in Toluol bei 95°C über 24 h gewählt (Tabelle 14).

Tabelle 14. Optimierung der Reaktionsparameter anhand der Umsetzung von Benzaldehyd (**68a**) zu Benzoesäurebenzylester (**69a**).



68a **69a**

Eintrag	MH	mol%	*T* / °C	Ausbeute **69a** / %[a]
1	LiH	5	95	89[b]
2	NaH	5	95	90
3	KH	5	95	95
4	CaH_2	5	95	0
5	LiH	5	60	95
6	NaH	5	60	95
7	LiH	5	23	0
8	NaH	5	23	89
9	NaH	1	95	95[b]
10	NaH	1	23	95[b]
11	KH	1	23	95

[a] Bestimmt durch GC mit *n*-Hexadecan als Standard. [b] Isolierte Ausbeute.

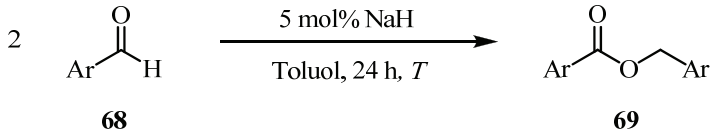
Dabei wurde sowohl mit Lithiumhydrid als auch mit NaH und Kaliumhydrid eine quantitative Ausbeute an Benzaldehyd (**68a**) erzielt (Einträge 1–3). Im Gegensatz dazu zeigte das Erdalkalimetallhydrid CaH_2 keine Aktivität gegenüber der Dimerisierung von Benzaldehyd (**68a**) (Eintrag 4). Im nächsten Schritt wurde die Reaktionstemperatur auf 60°C verringert und auch hier waren bei Verwendung von 5 mol% LiH bzw. NaH die erzielten Ausbeuten an Benzoesäurebenzylester (**69a**) mit 95% sehr gut (Einträge 5 und 6). Eine weitere Absenkung der Reaktionstemperatur zeigte die Reaktivitätsunterschiede der Alkalimetallhydride. Lithiumhydrid war bei 23°C völlig unreaktiv in der Dimerisierung von **68a** wohingegen mit NaH immer noch eine Ausbeute von 89% erreicht wurde (Einträge 7 und 8). Zusätzlich gelang es für Natriumhydrid die Katalysatormenge auf 1 mol% zu reduzieren. So wurde Benzaldehyd (**68a**) in Gegenwart von je 1 mol% an NaH bei 95°C bzw. 23°C umgesetzt (Einträge 9 und 10). Auch hier waren beide Versuche mit einer Ausbeute von 95% sehr erfolgreich. Darüber hinaus gelang es, die Reaktionsbedingungen von 1 mol% NaH und 23°C in den Multigrammmaßstab (10 g) zu übertragen. Ebenso lieferte der Einsatz von 1 mol% Kaliumhydrid bei 23°C eine Ausbeute von 95% an **69a** (Eintrag 11). Um die Ergebnisse besser einordnen zu können, sollen diese mit der Arbeit von Mack und Waddell verglichen werden, die bisher die besten Ergebnisse für Alkalimetallhydrid-vermittelte Tishchenko-Reaktionen erreicht haben. Diese verwendeten nur Natriumhydrid als Katalysator in der Tishchenko-Reaktion, allerdings mit einer eingesetzten Katalysatormenge von 10 mol% und unter Verwendung einer Kugelmühle.[29] Sie benötigten zwar kein Lösungsmittel für ihre Reaktionen, aber eine deutlich höhere Katalysatormenge. Die von Mack und Waddell erzielte Ausbeute an Benzoesäurebenzylester (**69a**) ist mit 98% nur geringfügig höher als die isolierten 95% an **69a** mit nur 1 mol% NaH. Trotz der leicht geringeren Ausbeute wurde so die Effizienz der Katalysatoren durch die hier vorgestellte Optimierung der Reaktionsparameter erhöht. Zudem verspricht die Realisierung als homogene Katalyse in Lösung eine breitere Anwendbarkeit verglichen zur Durchführung als Festkörperreaktion in der Kugelmühle.

6.1.2 Substratscreening

Nach der Optimierung der Reaktionsparameter wurde mit einem Substratscreening begonnen, um die gesamte Breite der Substratpalette auszuloten. Aufgrund der gegenüber Lithiumhydrid erhöhten Aktivität wurde zu Anfang Natriumhydrid für das Substratscreening eingesetzt. Aus Handhabbarkeitsgründen wurde NaH dabei KH vorgezogen. Für alle Versuche wurde nach der gleichen Vorgehensweise verfahren und lediglich die Reaktionstemperatur variiert. Zuerst

wurden die Metallhydride unter Argon vorgelegt, in wenig Toluol suspendiert und anschließend die Aldehyde zugefügt. Nach Ablauf von 24 h wurde das Reaktionsgemisch bei Bedarf auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Dichlormethan und 1 M HCl versetzt. Die Tishchenko-Ester wurden nach der wässrigen Aufarbeitung entweder durch Chromatographie an Kieselgel oder durch Destillation gereinigt. Die Ergebnisse der Dimerisierung von aromatischen und heteroaromatischen Aldehyden, vermittelt durch katalytische Mengen an Alkalimetallhydrid, sind in den Tabellen 15–19 aufgeführt. Zunächst wurden verschiedene aromatische Aldehyde mit elektronenschiebenden Substituenten in der Tishchenko-Reaktion mit NaH getestet (Tabelle 15). Die eingesetzte Katalysatormenge wurde zunächst auf 5 mol% festgelegt, um einen vollständigen Umsatz der Substrate zu gewährleisten.

Tabelle 15. Dimerisierung von elektronenreichen aromatischen Aldehyden in Gegenwart von 5 mol% NaH.



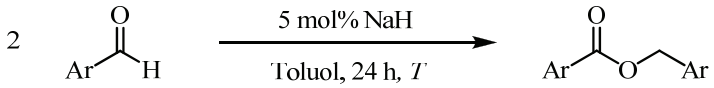
68 **69**

Eintrag	Substrat	Ar	*T* / °C	Produkt	Ausbeute / %
1	**68e**	4-Me-C_6H_4	23	**69e**	85
2	**68f**	4-Ph-C_6H_4	95	**69f**	93
3	**68g**	2-Naphthyl	95	**69g**	80
4	**68h**	2-MeO-C_6H_4	95	**69h**	61
5	**68i**	3-MeO-C_6H_4	23	**69i**	91
6	**68j**	4-MeO-C_6H_4	95	**69j**	94
7	**68k**	4-Me_2N-C_6H_4	95	**69k**	–

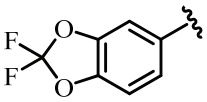
Der *p*-methylsubstituierte Benzaldehyd **68e** wurde so erfolgreich bei 23°C dimerisiert (Eintrag 1). Der korrespondierende Ester **69e** konnte in 85% Ausbeute isoliert werden. Dies entspricht einer Steigerung der Ausbeute um 23% gegenüber Mack und Waddell. Die höher substituierten Aldehyde **68f** und **68g** benötigten eine Reaktionstemperatur von 95°C, um die entsprechenden Ester **69f** und **69g** in guten Ausbeuten zu isolieren (Einträge 2 und 3). Dabei wurde **69f** in 93% und der Naphthylester **69g** in 80% Ausbeute erhalten. Im Fall des Esters **69g** isolierten Mack und Waddell 91% unter ihren Bedingungen. Die drei verschiedenen methoxysubstituierten Aldehyde **68h**, **68i** und **68j** zeigten deutlich unterschiedliche Reaktivitäten. So wurde der *o*-Methoxybenzaldehyd (**68h**) bei 95°C mit 5 mol% NaH umgesetzt und der Ester **69h** in einer geringen Ausbeute von 61% isoliert (Eintrag 4). Beim

Einsatz des *meta*-substituierten Aldehyds **68i** hingegen gelang der Umsatz schon bei 23°C und der Ester **69i** wurde in 91% erhalten (Eintrag 5). Die Ausbeute an *para*-substituiertem Ester war mit 94% geringfügig besser, allerdings musste auch hier eine Reaktionstemperatur von 95°C gewählt werden (Eintrag 6). Der *p*-Dimethylaminobenzaldehyd (**68k**) zeigte sowohl bei 23°C als auch bei 95°C keine Reaktion mit Natriumhydrid (Eintrag 7). Im Anschluss daran wurde eine Auswahl an aromatischen Aldehyden mit elektronenziehenden Substituenten mit NaH umgesetzt (Tabelle 16).

Tabelle 16. Dimerisierung von elektronenarmen aromatischen Aldehyden in Gegenwart von 5 mol% NaH.



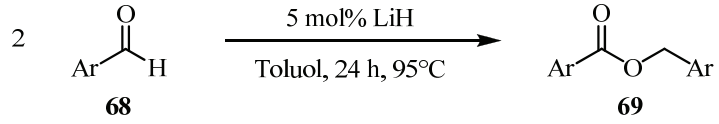
68 **69**

Eintrag	Substrat	Ar	*T* / °C	Produkt	Ausbeute / %
1	**68l**	4-F-C_6H_4	23	**69l**	95
2	**68m**	2-Cl-C_6H_4	95	**69m**	95
3	**68c**	3-Cl-C_6H_4	23	**69c**	88
4	**68n**	4-Cl-C_6H_4	23	**69n**	95
5	**68o**	4-Br-C_6H_4	23	**69o**	93
6	**68p**		23	**69p**	80
7	**68q**	2-CF_3-C_6H_4	95	**69q**	–
8	**68r**	3-CF_3-C_6H_4	95	**69r**	–
9	**68s**	4-CF_3-C_6H_4	23	**69s**	87
10	**68b**	4-NO_2-C_6H_4	95	**69b**	–
11	**68d**	2-CHO-C_6H_4	95	**69d**	95

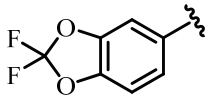
Auch hier wurde durchgängig eine Katalysatormenge von 5 mol% NaH eingesetzt. Die *para*-halogensubstituierten Benzaldehyde **68l**, **68n** und **68o** wurden alle bei 23°C erfolgreich zu den korrespondierenden Estern **69l**, **69n** und **69o** umgesetzt (Einträge 1, 4 und 5). Die Ausbeuten lagen durchweg bei über 90%. Auch der *m*-chlorsubstituierte Ester **69c** wurde bei 23°C in 88% Ausbeute gewonnen (Eintrag 3). Für den Umsatz von *o*-Chlorbenzaldehyd (**68m**) wurde wiederum eine Reaktionstemperatur von 95°C benötigt, der Ester **69m** konnte dann aber in 95% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 2). Der Aldehyd **68p** wurde ebenfalls mit NaH umgesetzt und der Ester **69p** bei 23°C in 89% Ausbeute erhalten (Eintrag 6). Der Einsatz

von *o*- (**68q**) und *m*-trifluormethylsubstituiertem Benzaldehyd (**68r**) hingegen gelang auch bei 95°C nicht (Einträge 7 und 8), jedoch wurde die entsprechende *para*-substituierte Verbindung **68s** bei 23°C erfolgreich umgesetzt (Eintrag 9). Der Ester **69s** wurde mit einer Ausbeute von 87% isoliert. Die *p*-Nitroverbindung **68b** zeigte hingegen keine Reaktivität in der Tishchenko-Reaktion (Eintrag 10). Um auch eine intramolekulare Variante nicht außer Acht zu lassen, wurde *o*-Formylbenzaldehyd (**68d**) eingesetzt. Nach 24 h bei 95°C wurde *Iso*benzofuranon **69d** in 95% Ausbeute isoliert (Eintrag 11). Die bisher eingesetzten Aldehyde (vgl. Tabellen 15 und 16) wurden in gleicher Weise mit 5 mol% Lithiumhydrid bei 95°C über 24 h umgesetzt, um auch einen Vergleich der Alkalimetallhydride untereinander ziehen zu können. In Tabelle 17 sind nur die erfolgreich verlaufenen Versuche aufgezeigt, alle anderen Aldehyde reagierten mit Lithiumhydrid unter den genannten Bedingungen nicht.

Tabelle 17. Dimerisierung von aromatischen Aldehyden in Gegenwart von 5 mol% LiH.



68 **69**

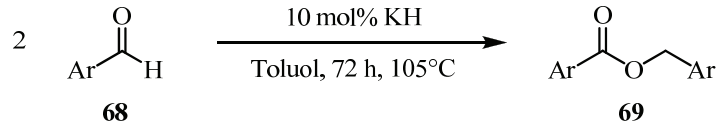
Eintrag	Substrat	Ar	Produkt	Ausbeute / %
1	**68e**	4-Me-C_6H_4	**69e**	87
2	**68g**	2-Naphthyl	**69g**	85
3	**68h**	2-MeO-C_6H_4	**69h**	63
4	**68i**	3-MeO-C_6H_4	**69i**	99
5	**68j**	4-MeO-C_6H_4	**69j**	82
6	**68l**	4-F-C_6H_4	**69l**	80
7	**68m**	2-Cl-C_6H_4	**69m**	89
8	**68n**	4-Cl-C_6H_4	**69n**	88
9	**68o**	4-Br-C_6H_4	**69o**	91
10	**68p**		**69p**	80
11	**68s**	4-CF_3-C_6H_4	**69s**	96
12	**68d**	2-CHO-C_6H_4	**69d**	67

Zunächst wurden wieder Aldehyde mit elektronenschiebenden Substituenten untersucht. Sowohl Aldehyd **68e** als auch **68g** wurden mit LiH erfolgreich zu den Estern **69e** und **69g** umgesetzt (Einträge 1 und 2). Beide Ester wurden in Ausbeuten über 85% erhalten. Die

methoxysubstituierten Aldehyde **68h**, **68i** und **68j** wurden ebenfalls unter diesen Bedingungen dimerisiert. Die Ausbeuten der entsprechenden Ester variierte aber von 63% an **69h** über 99% an **69i** bis 82% bei **69j** (Einträge 3–5). Diese Ergebnisse sind durchaus mit den mit NaH erzielten Resultaten vergleichbar, doch konnte dort bei den Aldehyden **68e** und **68i** die Reaktion bei 23°C durchgeführt werden. Bei den Aldehyden mit elektronenziehenden Substituenten zeigte sich diese höhere Reaktivität des NaH noch deutlicher. Die halogensubstituierten Ester **69l**, **69m**, **69n** und **69o** wurden unter den Bedingungen von 5 mol% LiH bei 95°C und 24 h Reaktionszeit in hohen Ausbeuten von über 80% isoliert (Einträge 6–9). Mit Natriumhydrid hingegen wurden höhere Ausbeuten bei niedrigeren Temperaturen erzielt. Von den halogensubstituierten Estern musste lediglich **68m** in beiden Fällen bei 95°C umgesetzt werden. Das Dioxolderivat **68p** lieferte mit LiH und NaH eine identische Ausbeute von 80% (Eintrag 10). Von den trifluormethylsubstituierten Aldehyden ließ sich nur das *para*-Derivat **68s** mit LiH umsetzen und der Ester **69s** wurde in 96% Ausbeute erhalten (Eintrag 11). Auch mit Lithiumhydrid wurde *o*-Formylbenzaldehyd (**68d**) in einer intramolekularen Tishchenko-Reaktion umgesetzt. Allerdings wurde das Furanonderivat **69d** nur in 67% Ausbeute isoliert (Eintrag 12). Die höhere Aktivität von Natriumhydrid gegenüber Lithiumhydrid wird hier erneut deutlich.

Die Handhabbarkeit der Alkalimetallhydride sinkt mit steigender Ordnungszahl der Alkalimetalle. Lithiumhydrid lässt sich noch ohne Probleme an Luft abwiegen, während Kaliumhydrid in reiner Form ausschließlich unter Schutzgas zu benutzen ist. Da neben der Atomökonomie auch die einfache und schnelle Umsetzung der Aldehyde im Vordergrund stand, wurde auf ein Substratscreening für KH verzichtet. Die Nachteile in der Handhabbarkeit von Kaliumhydrid sind jedoch vernachlässigbar, wenn die Reaktion mit den unreaktiveren Alkalimetallen nicht durchgeführt werden kann. So wurden gezielt nur die Aldehyde umgesetzt, die mit NaH keine Reaktion zeigten (Tabelle 18). Jedoch konnten auch mit KH unter den bisher verwendeten Bedingungen von 5 mol% Katalysator, 24 h und 95°C die Aldehyde **68q**, **68r** und **68k** nicht dimerisiert werden. Erst eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 105°C, eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 72 h und eine Erhöhung der Katalysatormenge auf 10 mol% führten zu einigermaßen guten Umsätzen. Die trifluormethylsubstituierten Ester **69q** und **69r** wurden so in 61% bzw. 86% Ausbeute erhalten (Einträge 1 und 2). Auch das Dimethylaminoderivat **69k** konnte in 65% isoliert werden (Eintrag 3).

Tabelle 18. Dimerisierung von aromatischen Aldehyden **68** in Gegenwart von 10 mol% Kaliumhydrid.

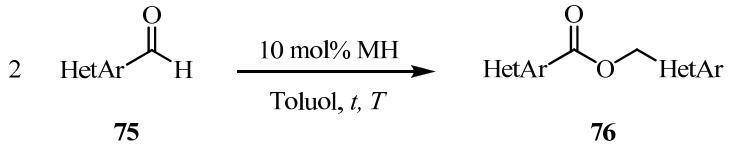


68 **69**

Eintrag	Substrat	Ar	Produkt	Ausbeute / %
1	**68q**	2-CF_3	**69q**	61
2	**68r**	3-CF_3	**69r**	86
3	**68k**	4-NMe_2	**69k**	65

Nachdem gezeigt wurde, dass die Alkalimetallhydride und insbesondere Natriumhydrid generell für die Dimerisierung von aromatischen Aldehyden in Lösung eingesetzt werden können, sollte das Substratspektrum auf heteroaromatische Aldehyde ausgeweitet werden (Tabelle 19). Unter den oben beschriebenen Bedingungen mit 5 mol% Katalysator gelangen diese Umsetzungen in Lösung nicht. Daher musste die Menge an Katalysator auf 10 mol% erhöht werden. Die Dimerisierungen wurden sowohl mit Lithiumhydrid als auch Natriumhydrid durchgeführt. Im Einklang mit den bisher erzielten Ergebnissen war der Einsatz von NaH weitaus erfolgreicher. Zunächst wurden stickstoffhaltige heteroaromatische Aldehyde umgesetzt. Dabei gelang die Dimerisierung der drei Pyridinderivate **75c**, **75d** und **75e** und die entsprechenden Ester **76c**, **76d** und **76e** wurden in Ausbeuten über 77% isoliert (Einträge 1–3). Dabei wurde der 3-Pyridylester **76d** in 88% erhalten. Auch das Chinolinderivat **76f** wurde mit einer guten Ausbeute von 86% erhalten (Eintrag 4). Nach diesen aussichtsreichen Ergebnissen wurden noch sauerstoff- und schwefelhaltige Heteroaromaten untersucht. Sowohl Furfurylaldehyd (**75a**) als auch Benzofuranaldehyd (**75b**) konnten in Gegenwart von NaH dimerisiert werden. Der Ester **76a** wurde in 74% Ausbeute isoliert (Eintrag 5). Interessanterweise wurde der Benzofuranester **76b** sogar bei 23°C in 90% Ausbeute erhalten (Eintrag 6). Mit Lithiumhydrid konnte eine ähnlich gute Ausbeute an **76b** isoliert werden, hier wurde jedoch wieder eine Temperatur von 95°C benötigt (Eintrag 7). Zusätzlich gelang es, das zu Furfurylaldehyd (**75a**) analoge Schwefelderivat **75g** mit nur 5 mol% NaH zum Ester **76g** umzusetzen (Eintrag 8). Der Thiophenester **76g** konnte in 78% Aubeute isoliert werden. In einer etwas geringeren Ausbeute von 71% wurde der Benzothiophenester **76h** erhalten, dies gelang jedoch nur mit LiH (Eintrag 9). Insgesamt konnte ein deutlich größeres Spektrum an heteroaromatischen Aldehyden erfolgreich in Gegenwart von Alkalimetallhydriden dimerisiert werden als bislang in der Literatur veröffentlicht.

Tabelle 19. Einsatz von heteroaromatischen Aldehyden **75** in der Alkalimetallhydrid-vermittelten Tishchenko-Reaktion.

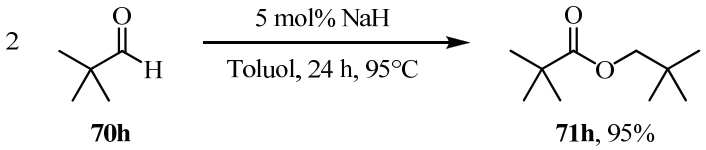


75 **76**

Eintrag	Substrat	HetAr	MH	*t* / h	*T* / °C	Produkt	Ausbeute / %
1	**75c**	2-Pyridyl	NaH	18	95	**76c**	77
2	**75d**	3-Pyridyl	NaH	18	95	**76d**	88
3	**75e**	4-Pyridyl	NaH	18	95	**76e**	87
4	**75f**	2-Chinolinyl	NaH	18	95	**76f**	86
5	**75a**	2-Furfuryl	NaH	18	95	**76a**	74
6	**75b**	2-Benzofuranyl	NaH	18	23	**76b**	90
7	**75b**	2-Benzofuranyl	LiH	24	95	**76b**	89
8	**75g**	2-Thienyl	NaH	24	95	**76g**	78[a]
9	**75h**	2-Benzothienyl	LiH	24	95	**76h**	71

[a] 5 mol% NaH

Neben den aromatischen und heteroaromatischen Aldehyden ist der Einsatz von aliphatischen Aldehyden in der Tishchenko-Reaktion ebenso interessant. Wie in Kapitel 3.1 beschrieben, sind die Anwendungen von Tishchenko-Estern in der Industrie vielfältig, darunter auch aliphatische Ester wie Ethylacetat (**71a**) oder der Cyclohexenester **71b**. Problematisch ist in diesem Fall die Basizität der Alkalimetallhydride. Dadurch ist, wie schon bei den Natriumalkoxiden geschildert, die Deprotonierung von C-H-aciden Aldehyden unter Bildung von Enolaten möglich. Diese können wiederum in einer Aldol-Reaktion mit einem weiteren Aldehyd zu den entsprechenden 3-Hydroxyalkanalen reagieren (vgl. Schema 16). Die durchgeführten Versuche mit aliphatischen Aldehyden waren nur erfolgreich beim Einsatz von α-substituierten Aldehyden. So wurde Pivaldehyd (**70h**) sowohl unter Verwendung von Natriumhydrid als auch Lithiumhydrid zum Dimer **71h** umgesetzt (Schema 47). Die Ausbeute war mit 95% beim Einsatz von NaH sehr gut, mit LiH wurden hingegen nur 65% an Ester **71h** isoliert.



70h **71h**, 95%

Schema 47. Tishchenko-Reaktion von Aldehyd **70h** in Gegenwart von 5 mol% NaH.

Mit den erzielten Ergebnissen konnte die breite Anwendbarkeit von Alkalimetallhydriden in der Tishchenko-Reaktion im Bereich aromatischer und heteroaromatischer Aldehyde demonstriert werden. Problematischer ist jedoch aufgrund der Basizität der Alkalimetallhydride die Umsetzung von aliphatischen Aldhehyden. Hier gelang nur die Umsetzung eines Aldehyds ohne α-ständiges Proton zur Carbonylgruppe.

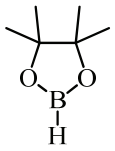
6.2 Untersuchungen zu flexibel einsetzbaren Hydridkatalysatoren

Die Einschränkung der Substratpalette bei der Alkalimetallhydrid-vermittelten Tishchenko-Reaktion veranlasste die Suche nach flexibel einsetzbaren Katalysatoren. Diese sollten in der Lage sein sowohl aromatische und heteroaromatische als auch aliphatische Aldehyde zu den korrespondierenden Estern umzusetzen. Daher sollte die Basizität der Metallhydride nicht zu stark sein, um die konkurrierende Enolatbildung zu verhindern.

Die naheliegenden Kandidaten mit einer geringeren Basizität sind die Erdalkalimetallhydride. Da jedoch Calciumhydrid schon keine Reaktivität bezüglich der Dimerisierung von Benzaldehyd (**68a**) zu Benzoesäurebenzylester (**69a**) zeigte, wurde auf eine weitere Untersuchung der Hydride der Erdalkalimetalle verzichtet. Zu den Hydriden der 13. Gruppe gibt es nur Arbeiten von Hon und Mitarbeitern (vgl. Kap. 3.2.2, Schema 21).[37b] Da sie nur aliphatische Aldehyde umsetzen konnten und sich ihre Reaktionsbedingungen deutlich in Katalysatormenge, Reaktionstemperatur und Lösungsmittel von denen in der vorliegenden Arbeit unterscheiden, wurden erneute Versuche unternommen, DIBAL in der Tishchenko-Reaktion von aromatischen Aldehyden einzusetzen.

Zusätzlich wurden noch die drei Borhydride **135**–**137** in einem ersten Screening in der Modellreaktion Benzaldehyd (**68a**) zu Benzoesäurebenzylester (**69a**) eingesetzt (Tabelle 20). Erwähnenswert ist dabei die teilweise veränderte Reaktionsführung. Im Fall von Pinacolboran (**135**), Natriumtri*sec*butylborhydrid (N-Selectrid) (**137**) und DIBAL wurde der Benzaldehyd (**68a**) ohne weiteres Lösungsmittel vorgelegt und der Katalysator in der entsprechenden Menge zugegeben. Dabei ist zu beachten, dass sowohl N-Selectrid (**137**) als auch DIBAL als 1 M Lösungen in THF bzw. Toluol verwendet wurden, während Pinacolboran als reine Flüssigkeit zugegeben wurde. Bei dem festen Katalysator Natriumtrisacetoxyborhydrid (STAB) (**136**) wurde wie bisher verfahren.

Tabelle 20. Screening der Metallhydride aus Gruppe 13 in der Modellreaktion von Benzaldehyd (**68a**) zu Benzoesäurebenzylester (**69a**).



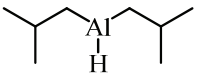
135

$NaB(OAc)_3H$

136

$NaB(sec\text{-}Bu)_3H$

137



DIBAL

Eintrag	Katalysator	mol%	*T* / °C	*t* / h	Ausbeute **69a** / %
1	**135**	5	95	24	0
2	**135**	5	23	24	0
3	**136**	5	23	18	0
4	**136**	10	60	18	0
5	**137**	5	23	18	<50[a]
6	**137**	5	55	18	88
7	**137**	5	23	72	<90[a]
8	DIBAL	5	95	24	80
9	DIBAL	1	95	24	85
10	DIBAL	5	23	18	88
11	DIBAL	1	23	18	96

[a] Ausbeute berechnet aus ^{1}H-NMR-Spektren der Rohprodukte.

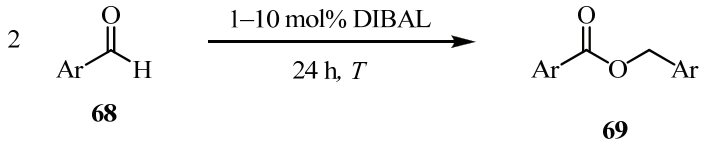
In Anlehnung an die durchgeführten Versuche mit den Alkalimetallhydriden in der Modellreaktion wurden die Reaktionsbedingungen auf 5 mol% Katalysator und eine Reaktionszeit von mindestens 18 h festgelegt. Die Versuche wurden bei Temperaturen zwischen 23°C und 95°C durchgeführt. Pinacolboran (**135**) zeigte unter den Bedingungen sowohl bei 95°C als auch bei 23°C keine Reaktivität gegenüber Benzaldehyd (**68a**) (Einträge 1 und 2), daher wurde von weiteren Versuchen mit **135** abgesehen. Auch das STAB Reagenz (**136**) reagierte nicht in der gewünschten Weise mit dem Aldehyd **68a**. Sowohl bei 23°C als auch bei 60°C und einer Katalysatormenge von 10 mol% wurde kein Benzoesäurebenzylester (**69a**) isoliert (Einträge 3 und 4). Der Einsatz von **136** bei 95°C wurde daraufhin nicht mehr durchgeführt, da sich kein Potenzial erkennen ließ. N-Selectrid (**137**) zeigte bei 23°C eine relativ geringe Aktivität bezüglich der Dimerisierung von **68a** (Eintrag 5). Bei Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 55 C wurden 88% Benzoesäurebenzylester (**69a**) isoliert (Eintrag 6). Die Verlängerung der Reaktionszeit auf 72 h bei einer Temperatur von 23°C bewirkte allenfalls eine geringe Steigerung der Ausbeute (Eintrag 7). Auch in diesem Fall wurde von einer weiteren Evaluierung des Katalysators abgesehen. Die besten Ergebnisse wurden mit

DIBAL erzielt. Setzte man 5 mol% DIBAL bei 95°C ein, wurden 80% an **69a** isoliert (Eintrag 8). Bei Verringerung der Katalysatormenge auf 1 mol% stieg die Ausbeute auf 85% (Eintrag 9). Bei einer Reaktionstemperatur von 23°C und wiederum 5 mol% Katalysator wurde ebenfalls ein Anstieg der Ausbeute an **69a** auf 88% beobachtet (Eintrag 10). Schlussendlich wurde das beste Ergebnis bei 23°C mit nur 1 mol% DIBAL erzielt (Eintrag 11). Hier konnten 96% Benzoesäurebenzylester (**69a**) isoliert werden. Auch hier konnte die Reaktion im Multigrammmaßstab durchgeführt werden. Nicht unerwähnt bleiben soll die Bildung des Benzylalkohols (**43**) als Nebenprodukt bei Verwendung von 5 mol% DIBAL. Dieser wurde anhand der ^{1}H-NMR-Spektren der Rohprodukte identifiziert, aber nicht isoliert. Aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum ließ sich ein Anteil an Benzylalkohol (**43**) von <5% abschätzen. Bei Verwendung von 1 mol% Katalysator wurde hingegen keine Bildung von Benzylalkohol (**43**) im ^{1}H-NMR-Spektrum beobachtet.

6.2.1 Substratscreening

Diese erfolgreiche Umsetzung von Benzaldehyd (**68a**) mit DIBAL zum Ester **69a** führte selbstverständlich zu der Frage, ob eine ähnlich breite Substratpalette wie bei den Alkalimetallhydriden möglich ist. Dafür wurden wiederum die verschiedenen schon verwendeten aromatischen Aldehyde mit DIBAL umgesetzt (Tabelle 21). In Analogie zu Versuchen mit Benzaldehyd (**68a**) wurde auch hier bei Aldehyden, die bei 23°C in flüssiger Form vorliegen, auf die Verwendung von Lösungsmittel verzichtet. Die in fester Form vorliegenden Aldehyde wurden vor der Reaktion in Toluol gelöst.

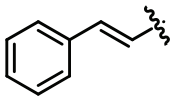
Tabelle 21. Substratscreening für den Einsatz von DIBAL in der Tishchenko-Reaktion von aromatischen Aldehyden.



68 **69**

Eintrag	Substrat	Ar	mol%	*T* / °C	Produkt	Ausbeute / %
1	**68e**	4-Me-C_6H_4	5	23	**69e**	82
2	**68f**	4-Ph-C_6H_4	1	23	**69f**	89
3	**68g**	2-Naphthyl	1	23	**69g**	99
4	**68h**	2-MeO-C_6H_4	10	95	**69h**	66

Fortsetzung **Tabelle 21.** Substratscreening für den Einsatz von DIBAL in der Tishchenko-Reaktion von aromatischen Aldehyden.

5	**68i**	3-MeO-C_6H_4	5	95	**69i**	93
6	**68j**	4-MeO-C_6H_4	5	95	**69j**	78
7	**68l**	4-F-C_6H_4	1	23	**69l**	94
8	**68m**	2-Cl-C_6H_4	1	23	**69m**	82
9	**68c**	3-Cl-C_6H_4	5	95	**69c**	86
10	**68n**	4-Cl-C_6H_4	1	23	**69n**	94
11	**68o**	4-Br-C_6H_4	1	23	**69o**	99
12	**68q**	2-CF_3-C_6H_4	5	23	**69q**	82
13	**68r**	3-CF_3-C_6H_4	5	23	**69r**	78
14	**68s**	4-CF_3-C_6H_4	1	23	**69s**	86
15	**68t**	3-CN-C_6H_4	5	23	**69t**	90
16	**68b**	4-NO_2-C_6H_4	5	95	**69b**	80
17	**138**		1	23	**139**	89[b]
18	**68d**	2-CHO-C_6H_4	5	23	**69d**	85
19	**68d**	2-CHO-C_6H_4	1	95	**69d**	99

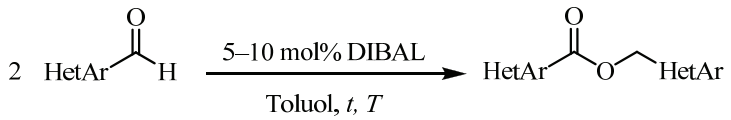
[a] Reaktionszeit 64 h. [b] Reaktionszeit 42 h.

Der *p*-Toluolaldehyd (**68e**) wurde erfolgreich mit 5 mol% DIBAL bei 23°C in 24 h zum Ester **69e** in 82% Ausbeute umgesetzt (Eintrag 1). Die Dimerisierung der Aldehyde **68f** und **68g** verlief schon beim Einsatz von nur 1 mol% DIBAL ausgezeichnet (Einträge 2 und 3). Der *p*-phenylsubstituierte Ester **69f** wurde in 89% und der Naphthylester **69g** in 99% Ausbeute isoliert. Die Umsetzung der methoxysubstituierten Aldehyde **68h**, **68i** und **68j** gestaltete sich etwas schwieriger. Die Reaktion musste bei 95°C und mit mindestens 5 mol% Katalysator durchgeführt werden. Das entsprechende *ortho*-substituierte Derivat **69h** wurde sogar nur unter Verwendung von 10 mol% DIBAL in 66% Ausbeute erhalten (Eintrag 4). Die Ausbeute an **69i** war hingegen mit 93% sehr gut (Eintrag 5). Auch der *p*-methoxysubstituierte Ester **69j** wurde in einer guten Ausbeute von 78% isoliert (Eintrag 6). Hier wurde allerdings eine Reaktionszeit von 64 h benötigt. Der Einsatz der halogensubstituierten Aldehyde führte zu deutlich besseren Ergebnissen. So wurden alle *para*-Halogenaldehyde in Gegenwart von 1 mol% DIBAL bei 23°C effektiv zu den korrespondieren Estern umgesetzt (Einträge 7, 10 und 11). Das Fluorderivat **69l** wurde in 94% Ausbeute isoliert, ebenso der analoge chlorsubstituierte Ester **69n**. In einer noch höheren Ausbeute von 99% wurde das Bromderivat

69o erhalten. Die Umsetzung der beiden *o*- und *m*-chlorsubstituierten Aldehyde **68m** und **68c** führte zu geringeren Ausbeuten (Einträge 8 und 9). Der Ester **69m** wurde in 82% Ausbeute isoliert und der Ester **69c** in 86%, in diesem Fall wurden aber 5 mol% Katalysator und eine Reaktionstemperatur von 95°C benötigt. Die stark elektronenziehenden Substituenten -CF_3 und -CN beeinflussten den Verlauf der Dimerisierung in Gegenwart von DIBAL ähnlich wie die Halogene eher positiv. So genügte eine Reaktionstemperatur von 23°C und eine Katalysatormenge von maximal 5 mol%. Die *o*- und *m*-Trifluormethylester **69q** und **69r** wurden so in 82% bzw. 78% Ausbeute isoliert (Einträge 12 und 13). Der entsprechende *para*-substituierte Ester **69s** wurde in 86% beim Einsatz von 1 mol% DIBAL erhalten (Eintrag 14). Der Aldehyd **68t** wurde ebenfalls bei 23°C und mit 5 mol% Katalysator effektiv zum Ester **69t** umgesetzt (Eintrag 15). Dieser wurde mit 90% Ausbeute isoliert. Auch *p*-Nitrobenzaldehyd **68b** war reaktiv in der Tishchenko-Reaktion mit DIBAL und der Ester **69b** wurde in 80% Ausbeute erhalten (Eintrag 16). Als weiterer interessanter Aldehyd wurde Zimtaldehyd (**138**) eingesetzt (Eintrag 17). Dieser wurde in Gegenwart von 1 mol% DIBAL bei 23°C in 42 h erfolgreich zum Ester **139** in 89% Ausbeute dimerisiert.[64] Zum Abschluss der Untersuchung der aromatischen Aldehyde wurde noch *o*-Formylbenzaldehyd (**68d**) eingesetzt, um auch die intramolekulare Variante zu testen. *Iso*benzofuranon (**69d**) wurde beim Einsatz von 5 mol% DIBAL bei 23°C in 85% Ausbeute erhalten (Eintrag 18). Bei Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 95°C und gleichzeitiger Verringerung der Katalysatormenge auf 1 mol% gelang es die Ausbeute an **69d** auf 99% zu erhöhen.

Um den gesamten Bereich abzudecken, wurde darüber hinaus der Einsatz von heteroaromatischen Aldehyden in der Dimerisierung in Gegenwart von DIBAL untersucht (Tabelle 22). Diese Umsetzungen gestalteten sich weitaus schwieriger.

Tabelle 22. Dimerisierung von heteroaromatischen Aldehyden **75** in Gegenwart von DIBAL.



75 **76**

Eintrag	Substrat	HetAr	mol%	*t* / h	*T* / °C	Produkt	Ausbeute / %
1	**75c**	2-Pyridyl	10	24	95	**76c**	–
2	**75d**	3-Pyridyl	5	24	95	**76d**	74
3	**75e**	4-Pyridyl	5	24	23	**76e**	60
4	**75f**	2-Chinolinyl	10	24	95	**76f**	–

Fortsetzung **Tabelle 22.** Dimerisierung von heteroaromatischen Aldehyden **75** in Gegenwart von DIBAL.

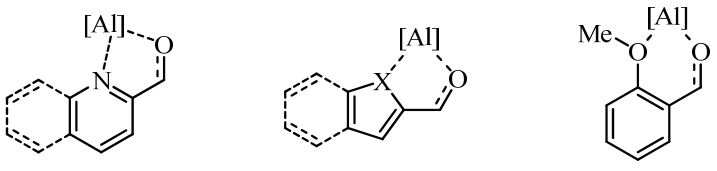
5	**75a**	2-Fufuryl	10	24	95	**76a**	<70[a]
6	**75b**	2-Benzofuranyl	5	3	23	**76b**	78
7	**75g**	2-Thienyl	10	24	95	**76g**	<40[a]
8	**75h**	2-Benzothienyl	5	24	95	**76h**	<70[a]

[a] Ausbeute berechnet aus ^{1}H-NMR-Spektren der Rohprodukte.

So gelang es selbst unter Verwendung von 10 mol% DIBAL bei 95°C über 24 h nicht 2-Pyridylcarboxaldehyd (**75c**) zu dimerisieren (Eintrag 1). Die Umsetzung der isomeren Aldehyde **75d** und **75e** gelang hingegen schon beim Einsatz von 5 mol% DIBAL. Der Ester **76d** wurde in 74% Ausbeute isoliert und **76e** bei 23°C in 60% Ausbeute (Einträge 2 und 3). Der Chinolinaldehyd **75f** reagierte wiederum auch unter den drastischen Bedingungen von 10 mol% Katalysator und 95°C nicht zum entsprechenden Ester **76f** (Eintrag 4). Unter den gleichen Bedingungen wurden bei der Dimerisierung des Furyl- (**75a**) und des Thienylaldehyds (**75g**) keine zufriedenstellenden Umsätze beobachtet. Daher wurde auf die Isolierung der Ester **76a** und **76g** verzichtet. Die Angaben von <70% bzw. <40% Ausbeute beziehen sich auf die theoretischen Ausbeuten, die aus den ^{1}H-NMR-Spektren der Rohprodukte bestimmt wurden (Einträge 5 und 7). Dieses Vorgehen wurde auch für den Benzothienylaldehyd **75h** verwendet (Eintrag 8). Hier lag beim Einsatz von 5 mol% DIBAL die maximale Ausbeute bei <70%. Überraschenderweise gelang die Umsetzung des Benzofuranylaldehyds (**75b**) bei 23°C innerhalb von 3 h und der Ester **76b** konnte in 78% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 6). Die Reaktionszeit von 3 h ergab sich aus der lösungsmittelfreien Durchführung der Reaktion. Der Aldehyd **75b** liegt als ölige Flüssigkeit vor und wurde daher direkt mit DIBAL umgesetzt. Nach kurzer Zeit fiel das Produkt als orangefarbener Feststoff aus und nach insgesamt 3 h war das komplette Reaktionsgemisch fest. Daraufhin wurde die Reaktion abgebrochen und wie üblich aufgearbeitet. Der Versuch die Reaktion in Toluol durchzuführen, um eventuell die Ausbeute noch weiter zu erhöhen, gelang nicht.

Es fällt auf, dass mit Ausnahme des Benzofuranylaldehyds (**75b**) die Aldehyde mit Heteroatomen in 2-Position geringe bis gar keine Reaktivität mit dem Aluminiumkatalysator zeigten. Eine mögliche Erklärung ist die Bildung von desaktivierten Spezies wie zum Beispiel **140a** bzw. **140b** durch die Koordination der freien Elektronenpaare der Stickstoff- bzw. Sauerstoffatome an das Lewis-saure Aluminiumatom des DIBAL (Abbildung 10). Dies erklärt auch die geringe Ausbeute an *o*-methoxysubstituiertem Ester **69h**. Auch hier kann die inaktive Spezies **141** gebildet werden.

Abbildung 10. Inhibierung der Tishchenko-Reaktion durch Ausbildung von stabilen 5- und 6-gliedrigen Metallchelaten (X = O, S).

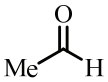
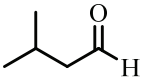
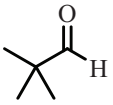
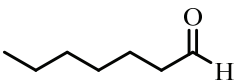
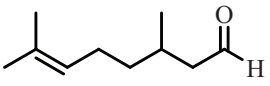


140a **140b** **141**

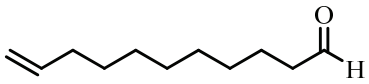
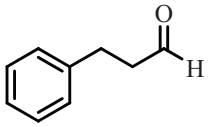
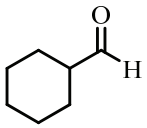
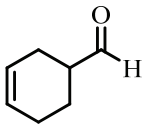
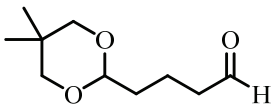
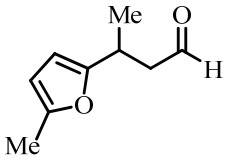
Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die Tishchenko-Reaktion von aromatischen und auch einzelnen heteroaromatischen Aldehyden mit DIBAL realisierbar ist. Die Reaktionsbedingungen sind im Vergleich mit den Alkalimetallhydriden größtenteils deutlich milder und so gelingen die Dimerisierungen in den meisten Fällen bei 23°C und 1 mol% Katalysator. Da diese Umsetzungen so erfolgreich waren und die Bedingungen doch deutlich von den Arbeiten von Hon und Mitarbeitern abweichen, war der nächste Schritt die Anwendung der gewonnenen Erkenntnisse auf aliphatische Aldehyde. In Tabelle 23 sind die erzielten Ergebnisse zusammengestellt. Es wurde in allen Versuchen lösungsmittelfrei gearbeitet. Die Dimerisierungen wurden mit 1 mol% DIBAL bei 23°C durchgeführt. Es muss betont werden, dass die Reaktionszeiten von größtenteils 24 h nicht optimiert sind.

Tabelle 23. Einsatz von DIBAL bei der Dimerisierung von aliphatischen Aldehyden.

70 **71**

Eintrag	Substrat	Aldehyd	Produkt	Ausbeute / %
1	**70a**		**71a**	71[a,b]
2	**70h**		**71h**	95[b]
3	**70f**		**71f**	82[b]
4	**70i**		**71i**	85
5	**70j**		**71j**	92

Fortsetzung **Tabelle 23.** Einsatz von DIBAL bei der Dimerisierung von aliphatischen Aldehyden.

6	**70k**		**71k**	88
7	**70l**		**71l**	89
8	**70c**		**71c**	87
9	**70b**		**71b**	91
10	**70m**		**71m**	92
11	**70n**		**71n**	74[c]

[a] 0°C → 23°C. [b] Reaktionszeit: 5 h. [c] 4 h.

Als einfachster verwendeter Aldehyd wurde zunächst Acetaldehyd (**70a**) in Gegenwart von 1 mol% DIBAL dimerisiert. Der geringe Siedepunkt von 20°C des Eduktes erforderte eine anfängliche Kühlung der Reaktion auf 0°C. Aufgrund der stark exothermen Reaktion kam es trotz Kühlung zu einer Erwärmung der Reaktionsmischung, was eventuell zum Verdampfen von Acetaldehyd (**70a**) führte und die geringe Ausbeute von nur 71% erklären könnte (Eintrag 1). Die Reaktion ist aber nach wenigen Stunden vollständig abgelaufen, was durch ^{1}H-NMR-Spektren des Reaktionsgemisches belegt ist. Auch hier gelang eine Reaktionsführung im Multigrammmaßstab. Die Umsetzung des *Iso*valeraldehyds (**70g**) und des Pivalaldehyds (**70h**) war ebenfalls nach 5 h vollständig und die korrespondierenden Ester wurden in 95% bzw. 82% Ausbeute isoliert (Einträge 2 und 3). Die längerkettigen Aldehyde Heptanal (**70i**), Citronellal (**70j**) und Undecenal (**70k**) wurden ebenfalls in guten bis sehr guten Ausbeuten von über 85% dimerisiert (Einträge 4–6). Im Vergleich dazu isolierten Hon et al. innerhalb von 6 h nur jeweils 77% des Heptansäureheptylesters (**71i**) und des Citronellalderivats **71j**. Die Tishchenko-Reaktion von 3-Phenylpropanal (**70l**) verlief gleichermaßen zufriedenstellend. Die Ausbeute von Ester **71l** war mit 89% deutlich höher als die von Hon und Mitarbeitern erzielte (Eintrag 7). Als nächstes wurden die cyclischen Aldehyde **70c** und **70b** mit DIBAL umgesetzt und die Ester **71c** und **71b** in 87% bzw. 91% erhalten (Einträge 8 und

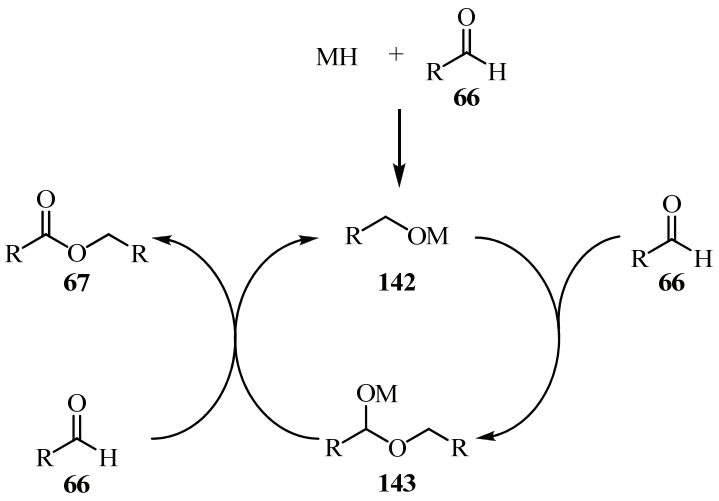
9). Um die Anwendbarkeit für funktionalisierte Aldehyde zu testen, wurden noch die Aldehyde **70m** und **71n** in der Tishchenko-Reaktion eingesetzt (Einträge 10 und 11). Beide Ester wurden trotz zusätzlicher Donorfunktionalitäten in guten bis sehr guten Ausbeuten von 92% bzw. 74% isoliert.

Die unter Verwendung von DIBAL erzielten Resultate hinsichtlich der Dimerisierung von aromatischen Aldehyden sind vergleichbar mit den Ergebnissen, die mit Natriumhydrid erreicht wurden. Weiterhin wurden im Vergleich zu den Arbeiten von Hon und Mitarbeitern deutlich mildere Bedingungen für die Tishchenko-Reaktion von aliphatischen Aldehyden etabliert und die Ausbeuten der synthetisierten Ester waren größten Teils höher. Einzig in der Umsetzung von heteroaromatischen Aldehyden steht DIBAL in der Reaktivität hinter den Alkalimetallhydriden zurück. Dies kann durch die Lewis-Acidität des Aluminiumatoms im DIBAL erklärt werden, welches mit dem Elektronenpaaren der Heteroatome stabile Lewis-Säure/Lewis-Base-Addukte bildet, die die Tishchenko-Reaktion inhibieren.

6.3 Mechanistische und kinetische Untersuchungen zur Tishchenko-Reaktion

6.3.1 Postulierter Mechanismus

Neben der Evaluierung des Substratspektrums der Metallhydrid-katalysierten Tishchenko-Reaktion stand auch deren Mechanismus im Fokus der Untersuchungen. Basierend auf dem Wissen, dass Natrium- und Aluminiumalkoxide die Tishchenko-Reaktion katalysieren,[19, 21, 26, 33] liegt die Vermutung nahe, dass das Metallhydrid mit den eingesetzten Aldehyden zunächst Metallalkoxide bildet. Dies wird durch die Beobachtung von Benzylalkohol (**42**) als Nebenprodukt untermauert, da bei wässriger Aufarbeitung von Metallalkoxiden die entsprechenden Alkohole gebildet werden. In Anlehnung an die Arbeiten von Ogata und Mitarbeitern, wurde der in Schema 48 dargestellte Mechanismus postuliert.



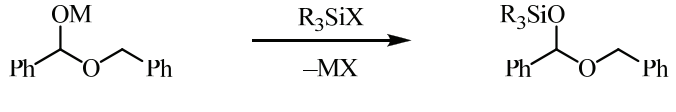
Schema 48. Postulierter Mechanismus für die Tishchenko-Reaktion mit Metallhydriden (M = Li, Na, K, Al*i*Pr$_2$).

Das Metallhydrid reagiert mit dem Aldehyd **66** zum Alkoholat **142**. Dieses kann wiederum nucleophil an den nächsten Aldehyd **66** angreifen, was zum Metall-Halbacetalat **143** führt. Unter formaler Übertragung des Metallhydrids auf einen weiteren Aldehyd **66** kann abschließend der Tishchenko-Ester **67** unter Regenerierung des Alkoholats **142** gebildet werden. Bisher wurde immer davon gesprochen, dass die Metallhydride die Reaktion katalysieren. Dies ist sicherlich im eigentlichen Sinn eines Katalysators nicht richtig, da das eingesetzte Metallhydrid nach der Reaktion nicht zurückgewonnen werden kann. Daher müssten die Metallhydride genau genommen als Präkatalysatoren bezeichnet werden. Zur Vereinfachung wurde darauf bisher verzichtet. Die eigentlich katalytisch aktive Spezies ist das Alkoholat **142**, was im Einklang mit den Natrium- bzw. Aluminiumalkoxiden steht. Der postulierte Mechanismus sollte im Folgenden durch verschiedene Experimente untermauert werden.

6.3.2 Nachweis von Intermediaten

Eine Möglichkeit zur Überprüfung des postulierten Mechanismus ist der Nachweis von Intermediaten des Katalysezyklus. Als mögliche Intermediate wurden das Alkoholat **142** und das Metall-Halbacetalat **143** vorgeschlagen (Schema 48). Die Rolle des Alkoholats **142** ist dabei einfacher nachzuweisen. Erstens ist bekannt, dass die Tishchenko-Reaktion auch direkt durch Natrium-[19, 26] bzw. Aluminiumalkoxide[30, 31b, 32-33] katalysiert wird und zweitens wurde als Nebenprodukt der Benzylalkohol (**42**) in der Modellreaktion nachgewiesen. Der Alkohol entsteht bei der Aufarbeitung durch die Hydrolyse von Metallalkoxiden. Diese werden durch Reduktion von Aldehyden mit Metallhydriden gebildet.[65] Gerade bei der Verwendung von DIBAL war die Bildung des Alkohols **42** abhängig von der eingesetzten Menge des Katalysators. Je mehr DIBAL verwendet wurde, desto mehr Alkohol wurde beobachtet.

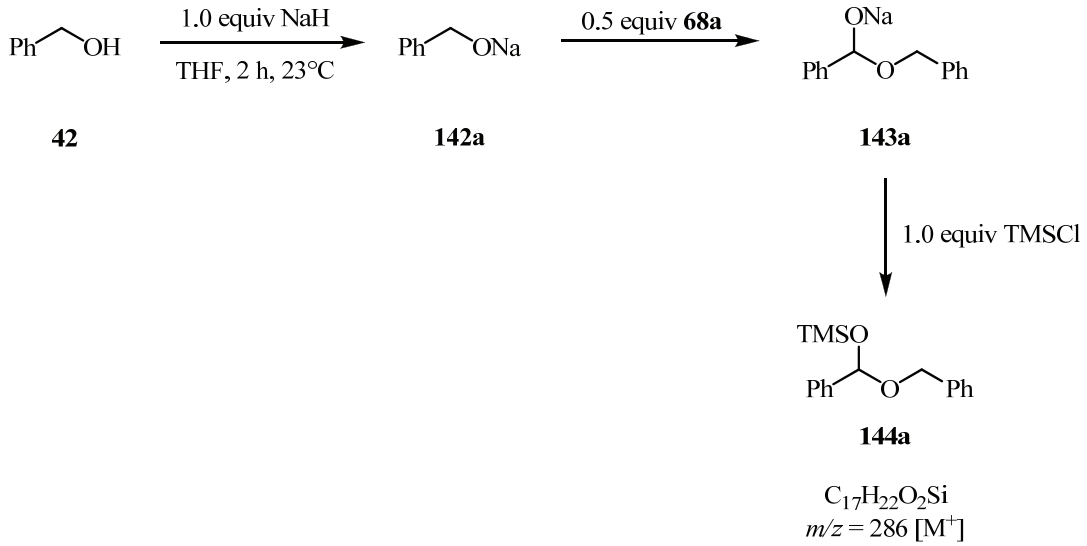
Der Nachweis des Metall-Halbacetalats **143** gestaltet sich schwieriger. Wie bei der Optimierung der Reaktionsparameter wurde hierzu die Umsetzung von Benzaldhyd (**68a**) zum Benzoesäurebenzylester (**69a**) als Modellreaktion verwendet. Das Abfangen der Spezies **143** sollte sowohl beim Einsatz von Natriumhydrid, welches repräsentativ für die Alkalimetallhydride steht, als auch beim Einsatz von DIBAL durch ein geeignetes Silylhalogenid gelingen. Durch die Ausbildung einer Si-O-Bindung unter gleichzeitiger Bildung des Metallsalzes MX sollte das silylgeschützte Halbacetal **144** gebildet werden, welches massenspektrometrisch nachgewiesen werden sollte (Schema 49).



143 **144**

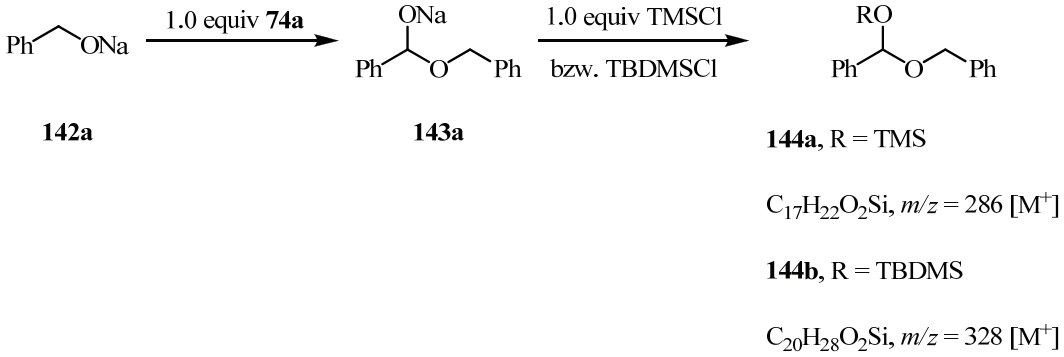
Schema 49. Abfangen des Intermediats **143** durch Einsatz eines Silylhalogenids.

Zunächst wurden Versuche mit Natriumhydrid als Katalysator durchgeführt. Dafür wurde zuerst Benzylalkohol (**42**) mit NaH stöchiometrisch in THF umgesetzt, nach 2 h wurden zu diesem Reaktionsgemisch 0.5 equiv. an Benzaldehyd (**68a**) gegeben (Schema 50). Optisch wurde keine Veränderung beobachtet. Nach 0.5 h, 1 h und 2 h wurde jeweils ein Fünftel der Reaktionsmischung entnommen und gesondert mit Trimethylsilylchlorid (TMSCl) versetzt. Das THF wurde im Hochvakuum entfernt und der verbleibende Rest in wasserfreiem *n*-Hexan aufgenommen. Dadurch sollte sichergestellt werden, dass sich das gebildete Natriumchlorid nicht in Lösung geht. Die filtrierten Lösungen wurden anschließend durch GC-MS analysiert. In keinem der GC-MS Chromatogramme konnte das silylgeschützte Halbacetal (**144a**) eindeutig nachgewiesen werden.



Schema 50. Erste Versuche zum Nachweis von Intermediat **143a**.

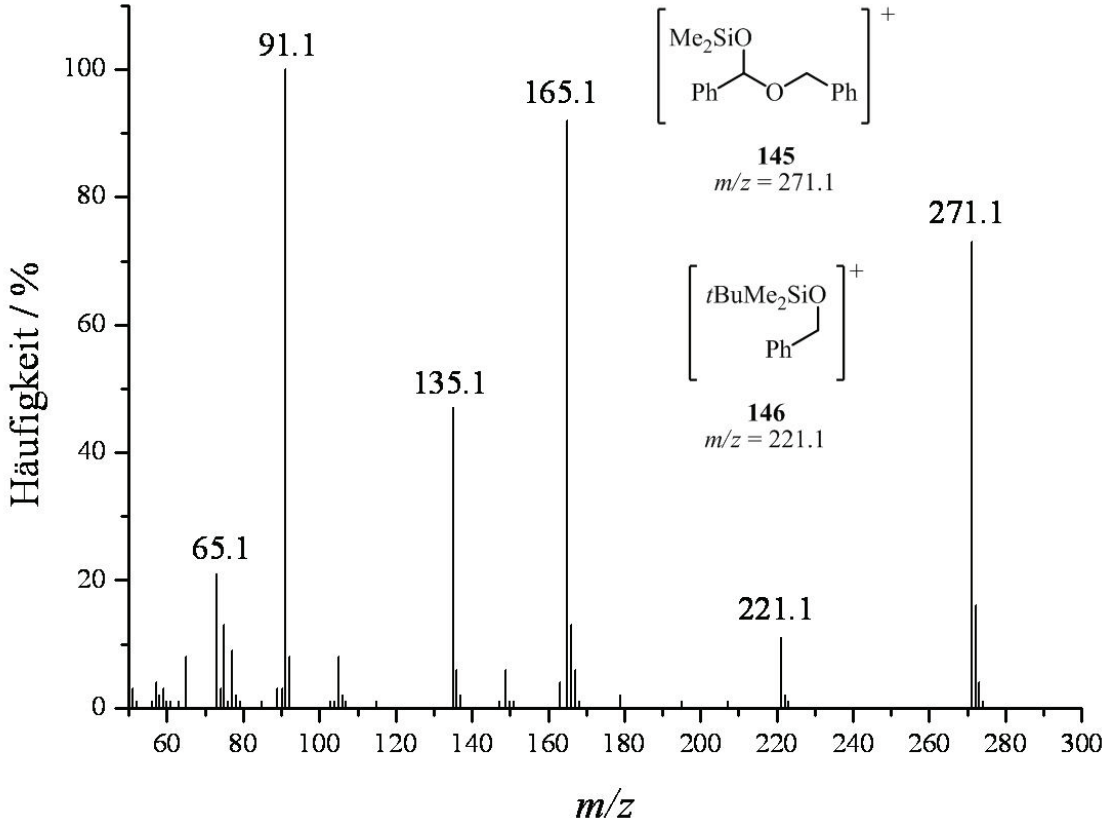
Infolgedessen wurden die Bedingungen geringfügig verändert. Anstelle von 0.5 equiv Benzaldehyd (**68a**) wurde dieses nun stöchiometrisch eingesetzt (Schema 51). Zusätzlich wurde noch ein zweites Abfangreagenz verwendet. Neben Trimethylsilylchlorid wurde auch *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBDMSCl) eingesetzt. Die Proben wurden nach 1 h Reaktionszeit entnommen, ansonsten blieb die Prozedur identisch zu den vorangegangenen Versuchen.



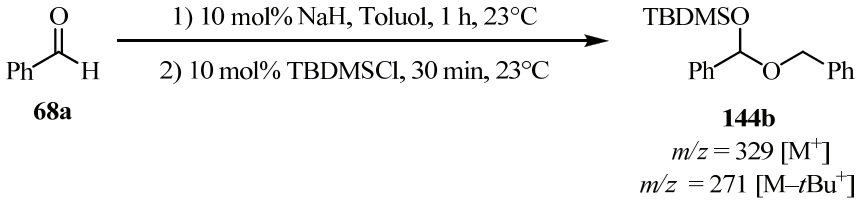
Schema 51. Abfangen von Intermediat **143a** mit TMSCl bzw. TBDMSCl.

Interessanterweise wurde in beiden GC-MS-Chromatogrammen ein Peak identifiziert, der ein *m/z*-Verhältnis von 271 aufwies. Diese Molekülmasse kann dem Ion **145** zugeordnet werden (Abbildung 11). Dieses entsteht aus **144a** durch Abspaltung einer Methylgruppe bzw. aus **144b** durch Abspaltung der *tert*-Butylgruppe. Ebenso konnte ein Peak mit einem *m/z*-Verhältnis von 221 identifiziert werden. Diese Molekülmasse kann wiederum dem Ion **146** zugeordnet werden, welches durch α-Spaltung von **144b** gebildet wird.

Abbildung 11. Massenspektrum von Derivat **144b** mit Molekülionenpeak bei *m/z* = 271 und bei *m/z* = 221.



Zusätzlich wurde ein weiterer Versuch zum Nachweis des Intermediats **143a** unternommen. Diesmal wurde direkt Benzaldehyd (**68a**) mit 10 mol% NaH in Toluol umgesetzt (Schema 52). Nachdem 1 h bei 23°C gerührt wurde, wurde TBDMSCl zugegeben und erneut 30 min gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Auch hier wurde das Molekülion **145** massenspektroskopisch nachgewiesen.

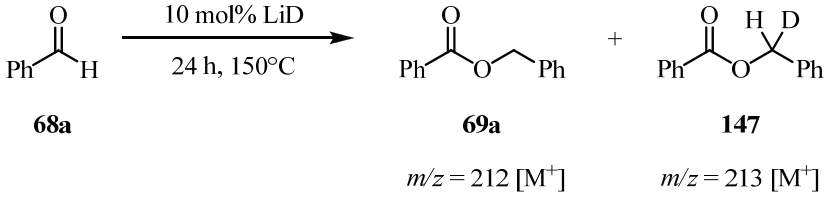


Schema 52. Abfangen des Intermediats **143a** mit TBDMSCl ausgehend von Benzaldehyd (**68a**).

In analoger Weise wurden auch Versuche mit DIBAL durchgeführt, hier gelang es allerdings nicht, einen entsprechenden Molekülpeak zu identifizieren.

6.3.3 Umsetzung isotopenmarkierter Substanzen

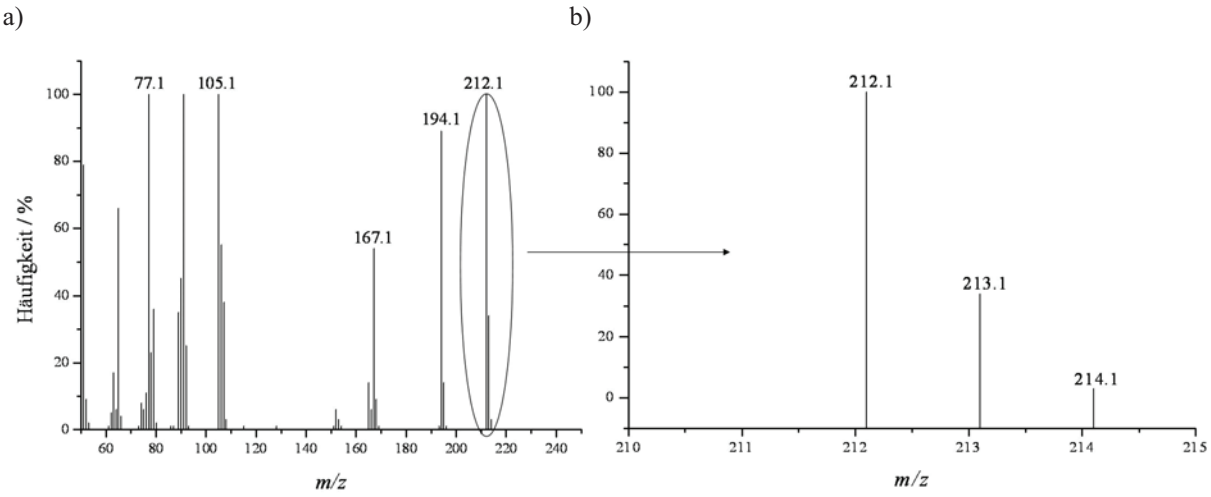
Nachdem das erfolgreiche Abfangen von Reaktionsintermediaten erste Hinweise auf die Richtigkeit des postulierten Reaktionsmechanismus lieferte, sollte der Einsatz von isotopenmarkierten Reaktanden weitere Belege geben. Hier wurden zwei unterschiedliche Herangehensweisen verfolgt. Zum Einen sollte anstelle des Metallhydrids die entsprechende Deuteriumverbindung verwendet werden. Da von diesen nur Lithiumdeuterid (LiD) kommerziell erhältlich war, wurden nur Untersuchungen mit diesem durchgeführt. Dem postulierten Mechanismus folgend sollte dabei die monodeuterierte Verbindung **147** gebildet werden (vgl. Schema 48). Basierend auf dem Wissen, dass Lithiumhydrid erst bei höheren Temperaturen reaktiv in der Umsetzung von Benzaldehyd (**68a**) ist, wurden die Versuche zuerst bei 95°C mit 10 mol% LiD ausgeführt. Es wurde allerdings keine Dimerisierung zum Benzoesäurebenzylester (**69a**) beobachtet. Daher wurden drastischere Reaktionsbedingungen gewählt (Schema 53).



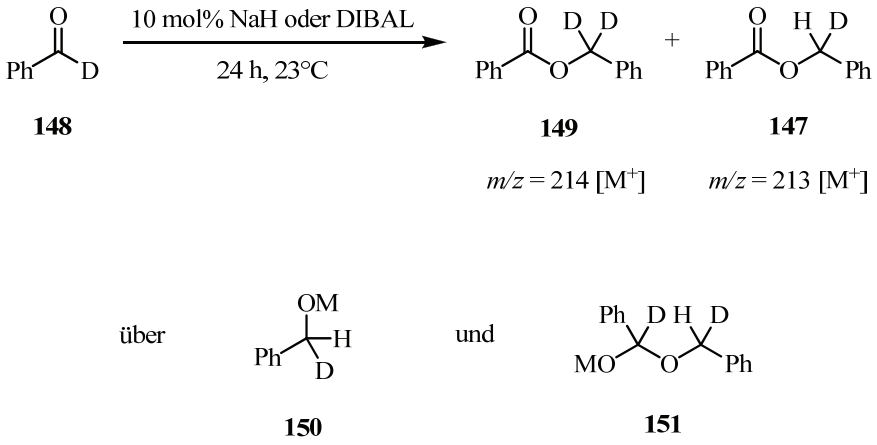
Schema 53. Umsetzung von Benzaldehyd (**68a**) mit Lithiumdeuterid.

Erst bei einer Reaktionstemperatur von 150°C wurde die Produktbildung beobachtet. Die Reaktion musste unter diesen Bedingungen im Druckrohr durchgeführt werden, um Verluste an Benzaldehyd (**68a**) zu vermeiden. Um die Isotopenverteilung nachzuweisen, wurde das Reaktionsgemisch mittels GC-MS analysiert. Abbildung 12a zeigt das Massenspektrum des so erhaltenen Produkts, in dem deutlich Signale im Bereich von *m/z* = 212 erkennbar sind. In Abbildung 12b ist ein vergrößerter Ausschnitt des Massenspektrums aus Abb. 12a in der Region um *m/z* = 212 zu sehen. Hier ist sowohl ein Signal bei *m/z* = 212 für den Benzoesäurebenzylester (**69a**) als auch bei *m/z* = 213 für die monodeuterierte Spezies **147** zu erkennen.

Abbildung 12. a) Massenspektrum der Umsetzung von LiD mit Benzaldehyd (**68a**). b) Ausschnitt von a)



Des Weiteren wurde α-deuteriertes Benzaldehyd **148** sowohl mit 10 mol% Natriumhydrid als auch mit derselben Menge DIBAL umgesetzt (Schema 54). Der Ansatzpunkt war hier ebenfalls der Nachweis der monodeuterierten Verbindung **147**. Verläuft der Katalysezyklus wie in Kapitel 6.3.1 beschrieben, müsste sich beim Einsatz von 10 mol% Metallhydrid in identischer Menge das monodeuterierte Alkoholat **150** bilden. Dieses reagiert mit **148** zum Metall-Halbacetalat **151**. Aus diesem wiederum wird im nächsten Schritt unter formaler Übertragung eines Metalldeuterids MD auf einen weiteren Aldehyd **148** der Ester **147** generiert. Dabei wird auch die aktive Spezies **150** zurückgebildet, die nun aber zweifach deuteriert sein sollte. Da jeweils 10 mol% der Metallhydride verwendet wurden, sollte folglich auch 10 mol% an **147** gebildet werden und massenspektrometrisch nachzuweisen sein. Die Versuche wurden analog der üblichen Vorgehensweise durchgeführt und die gewonnenen Produkte mittels GC-MS analysiert.

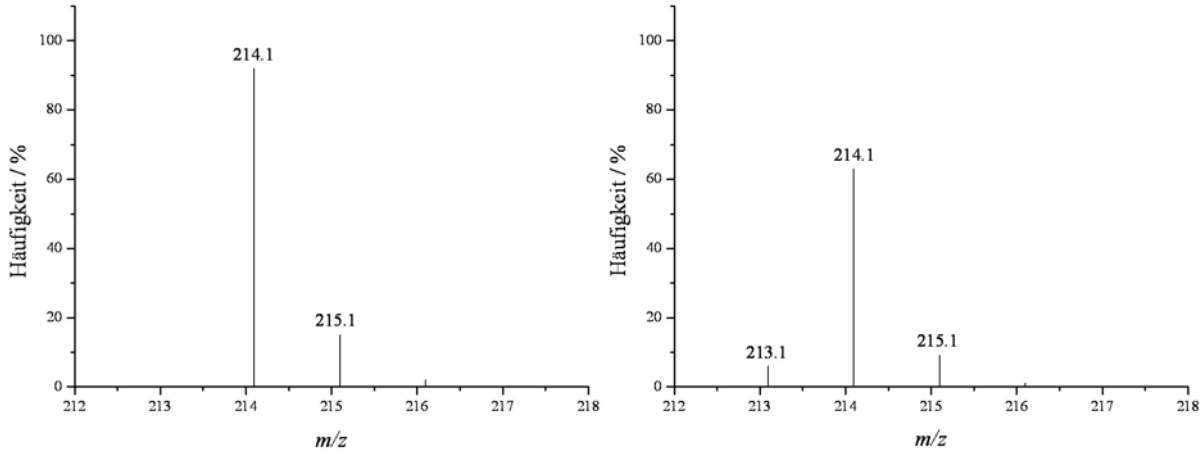


Schema 54. Reaktion von α-d-Benzaldehyd (**148**) mit den Metallhydriden NaH und DIBAL.

In beiden Versuchen waren die Umsätze an **148** vollständig. In Abbildung 13a ist das Massenspektrum des Produktes aus der Umsetzung von **148** mit NaH gezeigt. Es wurde nur ein Signal bei *m/z* = 214 beobachtet, was dem zweifach deuteriertem Produkt **149** entspricht. Überraschenderweise wurde kein Signal bei *m/z* = 213 für das monodeuterierte Produkt **147** beobachtet. Auch beim Einsatz von 20 mol% NaH wurde nur ein Signal bei *m/z* = 214 detektiert. Diese Beobachtung konnte bisher noch nicht plausibel erklärt werden.

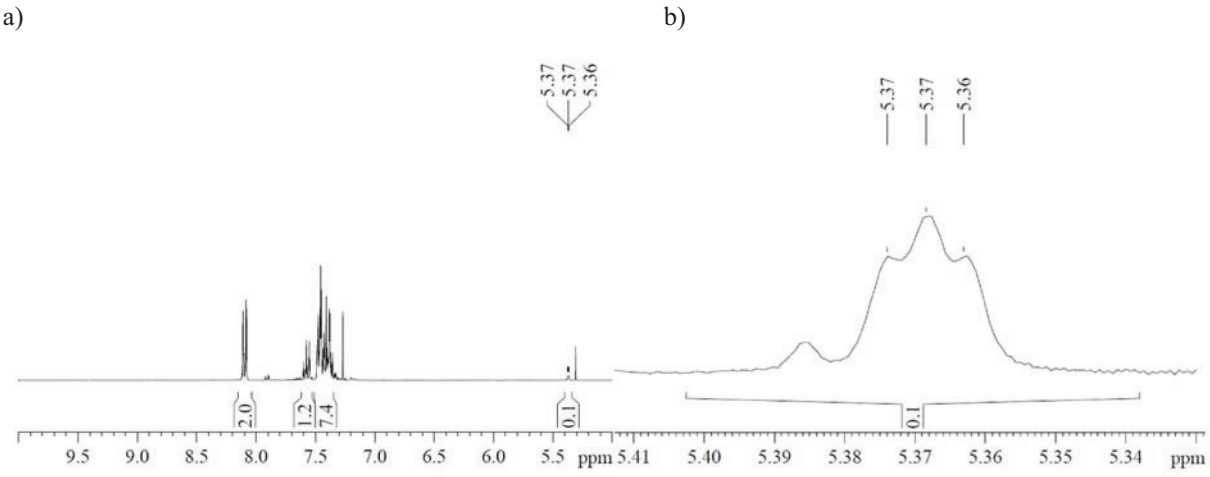
Abbildung 13. Massenspektren der Isotopenmarkierungsversuche mit α-deuteriertem Benzaldehyd **148**.

a) mit NaH b) mit DIBAL



In Abbildung 13b ist das Massenspektrum des Produkts aus der Umsetzung von **148** mit DIBAL gezeigt. Es wurde sowohl ein Signal bei *m/z* = 214 für **149** als auch ein Signal bei *m/z* = 213 für **147** beobachtet. Von dieser Probe wurde daraufhin ein ^{1}H-NMR-Spektrum aufgenommen. Abbildung 14a zeigt das ^{1}H-NMR-Spektrum in $CDCl_3$, bei dem eine Resonanz bei 5.37 ppm zu erkennen ist, wie es für Methylenprotonen in Benzylestern zu erwarten ist. Diese Resonanz sollte im ^{1}H-NMR-Spektrum der zweifach deuterierten Verbindung **149** nicht auftreten. In Abbildung 14b sieht man einen vergrößerten Ausschnitt des ^{1}H-NMR-Spektrums. Hier ist deutlich erkennbar, dass es sich bei dem Signal bei 5.37 ppm um ein Triplett mit einer Kopplungskonstante von J = 1.6 Hz handelt. Dies lässt sich auf die geminale H-D-Kopplung in der monodeuterierten Verbindung **147** zurückzuführen.

Abbildung 14. ^{1}H-NMR Spektrum des Produktgemisches aus der Umsetzung von α-deuteriertem Benzaldehyd **148** mit DIBAL.

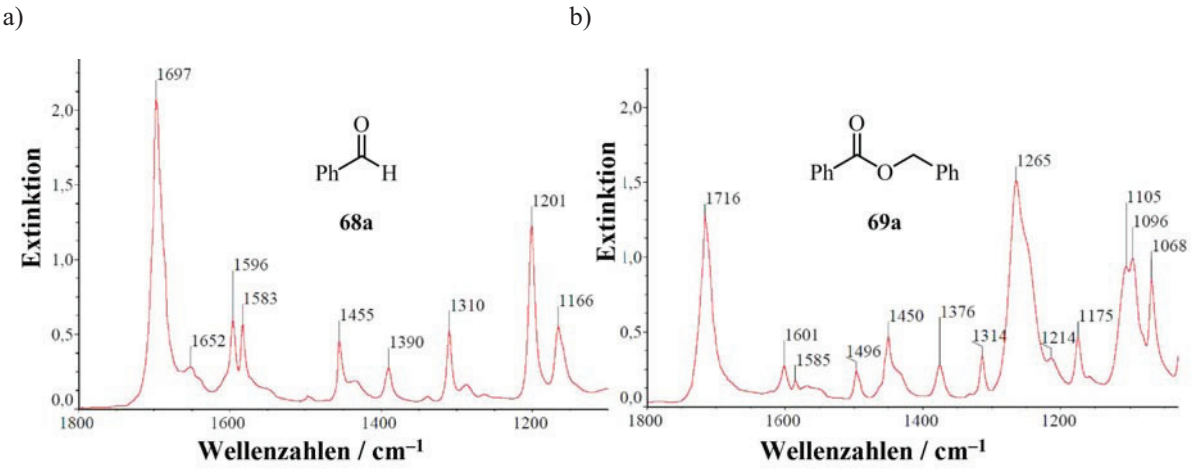


Nun stellt sich die Frage, warum es beim Einsatz von NaH nicht gelang, die monodeuterierte Verbindung **147** nachzuweisen, wohingegen sie in der Reaktion mit DIBAL eindeutig nachgewiesen wurde. Verlaufen die Reaktionen grundsätzlich verschieden und welchen Einfluss haben die zusätzlichen Substituenten am Aluminiumatom auf den Reaktionsverlauf.

6.3.4 In situ IR Studien

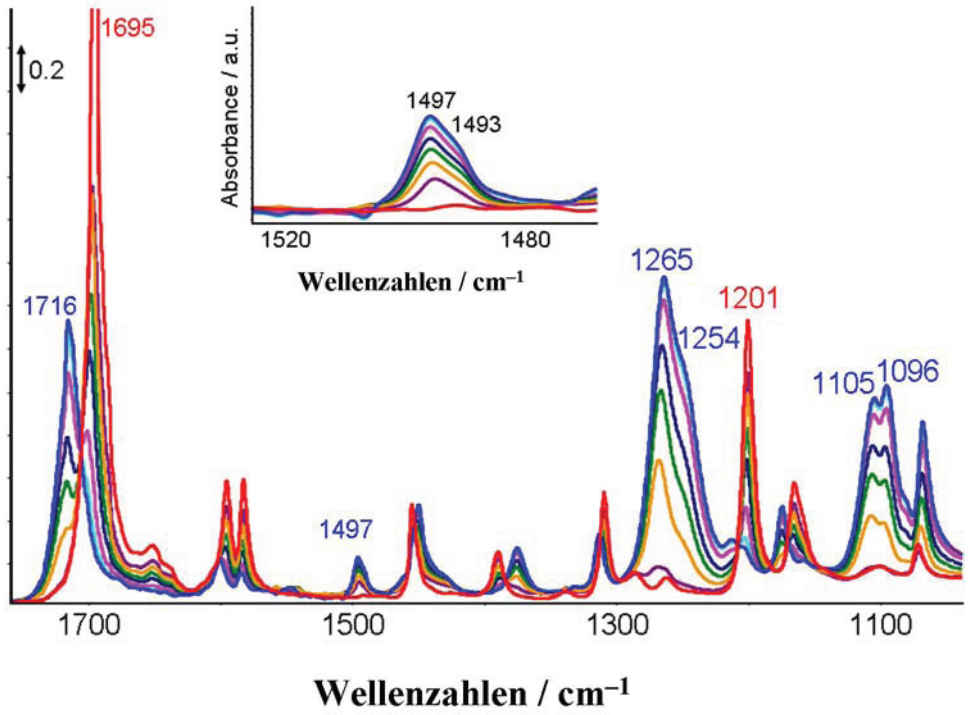
Die bisherigen Erkenntnisse führten zu der Frage der Reaktivität der eingesetzten Metallhydride im Vergleich untereinander. Als geeignete Methode wurde zunächst die Infrarotspektroskopie gewählt. Für diesen Zweck wurde als erstes geprüft, ob sich die Banden von Edukt und Produkt der Modellreaktion im IR deutlich voneinander unterscheiden. Die beiden IR-Spektren sind in Abbildung 15 dargestellt. Die charakteristischen Banden für den Benzaldehyd (**68a**) liegen bei 1697 cm^{-1} für ν(C=O) und bei 1201 cm^{-1} für ν(C_{Ring}–O). Für den Benzoesäurebenzylester (**69a**) sind die Bande bei 1716 cm^{-1} für ν(C=O) und die Banden bei 1265 cm^{-1}, 1105 cm^{-1} und 1096 cm^{-1} für die asymmetrische und symmetrische ν(C–O)-Schwingung spezifisch. Zusätzlich kann für **69a** eine Bande bei 1496 cm^{-1} beobachtet werden, die für die CH_2-Deformationsschwingung charakteristisch ist. Die Banden der C=O-Schwingungen überlagern sich leicht und sind für eine eventuelle quantitative Bewertung der Reaktion nicht geeignet. Die Bande bei 1496 cm^{-1} wird hingegen nicht überlagert und kann so zur eindeutigen Zuweisung und Quantifizierung des Produktes **69a** herangezogen werden.

Abbildung 15. Infrarotspektren von a) Benzaldehyd (**68a**) und b) Benzoesäurebenzylester (**69a**).



Für die in situ Verfolgung des Reaktionsverlaufs wurde eine ATR-FTIR Sonde in die Reaktionslösung getaucht und vor Beginn der Reaktion ein Spektrum des Benzaldehyds (**68a**) aufgenommen. Mit Zugabe des Katalysators wurde die in situ Messung gestartet. Im Abstand von 5 min wurden nachfolgend weitere Spektren aufgenommen. Anhand der Entwicklung der Bande der CH_2-Deformationsschwingung des Esters **69a** konnten die Reaktionen hervorragend verfolgt werden. Nach einer Reaktionszeit von max. 4 h wurden die Reaktionen abgebrochen. Um quantitative Aussagen über den Umsatz der Reaktion machen zu können, musste zunächst eine Kalibrierung erfolgen. Dafür wurden verschiedene Mischungen von Benzaldehyd (**68a**) und Benzoesäurebenzylester (**69a**) vermessen, die für 20%, 30%, 70% und 80% Umsatz repräsentativ sind. Mithilfe der entsprechenden Peakflächen der CH_2-Schwingung bei 1496 cm^{-1} wurde für diese Mischungen eine Kalibriergerade erstellt, mit deren Hilfe die in situ IR-Messung der Reaktion quantitativ ausgewertet werden konnten. Die in situ Messungen wurden lösungsmittelfrei bei 23°C mit einer Substratmenge von 20 mmol durchgeführt. In Abbildung 16 ist für den Einsatz von DIBAL exemplarisch die Reaktionsverfolgung der Umsetzung von Benzaldehyd (**68a**) zum Benzoesäurebenzylester (**69a**) gezeigt.

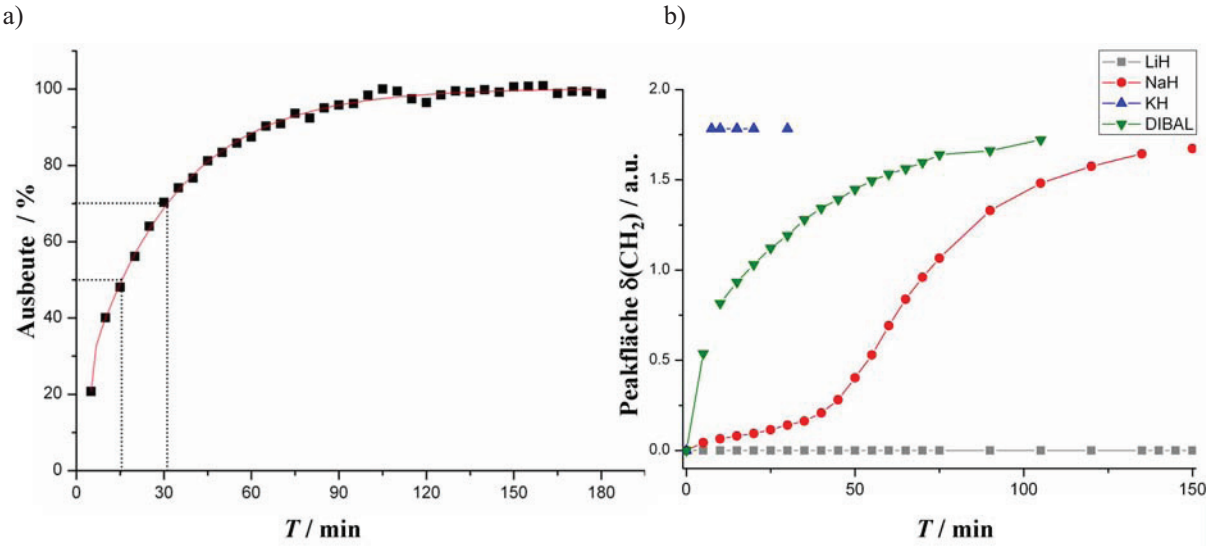
Abbildung 16. In situ IR Reaktionsverfolgung der Umsetzung Benzaldehyd (**68a**) in Gegenwart von DIBAL (0 min – rot, 5 min – lila, 10 min – gelb, 15 min – grün, 25 min – dunkelblau, 50 min – pink, 100 min – hellblau, 180 min – blau).



Die Abhängigkeit des Umsatzes der Reaktion von der Reaktionszeit ist in Abbildung 17a dargestellt. Es lässt sich sehr gut erkennen, dass nach nur 15 min schon 50% des Benzaldehyds (**68a**) umgesetzt wurden. Nach ca. 30 min sind bereits 75% des Eduktes umgesetzt. Die Reaktion ist innerhalb von 2 h vollständig.

Im Anschluss daran wurde die Aktivität der Alkalimetallhydride in der Dimerisierung von Benzaldehyd (**68a**) mittels IR verfolgt. Als Erstes wurde Lithiumhydrid eingesetzt, hier wurde wie erwartet kein Umsatz beobachtet (Abbildung 17b, graue Quadrate), da dieses Hydrid erst bei über 50°C eine Aktivität bezüglich der Dimerisierung von Aldehyden zeigt. Im Anschluss daran wurde NaH verwendet. Der Anstieg der Bande bei 1497 cm^{-1} begann direkt nach der Zugabe des Hydrids zum Benzaldehyd (**68a**) und nach 4 h war ein Umsatz von über 80% zu verzeichnen (rote Kreise). Beim Einsatz von Kaliumhydrid musste aufgrund starker Wärmeentwicklung die Messung kurz nach dem Start unterbrochen werden, um die IR-Sonde nicht zu beschädigen. Nach ca. 20 min war das Reaktionsgemisch wieder etwas abgekühlt und die Messungen wurden fortgesetzt (blaue Dreiecke). Die Reaktion war nach 30 min vollständig und die Messung konnte abgebrochen werden. Die Reaktivität der Alkalimetallhydride steigt wie erwartet mit Zunahme des Ionenradius des Alkaliions bzw. mit Zunahme der Basizität.[66]

Abbildung 17. a) Abhängigkeit der Ausbeute von der Zeit bei der Umsetzung Benzaldehyd (**68a**) in Gegenwart von DIBAL, b) Vergleich der Reaktivitäten der eingesetzten Metallhydride mittels in situ IR-Spektroskopie.

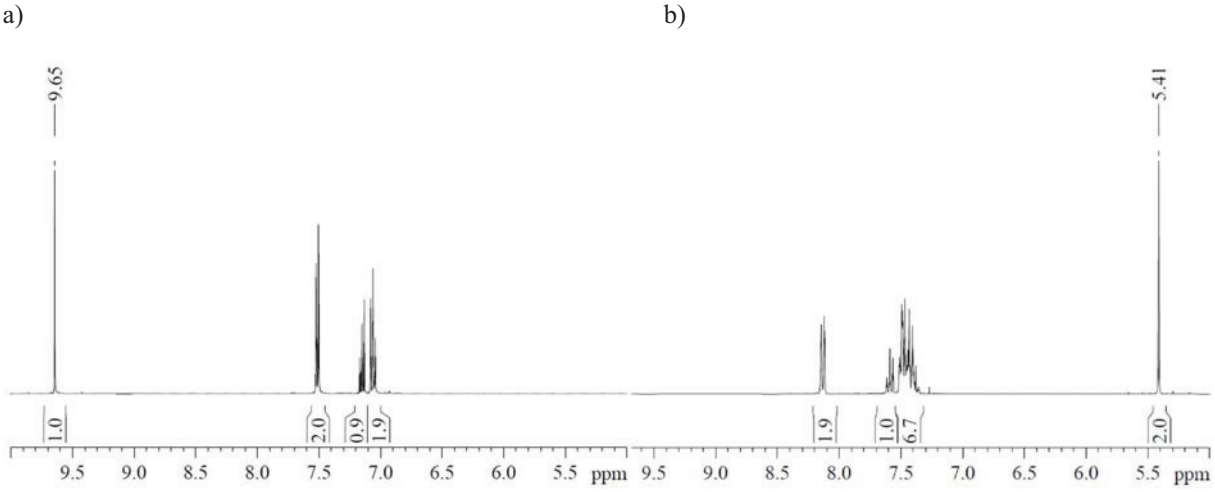


Die Reaktionsverfolgung der Tishchenko-Reaktion mittels in situ Infrarotspektroskopie eignet sich sehr gut, um die verwendeten Katalysatoren bezüglich ihrer Reaktivität untereinander ins Verhältnis zu setzen. Es gelang jedoch nicht, Intermediate anhand der IR Spektren eindeutig zu identifizieren. Dies ist wahrscheinlich auch auf die geringe Konzentration dieser in der Reaktionslösung zurüchzuführen.

6.3.5 In situ ^{1}H-NMR Studien

Da sich auch im ^{1}H-NMR-Spektrum die Resonanzen der Aldehydprotonen (ca. 10 ppm) sehr prägnant von den Methylenresonanzen (5–6 ppm) unterscheiden, eignet sich auch die ^{1}H-NMR-Spektroskopie als Sonde für den Fortschritt der Reaktion in in situ Experimenten. Bedingt durch das Magnetfeld kann bei NMR-Messungen jedoch nicht gerührt werden, was den Einsatz von Alkalimetallhydriden in diesen Experimenten verhindert. Durch die Geometrie der NMR-Röhrchen gelingt trotz Rotation der Probe mit 20 Hz keine homogene Probendurchmischung und der Großteil des festen Hydrids verbleibt am Boden des Röhrchens, so dass die Reaktion zu langsam für eine aussagekräftige in situ Messung verläuft.

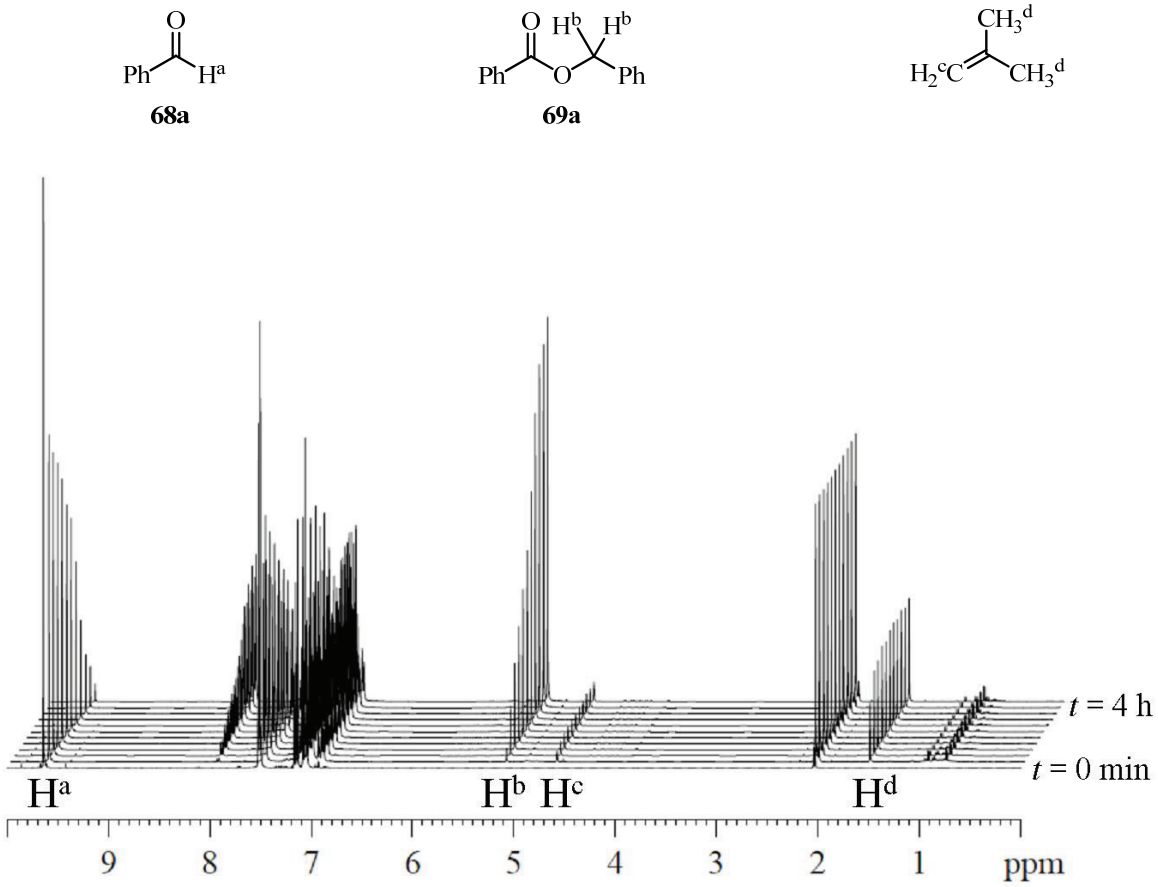
Abbildung 18. a) ^{1}H-NMR-Spektrum von Benzaldehyd (**68a**) in d_8-Toluol, b) ^{1}H-NMR-Spektrum von Benzoesäurebenzylester (**69a**) in $CDCl_3$.



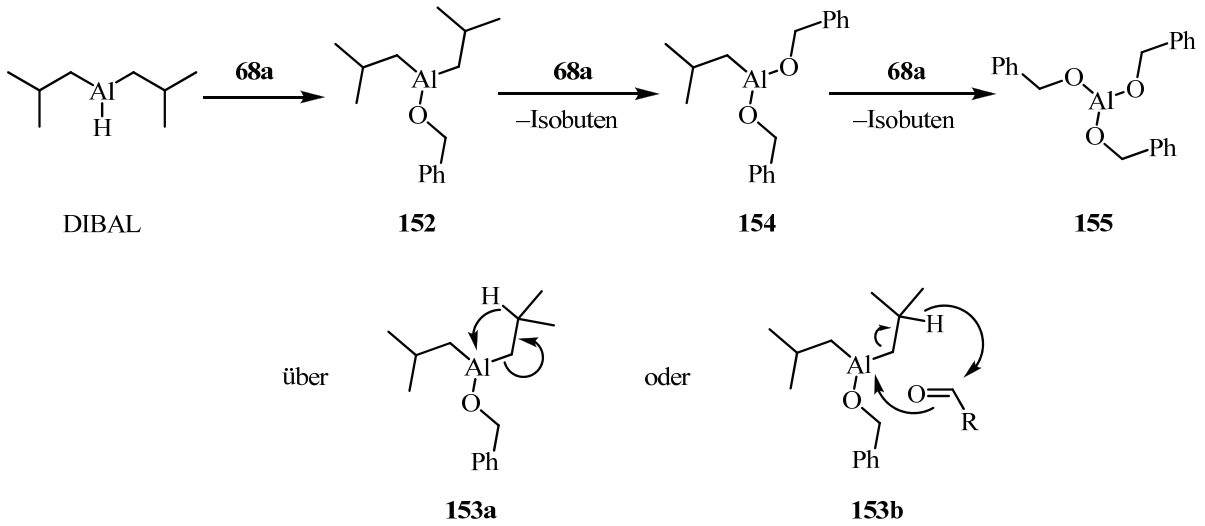
Daher wurden alle in situ NMR Experimente mit DIBAL durchgeführt. Um die Experimente möglichst einfach gestalten zu können, wurde auf eine lösungsmittelfreie Durchführung verzichtet. Die Substanzen wurden mit einer Startkonzentration von c = 5 mol L^{-1} in d_8-Toluol vermessen. Zunächst wurde wie bei den anderen Methoden die Modellreaktion von Benzaldehyd (**68a**) zu Benzoesäurebenzylester (**69a**) vermessen. Auch hier wurden zuerst Spektren der Reinsubstanzen aufgenommen (Abbildung 18). Nach der Vorbereitung der Reaktionslösung wurde die DIBAL-Lösung zugegeben. Durch kräftiges Schütteln des NMR-Röhrchens wurde eine gute Durchmischung der Reaktanden sichergestellt, bevor die Probe in den NMR-Magneten eingebracht wurde. Aus messtechnischen Gründen (Einbringen der Probe, Locken und Shimmen) vergingen 1–2 min vor der 1. Messung. Die weiteren Messungen wurden dann in kurzen zeitlichen Abständen wiederholt.

In Abbildung 19 ist der zeitliche Verlauf für die Umsetzung von Benzaldehyd (**68a**) zu Benzoesäurebenzylester (**69a**) gezeigt. Die Resonanz für das Aldehydproton bei 9.58 ppm nimmt kontinuierlich ab, im Gegenzug dazu nimmt das Signal für die Methylengruppe des Esters bei 5.10 ppm stetig zu. Zusätzlich lassen sich Signale erkennen, die nicht dem Aldehyd, Ester oder dem Toluol zuzuordnen sind. Dabei handelt es sich um ein Triplett bei 1.53 ppm mit einer Kopplungskonstante von J = 1.1 Hz und ein Quintett bei 4.64 ppm mit der gleichen Kopplungskonstante. Diese Signale lassen sich der Verbindung Isobuten zuordnen, wobei das Triplett durch die Methylgruppen und das Quintett durch die Methylengruppe erzeugt wird. Durch die Kopplung zu den 6 Methylprotonen wird für das Signal bei 4.64 ppm ein Septett erwartet, doch verlieren sich die äußeren Signale aufgrund des schwachen Signal/Rausch-Verhältnisses im Spektrenuntergrund.

Abbildung 19. In situ ^{1}H-NMR Verfolgung der Umsetzung von Benzaldehyd (**68a**) in Gegenwart von DIBAL.



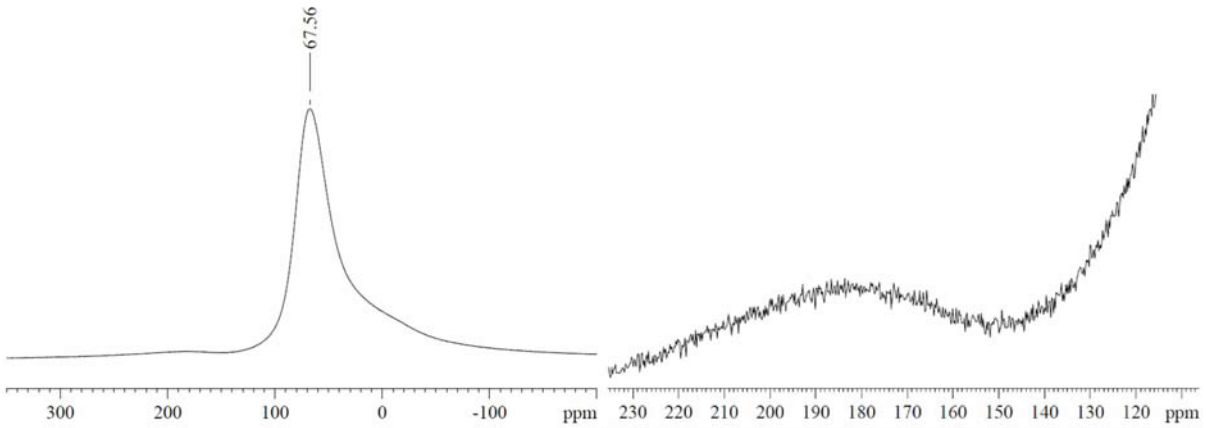
Das Auftreten von Signalen für Isobuten in den ^{1}H-NMR-Spektren ist stets reproduzierbar und spricht für die Abspaltung der Isopropylliganden am Aluminium bei der Dimerisierung von Benzaldehyd (**68a**) katalysiert durch DIBAL. Mechanistisch gesehen kann es sich dabei um eine β-Hydrideliminierung (**153a**) oder eine konzertierte Hydridübertragung in Analogie zur Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion (**153b**) handeln (Schema 55).



Schema 55. Mögliche Bildung von $Al(OCH_2Ph)_3$ (**155**) durch Reaktion von DIBAL mit Benzaldehyd (**68a**) unter Abspaltung von Isobuten.

Durch Abspaltung beider Isopropylgruppen sollte sich Aluminiumtribenzyloxid (**155**) bilden. Dieses kann dann in Analogie zu den literaturbekannten aktiven Aluminiumalkoxiden wie zum Beispiel $Al(O\textit{i}Pr)_3$ die Dimerisierung von Benzaldehyd katalysieren. Eine Möglichkeit eventuell die Bildung von **155** aus DIBAL nachzuweisen, ist eine ^{27}Al-NMR Messung. Im Anschluss daran wurden verschiedene Einzelmessungen durchgeführt. In Abbildung 20a ist das ^{27}Al-NMR-Spektrum von DIBAL gezeigt. Das breite Signal bei 67.5 ppm ist der Probenkopfhintergrund. Dieses tritt aufgrund der geringen Aluminiumkonzentration in der gemessenen Lösung stark in den Vordergrund. Nichtsdestotrotz lässt sich ein breites Signal bei ca. 180 ppm erkennen. In Abbildung 20b zeigt die Aufspreizung des ^{27}Al-NMR-Spektrums das Signal noch deutlicher. Der Literaturwert für DIBAL ist mit einer Resonanz bei 162 ppm und einer Linienbreite von 10000 Hz angegeben.[67] Die Werte sind also durchaus zu vergleichen.

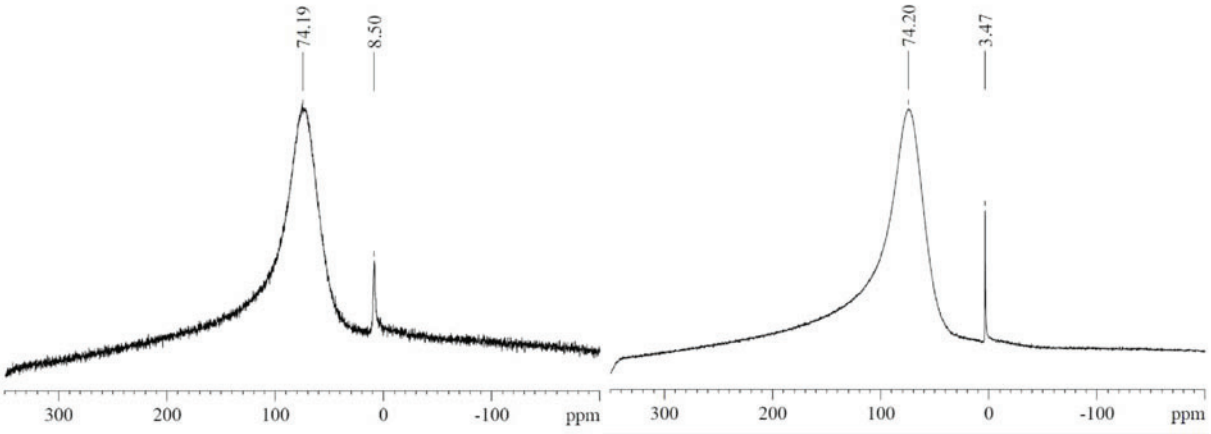
Abbildung 20. a) ^{27}Al-NMR von DIBAL in d_8-Toluol, b) Vergrößerung von a).



Basierend auf den Beobachtungen aus den in situ ^{1}H-NMR-Messungen wurde die Bildung von $Al(OCH_2Ph)_3$ (**155**) postuliert. Formal sollte dieses durch die Umsetzung von 1 equiv DIBAL und 3 equiv Benzaldehyd (**68a**) unter Abspaltung von Isobuten darstellbar sein. Um einen möglichen Vergleich für die geplante in situ Messung zu haben, wurde dieses Reaktionsgemisch direkt in d_8-Toluol angefertigt und anschließend charakterisiert. In Abbildung 21a ist das ^{27}Al-NMR-Spektrum dieser Reaktionslösung dargestellt. Neben dem Signal des Probenkopfhintergrunds ist deutlich ein scharfes Signal bei 8.50 ppm zu erkennen. In der Literatur finden sich ähnliche Werte. Neumüller und Mitarbeiter fanden für $Al(OCH_2Ph)_3$ (**155**) zwei Signale bei 7.2 ppm und bei 68 ppm.[68] Das Signal bei 68 ppm kann durch das starke Probenkopfhintergrundsignal in den aufgenommenen Spektren nicht beobachtet werden. Die zwei Signale kommen durch die unterschiedliche Koordination am Aluminium zustande. So steht das breite Signal bei 68 ppm für ein vierfach koordiniertes Aluminiumatom und das scharfe Signal bei 7.2 ppm für eine sechsfache Koordination. Kriz und Mitarbeiter geben mit Signalen bei 40 ppm und 7.5 ppm vergleichbare Werte an.[69] Es kann also davon ausgegangen werden, dass sich zumindest zum Teil $Al(OCH_2Ph)_3$ (**155**) gebildet hat. Als zusätzlicher Vergleich wurde noch ein ^{27}Al-NMR-Spektrum von $Al(O\textit{i}Pr)_3$ in d_8-Toluol aufgenommen. Das Spektrum ist in Abbildung 21b gezeigt. Hier erkennt man eine Resonanz bei 3.47 ppm. Die entsprechenden Literaturwerte liegen zwischen 0 ppm und 4 ppm.[67, 69]

Abbildung 21. a) ^{27}Al-NMR-Spektren der Umsetzung von DIBAL mit 3 equiv PhCHO (**68a**) in d_8-Toluol, b) ^{27}Al-NMR-Spektren von $Al(O\textit{i}Pr)_3$ in d_8-Toluol.

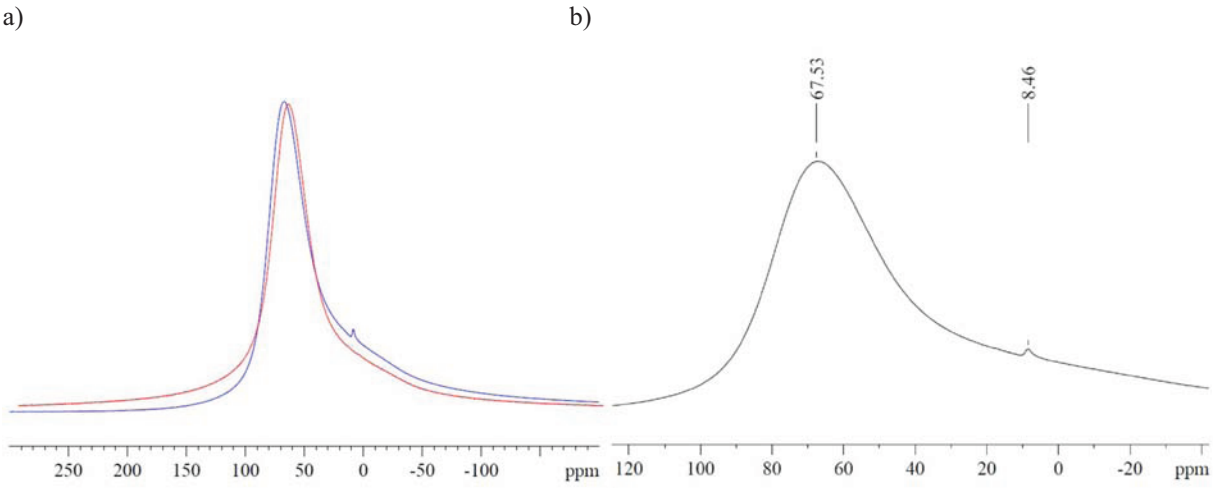
a) b)



Zum Abschluss wurde dann ein in situ ^{27}Al-NMR-Spektrum aufgenommen. In Übereinstimmung zu den vorangegangenen in situ ^{1}H-NMR-Messungen wurde auch hier zu einer Lösung von Benzaldehyd (**68a**) in d_8-Toluol 1 mol% DIBAL gegeben. Die NMR-Probe

wurde dann in das Gerät eingebracht und die Messung gestartet. In Abbildung 22a sind zwei in situ Messungen gezeigt. Das rote Spektrum wurde über einen Zeitraum von 4.5 min gemessen, was einer Reaktionszeit von 6 min entspricht. Zu diesem Zeitpunkt lässt sich nur das Signal für den Probenkopfhintergrund erkennen. Das blaue Spektrum wurde im Anschluss über 22 min aufgenommen (Reaktionszeit 28 min) und es lässt sich deutlich ein Signal bei 8.46 ppm beobachten (Abbildung 22b). Dies spricht eindeutig für die Bildung eines Aluminiumalkoxids. Da gemischte Alkylaluminiumalkoxide Signale im Bereich über 150 ppm geben[70] und die in situ ^{1}H-NMR-Messungen auf die Abspaltung von Isobuten hinweisen, kann davon ausgegangen werden, dass bei der DIBAL-vermittelten Tishchenko-Reaktion von Benzaldehyd (**68a**) als katalytisch aktive Spezies $Al(OCH_2Ph)_3$ (**155**) gebildet wird.

Abbildung 22. a) Vergleich der in situ ^{27}Al-NMR-Spektren nach 6 min (rot) und 28 min (blau), b) Vergrößerung des in situ ^{27}Al-NMR-Spektrums nach 28 min.



Neben Benzaldehyd (**68a**) wurde eine Auswahl sowohl an substituierten, aromatischen als auch an aliphatischen Aldehyden in Gegenwart von DIBAL dimerisiert und mittels ^{1}H-NMR verfolgt. Dabei wurde festgestellt, dass bei der Dimerisierung aller aromatischen Aldehyde die Signale für Isobuten auftreten (Tabelle 24). Die einzige Ausnahme bildet Benzofuranaldehyd (**75b**), was vermutlich auf den hohen Raumanspruch des Aldehyds zurückzuführen ist. Bei den aliphatischen Aldehyden wurden jedoch nie Isobutensignale beobachtet. Angesichts dieser Tatsache könnte nun geschlussfolgert werden, dass die Abspaltung von Isobuten und die damit einhergehende Alkoxylierung des Aluminiums der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion ist. Dies würde implizieren, dass die Reaktionen, in denen kein Isobuten beobachtet wird, deutlich schneller verlaufen als die anderen. Um diese These zu überprüfen, wurden aus den ^{1}H-NMR-Daten Umsatzzahlen (turnover frequency – TOF) bestimmt. Dafür

wurde in Anlehnung an die Arbeiten von Roesky und Mitarbeitern die Zeit ermittelt, bis 50% an Aldehyd umgesetzt sind (Tabelle 24).[71, 53] Dies wurde über das Integralverhältnis der Signale des Aldehydprotons und der beiden Methylenprotonen des entsprechenden Esters bestimmt. Bei 50% Umsatz muss dieses Verhältnis bei 1 zu 2 liegen. Als Reaktionszeit für die TOFs wurde die Zeit von der Zugabe des Katalysators zur Reaktionslösung bis zum Erreichen von 50% Umsatz bestimmt. Roesky und Mitarbeiter berechneten die Zeit von der 1. NMR-Messung an und vernachlässigten somit die Zeit zwischen der Zugabe des Katalysators und der 1. Messung, die aus oben erwähnten messtechnischen Notwendigkeiten erst 1–2 min nach der Zugabe erfolgen kann. Dies führt mitunter zu starken Abweichungen in den berechneten Umsatzzahlen.

Tabelle 24. TOF-Daten berechnet aus den Daten der in situ ^{1}H-NMR-Experimente.

Eintrag	Aldehyd		TOF[a] / h^{-1}		Isobutensignale
1	Benzaldehyd	**68a**	27 (177)[b]	(87)	ja
2	Naphthylaldehyd	**68g**	10		ja
3	4-Fluorbenzaldehyd	**68l**	7	(44)	ja
4	4-Chlorbenzaldehyd	**68n**	61	(38)	ja
5	4-Brombenzaldehyd	**68o**	90	(106)	ja
6	2-Formylbenzaldehyd	**68d**	168	(>1500)	ja
7	Benzofuranaldehyd	**75b**	8		nein
8	3-Methylbutanal	**70g**	60		nein
9	Cyclohexanaldehyd	**70c**	94	(>1500)	nein
10	Cyclohexenaldehyd	**70b**	667	(>1500)	nein
11	Citronellal	**70j**	79		nein

[a] In Klammern angegeben: Literaturdaten von Roesky und Mitarbeiter. [b] TOF aus in situ IR-Daten berechnet.

Die Umsatzzahl von Benzaldehyd (**68a**) liegt mit 27 h^{-1} deutlich unter der TOF von 87 h^{-1}, die Roesky und Mitarbeiter unter Verwendung ihres Lanthanamids La[N(SiMe$_3$)$_2$]$_3$ (**109**) erreichten (Eintrag 1). Es ist aber zu betonen, dass aus dem in situ IR Experiment für die DIBAL-katalysierte Tishchenko-Reaktion von Benzaldehyd (**68a**) eine Umsatzzahl von 177 h^{-1} ermittelt wurde. Diese Berechnungen demonstrieren sehr deutlich den Einfluss der intensiven Durchmischung der Reaktionslösung und der Reaktorgeometrie. Der Umsatz an Naphthylaldehyd (**68g**) lag nach 5 h bei 50% (TOF 10 h^{-1}), hierzu liegen keine Vergleichswerte vor (Eintrag 2). Die *para*-halogensubstituierten Benzaldehyde **68l**, **68n** und **68o** wurden ebenfalls in situ vermessen. Die Umsatzzahlen steigen deutlich mit abnehmender

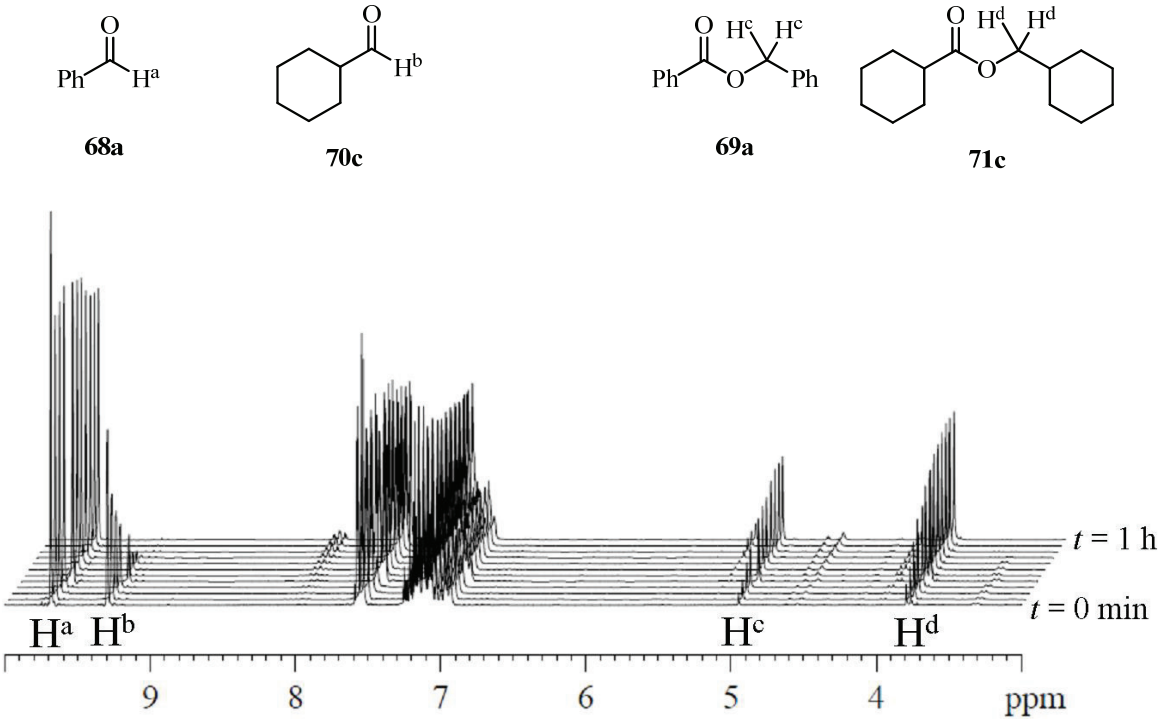
Elektronegativität der Substituenten (Einträge 3–5). Roesky und Mitarbeiter ermittelten hier mitunter höhere Umsatzzahlen, berichteten aber auch von einem schnelleren Umsatz an *p*-Fluorbenzaldehyd (**68l**) als an *p*-Chlorbenzaldehyd (**68n**). Bei der intramolekularen Tishchenko-Reaktion von o-Formylbenzaldehyd (**68d**) waren 50% des Aldehyds nach 18 min umgesetzt (TOF 168 h^{-1}) (Eintrag 6). Hier berichteten Roesky und Mitarbeiter von Umsatzzahlen >1500 h^{-1}. Dies bedeutet, dass innerhalb von weniger als 2 min der Umsatz bei 50% liegt. Dieser Wert ist durchaus kritisch zu hinterfragen, aufgrund der nicht exakten Zeitnahme. Die Umsetzung von Benzofuranaldehyd (**75b**) war relativ langsam, erst nach 6 h waren 50% Umsatz erreicht (Eintrag 7). Hier ist zu erwähnen, dass in den ^{1}H-NMR-Spektren keine Abspaltung von Isobuten beobachtet wurde. Bei den aliphatischen Aldehyden zeigten alle eingesetzten Aldehyde hohe Umsatzzahlen (Einträge 8–11), die Edukte waren innerhalb einer Stunde zu 50% umgesetzt. Als herausragend erwies sich der Cyclohexenaldehyd (**70b**) mit einer Umsatzzahl von 667 h^{-1}, was einer Reaktionszeit von 4.5 min entspricht. Im Vergleich erzielten Roesky und Mitarbeiter mit dem Katalysator **109** für die cyclischen Aldehyde **70b** und **70c** wiederum Umsatzzahlen >1500 h^{-1}. Für Cyclohexenaldehyd (**70b**) macht das einen Unterschied von knappen 2.5 min, auch hier wird das Problem der exakten Zeitnahme deutlich. Die anfängliche Vermutung, dass die Reaktionen ohne Abspaltung von Isobuten schneller ablaufen, kann insgesamt nicht eindeutig bestätigt werden, da zu viele Parameter die Reaktionsgeschwindigkeit beeinflussen, wie etwa die vorhandenen Substituenten oder der sterische Anspruch des Aldehyds.

In Bezug auf die unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten wurden weiterhin noch zwei in situ ^{1}H-NMR Experimente von gekreuzten Tishchenko-Reaktionen durchgeführt. Zu dieser Reaktionsart gibt es bisher nur wenige Arbeiten, in denen die Kreuzung von zwei verschiedenen Aldehyden erfolgreich verwirklicht wurde. Die Gruppe von Connon berichtete 2010 von der Kupplung von Trifluormethylketonen mit verschiedenen Aldehyden unter Verwendung von Brommagnesiumthiolaten.[39] Die besten Ergebnisse in der gekreuzten Tishchenko-Reaktion erzielten Ogoshi und Mitarbeiter.[49b] Sie verwendeten dafür einen in situ erzeugten Nickel-NHC-komplex (vgl. Schema 33). Die Schwierigkeit der gekreuzten Tishchenko-Reaktion ist die gezielte Synthese von nur einem Ester aus den vier möglichen Tishchenko Estern.

Als Erstes wurde nun ein Gemisch aus Benzaldehyd (**68a**) und Cyclohexanaldehyd (**70c**) vermessen. In Abbildung 23 sind die in situ ^{1}H-NMR-Spektren der Reaktionsmischung zwischen 2 min und 1 h zu sehen. Während das Signal für das α-Proton von **70c** (Dublett bei 9.26 ppm, J = 1.1 Hz) kontinuierlich abnimmt, bleibt das Signal für das α-Proton des

Benzaldehyds (**68a**) (9.65 ppm) nahezu gleich. Gleichzeitig nimmt das Signal für den Cyclohexanester **71c** (Dublett bei 3.75 ppm, J = 6.4 Hz) im Verlauf stark zu. Das Signal für den Benzoesäurebenzylester (**69a**) (4.92 ppm) nimmt deutlich langsamer zu und steigt erst deutlich an, nachdem der Cyclohexanaldehyd (**70c**) schon verbraucht ist. Im Zuge der verstärkten Bildung des Esters **69a** lässt sich wieder die Bildung von Isobuten erkennen. Erstaunlicherweise treten hier nur die zwei symmetrischen Ester auf, es gibt kein Signal für einen gemischten Ester. Offensichtlich ist die Reaktion von DIBAL mit dem Cyclohexanaldehyd (**70c**) so stark bevorzugt gegenüber der Reaktion mit Benzaldehyd (**68a**), dass es nicht zur Bildung von gekreuzten Estern kommt. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die zwei gekreuzten Tishchenko-Ester eher gebildet werden, wenn die zwei Aldehyde ähnlich schnell mit dem Katalysator reagieren.

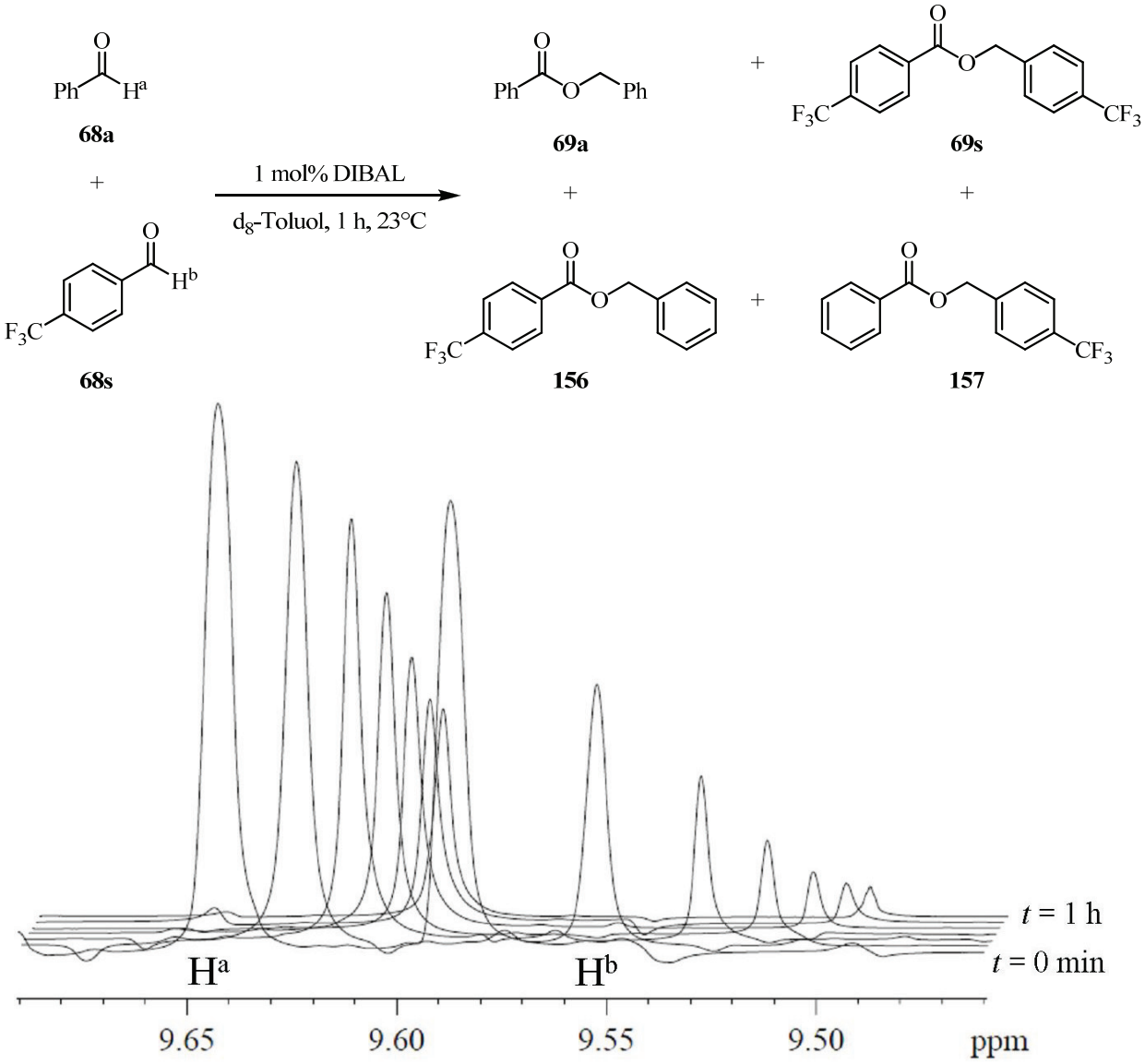
Abbildung 23. In situ ^{1}H-NMR-Spektren der gekreuzten Tishchenko-Reaktion von Benzaldehyd (**68a**) und Cyclohexanaldehyd (**70c**).



Aus diesem Grund wurde die Reaktion einer Mischung aus Benzaldehyd (**68a**) und *p*-Trifluorbenzaldehyd (**68s**) mittels in situ ^{1}H-NMR-Spektroskopie verfolgt (Abbildung 24). Die Ausbeute an dem trifluorsubstituierten Ester **69s** war unter identischen Bedingungen (23°C und 1 mol% Katalysator) nur um etwa 10% geringer als die an **69a**. Die Reaktion wurde 1 h verfolgt und es ließ sich deutlich erkennen, dass auch in diesem Fall einer der Aldehyde bevorzugt reagiert. Die Signale für die Aldehyde konnten nicht eindeutig zugeordnet werden, daher wurde parallel eine identische Reaktionsmischung mittels GC-MS

analysiert. Dabei wurde beobachtet, dass **68s** schneller reagiert als der unsubstituierte Aldehyd **68a**. Dadurch lässt sich das tieffeldverschobene Signal im Bereich für die Aldehydprotonen dem Benzaldehyd (**68a**) zuordnen (Abbildung 24). Die Signale für die Methylenprotonen sind etwas schwieriger zu interpretieren. Nach wenigen Minuten lassen sich drei Signale erkennen, die sich im Laufe der Messung prägnant verändern. Das Signal bei 5.12 ppm nimmt an Intensität zu und spaltet in zwei Signale bei 5.10 ppm und 5.09 ppm auf. Die zwei Signale bei 5.09 ppm und 5.07 ppm koaleszieren während der Messung und verschieben sich zu 5.02 ppm. Dieses Signal kann dem trifluormethylsubstituierten Ester **69s** zugeordnet werden. Die anderen beiden Signale können nicht eindeutig identifiziert werden. Die Messung zeigt, dass sich bevorzugt der substituierte Ester **69s** bildet. Leider konnten die trifluormethyl-substituierten Ester **156** und **157** und der Benzoesäurebenzylester (**69a**) anhand der in situ ^{1}H-NMR-Spektren nicht eindeutig identifiziert werden. Auch hier wurde wieder die Bildung von Isobuten beobachtet.

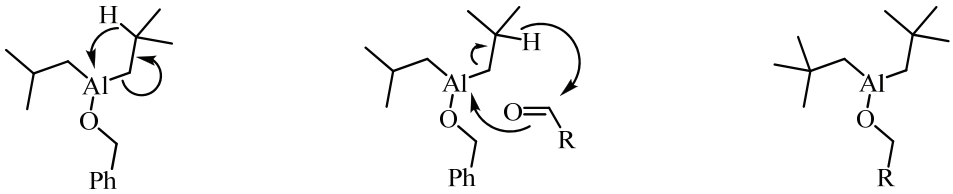
Abbildung 24. In situ ^{1}H-NMR Spektren der gekreuzten Tishchenko-Reaktion von Benzaldehyd (68a) und 4-Trifluormethylbenzaldehyd (**68s**).



6.3.6 Versuche zur Darstellung eines verbesserten Aluminiumhydridkatalysators

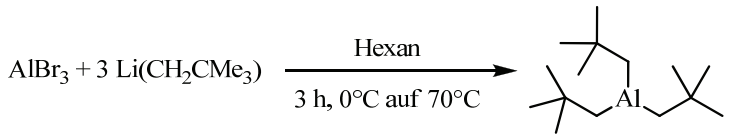
Die durchgeführten Versuche und die daraus gewonnenen Erkenntnisse führen zu der Überlegung, ob sich durch eine Veränderung der Liganden am Aluminium die Reaktivität vor allem in der Umsetzung von aromatischen Aldehyden steigern lässt. Durch die Unterbindung der Isobutenabspaltung sollte die Bildung des entsprechenden Aluminiumtrisalkoxids vermieden werden, was sich in einer Erhöhung der Umsatzzahlen der Reaktion niederschlagen sollte. Als einfachste Lösung bietet sich der Wechsel von Isopropylgruppen hin zu Neopentylgruppen an. Da die Neopentylgruppe über kein Proton in β-Position verfügt, kann es hier zu keiner Abspaltung durch eine β-Hydrideliminierung bzw. eine Hydridübertragung auf den Aldehyd kommen (Abbildung 25).

Abbildung 25. Gegenüberstellung der möglichen Abspaltungsmechanismen von Isobuten durch β-Hydrid-eliminierung (**153a**) oder konzertierter Hydridübertragung (**153b**) und Dineopentylaluminiumalkoxid (**158**).



153a **153b** **158**

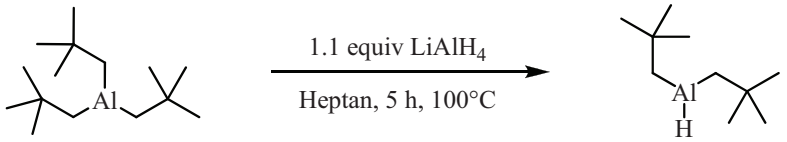
In Anlehnung an Beachley und Victoriano wurde das entsprechende Dineopentyl-aluminiumhydrid (**160**) synthetisiert.[72] Die zweistufige Synthese von **160** geht von Aluminiumbromid aus (Schema 56). Dabei wurde im ersten Schritt $AlBr_3$ in Hexan mit 3 equiv Neopentyllithium umgesetzt und nach Abtrennung des entstanden Lithiumbromids und anschließender Vakuumdestillation wurden 37% Trisneopentylaluminium (**159**) isoliert.



159, 37%

Schema 56. Synthese von Trisneopentylaluminium (**159**) aus $AlBr_3$ und $Li(CH_2CMe_3)$.

Im Anschluss wurde **159** in *n*-Heptan mit 1.1 equiv Lithiumaluminiumhydrid umgesetzt (Schema 57). Die Reaktionsmischung wurde 5 h auf 100°C erhitzt, die enstandene Suspension filtriert und abschließend im Vakuum destilliert. Im letzten Reinigungsschritt wurde das Produkt im Vakuum sublimiert.



159 **160**, 78%

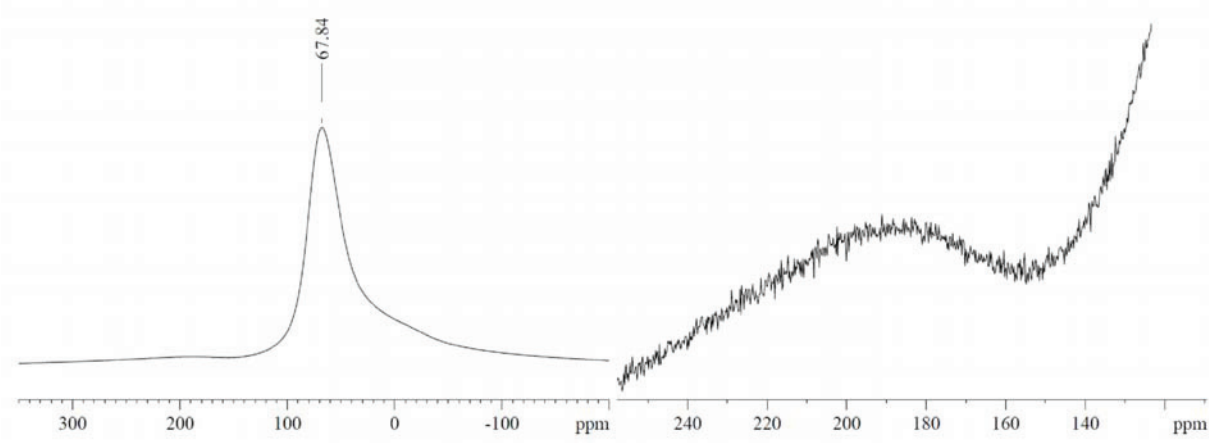
Schema 57. Synthese von Dineopentylaluminiumhydrid (**160**) aus $Al(CH_2CMe_3)_3$ (**159**) und $LiAlH_4$.

Nach der Sublimation wurde ein weißer wachsartiger Feststoff in 78% Ausbeute erhalten, der nicht mit Sauerstoff und Feuchtigkeit zu reagieren scheint. Beachley und Victoriano hingegen beschrieben **160** als farblosen, mikrokristallinen Feststoff, der überaus empfindlich gegenüber Luftsauerstoff und Feuchtigkeit ist. Die Probe wurde NMR-analytisch untersucht, leider gelang es nicht, ein Massenspektrum der Verbindung aufzunehmen. Die Zuordnung der Signale im ^1H- und ^{13}C-NMR-Spektrum des Hydrids **160** war nicht eindeutig, was eventuell

auf eine unvollständige Reaktion oder auf das Vorliegen von Aggregaten (Dimere bzw. Trimere) des Hydrids zurückzuführen ist. Beachley und Victoriano führten nur ^{1}H-NMR-Daten an, die in ähnlichen Bereichen lagen. Um eine eindeutigere Aussage machen zu können, wurde noch zusätzlich ein ^{27}Al-NMR-Spektrum aufgenommen, welches in Abbildung 26a gezeigt ist. Neben dem Signal des Probenkopfes lässt sich in Analogie zum DIBAL ein breites Signal bei ca. 190 ppm erkennen (Abbildung 26b), was ein Anhaltspunkt auf das Vorliegen eines Alkylaluminiumhydrids ist. Die entsprechenden Trisalkylaluminiumverbindungen geben Signale deutlich oberhalb von 200 ppm.[70]

Abbildung 26. a) ^{27}Al-NMR-Spektrum von Dineopentylaluminiumhydrid (**160**), b) Vergrößerung des ^{27}Al-NMR-Spektrums aus a).

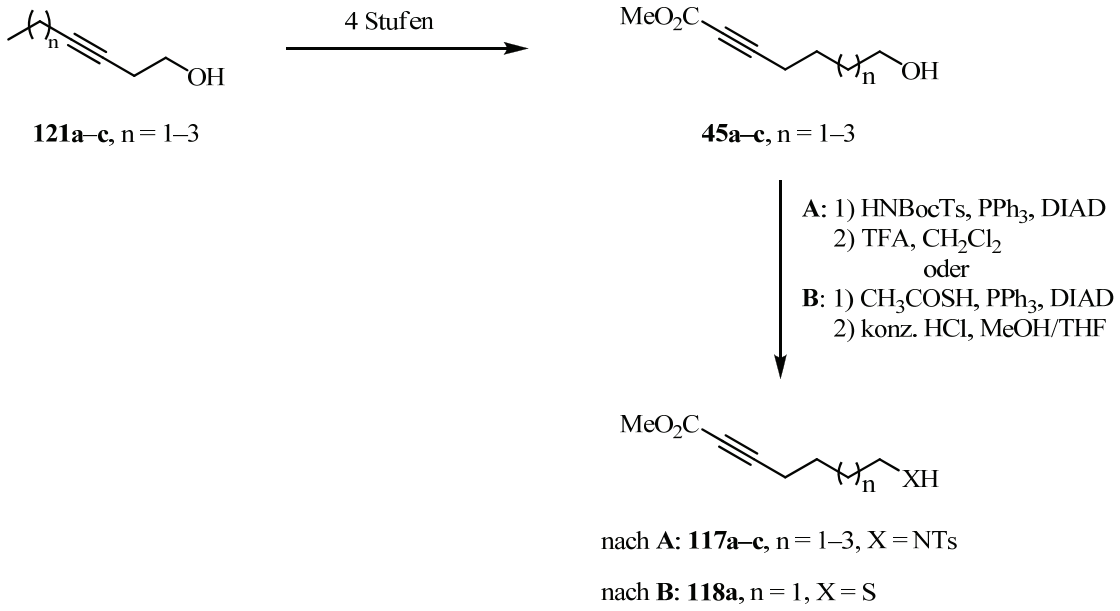
a) b)



Das Dineopentylaluminiumhydrid (**160**) wurde im Anschluss als Katalysator in der Tishchenko-Reaktion der Modellreaktion Benzaldehyd (**68a**) zu Benzoesäurebenzylester (**69a**) eingesetzt. Dafür wurde zunächst eine 1 M Lösung in Toluol hergestellt. Der Aldehyd **68a** wurde mit 1 mol% der Katalysatorlösung umgesetzt. Der Umsatz der Reaktion wurde mittels GC-MS verfolgt. Nach einer Stunde waren 20%, nach zwei Stunden 40%, nach 4 h 67% und nach 8 h 89% des Aldehyds umgesetzt. Der Katalysator ist somit nicht aktiver als DIBAL. Dies ist vermutlich auch auf den sterischen Anspruch der Neopentylgruppen zurückzuführen. Im Vergleich mit $Al(OEt)_3$ sind allerdings beide Aluminiumhydrid-Katalysatoren wesentlich aktiver in der Tishchenko-Reaktion von Benzaldehyd (**68a**) (vgl. Tabelle 3, Eintrag 3, Kapitel 3.2.2).

7. Zusammenfassung und Ausblick

Im ersten Teil der Arbeit wurden Studien zur Organophosphor-katalysierten intramolekularen γ-Addition an aktivierte Alkine durchgeführt. Dafür wurden zunächst die benötigten Substrate ausgehend von den Alkinolen **121** synthetisiert (Schema 58). In einer vierstufigen Synthese konnten so die hydroxyfunktionalisierten Ester **45** in guten Ausbeuten bereitgestellt werden. Die amidfunktionalisierten Ester **117** wurden wiederum aus diesen in nur zwei Stufen hergestellt. Ebenso wurde eine Synthesestrategie für den thiolfunktionalisierten Ester **118a** entwickelt.



121a–c, n = 1–3

45a–c, n = 1–3

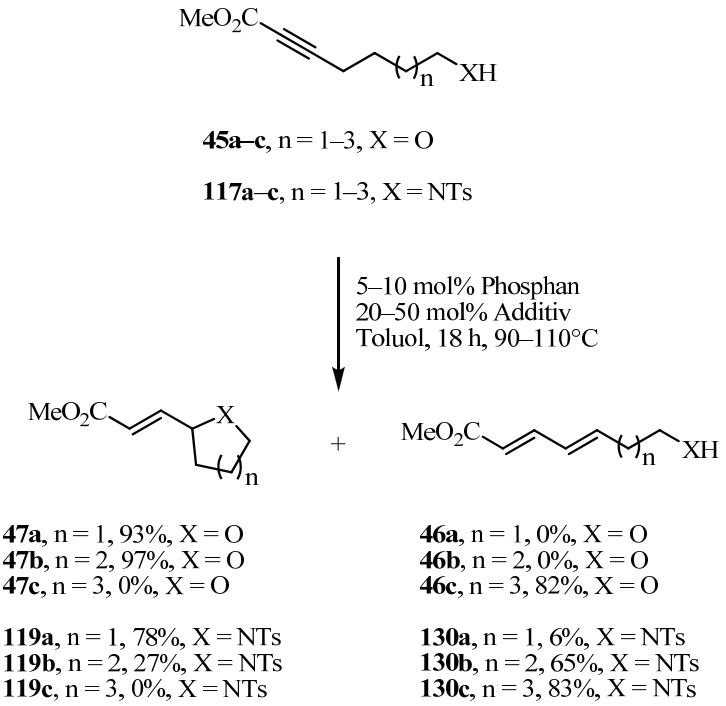
nach **A**: **117a–c**, n = 1–3, X = NTs

nach **B**: **118a**, n = 1, X = S

Schema 58. Synthetisierte Vorstufen für die intramolekulare γ-Addition.

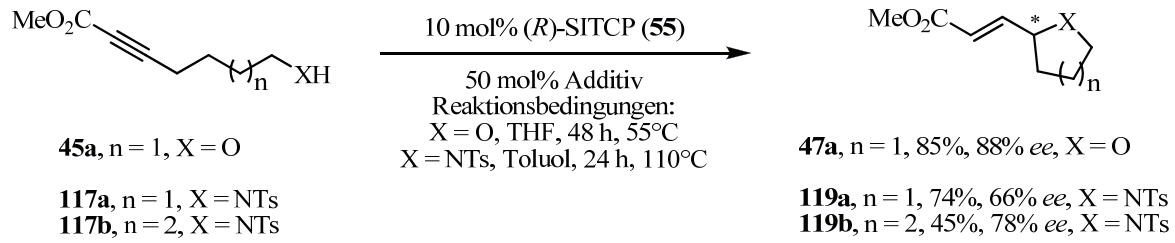
Die anschließenden Cyclisierungen wurden zunächst mit achiralen Phosphanen durchgeführt. Die intramolekulare Addition der Ester **45a** und **45b** gelang nach Standardvorschrift mit dem bidentaten Phosphan dppp. Das Tetrahydrofuran- **47a** und das Tetrahydropyranderivat **47b** konnten in 93% respektive 97% Ausbeute isoliert werden (Schema 59). Die intramolekulare Addition zum Oxepanderivat **47c** gelang unter diesen Bedingungen nicht, jedoch konnte das Isomerisierungsprodukt **46c** in guten Ausbeuten gewonnen werden. Eine mögliche Verwendung des Diens **46c** wäre der Einsatz in Diels-Alder-Reaktionen. Ein wesentliches Ziel der Arbeit war die Übertragung der intramolekularen γ-Addition auf Stickstoffnucleophile, die bisher nicht in der Literatur bekannt ist. Dadurch sollte ein atomökonomischer Zugang zu N-heterozyklischen Strukturelementen geschaffen werden. Dabei gelang es, das Pyrrolidinderivat **117a** in 78% Ausbeute zu isolieren. Als Nebenprodukt fiel das Isomerisierungsderivat **130a** an. Das Piperidinderivat **119b** konnte ebenfalls durch die intramolekulare γ-Addition synthetisiert werden. Jedoch war die Ausbeute mit 27% gering und als Hauptprodukt wurde

das Dien **130b** isoliert. Bei den Versuchen zur Cyclisierung von Amid **117c** wurde bisher als Hauptprodukt das Dien **130c** erhalten. Ein weiterer Aspekt war die Übertragung der intramolekularen γ-Addition auf Schwefelnucleophile. Das Problem der Disulfidbildung aus dem freien Thiol verhinderte bisher die erfolgreiche Cyclisierung.



Schema 59. Ergebnisse der Studien zur phosphankatalysierten intramolekularen γ-Addition von aktivierten Alkinen.

Im Fokus der Arbeit stand zusätzlich die asymmetrische Reaktionsführung der intramolekularen γ-Addition der funktionalisierten Ester. Für die Sauerstoffnucleophile wurde eine breit angelegte Testreihe mit verschiedenen chiralen Phosphanen unter den etablierten Bedingungen durchgeführt. Als Modellreaktion wurde die Cyclisierung von Ester **45a** zum Tetrahydrofuranderivat **47a** gewählt. Die erzielten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse waren jedoch bisher nur unbefriedigend. In Anlehnung an Arbeiten von Fu und Mitarbeitern, die während der eigenen experimentellen Untersuchungen veröffentlicht wurden, konnten 85% an **47a** mit einem Enantiomerenüberschuss von 88% isoliert werden (Schema 60). Daraufhin konzentrierten sich die Experimente gezielt auf die asymmetrische Variante der Cyclisierung der amidfunktionalisierten Ester **117**. Die bisher besten Ergebnisse wurden dabei in Gegenwart von 10 mol% (*R*)-SITCP (**55**) und 50 mol% NaOAc/AcOH-Puffer in Toluol bei 110°C nach 24 h erzielt. Das Pyrrolidinderivat **119a** konnte mit 74% Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuss von 66% isoliert werden. Zusätzlich gelang es, das Piperidinderivat **119b** in 45% Ausbeute und 78% *ee* zu synthetisieren.



45a, n = 1, X = O

117a, n = 1, X = NTs
117b, n = 2, X = NTs

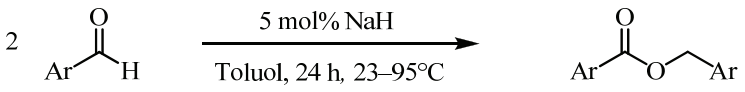
47a, n = 1, 85%, 88% *ee*, X = O

119a, n = 1, 74%, 66% *ee*, X = NTs
119b, n = 2, 45%, 78% *ee*, X = NTs

Schema 60. Phosphankatalysierte asymmetrische Cyclisierung der funktionalisierten Ester **45a**, **117a** und **117b**.

Zusammenfassend konnte neben der erfolgreichen Synthese der funktionalisierten Ester erstmals gezeigt werden, dass der Aufbau von N-heterozyklischen Strukturen durch eine intramolekulare Addition an aktivierte Alkine möglich ist. Darüberhinaus gelang es ebenfalls diese Reaktion asymmetrisch durchzuführen. Die gewonnenen Erkenntnisse der Experimente bilden eine gute Grundlage für weiterführende Studien sowohl zum Aufbau von chiralen stickstoff- als auch von schwefelhaltigen Heterozyklen.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden Studien zur Metallhydrid-vermittelten Tishchenko-Reaktion durchgeführt. Diese atomökonomische Darstellung von symmetrischen Estern aus den korrespondierenden Aldehyden ist auch für die chemische Industrie von Interesse. Zum Einem fallen bei der Dimerisierung keine Abfallprodukte an und zum Anderen sind die synthetisierten Ester vielfältig einsetzbar. Darunter finden sich z.B. Anwendungen in der Nahrungsmittel- und Duftstoffindustrie. In ersten eingehenden Untersuchungen zur Aktivität der Alkalimetallhydride in der Dimerisierung von Benzaldehyd (**68a**) zu Benzoesäure-benzylester (**69a**) zeigte sich eine erwartete Steigerung der Aktivität von Lithiumhydrid über Natriumhydrid zu Kaliumhydrid. Das Erdalkalimetallhydrid CaH_2 zeigte hingegen keine Aktivität bezüglich dieser Umsetzung. Das anschließende Substratscreening wurde mit NaH durchgeführt, da LiH nur unter erhöhter Temperatur reagierte und KH deutlich schwerer zuhandhaben ist. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen wurden insgesamt 15 verschiedene elektronenreiche und elektronenarme Aldehyde **68** in Gegenwart von 5 mol% NaH zu den entsprechenden Estern **69** umgesetzt. Die Ausbeuten lagen zwischen 61% und 95% (Schema 61).

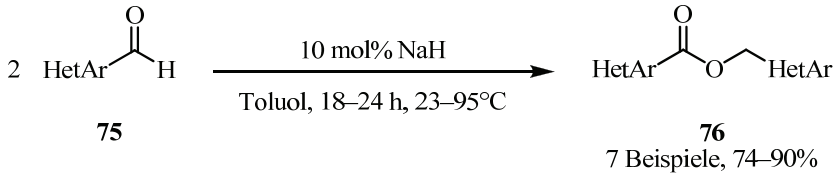


68

69
15 Beispiele, 61–95%

Schema 61. Reaktionsbedingungen für die NaH-vermittelte Dimerisierung von aromatischen Aldehyden **68**.

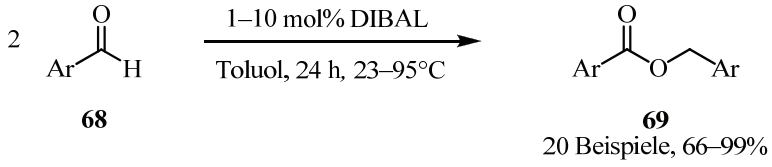
Eine Herausforderung ist die Tishchenko-Reaktion von heteroaromatischen Aldehyden. Die Wechselwirkungen zwischen dem Lewis-basischen Heteroatom und dem Lewis-sauren Metall führt oft zu einer Inhibierung des Katalysators, daher sind meist nur vereinzelte Beispiele dokumentiert. In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass NaH ein durchaus guter Promoter für die Dimerisierung von heteroaromatischen Aldehyden **75** ist. Insgesamt konnten 7 verschiedene heteroaromatische Ester **76** in guten Ausbeuten von 74–90% dargestellt werden (Schema 62).



75 **76**
7 Beispiele, 74–90%

Schema 62. Reaktionsbedingungen für die NaH-vermittelte Tishchenko-Reaktion von heteroaromatischen Aldehyden **75**.

Die Basizität der Alkalimetallhydride schränkt die Palette der eingesetzten Aldehyde auf Substrate ohne α-ständiges Wasserstoffatom ein. Daher wurden in einer weiteren Testreihe Hydride der 13. Gruppe in der Modellreaktion untersucht. Dabei zeigten die eingesetzten Borhydride keine oder nur geringfügige Aktivitäten. Die besten Ergebnisse konnten mit Diisobutylaluminiumhydrid erzielt werden, welches bisher als nicht geeignet für die Dimerisierung von aromatischen Aldehyden beschrieben wurde. In einem Substratscreening konnten insgesamt 20 verschieden substituierte aromatische Aldehyde **68** in Ausbeuten von 66–99% erfolgreich umgesetzt werden (Schema 63). Dabei wurden im Vergleich mit NaH deutlich mehr Aldehyde bei 23°C dimerisiert. Ebenso konnten einige Beispiele für die Umsetzung von heteroaromatischen Aldehyden **75** demonstriert werden.

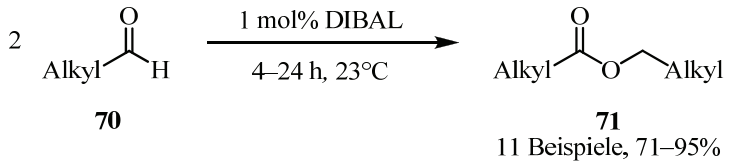


68 **69**
20 Beispiele, 66–99%

Schema 63. Reaktionsbedingungen für die DIBAL-vermittelte Tishchenko-Reaktion von aromatischen Aldehyden **68**.

Zusätzlich wurde in dieser Arbeit gezeigt, dass der Einsatz von DIBAL in der Tishchenko-Reaktion von Aldehyden des Typs **70** deutlich effizienter gestaltet werden kann als bisher in der Literatur bekannt. Dabei gelingt die Dimerisierung von verschiedenen aliphatischen Aldehyden **70** schon in Gegenwart von 1 mol% DIBAL bei 23°C in sehr guten Ausbeuten

(Schema 64). Darüber hinaus bietet sich ein weiterer Vorteil, da die Reaktion lösungsmittelfrei durchgeführt werden kann.



70 **71**
11 Beispiele, 71–95%

Schema 64. Reaktionsbedingungen für die DIBAL-vermittelte Dimerisierung von Aldehyden des Typs **70.**

Des Weiteren wurden in situ IR-Experimente an der Modellreaktion durchgeführt. Der Reaktionsfortschritt konnte so hervorragend verfolgt werden und die anfängliche Aktivitätseinstufung der Alkalimetallhydride bestätigt werden. Im Zuge dessen wurde auch der Einsatz von DIBAL in der Dimerisierung von Benzaldehyd **68a** mittels IR-Spektroskopie verfolgt. Insgesamt ergab sich eine Abstufung bezüglich der Aktivität von LiH < NaH < DIBAL < KH in der Tishchenko-Reaktion.

Um den postulierten Reaktionsmechanismus zu untermauern, wurden für den Einsatz von Alkalimetallhydriden sowohl Isotopenmarkierungs- als auch Intermediatabfangexperimente verwirklicht. Die Isotopenmarkierungen warfen dabei neue Fragen auf, die noch nicht abschließend geklärt werden konnten und derzeit durch zusätzliche quantenmechanische Rechnungen unterstützt werden. Es gelang allerdings, das postulierte Metall-Halbacetalat **143** erfolgreich mit zwei verschiedenen Silylhalogeniden abzufangen und massenspektroskopisch nachzuweisen. Für das Aluminiumhydrid DIBAL wurde zunächst der gleiche Reaktionsmechanismus angenommen. Die Isotopenmarkierungsexperimente entsprachen den Erwartungen. Zusätzlich wurden in situ ^{1}H-NMR Studien durchgeführt. Dabei wurde beobachtet, dass während der Reaktion mit aromatischen Aldehyden Isobuten abgespalten wird. Die Vermutung lag nahe, dass bei der Reaktion entweder durch β-Hydrideliminierung oder direkte Hydridübertragung auf einen Aldehyd und gleichzeitiger Koordination dieses eine Trisalkoxyaluminiumverbindung gebildet wird. Für die Modellreaktion konnte das entsprechende Alkoxid $Al(OCH_2Ph)_3$ (**155**) durch ^{27}Al-NMR-Experimente nachgewiesen werden. Inwiefern sich die Mechanismen für die unterschiedlichen Metallhydride unterscheiden, muss noch weitergehend untersucht werden.

Insgesamt betrachtet wurden zwei effiziente und praktikable Methoden für die Tishchenko-Reaktion von Aldehyden entwickelt. Neben verschieden substituierten, aromatischen Aldehyden wurden auch heteroaromatische und aliphatische Aldehyde erfolgreich in

Gegenwart von einem Metallhydrid dimerisiert. Ebenso kann die Reaktion sowohl mit den NaH als auch mit DIBAL im Multigrammmaßstab durchgeführt werden.

III. Appendix A: Experimenteller Teil

8. Allgemeines

8.1 Analytik

NMR-Spektroskopie: ^{1}H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten *Bruker Avance III 200* (200 MHz), *Bruker AV 300* (300 MHz) und *Bruker AV 400* (400 MHz) aufgenommen. ^{1}H-Breitband-entkoppelte ^{13}C-NMR-Spektren wurden mit einem *Bruker AV 300* (75 MHz) und einem *Bruker AV 400* (100 MHz) gemessen. Die Zuordnung der Signale erfolgte anhand von DEPT-Spektren. Für ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren wurde das Restsignal des Lösemittels als interner Standard verwendet. ^{27}Al-NMR-Spektren wurden mit dem Gerät *Bruker Avance 400* (104 MHz) aufgenommen und auf den externen Standard $[Al(H_2O)]_6^{3+}$ ($\delta(^{27}Al) = 0$ ppm) referenziert. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm, die Kopplungskonstanten J als Frequenzen in Hertz (Hz) angegeben. Die Signalmultiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), m (Multiplett). Breite Signale werden durch den Index br. (breit) gekennzeichnet.

IR-Spektroskopie: IR-Spektren wurden mit dem FT-IR-Spektrometer *Nicolet iS10 MIR* der Firma *Thermo Fisher Scientific* aufgenommen. Die Messungen wurden mittels ATR-Technik durchgeführt. Für in situ Experimente wurde die Sonde *DiProbe* der Firma *Infrared Fiber Sensors* mit der Kopplungsoptik *Harrick FiberMate 2^{TM}* verwendet. Die Intensität der Banden wird durch folgenden Abkürzungen charakterisiert: vs (sehr stark), s (stark), m (mittel), w (schwach). Breite Signale sind zusätzlich durch den Index br. (breit) gekennzeichnet.

Massenspektrometrie: Hochauflösende Massenspektren wurden mit einem *MAT 95XP* Massenspektrometer von *Thermo* mittels ESI-Technik aufgenommen. GC-MS-Spektren wurden auf einem *Agilent 7890A GC System* mit nachgeschaltetem Massendetektor *5975C inert XL MSD* der Firma *Agilent* gemessen. Hierbei wurde die Elektronenstoßionisation (EI) mit einem Ionsierungspotential von 70 eV verwendet. Als Glaskapillare diente eine von der Firma *HP- 5 GC* mit Helium als Trägergas. Die relativen Intensitäten wurden prozentual auf den jeweiligen Basispeak referenziert.

Analysen: Elementaranalysen wurden mit einem *TruSpec CHNS Micro* der Firma *Leco* gemessen.

8.2 Chromatographie

Flashsäulenchromatographie: Für die Flashchromatographie wurde Kieselgel der Firma *AB-Chromatographie* (Typ 60, Korndurchmesser 0.040 bis 0.063 mm) verwendet. Die verwendeten Laufmittel sind angegeben.

Dünnschichtchromatographie: Dünnschichtchromatogramme wurden an DC-Fertigplatten der Firma *Merck* mit Fluoreszenzindikator (Kieselgel Typ 60, F_{254}) entwickelt. Das verwendete Laufmittel wird mit dem R_f-Wert der entsprechenden Verbindung angegeben. Die Detektion erfolgte mittels UV-Licht (Ultraviolettstrahler *Camag*) der Wellenlänge 254 nm. Bei nicht UV-aktiven Substanzen wurde der R_f -Wert durch Anfärben ermittelt. Hierfür wurden eine Jodkammer oder verschiedene Sprühreagenzien verwendet [„Molybdatophosphorsäure-Reagenz“: 4 g Molybdatophosphorsäurehydrat (Aldrich, $H_3Mo_{12}O_{40}P$) in 8 mL konzentrierter Schwefelsäure und 92 mL Eisessig über Nacht an Luft rühren; „Anisaldehyd-Reagenz“: 3.5 mL Anisaldehyd, 3.5 mL konzentrierte Schwefelsäure und 0.7 mL Eisessig bei 0°C in 70 mL Ethanol lösen; „Permanganat-Reagenz“: 4.0 g Kaliumpermanganat und 5.3 g Natriumcarbonat in 80 mL Wasser lösen]. Zur optimalen Fleckenausbildung war es teilweise notwendig, die DC-Folien zu erhitzen.

Enantiomerenanalytik: Die Enantiomerenanalytik erfolgte durch Gaschromatographie an chiraler Phase. Dafür wurde ein GC System 6890 von der Firma *Agilent* verwendet. Als stationäre Phase diente eine *Lipodex E* Säule der Firma *Macherey Nagel* und H_2 als Trägergas. Des Weiteren wurde chirale HPLC Analytik an einem HPLC System 1100 der Firma *Agilent* unter Verwendung einer *Lux Cellulose 2* Säule der Firma *Phenomenex* mittels UV-Detektion durchgeführt. Als isokratisches Lösungsmittelsystem diente Heptan und Ethanol (70:30) bei einer Flussrate von 1.0 ml/min. *Ee*-Werte (%) wurden über die Verhältnisse der Peakintegrale errechnet.

8.3 Lösungsmittel und Chemikalien

Lösungsmittel: Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach Standardvorschriften gereinigt und getrocknet.[73] Folgende Lösungsmittel wurden käuflich in absolutierter Form erworben und ohne weitere Vorbehandlung eingesetzt: Cyclohexan (*Walter*), CH_2Cl_2 (*Walter*), EtOAc (*Walter*), Et_2O (*Acros*), MeOH (*Acros*), EtOH (*Acros*).

Chemikalien: (2*R*)-Bis(diphenylphosphino)propan (*Alfa Aesar*, 98%), (2*S*,3*S*)-Bis(diphenylphosphino)butan (*Strem*), (2*S*,4*S*)-Bis(diphenylphosphino)pentan (*Alfa Aesar*, 99%), (*R*)-BINAPHANE (*Sigma-Aldrich*), (*R*)-C3-TunePhos (*Sigma-Aldrich*), (*R*)-Phanephos (*Alfa Aesar*, 98%), (*R*)-Quinap (*Acros*, 98%), (*R*)-SITCP (*Strem*, 97%), (*R*)-SYNPHOS (*Strem*), (*R,R*)-DIOP (*Alfa Aesar*, 98%), (*R,R*)-DIPAMP (*Alfa Aesar*, 97%), (*R,R*)-Me-BPE (*Strem*, >98%), (*S*)-(–)-MeO-BIPHEP (*Sigma-Aldrich*, 97%), (*S*)-BINAP (*Strem*, 97%), (*S*)-BINAPINE (*Strem*, 97%), (*S*)-Neomenthyldiphenylphosphan (*Strem*, 98%), (*S,S*)-Me-DuPhos (*Strem*, 98+%), (*S,S*)-NORPHOS (*Strem*, 95%), (*S,S´,R,R´*)-TangPhos (*Sigma-Aldrich*), 1,2-Bis(Diphenylphosphino)benzol (*Alfa Aesar*, 98%), 1,2-Bis(Diphenylphosphino)ethan (*Alfa Aesar*, 97%), 1,2-Phthaldehyd (*Alfa Aesar*, 98%), 1,3-Bis(Diphenylphosphino)propan (*Alfa Aesar*, 97%), 1,3-Diaminopropan (*Alfa Aesar*, 98%), 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan (*Alfa Aesar*, 98%), 1-Naphthylaldehyd (*Sigma-Aldrich*, 95%), 2-(Diphenylphosphino)benzoesäure (*Acros*, 98%), 2-(Trifluormethyl)benzaldehyd (*Acros*, 97%), 2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-5-carboxaldehyd (*Alfa Aesar*, 97%), 2-Chlorbenzaldehyd (*Alfa Aesar*, 97%), 2-Methoxybenzaldehyd (*Alfa Aesar*, 98%), 2-Thiophencarboxaldehyd (*Sigma-Aldrich*, 98%), 3-(5-Methyl-2-furyl)butanal (*Alfa Aesar*, 99%), 3-(Trifluormethyl)benzaldehyd (*Acros*, 97%), 3,4-Dihydropyran (*Alfa Aesar*, 99%), 3,7-Dimethyl-6-octen-1-al (*Alfa Aesar*, 96%), 3-Chlorbenzaldehyd (*Alfa Aesar*, 98%), 3-Cyanobenzaldehyd (*Acros*, 97%), 3-Cyclohexen-1-carboxaldehyd (*Alfa Aesar*, 98%), 3-Heptin-1-ol (*Alfa Aesar*, 98%), 3-Hexin-1-ol (*Alfa Aesar*, 98%), 3-Methoxybenzaldehyd (*Acros*, 97%), 3-Methylbutanal (*Alfa Aesar*, 98%), 3-Octin-1-ol (*Alfa Aesar*, 96%), 3-Phenylprop-2-enal (*Sigma-Aldrich*, >93%), 3-Phenylpropionaldehyd (*Alfa Aesar*, 95%), 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd (*Acros*, 97%), 4-Brombenzaldehyd (*Alfa Aesar*, 99%), 4-Chlorbenzaldehyd (*Alfa Aesar*), 4-Dimethylaminobenzaldehyd (*Alfa Aesar*, ACS), 4-Fluorbenzaldehyd (*Alfa Aesar*, 98%), 4-Methoxybenzaldehyd (*Roth*, 99%), 4-Methoxybenzylmercaptan (*Alfa Aesar*, 98%), 4-Methylbenzaldehyd (*ABCR*, 98%), 4-Methylphenylsulfonsäureamid (*Alfa Aesar*, 98+%), 4-Nitrobenzaldehyd (*Alfa Aesar*, 99%), 4-Nitrobenzolsulfonamid (*Alfa Aesar*, 97%), 5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-butanal (*Alfa Aesar*, 97%), 5-Hexin-1-ol (*Alfa Aesar*, 97%), Acetaldehyd (*Sigma-Aldrich*, >99.5%), Aluminiumbromid (*Sigma-Aldrich*, 99%), Benzaldehyd (*Alfa Aesar*, 98%), Benzaldehyd-α-d_1 (*Sigma-Aldrich*,

98atom% D), Benzoesäure (*Acros*, 99.5%), Benzofuran-2-carboxaldehyd (*Alfa Aesar*, 99%), Benzothiophen-2-carboxaldehyd (*Acros*), Benzylalkohol (*Sigma-Aldrich*, >99%), Benzylcarbamat (*Alfa Aesar*, 99%), BINAP (*Alfa Aesar*, 98%), Biphenyl-4-carboxaldehyd (*Alfa Aesar*, 98%), Calciumhydrid (*Fluka*, >95%), Chinolin-2-carboxaldehyd (*Alfa Aesar*, 97%), Chlor-methansäuremethylester (*Sigma-Aldrich*, 99%), CTH-(*R*)-3,5-xylyl-Phanephos (*Alfa Aesar*), Cyclohexancarboxaldehyd (*Alfa Aesar*, 98%), d_8-Toluol (*Sigma-Aldrich*, 99atom% D), Diisobutylaluminiumhydrid (*Alfa Aesar*, 1 M in Toluol, *Acros,* 1.2 M in Toluol), Diisopropylazodicarboxylat (*Alfa Aesar*, 94%), Diphenylphosphat (*Alfa Aesar*, 97%), Di-*tert*-Butyldicarbonat (*Fluka*, >98%), DL-Campher-10-sulfonsäure (*Alfa Aesar*, 98%), Heptanal (*Fluka*, 97%), Kaliumhydrid (*Sigma-Aldrich*, 25-35w% in Mineralöl), Lithiumaluminium-hydrid (*Alfa Aesar*, 97%), Lithiumdeuterid (*Strem*, 99%), Lithiumhydrid (*Sigma-Aldrich*, >95%), Natriumhydrid (*Sigma-Aldrich*, 60w% in Mineralöl bzw. 95%), Natrium-triacetoxyborhydrid (*Acros*, 97%), Natrium-tri-*sec*-butylborhydrid (*Sigma-Aldrich*, 1 M in THF), *n*-Butyllithium (*Acros*, 2.5 M in Hexan), Neopentyllithium (*Sigma-Aldrich*, 0.6 M in CH/Toluol), Phenol (*Acros*, 99.5%), Pinacolboran (*Alfa Aesar*, 97%), Pyridin-2-carbox-aldehyd (*Sigma-Aldrich*, 99%), Pyridin-3-carboxaldehyd (*Acros*, 98%), Pyridin-4-carbox-aldehyd (*Acros*, 98%), Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (*Alfa Aesar*, 98%), *tert*-Butylcarbamat (*Alfa Aesar*, >98%), *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (*Alfa Aesar*, >95%), Thioessigsäure (*Acros*, 98%), Trichlormethan d (*Deutero*, 99.8%), Trifluoressigsäure (*Alfa Aesar*, 99%), Trimethylacetaldehyd (*Alfa Aesar*, 97%), Trimethylsilylchlorid (*Alfa Aesar*, 98%), Triphenyl-phosphan (*Alfa Aesar*, 99%), Triphenylphosphit (*Alfa Aesar*, 97%), Undec-10-enal (*Acros*, 97%).

8.4 Arbeitstechniken

Arbeitstechniken: Experimente mit hydrolyse- oder luftempfindlichen Substanzen wurden mit im Vakuum ausgeheizten und mit trockenem Argon befüllten Reaktionsgefäßen unter leichtem Schutzgasüberdruck durchgeführt. Flüssigkeiten wurden mit Einwegspritzen zugegeben. Feststoffe wurden bei Experimenten unter Inertbedingungen vor ihrer Verwendung mehrmals evakuiert und mit Argon gespült.

Zur Destillation kleiner Substanzmengen wurde eine Kugelrohrdestillationsapparatur der Firma *Büchi* verwendet. Die in diesen Fällen angegebenen Siedepunkte entsprechen der Temperatur des Kugelrohrofens. Bei der Destillation größerer Substanzmengen wurde mit einer Vakuummanteldestillationsapparatur mit Vigreuxkolonne gearbeitet.

8.5 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AV)

8.5.1 AV-I: Darstellung von terminalen Alkin-1-olen

Kaliumhydrid (5.0 equiv) wurde mit abs. THF (3 × 20 mL) gewaschen und anschließend im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Danach wurde langsam Diaminopropan (DAP) (30.0 equiv) bei 23°C zugegeben und 1 h bei 23°C gerührt. Im Anschluss wurde das 3-Alkin-1-ol **121** (1.0 equiv) zugetropft und das Reaktionsgemisch 20 h gerührt. Anschließend wurde unter Eiskühlung H_2O (10 mL $mmol^{-1}$) zur Reaktionsmischung gegeben und anschließend mit Et_2O extrahiert (4 × 5 mL $mmol^{-1}$). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M HCl (2 × 5 mL $mmol^{-1}$), ges. $NaHCO_3$-Lsg. (5 mL $mmol^{-1}$) und ges. NaCl-Lsg. (5 mL $mmol^{-1}$) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum wurde der verbleibende Rückstand durch Kugelrohrdestillation gereinigt.

8.5.2 AV-II: Schützen der Hydroxygruppen

Zu einer Lösung von **122** (1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (c = 0.1 mol L^{-1}) wurde bei 0°C erst Dihydropyran (DHP) (1.1 equiv) und anschließend katalytische Mengen Camphersulfonsäure (CSA) zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h gerührt und dabei auf 23°C erwärmt. Nach Zugabe von ges. $NaHCO_3$-Lsg. (150 mL mol^{-1}) wurde 10 min gerührt, die Phasen separiert und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert (3 × 100 mL mol^{-1}). Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum wurde der verbleibende Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

8.5.3 AV-III: Acylieren terminaler Alkine

Zu einer Lösung von **123** (1.0 equiv) in abs. THF (c = 0.25 mol L^{-1}) wurde bei –78°C *n*-Butyllithium (1.2 equiv) langsam hinzugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei –78°C gerührt. Anschließend wurde Chlorameisensäuremethylester (3.0 equiv) zugetropft, dann erst 1 h bei –78°C und im Anschluss 1 h bei 23°C gerührt. Nach Zugabe von ges. NH_4Cl-Lsg. (200 mL mol^{-1}) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert (3 × 100 mL mol^{-1}). Die vereinigten organischen Phasen wurden dann mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen (200 mL mol^{-1}) und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum wurde der verbleibende Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

8.5.4 AV-IV: Entschützen THP-geschützter Alkohole

Der THP-geschützte Alkohol **124** (1.0 equiv) wurde in EtOH (c = 0.1 mol L^{-1}) gelöst und im Anschluss mit Pyridinium-p-toluolsulfonat (PPTS) (0.1 equiv) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei 55°C gerührt. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum wurde der verbleibende Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

8.5.5 AV-V: Darstellung der Amide

Der Alkohol **45** (1.0 equiv) wurde in abs. THF (c = 0.1 mol L^{-1}) unter Argon gelöst und Amin **25** (1.0 equiv) hinzugefügt. Nach der Zugabe von Triphenylphosphan (1.0 equiv) wurde Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) (1.0 equiv) zugetropft. Danach wurde das Reaktionsgemisch 18 h bei 23°C gerührt. Zum Abschluss wurden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

8.5.6 AV-VI: Entschützen Boc-geschützer Amide

Das geschützte Amid **129** (1.0 equiv) wurde in CH_2Cl_2 (c = 0.1 mol L^{-1}) gelöst und mit Trifluoressigsäure (TFA) (5.0 equiv) 20 h bei 23°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und zum Rückstand langsam ges. $NaHCO_3$-Lsg. (10 mL $mmol^{-1}$) zugetropft. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert (10 mL $mmol^{-1}$). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen (10 mL $mmol^{-1}$) und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum wurde der ver-bleibende Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

8.5.7 AV-VII: Umsetzung von Aldehyden mit Alkalimetallhydriden

Zu einer Suspension von NaH, LiH oder KH (1, 5 oder 10 mol%) in abs. Toluol (0.2 mL $mmol^{-1}$) wurde bei 23°C, 95°C oder 105°C der Aldehyd **68**, **75** oder **70h** (2.0 equiv) zugesetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 18 h oder 24 h bei 23°C, 95°C oder 105°C gerührt. Nach der Aufarbeitung (Methode A oder B) wurden alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand durch Kugelrohrdestillation oder Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

Aufarbeitung zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV–VII:

Methode A: Das Reaktionsgemisch wurde mit CH_2Cl_2 (0.7 mL $mmol^{-1}$) und dann mit 1 M HCl (0.4 mL $mmol^{-1}$) versetzt und die organische Phase mit CH_2Cl_2 (3 × 0.7 mL $mmol^{-1}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet.

Methode B: Das Reaktionsgemisch wurde mit CH_2Cl_2 (0.7 mL $mmol^{-1}$) und dann mit H_2O (0.4 mL $mmol^{-1}$) versetzt und die organische Phase mit CH_2Cl_2 (3 × 0.7 mL $mmol^{-1}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet.

8.5.8 AV-VIII: Umsetzung von Aldehyden mit DIBAL

Zu Aldehyd **68**, **70** oder **75** (2.0 equiv), welcher bei Notwendigkeit in abs. Toluol (0.2 mL $mmol^{-1}$) gelöst war, wurde bei 23°C oder 95°C Diisobutylaluminiumhydrid (1, 5 oder 10 mol%, 1.0 M oder 1.2 M in Toluol) zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h, 18 h oder 24 h bei 23°C oder 95°C gerührt. Nach der Aufarbeitung (Methode A oder B) wurden alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand durch Kugelrohrdestillation oder Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

Aufarbeitung zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV–VIII:

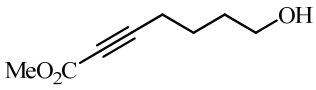
Methode A: Das Reaktionsgemisch wurde mit CH_2Cl_2 (0.7 mL $mmol^{-1}$) und dann mit 1 M HCl (0.4 mL $mmol^{-1}$) versetzt und die organische Phase mit CH_2Cl_2 (3 × 0.7 mL $mmol^{-1}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet.

Methode B: Das Reaktionsgemisch wurde mit CH_2Cl_2 (0.7 mL $mmol^{-1}$) und dann mit H_2O (0.4 mL $mmol^{-1}$) versetzt und die organische Phase mit CH_2Cl_2 (3 × 0.7 mL $mmol^{-1}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet.

9. Versuchsvorschriften und spektroskopische Daten

9.1 Synthetisierte Verbindungen zu Kapitel 5

7-Hydroxyhept-2-insäuremethylester (45a)[59]



$C_8H_{12}O_3$ $M = 156.18$ g mol^{-1}

Gemäß AV-IV wurden **124a** (4.12 g, 17.2 mmol) und PPTS (440 mg, 1.72 mmol) in EtOH (100 mL) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 5:1) erhielt man **45a** (2.30 g, 1.48 mmol, 86%) als farbloses Öl.

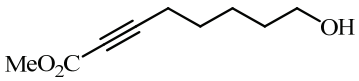
$\mathbf{R_f}$ (SiO_2, CH:EE, 1:1) = 0.18

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.65–1.69 (m, 4H), 1.85 (br. s, 1H), 2.35–2.40 (m, 2H), 3.63–3.67 (m, 2H), 3.74 (s, 3H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.48 (CH_2), 23.91 (CH_2), 31.64 (CH_2), 52.65 (CH_3), 62.12 (CH_2), 73.15 (C), 89.45 (C), 154.28 (C=O) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 156 (11) [M^+], 124 (67) [M^+–CH_4O], 111 (15) [M^+–C_2H_5O], 79 (84), 69 (100).

8-Hydroxyoct-2-insäuremethylester (45b)[59]



$C_9H_{14}O_3$ $M = 170.21$ g mol^{-1}

Gemäß AV-IV wurden **124b** (1.82 g, 7.16 mmol) und PPTS (183 mg, 0.716 mmol) in EtOH (70 mL) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 5:1) erhielt man **45b** (999 mg, 5.87 mmol, 82%) als farbloses Öl.

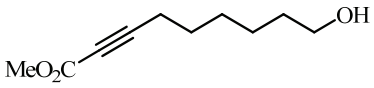
$\mathbf{R_f}$ (SiO_2, CH:EE, 1:1) = 0.21

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.50–1.65 (m, 6H), 2.05 (s, 1H), 2.35 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 6.2, 2H), 3.75 (s, 3H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.68 (CH_2), 25.26 (CH_2), 27.31 (CH_2), 31.95 (CH_2), 52.64 (CH_3), 62.65 (CH_2), 73.04 (C), 89.61 (C), 154.30 (C=O) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 170 (2) [M^+], 139 (23) [M^+–CH_3O], 111 (45) [M^+–$C_2H_3O_2$], 93 (36), 79 (100), 66 (51).

9-Hydroxynon-2-insäuremethylester (45c)[59]



$C_{10}H_{16}O_3$ M = 184.23 g mol^{-1}

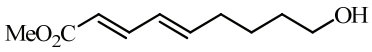
Gemäß AV-IV wurden **124c** (1.69 g, 6.31 mmol) und PPTS (162 mg, 0.631 mmol) in EtOH (60 mL) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 5:1) erhielt man **45c** (1.12 g, 6.10 mmol, 97%) als farbloses Öl.

R_f (SiO_2, CH:EE, 1:1) = 0.32

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.38–1.44 (m, 5H), 1.56–1.62 (m, 4H), 2.34 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.65 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 3.76 (s, 3H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.61 (CH_2), 25.20 (CH_2), 27.44 (CH_2), 28.59 (CH_2), 32.5 (CH_2), 52.63 (CH_3), 62.83 (CH_2), 72.96 (C), 89.81 (C), 154.33 (C=O) ppm.

9-Hydroxynona-2,4-diensäuremethylester (46c)[74]



$C_{10}H_{16}O_3$ M = 184.23 g mol^{-1}

Zu einer Lösung von **45c** (521 mg, 2.83 mmol) in abs. Toluol (1 mL) wurde dppp (60.1 mg, 0.141 mmol) gegeben. Nach Zugabe von AcOH (1.4 mL, 0.57 mmol) wurde das Reaktionsgemisch 24 h bei 90°C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 5:1) erhielt man **46c** (426 mg, 2.31 mmol, 82%) als farbloses Öl.

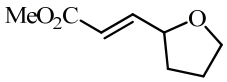
R_f (SiO_2, CH:EE, 1:1) = 0.24

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.36 (br. s, 1H), 1.53–1.62 (m, 4H), 2.21 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.64–3.68 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 5.79 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.12–6.19 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 15.4 Hz, J = 9.8 Hz, 1H) ppm.

HRMS (ESI): *m/z* 207.0992 berechnet für [M$^+$+Na]; gefunden: 207.0992.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3400 (w), 2939 (w), 2863 (w), 1720 (s), 1643 (w), 1436 (m), 1265 (s), 1197 (s), 1165 (s), 1027 (s), 976 (s), 912 (s), 728 (s) cm^{-1}.

3-(Tetrahydrofuran-2-yl)acrylsäuremethylester (47a)



$C_8H_{12}O_3$ $M = 156.18$ g mol^{-1}

Zu einer Lösung von **45a** (100 mg, 0.640 mmol) in abs. Toluol (1 mL) wurde dppp (14 mg, 0.032 mmol) gegeben. Nach Zugabe von AcOH (0.13 mL, 1 M in Toluol, 0.13 mmol) wurde das Reaktionsgemisch 20 h bei 90°C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 5:1) erhielt man **47a** (93 mg, 0.60 mmol, 93%) als farbloses Öl.

Zu einer Lösung von **45a** (83.5 mg, 0.535 mmol) in abs. THF (1 mL) wurde $PhCO_2H$ (33 mg, 0.27 mmol) gegeben. Nach Zugabe von (*R*)-SITCP (**55**) (0.19 mg, 0.054 mmol) in THF (1 mL) wurde das Reaktionsgemisch 48 h bei 55°C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 5:1) erhielt man **47a** (71 mg, 0.46 mmol, 85%, 88% *ee*) als farbloses Öl.

$\mathbf{R_f}$ (SiO_2, CH:EE, 2:1) = 0.41

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.25–1.91 (m, 4H), 3.48–3.55 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.93–4.08 (m, 2H), 6.02 (dd, ^2J = 15.6 Hz, ^3J = 1.6 Hz, 1H), 6.91 (dd, ^2J = 15.6 Hz, ^3J = 4.8 Hz, 1H) ppm.

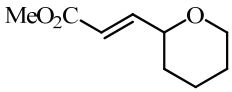
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 25.45 (CH_2), 31.52 (CH_2), 51.50 (CH_3), 68.45 (CH_2), 77.40 (CH), 119.61 (CH), 148.70 (CH), 166.92 (C=O) ppm.

HRMS (ESI): *m/z* 155.0714 berechnet für [M$^-$–H]; gefunden: 155.0712.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2956 (w), 1722 (vs), 1437 (m), 1361 (s), 1163 (vs), 956 (s), 777 (m), 732 (s), 700 (s) cm^{-1}.

Enantiomerenanalytik: *Lipodex E*, 85°C, 35 min (6 K min^{-1}) 180°C, 2 min (8 K min^{-1}) 200°C, 15 min, t_1 = 44.52 min, t_2 = 45.01 min.

3-(Tetrahydropyran-2-yl)acrylsäuremethylester (47b)



$C_9H_{14}O_3$ $M = 170.21$ g mol^{-1}

Zu einer Lösung von **45b** (100 mg, 0.588 mmol) in abs. Toluol (1 mL) wurde dppp (13 mg, 0.029 mmol) gegeben. Nach Zugabe von AcOH (0.12 mL, 1 M in Toluol, 0.12 mmol) wurde das Reaktionsgemisch 20 h bei 90°C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 5:1) erhielt man **47b** (97 mg, 0.57 mmol, 97%) als farbloses Öl.

R_f (SiO_2, CH:EE, 1:1) = 0.57

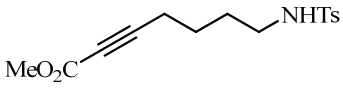
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.25–1.91 (m, 6H), 3.48–3.55 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.93–4.08 (m, 2H), 6.01 (dd, ^2J = 15.8 Hz, ^3J = 1.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, ^2J = 15.7 Hz, ^3J = 4.1 Hz, 1H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 23.36 (CH_2), 25.61 (CH_2), 31.38 (CH_2), 51.54 (CH_3), 68.30 (CH_2), 76.07 (CH), 119.31 (CH), 148.47 (CH), 167.14 (C=O) ppm.

HRMS (ESI) : *m/z* 171.1016 berechnet für [M^++H]; gefunden: 171.1016.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3082 (m), 2960 (m), 2848 (m), 2684 (m), 2545 (m), 1716 (s), 1682 (vs), 1630 (vs), 1412 (s), 1284 (vs), 1262 (vs), 1200 (s), 1170 (vs), 995 (vs), 958 (vs), 915 (vs), 897 (vs), 777 (vs), 743 (s) cm^{-1}.

7-(4-Methylphenylsulfonamido)-hept-2-insäuremethylester (117a)



$C_{15}H_{19}NO_4S$ $M = 309.38$ g mol^{-1}

Gemäß AV-VI wurden **129a** (1.84 g, 4.51 mmol) und TFA (1.74 mL, 22.5 mmol) in CH_2Cl_2 (45 mL) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 5:1) erhielt man **117a** (1.15 g, 3.72 mmol, 83%) als farbloses Öl.

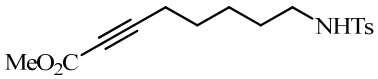
R_f (SiO_2; CH:EE, 1:1) = 0.45

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.57–1.64 (m, 4H), 2.28–2.33 (m, 2H),2.43 (s, 3H), 2.94 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.67 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.31–7.33 (m, 2H), 7.73–7.77 (m, 2H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.07 (CH_2), 21.49 (CH_3), 24.30 (CH_2), 28.52 (CH_2), 42.43 (CH_2), 52.61 (CH_3), 73.27 (C), 88.73 (C), 127.03 (2×CH), 129.73 (2×CH), 136.72 (C), 143.49 (C), 154.08 (C=O) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3279 (w), 2951 (w), 2235 (s), 1709 (w), 1598 (w), 1495 (s), 1323 (s), 1253 (vs), 1154 (vs), 1076 (vs), 1019 (m), 966 (m), 848 (m), 814 (s), 752 (s), 661 (vs) cm^{-1}.

8-(4-Methylphenylsulfonamido)-oct-2-insäuremethylester (117b)



$C_{16}H_{21}NO_4S$ $M = 323.41$ g mol^{-1}

Gemäß AV-VI wurden **129b** (619 mg, 1.46 mmol) und TFA (0.56 mL, 7.3 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 2:1) erhielt man **117b** (404 mg, 1.25 mmol, 85%) als farbloses Öl.

R_f (SiO_2, CH:EE, 1:1) = 0.46

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41–1.56 (m, 6H), 2.26 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.91 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.87 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.30–7.33 (m, 2H), 7.73–7.77 (m, 2H) ppm.

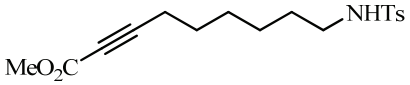
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.37 (CH_2), 21.42 (CH_3), 25.56 (CH_2), 26.79 (CH_2), 28.87 (CH_2), 42.79 (CH_2), 52.53 (CH_3), 72.98 (C), 89.24 (C), 126.99 (2×CH), 129.64 (2×CH), 136.81 (C), 143.32 (C), 154.13 (C=O) ppm.

MS: (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 259 (11), 184 (81) [M^+–C_7H_7OS], 168 (71) [M^+–$C_7H_7O_2S$], 155 (100) [$C_7H_7OS^+$], 136 (36), 108 (46), 91 (99), 65 (53).

HRMS (ESI): *m/z* 324.1264 berechnet für [M^++H]; gefunden: 324.1267.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3262 (m), 2939 (m), 2860 (w), 2236 (m), 1707 (s), 1597 (w), 1494 (w), 1435 (s), 1320 (s), 1305 (s), 1262 (vs), 1151 (vs), 1072 (s), 1019 (m), 973 (m), 939 (m), 906 (m), 814 (s), 752 (s), 705 (s) cm^{-1}.

9-(4-Methylphenylsulfonamido)-non-2-insäuremethylester (117c)



$C_{17}H_{23}NO_4S$ M = 337.43 g mol^{-1}

Gemäß AV-VI wurden **129c** (1.66 g, 3.80 mmol) und TFA (1.46 mL, 19.0 mmol) in CH_2Cl_2 (38 mL) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 2:1) erhielt man **117c** (1.09 g, 3.24 mmol, 85%) als farbloses Öl.

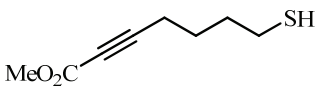
R_f (SiO_2, CH:EE, 1:1) = 0.66

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.32–1.35 (m, 4H), 1.40–1.52 (m, 4H), 2.27 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.90 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.89 (br. s, 1H), 7.29–7.32 (m, 2H), 7.73–7.76 (m, 2H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.40 (CH_2), 21.42 (CH_3), 25.79 (CH_2), 27.12 (CH_2), 28.10 (CH_2), 29.21 (CH_2), 42.95 (CH_2), 52.52 (CH_3), 72.88 (C), 89.54 (C), 127.00 (2×CH), 129.61 (2×CH), 136.86 (C), 143.26 (C), 154.17 (C=O) ppm.

HRMS (ESI): *m/z* 338.1421 berechnet für [M^++H]; gefunden: 338.1423.

7-Mercaptohept-2-insäuremethylester (118a)



$C_8H_{12}O_2S$ M = 172.24 g mol^{-1}

Zu einer Lösung von **133a** (600 mg, 2.80 mmol) in einem MeOH/THF-Gemisch (1:1, 84 mL) wurde konz. HCl (2.5 mL) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 5 h bei 50°C. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und nach Chromatographie (SiO_2,

CH:EE, 1:1) erhielt man **118a** (310 mg, 1.80 mmol, 64%) als farbloses Öl. Unter Einwirkung von Luftsauerstoff bildet sich aus **118a** das Disulfid **134**.

R_f (SiO_2, CH:EE, 1:1) = 0.60

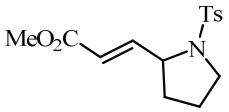
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.36 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 1.65–1.80 (m, 4H), 2.37 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.56 (dd, ^2J = 7.9 Hz, ^3J = 6.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.13 (CH_2), 23.91 (CH_2), 26.00 (CH_2), 32.78 (CH_2), 52.55 (CH_3), 73.14 (C), 88.91 (C), 154.07 (C=O) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 172 (20) [M^+], 140 (100) [M^+–S], 127 (27) [M^+–CHO_2], 112 (77), 97 (18), 84 (23), 79 (85).

HRMS (ESI): *m/z* 173.0631 berechnet für [M^++H]; gefunden: 173.0634.

3-(1-Tosylpyrrolidin-2-yl)acrylsäuremethylester (119a)



$C_{15}H_{19}NO_4S$ M = 309.38 g mol^{-1}

Zu einer Lösung von **117a** (200 mg, 0.647 mmol) in abs. Toluol (2.6 mL) wurden nacheinander AcOH (18.5 µL, 0.324 mmol) und NaOAc (26.6 mg, 0.324 mmol) gegeben. Nach Zugabe von PBu_3 (0.65 mL, 0.065 mmol) wurde das Reaktionsgemisch 18 h bei 110°C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 5:1, 2:1) erhielt man **119b** (155 mg, 0.501 mmol, 78%) als farbloses Öl.

Zu einer Lösung von **117a** (70.3 mg, 0.227 mmol) in abs. Toluol (1 mL) wurden nacheinander AcOH (6.5 µL, 0.11 mmol) und NaOAc (9.4 mg, 0.11 mmol) gegeben. Nach Zugabe von (*R*)-SITCP (**55**) (8.7 mg, 0.023 mmol) in Toluol (1 mL) wurde das Reaktionsgemisch 18 h bei 110°C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Nach präparativer Dünnschichtchromatographie (SiO_2, CH:EE, 3:2 + 10% Et_3N) erhielt man **119a** (52 mg, 0.17 mmol, 74%, 66% *ee*) als farbloses Öl.

R_f (SiO_2, CH:EE, 1:1) = 0.42

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.64–1.83 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 3.16–3.24 (m, 1H), 3.41–3.48 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.25–4.29 (m, 1H), 6.10 (dd, ^3J = 5.5 Hz, ^4J = 1.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, ^3J = 5.7 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H), 7.29–7.31 (m, 2H), 7.67–7.70 (m, 2H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.40 (CH_3), 23.70 (CH_2), 31.72 (CH_2), 48.76 (CH_2), 51.52 (CH_3), 60.04 (CH), 121.26 (CH), 126.88 (CH), 127.37 (CH), 129.67 (2×CH), 134.30 (C), 143.62 (C), 147.90 (CH), 166.61 (C=O) ppm.

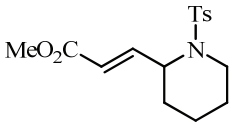
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 278 (11) [M^+–CH_4O], 250 (16) [M^+–$C_2H_3O_2$], 224 (28), 186 (12), 154 (100) [M^+–Ts], 122 (73), 91 (87).

HRMS (ESI): *m/z* 310.11076 berechnet für [M^++H]; gefunden: 310.11061.

Enantiomerenanalytik: *Lipodex E*, 180°C, 20 min, t_1 = 49.20 min, t_2 = 51.36 min.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2952 (w), 1712 (s), 1664 (s), 1596 (m), 1430 (s), 1358 (m), 1337 (s), 1314 (s), 1256 (s), 1195 (s), 1150 (vs), 1107 (s), 1089 (s), 1068 (s), 1037 (s), 1012 (s), 982 (vs), 935 (s), 887 (s), 857 (s), 811 (s), 769 (s), 725 (s), 703 (s), 656 (w) cm^{-1}.

3-(1-Tosylpiperidin-2-yl)acrylsäuremethylester (119b)



$C_{16}H_{21}NO_4S$ M = 323.41 g mol^{-1}

Zu einer Lösung von **117b** (108 mg, 0.334 mmol) in abs. Toluol (3 mL) wurden nacheinander AcOH (3.9 µL, 0.068 mmol) und NaOAc (5.6 mg, 0.068 mmol) gegeben. Nach Zugabe von dppp (7.2 mg, 0.017 mmol) wurde das Reaktionsgemisch 18 h bei 110°C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Nach präparativer Dünnschichtchromatographie (SiO_2, CH:EE, 3:2 + 10% Et_3N) erhielt man **119b** (24 mg, 0.074 mmol, 22%) als farbloses Öl.

Zu einer Lösung von **117b** (67.1 mg, 0.207 mmol) in abs. Toluol (1 mL) wurden nacheinander AcOH (6.0 µL, 0.10 mmol) und NaOAc (8.5 mg, 0.10 mmol) gegeben. Nach Zugabe von (*R*)-SITCP (**55**) (7.6 mg, 0.021 mmol) in Toluol (1 mL) wurde das Reaktionsgemisch 18 h bei 110°C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Nach präparativer Dünnschichtchromatographie (SiO_2, CH:EE, 3:2 + 10% Et_3N) erhielt man **119b** (31 mg, 0.094 mmol, 45%, 78% *ee*) als farbloses Öl.

R_f (SiO_2, CH:EE, 3:2 + 10% Et_3N) = 0.63

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.36–1.44 (m, 2H), 1.56–1.59 (m, 2H), 1.70–1.73 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.95–3.04 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.71 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.73 (br. s, 1H), 5.90 (dd, ^4J = 1.9 Hz, ^3J = 5.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, ^3J = 5.3 Hz, ^3J = 5.8 Hz, 1H), 7.27–7.30 (m, 2H), 7.66–7.70 (m, 2H) ppm.

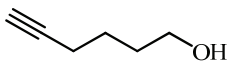
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.34 (CH_2), 21.50 (CH_3), 24.66 (CH_2), 29.65 (CH_2), 41.88 (CH_2), 51.64 (CH_3), 53.90 (CH), 122.84 (CH), 127.21 (2×CH), 129.64 (2×CH), 137.27 (C), 143.30 (C), 145.74 (CH), 166.28 (C=O) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 292 (6) [M^+-CH_4O], 264 (7) [M^+–$C_2H_3O_2$], 238 (45), 168 (100) [M^+-Ts], 155 (40), 136 (45), 91 (75).

HRMS (ESI): *m/z* 324.1264 berechnet für [M^++H]; gefunden: 324.1267.

Enantiomerenanalytik: *Lux Cellulose 2*, Heptan:Ethanol, 70:30, 1 mL/min, t_1 = 7.78 min, t_2 = 9.89 min.

5-Hexin-1-ol (122a)[59]



$C_6H_{10}O$ M = 98.14 g mol^{-1}

Gemäß AV-I wurden 3-Hexin-1-ol (**121a**) (931 mg, 9.5 mmol), KH (1.91 g, 47.6 mmol) und DAP (24.5 mL, 0.286 mol) umgesetzt. Nach Kugelrohrdestillation (70°C, 2.5 mbar) erhielt man **122a** (750 mg, 7.6 mmol, 80%) als farblose Flüssigkeit.

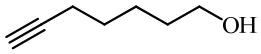
Sdp.: 70°C, 2.5 mbar

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.50–1.76 (m, 5H), 1.96 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 2.24 (dt, ^4J = 2.7 Hz, ^3J = 9.4 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 6.2 Hz, 2H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.15 (CH_2), 24.69 (CH_2), 31.64 (CH_2), 62.29 (CH_2), 68.49 (CH), 84.24 (C) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 97 (16) [M^+–H], 79 (98) [M^+–H_3O], 70 (100) [M^+–C_2H_4], 67 (23) [M^+–OMe].

6-Heptin-1-ol (122b)[59]



$C_7H_{12}O$ $M = 112.17$ g mol^{-1}

Gemäß AV-I wurden 3-Heptin-1-ol (**121b**) (1.25 g, 10.9 mmol), KH (2.19 g, 54.6 mmol) und DAP (28 mL, 0.33 mol) umgesetzt. Nach Kugelrohrdestillation (80°C, 3.1 mbar) erhielt man **122b** (1.07 g, 9.36 mmol, 86%) als gelbliche Flüssigkeit.

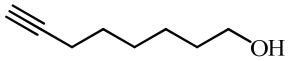
Sdp.: 80°C, 3.1 mbar

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.37–1.65 (m, 7H), 1.94 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 2.24 (dt, ^4J = 2.7 Hz, ^3J = 9.4 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 6.2 Hz, 2H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.32 (CH_2), 24.84 (CH_2), 28.16 (CH_2), 32.15 (CH_2), 62.71 (CH_2), 68.27 (CH), 84.38 (C) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 111 (3) [M^+–H], 93 (29) [M^+–H_3O], 81 (45) [M^+–OMe], 79 (100) [M^+–H_2O–CH_3], 55 (100) [M^+–C_4H_9].

7-Octin-1-ol (122c)[59]



$C_8H_{14}O$ $M = 126.20$ g mol^{-1}

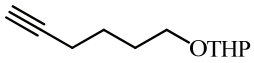
Gemäß AV-I wurden 3-Octin-1-ol (**121c**) (1.96 g, 14.8 mmol), KH (2.97 g, 74.1 mmol) und DAP (38 mL, 0.45 mol) umgesetzt. Nach Kugelrohrdestillation (115°C, 2.9 mbar) erhielt man **122c** (1.86 g, 14.1 mmol, 95%) als gelbe Flüssigkeit.

Sdp.: 115°C, 2.9 mbar

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.38–1.62 (m, 9H), 1.94 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 2.19 (dt, ^3J = 7.0 Hz, ^4J = 2.6 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 6.6 Hz, 2H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.44 (CH_2), 25.35 (CH_2), 28.50 (CH_2), 28.60 (CH_2), 32.71 (CH_2), 62.98 (CH_2), 68.32 (CH), 84.72 (C) ppm.

2-(Hex-5-inyloxy)-tetrahydro-2*H*-pyran (123a)[59]



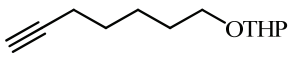
$C_{11}H_{18}O_2$ $M = 182.26$ g mol^{-1}

Gemäß AV-II wurden **122a** (0.87 g, 8.9 mmol), DHP (0.83 g, 9.8 mmol) und CSA (3 mg, 0.01 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 5:1) erhielt man **123a** (1.41 g, 7.71 mmol, 87%) als farbloses Öl.

$\mathbf{R_f}$ (SiO_2, CH:EE, 2:1) = 0.37

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.45–1.91 (m, 10H), 1.97 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 2.7 Hz, J = 9.4 Hz, 2H), 3.37–3.60 (m, 2H), 3.72–3.95 (m, 2H), 4.57–4.59 (m, 1H) ppm.

2-(Hept-6-inyloxy)-tetrahydro-2*H*-pyran (123b)[59]



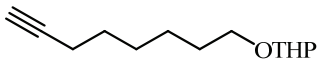
$C_{12}H_{20}O_2$ $M = 196.29$ g mol^{-1}

Gemäß AV-II wurden **122b** (1.47 g, 13.1 mmol), DHP (1.22 g, 14.4 mmol) und CSA (5 mg, 0.02 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **123b** (2.45 g, 12.5 mmol, 96%) als farbloses Öl.

$\mathbf{R_f}$ (SiO_2, CH:EE, 2:1) = 0.54

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.38–1.72 (m, 12H), 1.95 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 2.22 (dt, ^4J = 2.7 Hz, ^3J = 6.6 Hz, 2H), 3.33–3.58 (m, 2H), 3.69–3.94 (m, 2H), 4.56–4.59 (m, 1H) ppm.

2-(Oct-7-inyloxy)-tetrahydro-2*H*-pyran (123c)[59]



$C_{13}H_{22}O_2$ $M = 210.31$ g mol^{-1}

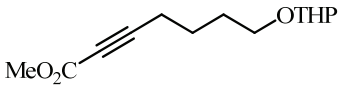
Gemäß AV-II wurden **122c** (2.03 g, 16.1 mmol), DHP (1.49 g, 17.7 mmol) und CSA (4 mg, 0.02 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **123c** (3.09 g, 14.7 mmol, 92%) als farbloses Öl.

$\mathbf{R_f}$ (SiO_2, CH:EE, 1:1) = 0.59

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.30–1.85 (m, 14H), 1.94 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 2.19 (dt, ^4J = 2.7 Hz, ^3J = 6.8 Hz, 2H), 3.35–3.42 (m, 1H), 3.46–3.53 (m, 1H), 3.70–3.78 (m, 1H), 3.83–3.90 (m, 1H), 4.56–4.59 (m, 1H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.47 (CH_2), 19.82 (CH_2), 25.62 (CH_2), 25.89 (CH_2), 28.54 (CH_2), 28.69 (CH_2), 29.73 (CH_2), 30.89 (CH_2), 62.47 (CH_2), 67.65 (CH_2), 68.26 (CH), 84.79 (C), 98.98 (CH) ppm.

7-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)-hept-2-insäuremethylester (124a)[59]



$C_{13}H_{20}O_4$ M = 240.30 g mol^{-1}

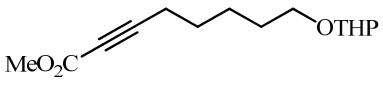
Gemäß AV-III wurden **123a** (560 mg, 3.07 mmol), *n*-BuLi (1.5 mL, 3.7 mmol) und Chlorameisensäuremethylester (0.72 mL, 9.3 mmol) in THF (40 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 5:1) erhielt man **124a** (595 mg, 2.48 mmol, 80%) als farbloses Öl.

R_f (SiO_2, CH:EE, 1:1) = 0.51

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.45–1.83 (m, 10H), 2.33–2.37 (m, 2H), 3.34–3.57 (m, 2H), 3.72–3.91 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.52–4.57 (m, 1H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.41 (CH_2), 19.48 (CH_2), 24.41 (CH_2), 25.34 (CH_2), 28.72 (CH_2), 30.58 (CH_2), 52.49 (CH_3), 62.24 (CH_2), 66.60 (CH_2), 72.91 (C), 89.50 (C), 98.76 (CH), 154.16 (C=O) ppm.

8-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)-oct-2-insäuremethylester (124b)[59]



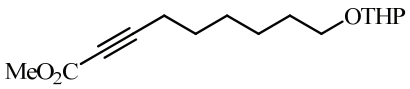
$C_{14}H_{22}O_4$ M = 254.32 g mol^{-1}

Gemäß AV-III wurden **123b** (1.49 g, 7.60 mmol), *n*-BuLi (3.7 mL, 9.1 mmol) und Chlorameisensäuremethylester (1.78 mL, 22.8 mmol) in THF (30 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 5:1) erhielt man **124b** (1.82 g, 7.15 mmol, 94%) als farbloses Öl.

R_f (SiO_2, CH:EE, 1:1) = 0.56

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.46–1.64 (m, 12H), 2.35 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.33–3.55 (m, 2H), 3.68–3.86 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.56–4.58 (m, 1H) ppm.

9-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)-non-2-insäuremethylester (124c)[59]



$C_{15}H_{24}O_4$ M = 268.35 g mol^{-1}

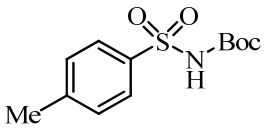
Gemäß AV-III wurden **123c** (1.41 g, 6.69 mmol), *n*-BuLi (3.21 mL, 8.03 mmol) und Chlorameisensäuremethylester (1.92 g, 20.1 mmol) in THF (30 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 5:1) erhielt man **124c** (1.69 g, 6.31 mmol, 94%) als farbloses Öl.

R_f (SiO_2, CH:EE, 1:1) = 0.54

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.38–1.85 (m, 14H), 2.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.35–3.42 (m, 1H), 3.49–3.54 (m, 1H), 3.70–3.77 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.82–3.92 (m, 1H), 4.56–4.58 (m, 1H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.73 (CH_2), 19.83 (CH_2), 25.61 (CH_2), 25.84 (CH_2), 27.58 (CH_2), 28.77 (CH_2), 29.65 (CH_2), 30.89 (CH_2), 52.69(CH_3), 62.51 (CH_2), 67.56 (CH_2), 72.99 (C), 89.95 (C), 99.01 (CH), 154.40 (C=O) ppm.

***t*-Butyl-*p*-toluolsulfonyl-carbamat (127)**[75]



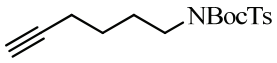
$C_{12}H_{17}NO_4S$ M = 271.33 g mol^{-1}

Zu einer Lösung von $TsNH_2$ (**25**) (1.57 g, 8.99 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) wurden Et_3N (1.37 mL, 9.89 mmol), DMAP (110 mg, 0.899 mmol) und Boc_2O (2.16 g, 9.89 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei 23°C gerührt. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum wurde der Rückstand in EE (60 mL) aufgenommen und mit 1 M HCl (50 mL), H_2O (50 mL) und ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen. Die Lösung wurde über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum erhielt man **127** (2.41 g, 8.90 mmol, 99%) als weißen Feststoff.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.39 (s, 9H), 2.46 (s, 3H), 7.33–7.36 (m, 2H), 7.89–7.93 (m, 2H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.77 (CH_3), 27.95 (3×CH_3), 84.18 (C), 128.31 (2×CH), 129.60 (2×CH), 136.04 (C), 144.83 (C), 149.43 (C=O) ppm.

6-(*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-methylphenylsulfonamido)-hept-2-in (128)[76]



$C_{18}H_{25}NO_4S$ M = 351.46 g mol^{-1}

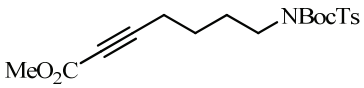
Zu einer Lösung von **122a** (302 mg, 3.08 mmol) in abs. THF (30 ml) wurde **127** (835 mg, 3.08 mmol) und PPh_3 (815 mg, 3.08 mmol) gegeben. Anschließend wurde DIAD (0.64 mL, 3.1 mmol) langsam zu getropft und die Reaktionsmischung 15 h bei 23°C gerührt. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 5:1, 2:1) erhielt man **128** (1.04 g, 2.96 mmol, 96%) als gelben Feststoff.

R_f (SiO_2, CH:EE, 1:1) = 0.61

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.35 (s, 9H, *t*-Bu), 1.56–1.66 (m, 2H), 1.84–1.91 (m, 2H), 1.98 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 2.27 (dt, ^4J = 2.7 Hz,^3J = 7.1 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H, CH_3), 3.86 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.30–7.32 (m, 2H), 7.77–7.81 (m, 2H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.26 (CH_2), 21.74 (CH_3), 25.70 (CH_2), 28.00 (3×CH_3), 29.40 (CH_2), 46.72 (CH_2), 68.80 (C), 84.13 (CH), 84.29 (C), 127.95 (2×CH), 129.38 (2×CH), 137.55 (C), 144.21 (C), 151.09 (C=O) ppm.

7-(*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-methylphenylsulfonamido)-hept-2-insäuremethylester (129a)



$C_{20}H_{27}NO_6S$ M = 409.50 g mol^{-1}

Zu einer Lösung von **128** (3.08 g, 8.78 mmol) in THF (70 mL) wurde bei –78°C langsam *n*-BuLi (7.0 mL, 18 mmol, 2.5 M in Hexan) zugetropft. Nach 15 min wurde Chlorameisensäuremethylester (1.26 g, 13.2 mmol) zugetropft und die Reaktionsmischung 1 h bei –78°C gerührt. Anschließend wurde Et_2O (70 mL) zugegeben und die Reaktionslösung mit NaOH-Lsg. (70 mL, 0.01 M) hydrolysiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit

ges. NaCl-Lsg. (2 x 10 ml) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 5:1, 1:1) erhielt man **129a** (1.84 g, 4.51 mmol, 51%) als farbloses Öl.

R_f (SiO_2, CH:EE, 1:1) = 0.58

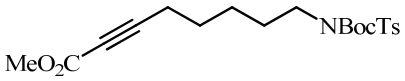
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.35 (s, 9H), 1.64–1.72 (m, 2H), 1.83–1.91 (m, 2H), 2.43 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.85 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.30–7.33 (m, 2H), 7.76–7.80 (m, 2H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.34 (CH_2), 21.60 (CH_3), 24.61 (CH_2), 27.84 (3×CH_3), 29.26 (CH_2), 46.33 (CH_2), 52.56 (CH_3), 73.20 (C), 84.29 (C), 89.02 (C), 127.81 (2×CH), 129.26 (2×CH), 137.29 (C), 144.15 (C), 150.91 (C=O), 154.15 (C=O) ppm.

HRMS (ESI): *m/z* 432.14513 berechnet für [M^++Na]; gefunden: 432.14513.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2951 (w), 2873 (w), 2237 (m), 1713 (vs), 1597 (w), 1495 (w), 1457 (m), 1437 (m), 1393 (w), 1367 (m), 1344 (s), 1324 (s), 1272 (vs), 1205 (m), 1188 (m), 1151 (vs), 1124 (s), 1107 (s), 1081 (s), 1042 (m), 1005 (s), 988 (s), 937 (m), 898 (m), 844 (s), 819 (s), 771 (s), 748 (s), 705 (m), 677 (vs) cm^{-1}.

8-(*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-methylphenylsulfonamido)-oct-2-insäuremethylester (129b)



$C_{21}H_{29}NO_6S$ M = 423.52 g mol^{-1}

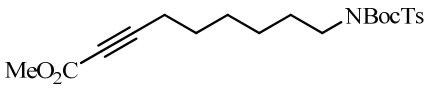
Gemäß AV-V wurden **45b** (803 mg, 4.72 mmol), **127** (1.28 g, 4.72 mmol), PPh_3 (1.25 g, 4.72 mmol) und DIAD (0.99 mL, 4.72 mmol) in THF (20 mL) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 5:1) erhielt man **129b** (1.93 g, 4.56 mmol, 97%) als farbloses Öl.

R_f (SiO_2, CH:EE, 1:1) = 0.55

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.34 (s, 9H), 1.45–1.52 (m, 2H), 1.63–1.68 (m, 2H), 1.76–1.81 (m, 2H), 2.37 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.82 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30–7.32 (m, 2H), 7.76–7.79 (m, 2H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.74 (CH_2), 21.75 (CH_3), 25.98 (CH_2), 27.05 (CH_2), 27.22 (CH_2), 28.01 (3×CH_3), 29.73 (CH_2), 46.97 (CH_3), 52.71 (C), 84.33 (C), 89.54 (C), 127.90 (2×CH), 129.39 (2×CH), 137.60 (C), 144.23 (C), 151.10 (C=O), 154.36 (C=O) ppm.

9-(*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-methylphenylsulfonamido)-non-2-insäuremethylester (129c)



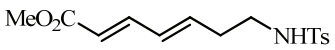
$C_{22}H_{31}NO_6S$ $M = 437.55$ g mol^{-1}

Gemäß AV-V wurden **45c** (491 mg, 2.67 mmol), **127** (723 mg, 2.67 mmol), PPh_3 (699 mg, 2.67 mmol) und DIAD (0.61 mL, 2.67 mmol) in THF (30 mL) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 5:1) erhielt man **129c** (1.17 g, 2.67 mmol, >99%) als farbloses Öl.

R_f (SiO_2, CH:EE, 1:1) = 0.60

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.33 (s, 9H), 1.37–1.42 (m, 2H), 1.44–1.64 (m, 4H), 1.74–1.79 (m, 2H), 2.35 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.81 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.29–7.32 (m, 2H), 7.75–7.79 (m, 2H) ppm.

7-(4-Methylphenylsulfonamido)hepta-2,4-diensäuremethylester (130a)



$C_{15}H_{19}NO_4S$ $M = 309.38$ g mol^{-1}

Zu einer Lösung von **117a** (82 mg, 0.27 mmol) in abs. Toluol (3 mL) wurde zunächst der NaOAc/AcOH-Puffer (1 M in Toluol, 1.3 mL, 0.13 mmol) gegeben. Nach Zugabe von dppp (11 mg, 0.027 mmol) wurde das Reaktionsgemisch 18 h bei 110°C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Nach präparativer DC (SiO_2, CH:EE, 3:2 + 5% Et_3N) erhielt man **130a** (16 mg, 0.052 mmol, 20%) als farbloses Öl.

R_f (SiO_2, CH:EE, 1:1) = 0.49

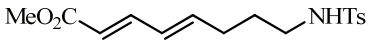
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.42–1.47 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.08 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.47 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.86–8.94 (m, 1H), 6.09–6.18 (m 1H), 7.17 (dd, ^3J = 11.0 Hz, ^3J = 15.4 Hz, 1H), 7.32–7.34 (m, 2H), 7.73–7.76 (m, 2H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.27 (CH_3), 28.87 (CH_2), 48.55 (CH_2), 52.12 (CH_3), 126.82 (CH), 127.60 (2×CH), 129.32 (2×CH), 129.50 (CH), 134.62 (CH), 137.39 (C), 140.62 (CH), 143.43 (C), 165.37 (C=O) ppm.

HRMS (ESI): *m/z* 310.11076 berechnet für [M^++H]; gefunden: 310.11094.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3277 (w), 2949 (w), 1719 (s), 1644 (w), 1598 (w), 1437 (m), 1331 (s), 1274 (s), 1155 (vs), 1090 (s), 1068 (s), 1034 (m), 997 (m), 957 (m), 911 (s), 815 (s), 767 (m), 727 (vs), 671 (s) cm^{-1}.

8-(4-Methylphenylsulfonamido)octa-2,4-diensäuremethylester (130b)



$C_{16}H_{21}NO_4S$ M = 323.41 g mol^{-1}

Zu einer Lösung von **117b** (108 mg, 0.334 mmol) in abs. Toluol (3 mL) wurden nacheinander AcOH (3.9 µL, 0.068 mmol) und NaOAc (5.6 mg, 0.068 mmol) gegeben. Nach Zugabe von dppp (7.2 mg, 0.017 mmol) wurde das Reaktionsgemisch 18 h bei 110°C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Nach präparativer DC (SiO_2, CH:EE, 3:2 + 10% Et_3N) erhielt man **130b** (74 mg, 0.23 mmol, 69%) als farbloses Öl.

R_f (SiO_2, CH:EE, 3:2 + 10% Et_3N) = 0.41

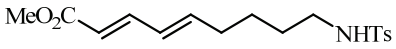
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.61 (quint., J = 7.1 Hz, 2H), 2.14–2.21 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.91–2.97 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.79 (br. s, 1H), 5.77 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.84–6.15 (m, 2H), 7.20 (dd, ^3J = 10.5 Hz, ^3J = 15.4 Hz, 1H), 7.30–7.32 (m, 2H), 7.73–7.77 (m, 2H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.47 (CH_3), 28.50 (CH_2), 29.67 (CH_2), 42.37 (CH_2), 51.46 (CH_3), 119.34 (CH), 127.02 (2×CH), 129.17 (CH), 129.69 (2×CH), 136.80(C), 142.41 (CH), 143.41 (C), 144.72 (CH), 167.56 (C=O) ppm.

HRMS (ESI): *m/z* 324.12641 berechnet für [M^++H]; gefunden: 324.12605.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3255 (s), 2924 (m), 2863 (w), 1694 (vs), 1644 (s), 1617 (m), 1596 (m), 1481 (m), 1433 (s), 1357 (m), 1331 (vs), 1320 (vs), 1253 (s), 1202 (s), 1184 (m), 1157 (vs), 1144 (vs), 1092 (s), 1070 (s), 1029 (s), 995 (vs), 951 (m), 911 (s), 898 (s), 869 (s), 858 (s), 812 (vs), 702 (vs) cm^{-1}.

9-(4-Methylphenylsulfonamido)nona-2,4-diensäuremethylester (130c)



$C_{17}H_{23}NO_4S$ $M = 337.43$ g mol^{-1}

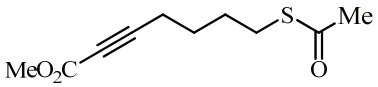
Zu einer Lösung von **117c** (50 mg, 0.15 mmol) in abs. Toluol (2 mL) und H_2O (0.5 mL) wurde zunächst der NaOAc/AcOH-Puffer (1 M in Toluol, 0.7 mL, 0.08 mmol) gegeben. Nach Zugabe von PPh_3 (3.9 mg, 0.015 mmol) wurde das Reaktionsgemisch 18 h bei 110°C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 2:1) erhielt man **130c** (41 mg, 0.12 mmol, 83%) als farbloses Öl.

R_f (SiO_2; CH:EE, 1:1) = 0.60

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.45–1.49 (m, 5H), 2.10–2.14 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.92–2.99 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.86 (br. s, 1H), 5.79 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.97–6.18 (m, 2H), 7.19 (dd, ^3J = 10.5 Hz, ^3J = 15.4 Hz, 1H), 7.29–7.33 (m, 2H), 7.73–7.77 (m, 2H) ppm.

HRMS (ESI): *m/z* 360.12400 berechnet für [M$^+$+Na]; gefunden: 360.12336.

7-(Acetylthio)-hept-2-insäuremethylester (133a)



$C_{10}H_{14}O_3S$ $M = 214.28$ g mol^{-1}

Gemäß AV-Vb wurden **45a** (1.06 g, 6.81 mmol), Triphenylphosphan (1.80 g, 6.81 mmol), DIAD (1.43 mL, 6.81 mmol) und Thioessigsäure (0.49 mL, 6.8 mmol) in Et_2O (40 mL) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH) erhielt man **133a** (1.20 g, 5.62 mmol, 83%) als orange Flüssigkeit.

R_f (SiO_2, CH:EE, 1:1) = 0.60

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.65–1.70 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.33–2.37 (m, 2H), 2.85–2.89 (m, 2H), 3.74 (s, 3H) ppm.

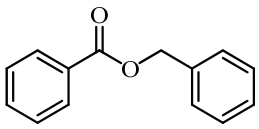
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.16 (CH_2), 26.35 (CH_2), 28.26 (CH_2), 28.58 (CH_2), 30.55 (CH_3), 52.53 (CH_3), 73.14 (C), 88.82 (C), 154.06 (C=O), 195.62 (C=O) ppm.

HRMS (ESI): *m/z* 215.0736 berechnet für [M$^+$+H]; gefunden: 215.0737.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2932 (w), 2235 (m), 1710 (s), 1689 (s), 1434 (m), 1355 (w), 1251 (vs), 1133 (s), 1105 (s), 1075 (s), 952 (m), 818 (m), 751 (s), 714 (s), 693 (m) cm^{-1}.

9.2 Synthetisierte Verbindungen zu Kapitel 6

Benzoesäurebenzylester (69a)



$C_{14}H_{12}O_2$ $M = 212.24$ g mol^{-1}

Gemäß AV-VII wurden Benzaldehyd (**68a**) (4.58 g, 43.14 mmol) und NaH (10.7 mg, 0.420 mmol) in abs. Toluol (2 mL) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Kugelrohrdestillation (160°C, 2.1 mbar) erhielt man **69a** (4.37 g, 20.6 mmol, 95%) als gelbe Flüssigkeit.

Gemäß AV-VII wurden Benzaldehyd (**68a**) (1.07 g, 10.1 mmol) und LiH (4.2 mg, 0.50 mmol) in abs. Toluol (1.5 mL) bei 95°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Kugelrohrdestillation (160°C, 2.1 mbar) erhielt man **69a** (948 mg, 4.47 mmol, 89%) als gelbe Flüssigkeit.

Gemäß AV-VIII wurden Benzaldehyd (**68a**) (2.28 g, 21.5 mmol) und DIBAL (0.22 mL, 1 M in Toluol, 0.22 mmol) bei 23°C in 8 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Kugelrohrdestillation (160°C, 2.1 mbar) erhielt man **69a** (2.24 g, 10.6 mmol, 98%) als gelbe Flüssigkeit.

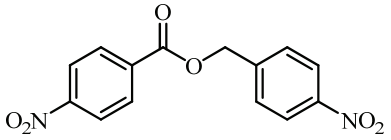
Sdp.: 160°C, 2.1 mbar

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 5.39$ (s, 2H), 7.38–7.52 (m, 7H), 7.56–7.62 (m, 1H), 8.12–8.15 (m, 2H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 66.60$ (CH_2), 128.09 (2×CH), 128.16 (CH), 128.30 (2×CH), 128.52 (2×CH), 129.62 (2×CH), 130.04 (C), 132.55 (CH), 135.75 (C), 166.33 (C=O) ppm.

Analyse: Berechnet (%) für $C_{14}H_{12}O_2$: C, 79.22; H, 5.70; gefunden: C, 79.35; H, 5.68.

4-Nitrobenzoesäure-(4-nitrobenzyl)ester (69b)[28, 39]



$C_{14}H_{10}N_2O_6$ $M = 302.24$ g mol^{-1}

Gemäß AV-VIII wurden 4-Nitrobenzaldehyd (**68b**) (802 mg, 5.25 mmol) und DIBAL (0.22 mL, 1.2 M in Toluol, 0.26 mmol) in abs. Toluol (2 mL) bei 90°C umgesetzt. Nach

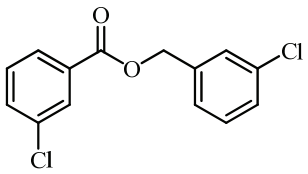
Aufarbeitung B und Chromatographie (SiO_2, CH_2Cl_2) erhielt man **69b** (795 mg, 2.63 mmol, 80%) als hellgelben Feststoff.

R_f (SiO_2, CH_2Cl_2) = 0.47

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.52 (s, 2H), 7.61–7.66 (m, 2H), 8.24–8.35 (m, 6H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 66.05 (CH_2), 123.70 (CH), 123.98 (CH), 124.29 (CH), 128.66 (CH), 130.46 (CH), 130.87 (CH), 134.79 (C), 142.33 (C), 147.96 (C), 150.80 (C), 164.24 (C=O) ppm.

3-Chlorbenzoesäure-(3-chlorbenzyl)ester (69c)[54a]



$C_{14}H_{10}Cl_2O_2$ M = 281.13 g mol^{-1}

Gemäß AV-VII wurden 3-Chlorbenzaldehyd (**68c**) (977 mg, 7.09 mmol) und NaH (8.3 mg, 0.33 mmol) in Toluol (1 mL) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **69c** (874 mg, 3.11 mmol, 88%) als gelbes Öl.

Gemäß AV-VIII wurden 3-Chlorbenzaldehyd (**68c**) (1.59 g, 11.2 mmol) und DIBAL (0.47 mL, 1.2 M in Toluol, 0.56 mmol) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **69c** (1.36 g, 4.82 mmol, 86%) als gelbes Öl.

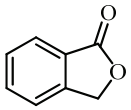
R_f (SiO_2, CH:EE, 1:1) = 0.65

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.34 (s, 2H), 7.34–7.45 (m, 5H), 7.54–7.58 (m, 1H), 7.95–7.99 (m, 1H), 8.05–8.06 (m, 1H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 66.15 (CH_2), 126.28 (CH), 127.84 (CH), 128.27 (CH), 128.57 (CH), 129.74 (CH), 129.75 (CH), 129.95 (CH), 131.53 (C), 133.23 (CH), 134.52 (C), 134.59 (C), 137.59 (C), 165.05 (C=O) ppm.

Analyse: Berechnet (%) für $C_{14}H_{10}Cl_2O_2$: C, 59.81; H, 3.59; gefunden: C, 59.80; H, 3.43.

Isobenzofuran (69d)[45]



$C_8H_6O_2$ $M = 134.13$ g mol^{-1}

Gemäß AV-VII wurden Phthalaldehyd (**68d**) (447 mg, 3.27 mmol) und NaH (4.1 mg, 0.16 mmol) in Toluol (1 mL) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 5:1) erhielt man **69d** (418 mg, 3.12 mmol, 95%) als weißen Feststoff.

Gemäß AV-VII wurden Phthalaldehyd (**68d**) (1.44 g, 10.5 mmol) und LiH (4.4 mg, 0.53 mmol) in Toluol (1.5 mL) bei 95°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 5:1) erhielt man **69d**(917 mg, 6.84 mmol, 65%) als weißen Feststoff.

Gemäß AV-VIII wurden Phthalaldehyd (**68d**) (919 mg, 6.72 mmol) und DIBAL (0.06 mL, 1.2 M in Toluol, 0.07 mmol) in Toluol (2 mL) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 5:1) erhielt man **69d** (888 mg, 6.62 mmol, 99%) als weißen Feststoff.

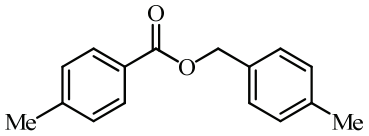
$\mathbf{R_f}$ (SiO_2, CH:EE, 1:1) = 0.40

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.31 (s, 2H), 7.48–7.55 (m, 2H), 7.65–7.71 (m, 1H), 7.88–7.90 (m, 1H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 69.91 (CH_2), 122.06 (CH), 125.59 (CH), 125.62 (CH), 128.95 (CH), 133.96 (C), 146.46 (C), 171.07 (C=O) ppm.

Analyse: Berechnet (%) für $C_8H_6O_2$: C, 71.64; H, 4.51; gefunden: C, 71.56; H, 4.80.

4-Methylbenzoesäure-(4-methylbenzyl)ester (69e)[54a, 45]



$C_{16}H_{16}O_2$ $M = 240.30$ g mol^{-1}

Gemäß AV-VII wurden 4-Methylbenzaldehyd (**68e**) (519 mg, 4.28 mmol) und NaH (5.4 mg, 0.21 mmol) in Toluol (1 mL) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 20:1) erhielt man **69e** (439 mg, 1.83 mmol, 85%) als farbloses Öl.

Gemäß AV-VII wurden 4-Methylbenzaldehyd (**68e**) (1.53 g, 12.7 mmol) und LiH (5.3 mg, 0.63 mmol) in Toluol (1.5 mL) bei 95°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 20:1) erhielt man **69e** (1.34 g, 5.57 mmol, 87%) als farbloses Öl.

Gemäß AV-VIII wurden 4-Methylbenzaldehyd (**68e**) (1.28 g, 10.7 mmol) und DIBAL (0.44 mL, 1.2 M in Toluol, 0.53 mmol) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 20:1) erhielt man **69e** (1.06 g, 4.39 mmol, 82%) als farbloses Öl.

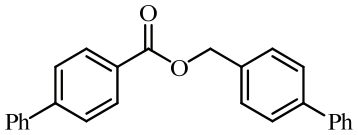
R_f (SiO_2, CH:EE, 20:1) = 0.28

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.40 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 7.22–7.27 (m, 4H), 7.37–7.40 (m, 2H), 7.98–8.02 (m, 2H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.17 (CH_3), 21.61 (CH_3), 66.43 (CH_2), 127.44 (C), 128.27 (2×CH), 129.01 (2×CH), 129.20 (2×CH), 129.68 (2×CH), 133.14 (C), 137.96 (C), 143.58 (C), 166.50 (C=O) ppm.

Analyse: Berechnet (%) für $C_{16}H_{16}O_2$: C, 79.97; H, 6.71; gefunden: C, 79.94; H, 6.88.

4-Phenylbenzoesäure-(4-phenylbenzyl)ester (69f)[38]



$C_{26}H_{20}O_2$ M = 364.44 g mol^{-1}

Gemäß AV-VII wurden 4-Phenylbenzaldehyd (**68f**) (550 mg, 2.96 mmol) und NaH (3.7 mg, 0.15 mmol) in Toluol (1.5 mL) bei 95°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 20:1) erhielt man **69f** (501 mg, 0.137 mmol, 93%) als weißen Feststoff.

Gemäß AV-VIII wurden 4-Phenylbenzaldehyd (**68f**) (1.99 g, 10.7 mmol) und DIBAL (0.14 mL, 1.2 M in Toluol, 0.11 mmol) in Toluol (2 mL) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 20:1) erhielt man **69f** (1.74 g, 4.78 mmol, 89%) als weißen Feststoff.

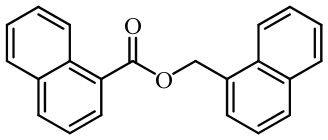
R_f (SiO_2, CH:EE, 20:1) = 0.44

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.47 (s, 2H), 7.39–7.53 (m, 8H), 7.57–7.72 (m, 8H), 8.19–8.22 (m, 2H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 66.43 (CH_2), 127.04 (2×CH), 127.10 (2×CH), 127.24 (2×CH), 127.34 (2×CH), 127.41 (CH), 128.13 (CH), 128.66 (2×CH), 128.78 (2×CH), 128.90 (2×CH), 130.22 (2×CH), 135.04 (2×C), 139.92 (C), 140.64 (C), 141.20 (C), 145.74 (C), 166.31 (C=O) ppm.

Analyse: Berechnet (%) für $C_{26}H_{20}O_2$: C, 85.69; H, 5.53; gefunden: C, 85.74; H, 5.39.

1-Naphthylmethyl-1-naphthalencarboxylat (69g)[77]



$C_{22}H_{16}O_2$ M = 312.36 g mol^{-1}

Gemäß AAV II wurden 1-Naphthylcarboxaldehyd (**68g**) (2.30 g, 14.7 mmol) und NaH (34 mg, 0.85 mmol) in Toluol (1 mL) bei 95°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **69g** (1.85 g, 5.92 mmol, 80%) als gelbes Öl.

Gemäß AAV II wurden 1-Naphthylcarboxaldehyd (**68g**) (1.80 g, 11.0 mmol) und LiH (4.6 mg, 0.55 mmol) in Toluol (1 mL) bei 95°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **69g** (1.53 g, 4.89 mmol, 85%) als gelbes Öl.

Gemäß AV-VIII wurden 1-Naphthylcarboxaldehyd (**68g**) (2.74 g, 16.7 mmol) und DIBAL (0.14 mL, 1.2 M in Toluol, 0.17 mmol) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **69g** (2.58 g, 8.26 mmol, 99%) als gelbes Öl.

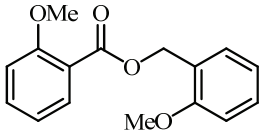
R_f (SiO_2, CH:EE, 5:1) = 0.42

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.96 (s, 2H), 7.58–7.60 (m, 1H), 7.61–7.65 (m, 5H), 7.73–7.74 (m, 1H), 7.88–7.96 (m, 3H), 8.01–8.03 (m, 1H), 8.21–8.24 (m, 2H), 9.03–9.05 (m, 1H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 65.13 (CH_2), 123.62 (CH), 124.44 (CH), 125.31 (CH), 125.79 (CH), 125.95 (CH), 126.09 (CH), 126.16 (CH), 126.63 (CH), 126.79 (CH), 127.61 (CH), 127.78 (CH), 128.49 (CH), 128.74 (CH), 129.34 (CH), 130.46 (C), 131.42 (C), 131.54 (C), 131.76 (C), 133.46 (C), 133.77 (C), 167.26 (C=O) ppm.

Analyse: Berechnet (%) für $C_{22}H_{16}O_2$: C, 84.59; H, 5.17; gefunden: C, 84.96; H, 4.99.

2-Methoxybenzoesäure-(2-methoxybenzyl)ester (69h)[45]



$C_{16}H_{16}O_4$ $M = 272.30$ g mol^{-1}

Gemäß AV-VII wurden 2-Methoxybenzaldehyd (**68h**) (596 mg, 4.29 mmol) und NaH (5.3 mg, 0.21 mmol) in Toluol (1.5 mL) bei 95°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 5:1) erhielt man **69h** (356 mg, 1.31 mmol, 61%) als gelbes Öl.

Gemäß AV-VII wurden 2-Methoxybenzaldehyd (**68h**) (815 mg, 5.87 mmol) und LiH (2.2 mg, 0.26 mmol) in Toluol (1.5 mL) bei 95°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 5:1) erhielt man **69h** (507 mg, 1.86 mmol, 63%) als gelbes Öl.

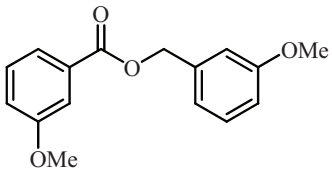
Gemäß AV-VIII wurden 2-Methoxybenzaldehyd (**68h**) (2.22 g, 15.9 mmol) und DIBAL (1.3 mL, 1.2 M in Toluol, 1.6 mmol) in Toluol (2 mL) bei 95°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 5:1) erhielt man **69h** (1.44 g, 5.30 mmol, 66%) als gelbes Öl.

R_f (SiO_2, CH:EE, 1:1) = 0.45

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.87 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 6.90–7.00 (m, 4H), 7.29–7.32 (m, 1H), 7.44–7.50 (m, 2H), 7.83–7.87 (m, 1H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 55.33 (CH_3), 55.88 (CH_3), 61.98 (CH_2), 110.26 (CH), 111.94 (CH), 120.01 (CH), 120.15 (C), 120.32 (CH), 124.53 (C), 129.19 (CH), 129.24 (CH), 131.68 (CH), 133.40 (CH), 157.32 (C), 159.20 (C), 165.97 (C=O) ppm.

3-Methoxybenzoesäure-(3-methoxybenzyl)ester (69i) [38]



$C_{16}H_{16}O_4$ $M = 272.30$ g mol^{-1}

Gemäß AV-VII wurden 3-Methoxybenzaldehyd (**68i**) (1.28 g, 9.15 mmol) und NaH (11.5 mg, 0.455 mmol) in Toluol (1.5 mL) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 5:1) erhielt man **69i** (1.13 g, 4.14 mmol, 91%) als gelbes Öl.

Gemäß AV-VII wurden 3-Methoxybenzaldehyd (**68i**) (1.72 g, 12.3 mmol) und LiH (5.1 mg, 0.61 mmol) in Toluol (1.5 mL) bei 95°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 5:1) erhielt man **69i** (1.66 g, 6.11 mmol, 99%) als gelbes Öl.

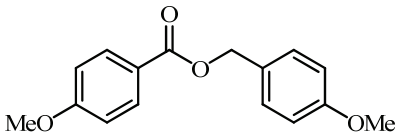
Gemäß AV-VIII wurden 3-Methoxybenzaldehyd (**68i**) (1.55 g, 11.4 mmol) und DIBAL (0.23 mL, 1.2 M in Toluol, 0.28 mmol) in Toluol (1 mL) bei 95°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 5:1) erhielt man **69i** (1.45 g, 5.33 mmol, 93%) als gelbes Öl.

R_f (SiO_2, CH:EE, 5:1) = 0.34

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 6.88–6.92 (m, 1H), 7.00–7.06 (m, 2H), 7.10–7.14 (m, 1H), 7.29–7.38 (m, 2H), 7.61–7.62 (m, 1H), 7.68–7.71 (m, 1H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 55.09 (CH_3), 55.27 (CH_3), 66.47 (CH_2), 113.51 (CH), 113.54 (CH), 114.13 (CH), 119.33 (CH), 120.17 (CH), 121.96 (CH), 129.29 (CH), 129.54 (CH), 131.31 (C), 137.48 (C), 159.47 (C), 159.67 (C), 166.10 (C=O) ppm.

4-Methoxybenzoesäure-(4-methoxybenzyl)ester (68j)[38]



$C_{16}H_{16}O_4$ M = 272.30 g mol^{-1}

Gemäß AV-VII wurden 4-Methoxybenzaldehyd (**68j**) (1.90 g, 14.0 mmol) und NaH (35 mg, 0.88 mmol) in Toluol (1 mL) bei 95°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 5:1) erhielt man **69j** (1.79 g, 6.57 mmol, 94%) als gelbes Öl.

Gemäß AV-VII wurden 4-Methoxybenzaldehyd (**68j**) (1.18 g, 8.64 mmol) und LiH (3.6 mg, 0.43 mmol) in Toluol (1 mL) bei 95°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 5:1) erhielt man **69j** (970 mg, 3.56 mmol, 82%) als gelbes Öl.

Gemäß AV-VIII wurden 4-Methoxybenzaldehyd (**68j**) (2.12 g, 15.4 mmol) und DIBAL (0.64 mL, 1.2 M in Toluol, 0.77 mmol) in Toluol (1 mL) in 64 h bei 95°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 5:1) erhielt man **69j** (1.64 g, 6.00 mmol, 78%) als gelbes Öl.

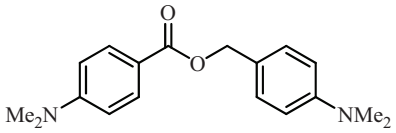
R_f (SiO_2, CH:EE, 1:1) = 0.54

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.83 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 6.90–6.94 (m, 4H), 7.38–7.41 (m, 2H), 8.01–8.04 (m, 2H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 55.28 (CH_3), 55.41 (CH_3), 66.23 (CH_2), 113.54 (2×CH), 113.91 (2×CH), 122.65 (C), 128.39 (C), 129.99 (2×CH), 131.69 (2×CH), 159.55 (C), 163.34 (C), 166.26 (C=O) ppm.

Analyse: Berechnet (%) für $C_{16}H_{16}O_4$: C, 70.57; H, 5.92; gefunden: C, 70.53; H, 6.21.

4-Dimethylaminobenzoesäure-(4-dimethylaminobenzyl)ester (69k)[53]



$C_{18}H_{22}N_2O_2$ M = 298.38 g mol^{-1}

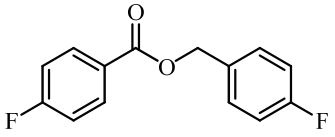
Gemäß AV-VII wurden 4-Dimethylaminobenzaldehyd (**68k**) (4.19 g, 27.6 mmol) und KH (111 mg, 2.76 mmol) in Toluol (10 mL) bei 105°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung B und Umkristallisation aus Cyclohexan erhielt man **69k** (2.45 g, 8.22 mmol, 60%) als weißen Feststoff.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.97 (s, 6H), 3.04 (s, 6H), 5.23 (s, 2H), 6.62–6.64 (m, 2H), 6.73–6.75 (m, 2H), 7.34–7.36 (m, 2H), 7.93–7.95 (m, 2H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 39.94 (2×CH_3), 40.47 (2×CH_3), 66.14 (CH_2), 110.52 (2×CH), 112.22 (2×CH), 117.14 (C), 124.21 (C), 129.80 (2×CH), 131.27 (2×CH), 150.37 (C), 153.14 (C), 166.97 (C=O) ppm.

Analyse: Berechnet (%) für $C_{18}H_{22}N_2O_2$: C, 72.46; H, 7.43; N, 9.39; gefunden: C, 72.27; H, 7.43; N, 9.27.

4-Fluorbenzoesäure-(4-fluorbenzyl)ester (69l)[50, 53]



$C_{14}H_{10}F_2O_2$ M = 248.22 g mol^{-1}

Gemäß AV-VII wurden 4-Fluorbenzaldehyd (**68l**) (633 mg, 5.10 mmol) und NaH (6.6 mg, 0.27 mmol) in Toluol (1.5 mL) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **69l** (604 mg, 2.43 mmol, 95%) als farbloses Öl.

Gemäß AV-VII wurden 4-Fluorbenzaldehyd (**68l**) (487 mg, 3.83 mmol) und LiH (1.6 mg, 0.19 mmol) in Toluol (1 mL) bei 95°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **69l** (380 mg, 1.53 mmol, 80%) als farbloses Öl.

Gemäß AV-VIII wurden 4-Fluorbenzaldehyd (**68l**) (2.03 g, 16.0 mmol) und DIBAL (0.13 mL, 1.2 M in Toluol, 0.16 mmol) in Toluol bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **69l** (1.88 g, 7.56 mmol, 94%) als farbloses Öl.

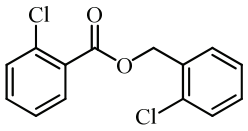
R_f (SiO_2, CH:EE, 5:1) = 0.45

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.33 (s, 2H), 7.06–7.15 (m, 4H), 7.41–7.46 (m, 2H), 8.05–8.11 (m, 2H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 66.22 (CH_2), 115.51 (d, ^2J(C,F) = 21.8 Hz, 4×CH), 126.19 (d, ^4J(C,F) = 3.0 Hz, C), 130.22 (d, ^3J(C,F) = 8.3 Hz, 2×CH), 131.69 (d, ^4J(C,F) = 3.2 Hz, C), 132.18 (d, ^3J(C,F) = 9.3 Hz, 2×CH), 162.72 (d, ^1J(C,F) = 233.1 Hz, CF), 165.49 (C=O), 166.04 (d, ^1J(C,F) = 240.3 Hz, CF) ppm.

Analyse: Berechnet (%) für $C_{14}H_{10}F_2O_2$: C, 67.74; H, 4.06; gefunden: C, 67.79; H, 4.04.

2-Chlorbenzoesäure-(2-chlorbenzyl)ester (69m)[54a]



$C_{14}H_{10}Cl_2O_2$ M = 281.13 g mol^{-1}

Gemäß AV-VII wurden 2-Chlorbenzaldehyd (**68m**) (433 mg, 2.99 mmol) und NaH (3.8 mg, 0.15 mmol) in Toluol (1 mL) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **69m** (400 mg, 1.42 mmol, 95%) als farbloses Öl.

Gemäß AV-VII wurden 2-Chlorbenzaldehyd (**68m**) (838 mg, 5.78 mmol) und LiH (2.4 mg, 0.29 mmol) in Toluol (1 mL) bei 95°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **69m** (743 mg, 2.64 mmol, 91%) als farbloses Öl.

Gemäß AV-VIII wurden 2-Chlorbenzaldehyd (**68m**) (3.64 g, 25.1 mmol) und DIBAL (0.21 mL, 1.2 M in Toluol, 0.25 mmol) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **69m** (2.91 g, 10.4 mmol, 82%) als farbloses Öl.

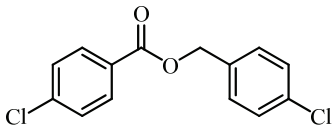
R_f (SiO_2, CH:EE, 5:1) = 0.40

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.49 (s, 2H), 7.29–7.35 (m, 3H), 7.40–7.49 (m, 3H), 7.54–7.57 (m, 1H), 7.89–7.92 (m, 1H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 64.61 (CH_2), 126.57 (CH), 126.90 (CH), 129.44 (C), 129.57 (CH), 129.65 (CH), 130.13 (CH), 131.10 (CH), 131.58 (CH), 132.71 (CH), 133.21 (C), 133.78 (C), 133.88 (C), 165.16 (C=O) ppm.

Analyse: Berechnet (%) für $C_{14}H_{10}Cl_2O_2$: C, 59.81; H, 3.59; gefunden: C, 59.47; H, 3.47.

4-Chlorbenzoesäure-(4-chlorbenzyl)ester (69n)[78]



$C_{14}H_{10}Cl_2O_2$ M = 281.13 g mol^{-1}

Gemäß AV-VII wurden 4-Chlorbenzaldehyd (**68n**) (1.11 g, 7.92 mmol) und NaH (10 mg, 0.39 mmol) in Toluol (1.5 mL) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 20:1) erhielt man **69n** (1.05 g, 3.74 mmol, 94%) als weißen Feststoff.

Gemäß AV-VII wurden 4-Chlorbenzaldehyd (**68n**) (1.11 g, 7.90 mmol) und LiH (3.3 mg, 0.40 mmol) in Toluol (1.5 mL) bei 95°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 20:1) erhielt man **69n** (972 mg, 3.46 mmol, 88%) als weißen Feststoff.

Gemäß AV-VIII wurden 4-Chlorbenzaldehyd (**68n**) (2.57 g, 18.3 mmol) und DIBAL (0.15 mL, 1.2 M in Toluol, 0.18 mmol) in Toluol (2 mL) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 20:1) erhielt man **69n** (2.42 g, 8.60 mmol, 94%) als weißen Feststoff.

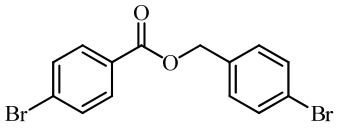
R_f (SiO_2, CH:EE, 20:1) = 0.32

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.33 (s, 2H), 7.38 (s, 4H), 7.40–7.45 (m, 2H), 7.98–8.02 (m, 2H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 66.10 (CH_2), 128.31 (C), 128.77 (C), 128.83 (C), 129.65 (2×CH), 131.06 (2×CH), 134.24 (2×CH), 134.29 (2×CH), 139.63 (C), 165.44 (C=O) ppm.

Analyse: Berechnet (%) für $C_{14}H_{10}Cl_2O_2$: C, 59.81; H, 3.59; gefunden: C, 59.81; H, 3.44.

4-Brombenzoesäure-(4-brombenzyl)ester (69o)[38, 78]



$C_{14}H_{10}Br_2O_2$ $M = 370.04$ g mol^{-1}

Gemäß AV-VII wurden 4-Brombenzaldehyd (**68o**) (2.00 g, 10.7 mmol) und NaH (13.6 mg, 0.538 mmol) in Toluol (1.5 mL) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 20:1) erhielt man **69o** (1.86 g, 5.03 mmol, 94%) als weißen Feststoff.

Gemäß AV-VII wurden 4-Brombenzaldehyd (**68o**) (684 mg, 3.66 mmol) und LiH (1.5 mg, 0.18 mmol) in Toluol (1.5 mL) bei 95°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 20:1) erhielt man **69o** (620 mg, 1.68 mmol, 91%) als weißen Feststoff.

Gemäß AV-VIII wurden 4-Brombenzaldehyd (**68o**) (1.70 g, 9.07 mmol) und DIBAL (0.08 mL, 1.2 M in Toluol, 0.09 mmol) in Toluol (2 mL) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 20:1) erhielt man **69o** (1.68 g, 4.53 mmol, 99%) als weißen Feststoff.

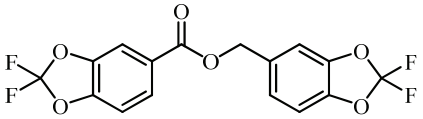
$\mathbf{R_f}$ (SiO_2, CH:EE, 10:1) = 0.42

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.31 (s, 2H), 7.30–7.34 (m, 2H), 7.52–7.61 (m, 4H), 7.91–7.94 (m, 2H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 66.13 (CH_2), 122.43 (C), 128.32 (C), 128.73 (C), 129.92 (2×CH), 131.17 (2×CH), 131.76 (2×CH), 131.78 (2×CH), 134.71 (C), 165.54 (C=O) ppm.

Analyse: Berechnet (%) für $C_{14}H_{10}Br_2O_2$: C, 45.44; H, 2.72; gefunden: C, 45.36; H, 2.60.

2,2-Difluorbenzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl-2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxylat (69p)



$C_{16}H_8F_4O_6$ $M = 372.22$ g mol^{-1}

Gemäß AV-VII wurden Difluorbenzo-1,3-dioxol-5-carbaldehyd (**68p**) (1.42 g, 7.39 mmol) und NaH (9.2 mg, 0.36 mmol) in Toluol (1.5 mL) bei 95°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **69p** (1.17 g, 3.14 mmol, 85%) als weißen Feststoff.

Gemäß AV-VII wurden Difluorbenzo-1,3-dioxol-5-carbaldehyd (**68p**) (708 mg, 3.96 mmol) und NaH (4.6 mg, 0.18 mmol) in Toluol (1 mL) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **69p** (615 mg, 1.65 mmol, 83%) als weißen Feststoff.

Gemäß AV-VIII wurden Difluorbenzo-1,3-dioxol-5-carbaldehyd (**68p**) (773 mg, 4.03 mmol) und LiH (1.7 mg, 0.20 mmol) in Toluol (1 mL) bei 95°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **69p** (597 mg, 1.60 mmol, 80%) als weißen Feststoff.

R_f (SiO_2, CH:EE, 5:1) = 0.35

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.34 (s, 2H), 7.05–7.13 (m, 2H), 7.17–7.19 (m, 2H), 7.74–7.75 (m, 1H), 7.89–7.92 (m, 1H) ppm.

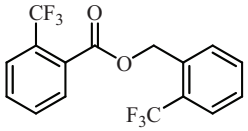
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 66.48 (CH_2), 109.19 (CH), 109.41 (CH), 109.83 (CH), 110.82 (CH), 124.00 (CH), 126.03 (C), 126.67 (CH), 129.11 (C), 131.67 (C), 131.82 (C), 134.22 (C), 143.74 (C), 143.96 (C), 147.20 (C), 164.70 (C=O) ppm.

HRMS (EI): *m/z* 372.024869 berechnet für [M^+]; gefunden: 372.02515.

Analyse: Berechnet (%) für $C_{16}H_8F_4O_6$: C, 51.63; H, 2.17; gefunden: C, 51.98; H, 2.17.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3083 (w), 1715 (s), 1638 (m), 1620 (m), 1496 (s), 1444 (s), 1381 (m), 1267 (s), 1202 (vs), 1136 (vs), 1121 (vs), 1077 (vs), 1031 (vs), 961 (s), 937 (s), 896 (vs), 876 (vs), 820 (s), 802 (s), 780 (s), 756 (s), 706 (vs), 653 (s) cm^{-1}.

2-(Trifluormethyl)benzoesäure-(2-(trifluormethyl)benzyl)ester (69q)[45]



$C_{16}H_{10}F_6O_2$ $M = 348.24$ g mol^{-1}

Gemäß AV-VII wurden 2–(Trifluormethyl)benzaldehyd (**68q**) (886 mg, 4.94 mmol) und KH (19.7 mg, 0.491 mmol) in Toluol (1.5 mL) bei 105°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **69q** (528 mg, 1.52 mmol, 61%) als gelbliches Öl.

Gemäß AV-VIII wurden 2–(Trifluormethyl)benzaldehyd (**68q**) (1.42 g, 7.88 mmol) und DIBAL (0.33 mL, 1.2 M in Toluol, 0.39 mmol) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **69q** (1.13 g, 3.24 mmol, 82%) als gelbliches Öl.

R_f (SiO_2, CH:EE, 5:1) = 0.32

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.59 (s, 2H), 7.45–7.49 (m, 1H), 7.57–7.60 (m, 1H), 7.61–7.64 (m, 2H), 7.65–7.74 (m, 2H), 7.75–7.79 (m, 1H), 7.82–7.86 (m, 1H) ppm.

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 64.03 (q, ^4J(C,F) = 2.6 Hz, CH_2), 123.32 (q, ^1J(C,F) = 273.3 Hz, CF_3), 124.14 (q, ^1J(C,F) = 273.6 Hz, CF_3), 126.12 (q, ^3J(C,F) = 5.5 Hz, CH), 126.74 (q, ^3J(C,F) = 5.4 Hz, CH), 128.52 (CH), 128.56 (q, ^2J(C,F) = 31.0 Hz, C), 128.86 (q, ^2J(C,F) = 32.2 Hz, C), 130.25 (CH), 130.53 (CH), 130.66 (C), 131.37 (CH), 131.77 (CH), 132.12 (CH), 133.37 (C), 166.14 (C=O) ppm.

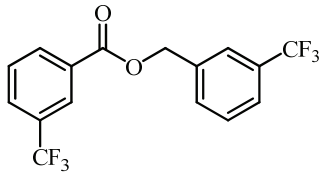
Analyse: Berechnet (%) für $C_{16}H_{10}F_6O_2$: C, 55.18; H, 2.89; gefunden: C, 55.17; H, 2.88.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3075 (w), 1952 (w), 1737 (s), 1452 (m), 1257 (s), 1101 (vs), 1051 (s), 1035 (vs), 765 (vs), 653 (s) cm^{-1}.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 348 (24) [M^+], 279 (8) [M^+–CF_3], 173 (96), 159 (100) [M^+–$C_6H_8F_3$], 154 (62), 145 (83), 109 (35).

HRMS (ESI): *m/z* 349.0658 berechnet für [M^++H]; gefunden: 349.0657.

3-(Trifluormethyl)benzoesäure-(3-(trifluormethyl)benzyl)ester (69r)[38]



$C_{16}H_{10}F_6O_2$ $M = 348.24$ g mol^{-1}

Gemäß AV-VII wurden 3–(Trifluormethyl)benzaldehyd (**68r**) (656 mg, 3.77 mmol) und KH (14.5 mg, 0.362 mmol) in Toluol (1.5 mL) bei 105°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **69r** (567 mg, 1.63 mmol, 86%) als gelbliches Öl.

Gemäß AV-VIII wurden 3–(Trifluormethyl)benzaldehyd (**68r**) (1.795 g, 9.999 mmol) und DIBAL (0.42 mL, 1.2 M in Toluol, 0.50 mmol) in Toluol (2 mL) bei 23°C umgesetzt. Nach Auf-arbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **69r**(1.36 g, 3.91 mmol, 78%) als gelbliches Öl.

R_f (SiO_2, CH:EE, 5:1) = 0.38

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.46 (s, 2H), 7.55–7.68 (m, 4H), 7.74 (s, 1H), 7.83–7.85 (m, 1H), 8.27–8.29 (m, 1H), 8.36 (s, 1H) ppm.

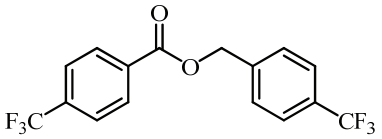
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 66.33 (CH_2), 122.26 (CF_3), 122.58 (CF_3), 125.04 (q, ^3J(C,F) = 3.7 Hz, CH), 125.34 (q, ^3J(C,F) = 3.7 Hz, CH), 126.64 (q, ^3J(C,F) = 3.7 Hz, CH), 129.17 (CH), 129.25 (CH), 129.75 (q, ^3J(C,F) = 3.6 Hz, CH), 130.66 (C), 131.02 (d, ^2J(C,F) = 5.3 Hz, C), 131.35 (d, ^2J(C,F) = 5.6 Hz, C), 131.61 (CH), 132.91 (CH), 136.59 (C), 164.96 (C=O) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3075 (w), 2961 (w), 1726 (s), 1453 (m), 1328 (vs), 1242 (vs), 1117 (vs), 1070 (vs), 756 (s), 694 (s) cm^{-1}.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 348 (10) [M^+], 173 (100), 159 (33) [M^+-$C_6H_8F_3$], 145 (29), 109 (8).

HRMS (ESI): *m/z* 371.0477 berechnet für [M^++Na]; gefunden: 371.0478.

4-(Trifluormethyl)benzoesäure-(4-(trifluormethyl)benzyl)ester (69s)[45]



$C_{16}H_{10}F_6O_2$ $M = 348.24$ g mol^{-1}

Gemäß AV-VII wurden 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd (**68s**) (3.65 g, 20.3 mmol) und NaH (8.5 mg, 1.02 mmol) in Toluol (1.5 mL) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **69s** (3.40 g, 9.76 mmol, 96%) als weißen kristallinen Feststoff.

Gemäß AV-VII wurden 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd (**68s**) (1.37 g, 7.64 mmol) und LiH (9.7 mg, 0.38 mmol) in Toluol (1.5 mL) bei 95°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **69s** (1.15 g, 3.31 mmol, 87%) als weißen kristallinen Feststoff.

Gemäß AV-VIII wurden 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd (**68s**) (2.68 g, 15.1 mmol) und DIBAL (0.13 mL, 1.2 M in Toluol, 0.15 mmol) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **69s** (2.25 g, 6.47 mmol, 86%) als weißen kristallinen Feststoff.

R_f (SiO_2, CH:EE, 5:1) = 0.43

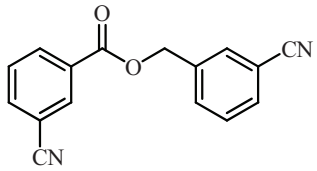
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.46 (s, 2H), 7.56–7.59 (m, 2H), 7.66–7.75 (m, 4H), 8.19–8.22 (m, 2H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 66.23 (CH_2), 123.56 (q, ^1J (C,F) = 272.7 Hz, CF_3), 123.97 (q, ^1J (C,F) = 272.1 Hz, CF_3), 125.52 (q, ^3J (C,F) = 3.7 Hz, 2×CH), 125.67 (q, ^3J (C,F) = 3.8 Hz, 2×CH), 128.26 (2×CH), 129.12 (2×CH), 130.64 (q, ^2J (C,F) = 32.6 Hz, C), 132.96 (C), 134.75 (q, ^2J (C,F) = 32.6 Hz, C), 139.53 (C), 165.02 (C=O) ppm.

^{19}F-NMR (282.3 MHz, $CDCl_3$): δ = –62.30, –62.80 ppm.

Analyse: Berechnet (%) für $C_{16}H_{10}F_6O_2$: C, 55.18; H, 2.89; gefunden: C, 55.43; H, 2.87.

3-Cyanobenzoesäure-(3-cyanobenzyl)ester (69t)



$C_{16}H_{10}N_2O_2$ $M = 262.26$ g mol^{-1}

Gemäß AV-VIII wurden 3-Cyanobenzaldehyd (**68t**) (388 mg, 2.96 mmol) und DIBAL (0.12 mL, 1.2 M in Toluol, 0.15 mmol) in Toluol (1 mL) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **69t** (349 mg, 1.33 mmol, 90%) als weißen kristallinen Feststoff.

R_f (SiO_2, CH:EE, 2:1) = 0.33

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.42 (s, 2H), 7.55–7.69 (m, 5H), 7.75–7.90 (m, 1H), 8.29–8.32 (m, 1H), 8.35–8.36 (m, 1H) ppm.

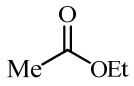
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 66.01 (CH_2), 113.00 (C), 113.14 (C), 117.70 (C), 118.31 (C), 129.61 (CH), 129.64 (CH), 130.82 (C), 131.67 (CH), 132.19 (CH), 132.53 (CH), 133.34 (CH), 133.73 (CH), 136.36 (CH), 136.86 (C), 164.18 (C=O) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 262 (64) [M^+], 244 (29), 130 (100), 116 (73), 102 (67).

HRMS (ESI): *m/z* 263.0815 berechnet für [M^++H]; gefunden: 263.0816.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3077 (w), 2229 (w), 1719 (s), 1604 (w), 1585 (w), 1481 (w), 1443 (w), 1384 (w), 1302 (s), 1278 (s), 1190 (s), 1151 (w), 1107 (m), 1088 (m), 987 (m), 933 (m), 894 (w), 818 (w), 794 (s), 749 (s), 682 (s) cm^{-1}.

Essigsäureethylester (71a)[49c]



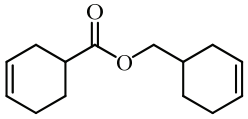
$C_4H_8O_2$ $M = 88.11$ g mol^{-1}

Gemäß AV-VIII wurden Acetaldehyd (**70a**) (11.3 g, 0.257 mol) und DIBAL (2.6 mL, 1 M in Toluol, 2.6 mmol) bei 23°C in 5 h umgesetzt. Nach Kugelrohrdestillation (90°C, 1.0 bar) erhielt man **71a** (8.07 g, 91.6 mmol, 71%) als farblose Flüssigkeit.

Sdp.: 77°C (1.0 bar)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.05 (s, 3H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H) ppm.

Cyclohexensäurecyclohexenmethylester (71b)[53]



$C_{14}H_{20}O_2$ M = 220.31 g mol^{-1}

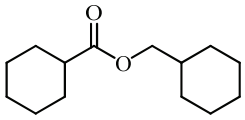
Gemäß AV-VIII wurden Cyclohex-3-encarboxaldehyd (**70b**) (2.84 g, 25.3 mmol) und DIBAL (0.21 mL, 1.2 M in Toluol, 0.25 mmol) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **71b** (2.52 g, 11.4 mmol, 91%) als farbloses Öl.

R_f (SiO_2, CH:EE, 1:1) = 0.69

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3): δ = 1.26–1.36 (m, 1H), 1.66–1.80 (m, 3H), 1.93–2.12 (m, 7H), 2.23–2.27 (m, 2H), 2.55–2.58 (m, 1H), 3.98 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 5.62–5.69 (m, 4H) ppm.

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 24.37 (2×CH_2), 25.05 (CH_2), 25.21 (CH_2), 27.42 (CH_2), 28.09 (CH_2), 33.03 (CH), 39.34 (CH), 68.47 (CH_2), 125.14 (CH), 125.45 (CH), 126.57 (CH), 126.94 (CH), 175.76 (C=O) ppm.

Cyclohexansäurecyclohexanmethylester (71c)[37b]



$C_{14}H_{24}O_2$ M = 224.34 g mol^{-1}

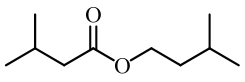
Gemäß AV-VIII wurden Cyclohexancarboxaldehyd (**70c**) (1.38 g, 12.1 mmol) und DIBAL (0.12 mL, 1 M in Toluol, 0.12 mmol) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 20:1) erhielt man **71c** (1.18 g, 5.26 mmol, 87%) als farbloses Öl.

R_f (SiO_2, CH:EE, 5:1) = 0.90

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.95–1.14 (m, 2H), 1.17–1.35 (m, 6H), 1.38–1.51 (m, 2H), 1.59–1.79 (m, 9H), 1.88–1.93 (m, 2H), 2.25–2.34 (m, 1H), 3.87 (d, J = 6.5 Hz, 2H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 25.37 (2×CH_2), 25.60 (2×CH_2), 25.68 (CH_2), 26.28 (CH_2), 28.96 (2×CH_2), 29.56 (2×CH_2), 37.07 (CH), 43.19 (CH), 69.10 (CH_2), 175.97 (C=O) ppm.

3-Methylbutansäure-isopentylester (71g)[79]



$C_{10}H_{20}O_2$ $M = 172.26$ g mol^{-1}

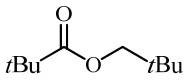
Gemäß AV-VIII wurden 3-Methylbutanal (**70g**) (2.80 g, 32.5 mol) und DIBAL (0.33 mL, 1 M in Toluol, 0.33 mmol) bei 23°C in 5 h umgesetzt. Nach Kugelrohrdestillation (80°C, 19 mbar) erhielt man **71g** (2.65 g, 15.4 mmol, 95%) als farblose Flüssigkeit.

Sdp.: 80°C (19 mbar)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.92$ (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 0.95 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 1.51 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.67 (m, 1H), 2.07–2.19 (m, 3H), 4.10 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 22.42$ (4×CH_3), 25.05 (CH), 25.71 (CH), 37.36 (CH_2), 43.52 (CH_2), 62.77 (CH_2), 173.24 (C=O) ppm.

Pivalinsäure-(2,2-dimethylpropanyl)ester (71h)[38]



$C_{10}H_{20}O_2$ $M = 172.26$ g mol^{-1}

Gemäß AV-VII wurden Pivaldehyd (**70h**) (677 mg, 7.63 mmol) und NaH (60 w% in Mineralöl) (30.5 mg, 0.763 mmol) in Toluol (1 mL) bei 95°C umgesetzt. Nach Kugelrohrdestillation (165°C, 1.0 bar) erhielt man **71h** (517 mg, 3.00 mmol, 79%) als farblose Flüssigkeit.

Gemäß AV-VII wurden Pivaldehyd (**70h**) (3.98 g, 44.8 mmol) und LiH (19 mg, 2.3 mmol) in Toluol (2 mL) bei 95°C umgesetzt. Nach Kugelrohrdestillation (165°C, 1.0 bar) erhielt man **71h** (2.60 g, 15.1 mmol, 67%) als farblose Flüssigkeit.

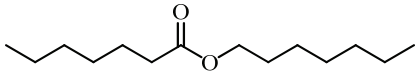
Gemäß AV-VIII wurden Pivaldehyd (**70h**) (1.61 g, 18.1 mmol) und DIBAL (0.18 mL, 1 M in Toluol, 0.18 mmol) bei 23°C in 5 h umgesetzt. Nach Kugelrohrdestillation (165°C, 1.0 bar) erhielt man **71h** (1.28 g, 7.44 mmol, 82%) als farblose Flüssigkeit.

Sdp.: 165°C (1.0 bar)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.95$ (s, 9H), 1.22 (s, 9H), 3.75 (s, 2H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 26.5$ (3×CH_3), 27.3 (3×CH_3), 31.5 (C), 38.9 (C), 73.6 (CH_2), 178.6 (C=O) ppm.

Heptansäureheptylester (71i)[37b]



$C_{14}H_{28}O_2$ $M = 228.37$ g mol^{-1}

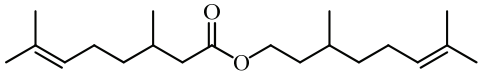
Gemäß AV-VIII wurden Heptanal (**70i**) (2.41 g, 15.0 mmol) und DIBAL (0.13 mL, 1.2 M in Toluol, 0.15 mmol) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1)erhielt man **71i** (2.12 g, 6.88 mmol, 92%) als farbloses Öl.

R_f (SiO_2, CH:EE, 1:1) = 0.71

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 1.28–1.33 (m, 14H), 1.61 (m, 4H), 2.28 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 6.8 Hz, 2H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 13.97 (CH), 14.01 (CH), 22.45 (CH_2), 22.54 (CH_2), 24.95 (CH_2), 25.86 (CH_2), 28.62 (CH_2), 28.79 (CH_2), 28.88 (CH_2), 31.43 (CH_2), 31.69 (CH_2), 34.37 (CH_2), 64.34 (CH_2), 173.96 (C=O) ppm.

3,7-Dimethyloct-6-ensäure-(3,7-dimethyloct-6-enyl)ester (71j)[37b]



$C_{20}H_{36}O_2$ $M = 308.50$ g mol^{-1}

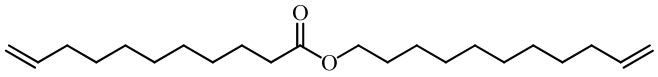
Gemäß AV-VIII wurden 3,7-Dimethyloct-6-enal (**70j**) (2.41 g, 15.0 mmol) und DIBAL (0.13 mL, 1.2 M in Toluol, 0.15 mmol) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **71j** (2.12 g, 6.88 mmol, 92%) als farbloses Öl.

R_f (SiO_2, CH:EE, 1:1) = 0.71

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.17–1.57 (m, 7H), 1.60 (s, 6H), 1.68 (s, 6H), 1.93–2.03 (m, 5H), 2.10 (dd, ^2J = 14.5 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 1H), 2.31 (d, ^2J = 14.5 Hz, ^3J = 5.9 Hz, 1H), 4.09–4.14 (m, 2H), 5.09 (t, J = 7.1 Hz, 2H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 17.61 (2×CH_3), 19.36 (CH), 19.60 (CH), 25.36 (CH_2), 25.40 (CH_2), 25.68 (2×CH_3), 29.45 (CH_3), 30.03 (CH_3), 35.49 (CH_2), 36.76 (CH_2), 36.96 (CH_2), 41.88 (CH_2), 62.67 (CH_2), 124.28 (CH), 124.55 (CH), 131.28 (C), 131.46 (C), 173.34 (C=O) ppm.

Undecensäureundecenylester (71k)[80]



$C_{22}H_{40}O_2$ $M = 336.55$ g mol^{-1}

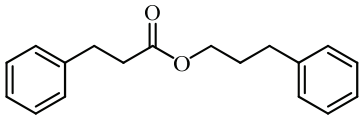
Gemäß AV-VIII wurden Undecenal (**70k**) (1.68 g, 9.66 mmol) und DIBAL (0.08 mL, 1.2 M in Toluol, 0.10 mmol) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **71k** (1.43 g, 4.25 mmol, 88%) als farbloses Öl.

R_f (SiO_2, CH:EE, 1:1) = 0.74

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.29–1.40 (m, 22H), 1.57–1.64 (m, 4H), 2.00–2.07 (m, 4H), 2.29 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.06 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.91–5.02 (m, 4H), 5.76–5.86 (m, 2H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 24.98 (CH_2), 25.90 (CH_2), 28.62 (CH_2), 28.87 (CH_2), 28.89 (CH_2), 29.03 (CH_2), 29.07 (2×CH_2), 29.11 (CH_2), 29.19 (2×CH_2), 29.27 (CH_2), 29.37 (CH_2), 29.43 (CH_2), 33.76 (CH_2), 34.37 (CH_2), 64.35 (CH_2), 114.11 (2×CH_2), 139.13 (2×CH), 173.94 (C=O) ppm.

Phenylpropansäurephenylpropylester (71l)[37b]



$C_{18}H_{20}O_2$ $M = 268.35$ g mol^{-1}

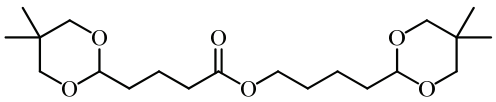
Gemäß AV-VIII wurden Phenylpropanal (**70l**) (1.80 g, 12.8 mmol) und DIBAL (0.11 mL, 1.2 M in Toluol, 0.13 mmol) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **71l** (1.53 g, 5.71 mmol, 89%) als farbloses Öl.

R_f (SiO_2, CH:EE, 1:1) = 0.69

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.91–2.01 (m, 2H), 2.64–2.69 (m, 4H), 2.96–3.01 (m, 2H), 4.12 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 7.17–7.35 (m, 10H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 30.06 (CH_2), 30.86 (CH_2), 32.02 (CH_2), 35.73 (CH_2), 63.66 (CH_2), 125.88 (CH), 126.15 (CH), 128.18 (2×CH), 128.28 (2×CH), 128.31 (2×CH), 128.38 (2×CH), 140.40 (C), 141.06 (C), 172.76 (C=O) ppm.

4-(5, 5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)butansäure-4´-(5´, 5´-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl) butylester (71m)



$C_{20}H_{36}O_6$ $M = 372.50$ g mol^{-1}

Gemäß AV-VIII wurden 5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-butanal (**70m**) (1.80 g, 9.36 mmol) und DIBAL (0.08 mL, 1.2 M in Toluol, 0.10 mmol) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **71m** (1.64 g, 4.40 mmol, 94%) als farbloses Öl.

R_f (SiO_2, CH:EE, 1:1) = 0.53

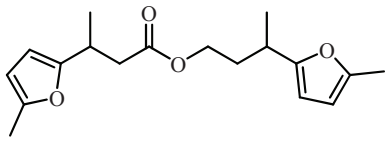
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.70 (s, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.41–1.51 (m, 2H), 1.58–1.77 (m, 8H), 2.29–2.34 (m, 2H), 3.38–3.41 (m, 4H), 3.56–3.59 (m, 4H), 4.04 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.38–4.42 (m, 2H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 19.43 (CH_2), 20.43 (CH_2), 21.79 (2×CH_3), 22.94 (2×CH_3), 28.51 (CH_2), 30.08 (2×C), 33.99 (CH_2), 34.02 (CH_2), 34.38 (CH_2), 64.22 (CH_2), 77.12 (2×CH_2), 77.15 (2×CH_2), 101.65 (CH), 101.84 (CH), 173.44 (C=O) ppm.

HRMS (ESI): *m/z* 395.2404 berechnet für [M^++Na]; gefunden: 395.2406.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2951 (m), 2844 (w), 1733 (s), 1469 (m), 1393 (m), 1363 (w), 1335 (w), 1311 (w), 1282 (w), 1236 (w), 1165 (m), 1130 (s), 1099 (s), 1015 (s),976 (s), 924 (m), 910 (m), 876 (m), 825 (w), 791 (w), 663 (w) cm^{-1}.

3-(5-Methylfuran-2-yl)butansäure-(3-(5-methylfuran-2-yl)butyl)ester (71n)



$C_{18}H_{24}O_4$ $M = 304.38$ g mol^{-1}

Gemäß AV-VIII wurden 3-(5-Methylfuran-2-yl)butanal (**70n**) (625 mg, 4.07 mmol) und DIBAL (0.04 mL, 1 M in Toluol, 0.04 mmol) bei 23°C in 4 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **71n** (458 mg, 1.05 mmol, 74%) als farbloses Öl.

R_f (SiO_2, CH:EE, 1:1) = 0.64

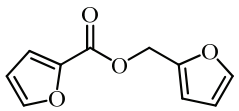
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.25 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.28 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.79–1.83 (m, 1H), 1.94–2.01 (m, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.42 (dd, ^3J = 8.3 Hz, ^2J = 15.2 Hz, 1H), 2.71 (dd, ^3J = 6.4 Hz, ^2J = 15.2 Hz, 1H), 2.84–2.91 (m, 1H), 3.26–3.34 (m, 1H), 4.05–4.15 (m, 2H), 5.83–5.88 (m, 4H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 13.46 (CH_3), 13.49 (CH_3), 18.88 (CH_3), 19.16 (CH_3), 30.01 (CH), 30.10 (CH), 34.43 (CH_2), 40.53 (CH_2), 62.55 (CH_2), 104.37 (CH), 104.50 (CH), 105.63 (CH), 105.68 (CH), 150.31 (C), 150.49 (C), 156.79 (C), 157.40 (C), 172.19 (C=O) ppm.

HRMS (ESI): *m/z* 327.1567 berechnet für [M^++Na]; gefunden: 327.1561.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3435 (w), 2970 (w), 1711 (s), 1617 (m), 1566 (w), 1526 (w), 1454 (m), 1358 (m), 1281 (m), 1162 (s), 1098 (s), 1020 (s), 939 (s), 784 (s) cm^{-1}.

Furan-2-ylmethyl-2-furancarboxylat (76a)[51, 78]



$C_{10}H_8O_4$ M = 192.17 g mol^{-1}

Gemäß AV-VII wurden Furan-2-carboxaldehyd (**75a**) (889 mg, 9.16 mmol) und NaH (60 w% in Mineralöl) (23.1 mg, 0.914 mmol) in Toluol (1 mL) bei 95°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 5:1) erhielt man **76a** (651 mg, 3.38 mmol, 74%) als orangefarbenes Öl.

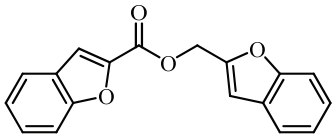
R_f (SiO_2, CH:EE, 1:1) = 0.54

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.28 (s, 2H), 6.35–6.39 (m, 1H), 6.49–6.51 (m, 2H), 7.19–7.21 (m, 1H), 7.44–7.45 (m, 1H), 7.57–7.58 (m, 1H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 58.29 (CH_2), 110.67 (CH), 111.26 (CH), 111.93 (CH), 118.49 (CH), 143.49 (CH), 144.30 (C), 146.57 (CH), 149.08 (C), 58.34 (C=O) ppm.

Analyse: Berechnet (%) für $C_{10}H_8O_4$: C, 62.50; H, 4.20; gefunden: C, 62.35; H, 4.16.

Benzofuran-2-ylmethyl-2-benzofurancarboxylat (76b)



$C_{18}H_{12}O_4$ $M = 292.29$ g mol^{-1}

Gemäß AV-VII wurden Benzofuran-2-carboxaldehyd (**75b**) (638 mg, 4.24 mmol) und NaH (10.7 mg, 0.424 mmol) in Toluol (1.5 mL) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 20:1, 10:1) erhielt man **76b** (556 mg, 1.90 mmol, 90%) als gelben Feststoff.

Gemäß AV-VII wurden Benzofuran-2-carboxaldehyd (**75b**) (648 mg, 4.31 mmol) und LiH (3.6 mg, 0.43 mmol) in Toluol (1 mL) bei 95°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 20:1, 10:1) erhielt man **76b** (558 mg, 1.91 mmol, 89%) als gelben Feststoff.

Gemäß AV-VIII wurden Benzofuran-2-carboxaldehyd (**75b**) (919 mg, 6.29 mmol) und DIBAL (0.26 mL, 1.2 M in Toluol, 0.31 mmol) in Toluol (1 mL) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 20:1, 10:1) erhielt man **76b** (720 mg, 2.46 mmol, 78%) als gelben Feststoff.

$\mathbf{R_f}$ (SiO_2, CH:EE, 5:1) = 0.34

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.53 (s, 2H), 6.91 (br. s, 1H), 7.23–7.37 (m, 3H), 7.44–7.54 (m, 2H), 7.58–7.62 (m, 3H), 7.67–7.70 (m, 1H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 59.17 (CH_2), 107.65 (CH), 111.43 (CH), 112.34 (CH), 114.62 (CH), 121.39 (CH), 122.84 (CH), 122.96 (CH), 123.79 (CH), 124.97 (CH), 126.80 (C), 127.79 (C), 127.80 (CH), 144.85 (C), 151.18 (C), 155.27(C), 155.80 (C), 159.00 (C=O) ppm.

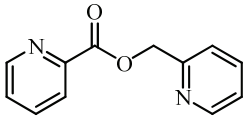
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3425 (w), 3103 (w), 3061 (w), 2960 (w), 1955 (w), 1719 (vs), 1291 (vs), 1171 (vs), 1084 (s), 941 (s), 749 (vs) cm^{-1}.

MS (EI, 70 EV): *m/z* (%): 292 (32) [M^+], 145 (27) [$C_9H_5O_2^+$], 131 (100), 77 (11) [$C_6H_5^+$].

HRMS (ESI): *m/z* 315.0628 berechnet für [M^++Na]; gefunden: 315.0628.

Analyse Berechnet (%) für $C_{18}H_{12}O_4$: C, 73.97; H, 4.14; gefunden: C, 74.01; H, 4.25.

2-Piccolidinsäure-(2-pyridinmethyl)ester (76c)[78]



$C_{12}H_{10}N_2O_2$ $M = 214.22$ g mol^{-1}

Gemäß AV-VII wurden Pyridin-2-carboxaldehyd (**75c**) (1.00 g, 9.30 mmol) und NaH (23.5 mg, 0.930 mmol) in Toluol (1 mL) bei 95°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung B und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 1:1, 1:5, 1:10) erhielt man **76c** (771 mg, 3.60 mmol, 77%) als braunes Öl.

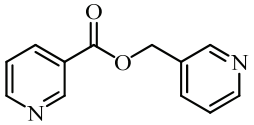
R_f (SiO_2, CH:EE, 1:5) = 0.08

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.40 (s, 2H), 7.05–7.08 (m, 1H), 7.29–7.35 (m, 2H), 7.51–7.56 (m, 1H), 7.66–7.71 (m, 1H), 7.99–8.02 (m, 1H), 8.41–8.44 (m, 1H), 8.59–8.61 (m, 1H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 67.42 (CH_2), 121.37 (CH), 122.58 (CH), 125.03 (CH), 126.78 (CH), 136.46 (CH), 136.72 (CH), 147.30 (C), 149.07 (CH), 149.61 (CH), 155.10 (C), 164.44 (C=O) ppm.

Analyse: Berechnet (%) für $C_{12}H_{10}N_2O_2$: C, 67.28; H, 4.71; N, 13.08; gefunden: C, 67.45; H, 4.93; N, 13.06.

3-Piccolidinsäure-(3-pyridinmethyl)ester (76d)[78]



$C_{12}H_{10}N_2O_2$ $M = 214.22$ g mol^{-1}

Gemäß AV-VII wurden Pyridin-3-carboxaldehyd (**75d**) (311 mg, 2.85 mmol) und NaH (7.1 mg, 0.28 mmol) in Toluol (1.5 mL) bei 95°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung B und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 1:1, 1:5, 1:10) erhielt man **76d** (270 mg, 1.26 mmol, 88%) als oranges Öl.

Gemäß AV-VII wurden Pyridin-3-carboxaldehyd (**75d**) (393 mg, 3.60 mmol) und NaH (9.0 mg, 0.36 mmol) in Toluol (1.5 mL) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung B und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 1:1, 1:5, 1:10) erhielt man **76d** (331 mg, 1.55 mmol, 86%) als oranges Öl.

Gemäß AV-VIII wurden Pyridin-3-carboxaldehyd (**75d**) (1.45 g, 13.6 mmol) und DIBAL (0.28 mL, 1.2 M in Toluol, 0.34 mmol) in Toluol (1.5 mL) bei 95°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung B und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 1:1, 1:5, 1:10) erhielt man **76d** (1.08 g, 5.04 mmol, 74%) als gelben Feststoff.

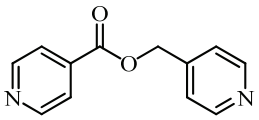
R_f (SiO_2, CH:EE, 1:5) = 0.09

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.38 (s, 2H), 7.28–7.39 (m, 2H), 7.74–7.78 (m, 1H), 8.25–8.29 (m, 1H), 8.57–8.59 (m, 1H), 8.69 (br s, 1H), 8.74–8.76 (m, 1H), 9.20–9.21 (m, 1H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 66.44 (CH_2), 123.24 (CH), 123.45 (CH), 125.51 (C), 131.01 (C), 136.03 (CH), 137.01 (CH), 149.68 (CH), 149.81 (CH), 150.84 (CH), 153.61 (CH), 164.83 (C=O) ppm.

Analyse: Berechnet (%) für $C_{12}H_{10}N_2O_2$: C, 67.28; H, 4.71; N, 13.08; gefunden: C, 66.87; H, 4.73; N, 13.08.

4-Piccolidinsäure-(4-pyridinmethyl)ester (76e)[78]



$C_{12}H_{10}N_2O_2$ M = 214.22 g mol^{-1}

Gemäß AV-VII wurden Pyridin-4-carboxaldehyd (**75e**) (375 mg, 3.43 mmol) und NaH (8.7 mg, 0.34 mmol) in Toluol (1.5 mL) bei 95°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung B und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 1:1, 1:5, 1:10) erhielt man **76e** (321 mg, 1.50 mmol, 87%) als gelben Feststoff.

Gemäß AV-VIII wurden Pyridin-4-carboxaldehyd (**75e**) (1.17 g, 11.0 mmol) und DIBAL (0.55 mL, 1 M in Toluol, 0.55 mmol) in Toluol (1 mL) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung B und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 1:1, 1:5, 1:10) erhielt man **76e** (707 mg, 3.29 mmol, 60%) als gelben Feststoff.

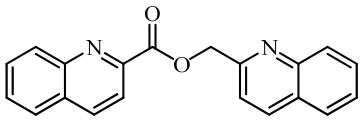
R_f (SiO_2, CH:EE, 1:5) = 0.06

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.41 (s, 2H), 7.32–7.34 (m, 2H), 7.88–7.90 (m, 2H), 8.64–8.66 (m, 2H), 8.80–8.83 (m, 2H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 65.28 (CH_2), 121.84 (2×CH), 122.74 (2×CH), 136.53 (C), 143.99 (C), 150.12 (2×CH), 150.68 (2×CH), 164.57 (C=O) ppm.

Analyse: Berechnet (%) für $C_{12}H_{10}N_2O_2$: C, 67.28; H, 4.71; N, 13.08; gefunden: C, 67.23; H, 4.89; N, 13.00.

Chinolin-2-ylmethyl-2-chinolincarboxylat (76f)[78]



$C_{20}H_{14}N_2O_2$ $M = 314.34$ g mol^{-1}

Gemäß AV-VII wurden Chinolin-2-carboxaldehyd (**75f**) (436 mg, 2.69 mmol) und NaH (6.8 mg, 0.27 mmol) in Toluol (1 mL) bei 95°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung B und Chromatographie (SiO_2, CH:EE 5:1) erhielt man **76f** (364 mg, 1.16 mmol, 86%) als orangefarbenen Feststoff.

Gemäß AV-VII wurden Chinolin-2-carboxaldehyd (**75f**) (359 mg, 2.22 mmol) und NaH (5.6 mg, 0.22 mmol) in Toluol (1.5 mL) bei 23°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung B und Chromatographie(SiO_2, CH:EE, 5:1) erhielt man **76f** (267 mg, 0.849 mmol, 77%) als orangefarbenen Feststoff.

$\mathbf{R_f}$ (SiO_2, CH:EE, 1:1) = 0.31

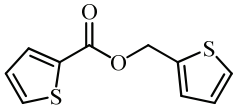
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.84 (s, 2H), 7.54–7.59 (m, 1H), 7.66–7.86 (m, 5H), 7.90–7.93 (m, 1H), 8.10–8.13 (m, 1H), 8.20–8.28 (m, 2H), 8.33–8.37 (m, 2H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 68.61 (CH_2), 119.26 (CH), 121.15 (CH), 126.61 (CH), 127.50 (CH), 127.58 (CH), 128.68 (CH), 129.14 (CH), 129.34 (C), 129.78 (CH), 130.27 (CH), 130.79 (CH), 137.00 (CH), 137.27 (CH), 147.60 (C), 147.62 (2×C), 147.65 (C), 155.96 (C), 165.07 (C=O) ppm.

HRMS (EI) *m/z* 314.1049 berechnet für [M^+]; gefunden: 314.1045.

Analyse: Berechnet (%) für $C_{20}H_{14}N_2O_2$: C, 76.42; H, 4.49; N, 8.91; gefunden: C, 76.45; H, 4.45; N, 8.76.

Thiophen-2-ylmethyl-2-thiophencarboxylat (76g)[81, 78]



$C_{10}H_8O_2S_2$ $M = 224.30$ g mol^{-1}

Gemäß AV-VII wurden Thiophen-2-carboxaldehyd (**75g**) (936 mg, 8.15 mmol) und NaH (10.3 mg, 0.408 mmol) in Toluol (1.5 mL) bei 95°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **76g** (720 mg, 3.17 mmol, 78%) als gelbes Öl.

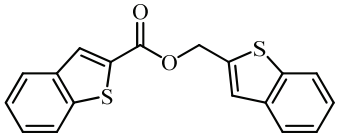
R_f (SiO_2, CH:EE, 1:1) = 0.59

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.50 (s, 2H), 7.00–7.03 (m, 1H), 7.09–7.12 (m, 1H), 7.18–7.19 (m, 1H), 7.34–7.36 (m, 1H), 7.56–7.58(m, 1H), 7.83–7.84 (m, 1H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 61.01 (CH_2), 126.80 (CH), 126.97 (CH), 127.74 (CH), 128.38 (CH), 132.69 (CH), 133.35 (CH), 133.77 (C), 137.68 (C), 161.86 (C=O) ppm.

Analyse: Berechnet (%) für $C_{10}H_8O_2S_2$: C, 53.55; H, 3.59; S, 28.59; gefunden: C, 53.47; H, 3.73; S, 28.53.

Benzothiophen-2-ylmethyl-2-benzothiophencarboxylat (76h)



$C_{18}H_{12}O_2S_2$ $M = 324.42$ g mol^{-1}

Gemäß AV-VII wurden Benzothiophen-2-carboxaldehyd (**75h**) (200 mg, 1.20 mmol) und NaH (3.0 mg, 0.12 mmol) in Toluol (1.5 mL) bei 95°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **76h** (165 mg, 0.508 mmol, 85%) als gelben Feststoff.

Gemäß AV-VII wurden Benzothiophen-2-carboxaldehyd (**75h**) (416 mg, 2.49 mmol) und LiH (2.6 mg, 0.35 mmol) in Toluol (1.5 mL) bei 95°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **76h** (285 mg, 0.878 mmol, 71%) als gelben Feststoff.

R_f (SiO_2, CH:EE, 5:1) = 0.43

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.64 (s, 2H), 7.34–7.49 (m, 5H), 7.78–7.90 (m, 4H), 8.13 (br s, 1H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 62.22 (CH_2), 122.39 (CH), 122.75 (CH), 123.86 (CH), 124.46 (CH), 124.64 (CH), 124.78 (CH), 124.95 (CH), 125.62 (CH), 127.08 (CH), 131.10 (CH), 132.92 (C), 138.32 (C), 138.63 (C), 139.17 (C), 140.50 (C), 142.40 (C), 162.37 (C=O) ppm.

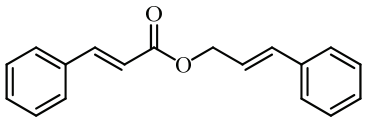
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3056 (w), 2946 (w), 1704 (vs), 1520 (s), 1247 (vs), 1235 (vs), 1050 (s), 844 (s), 753 (vs), 722 (vs) cm^{-1}.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 324 (33) [M^+], 161 (62) [$C_9H_5OS^+$], 147 (100), 89 (20).

HRMS (ESI): *m/z* 347.0171 berechnet für [M^++Na]; gefunden: 347.0170.

Analyse: Berechnet (%) für $C_{18}H_{12}O_2S_2$: C, 66.64; H, 3.73; S, 19.77; gefunden: C, 66.73; H, 3.74; S, 19.86.

Zimtsäure-(3-phenylprop-2enyl)ester (139)[64]



$C_{18}H_{16}O_2$ M = 264.32 g mol^{-1}

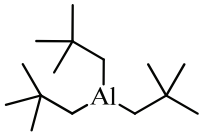
Gemäß AV-VIII wurden Zimtaldehyd (**138**) (1.77 g, 12.5 mmol) und DIBAL (0.52 mL, 1.2 M in Toluol, 0.62 mmol) bei 60°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung A und Chromatographie (SiO_2, CH:EE, 10:1) erhielt man **139** (1.42 g, 5.37 mmol, 86%) als weißen Feststoff.

R_f (SiO_2, CH:EE, 2:1) = 0.57

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.92 (dd, ^3J = 6.4 Hz, ^5J = 1.3 Hz, 2H), 6.37–6.44 (m, 1H), 6.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.29–7.47 (m, 8H), 7.54–7.58 (m, 2H), 7.79 (d, J = 6.0 Hz, 1H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 65.03 (CH_2), 117.82 (CH), 123.20 (CH), 126.54 (2×CH), 127.96 (CH), 128.00 (2×CH), 128.50 (2×CH), 128.79 (2×CH), 130.22 (CH), 134.10 (CH), 134.26 (C), 136.13 (C), 144.97 (CH), 166.56 (C=O) ppm.

Trisneopentylaluminium (159)[72]



$C_{15}H_{33}Al$ $M = 240.40$ g mol^{-1}

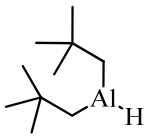
Zu einer Lösung von $AlBr_3$ (2.21 g, 8.30 mmol) in Hexan (31 mL) wurde bei 0°C $Li(CH_2CMe_3)_3$ (41.5 mL, 24.9 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei 80°C gerührt. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde filtriert und der Rückstand mit Hexan (3 × 10 mL) gewaschen. Nach dem Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum und Destillation (90°C, 1.2 mbar) erhielt man **159** (729 mg, 3.03 mmol, 37%) als farblose Flüssigkeit.

Sdp.: 90°C, (1.2 mbar)

^{1}H-NMR (300 MHz, C_7D_8): $\delta = 0.50$ (s, 6H), 1.03 (s, 27H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, C_7D_8): $\delta = 31.87$ (CH_2), 35.18 (CH_3), 35.64 (C) ppm.

Dineopentylaluminiumhydrid (160)[72]



$C_{10}H_{23}Al$ $M = 170.27$ g mol^{-1}

Zu einer Lösung von **159** (659 mg, 2.74 mmol) in Heptan (9 mL) wurde $LiAlH_4$ (118 mg, 3.03 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 5 h bei 100°C gerührt. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde filtriert und der Rückstand mit wenig Heptan (2 × 2 mL) gewaschen. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum und Sublimation des Rückstandes (80°C, 0.6 mbar) erhielt man **160** (345 mg, 2.03 mmol, 74%) als weißen Feststoff.

^{13}C-NMR (75 MHz, C_7D_8): $\delta = 26.64$ (C), 34.90 (CH_3), 35.27 (CH_2) ppm.

^{27}Al-NMR (104 MHz, C_7D_8): $\delta = 190$ ppm.

IV. Appendix B: Sonstiges

10. Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut
Ar	Aryl
Bn	Benzyl
Boc_2O	Di-*tert*-butyldicarbonat
br.	breit (spektral)
*t*Bu	*tert*-Butyl
c	Konzentration
°C	Grad Celsius
CH	Cyclohexan
COD	Cyclooctadien
Cp	Cyclopentadienyl
Cp*	Pentamethylcyclo-pentadienyl
CSA	DL-Campher-10-sulfonsäure
Cyc	Cyclohexyl
δ	Chemische Verschiebung
d	Dublett (spektral)
DAP	1,3-Diaminopropan
DC	Dünnschicht-chromatographie
DEPT	Distortionaless Enhancement by Polarization Transfer
DHP	3,4-Dihydropyran
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridine
DPP	Diphenylphosphat
dppp	1,3-Bisdiphenylphosphino-propan
EE	Ethylacetat
ee	enantiomeric excess, Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronenstoßionisation
equiv	Äquivalente
ESI	Elektronensprayionisation
Et	Ethyl
Et_3N	Triethylamin
FID	Flammenionisationsdetektor
Form	Formamidinat
FT	Fourier Transformation
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
h	Stunden
HetAr	Heteroaryl
Hex	Hexyl
HRMS	High-Resolution Mass Spectrometry
Hz	Hertz
IR	Infrarot
J	Kopplungskonstante
m	Multiplett (spektral); Meter
M	Molekulargewicht
M	mega
M	Molar (mol L^{-1})
Me	Methyl
MHz	Megahertz
min	Minuten
mol	Mol
mol%	Stoffmengenanteil
MS	Massenspektrometrie
m/z	Verhältnis von Masse zu Ladung
NHC	N-Heterocyclisches Carben
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Nuc	Nucleophil
NucH	Pronucleophil
p-cym	*p*-cymen, 1-Methyl-4-(1-methylethyl)benzol
Ph	Phenyl
ppm	part(s) per million
PPTS	Pyridinium-p-toluolsulfonat

*i*Pr	*iso*-Propyl
pz	Pyrazolat
q	Quartett (spektral)
R	Rest
s	Singulett (spektral)
Sdp.	Siedepunkt
SIPr	1,3-Bis(2,6-diisopropyl-phenyl)imidazolin-2-yliden
(R)-SITCP	(11a*R*)-(+)-5,6,10,11,12,13-Hexahydro-5-phenyl-4H-di-indeno[7,1-cd:1,7-ef]-phos-phocin
t	Triplett (spektral)
T	Temperatur
THP	Tetrahydropyran
TBDMSCl	*t*Butyldimethylsilylchlorid
TFA	Trifluoressigsäure
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
TOF	Turnover-Frequency (h^{-1})
o-Tol	*o*-Tolyl
Ts	Tosyl, *p*-Toluolsulfonat
Xyl	2,6-Dimethylphenyl

11. Literaturverzeichnis

[1] (a) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471-1477; (b) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285-307; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 251-363.

[2] J. Liebig, *Liebigs Ann. Chem.* **1860**, *113*, 246-247.

[3] (a) W. Langenbeck, *Chem. Ber.* **1927**, *60*, 930-934; (b) W. Langenbeck, *Ber. dtsch. Chem. Ges.* **1928**, *61*, 942-947; (c) W. Langenbeck, *Angew. Chem.* **1928**, *41*, 740-745; (d) W. Langenbeck, *Liebigs Ann. Chem.* **1929**, *469*, 16-25; (e) W. Langenbeck, *Angew. Chem.* **1932**, *45*, 97-99.

[4] D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304-308.

[5] (a) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396; (b) P. I. Dalko, M. Lionel, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3840-3864; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726-3748; (c) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248-5286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175; (d) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; (e) P. I. Dalko (Ed.), *Enantioselective Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; (f) C. F. Barbas, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 44-50; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 42-47; (g) M. T. Reetz, B. List, S. Jaroch, H. Weinmann, *Organocatalysis*, Springer, Berlin, **2008**; (h) A. Moyano, R. Rios, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4703-4832.

[6] (a) D. H. Valentine, J. H. Hillhouse, *Synthesis* **2003**, 317-334; (b) J. L. Methot, W. R. Roush, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1035-1050; (c) X. Lu, Y. Du, C. Lu, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1985-1990.

[7] B. M. Trost, U. Kazmaier, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7933-7935.

[8] (a) Y. Inoue, S. Dmaizumi, *J. Mol. Catal.* **1988**, *49*, L19-L21; (b) D. Ma, Y. Lin, X. Lu, Y. Yu, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1045-1048; (c) B. M. Trost, T. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2301-2303; (d) X. Lu, C. Zhang, Z. Xu, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 535-544; (e) C. K. Kwong, M. Y. Fu, C. S. Lam, P. H. Toy, *Synthesis* **2008**, 2307-2317.

[9] S. D. Rychnovsky, J. Kim, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2659-2660.

[10] (a) I. E. Markó, J. M. Southern, H. Adams, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4657-4660; (b) L. Turet, I. E. Markó, B. Tinant, J.-P. Declercq, R. Touillaux, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6591-6595.

[11] Y. Xing, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1107-1110.

[12] (a) B. M. Trost, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3167-3168; (b) B. M. Trost, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10819-10820; (c) B. M. Trost, G. R. Dake, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5670-5671.

[13] B. M. Trost, G. R. Dake, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7595-7596.

[14] (a) C. Lu, X. Lu, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4677-4679; (b) V. Sriramurthy, G. A. Barcan, O. Kwon, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12928-12929; (c) V. Sriramurthy, O. Kwon, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1084-1087.

[15] (a) S. J. Hays, C. F. Bigge, P. M. Novak, J. T. Drummond, T. P. Bobovski, M. J. Rice, G. Johnson, L. J. Brahce, L. L. Coughenour, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2916-2924; (b) B. D. Dorsey, R. B. Levin, S. L. McDaniel, J. P. Vacca, J. P. Guare, P. L. Darke, J. A. Zugay, E. A. Emini, W. A. Schleif, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3443-3451.

[16] J. Christoffers, A. Baro, *Quaternary Stereocenters*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

[17] Z. Chen, G. Zhu, Q. Jiang, D. Xiao, P. Cao, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5631-5635.

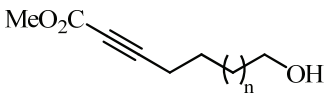
[18] Y. K. Chung, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2259-2261; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2225-2227.

[19] L. Claisen, *Ber. dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 646-650.

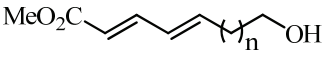
[20] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **2007**.
[21] W. Tishchenko, *Chem. Zentralbl.* **1906**, *77*, 1309.
[22] T. Seki, T. Nakajo, M. Onaka, *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 824-829.
[23] (a) E. Postel, *J. Mol. Med.* **1943**, *22*, 362-364; (b) D. L. J. Opdyke, *Food Cosmet. Toxicol.* **1973**, *11*, 1011-1081.
[24] S. J. Coats, J. S. Link, D. J. Hlasta, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 721-724.
[25] (a) F. R. Frostick, B. Phillips, Union Carbide & Carbon Corp., US-A 2716123, **1953**; (b) E. G. E. Hawkins, D. J. G. Long, F. W. Major, *J. Chem. Soc.* **1955**, 1462-1468.
[26] O. Kamm, W. F. Kamm, *Org. Synth.* **1922**, *2*, 5.
[27] F. W. Swamer, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 2647-2649.
[28] G. E. Lewis, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2433-2436.
[29] D. C. Waddell, J. Mack, *Green Chem.* **2009**, *11*, 79-82.
[30] W. C. Child, H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1925**, *47*, 798-807.
[31] (a) M. S. Kulpinski, F. F. Nord, *J. Org. Chem.* **1943**, *08*, 256-270; (b) F. J. Villani, F. F. Nord, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2605-2607.
[32] I. Lin, A. R. Day, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5133-5135.
[33] (a) Y. Ogata, A. Kawasaki, I. Kishi, *Tetrahedron* **1967**, *23*, 825-830; (b) Y. Ogata, A. Kawasaki, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 929-935.
[34] T. Ooi, T. Miura, K. Takaya, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7695-7698.
[35] I. Simpura, V. Nevalainen, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9867-9872.
[36] T. Ooi, K. Ohmatsu, K. Sasaki, T. Miura, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3191-3193.
[37] (a) Y.-S. Hon, C.-P. Chang, Y.-C. Wong, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3313-3315; (b) Y.-S. Hon, Y.-C. Wong, C.-P. Chang, C.-H. Hsieh, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11325-11340.
[38] M. R. Crimmin, A. G. M. Barrett, M. S. Hill, P. A. Procopiou, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 331-333.
[39] L. Cronin, F. Manoni, C. J. O' Connor, S. J. Connon, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3109-3112; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3045-3048.
[40] P. R. Stapp, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1433-1434.
[41] M. Yamashita, Y. Watanabe, T. A. Mitsudo, Y. Takegami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 3597-3600.
[42] M. Yamashita, T. Ohishi, *Appl. Organomet. Chem.* **1993**, *7*, 357-361.
[43] (a) H. Horino, T. Ito, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1978**, 17-20; (b) T. Ito, H. Horino, Y. Koshiro, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 504-512.
[44] S. Omura, T. Fukuyama, Y. Murakami, H. Okamoto, I. Ryu, *Chem. Commun.* **2009**, 6741-6743.
[45] M.-O. Simon, S. Darses, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 305-308.
[46] P. Barrio, M. A. Esteruelas, E. Onate, *Organometallics* **2004**, *23*, 1340-1348.
[47] T. Suzuki, T. Yamada, T. Matsuo, K. Watanabe, T. Katoh, *Synlett* **2005**, 1450-1452.
[48] K. Morita, Y. Nishiyama, Y. Ishii, *Organometallics* **1993**, *12*, 3748-3752.
[49] (a) W. I. Dzik, L. J. Gooßen, *Angew. Chem.* **2011**, 11241-11243; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11047-11049; (b) Y. Hoshimoto, M. Ohashi, S. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4668-4671; (c) C. Tejel, M. A. Ciriano, V. Passarelli, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 91-95.
[50] S.-Y. Onozawa, T. Sakakura, M. Tanaka, M. Shiro, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4291-4302.
[51] A. Zulys, P. W. Roesky, G. B. Deacon, K. Konstas, P. C. Junk, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 693-697.
[52] H. Berberich, P. W. Roesky, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1618-1620; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1569-1571.

[53] M. R. Bürgstein, H. Berberich, P. W. Roesky, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3078-3085.
[54] (a) T. Andrea, E. Barnea, M. S. Eisen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2454-2455; (b) M. Sharma, T. Andrea, N. J. Brookes, B. F. Yates, M. S. Eisen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1341–1356.
[55] A. Börner (Ed.), *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
[56] E. Breitmaier, *Alkaloide*, Teubner Stuttgart, **1997**.
[57] (a) G. Habermehl, P. Hammann, H. Krebs, *Naturstoffchemie*, Springer-Verlag, Berlin, **2002**; (b) B. Schäfer, *Naturstoffe der chemischen Industrie*, Elsevier, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **2007**.
[58] (a) M. Sainsbury, *Heterocyclic Chemistry*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2001**; (b) A. R. Katritzky, A. F. Pozharskii, *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, **2004**.
[59] J. P. Marino, H. N. Nguyen, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6291-6296.
[60] E. L. Ruggles, P. B. Deker, R. J. Hondal, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1257-1267.
[61] J. P. Collman, N. K. Devaraj, C. E. D. Chidsey, *Langmuir* **2004**, *20*, 1051-1053.
[62] E. Breitmaier, G. Jung, *Organische Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2001**.
[63] M. Govindan, H. W. Pinnick, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5011-5014.
[64] L. H. Hu, H. B. Zou, J. X. Gong, H. B. Li, L. X. Yang, W. Cheng, C. X. Zhou, H. Bai, F. Guéritte, Y. Zhao, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 342-348.
[65] W. Zhang, S. Liao, Y. Xu, Y. Zhang, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 3977.
[66] A. F. Hollemann, E. Wiberg, in *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, Walter de Gruyter & Co., Berlin, **1995**, pp. 1168-1169.
[67] R. K. Harris, B. E. Mann, *NMR and the Periodic Table*, Academic Press Inc. (London) LTD, London, **1978**.
[68] J. Pauls, B. Neumüller, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2001**, *627*, 2127-2132.
[69] O. Kríz, B. Másenský, A. Lycka, J. Fusek, S. Hermánek, *J. Magnet. Res.* **1984**, *60*, 375-381.
[70] R. Benn, E. Janssen, H. Lehmkuhl, A. Rufínska, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *333*, 155-168.
[71] J. Takehara, S. Hashiguchi, A. Fujii, S.-i. Inoue, T. Ikariya, R. Noyori, *Chem. Comm.* **1996**, 233-234.
[72] O. T. Beachley, L. Victoriano, *Organometallics* **1988**, *7*, 63-67.
[73] W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*, 5th ed., Elsevier, **2003**.
[74] C. Spino, H. Rezaei, K. Dupont-Gaudet, F. Bélanger, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9926-9927.
[75] S. Barrett, P. O'Brien, H. C. Steffens, T. D. Towers, M. Voith, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9633-9640.
[76] J. D. Rainier, J. E. Imbriglio, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7272-7276.
[77] V. V. Grushin, H. Alper, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5159-5161.
[78] T. Werner, J. Koch, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6904-6907.
[79] S. Murahashi, T. Naota, K. Ito, Y. Maeda, H. Taki, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4319-4327.
[80] K. E. Litinas, B. E. Salteris, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2869-2872.
[81] B. Halton, R. Boese, Gareth M. Dixon, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4507-4512.

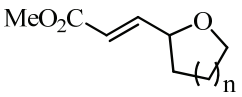
12. Liste der synthetisierten Verbindungen



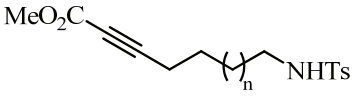
45a, n = 1
45b, n = 2
45c, n = 3



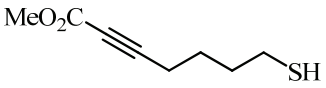
46c, n = 3



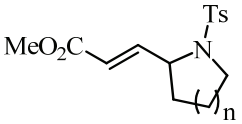
47a, n = 1
47b, n = 2



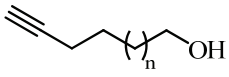
117a, n = 1
117b, n = 2
117c, n = 3



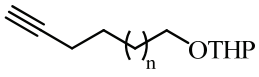
118a



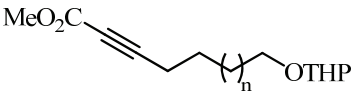
119a, n = 1
119b, n = 2



122a, n = 1
122b, n = 2
122c, n = 3

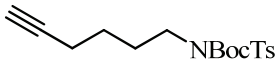


123a, n = 1
123b, n = 2
123c, n = 3

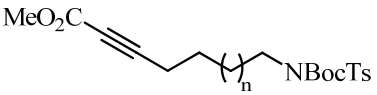


124a, n = 1
124b, n = 2
124c, n = 3

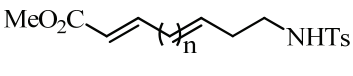
127



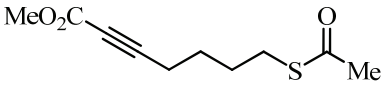
128



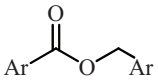
129a, n = 1
129b, n = 2
129c, n = 3



130a, n = 1
130b, n = 2
130c, n = 3



133a



69a, Ar = C_6H_5

69b, Ar = 4-NO_2-C_6H_4

69c, Ar = 3-Cl-C_6H_4

69d, Ar = 2-CHO-C_6H_4

69e, Ar = 4-Me-C_6H_4

69f, Ar = 4-Ph-C_6H_4

69g, Ar = 2-Naphthyl

69h, Ar = 2-MeO-C_6H_4

69i, Ar = 3-MeO-C_6H_4

69j, Ar = 4-MeO-C_6H_4

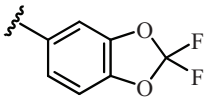
69k, Ar = 4-NMe_2-C_6H_4

69l, Ar = 4-F-C_6H_4

69,, Ar = 2-Cl-C_6H_4

69n, Ar = 4-Cl-C_6H_4

69o, Ar =4-Br-C_6H_4

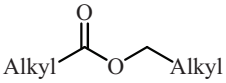
69p, Ar = 

69q, Ar =2-CF_3-C_6H_4

69r, Ar =3-CF_3-C_6H_4

69s, Ar =4-CF_3-C_6H_4

69t, Ar =3-CN-C_6H_4



71a, Alkyl = Me

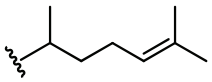
71b, Alkyl = *cyc*Hexen

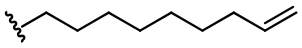
71c, Alkyl = *cyc*Hexan

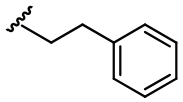
71f, Alkyl = *t*Bu

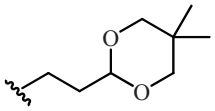
71h, Alkyl = 2-Methylpropyl

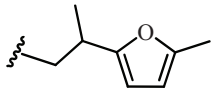
71i, Alkyl = Hex

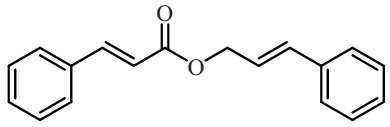
71j, Alkyl = 

71k, Alkyl = 

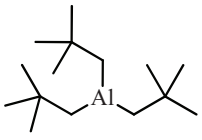
71l, Alkyl = 

71m, Alkyl = 

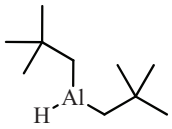
71n, Alkyl = 



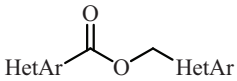
139



159



160



75a, HetAr = 2-Furfuryl

75b, HetAr = 2-Benzofuranyl

75c, HetAr = 2-Pyridyl

75d, HetAr = 3-Pyridyl

75e, HetAr = 4-Pyridyl

75f, HetAr = 2-Chinolinyl

75g, HetAr = 2-Thienyl

75h, HetAr = 2-Benzothienyl

Curriculum Vitae

Juliane Koch	geboren am 27. April 1982 in Schwerin
	ledig, keine Kinder

Studium und Schulausbildung

04/2008 – 01/2012	**Promotion** „Studien zur Phosphan-katalysierten γ-Addition an aktivierte Alkine und Metalhydrid-vermittelten Tishchenko-Reaktion“ in der Nachwuchsgruppe von Dr. Thomas Werner, Leibniz-Institut für Katalyse e.V. (LIKAT) an der Universität Rostock
04/2007 – 03/2008	**Wissenschaftliche Mitarbeiterin** auf dem Gebiet der C-H-Aktivierung durch Übergangsmetallkomplexe im Arbeitskreis von Prof. Dr. Matthias Driess, Institut für Chemie der TU Berlin
01/2007 – 03/2007	**Praktikumsbetreuung** im Hauptstudium Chemie und Nebenfach am Institut für Chemie der TU Berlin
03/2006 – 12/2006	**Diplomarbeit** „ Sandwich- und Halbsandwichkomplexe des Vanadiums mit funktionalisierten Cyclopentadienylliganden“ betreut durch Dr. Esther Rosenthal im Arbeitskreis von Prof. Dr. Herbert Schumann am Institut für Chemie der TU Berlin
03/2003 – 12/2006	**Hauptstudium Chemie** TU Berlin Schwerpunkt: Metallorganische Chemie
10/2000 – 03/2003	**Grundstudium Chemie** TU Berlin
09/1992 – 06/2000	**Abitur** Sprachgymnasium Fridericianum Schwerin

Erklärung

Ich versichere hiermit des Eides, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, keine außer den von mir angegebenen Hilfsmitteln und Quellen dazu verwendet habe und die den benutzten Werken inhaltlich und wörtlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Juliane Koch

Rostock, den 30.11.2011