

**Entwicklung eines Induktionsheizkonzepts für  
Durchflussreaktoren**

**und**

**Untersuchungen zur Palladium-katalysierten  
Umpolungsallylierung**

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades  
**Doktor der Naturwissenschaften**  
**- Dr. rer. nat. -**  
genehmigte Dissertation

von  
Dipl.-Chem. Sascha Volkan Ceylan  
geboren am 23.08.1981 in Augsburg

**2011**

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 2007 bis November 2010 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning am Institut für Organische Chemie der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover angefertigt.

Hierdurch erkläre ich, dass die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und alle benutzten Hilfsmittel sowie eventuell zur Hilfeleistung herangezogene Institutionen vollständig angegeben wurden.

Die Dissertation wurde nicht schon als Diplom- oder ähnliche Prüfungsarbeit verwendet.

Hannover, den 16.11.10

Referent: Prof. Dr. A. Kirschning

Korreferent: Prof. Dr. M. Boysen

Tag der Promotion: 13.01.2011

# Zusammenfassung

*Sascha Volkan Ceylan*

## Entwicklung eines Induktionsheizkonzepts für Durchflussreaktoren und Untersuchungen zur Palladium-katalysierten Umpolungsallylierung

Schlagwörter:

Mikroreaktoren – Nanopartikel – magnetische Induktion – Umpolung – Palladiumkatalyse

Durchfluss- und Mikroreaktoren haben in den letzten zehn Jahren Einzug in das synthetische Repertoire des organischen Chemikers gehalten. Sie bieten diverse Vorteile gegenüber der herkömmlichen absatzweisen Synthese im Glaskolben. So können leicht Festphasenreagenzien und –katalysatoren, erhöhte Drücke und Temperaturen sowie *scavenger*-Reagenzien verwendet werden, um eine einfache Aufarbeitung zu ermöglichen. Gerade durch die Möglichkeit, Wärme schnell zu- und abzuführen, ermöglichen sich neue Reaktionswege.

In der vorliegenden Dissertation wurde ein prinzipiell neuer Ansatz untersucht, Durchflusssysteme effektiver als bisher zu beheizen und zwar durch das Prinzip der magnetischen Induktion. Dieses Konzept erlaubt es, die Wärme direkt im Reaktorinneren durch ein leitfähiges Material in Form eines Festbetts zu erzeugen. Im Verlauf der Untersuchungen wurden neuartige Reaktoren und Induktoren, die das induktive Feld erzeugen, entwickelt und diese mit induktiv erwärmbaren Medien wie dem ferritischen Material MagSilica™ oder kleinen Stahlkugeln kombiniert. Dadurch wurde ein effizientes Durchflusssystem entwickelt mit welchem durch Verwendung von Festphasenkatalysatoren und *scavenger*-Reagenzien eine Vielzahl von organischen Synthesen realisiert werden konnte. Außerdem wurden Vergleiche mit herkömmlichen Mikrowellenreaktoren sowie die Untersuchung von *hot-spot* Effekten durchgeführt.

Im zweiten Teil der Dissertation wurden Studien zur Palladium-katalysierten Umpolung von Allylverbindungen durchgeführt. Dabei wurden Allylacetate *in situ* unter Verwendung von Bis(pinakol)boronat (**206**) zu den entsprechenden Allylboronaten umgesetzt, welche anschließend direkt mit Aldehyden selektiv zu den verzweigten Allylierungsprodukten reagierten. Über  $\alpha$ -chirale Aldehyde und der damit einhergehenden Substratkontrolle konnte ein hohes Maß an Diastereoselektivität erreicht werden (*d.r.* 5:1 bis >50:1). Vergleiche mit herkömmlichen ROUSH- und HOFFMANN-Bedingungen ergaben, dass für die entwickelte Methodik wesentlich bessere *d.r.*'s erreicht werden konnten, was auf den Einfluss des als Nebenprodukt anfallenden Acetoxypinakolboronats **256** zurückgeführt wurde.

# Abstract

*Sascha Volkan Ceylan*

## **Development of an Inductively Heated Flow Reactor and Investigations on Palladium Catalysed Umpolung Allylations**

key words:

microreactor – nanoparticles – magnetic induction – umpolung – palladium catalysis

Flow and microreactors have attracted increasing interest in the last decade and were added to the synthetic tools of organic chemistry. They have a variety of advantages over the common flask synthesis. Solid phase assisted reagents and catalysts can easily be used, elevated pressure and temperature conditions be applied and scavengers be used to simplify product purification. Moreover, the high heat transfer rate of microreactors can be used to open up new reaction pathways.

In this PhD thesis, the possibility to heat flow systems more efficiently by magnetic induction was investigated. This paves the way to generate heat directly inside the reactor by a conductive material. New reactors and inductors which generate the inductive field were successfully developed and combined with inductively heatable materials like ferritic MagSilica<sup>TM</sup> and small steel beads. This provided an efficient flow system which was applied to a variety of organic syntheses making use of solid phase catalysts and scavenger cartridges. Moreover, comparison studies with common microwave reactors as well as investigations on related hot-spot effects were conducted.

In the second part of this thesis studies towards a palladium catalysed *umpolung* of allylic compounds were executed. Therefore allylacetates were transformed *in situ* to the corresponding allylboronates making use of bis(pinacolato)diboron **206**. Those allylboronates then directly reacted in a selective fashion with aldehydes to the branched products. A high degree of diastereoselectivity could thereby be achieved *via* substrate control by applying  $\alpha$ -chiral aldehydes (*d.r.* 5:1 to >50:1). Comparison studies with common ROUSH and HOFFMANN conditions also showed that the newly developed method offered superior *d.r.*'s. This was attributed to acetoxypinacolatoboronate **256** which is stoichiometrically formed as a by-product in the reaction.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Einleitung.....</b>	<b>4</b>
2.1 Durchflusssynthese.....	4
2.1.1 Induktion als Heiztechnik.....	7
2.1.1.1 Physikalische Grundlagen.....	8
2.1.1.2 Magnetische Nanopartikel.....	12
2.2 Umpolungsreaktionen.....	13
2.2.1 Übergangsmetall-katalysierte Umpolungsreaktionen.....	13
2.2.2 Palladium-katalysierte Umpolungsreaktionen.....	15
2.2.3 Geldanamycin-Derivate über Mutasynthese.....	18
<b>3 Zielsetzung.....</b>	<b>20</b>
3.1 Entwicklung eines Induktionskonzepts für Durchflussreaktoren.....	20
3.2 Untersuchungen zur Palladium-katalysierten Umpolungsallylierung.....	20
<b>4 Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse.....</b>	<b>22</b>
4.1 Entwicklung eines Induktionskonzepts für Durchflussreaktoren.....	22
4.1.1 Vorarbeiten.....	22
4.1.2 Systementwicklung.....	22
4.1.3 Allgemeiner Aufbau.....	23
4.1.4 Pumpen.....	24
4.1.5 Reaktoren.....	25
4.1.6 Induktor/Generator.....	27
4.1.7 Heizmaterialien.....	29
4.1.8 Temperaturmessung.....	35
4.1.9 Reaktionen.....	36
4.1.9.1 Thermische Reaktionen.....	36
4.1.9.2 Oxidationen.....	43
4.1.9.3 Reduktionen.....	48
4.1.9.4 Kupfer-Katalyse.....	50
4.1.9.5 TROST-LU-Isomerisierungen.....	61
4.1.9.6 Kolbenreaktionen mit induktivem Heizen (MW-Vergleich)....	68
4.1.9.7 Wirkstoffsynthese (Mehrstufigensynthese).....	70
4.2 Untersuchungen zur Palladium-katalysierten Umpolungsallylierung .....	76

4.2.1 Methodenentwicklung.....	76
4.2.2 Reagenzienkontrolle über chirale Boronate.....	80
4.2.3 Substratkontrolle über $\alpha$ -chirale Aldehyde.....	82
4.2.4 Mechanismusstudien.....	87
4.2.5 Identifizierung der Kupplungsprodukte.....	91
4.2.6 Geldanamycin-Derivatesynthese.....	92
4.2.6.1 Synthese des Westfragments.....	93
4.2.6.2 Synthese des Ostfragments und Fragmentkupplung.....	94
<b>5 Zusammenfassung und Ausblick.....</b>	<b>100</b>
5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	100
5.2 Ausblick.....	102
<b>6 Experimenteller Teil.....</b>	<b>106</b>
6.1 Generelle Aspekte.....	106
6.2 Entwicklung eines Induktionskonzepts für Durchflussreaktoren.....	110
6.2.1 Thermische Reaktionen.....	111
6.2.2 Oxidationen.....	119
6.2.3 Reduktionen.....	124
6.2.4 Kupfer-Katalyse.....	130
6.2.5 TROST-LU-Isomerisierungen.....	141
6.2.6 Kolbenreaktionen mit induktivem Heizen (MW-Vergleich).....	149
6.2.7 Wirkstoffsynthese (Mehrstufensynthese).....	150
6.3 Untersuchungen zur Palladium-katalysierten Umpolungsallylierung .....	152
6.3.1 Methodenentwicklung.....	153
6.3.2 Geldanamycin-Derivatesynthese.....	169
<b>7 Anhang.....</b>	<b>177</b>

# 1 Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångström
μ	Permeabilität
μ	mikro
°C	Grad Celsius
Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
AD	Außendurchmesser
aq.	wässrig
Äq.	Äquivalent
Ar	Aryl
B	Magnetfeldstärke
ber.	berechnet
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
c	Konzentration
CbzCl	Benzylchloroformiat
COSY	correlation spectroscopy
CSA	Camphersulfonsäure
Cy	Cyclohexyl
d	Tag
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	Dichlorethan
DEPT	distorsionless enhancement by polarisation transfer
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
dba	Dibenzylidenaceton
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMP	DESS-MARTIN-Periodinan
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i> )-pyrimidinon
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.r.	diastereomeric ratio
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
ee	enantiomeric excess
EI	electron impact
ESI	electron spray ionisation
Et	Ethyl
f	Frequenz
FG	Fluchtgruppe
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
GC-MS	gaschromatographische Massenspektrometrie
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunde
H	remanente Magnetisierung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus

---

HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HMQC	heteronuclear multiple quantum coherence
HSQC	heteronuclear single quantum coherence
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrometry
Hsp90	heat shock protein 90
Hz	Hertz
I	Stromstärke
ICP-OES	inductively coupled plasma optical emission mass spectrometry
ID	Innendurchmesser
J	skalare Kopplungskonstante
kat.	katalytisch
konz.	konzentriert
L	Liter
LRMS	low resolution mass spectrometry
m	Meter
m	milli
M	molar
Me	Methyl
MEM	Methoxyethoxymethylchloride
min	Minute
MOM	Methoxymethyl
MW	Mikrowelle
n	Windungszahl
n	nano
NMR	nuclear magnetic resonance
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidon
P	Druck
P	Wärmeverlust
P38 MAP	P38 mitogen-activated protein
PEG	Polyethylenglycol
PEPSI	pyridine-enhanced precatalyst preparation stabilization and initiation
REM	Rasterelektronenmikroskopie
Ph	Phenyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
ppm	parts per million
prom	promille
PPTS	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure Pyridiniumsalz
psi	pound per square inch
PWM	Pulsweitenmodulation
R	Widerstand
RT	Raumtemperatur
Schmp	Schmelzpunkt
SNAc	<i>N</i> -Acetylcysteaminyll
supp.	supported (Festphasen-gebunden)
T	Temperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl

---

THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
trock.	trocken
Ts	Tosyl
ÜZ	Übergangszustand
V	Volumen(strom)
V	Volt
W	Watt

## 2 Einleitung

Die chemische Synthese steht am Anfang nahezu aller Produkte, die wir im alltäglichen Leben verwenden. Dazu zählen Parfums, Kosmetikartikel und Pigmente als Luxusartikel genauso wie Pestizide, Fungizide und Dünger, die eine immer stärker werdende Rolle spielen bei einer expandierenden Weltbevölkerung. Des Weiteren steht die Expertise eines organischen Chemikers am Anfang einer jeden Entwicklung eines potenten und aktiven Wirkstoffs gegen Krankheiten wie Malaria, Tuberkulose und HIV. Auch Baustoffe und Komponenten wie Plastik, Kunststoffe und Polymere werden durch chemische Synthesen gewonnen. Der Anspruch der Gesellschaft an die chemische Industrie diese Bedürfnisse zu befriedigen stellt eine stetige Motivation für Chemiker dar, Synthesen effektiver und kostengünstiger zu gestalten.

Um dieses Ziel zu erreichen, müssen die verwendeten Techniken und Syntheseverfahren kontinuierlich verbessert werden. Daher ist die Entwicklung neuer Methodiken und das Aufzeigen innovativer chemischer Reaktionen und technischer Lösungen ein unverzichtbarer Arbeitsbereich heutiger Chemiker.

### 2.1 Durchflusssynthese

Die von Chemikern verwendeten Geräte haben sich prinzipiell seit den Beginn im 19. Jahrhundert nicht gravierend verändert. Es werden Glaskolben verwendet und chemische Synthesen zumeist absatzweise in hoch optimierten einzelnen Schritten durchgeführt. Dabei stehen traditionell Faktoren wie Ausbeute und Selektivität im Vordergrund. In heutigen Zeiten kommen durch Umweltbedenken, Ressourcenknappheit und ein erwachtes Bewusstsein um Nachhaltigkeit weitere Ziele hinzu. Diese können so formuliert werden, dass chemische Synthesen effizient, atomökonomisch, mit wenigen Nebenprodukten und nur gering toxischen Reaktionsrückständen zu gestalten sind.<sup>1</sup> In den letzten zwei Jahrzehnten wurden aus diesen Gründen viele neue Konzepte in die organische Synthese eingeführt, die unter kombinatorischer Chemie zusammengefasst wurden.<sup>2</sup> Die klassische kombinatorische Chemie konnte jedoch keine dauerhaften und nachhaltigen Konzepte für die Synthese bereitstellen, erweiterte aber das Bewusstsein bei Chemikern in Bezug auf die Automation von chemischen Prozessen. Aus diesem Bewusstsein entstand das Konzept von Durchflussreaktoren als neues Standardwerkzeug des modernen Chemikers. Die Anwendung

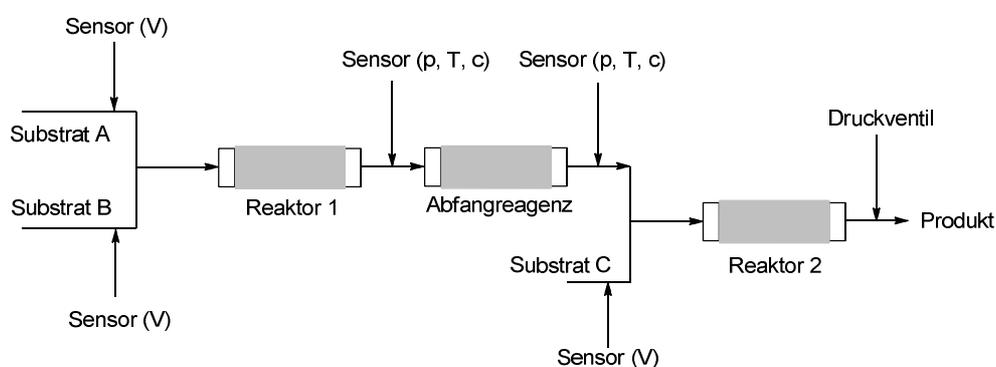
---

<sup>1</sup> C. J. Li, B. M. Trost, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, *105*, 13197-13202.

<sup>2</sup> S. V. Ley, I. R. Baxendale, *Nature Reviews*, **2002**, *1*, 573-586.

von Durchflussreaktoren ist prinzipiell bereits seit Jahrzehnten bekannt<sup>3</sup> und wird bei großtechnischen Prozessen wie Lebensmittel-, Industrie- und Kosmetikprodukten verwendet.<sup>4</sup> Die Vision, dass dieses eine breite Anwendung in der organischen Synthese sowohl im Labor als auch in der kommerziellen Produktion zusammen mit der Entwicklung von Synthesen und Methodiken finden könnte, wurde jedoch erst zu Anfang dieses Jahrhunderts von verschiedenen Gruppen entwickelt.<sup>5</sup>

Durchflussreaktoren zeichnen sich dadurch aus, dass ein steter Strom an Substraten durch sie geführt wird und ein ebenso steter Strom an Produkt(en) sie verlässt. Dieses ermöglicht im Optimalfall das gewünschte Produkt ohne Unterbrechung in gleichbleibender Qualität zu erhalten, was in einer absatzweisen Betriebsführung nicht immer gewährleistet werden kann. Dabei definieren sich die Stöchiometrien der Reaktionspartner nicht wie in Kolbenprozessen über ihre Konzentrationen und welches Volumen dazugegeben wird, sondern vielmehr über die verwendeten Flussraten der entsprechenden Substratströme. Ein großer Vorteil von Durchflussreaktoren ist die leichte Implementierung von weiteren Techniken und Methodiken, welche zusammen mit den Durchflussreaktoren als „enabling technologies“ von KIRSCHNING *et al.* eingeführt wurden. Darunter zählen neue Lösungsmittelsysteme, Heiztechniken, Festphasenreagenzien oder innovatives Reaktorendesign (Schema 1).<sup>6</sup>



**Schema 1:** Konzeptioneller schematischer Aufbau eines Durchflusssystems.

So können einfach höhere Temperaturen als die Siedetemperaturen der Lösungsmittel durch Anlegen eines Überdrucks verwendet werden, was zu enorm beschleunigten Reaktionen

<sup>3</sup> F. A. Karnatz, F. C. Whitmore, *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 3461.

<sup>4</sup> E. Klemm, H. Döring, A. Geißelmann, S. Schirrmeister, *Chem. Ing. Tech.* **2007**, *79*, 697-706.

<sup>5</sup> a) S. V. Ley, I. R. Baxendale, R. B. Bream, P. S. Jackson, A. G. Leach, D. A. Longbottom, M. Nesi, J. S. Scott, R. I. Storer, S. J. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3815-4195; b) A. Kirschning, H. Monenschein, R. Wittenberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 650-679; c) A. M. Hafez, A. E. Taggi, T. Dudding, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10853-10859; d) S. J. Haswell, R. J. Middleton, B. O'Sullivan, V. Skelton, P. Watts, P. Styring, *Chem. Commun.* **2001**, 391-398.

<sup>6</sup> W. Solodenko, K. Mennecke, A. Kirschning, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5972-5990.

führen kann.<sup>7</sup> Es können Festphasenkatalysatoren eingesetzt werden, wobei die lokale Konzentration des Katalysators konstant hoch ist, was kinetische Vorteile bringt.<sup>8</sup> Es können Festphasenreagenzien zum Abfangen von Nebenprodukten oder Metallverunreinigungen eingesetzt werden, wodurch praktisch analysenreine Produkte das System verlassen.<sup>9</sup> Es ist zudem möglich *on-line* den Einfluss von Veränderungen der Konzentrationen, Stöchiometrien oder Temperaturen zu untersuchen.<sup>10</sup> Neben diesen Vorteilen bieten sich Durchflussreaktoren auch für die Automation an. Dabei wurden diverse Konzepte entwickelt um Stöchiometrien und Umsätze direkt im Substratstrom zu messen und digital auszuwerten. Daneben konnten durch Miniaturisierung von Reaktoren gerade in dem Bereich von metallorganischen Reaktionen bei denen niedrige Temperaturen wichtig sind neue Reaktionswege eröffnet werden, die auf Grund des im Kolben wesentlich schlechteren Wärmetransfers nicht möglich waren.<sup>11</sup> Aber auch für den effektiven Energieeintrag mittels Mikrowellen<sup>12</sup> oder bei photokatalysierten Reaktionen<sup>13</sup> zeigten sich enorme Vorteile. Die oben genannten Punkte sind einige der wichtigsten Charakteristika von Durchflussreaktoren, obwohl noch diverse weitere genannt werden könnten.

Für eine Anwendung im industriellen Maßstab ist es von Interesse, die gewonnenen Daten und Erkenntnisse im Labor schnell in größere Prozesse zu überführen (*scale-up*). Auch dabei bieten sich Durchflussreaktoren an, da durch eine geringe Vergrößerung des Reaktordurchmessers (*scale-out*) oder die Vervielfachung von Reaktoren (Parallelisieren) nahezu die gleichen Parameter wie im Labor verwendet werden können, aber ein wesentlich größerer Durchsatz realisiert wird.<sup>14</sup> Das breite und stetig wachsende Interesse an Durchflussreaktoren zeigt sich daran, dass außer diversen individuell entwickelten Systemen und Konzepten auch zunehmend kommerziell erhältliche Lösungen auf den Markt drängen

---

<sup>7</sup> aktueller Übersichtsartikel: T. Razzaq, C. O. Kappe, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1274-1289.

<sup>8</sup> a) R. Akiyama, S. Kobayashi, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 594-642; b) S. Ceylan, A. Kirschning, Organic Synthesis with Mini Flow Reactors Using Immobilised Catalysts, in *Recoverable and Recyclable Catalysts*, (Ed.: Maurizio Benaglia), John Wiley & Sons. **2009**, 379-410.

<sup>9</sup> a) I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Org. Proc. Res. Dev.* **2007**, *3*, 151-185; b) P. H. Seeberger, *Nature Chemistry* **2009**, *1*, 258-260.

<sup>10</sup> a) C.F. Carter, H. Lange, I. R. Baxendale, S. V. Ley, J. Goode, N. Gaunt, B. Wittkamp, *Org. Proc. Res. Dev.* **2010**, *14*, 393-404; b) S. Hübner, U. Bentrup, U. Budde, K. Lovis, T. Dietrich, A. Freitag, L. Küpper, K. Jähnisch, *Org. Proc. Res. Dev.* **2009**, *13*, 952-960.

<sup>11</sup> Y. Tomida, A. Nagaki, J.-i. Yoshida, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3614-3617.

<sup>12</sup> F. Ullah, T. Samarakoon, A Rolfe, R. D. Kurtz, P. R. Hanson, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10959-10962.

<sup>13</sup> R. Gorges, S. Meyer, G. Kreisel, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2004**, *167*, 95-99.

<sup>14</sup> D. M. Roberge, B. Zimmermann, F. Rainone, M. Gottsponer, M. Eyholzer, N. Kockmann, *Org. Proc. Res. Dev.* **2008**, *12*, 905-910.

und genutzt werden. Dabei können neben einzelnen Komponenten wie Reaktoren, Kartuschen, Sensoren und Pumpen auch vollständige Durchflusssysteme gekauft werden.<sup>15</sup>

### 2.1.1 Induktion als Heiztechnik

Das effektive und gezielte Heizen von chemischen Reaktionen ist eine Grundoperation der organischen Synthese. Eine genaue und präzise Kontrolle ist dabei von großer Bedeutung, da Abweichungen von der gewünschten Temperatur zu Nebenreaktionen oder Zersetzungen führen können. Die am häufigsten verwendeten Heiztechniken für heutige Durchflusssysteme sind elektrische Heizungen, Ölbad, konvektives Heizen über heiße Luft oder Mikrowellenstrahlung. Elektrische Heizungen sind dabei nur bei Chipreaktoren von größerer Bedeutung, da in dem Fall die Kanalgröße sehr klein ist und ein schnelles Heizen des gesamten Kanals nur bei solch kleinen Dimensionen gewährleistet werden kann. Ölbad finden häufig Verwendung für Spulenreaktoren. Dabei wird meist ein Schlauch einer definierten Länge in das temperierte Ölbad gelegt. Konvektives Heizen wird in vielen der käuflich erhältlichen Mikroreaktorsystemen verwendet und findet Anwendung für die Erwärmung von Festbettreaktoren. Mikrowellenstrahlung wird effektiv für das Beheizen von Metallkapillaren oder mit Metallfilmen versehenen Schläuchen angewendet. Bei all den aufgezählten Heiztechniken besteht immer der Anspruch das Reaktionsmedium schnell und homogen zu erwärmen. Bei jeder Heizung von außen muss zunächst die Wand des Reaktors erwärmt werden, bevor das eigentliche Reaktionsmedium erwärmt werden kann. Daher ist es vorteilhaft, die Hitze direkt im Inneren des Reaktors zu erzeugen, da der beschriebene Aufwärmprozess somit umgangen wird. Diese Möglichkeit wird bisher nur von Mikrowellenstrahlung genutzt, jedoch wie beschrieben zumeist nur für Kapillarreaktoren.

Eine andere Möglichkeit, Wärme direkt im Reaktor zu generieren, besteht in der magnetischen Induktion. Magnetische Induktion ist in der chemischen Industrie schon länger bekannt. Sie wird dort aber hauptsächlich zur Erwärmung großtechnischer Anlagen verwendet. Des Weiteren findet sie Anwendung für Prozesse wie Schmelzen, Sintern, Härten oder die Nachbehandlung von Legierungen.<sup>16</sup> Dazu kommt in neuerer Zeit die Verwendung in Klebprozessen oder dem Schrumpfen von Werkteilen.<sup>17</sup> Andererseits wird magnetische

---

<sup>15</sup> Siehe z. B. Institut für MIKROTECHNIK MAINZ GMBH: <http://www.imm-mainz.de>; EHRFELD MIKROTECHNIK BTS: <http://www.ehrfeld.com>; SYRRIS LTD.: <http://www.syrris.com/home>; OMNIFIT LTD.: <http://www.omnifit.com>; THALESNANO NANOTECHNOLOGY GROUP INC.: <http://www.thalesnano.com>; VAPOURTEC LTD.: <http://www.vapourtec.co.uk/home>. (Stand jeweils 8.10.10).

<sup>16</sup> D. Liedtke, in *Wärmebehandlung von Eisenwerkstoffen I.*, Expert Verlag, Renningen, 1991.

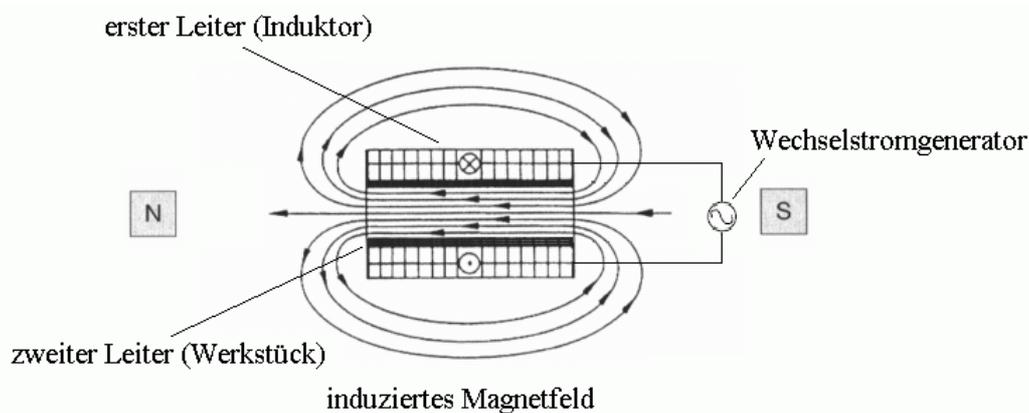
<sup>17</sup> a) C. Lammel, K. Dilger, *Adhaesion Kleben und Dichten* 2000, 44, 11; b) S. Wlach, G. Wachinger, T. Meer, C. Lammel, *Method for connecting a first material to a second material in aircraft construction*, WO/2009/047010, PCT/EP2008/008664.

Induktion zur Wärmeentwicklung im medizinischen Bereich eingesetzt. So können magnetische, leitfähige Nanopartikel in Tumorzellen eingeschleust werden und den Tumor durch Anlegen eines starken Magnetfeldes und die damit einhergehende Hitzeentwicklung zerstören (Hyperthermie).<sup>18</sup> Auch werden biochemische Analyseverfahren durch diesen Effekt ermöglicht.<sup>19</sup>

Induktion stellt eine kontaktfreie Möglichkeit des Heizens dar, bei der kein Wärmeverlust durch Konvektion, Wärmestrahlung oder Wärmeleitung auftritt. Dadurch kann ein wesentlich höherer Wirkungsgrad der Erwärmung gewährleistet werden, als zum Beispiel bei Heizbädern. Induktion kann innerhalb von Sekunden bis Minuten das entsprechende Material auf extrem hohe Temperaturen bis hin zum Schmelzpunkt erhitzen. Danach ist aber auch ein schnelles Abkühlen möglich, denn nach dem Abschalten des Magnetfeldes findet keinerlei Hitzeentwicklung mehr statt. Weiterhin sind die verwendeten magnetischen Felder im Gegensatz zu Mikrowellenstrahlen für den Menschen ungefährlich.

### 2.1.1.1 Physikalische Grundlagen

Wird ein Leiter von einem Wechselstrom durchflossen (Induktor), baut dieser ein um einen Nullpunkt oszillierendes magnetisches Feld auf. Wird nun ein zweiter Leiter (Werkstück) in die Nähe des ersten gebracht, induziert das magnetische Feld des ersten einen elektrischen Fluss in diesem.



**Abb. 1:** Induktiv erzeugtes Magnetfeld.<sup>20</sup>

Dieser elektrische Fluss hat entsprechend der LENZ'schen Regel genau die entgegengesetzte Richtung des induzierenden Stroms (Abb. 1). Erreicht der induzierte Stromfluss eine gewisse Stärke findet Erwärmung des Werkstückes statt. Die Erwärmung hängt unter anderem von der

<sup>18</sup> J. Tang, Q. Xia, X. Zeng, H. Zhang, D. Zhao, *Biomed. Mater.* **2006**, *1*, 198-201.

<sup>19</sup> D. Müller-Schulte, *Ger. Offen.* **1999**, Patent Nr. DE 19800294.

<sup>20</sup> S. Zinn, S. L. Semiatin, *Elements of Induction Heating*, ASM, International, **1988**.

Windungszahl des Induktors, der Stärke, Homogenität und Frequenz des Magnetfeldes, dem Material und der Dimensionen des Werkstückes und dem Abstand zwischen Werkstück und Induktor ab. Die magnetische Induktion kann bei allen leitfähigen Materialien (Ferrite, Metalle, Legierungen etc.) verwendet werden.<sup>21</sup>

Die Erwärmung des Werkstückes geht auf zwei Effekte zurück; die Widerstands- und die Hysteresewärme. Die Widerstandswärme wird dadurch erzeugt, dass dem im Werkstück induzierten Strom ein gewisser Widerstand entgegengebracht wird. Dieser Widerstand resultiert in einem Verlust an Stromstärke welcher in Form von Wärmeenergie abgegeben wird. Dieser Wärmeverlust  $P$  stellt sich als Produkt der verwendeten Stromstärke  $I$  zum Quadrat und einer Stoffkonstante  $R$  dar (Gleichung 1).

$$P = I^2 \cdot R \quad (1)$$

Außerdem weist der Wärmeverlust auch eine Proportionalität zur angelegten Frequenz  $f$  auf (Gleichung 2).

$$P \sim \sqrt{f} \quad (2)$$

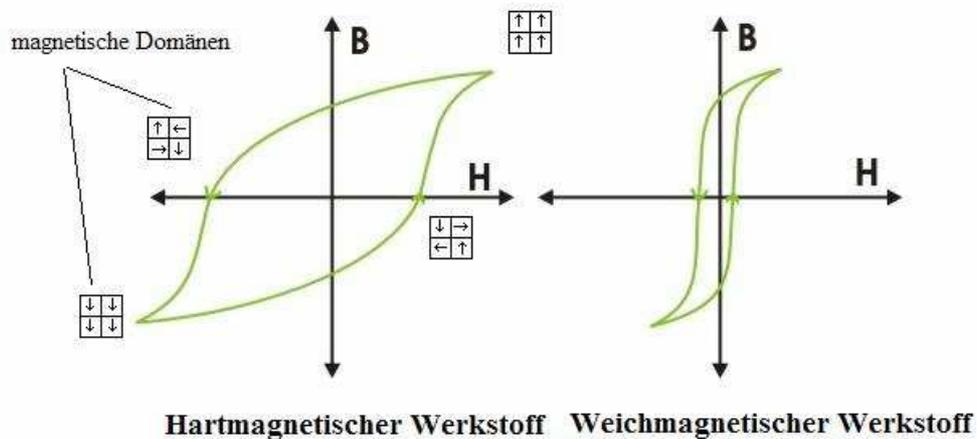
Die Hysteresewärme tritt hingegen nur bei ferromagnetischen Materialien auf, da sie direkt mit magnetischen Effekten zusammenhängt. In ferromagnetischen Materialien liegen die einzelnen magnetischen Dipole unterschiedlich ausgerichtet in den so genannten WEISS'schen Bezirken vor. Beim Anlegen eines oszillierenden Magnetfeldes beginnen die Dipole in der Frequenz des angelegten Feldes zu oszillieren und sich neu auszurichten. Diese Ausrichtung führt zu Reibungseffekten die wiederum zu einer Wärmeentwicklung führen. Ein wichtiger Parameter ist dabei die Permeabilität des Materials, welche eine Art relativen Widerstand gegen das Oszillieren darstellt. Je größer also die Permeabilität des Materials ist, desto größer ist die Wärmeentwicklung.

Ferromagnetische Materialien besitzen eine remanente Magnetisierung  $H$ . Dieses Phänomen wird Hystereseverhalten genannt. Dies hat zur Folge, dass zum Umkehren der Dipolausrichtung erst eine bestimmte magnetische Feldstärke  $B$  überschritten werden muss. Es wird dabei zwischen hart- und weichmagnetischen Werkstoffen unterschieden (Abb. 2). Bei hartmagnetischen Werkstoffe muss die magnetische Feldstärke wesentlich größer zur

---

<sup>21</sup> V. Rudnev, *Steel Heat Treatment Handbook*, Marcel Dekker, Inc. 1997.

Umkehr sein, als bei weichmagnetischen. Dieses Hystereseverhalten verschwindet bei einer stoffspezifischen Temperatur, der CURIE-Temperatur  $T_c$ .



**Abb. 2:** Unterschiedliche Hystereseverhalten von ferromagnetischen Stoffen.

Daher sollte für eine effektive Nutzung der Hysteresewärme immer unterhalb der Curie-Temperatur gearbeitet werden. Neben der Abhängigkeit von der Permeabilität des Materials hängt die entwickelte Hysteresewärme auch von der angelegten Frequenz des Magnetfelds ab (Gleichung 3).

$$P \sim f \quad (3)$$

Außer den genannten Zusammenhängen zwischen Erwärmung und angelegter Frequenz des Magnetfeldes, bestimmt die Frequenz die effektive Erwärmung auch noch auf andere Weise. Bei einem Stromfluss durch einen Leiter werden im Inneren des Leiters Wirbelströme erzeugt. Diese Wirbelströme stellen einen gegenüber der Oberfläche des Leiters leicht erhöhten Widerstand dar. Dadurch fließt der Strom bevorzugt auf der Oberfläche. Dieser Oberflächeneffekt verstärkt sich mit zunehmender Frequenz, so dass ab einer gewissen Frequenz lediglich die Oberfläche des Leiters erwärmt wird. Aus diesem Grund werden Stromeindringtiefen für verschiedene Materialien definiert, die angeben bis zu welcher Tiefe bei einer festen Frequenz 86 % des induzierten Stroms bereits in Wärme umgewandelt worden ist.<sup>22</sup> Dies bedeutet, dass die Dimensionen des Werkstücks in jedem Fall auf die verwendete Frequenz abgestimmt werden müssen bzw. dass eine geeignete Frequenz gewählt werden muss. Im Allgemeinen gilt, dass der Durchmesser des Werkstücks nicht kleiner als

<sup>22</sup> M. Rudolph, H. Schaefer, *Elektrothermische Verfahren*, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, 1989.

die vierfache Stromeindringtiefe sein sollte, da ansonsten eine Temperaturveränderung durch Frequenzveränderung nicht mehr möglich ist. In diesem Zusammenhang werden häufig kritische Frequenzen definiert, die bei einem gegebenen Verhältnis von Stromeindringtiefe zu Durchmesser nicht überschritten werden sollten.

Diese Angaben bedeuten in der Praxis, dass für kleine Werkstücke hohe Frequenzen und für größere Werkstücke niedrigere Frequenzen verwendet werden sollten. Es werden dabei häufig die Bereiche der mittelfrequenten (2 - 30 kHz) und der hochfrequenten Felder (100 kHz - 2.5 MHz) unterschieden.

Neben den beschriebenen Faktoren wie Frequenz, Dimension und Art des Werkstückes ist auch der Aufbau des Induktors entscheidend. Allgemein sollte der Abstand zwischen Induktor und Werkstück möglichst gering gehalten werden, um eine effiziente Induktion zu gewährleisten (Kopplung). Im Fall des handelsüblichen Induktionsherds (Abb. 3) ist dies relativ einfach. Die Basis bildet eine Induktionsspule die sich unter der Herdplatte befindet. Der Topf wird direkt auf der Platte platziert und ist damit in nahezu direktem Kontakt. Schwieriger ist es den Induktoraufbau zu gestalten, wenn unterschiedlich geformte Werkstücke erwärmt werden oder die zu erwärmenden Teile bewegt werden sollen. Dies kann zum Beispiel durch Ringinduktoren gewährleistet werden durch die das zu erwärmende Werkstück bewegt wird (Abb. 3).



**Abb. 3:** Induktionsherd (links),<sup>23</sup> Ringinduktor (IFF GmbH, rechts).<sup>24</sup>

Neben der räumlichen Nähe des Induktors zum Werkstück ist die effektive Induktion auch von der Anzahl der Windungen  $n$  des Induktors abhängig. Mehr Windungen bedeuten dabei ein stärkeres Magnetfeld  $B$  und somit eine bessere Induktion. Des Weiteren fällt noch als

<sup>23</sup> <http://www.kuechenweltdirekt.de/uploads/pics/induktionsherd3.jpg> (Stand: 7.10.10).

<sup>24</sup> <http://www.iff-gmbh.de/upload/images/induktoren/magnetkleb-induktor.jpg> (Stand: 7.10.10).

Proportionalitätskonstante die Permeabilität des Vakuums  $\mu_0$  und die Stromstärke  $I$  ins Gewicht (Gleichung 4).

$$B = \mu_0 n I \quad (4)$$

Durch die oben genannten Faktoren ist das Abstimmen von Induktor und Werkstück ein wichtiger Themenbereich bei der induktiven Erwärmung.

### 2.1.1.2 Magnetische Nanopartikel

Die Untersuchung von Nanopartikeln als Materialien mit neuartigen Eigenschaften begann systematisch in den 1980er Jahren.<sup>25</sup> Durch ihren geringen Durchmesser von etwa  $10^{-9}$  m besitzen sie chemische und physikalische Eigenschaften, die sich weit von denjenigen der makroskopischen Materialien unterscheiden. Dadurch finden sie heute breite Anwendung in Bereichen wie der chemischen Industrie,<sup>26</sup> Kosmetik<sup>27</sup> oder Medizin.<sup>28</sup> Es gibt jedoch auch zunehmend kontroverse Diskussionen über die Sicherheit bzw. gesundheitlichen Risiken für Mensch und Umwelt.<sup>29</sup> Von besonderem Interesse ist die Verwendung von magnetischen Nanopartikeln.<sup>30</sup> Nanopartikel besitzen meist das Bestreben größere Agglomerate zu bilden und dadurch ihre einzigartigen Eigenschaften zu verlieren. Deshalb werden die Partikel oft durch die Zugabe von Additiven stabilisiert. Eine andere weit verbreitete Möglichkeit ist das Einkapseln des magnetischen Kerns mit einem anorganischen Material wie Kieselgel, Graphit oder polymeren Verbindungen. Neben diesem stabilisierenden Effekt bietet eine Einkapselung auch die Möglichkeit die Oberfläche der Hülle zu funktionalisieren und dadurch das Spektrum der Anwendbarkeit noch weiter zu vergrößern. Magnetische Nanopartikel vereinen die Eigenschaften von Nanomaterialien wie einer hohen reaktiven Oberfläche und einer guten Verteilbarkeit in Lösungsmitteln mit denen von magnetischen Materialien wie der Attraktion zu einem magnetischen Feld und der Erwärmbarkeit durch

<sup>25</sup> C. Larpent, H. Patin, *J. Mol. Catal.* **1988**, *44*, 191-195.

<sup>26</sup> A. Wood, A. Scott, *Chemical Week* **2002**, *164*, 17-21.

<sup>27</sup> J. Pardeike, A. Hommos, R. H. Müller, *Int. J. Pharmaceutics* **2009**, *366*, 170-184.

<sup>28</sup> X. Huang, P. K. Jain, I. H. El-Sayed, M. A. El-Sayed, *Nanomedicine* **2007**, *2*, 681-693.

<sup>29</sup> S. Tedesco, D. Sheehan, *Curr. Chem. Biol.* **2010**, *4*, 151-160.

<sup>30</sup> a) S. Sankaranarayananpillai, V. Schünemann, W. R. Thiel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3428-3459; b) A.-H. Lu, E. L. Salabas, F. Schüth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1222-1244.

Induktion. Dadurch werden sie zur Tumorbekämpfung,<sup>31</sup> Diagnostik,<sup>32</sup> zum Abtrennen von DNA-Material<sup>33</sup> und in der chemischen Katalyse<sup>34</sup> eingesetzt.

Nanopartikel werden meist über Präzipitation aus Lösung, Gasphasenabscheidung, Laserablation oder elektrolytische Fällung gewonnen.<sup>35</sup> Die magnetischen Nanopartikel bestehen häufig aus Metallen (Fe, Co, Ni), Legierungen (FePt, FePt<sub>3</sub>), Metalloxiden (FeO,  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) oder Ferriten (CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>). Dabei sind reine Metallpartikel weniger weit verbreitet, da sie leicht zur Oxidation neigen. Das Aufbauen einer schützenden Kieselgelhülle wird oft über einen Sol-Gel-Prozess durchgeführt bei dem die Partikel in Lösung mit Siloxanverbindungen belegt werden, welche anschließend kondensieren. Dabei kann die Dicke der Hülle in einem weiten Bereich variiert werden.<sup>36</sup>

Interessanter Weise besitzen magnetische Nanopartikel die Eigenschaft des Superparamagnetismus. Dies bedeutet, dass sie an sich keine remanente Magnetisierung aufweisen. Die magnetischen Dipole können zwar in einem magnetischen Feld ausgerichtet werden; wird das Feld jedoch entfernt, reicht bereits die thermische Energie der Umgebung, um eine vollständige Demagnetisierung zu bewirken.<sup>37</sup>

## 2.2 Umpolungsreaktionen

### 2.2.1 Übergangsmetall-katalysierte Allylierungen

Die Übergangsmetall-katalysierte allylische Alkylierung stellt eine weit verbreitete und wichtige Kreuzkupplungsreaktion in der organischen Synthese dar.<sup>38</sup> Die Reaktion kann mit verschiedenen Metallen wie Platin, Molybdän oder Ruthenium als Katalysatoren durchgeführt werden.<sup>39</sup> Als Basiselement dient eine allylische Verbindung **1** oder **2** die eine Fluchtgruppe (FG) aufweist. Durch Entfernen der Fluchtgruppe wird eine kationische Allylverbindung **3** gebildet, die von dem jeweiligen Metall stabilisierend koordiniert wird. Anschließend kann ein Nukleophil den Komplex angreifen und so prinzipiell lineare (**4**) oder verzweigte Produkte (**5**) bilden (Schema 2).

<sup>31</sup> J. Halavaara, P. Tervahartiala, H. Isoniemi, K. Höckerstedt, *Acad. Radiol.*, **2002**, *43*, 180-185.

<sup>32</sup> J. Lee, Y. Huh, Y. Jun, J. Seo, J. Jang, H. Song, J. Cheon, *Nat. Med.*, **2007**, *13*, 95.

<sup>33</sup> H. Shen, X. Yang, M. Gao, N. Jia, F. Wang, N. Zhao, *Chem. Mater.*, **2007**, *19*, 3090-3092.

<sup>34</sup> A. Schätz, O. Reiser, W. J. Stark, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8950-8967.

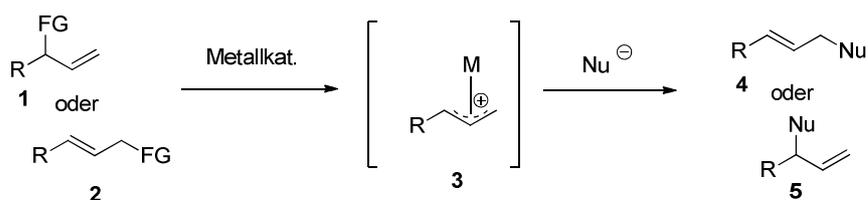
<sup>35</sup> a) U. Jeong, X. Teng, Y. Wang, H. Yang, Y. Xia, *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 33-60; b) Y. Lee, L. Lee, C. J. Bae, J.-G. Park, H. J. Noh, J.-H. Park, T. Hyeon, *Adv. Funct. Mat.* **2005**, *15*, 503-506.

<sup>36</sup> a) Z. Dai, F. Meiser, H. Möhwald, *J. Colloid Interface Sci.* **2005**, *288*, 298-302; b) P. Tartaj, C. J. Serna, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15754-15755.

<sup>37</sup> a) C. M. Sörensen, *Nanomaterials in Chemistry* (Ed.: K. J. Klabunde), Wiley, New York, **2001**; b) N. A. Frey, S. Peng, K. Cheng, S. Sun, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2532-2542.

<sup>38</sup> a) B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5813-5837; b) J. A. Marshall, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3163-3185.

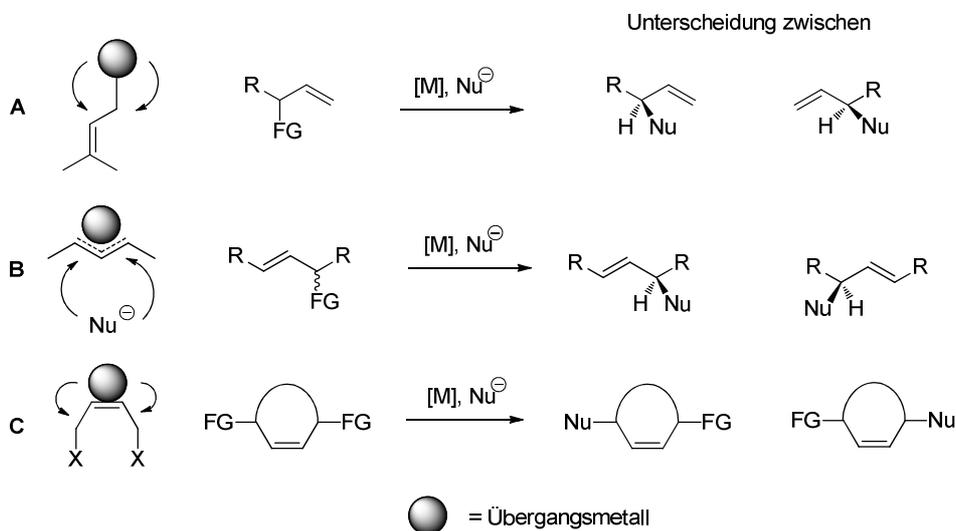
<sup>39</sup> B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422.



**Schema 2:** Allgemeiner Mechanismus der Metall-katalysierten Allylierung.

Pionierarbeit auf diesem Feld wurde mit der Entwicklung der TSUJI-TROST-Reaktion von TROST und seiner Gruppe geleistet.<sup>40</sup> Eine Unterscheidung dieser Regioisomere ist in vielen Fällen über die Wahl des entsprechenden Metallkatalysators möglich. Bei der Benutzung von Palladiumkatalysatoren werden meist die linearen Produkte (**4**) erhalten,<sup>41</sup> wohingegen mit Molybdän<sup>42</sup> oder Iridium<sup>43</sup> die verzweigten Verbindungen gebildet werden. Diese regiochemischen Bevorzungen können durch die Verwendung entsprechender Liganden verändert und umgekehrt werden.

Die Enantioselektivität der Allylierungsreaktion kann dabei über verschiedene Wege gesteuert werden, wobei prinzipiell drei Möglichkeiten unterschieden werden (Schema 3). Die Diskriminierung kann nach der Bildung des  $\pi$ -Allylkomplexes stattfinden, was zumeist über chirale Liganden an dem Übergangsmetall gesteuert wird (**A**).<sup>44</sup>



**Schema 3:** Verschiedene Möglichkeiten (A-C) der Enantiodiskriminierung bei Allylierungsreaktionen.

<sup>40</sup> a) J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 4387; b) S. A. Godleski, in *Comprehensive Organic Synthesis*; Ed.: B. M. Trost, I. Fleming, Vol. 4, Pergamon, Oxford, **1991**.

<sup>41</sup> a) B. M. Trost, I. Hachiya, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1104-1105; b) H. Miyabe, Y. Takemoto, *Synlett* **2005**, 11, 1641-1655.

<sup>42</sup> B. M. Trost, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5543-5545.

<sup>43</sup> J. Itoh, S. B. Han, M. J. Krische, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 121, 6432-6434.

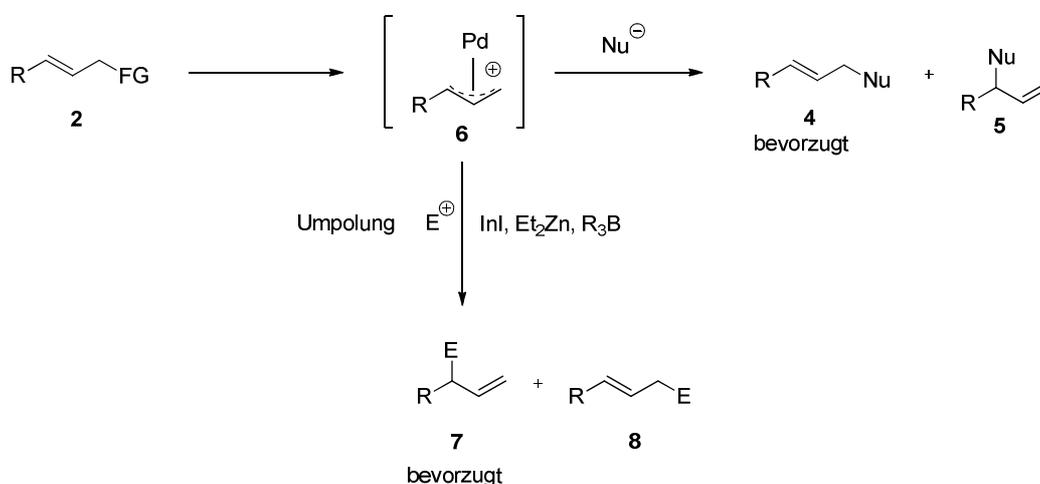
<sup>44</sup> S. E. Denmark, J. Fu, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2763-2793.

Andererseits kann eine Differenzierung über beide enantiotopen Enden der allylischen Doppelbindung erfolgen, wobei der Angriff an eines der Enden bevorzugt ist (**B**). Zuletzt kann ebenso die Unterscheidung über enantiotope Fluchtgruppen erfolgen (**C**) und damit zur Deracemisierung verwendet werden.

Somit können die Liganden nicht nur die Regiochemie steuern, sondern auch die Enantioselektivität beeinflussen. Auch elektronische und sterische Eigenschaften der Substrate müssen beachtet werden.<sup>45,39</sup>

## 2.2.2 Palladium-katalysierte Umpolungsreaktionen

Die allylische Alkylierung von Nucleophilen bietet wie oben beschrieben eine Vielzahl von Möglichkeiten regio- und stereoselektiv neue Chiralitätszentren in ein Molekül einzubringen. Jedoch ist die Methodik prinzipiell auf die Verwendung einer elektrophilen Allylkomponente und eines Nucleophils beschränkt. Durch die Umpolung der Allylkomponente könnten ebenso Elektrophile wie Aldehyde oder Ketone verwendet werden. Dieses Konzept wurde bereits für Metalle wie Zink,<sup>46</sup> Indium<sup>41a</sup> und Bor<sup>47</sup> untersucht (Schema 4). Interessanterweise werden dabei bevorzugt die verzweigten Allylierungsprodukte erhalten.



**Schema 4:** Palladium-katalysierte Allylierung mit Elektrophilen und Nucleophilen.

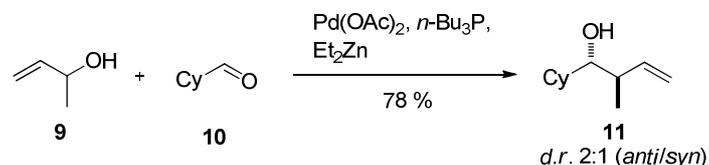
Diese Umpolungen basieren darauf, dass zunächst wie in der klassischen Allylierung der kationische Allylkomplex **6** gebildet wird. Der Palladiumkomplex wird anschließend durch die Zugabe des zweiten Metalls umgepolt und kann dadurch das entsprechende Elektrophil

<sup>45</sup> G. J. Dawson, J. M. J. Williams, S. J. Coote, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 461-462.

<sup>46</sup> Y. Tamaru, *J. Organometallic Chem.* **1999**, 576, 215-231.

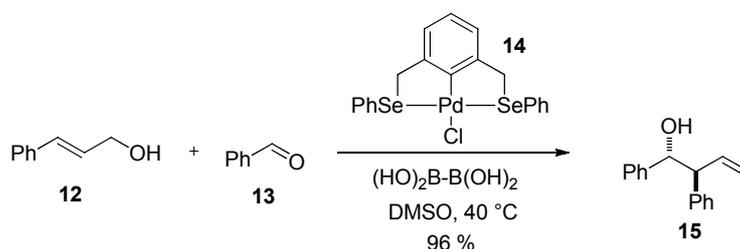
<sup>47</sup> I. Kimura, T. Kiyama, T. Tomizawa, S. Horino, Y. Tanaka, Y. Tamaru, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6795-6798.

angreifen (Schema 5).<sup>48</sup> Ob dabei der Palladium-Komplex selbst umgepolt wird, oder ob eine Ummetallierung stattfindet, ist noch nicht abschließend geklärt.<sup>49</sup>



**Schema 5:** Palladium-katalysierte Zink-vermittelte elektrophile Allylierung nach TAMARU.

Eine Kontrolle über das stereochemische Ergebnis kann bei diesen Reaktionen über einen chiralen Palladium-Katalysator, ein chirales Zinkreagenz oder über Substratkontrolle erreicht werden. Beispiele für chirale Liganden wurden dabei von ZANONI<sup>50</sup> und FERINGA<sup>49</sup> publiziert. Eine andere Möglichkeit zur Umpolung von Palladium-Allylkomplexen besteht in der Verwendung von Borreagenzien. TAMARU untersuchte diesen Ansatz unter Verwendung von Triethylboran.<sup>47</sup> Auf dieser Basis, aber unter Verwendung eines neuartigen Palladium-Katalysators **14** und unter Verwendung von Diboronsäure, wurde von SZABO ein weiteres System für Umpolungen beschrieben (Schema 6).<sup>51</sup>



**Schema 6:** Palladium-katalysierte Umpolungsreaktion mit Diboronsäure nach SZABO.

Dabei wird selektiv das 3,4-*anti*-Produkt **15** in einer Eintopf-Reaktion gebildet. Der eigentliche Allylpalladium-Komplex wird hierbei nicht umgepolt, sondern das Palladium katalysiert die Bildung eines Allylboronats. Dieses Boronat ist die umgepolte Spezies und

<sup>48</sup> a) M. Kimura, M. Shimizu, S. Tanaka, Y. Tamaru, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3709-3718; b) H. C. Brown, K. S. Bhat, R. S. Randad, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3702-3704.

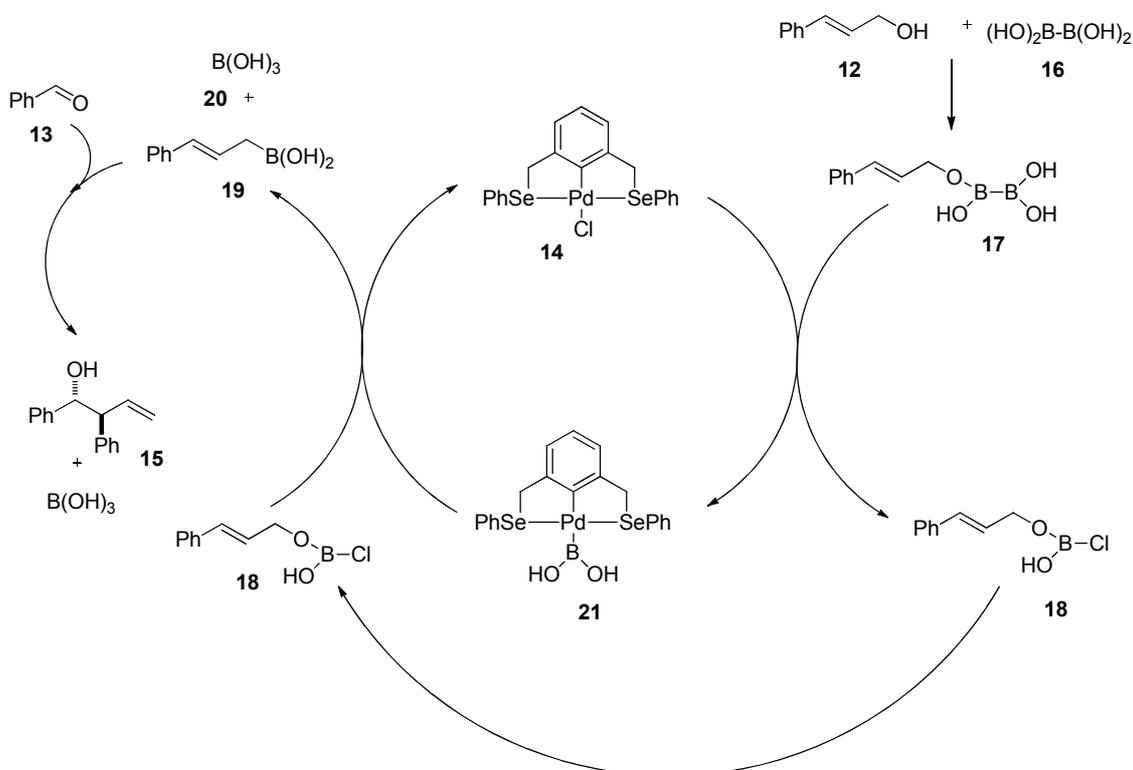
<sup>49</sup> G. P. Howell, A. J. Minaard, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1278-1283.

<sup>50</sup> G. Zanoni, S. Gladiali, A. Marchetti, P. Piccinini, I. Tredici, G. Vidari, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 846-849.

<sup>51</sup> a) K. J. Szabo, *Synlett* **2006**, 811-824; b) S. Sebelius, V. J. Olsson, O. A. Wallner, K. J. Szabo, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8150-8151; c) N. Selander, A. Kipke, S. Sebelius, K. J. Szabo, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13723-13731.

geht die nach ROUSH und HOFFMANN<sup>52</sup> bekannte Chemie mit Aldehyden und anderen Nucleophilen ein.

Der entsprechende mechanistische Vorschlag von SZABO geht davon aus, dass der Allylalkohol **12** eine Hydroxylgruppe des Diboronats **16** ersetzt und anschließend eine Boronatgruppe auf den Palladium-Komplex **14** überträgt (Schema 7). Das Boronat **18** wird folgend durch den Palladiumboronat-Komplex **21** abgefangen und ergibt somit Allylboronat **19** und Boronsäure **20** als Nebenprodukt. Dieses (*E*)-konfigurierte Boronat geht dann die bekannte Chemie mit Aldehyden ein und ergibt die typischen *anti*-konfigurierten Produkte (**15**).



**Schema 7:** Plausibler Mechanismus für die Umpolungsreaktion nach SZABO.

Die Kontrolle der Stereochemie der Produkte ist dabei mechanistisch nicht über chirale Liganden am Palladium-Katalysator möglich, da dieser lediglich in der ersten Stufe, also der Allylboronat-Bildung, aktiv ist.<sup>53</sup> Die beiden Möglichkeiten Stereokontrolle auszuüben bestehen zum einen in Substratkontrolle über die eingesetzten Elektrophile oder Allylverbindungen oder aber über Reagenzienkontrolle, also chirale Boronate. Die erste

<sup>52</sup> a) R. W. Hoffmann, U. Weidmann, *Chem. Ber.* **1985**, 3966-3979; b) W. R. Roush, M. A. Adam, A. E. Walts, D. J. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3422-3434.

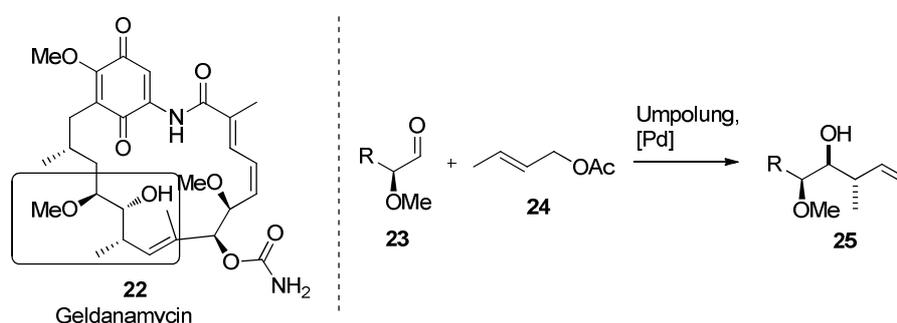
<sup>53</sup> Ein Beispiel bei dem dies möglich ist und auch zu den Allylierungen zählt, aber wobei mit Iridium gearbeitet wird, wurde von KRISCHE publiziert: Y. J. Zhang, J. H. Yang, S. H. Kim, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4562-4563.

Möglichkeit wurde bereits von HOFFMANN und ROUSH für  $\alpha$ -chirale Aldehyde untersucht, wobei für die entsprechenden (*E*)-konfigurierten Boronate nur mäßige Selektivitäten (4,5-*syn* zu 4,5-*anti* = 1:1 bis ~ 4:1) gefunden werden konnten. Die Anwendung von chiralen Boronaten wurde hingegen von SZABO zu einem gewissen Umfang untersucht, aber ebenfalls mit nicht praktikablen Ergebnissen.<sup>54</sup>

Der große Vorteil der Palladium-katalysierten Bor-vermittelten Umpolungsreaktion ist, dass die labilen Allylboronate der Art **19** nicht isoliert werden müssen bzw. *in situ* gebildet werden und somit direkt weiterreagieren. Außerdem bietet diese Methode durch die ausschließliche Bildung der linearen (*E*)-konfigurierten Allylboronate eine exzellente Regio- und Diastereokontrolle.

### 2.2.3 Geldanamycinderivate über Mutasynthese

Die oben beschriebene Palladium-katalysierte Umpolungsreaktion liefert verzweigte Allylierungsprodukte, die ein in vielen Naturstoffen häufig vorkommendes Fragmentmotiv besitzen. Zum Beispiel kann dieses in Geldanamycin (**22**) gefunden werden (Abb. 4).



**Abb. 4:** Anwendung der Umpolungsmethodik in der Synthese von Geldanamycin-Derivaten.

Geldanamycin ist ein zu den Ansamycinen gehörender Naturstoff der erstmals aus dem Gram positiven Bodenbakterium *Streptomyces hygroscopicus* var. *Geldanus* var. *Nova* isoliert wurde.<sup>55</sup> Es wirkt als ein Inhibitor des Hitzeschutzproteins Hsp90 und zeigt damit Wirksamkeit gegen verschiedenste Krebszelllinien.<sup>56</sup> In der Gruppe von KIRSCHNING werden Progeldanamycin-Derivate durch Mutasynthese über Mikroorganismen synthetisiert.<sup>57</sup> Dafür werden teilweise Gen-geblockte Bakterienstämme verwendet, die nicht mehr die für eine vollständige Biosynthese notwendigen Anfangsenzyme besitzen. Dadurch können dem

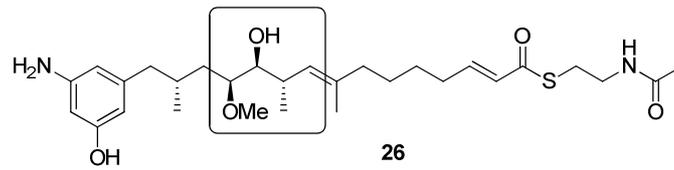
<sup>54</sup> S. Sebelius, K. J. Szabo, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2539-2547.

<sup>55</sup> C. DeBoer, P. A. Meulman, R. J. Wnuk, D. H. Peterson, *J. Antibiot.* **1970**, 23, 442-447.

<sup>56</sup> J. G. Supko, R. L. Hickmann, M. R. Grever, L. Malspeis, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1995**, 36, 305-315.

<sup>57</sup> S. Eichner, H. G. Floss, F. Sasse, A. Kirschning, *ChemBioChem.* **2009**, 10, 1801-1805.

Organismus verschiedene Startbausteine zugefüttert werden, die Variationen im Vergleich zu dem natürlichen Geldanamycin aufweisen.<sup>58</sup> Diese Startbausteine können sowohl am Anfang der Biosynthese stehende, verschieden substituierte Aromaten sein als auch fortgeschrittene Synthesefragmente wie das vereinfachte *seco*-Progeldanamycinderivat **26** (Abb. 5).



**Abb. 5:** Vereinfachtes *seco*-Progeldanamycinderivat **26**.

<sup>58</sup> Für weitere Informationen zu diesem Konzept: a) A. Kirschning, F. Taft, T. Knobloch, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3245-3259; b) S. Weist, R. D. Süßmuth, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2005**, *68*, 141-150.

### 3 Zielsetzung

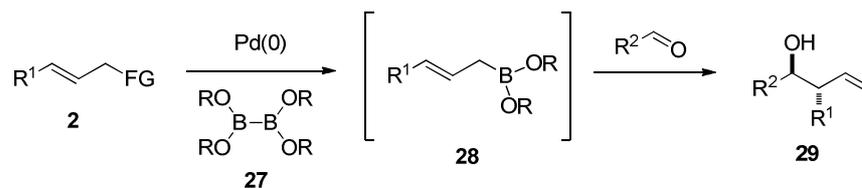
Die vorliegende Arbeit umfasst zwei methodische Themenbereiche aus dem Gebiet der organischen Synthese. Der Hauptteil beschäftigt sich mit der Weiterentwicklung und der Verwendung eines induktiv beheizten Durchflusssystems. Dabei stellen neben technischen Überlegungen auch organisch synthetische Aspekte eine wichtige Fragestellung dar. Der kleinere zweite Teil hat die Entwicklung und Anwendung einer Palladium-katalysierten Umpolungsreaktion zum Thema, wobei der Fokus auf einer diastereoselektiven Synthese liegt.

#### 3.1 Entwicklung eines Induktionskonzepts für Durchflussreaktoren

In der Diplomarbeit des Autors wurde eine Kombination aus Induktoren, Generatoren und Reaktoren zusammen mit dem induktiven Heizmaterial MagSilica<sup>TM</sup> entwickelt und erste organische Synthesen durchgeführt. Basierend auf diesen Ergebnissen ergeben sich zwei Aufgabenstellungen. Zum einen soll das Durchflusssystem weiterentwickelt werden. Dabei ist es von besonderem Interesse, verbesserte Reaktoren zu entwickeln, die wesentlich höheren Drücken standhalten können und dabei hitzestabil bleiben, womit Hochtemperatursynthesen ermöglicht würden. Ferner ist eine detaillierte Untersuchung der MagSilica<sup>TM</sup>-Partikel durchzuführen bzw. damit einhergehend Alternativen zu finden. Dies ist nötig, da die Qualität der MagSilica<sup>TM</sup>-Partikel stark schwankt und in manchen Fällen MagSilica<sup>TM</sup>-Partikel als Heizmaterial nicht geeignet sind (Druckaufbau, Interaktion mit Reagenzien usw.). Als zweite Aufgabenstellung stellt sich die Anwendung des verbesserten Durchflusssystems für diverse Reaktionen dar. Dabei sollen die Reaktionen so geführt werden, dass sie in einem einzigen Lauf durch den Reaktor vollständigen Umsatz zeigen. Dies konnte in der Diplomarbeit noch nicht realisiert werden. Außerdem sollen verschiedene Festphasen-Reagenzien angewendet, *scavenger*-Reagenzien für eine effektive Aufarbeitung eingesetzt werden und somit diverse *enabling*-Technologien miteinander kombiniert und der breite Einsatz von induktivem Heizen gezeigt werden.

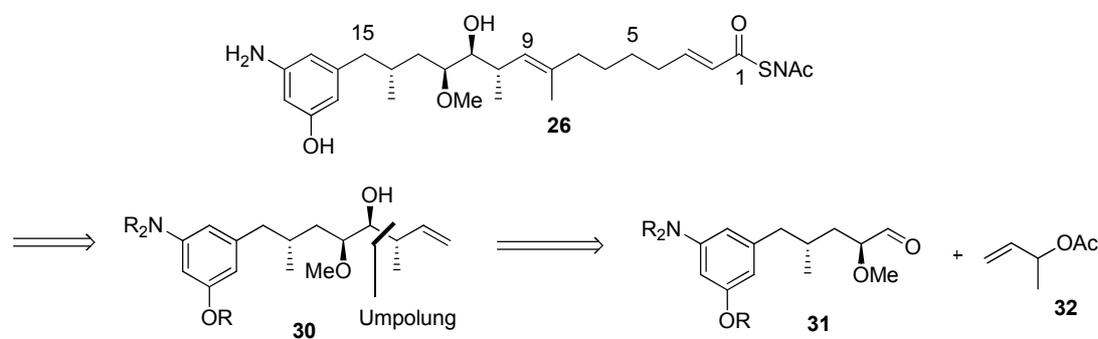
#### 3.2 Palladium-katalysierte Umpolungsreaktionen

In diesem Teil der Arbeit soll eine Umpolung von Allylverbindungen **2** entwickelt werden, bei der über Palladium-Katalyse eine Boronatspezies **28** *in situ* generiert wird. Diese Boronatspezies soll dann analog den zuvor erwähnten Arbeiten<sup>51,46,52</sup> mit zugesetzten Aldehyden reagieren und somit zwei neue Stereozentren aufbauen (**29**, Schema 8).



**Schema 8:** Palladium-katalysierte Umpolungsreaktion.

Die Stereokontrolle soll dabei über das Substrat erfolgen, also über die Aldehyde oder aber auch über Reagenzienkontrolle der Boronate. Nach Entwicklung einer effektiven Methodik soll diese in der Synthese eines *seco*-Progeldanamycinderivats **26** benutzt werden, um die Anwendbarkeit für komplexe Substrate zu untersuchen.



**Schema 9:** Retrosynthese des vereinfachten *seco*-Progeldanamycinderivats **26**.

## 4 Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse

### 4.1. Entwicklung eines Induktionsheizkonzepts für Durchflussreaktoren

#### 4.1.1 Vorarbeiten

Die Grundlagen für das in dieser Arbeit beschriebene induktiv beheizte Durchflusssystem wurden in der Diplomarbeit des Autors entwickelt.<sup>59</sup> Dabei lag der Fokus auf der Entwicklung von leistungsstarken Induktoren in Kombination mit den geeigneten Generatoren in Zusammenarbeit mit der Firma IFF aus München. Des Weiteren wurden die Heizeigenschaften von MagSilica<sup>TM</sup> sowie die Möglichkeit der Immobilisierung von Palladium-Katalysatoren auf dessen Oberfläche untersucht. Ein drittes Forschungsfeld war die Entwicklung von Glasreaktoren, um die gewünschten Synthesen zu ermöglichen. Die bis dahin verwendeten PASSflow<sup>TM</sup>-Reaktoren bestanden aus Metall. Dies hat eine Verwendung für induktives Heizen ausgeschlossen, da sie sich im Induktionsfeld selbst erwärmen würden. Im Verlauf der Diplomarbeit konnte ein maßgeschneiderter Induktor mit passendem Generator entwickelt und zur Verfügung gestellt werden. Auch MagSilica<sup>TM</sup> konnte nach einigen Modifizierungen sowohl als Heizmedium für thermische Reaktionen in einem Durchflusssystem verwendet werden, als auch mit Palladium-Nanopartikeln belegt werden. Das so erhaltene Material zeigte gute Aktivität in SUZUKI-MIYAURA- und MIZOROKI-HECK-Kreuzkupplungen. Dennoch wurden zu diesem Zeitpunkt die Reaktionen im Allgemeinen noch in einem zyklischen System durchgeführt, d. h. dass die Reaktionslösung in einem Kreis gefahren wurde und somit mehrmals den Reaktor passierte, da der synthetische Fokus auf der heterogenen Palladium-Katalyse lag. Zu dieser Zeit wurden Glasreaktoren entwickelt und in den beschriebenen Reaktionen erfolgreich eingesetzt.

#### 4.1.2 Systementwicklung

Heutige Standardanforderungen an Mikroreaktor- bzw. Durchflusssysteme sind die effektive und schnelle Produktion von Verbindungen in einem kontinuierlich geführten Prozess. Daher bestand das wichtigste Ziel darin, das bis dahin verwendete Durchflusssystem soweit zu optimieren, dass Synthesen kontinuierlich durchführbar sind. Dafür mussten verschiedene Komponenten des bisherigen Durchflusssystems weiterentwickelt werden. Zunächst mussten neue Reaktoren entwickelt werden, die einem größeren Druck standhalten, um Synthesen bei Temperaturen über dem Siedepunkt des Lösungsmittels durchführen zu können. Es mussten

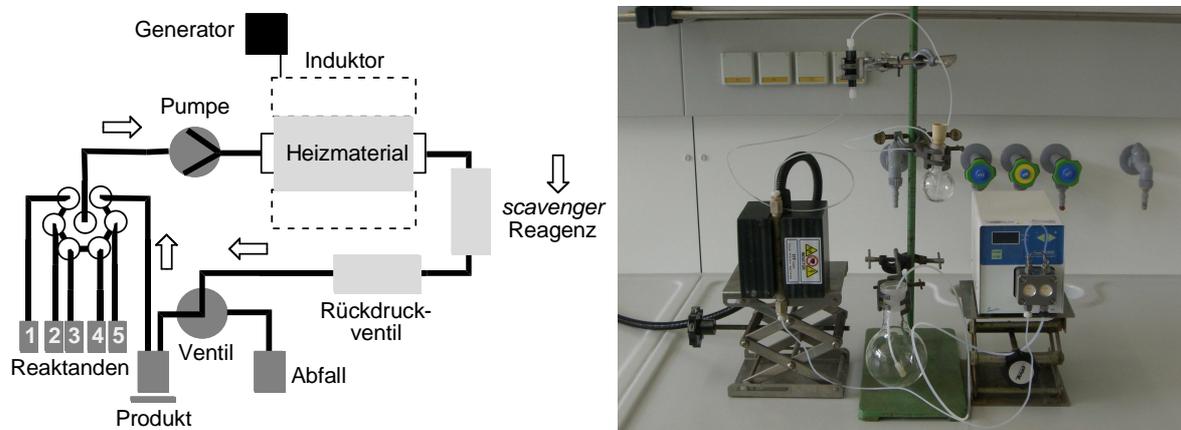
---

<sup>59</sup> S. Ceylan, *Diplomarbeit*, 2007, Hannover.

auch Möglichkeiten gefunden werden, um den entsprechenden Druck auf das Durchflusssystem zu bringen. Des Weiteren sollten größere Reaktoren entwickelt werden, um ein möglichst effektives *scale-up* zu ermöglichen. Dafür mussten nicht nur die entsprechenden Reaktoren, sondern auch die geeigneten Induktoren entwickelt werden, da diese von den Maßen immer exakt zu den Reaktoren passen müssen (siehe 2.1.1.1). Und zuletzt galt es, das Heizmaterial weiter zu untersuchen. Die Charakteristiken des bis dahin verwendeten MagSilica<sup>TM</sup> sollten spezifiziert werden und auch andere Materialien als Alternativen untersucht werden.

### 4.1.3 Allgemeiner Aufbau

Ein schematischer Aufbau sowie ein möglicher realer Aufbau für das induktiv beheizte Durchflusssystem sind in Abb. 6 zu sehen. Das System beginnt bei den Reaktionslösungen die durch eine HPLC-Pumpe in den Reaktor gepumpt werden. Die Stöchiometrie der Reaktanden kann dabei entweder über die Konzentration der Reaktandenlösungen oder aber bei Verwendung von mehreren Pumpen über verschiedene Flussraten der Pumpen gesteuert werden. Der Reaktor ist mit dem induktiv beheizbaren Medium gefüllt. Das Medium liegt als Festbett vor und wirkt in der Reaktion sowohl als Heizung als auch als Mischer. Des Weiteren können Festphasenreagenzien oder Katalysatoren in das Festbett mit eingebracht werden. Der Reaktor ist in den Induktor eingebettet, der das für die Induktion nötige magnetische Feld erzeugt. Dieser Induktor kann je nach Leistung und gewünschter Temperatur der Reaktion luft- oder wassergekühlt werden. Der Induktor ist wiederum an einen Generator angeschlossen, der das elektrische Feld für den Induktor erzeugt. An diesem Generator können auch die gewünschten Leistungsparameter eingestellt werden.



**Abb. 6:** Schematischer (links) und möglicher Aufbau (rechts, ohne *scavenger*-Reagenz) des Durchflusssystems.

Hinter dem Reaktor kann sich ein weiterer Reaktor befinden, der mit einem *scavenger*-Reagenz bestückt ist. Dieses Abfangreagenz vereinfacht die Aufarbeitung der Produkte, da es zum Beispiel Metallionen aus der Lösung entfernt, die bei einer möglichen Katalyse freigesetzt werden können oder aber Nebenprodukte oder Salze abfängt. Hinter diesem Reaktor befindet sich ein Rückdruckventil. Mit diesem Ventil können definierte Drücke in dem System eingestellt werden, um Hochtemperaturreaktionen zu ermöglichen ( $T_{\text{Rkt}} > T_{\text{Sdp}}$ ). Solche Ventile basieren auf einer Goldfeder und sind chemisch weitestgehend inert. Sie können in verschiedensten definierten Drücken erhalten und leicht ausgetauscht werden (40-1000 psi).<sup>60</sup> Danach geht die Reaktionslösung in ein Auffanggefäß über. Von dort werden Analysen oder Aufarbeitungen der (Roh)Produkte vorgenommen. Es besteht auch die Möglichkeit die Reaktionslösung noch ein zweites Mal durch das System zu spülen, sollte kein vollständiger Umsatz erreicht sein. Ein Einstellen der effektiven Reaktionszeit ist über eine Erhöhung der Verweilzeit im Reaktor zu erreichen, was wiederum über eine Erniedrigung der Flussrate an den verwendeten Pumpen möglich ist. Die einzelnen Komponenten des Durchflusssystem werden im Folgenden näher beschrieben und erläutert.

#### 4.1.4 Pumpen

Als Pumpen wurden standardmäßig HPLC-Pumpen gewählt (mehr Details im experimentellen Teil). Diese bieten den Vorteil, dass sie kontinuierlich arbeiten und auch hohe Drücke aufbauen können. Dies ist wichtig, wenn Druck auf das Durchflusssystem gebracht wird oder aber wenn größere Druckverluste im Festbett des Reaktors auftreten. Außerdem sind sie in einem breiten Flussratenbereich einsetzbar. Dieses limitiert solche Pumpen allerdings bei den niedrigen Flussraten, denn je höher die einstellbare Flussrate bei solchen Pumpen ist, desto höher ist auch die minimale Flussrate. Dies hängt mit den verwendeten Pumpköpfen zusammen. So konnte bei den verwendeten Pumpen keine Flussrate unterhalb von 0.05 mL/min eingestellt werden. Dies wird problematisch wenn sehr langsame Reaktionen durchgeführt werden sollen. Eine Alternative wäre in diesem Fall nur ein mehrmaliges Zirkulieren der Reaktionslösung durch das System. Ein zweiter Nachteil dieser Pumpen ist die hohe Anfälligkeit gegenüber Gasblasen oder kleinen Partikeln. Sollte die angesaugte Reaktionslösung größere Gasblasen enthalten, können diese den Pumpmechanismus stoppen. Das Gleiche gilt für kleine Partikel. Diese können sich in die Ventile der Pumpen setzen. Bei Gasblasen reicht zumeist ein kurzzeitiges Erhöhen der

---

<sup>60</sup> siehe [www.upchurch-scientific.com](http://www.upchurch-scientific.com).

Pumprate zur Behebung eines Pumpstopps. Bei Partikeln hingegen kann in Abhängigkeit von der Art der Partikel ein Auseinanderbauen und Säubern der Ventile nötig sein.

Dementsprechend wurden bei Reaktionen bei denen nicht sicher gestellt werden konnte, dass keine Partikel ausfallen, Spritzenpumpen eingesetzt. Diese bieten den Vorteil, dass auch kleinere Partikel pumpbar sind. Außerdem sind mit solchen Pumpen auch Flussraten von bis zu 0.001 mL/min einstellbar. Allerdings ist ein zusätzlicher technischer Aufbau nötig, um ein kontinuierliches Pumpen zu ermöglichen. Auch können zumeist nur Drücke von bis zu 2 bar mit solchen Pumpen aufgebaut werden können. Daher wurden Spritzenpumpen nur in speziellen Fällen verwendet.

#### 4.1.5 Reaktoren

In der vorangegangenen Diplomarbeit wurden wie bereits beschrieben Glasreaktoren entwickelt und erfolgreich eingesetzt (Abb. 7). Diese wurden in drei verschiedenen Größen hergestellt, um verschiedenen Ansatzgrößen gerecht werden zu können. Jedoch konnten die verwendeten Dichtungen keinen größeren Drücken standhalten.



**Abb. 7:** Glasreaktoren verschiedener Größe; von links: Glasreaktor **I** Länge: 12.0 cm, ID: 8.5 mm, AD: 11.0 mm; **II** Länge: 12.0 cm, ID: 6.5 mm, AD: 8.0 mm; **III** Länge: 12.0 cm, AD: 8.0 mm, ID 5.3 mm; rechts: Glasreaktor **I** mit Dichtungen und Verschraubungen.

Daher wurden im Folgenden neue Reaktoren entwickelt. Als Material für solche Reaktoren wurde Polyetheretherketon (PEEK) verwendet. Hierbei handelt es sich um einen Hochleistungskunststoff, der einfach zu verarbeiten ist, aber dabei mechanisch stabil und resistent gegenüber Chemikalien ist. Weiterhin kann er Temperaturen von bis zu 250 °C

standhalten ohne sich zu verformen.<sup>61</sup> Basierend auf den Maßen von Glasreaktor **I** wurden PEEK-Reaktoren in der Werkstatt des Instituts für Technische Chemie gefertigt. Diese besaßen Verschraubungen die derart gestaltet waren, dass herkömmliche HPLC-Anschlüsse direkt verbunden werden konnten (Abb. 8).



**Abb. 8:** PEEK-Reaktor **I**, Länge: 12.0 cm, ID: 8.5 mm, AD: 11.0 mm.

Zur Abdichtung wurden O-Ringe aus Kalrez<sup>TM</sup> in die Verschraubungen eingesetzt und weiterhin Teflonband verwendet. Diese Reaktoren konnten in Vorexperimenten erfolgreich bei Drücken bis zu 15 bar und Temperaturen bis zu 200 °C eingesetzt werden. Jedoch sind Alterungserscheinungen bei Temperaturen oberhalb von 200 °C zu erkennen. Daher sollte aus Sicherheitsaspekten eine Verwendung bei Temperaturen oberhalb von 200 °C vermieden werden.

Um ein effektives *scale-up* zu ermöglichen, wurde auch nach Möglichkeiten für einen wesentlich größeren Reaktor gesucht. Zunächst wurde versucht, eine selbstbefüllbare HPLC-Säule zu verwenden. Diese stellte sich jedoch als nicht stabil unter den mechanischen und thermischen Beanspruchungen heraus (Abb. 9). Daher wurde ein Reaktor aus PEEK entwickelt, der die gleichen Maße wie die zuvor verwendete HPLC-Säule aufwies. Das Design wurde dementsprechend gewählt, dass die Verschraubungen der HPLC-Säule direkt weiterverwendet werden konnten. Auch dieser Reaktor wurde bei 15 bar und 200 °C erfolgreich betrieben. Es stellte sich jedoch heraus, dass die Dichtungen bei längerer Betriebsdauer und Temperaturen oberhalb von 150 °C leichten Ausdehnungen unterliegen.

---

<sup>61</sup> A. K. van der Vegt, *From Polymers to Plastics*, 2005, VSSD.



**Abb. 9:** HPLC-Säulenreaktor (links), PEEK-Reaktor II (rechts), Länge: 31 cm, ID: 15 mm, AD: 20 mm.

Diese Veränderung hat während des Betriebs keinerlei Auswirkung auf die Leistungsfähigkeit des Reaktors. Beim Abkühlen des Reaktors ziehen sie sich jedoch wieder zusammen, wodurch es zu leichten Leckagen kommen kann. Dieses Problem kann wahrscheinlich durch ein verändertes Dichtungsmaterial behoben werden.

Mit diesen Entwicklungen standen leistungsfähige Reaktoren in verschiedenen Größen zur Verfügung mit denen organische Synthesen bei erhöhten Drücken und Temperaturen möglich wären.

#### 4.1.6 Induktoren/Generatoren

Ein wassergekühlter Generator für das Erzeugen des für die Induktion nötigen elektrischen Feldes stand bereits in der Diplomarbeit zur Verfügung (Abb. 10). An diesem konnten die Parameter Anregungsfrequenz ( $f$ ) und Pulsweitenmodulation (PWM) eingestellt werden. Die Frequenz ist von Bedeutung je nachdem welches Heizmaterial verwendet wird. Eine hohe Frequenz ist im Allgemeinen effizient für kleinere Partikel und niedrigere Frequenzen für größere Partikel. Über die PWM wird bei den Experimenten die gewünschte Temperatur eingestellt. Die PWM ist stufenlos von 100 bis 1000 promille (prom, ppm) einstellbar. Dabei kann die PWM einfach ausgedrückt als ein Ein- und Ausschalten eines Rechtecksignals bei konstanter Grundfrequenz betrachtet werden.<sup>62</sup>

<sup>62</sup> T. Beierlein, O. Hagenbruch, *Taschenbuch Mikroprozessortechnik*, Fachbuchverlag, Leipzig, 2004.

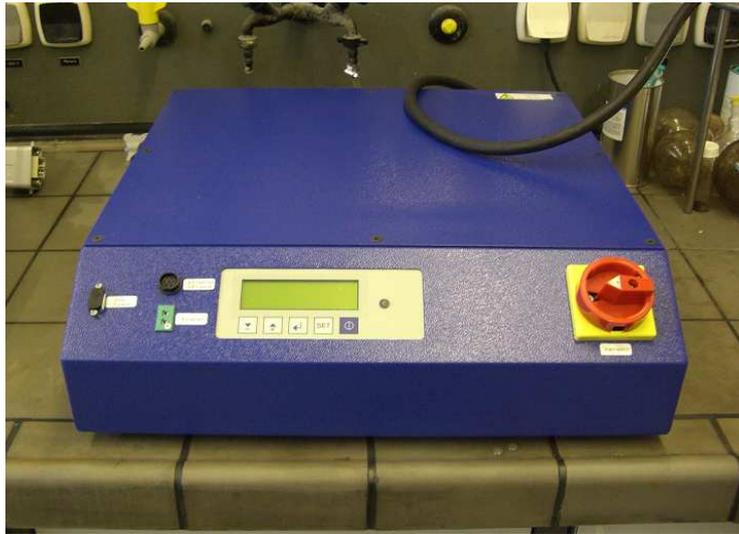


Abb. 10: Wassergekühlter Generator EW 5.

100 prom entsprechen der minimalen Leistungsübertragung des Induktors in das Heizmaterial und 1000 prom entsprechen der maximalen Leistung. Die verwendeten Generatoren sind wassergekühlt und wurden bei allen induktiv beheizten Experimenten verwendet. Weitere Details über die Generatoren sind der vorangegangenen Diplomarbeit und dem experimentellen Teil dieser Arbeit zu entnehmen.

Ebenfalls bereits in der Diplomarbeit wurden die zwei Induktoren **A** und **B** entwickelt und verwendet (Abb. 11). Induktor **A** wurde für die Glas-Reaktoren **I** und **II** maßgefertigt und fand damit Anwendung für die kleineren Reaktoren. Der Spaltdurchmesser betrug 12.0 mm. Induktor **B** wurde mit dem Spaltdurchmesser von 8.0 mm für den Glas-Reaktor **III** entwickelt. Da die Maße für Glas-Reaktor **I** und PEEK-Reaktor **I** die gleichen waren, konnte dieser Induktor auch für den später standardmäßig verwendeten PEEK-Reaktor **I** verwendet werden. Um die Kapazitäten für das Durchflusssystem zu erhöhen, wurde ein zweiter Generator und dementsprechend auch ein weiterer Induktor des Typs **B** gekauft. Da für diesen Induktor jedoch wegen Lieferengpässen leicht unterschiedliche Ferritkerne erworben werden mussten, zeigten sich bei diesem Modell etwas andere Heizeigenschaften. Aus verschiedenen Messreihen ging eine um etwa 15 % geringere Wärmeentwicklung bei gleichen Parametern hervor. Diese Einbuße konnte jedoch durch ein Justieren der PWM bei den entsprechenden Experimenten leicht kompensiert werden.<sup>63</sup> Für ein *scale-up* sollte wie oben beschrieben der größere PEEK-Reaktor **II** verwendet werden.

<sup>63</sup> Die einzelnen Messreihen wurden von J. WEGNER aufgenommen und können in der entsprechenden Dissertation nachgelesen werden.



Abb. 11: Induktor A (Mitte), Induktor B (links), Induktor D (rechts).

Auch für diese Größe wurde ein weiterer Induktor D von der Firma IFF gefertigt. Es wurde erwartet, dass dieser Induktor auf Grund der größeren Maße eine stärkere Eigenerwärmung zeigen würde. Daher wurde dieser Induktor bereits mit einer internen Wasserkühlung ausgestattet (Abb. 11, rechts). Der Induktor konnte erfolgreich in Verbindung mit PEEK-Reaktor II getestet werden. Technische Details zu den Induktoren können im experimentellen Teil nachgelesen werden.

Der allgemeine Aufbau der Spaltinduktoren stellt sich so dar, dass zwei Kupferspulen in einer gewissen Wicklung um einen ferritischen Kern vorliegen und somit ein recht homogenes magnetisches Feld erzeugen, welches wiederum die Wärme im Heizmaterial erzeugt.

#### 4.1.7 Heizmaterialien

Als Heizmaterial wurde bereits in der Diplomarbeit MagSilica<sup>TM</sup> eingeführt. MagSilica<sup>TM</sup> besteht aus einem ferritischen Kern der zu einem Großteil aus Maghemit ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) und Magnetit ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) besteht.

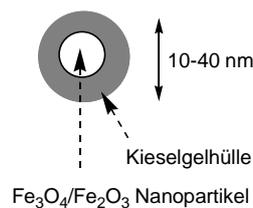
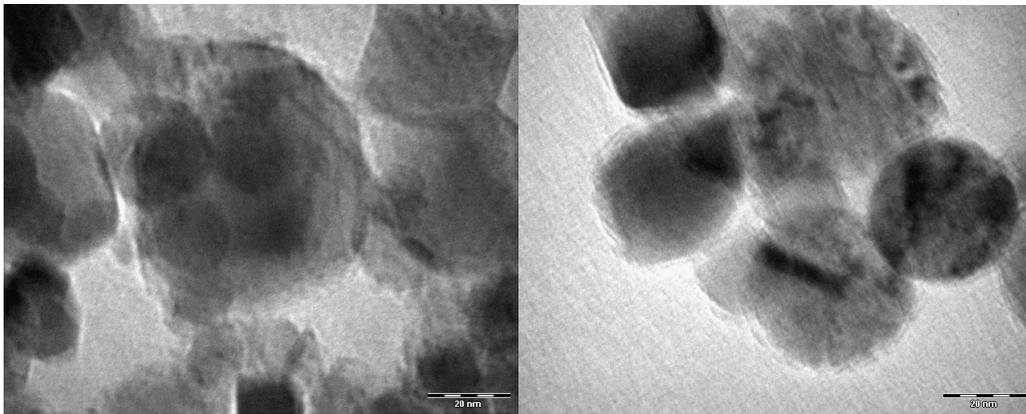


Abb. 12: Schematischer Aufbau von MagSilica<sup>TM</sup>.

Dieser ferritische Kern ist umgeben von einer Kieselgelhülle (Abb. 12). Diese Hülle soll das Agglomerieren der einzelnen Partikel verhindern sowie den Superparamagnetismus der Partikel erhalten. Außerdem soll es den Kern vor Zersetzungen schützen. Dieses Material ist käuflich von EVONIK erhältlich, befindet sich aber immer noch in einer Forschungsphase. Die Grundidee für eine Anwendung von MagSilica™ in der organischen Synthese stammte aus der Anwendung in Klebprozessen. Dort wird es hoch verdünnt mit dem Klebstoff vermengt und dann in einem hochfrequenten Induktionsfeld zum kurzzeitigen starken Erwärmen verwendet, was den eigentlichen Klebprozess initiiert.<sup>64</sup> Daher war die induktive Erwärmung dieses Materials bereits für hochfrequente Felder bekannt. Die Anwendbarkeit für mittelfrequente Felder (mit dem entsprechend geringeren technischen Aufwand) und für die organische Synthese konnte in der vorangegangenen Diplomarbeit nachgewiesen werden. Jedoch unterliegen die verschiedenen MagSilica™-Chargen noch erheblichen Unterschieden in ihren Eigenschaften.<sup>65</sup> Daher mussten die wichtigen Parameter in Bezug auf die Heizeigenschaften überprüft werden.

Zunächst wurden REM-Aufnahmen von MagSilica™-Partikeln vor ihrer Verwendung als Heizmedium und danach aufgenommen (Abb. 13).



**Abb. 13:** REM-Aufnahmen von MagSilica™-Partikeln vor induktivem Heizen (links) und danach (3 h, 150 °C, 25 kHz, rechts).

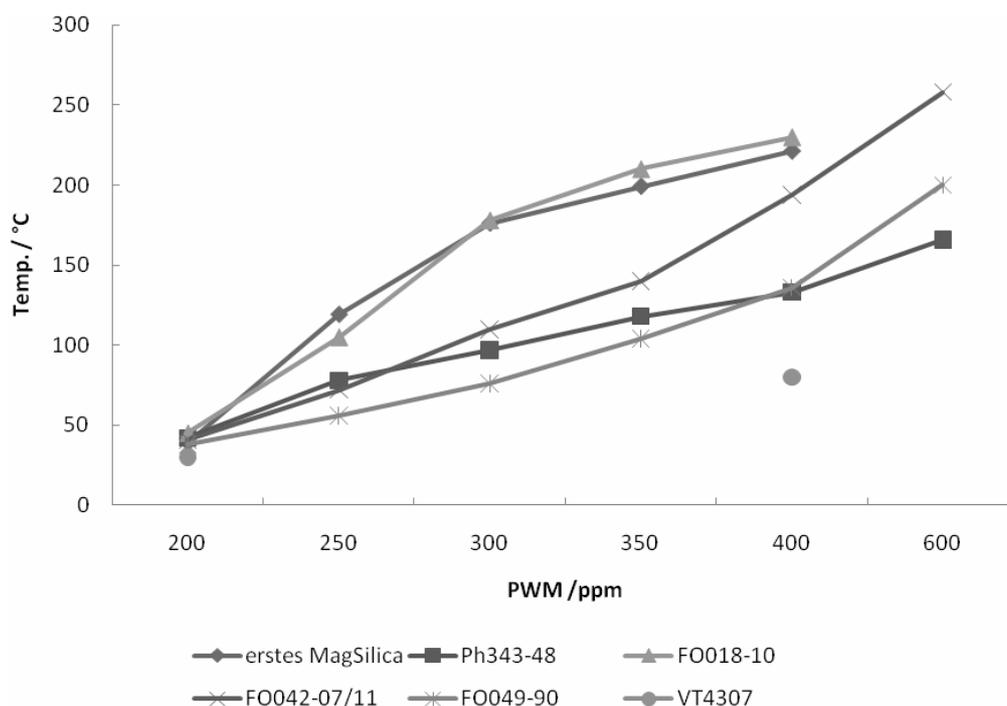
Auf den Bildern sind Partikel mit einer Größe zwischen 10 und 40 nm zu erkennen. Die dunklen Schatten in den großen Partikeln können als die Ferritkerne identifiziert werden. Es konnten keine größeren Unterschiede zwischen den Partikeln vor dem Heizen und danach beobachtet werden, was eine Stabilität der Partikel unter den thermischen Bedingungen nahelegt. Nachdem die thermische Stabilität der MagSilica™-Partikel nachgewiesen wurde,

<sup>64</sup> H. Gottfried, C. Janzen, M. Pridoehl, P. Roth, B. Trageser, G. Zimmermann, *Superparamagnetic Oxidic Particles, processes for their production and their use*. U. S. Patent 2003/0059603 A1, **2003**.

<sup>65</sup> Es können beispielsweise unter ansonsten gleichen Bedingungen mit dem einen Material 120 °C erreicht werden und mit einem anderen 200 °C.

wurden einige Experimente zu der chemischen Stabilität durchgeführt. Behandeln der Partikel mit verdünnten Säuren (Salzsäure, Essigsäure) führte sofort zu einer gelblich-roten Verfärbung der Lösung. Dies zeigt, dass die Kieselgelhülle den ferritischen Kern nicht komplett umgibt und daher der Kern von Säuren angegriffen werden kann. Ein Behandeln mit starken Basen hingegen führte zu keinen sichtbaren oder merklichen Veränderungen. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass die Kieselgelhülle bei längerem Aussetzen gegenüber starken Basen zersetzt werden kann. Für eine effektive Verwendung von MagSilica<sup>TM</sup> muss dieses weiterhin vor der Benutzung in Wasser gekocht und anschließend im Hochvakuum getrocknet werden. Diese Prozedur wurde in der vorangegangenen Diplomarbeit verwendet, um eine verbesserte Verankerung der Palladiumlinker durch Erhöhung des Silanolanteils an der Oberfläche zu erzielen. Es wurde später herausgefunden, dass diese Prozedur auch nötig ist für ein optimales Packungsverhalten in dem Festbett des Reaktors, sowie eine bei weitem bessere Wärmeentwicklung liefert. Wahrscheinlich bilden sich kleinere Aggregate bei diesem Prozess, die weiterhin eine nanostrukturierte Oberfläche besitzen, aber effektiver erwärmt werden können.

Im Verlauf dieser Arbeit fiel wie bereits erwähnt auf, dass die verschiedenen Chargen von MagSilica<sup>TM</sup> stark unterschiedliche Heizeigenschaften aufwiesen. Leider konnte auf Grund von unklaren rechtlichen Verhältnissen eine systematische Untersuchung dieses Sachverhalts erst sehr spät begonnen werden. Die erste erhaltene MagSilica<sup>TM</sup>-Charge zeigte ein sehr gutes Heizverhalten und Temperaturen von über 200 °C konnten schnell und leicht erreicht werden (Abb. 14). Nachdem dieses Material verbraucht war, wurde eine neue Charge erhalten (PH343-48). Mit diesem Material konnten jedoch als maximale Temperatur nur 150 °C erreicht werden, weshalb in dieser Zeit keine Hochtemperaturreaktionen durchgeführt werden konnten. Nachdem die rechtlichen Probleme geklärt waren, wurden weitere Chargen erhalten. Zwei dieser Chargen zeigten wieder sehr gute Heizeigenschaften und erreichten die Leistung des ersten Materials. So konnten mit dem Material FO018-10 die gleichen Werte erreicht werden und mit dem Material FO042-07/11 mit etwas mehr Leistungseintrag immerhin über 200 °C.



**Abb. 14:** Heizvergleich von diversen MagSilica™-Chargen; jede Probe wurde zuvor mit Wasser erhitzt und im Hochvakuum getrocknet, Messung nach jeweils 15 min, 25 kHz.

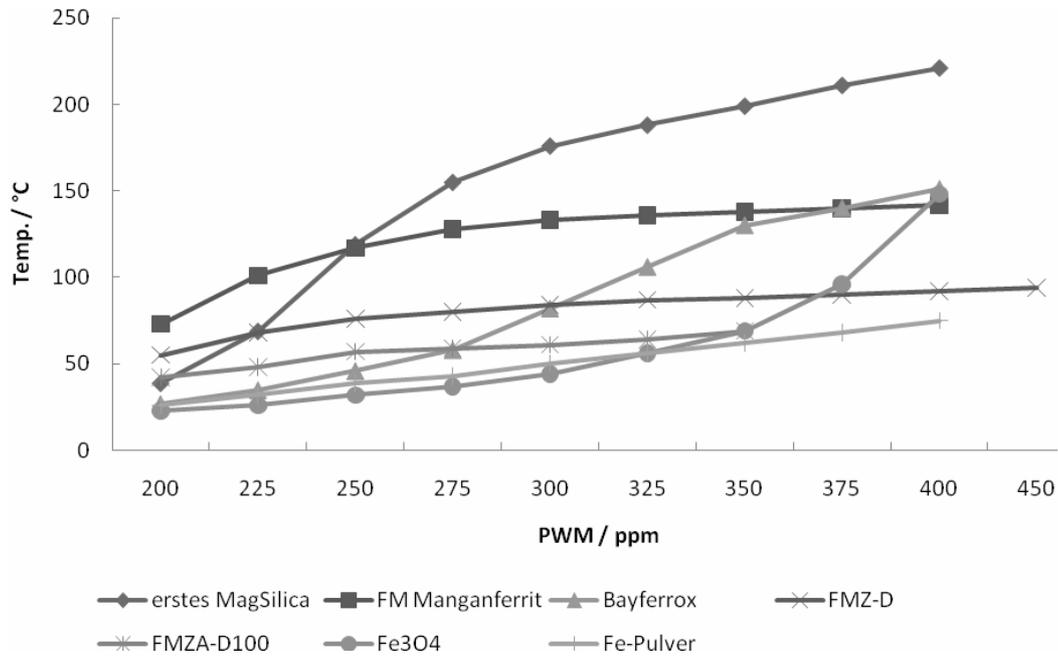
Als sehr ineffektiv erwies sich Material VT4307. Dieses Material besitzt im Gegensatz zu den anderen Chargen wegen einer zusätzlichen Kohlenstoffbeschichtung einen hydrophoben Charakter. Dadurch kann das Material einerseits sehr schlecht in ein Festbett gepackt werden, und es kann auch nicht dem Kochen in Wasser unterzogen werden, was ein Grund für die sehr schlechten Heizeigenschaften darstellt. Um den Gründen für die stark unterschiedlichen Heizverhalten nachzugehen, wurden von der Firma EVONIK verschiedene Charakteristika der Materialien gemessen (Tabelle 1). Es ist schwierig, aus diesen Daten einen einheitlichen Trend zu ermitteln. Es scheint jedoch so, dass ein geringer Amorphanteil zusammen mit einem hohen Anteil an Magnetit und einer gewissen Kristallitgröße von Vorteil für ein effektives Erwärmen ist. Mit diesen Ergebnissen versuchte EVONIK zur Zeit dieser Arbeit noch bessere Materialien zu entwickeln. Außerdem sollten Nanopartikel mit einem Kobaltferritkern entwickelt werden, deren Heizeigenschaften an sich stärker sein sollten. Neben diesen Untersuchungen zur Erwärmbarkeit in einem induktiven Magnetfeld wurden auch einige Experimente zu der Erwärmbarkeit von MagSilica™ in einem Mikrowellenfeld durchgeführt.<sup>66</sup>

<sup>66</sup> 300 W, 2 min., 2 mL Toluol, 250 mg MagSilica™ (PH222-90) → 93 °C erreicht.

**Tabelle 1:** Charakteristische Werte der verschiedenen MagSilica™-Chargen.

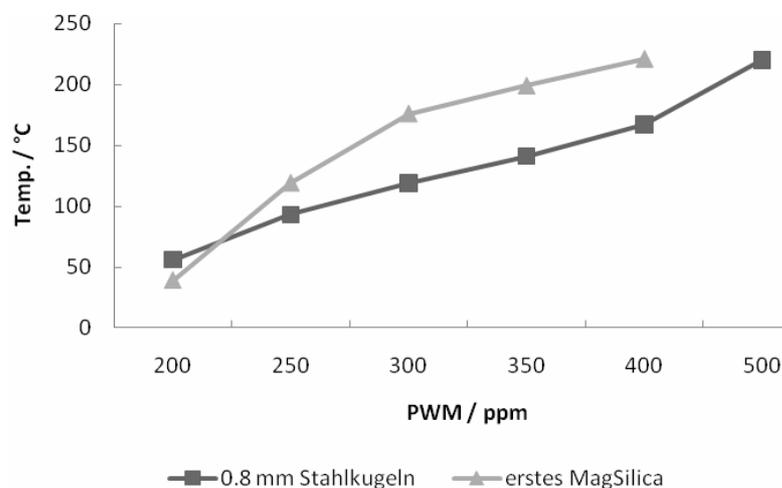
	<i>FO042-07/11</i>	<i>FO018-10</i>	<i>FO049-90</i>	<i>VT 4307</i>	<i>PH222-90</i>
<i>BET / m<sup>2</sup>/g</i>	36	25	40	38	40
<i>Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> / %</i>	85.1	84	84.5	81.6	83.57
<i>SiO<sub>2</sub> / %</i>	14.9	16	15.5	14.6	15.2
<i>Aufheizrate / °C, 40 kHz</i>	380	350	300	281	300
<i>Hematit / %</i>	2	3	4	20	5
<i>Kristallitgröße / Å</i>	-	-	-	940	-
<i>Magnetit / %</i>	83	55	96	47	38
<i>Kristallitgröße / Å</i>	300	715	300	280	550
<i>Maghemit / %</i>	14	42	-	32	57
<i>Kristallitgröße / Å</i>	155	250	-	110	-
<i>Amorphanteil / %</i>	20	15	25	30	15
<i>Eigenschaft</i>	hydrophil	hydrophil	hydrophil	hydrophob	hydrophil

Auf Grund der temporären Unsicherheit in Bezug auf die Qualität der MagSilica™-Chargen und zu Vergleichszwecken wurden auch andere Materialien als Heizmedien untersucht (Abb. 15). Im einzelnen handelte es sich dabei um zwei verschiedene Mangan-Ferrite (FM, FMZ-D), ein Mangan-Zink-Ferrit (FMZA-D100, oberflächenbeschichtet mit Ölsäure),  $\alpha$ -Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (Bayferrox™ 318 M) und ein weiteres Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Pulver von ALDRICH (< 5 micron), sowie reines Eisenpulver. Alle diese Pulver wurden unter identischen Bedingungen wie zuvor die MagSilica™-Materialien auf ihre Heizeigenschaften hin vermessen. Es zeigte sich dabei die klare Überlegenheit von MagSilica™. FMZA-D100 konnte nicht höher als 70 °C erhitzt werden, da an diesem Punkt Zersetzung der Oberflächenbeschichtung auftrat. Im hohen Promille-Bereich konnte Bayferrox™ zwar auf brauchbare Temperaturen erwärmt werden, lag aber immer noch weit unter der Leistung von MagSilica™. Auch das Material „FM-Manganferrit“ konnte nicht über 140 °C erwärmt werden. Ähnliches kann über das reine Eisenpulver und das Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Pulver von ALDRICH gesagt werden. Zusammenfassend konnten also einzelne Materialien gefunden werden, die für Reaktionstemperaturen unterhalb von 120 °C geeignet sind, aber in der Gänze nicht an die Leistung von MagSilica™ heranreichten.



**Abb. 15:** Heizvergleich von verschiedenen ferritischen Heizmedien; jede Probe zuvor mit Wasser erhitzt und im Hochvakuum getrocknet, Messung nach jeweils 15 min, 25 kHz.

Als weitere Alternative wurden Kugeln aus rostfreiem Stahl untersucht. Diese bieten durch ihre größere Form eine Möglichkeit der effizienteren Energienutzung, bei allerdings damit einhergehender Verringerung der Oberfläche für den Wärmeaustausch. Außerdem können bei der Verwendung von Stahlkugeln keine Reagenzien in das Festbett mit eingebracht werden, da diese herausgespült würden. Stahlkugeln sind jedoch bei solchen Reaktionen wichtig, bei denen MagSilica<sup>TM</sup> auf Grund seiner polaren Oberfläche zu Nebenreaktionen oder Zersetzungen führt.



**Abb. 16:** Heizvergleich von Stahlkugeln (20 kHz) mit MagSilica<sup>TM</sup> (25 kHz).

Einzelne Details zu den Kugeln sind dem experimentellen Teil zu entnehmen. Es wurden Kugeln mit dem Durchmesser 0.8 mm und 0.4 mm näher untersucht. Erstaunlicher Weise wurde keine messbare Magnetisierung der 0.4 mm Stahlkugeln gefunden. Damit einhergehend konnten diese Kugeln auch nicht induktiv erwärmt werden. Eine Heizkurve für die Stahlkugeln mit einem Durchmesser von 0.8 mm ist in Abb. 16 zu sehen.

Dabei fällt auf, dass ein in etwa gleiches Heizverhalten wie für die erste MagSilica<sup>TM</sup>-Charge erhalten wird. Einzelne organische Synthesen mit solchen Stahlkugeln wurden von JENS WEGNER und LUDOVIC COUTABLE durchgeführt und sind auch bereits publiziert.<sup>67</sup>

Neben MagSilica<sup>TM</sup> und Stahlkugeln wurden als dritte Möglichkeit Kupferspäne als induktives Heizmaterial verwendet. Die Ergebnisse zu den Kupferspänen werden später in dieser Arbeit beschrieben (Kapitel 4.1.9.4).

#### 4.1.8 Temperaturmessung

Die Temperaturmessung ist bei Durchflusssystemen generell ein Problem. Die am häufigsten verwendeten Verfahren sind das Einbringen von PT-100-Widerstandsthermometern in den Reaktor oder Kanal um die Temperatur des Fluids direkt zu messen oder aber die Verwendung von Infrarotthermometern bzw. Pyrometern um eine optische Messung von außen zu ermöglichen. Die zweite Methode findet am meisten Anwendung bei Mikrowellenreaktoren und auch in den Durchflusssystemen z. B. von SYRRIS.<sup>68</sup> Außerdem wird oft eine Temperatur für ein Heizmedium (Ölbad, elektrische Heizung) von außen festgelegt und dann nach Einstellen von konstanten Parametern im Durchflusssystem von der gleichen Temperatur in dem Reaktor ausgegangen.

Für Mikrowellenreaktoren und auch für induktiv erwärmte Reaktoren eignet sich grundsätzlich ein PT-100-Element nicht, da die metallischen Sensoren sich selbst in dem entsprechenden Feld aufwärmen. Auch eine Messung der Fluidtemperatur direkt hinter dem Reaktor erbringt nur verfälschte Ergebnisse, da dort bereits eine massive Abkühlung stattgefunden hat.<sup>69</sup> Des Weiteren ist eine Messung der Temperatur von kleinen Partikeln an sich eine schwierige und bisher nicht befriedigend gelöste Aufgabe. Aus diesem Grund wird die Temperatur analog zu Mikrowellenreaktoren über ein Infrarotthermometer von außen gemessen. Der jeweilige Reaktor wird dafür an verschiedenen Messpunkten mit schwarzem Lack versehen, da in diesem Fall der Reflektionsfaktor der Oberfläche als 1.0 angesehen werden kann. Dies ist wichtig für eine akkurate Messung über Infrarotstrahlung. An diesen

<sup>67</sup> S. Ceylan, L. Coutable, J. Wegner, A. Kirschning, *Chem. Eur. J.* **2011**, DOI: 10.1002/chem.201002291.

<sup>68</sup> Siehe [www.syrris.com](http://www.syrris.com).

<sup>69</sup> Untersuchungen dazu können in der vorangegangenen Diplomarbeit eingesehen werden.

Messpunkten wird bei den Experimenten die Temperatur mit einem Pyrometer abgelesen. Diese Temperatur wird dann jeweils als Reaktionstemperatur angegeben. Es kann davon ausgegangen werden, dass die einzelnen Partikel wesentlich heißer werden, als die gemessene Temperatur. Dennoch entspricht die gemessene Temperatur in etwa der Temperatur der Reaktionslösung. In Abhängigkeit von der verwendeten Flussrate kann eine relativ konstante Temperatur an der Reaktoroberfläche meist innerhalb des ersten Zentimeters gemessen werden.

#### 4.1.9 Reaktionen

Mit dem zuvor beschriebenen Durchflusssystem sollten verschiedene Reaktionen durchgeführt werden. Die Ergebnisse zu den einzelnen Reaktionen sind in den folgenden Kapiteln aufgeführt. Für Reaktionen im Durchflusssystem sind nicht direkt Reaktionszeiten angegeben, sondern Flussraten sowie das Totvolumen der verwendeten Reaktoren. Daraus sind theoretische Verweilzeiten der Substrate im Reaktor berechenbar. Diese Verweilzeiten korrespondieren mit den Reaktionszeiten. Es muss jedoch beachtet werden, dass durch die physikalischen Eigenschaften einer Festbetschüttung (Füllung der Reaktoren) immer eine gewisse Rückmischung einhergeht.<sup>70</sup> In dem Fall eines stabilen Flusszustandes in dem System sollte dieser Effekt nicht sehr groß sein, jedoch besteht immer eine kleine Varianz der Reaktionszeiten.

##### 4.1.9.1 Thermische Reaktionen

Da durch die Bereitstellung von Reaktoren, Induktoren, Heizmaterialien und Generatoren ein vollständiges Durchflusssystem zur Verfügung stand, sollte in ersten Experimenten die Anwendbarkeit in rein thermisch induzierten Reaktionen nachgewiesen werden.

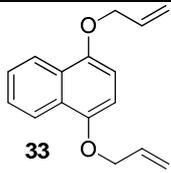
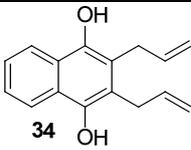
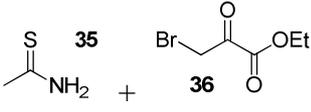
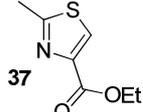
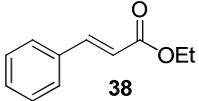
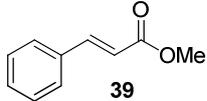
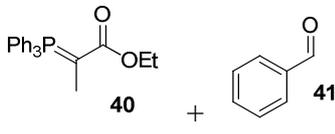
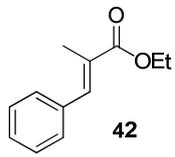
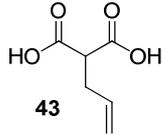
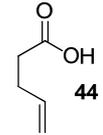
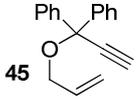
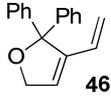
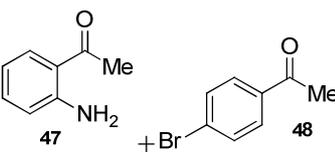
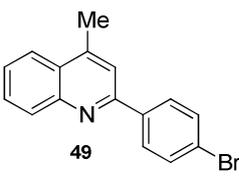
Für die gewünschten Experimente wurde Glasreaktor **I** (4 mL Totvolumen) mit MagSilica<sup>TM</sup> gefüllt und anschließend induktiv erwärmt, während die Reaktionslösung hindurchgepumpt wurde. Bei den gewählten Reaktionen wurden keine Festphasenreagenzien benutzt, da der Fokus auf die thermische Durchführung der Reaktionen gelegt wurde. Zunächst wurde die CLAISEN-Umlagerung von **33** gewählt (Tabelle 2, Eintrag 1). Diese Transformation konnte mit 85 % isolierter Ausbeute durchgeführt werden. Ähnliche Ergebnisse konnten für die Thiazolsynthese von **37** (Eintrag 2) und die Umesterung von **38** (Eintrag 3) erreicht werden. Bei der WITTIG-Reaktion von **41** (Eintrag 4) wurde dem eigentlichen Reaktor ein zweiter

---

<sup>70</sup> Dieser Effekt konnte durch das Aufgeben eines Rechtecksignals (5%iges Methanol im Vergleich zu Acetonitril) und anschließendes Messen des Ausgangssignals mit einem HPLC-UV-Detektor bestätigt werden.

Reaktor nachgeschaltet, der mit einer Füllung aus Kieselgel bestückt war. Diese Füllung hielt effektiv das als Nebenprodukt entstehende Phosphanoxid zurück, so dass das reine Produkt **42** einfach durch Entfernen des Lösungsmittels quantitativ erhalten werden konnte. Weitere Beispiele sind die Decarboxylierung der Malondisäure **43** (Eintrag 5), die En-In-Metathese von **45** (Eintrag 6) und die Chinolinsynthese von **49** (Eintrag 7). Bei der Decarboxylierung konnte das Produkt **44** ebenfalls nach wässriger Aufarbeitung direkt sauber erhalten werden.

**Tabelle 2:** Verschiedene thermische Reaktionen im induktiv beheizten Durchflusssystem.

Eintrag	Substrate	Produkte	Bedingungen <sup>a</sup>	Ergebnis <sup>b</sup>
1			170 °C, Dodekan, 0.5 mL/min	85 % <sup>c</sup>
2			70 °C, trock. EtOH, 0.5 mL/min,	85 % <sup>c</sup>
3			60 °C, NaOMe, MeOH, 0.5 mL/min	88 %
4			100 °C, Toluol, 0.5 mL/min	> 99 % <sup>c,d</sup>
5			140 °C, DMF, 0.2 mL/min	76 % <sup>c</sup>
6			90 °C, Toluol, 0.5 mL/min, GRUBBS- II- Kat. (5 mol%)	92 % <sup>c</sup>
7			70 °C, KOH, EtOH, 0.05 mL/min	67 %

<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: MagSilica<sup>TM</sup> (3 g), Glasreaktor I (4 mL Totvolumen), Induktionsheizung, 25 kHz.

<sup>b</sup> isolierte Ausbeuten.

<sup>c</sup> vollständiger Umsatz.

<sup>d</sup> scavenger-Reaktor mit Kieselgelfüllung nachgeschaltet.

Für die En-In-Metathese wurde der Reaktionsmischung der homogene GRUBBS-II-Katalysator beigelegt, was eine isolierte Ausbeute von 92 % lieferte. Bei der Chinolin-Kondensation konnten lediglich 67 % des Produkts isoliert werden. Diese niedrige Ausbeute kann damit erklärt werden, dass die Reaktion stark abhängig von der Konzentration der Base ist. So wird bei der Reaktion eine halbgesättigte Lösung von KOH in Ethanol verwendet. Bei niedrigerer Konzentration findet nur geringer Umsatz statt. Wahrscheinlich findet zu einem gewissen Teil ein Zurückhalten der stark polaren Base an der leicht sauren Oberfläche des MagSilica<sup>TM</sup> statt, was die verminderte Ausbeute erklären kann.

Ein weiteres Beispiel wurde mit den Experimenten zu der REFORMATSKY-Reaktion von Acetophenon (**50**) mit verschiedenen Bromiden untersucht (Tabelle 3).<sup>71</sup>

**Tabelle 3:** Untersuchte REFORMATSKY-Reaktionen.

Eintrag	Substrat	Produkt	Bedingungen <sup>a</sup>	Ergebnis <sup>b</sup>
1			trock. THF, 25 °C, 2 h	93 %
2			trock. THF, 60 °C, 4 h	35 %
3			trock. THF, 60 °C, 23 h	Zersetzung
4			trock. Toluol, RT, 20 h	0 %
5			trock. Toluol, 80 °C, 6 h	Zersetzung
6			trock. THF, RT, 1 h	> 90 %

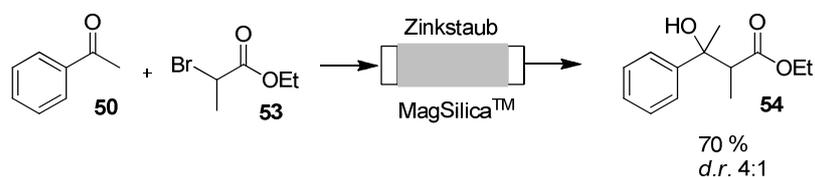
<sup>a</sup> weitere Bedingungen: Bromid (3.0 Äq.), Acetophenon (**50**) (1.0 Äq.), Zinkstaub (7.0 Äq.).

<sup>b</sup> isolierte Ausbeuten, Kolbenreaktion.

<sup>71</sup> a) A. R. Gholap, A. P. Chavan, *J. Chem. Res.* **2003**, 374-376; b) A. Fürstner, *Synthesis* **1989**, 8, 571-590.

Dabei sollte das labile Zinkorganyl *in situ* erzeugt werden und direkt weiterreagieren. Dies sollte dadurch bewerkstelligt werden, dass mit dem Heizmaterial auch Zinkpulver als Festbettmischung vermengt wurde.

Dies stellte also die erste Anwendung eines Festphasenreagenzes im entwickelten Durchflusssystem dar. Bei dem Durchspülen des Bromids sollte dann unter Wärmezufuhr Zink in die Kohlenstoff-Bromid-Bindung insertieren und das reaktive Zinkorganyl bilden. Dieses reagiert dann sofort mit dem zugesetzten Carbonyl ab. Dabei ist zu beachten, dass Zink selbst nicht induktiv erwärmbar und auch nicht magnetisch ist. Es gibt soweit bekannt lediglich ein einziges Beispiel mit Zink als Festphasenreagenz in einem Durchflusssystem.<sup>72</sup> Dabei wird Zink jedoch als Reduktionsmittel verwendet. Zunächst wurden einige REFORMATSKY-Reaktionen im Kolben erprobt, um geeignete Beispiele für eine Anwendung im Durchflusssystem zu finden (Tabelle 3). Dabei wurde als Carbonyl jeweils Acetophenon gewählt und bei dem Bromid der Substitutionsgrad variiert. Bei primären und allylischen Bromiden wurde bereits bei Raumtemperatur vollständiger Umsatz erreicht (Eintrag 1 und 6). Bei tertiären Bromiden hingegen trat lediglich Zersetzung auf (Eintrag 3 und 5). Bei sekundären Bromiden hingegen konnte bei einer Temperatur von 60 °C das Produkt **54** in 35 % isoliert werden. Diese Bedingungen wurde daher im Folgenden auf das Durchflusssystem übertragen (Schema 10).



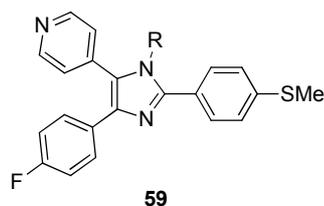
**Schema 10:** REFORMATSKY-Reaktion im induktiv beheizten Durchflusssystem; Bedingungen: MagSilica™ (3 g), Zinkstaub (900 mg), Glasreaktor **I** (4 mL Totvolumen), 60 °C, Induktionsheizung, 25 kHz, 0.1 mL/min, Bromid **53** (3 Äq.), Acetophenon (**50**) (1.0 Äq.).

Dabei konnte das Produkt bei einem Überschuss von **54** in 70 % Ausbeute isoliert werden. Nachdem das Zink im Reaktor verbraucht ist, können die eventuellen Rückstände leicht vom MagSilica™ über einen Magneten getrennt werden.

Eine andere Reaktion aus dem Bereich der medizinischen Chemie ist die Synthese von trisubstituierten Imidazolen. Diese sind Teil eines Forschungsprojektes für neue biologisch aktive Wirkstoffe und Inhibitoren in der Gruppe von KIRSCHNING (Abb. 17).<sup>73</sup>

<sup>72</sup> H. R. Luckarift, L. J. Nadeau, J. C. Spain, *Chem. Commun.* **2005**, 383-384.

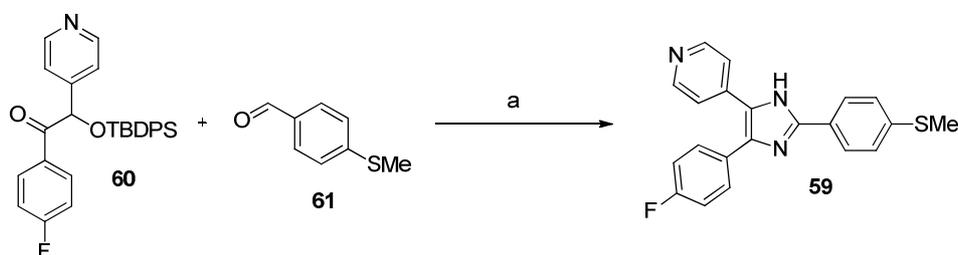
<sup>73</sup> a) B. Poll, *Diplomarbeit*, **2010**, Hannover; b) unveröffentlichte Ergebnisse.



**Abb. 17:** Biologisch potentiell aktives Imidazolderivat **59**.

Es ist bekannt, dass solche Verbindungen die p38 MAP Kinase inhibieren können und dadurch entzündungshemmend wirken,<sup>74</sup> als Natriumkanal-Modulatoren wirken können<sup>75</sup> oder Krebszellen für einen Angriff durch Medikamente sensitivieren.<sup>76</sup> Es sind auch bereits Synthesen solcher Imidazole für Durchflusssysteme beschrieben.<sup>77</sup>

Zunächst wurde die bereits in der Gruppe etablierte Synthese von **59** über die Kupfervermittelte oxidative Kondensation von Aldehyd **61** und  $\alpha$ -Hydroxyketon **60** untersucht (Schema 11). Es zeigte sich jedoch, dass unter den verwendeten Bedingungen die einzelnen Reaktionskomponenten wie Kupfer(II)acetat nicht löslich sind und auch nach der Reaktion das Produkt teilweise ausfällt. Des Weiteren zersetzt die als Lösungsmittel verwendete Essigsäure sowohl in konzentrierter als auch in verdünnter Form die Dichtungen von HPLC-Pumpen wie in ersten Experimenten nachgewiesen wurde.



**Schema 11:** Klassische Synthese des 4,5-asymmetrisch substituierten Imidazols **59**; Bedingungen: a)  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , 1.5 h, 60 %.

Da für eine nichtoxidative Imidazolsynthese ein Diketon anstatt eines  $\alpha$ -Hydroxyketon benutzt werden kann und damit auch kein Kupfer(II)acetat nötig ist, wurde anschließend versucht, diese Bedingungen auf ein Durchflusssystem zu übertragen. Der Nachteil dabei ist,

<sup>74</sup> J. C. Lee, J. T. Laydon, P. C. McDonnell, T. F. Gallagher, S. Kumar, D. Green, D. McNulty, M. J. Blumenthal, J. R. Keys, S. W. L. Vatter, J. E. Strickler, M. M. McLaughlin, I. R. Siemens, S. M. Fisher, G. P. Livi, J. R. White, J. L. Adams, P. R. Young, *Nature* **2002**, 372, 739-742.

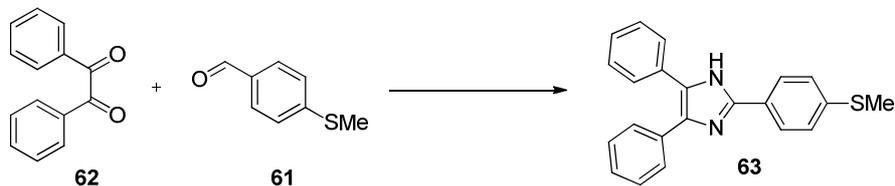
<sup>75</sup> A. Liberatore, J. Schulz, J. Pommier, M. Barthelemy, M. Huchet, P. Chabrier, D. Bigg, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 3521-3523.

<sup>76</sup> A. Mjalli, S. Sarshar *U.S. Patent* **1997**, US 5700826, S.19ff.

<sup>77</sup> a) D. R. J. Acke, R. V. A. Orru, C. V. Stevens, *QSAR Comb. Sci.* **2006**, 25, 474-483; b) L. Kong, X. Lu, Q. Lin, X. Liu, Y. Zhou, Y. Jia, *Org. Proc. Res. Dev.* **2010**, 14, 902-904.

dass nur 4,5-symmetrisch substituierte Imidazole erhalten werden können. Als Modellreaktion wurde von Benzoin (**62**) und Aldehyd **61** ausgegangen (Tabelle 4).

**Tabelle 4:** Modellreaktion für die Synthese von 4,5-symmetrisch substituierten Imidazolen.



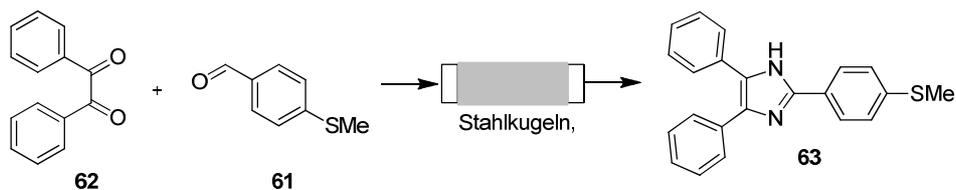
Eintrag	Bedingungen <sup>a</sup>	Ergebnis <sup>b</sup>
1	HOAc, 180 °C, 1.5 h	70 %
2	HOAc, 130 °C, 5 min, Induktionsheizung, 15 kHz, Stahlkugeln, Kolbenreaktion	71 %
3	EtOH, 150 °C, 1 h	88 %
4	EtOH, 80 °C, 1 h	57 %

<sup>a</sup> weitere Bedingungen: **61** (1.0 Äq.), **62** (1.0 Äq.), NH<sub>4</sub>OAc (10 Äq.).

<sup>b</sup> isolierte Ausbeuten.

Dabei konnte das Produkt **63** in guter Ausbeute isoliert werden (Eintrag 1). Da solche Kondensationen auch mikrowellenunterstützt bekannt sind, wurde die Synthese in einem Mikrowellengefäß mit induktiver Erwärmung über Stahlkugeln wiederholt (Eintrag 2). Dieses Experiment lieferte das Produkt nach nur 5 min. Erwärmung bereits in 71 % isolierter Ausbeute. Da wie bereits oben beschrieben Essigsäure als Lösungsmittel nicht in Frage kam, wurde Ethanol verwendet. Dies resultierte weiterhin in einer homogenen Lösung und das Produkt konnte in 88 % isoliert werden (Eintrag 3). Eine Erniedrigung der Reaktionstemperatur von 150 °C auf 80 °C resultierte dahingegen in einer geringeren Ausbeute von 57 % (Eintrag 4).

Nachdem somit Bedingungen für eine Durchführung in dem Durchflusssystem gefunden werden konnten, wurde ein erster Versuch bei einer relativ hohen Flussrate von 0.5 mL/min durchgeführt (Tabelle 5, Eintrag 1). Die hohe Flussrate wurde gewählt, da sich zuvor gezeigt hatte, dass die Reaktion bei hohen Temperaturen bereits nach 5 min. hohe Umsätze erzielt. Bei dem Durchflussexperiment wurde eine Ausbeute von 50 % erzielt. Bei einer niedrigeren Flussrate von 0.2 mL/min konnten 60 % erreicht werden (Eintrag 3) und bei einer weiteren Erniedrigung auf 0.1 mL/min mehr als 67 % (Eintrag 4).

**Tabelle 5:** Imidazolsynthese im induktiv beheizten Durchflusssystem.

Eintrag	Temp.	Heizmedium	Flussrate	Ergebnis <sup>a</sup>
1	150 °C	Stahlkugeln, 0.8 mm	0.5 mL/min	50 %
2	70 °C	Stahlkugeln, 0.8 mm	0.05 mL/min	0 %
3	150 °C	Stahlkugeln, 0.8 mm	0.2 mL/min	60 %
4	150 °C	Stahlkugeln, 0.8 mm	0.1 mL/min	67 %
5	150 °C	MagSilica <sup>TM</sup>	0.2 mL/min	Druckaufbau <sup>b</sup>
6	150 °C	Stahlkugeln, <sup>c</sup> 5.0 mm	0.2 mL/min	60 %

<sup>a</sup> PEEK-Reaktor **I** (4 mL Totvolumen), Stahlkugeln (23.5 g), Rückdruckventil 250 psi, Induktionsheizung 20 kHz, isolierte Ausbeuten.

<sup>b</sup> Im Fall von MagSilica<sup>TM</sup> führte der Durchfluss der Reaktionslösung zu einem Blockieren des Systems.

<sup>c</sup> PEEK-Reaktor **II** (30 mL Totvolumen), Stahlkugeln (210 g), Rückdruckventil 250 psi, Induktionsheizung 15 kHz.

Der Versuch, die Reaktion bei niedrigeren Temperaturen durchzuführen, schlug hingegen fehl (Eintrag 2). Genauso konnte als Heizmedium nicht MagSilica<sup>TM</sup> eingesetzt werden, da die stark polare Reaktionslösung zu einem massiven Druckanstieg in dem Durchflusssystem führte (Eintrag 5). Da die Komponenten der Modellreaktion in großem Umfang zur Verfügung standen, wurde die Reaktion in einem weiteren Experiment auch in dem größten zur Verfügung stehenden PEEK-Reaktor **II** durchgeführt (Eintrag 6). Dabei wurden wesentlich größere Stahlkugeln (5.0 mm) verwendet. Auch hierbei konnte eine Ausbeute von über 60 % erzielt werden. Bei Verwendung des großen PEEK-Reaktors **II** traten jedoch einige technische Probleme auf. So wurden durch die recht hohe Hitze von 150 °C die Dichtungen etwas geweitet, was bei dem Abkühlen des Reaktors in der Folge zu kleineren Undichtigkeiten führte. Problematisch blieb die Reinigung des Produkts. So konnte das Produkt im Fall der Vorversuche einfach durch Zugabe von gekühltem Ammoniak ausgefällt werden. Das erhaltene Produkt war analytisch rein. In den Durchflussexperimenten konnte aber anstatt des sonst weißen Feststoffs nur ein orange-farbener Feststoff ausgefällt werden, der auch in der <sup>1</sup>H-NMR-Analytik nicht rein war. Wahrscheinlich ist die Verunreinigung nicht abreagiertes Benzoin. Trotz eingehender Untersuchung von Umkristallisationsbedingungen (NH<sub>3</sub>, AcOH, CHCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Aceton/H<sub>2</sub>O) konnten keine geeigneten Bedingungen für eine Reinigung gefunden werden. Eine Reinigung über Säulenchromatographie war jedoch möglich. Des Weiteren stellte sich das Problem dar, dass

in manchen Fällen das Produkt erst nach dem Ausschalten der induktiven Heizung den Reaktor verließ. Wie sich in weiteren Experimenten von YUTAKA TOMIDA herausstellte, ist dies wahrscheinlich auf den zu niedrigen Siedepunkt des Ethanol zurückzuführen. Dies führt trotz der Verwendung von Rückdruckventilen dazu, dass punktuell an den heißen Stahlkugeln das Lösungsmittel verdampft und sich das Produkt auf den Kugeln ablagert. Ergebnisse dazu und weitere Optimierungen der Synthese sind der Forschungsarbeit von YUTAKA TOMIDA zu entnehmen.<sup>78</sup>

Neben den beschriebenen durchgeführten Reaktionen im induktiv beheizten Durchflusssystem wurden weitere thermische Synthesen von JENS WEGNER und LUDOVIC COUTABLE durchgeführt. Diese Ergebnisse sind teilweise bereits publiziert und können dort eingesehen werden.<sup>79,67</sup>

#### 4.1.9.2 Oxidationen

Oxidationen sind eine wichtige Transformation in der organischen Synthese und ein interessantes Ziel für Durchflussreaktoren auf Grund der häufig auftretenden Nebenprodukte oder Überoxidationen.<sup>80</sup> Des Weiteren müssen in der klassischen Synthese häufig die Abfallprodukte der Oxidationsmittel entfernt werden, was die Aufarbeitung der Reaktion erschweren kann oder die Produkte verunreinigt.<sup>81</sup>

Eine Lösungsmöglichkeit für diese Probleme ist das Immobilisieren der Oxidationsmittel in einem Durchflussreaktor. Dieser Ansatz wurde bereits von KIRSCHNING<sup>82</sup>, LEY<sup>83</sup> und MCQUADE<sup>84</sup> verfolgt. Dabei wurden von KIRSCHNING Monolithe mit Trimethylammoniumgruppen verwendet an die ionisch Diacetoxybromat(I)-Anionen gebunden wurden. Die Oxidation erfolgte dann mit Hilfe von katalytischem TEMPO in der Reaktionslösung. MCQUADE hingegen immobilisierte TEMPO an die Festphase und benutzte Natriumchlorat-Lösung für die Oxidation. LEY verfolgte eine andere Strategie und benutzte eine Polystyrol-Festphase mit Trimethylammoniumgruppen an die ionisch Perruthenat gebunden wurde (Schema 12).

<sup>78</sup> unveröffentlichte Ergebnisse, Y. Tomida, S. Ceylan, A. Kirschning, **2010**.

<sup>79</sup> unveröffentlichte Ergebnisse, L. Coutable, J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, **2010**.

<sup>80</sup> S. V. Ley, „Oxidation“ in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 7, Ed. B. M. Trost und I. Fleming, Pergamon Press, New York, **1991**.

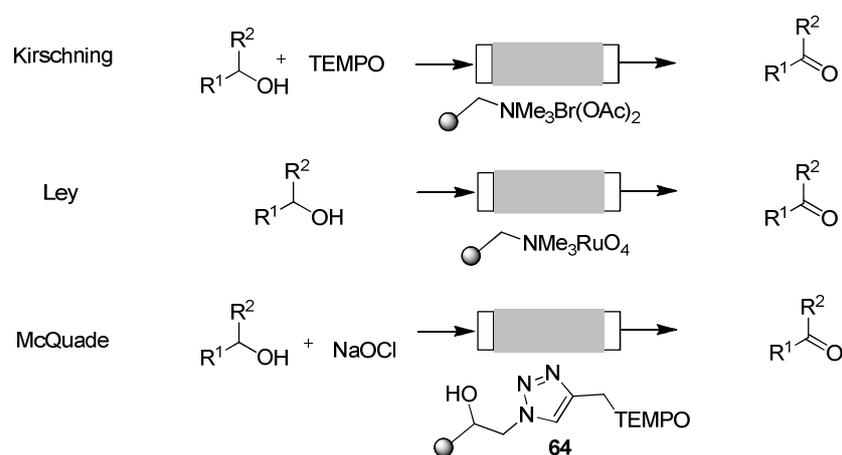
<sup>81</sup> T. Kawaguchi, H. Miyata, K. Ataka, K. Mae, J.-i. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2413-2416.

<sup>82</sup> A. Kirschning, C. Altwicker, G. Dräger, J. Harders, N. Hoffmann, U. Hoffmann, H. Schönfeld, W. Solodenko, U. Kunz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3995-3998.

<sup>83</sup> I. R. Baxendale, J. Deelay, C. M. Griffith-Jones, S. V. Ley, S. Saaby, G. F. Tranmer, *Chem. Commun.* **2006**, 2566-2568.

<sup>84</sup> A. Bogdan, D. T. McQuade, *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, DOI:10.3762/bjoc.5.17.

Bei den genannten Oxidationen wird entweder eine zweite Oxidationskomponente in der Reaktionsmischung benötigt oder aber das Auswaschen von Metallionen stellt ein gewisses Problem dar. Um diese Probleme zu umgehen, sollten oxidative Metalloxide verwendet werden bei denen die Reaktionsabfallprodukte als niedervalente Oxide in der festen Phase verbleiben sollten und nicht in die Lösung eingetragen werden.



**Schema 12:** Bisher entwickelte Festphasen-Oxidationen in Durchflusssystemen.

Solche Charakteristika können bei dem käuflich erhältlichen MagTrieve<sup>TM</sup> gefunden werden.<sup>85</sup> Dieses stellt eine stabile Form von Chrom(IV)oxid dar. Es kann für verschiedenste Oxidationen wie z. B. zu Aldehyden und Ketonen, Disulfiden oder zur Oxidation von Arylen verwendet werden.<sup>86</sup> Weiterhin ist MagTrieve<sup>TM</sup> magnetisch und kann daher leicht aus Reaktionslösungen entfernt werden.<sup>87</sup> Es kann auch effektiv Mikrowellenstrahlung aufnehmen und so eine Reaktionsmischung beheizen.<sup>88</sup> Auf Grund des oxidischen Charakters leitet es jedoch nicht den Strom und kann daher nicht direkt über Induktion erwärmt werden. Zunächst wurde versucht, diverse Substrate unter herkömmlichen Kolbenbedingungen mit MagTrieve<sup>TM</sup> zu oxidieren. Dabei wurden die Substrate in Toluol gelöst und mit einer definierten Menge Oxidationsmittel gerührt. Eine genaue Angabe der Äquivalente ist dabei nur schwer möglich, da lediglich die Oberfläche als aktives Oxidans zur Verfügung steht. Es fiel auf, dass entgegen der Angaben aus verschiedensten Publikationen in vielen Fällen keinerlei zusätzliche Erwärmung nötig war (Tabelle 6, Eintrag 1-3). In anderen Fällen wurde Zersetzung (Eintrag 4-7) oder keinerlei Reaktion beobachtet (Eintrag 8). Die Oxidation von

<sup>85</sup> a) R. A. Lee, D. S. Donald, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3857-3860; b) R. L. Crumbie, *J. Chem. Edu.* **2006**, 83, 268-269.

<sup>86</sup> Y.-H. Liu, *Synlett* **2008**, 7, 1103-1104.

<sup>87</sup> E. J. Parish, H. Sun, D. Lu, S. A. Kizito, Z. Qiu, *Lipids* **2002**, 37, 1197-1200.

<sup>88</sup> M. Lukasiewicz, D. Bogdal, J. Pielichowski, *Adv. Synth. Cat.* **2003**, 345, 1269-1272.

Sulfiden zu den entsprechenden Sulfonen ist ebenfalls bekannt. Jedoch konnten keine Bedingungen gefunden werden, bei denen ausschließlich das Sulfon oder das Sulfoxid erhalten wird. Stattdessen wurde jeweils etwa eine 1:1 Mischung erhalten (Eintrag 9).

**Tabelle 6:** Versuchte Oxidationen (Auswahl) mit MagTrieve™.

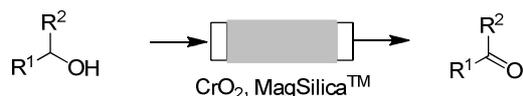
Eintrag <sup>a</sup>	Substrat	Produkt	Temp.	Rkt. Zeit	Ergebnis
1			RT	6 h	vollst. Umsatz
2			RT	6 h	vollst. Umsatz
3			RT	6 h	vollst. Umsatz
4			90 °C	6 h	Zersetzung
5 <sup>b</sup>			RT	6 h	Zersetzung
6			90 °C	6 h	Zersetzung
7			RT	6 h	Zersetzung
8			90 °C	6 h	keine Reaktion
9			90 °C	22 h	30 % Umsatz, 1:1 Sulfoxid : Sulfon

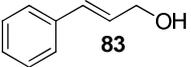
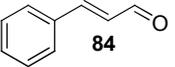
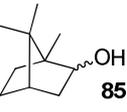
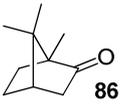
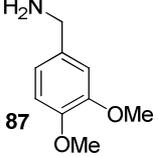
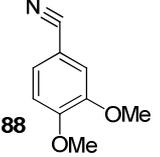
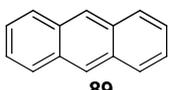
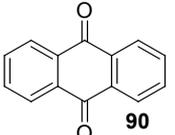
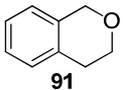
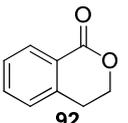
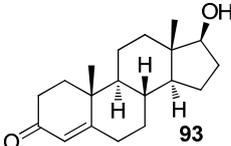
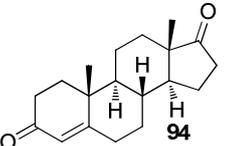
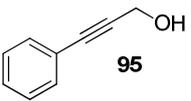
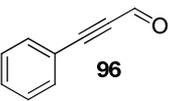
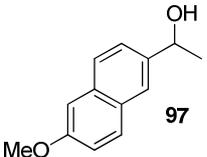
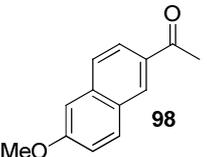
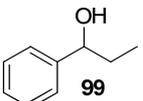
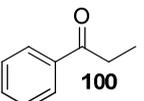
<sup>a</sup> Bedingungen: 0.5 mmol Substrat, 1 g MagTrieve™, Toluol, Umsatzbestimmung über GC.

<sup>b</sup> Alkohol wurde von ANNE PIEPER zur Verfügung gestellt.<sup>89</sup>

Die in Vorexperimenten mit Erfolg umgesetzten Oxidationssubstrate sind in Tabelle 7 aufgezeigt.

<sup>89</sup> Zur Synthese: T. Frenzel, M. Bruenjes, M. Quitschalle, A. Kirschning, *Org. Lett.* **2006**, 8, 135 – 138.

**Tabelle 7:** Oxidationen im Durchflusssystem.

Eintrag <sup>a</sup>	Substrat	Produkt	Temp.	Flussrate	Ergebnis <sup>b</sup>
1	 <b>83</b>	 <b>84</b>	90 °C	0.1 mL/min	12 % <sup>e</sup>
2	 <b>85</b>	 <b>86</b>	80 °C	0.05 mL/min	Zersetzung
3	 <b>87</b>	 <b>88</b>	80 °C	0.1 mL/min	Zersetzung
4	 <b>89</b>	 <b>90</b>	90 °C	0.1 mL/min	80 %
5 <sup>c</sup>	 <b>91</b>	 <b>92</b>	120 °C	0.1 mL/min	68 %
6	 <b>93</b>	 <b>94</b>	90 °C	0.05 mL/min	95 % <sup>e</sup>
7	 <b>95</b>	 <b>96</b>	75 °C	0.05 mL/min	93 % <sup>e</sup>
8 <sup>c,d</sup>	 <b>97</b>	 <b>98</b>	135 °C	0.1 mL/min	92 % <sup>e</sup>
9	 <b>99</b>	 <b>100</b>	90 °C	0.05 mL/min	87 %

<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: MagSilica<sup>TM</sup>/MagTrieve<sup>TM</sup> (2 g / 1 g), Toluol, Glasreaktor I (4 mL Totvolumen), Induktionsheizung 25 kHz.

<sup>b</sup> isolierte Ausbeuten.

<sup>c</sup> PEEK-Reaktor I (4 mL Totvolumen), Rückdruckventil 100 psi.

<sup>d</sup> Acetonitril als Lösungsmittel.

<sup>e</sup> vollständiger Umsatz.

Bei den Reaktionen im Durchflusssystem wurde ein Reaktor mit einer 2:1 Mischung von MagSilica<sup>TM</sup> und MagTrieve<sup>TM</sup> bestückt und die entsprechenden Substrate gelöst in Toluol

durch das System gepumpt, wobei eine geeignete Flussrate und Temperatur eingestellt wurden. Es zeigte sich, dass einige Substrate trotz hohen Umsatzes und erfolgreicher Oxidation in den Vorexperimenten im Durchflusssystem lediglich Zersetzung zeigten (Eintrag 1-3).

Dieser Befund kann wahrscheinlich auf die teilweise harscheren Bedingungen zurückgeführt werden. Auf der anderen Seite konnten primäre und sekundäre Alkohole erfolgreich oxidiert werden (Eintrag 7-9). Für hohe Ausbeuten mussten teilweise wie im Fall von **97** Temperaturen oberhalb der Siedetemperatur des Lösungsmittels verwendet werden, jedoch ist dies in einem Durchflusssystem keine große Hürde. Auch die Oxidation von komplexeren Substraten wie **93** konnte effektiv durchgeführt werden (Eintrag 6), sowie die Oxidation von schwach aktivierten C-H-Bindungen (Eintrag 4 und 5).

Da nach beendeter Reaktion das Festphasenoxidans verbraucht ist, muss dieses für einen wirklich effektiven Prozess regeneriert werden. Es ist bekannt und beschrieben, dass MagTrieve<sup>TM</sup> durch Heizen bei 300 °C unter einer Sauerstoffatmosphäre regeneriert werden kann.<sup>85</sup> Daher wurde ein Reaktor solange mit einem Alkohol durchspült bis keinerlei Umsatz mehr festzustellen war. Anschließend wurde der Reaktor bei maximaler Leistung erhitzt (Temperaturentwicklung bis zu 150 °C<sup>90</sup>) und ein Druckluftstrom durch den Reaktor geblasen. Dieser Vorgang wurde 2 h durchgeführt. In einem darauf durchgeführten Experiment zeigte sich jedoch keinerlei Umsatz. Es ist anzunehmen, dass die Temperaturentwicklung im Reaktor zu diesem Zeitpunkt nicht für die Regenerierung reichte. Dennoch stellt dies eine Möglichkeit der Wiederverwendung in einem industriellen Prozess dar.

Zum Abschluss der Experimente sollte überprüft werden, ob tatsächlich kaum Metallverunreinigungen in die Produkte eingetragen wurden. Dafür wurden bei verschiedenen Reaktionen ICP-OES-Proben entnommen und vermessen. Es fanden sich im Durchschnitt Werte für Eisenionen von 4.15 ppm und für Chrom von 1.75 ppm, was einem sehr niedrigen Eintrag entspricht. Daher konnte diese Behauptung auch für das Durchflusssystem nachvollzogen werden.

Ähnliche und mit diesem Teilprojekt verbundene Experimente mit Nickelperoxid als Oxidans wurden von JENS WEGNER durchgeführt und können in der Literatur nachgelesen werden.<sup>91,92</sup>

---

<sup>90</sup> Zum Zeitpunkt der Experimente stand keine bessere Charge von MagSilica<sup>TM</sup> zur Verfügung, siehe vorherige Kapitel.

<sup>91</sup> J. Wegner, S. Ceylan, C. Friese, A. Kirschning, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4372-4375.

<sup>92</sup> Kurz nach Veröffentlichung unserer Ergebnisse wurde ein ähnliches Konzept von LEY und KIRSCHNING publiziert: M. Baumann, I. R. Baxendale, A. Kirschning, S. V. Ley, J. Wegner, *Heterocycles* **2010**, DOI: 10.3987/COM-10-S(E).

### 4.1.9.3 Reduktionen

Verschiedenste Ansätze für Reduktionen mit Wasserstoff in Durchflusssystemen wurden publiziert. Am weitesten verbreitet ist die Anwendung des H-Cube<sup>TM</sup>,<sup>93</sup> eines integrierten Durchflusssystemes das mit Festphasen-Katalysatoren bestückt werden kann. Dieser Apparat kann durch elektrolytische Spaltung Wasserstoff *in situ* generieren und die Reaktionslösung mit bis zu 100 bar Gasdruck versehen, wodurch diverse Reduktionen ermöglicht werden.<sup>94</sup> Eine andere Möglichkeit besteht darin Palladium-Nanopartikel auf eine feste Phase zu immobilisieren und dann Wasserstoff *in situ* durch Transferhydrierung zu erzeugen.<sup>95</sup> Dabei können Ameisensäure, Isopropanol oder Cyclohexen als Wasserstoffdonoren fungieren. Der Vorteil dabei ist, dass der Umgang mit leicht entflammarem Wasserstoff vermieden wird, da dieser sofort nach Entstehung verbraucht wird.

Die Grundidee für das vorliegende Durchflusssystem bestand darin einen kommerziell erhältlichen Palladium-Katalysator in das Festbett des Reaktors einzubringen und die Substrate zusammen mit einem Wasserstoffdonor durch das System zu pumpen. Die prinzipielle Anwendbarkeit wurde bereits für ähnliche Systeme wie oben beschrieben gezeigt.<sup>95</sup> Daher wurde auf intensive Vorexperimente verzichtet. Als Wasserstoffdonor wurde Cyclohexen verwendet, welches unter Palladium-Katalyse zu Benzol reagiert und dabei Wasserstoff abspaltet. Dementsprechend wurde für die Reaktionen ein Glasreaktor des Typs **I** mit MagSilica<sup>TM</sup> gefüllt und dieses Festbett auch mit Palladium auf Kohle versetzt. Dadurch ergab sich eine homogene Festbettschüttung.

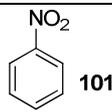
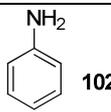
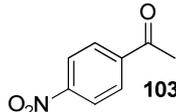
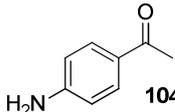
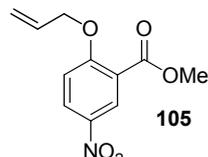
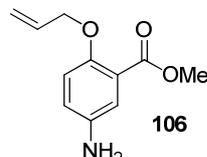
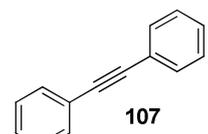
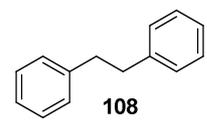
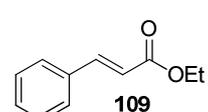
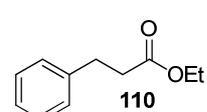
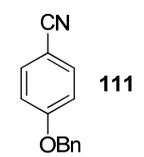
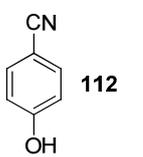
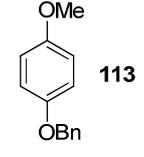
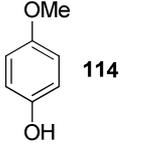
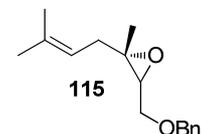
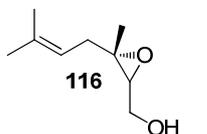
Die Arbeiten zur Reduktion konzentrierten sich auf die Reduktion von Nitrogruppen, Mehrfachbindungen und die Entschützung von Benzylgruppen. Die Reduktion von Nitrobenzol (**101**) (Tabelle 8, Eintrag 1) sowie die Reduktion von Nitroacetophenon (**103**) (Eintrag 2) konnte in guten bis sehr guten Ausbeuten durchgeführt werden. Die Reduktion von Verbindung **105** resultierte hingegen lediglich in Deallylierung (Eintrag 3). Die Umsetzungen der ungesättigten Verbindungen **107** und **109** (Eintrag 4 und 5) sowie die Debenzylierung von **111** und **113** (Eintrag 6 und 7) gelangten bei vollständigem Umsatz in guten Ausbeuten.

<sup>93</sup> R. V. Jones, L. Godorhazy, N. Varga, D. Szalay, L. Urge, F. Darvas, *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 110-116.

<sup>94</sup> a) M. Baumann, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Synlett* **2010**, *5*, 749-752; b) M. Irfan, E. Petricci, T. M. Glasnov, M. Taddei, C. O. Kappe, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1327-1334.

<sup>95</sup> K. Mennecke, R. Cecilia, T. M. Glasnov, S. Gruhl, C. Vogt, A. Feldhoff, M. A. Larrubia Vargas, C. O. Kappe, U. Kunz, A. Kirschning, *Adv. Synth. Cat.* **2008**, *350*, 717-730.

**Tabelle 8:** Reduktionen im Durchflusssystem.

Eintrag <sup>a</sup>	Substrat	Produkt	Flussrate	Ergebnis <sup>b</sup>
1	 <b>101</b>	 <b>102</b>	0.2 mL/min	84 % <sup>c</sup>
2	 <b>103</b>	 <b>104</b>	0.2 mL/min	93 % <sup>c</sup>
3	 <b>105</b>	 <b>106</b>	0.2 mL/min	Deallylierung
4	 <b>107</b>	 <b>108</b>	0.2 mL/min	96 % <sup>c</sup>
5	 <b>109</b>	 <b>110</b>	0.5 mL/min	90 % <sup>c</sup>
6	 <b>111</b>	 <b>112</b>	0.2 mL/min	89 % <sup>c</sup>
7	 <b>113</b>	 <b>114</b>	0.2 mL/min	83 % <sup>c</sup>
8	 <b>115</b>	 <b>116</b>	0.2 mL/min	Zersetzung

Reaktionsbedingungen: MagSilica™ (3 g), Pd/C 10%ig (100 mg), Cyclohexen/EtOH 1:1, Glasreaktor I (4 mL Totvolumen), 70 °C, Induktionsheizung, 25 kHz.

<sup>b</sup> isolierte Ausbeuten.

<sup>c</sup> vollständiger Umsatz.

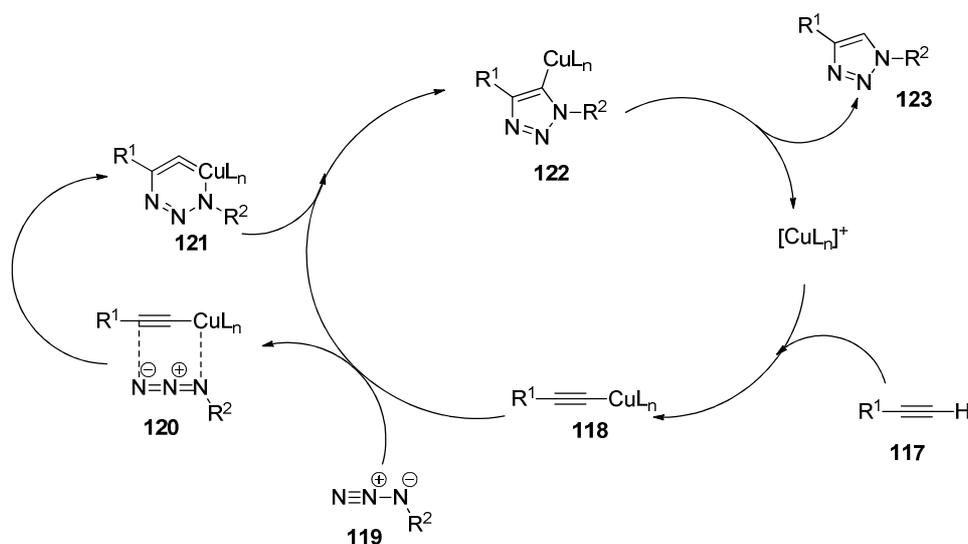
Dabei wurden **111** und **113** über literaturbekannte Bedingungen mit NaH in THF und Benzylbromid unter TBAI-Zusatz synthetisiert.<sup>96</sup> Festzustellen ist, dass die Umsätze der

<sup>96</sup> P. J. Kociensky, *Protecting Groups*, 3<sup>rd</sup> Ed., Thieme, Stuttgart, New York, 2004.

Reduktionen in jedem Fall quantitativ waren und die Flussrate von 0.2 mL/min relativ hoch ist. Dieses Ergebnis zeigt die Effektivität der gewählten Methode.

#### 4.1.9.4 Kupfer-Katalyse

Kupfer-katalysierte Reaktionen sind weit verbreitet in der organischen Chemie und stellen einen wichtigen Bestandteil bei der Synthese von Wirkstoffen dar. Zu den wichtigsten Reaktionen zählen die C-X-Bindungsknüpfung (X = C, O, S, N),<sup>97</sup> die asymmetrische 1,4-Addition von Nucleophilen an ungesättigte Verbindungen,<sup>98</sup> sowie DIELS-ALDER-<sup>99</sup> und 1,3-Cycloadditionen.<sup>100</sup> Dabei hat gerade die 1,3-dipolare Cycloaddition in den letzten Jahren durch diverse Verbesserungen der Regioselektivität<sup>101</sup> und die Entwicklung milderer Reaktionsbedingungen („Click-Chemie“)<sup>102</sup> Einzug in die Synthese biologisch aktiver Stoffe gehalten.<sup>103</sup> Aus mechanistischer Sicht wird Kupfer in diesen Reaktionen gebraucht, um Kontrolle über die Regiochemie der Cycloaddition zu erhalten bzw. kinetische Barrieren zu erniedrigen.



**Schema 13:** Kupfer-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition nach HUISGEN.

Ohne die Zugabe von Kupfer werden beispielsweise bei der Reaktion eines Organoazids **119** mit einem terminalen Alkin **117** annähernd gleiche Mengen an 1,4- und 1,5-substituierten

<sup>97</sup> S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400-5449.

<sup>98</sup> a) A. Alexakis, J. E. Bäckvall, N. Krause, O. Pamies, M. Dieguez, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796-2823; b) T. Thaler, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 645-648.

<sup>99</sup> H. Pellissier, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2839-2877.

<sup>100</sup> R. Huisgen, in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Ed. A. Padwa, Wiley, New York, **1984**, 1-176.

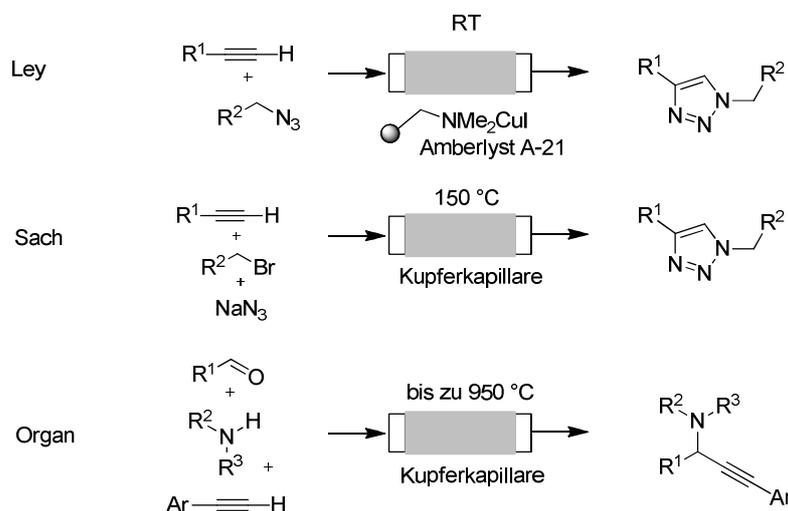
<sup>101</sup> C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.

<sup>102</sup> H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.

<sup>103</sup> W. H. Binder, C. Kluger, *Curr. Chem.* **2006**, *10*, 1791-1815.

Triazolen erhalten (Schema 13). Dabei wird durch anfängliche Koordination der Kupferspezies an das Alkin und anschließende Bildung des Kupferacetylids **118** die eigentlich reaktive Spezies gebildet. Diese geht wahrscheinlich über zwei Stufen die Cycloaddition zu Intermediat **122** ein, welches das 1,4-substituierte Triazol **123** nach Protonierung freisetzt.<sup>104</sup> Eine direkte Cyclisierung über eine Stufe ist zwar theoretisch ebenfalls möglich, wird aber auf Grund von Computermodellen als unwahrscheinlich betrachtet. Dabei kann die eigentliche Reaktion sowohl von Kupfer(I) als auch Kupfer(II) und sogar von elementarem Kupfer ausgehen. Dies ist möglich, da Kupfer recht leicht zwischen den Oxidationsstufen wechseln kann.

Neben den chemisch interessanten Anwendungsmöglichkeiten stellt sich elementares Kupfer als ein elektrisch leitendes Material auch als induktiv erwärmbar dar. Dieses bietet prinzipiell die Möglichkeit, Kupfer sowohl als Heizmaterial zu verwenden als auch als katalytisch aktive Spezies in einem Durchflusssystem. LEY und seine Gruppe haben bereits gezeigt, dass Kupfer-katalysierte Synthesen in einem Durchflusssystem mit immobilisiertem Kupfer(I)iodid möglich sind.<sup>105</sup> Dabei wurde zunächst käuflich erhältlicher Amberlyst A-21 mit Kupferiodid beladen und anschließend wurden diverse 1,4-Triazole dargestellt. SACH benutzte ein Durchflusssystem bei dem die eigentlichen Reaktoren aus Kupferrohren eines definierten Durchmessers bestanden.



**Schema 14:** Kupferexperimente von anderen Gruppen.

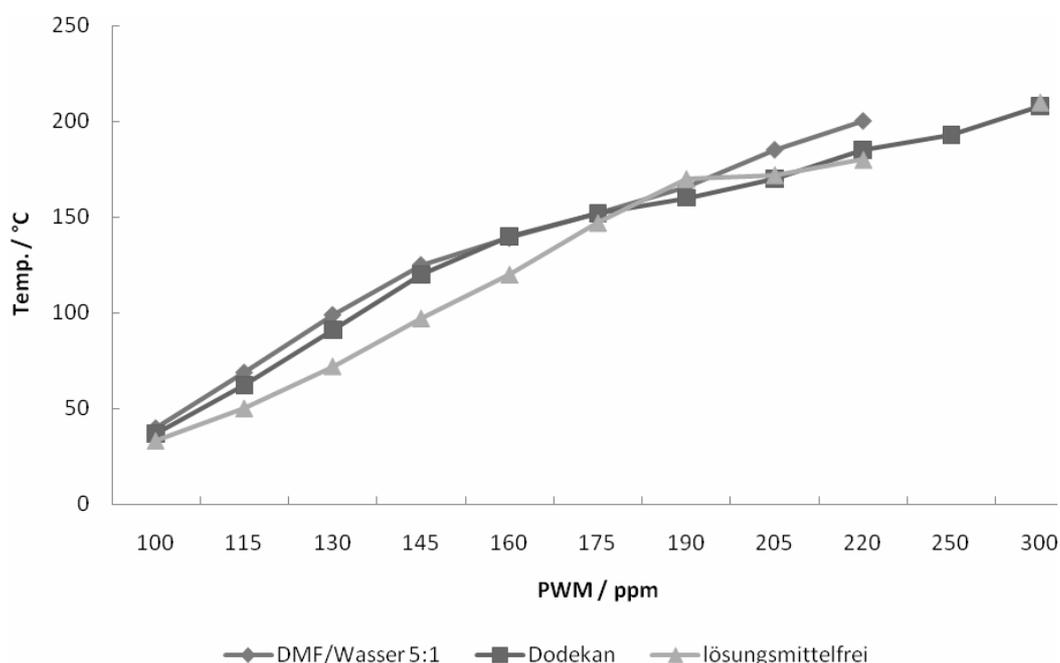
Diese wurden durch eine elektrische Heizung erwärmt und katalysierten dadurch die Reaktion. Mit diesem System setzte er Natriumazid und Organohalogenide *in situ* zu den

<sup>104</sup> G. Evano, M. Toumi, A. Coste, *Chem. Rev.* **2009**, 4166-4175.

<sup>105</sup> C. D. Smith, I. R. Baxendale, S. Lanners, J. J. Hayward, S. C. Smith, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1559-1561.

Organoaziden um und ließ diese anschließend mit Alkinen zu den entsprechenden Triazolen reagieren.<sup>106</sup> Ein weiteres aktuelles Beispiel wurde von ORGAN publiziert, der ebenfalls Kupferkapillaren als Reaktoren unter Mikrowellenbeheizung verwendete.<sup>107</sup> Dabei wurden Temperaturen von bis zu 950 °C erreicht und hohe Ausbeuten bei einer Drei-Komponenten-Reaktion erzielt (Schema 14).

Da bei unserem Ansatz die Erwärmbarkeit des Kupfers eine Grundvoraussetzung für Durchflusseexperimente darstellte, wurde diese zunächst in verschiedenen Lösungsmitteln getestet. Als Material wurden dabei Kupferspäne (Maße: 4 x 1 x 1 mm) verwendet. Eine Verwendung von Kupferstaub oder auch Granalien wurde ebenfalls in Betracht gezogen, jedoch stellten die verwendeten Späne einen guten Kompromiss zwischen Wärmeübertrag und Heizeigenschaften dar. Zunächst wurde eine Heizkurve aufgenommen bei der kein Lösungsmittel verwendet wurde (Abb. 17). Bei einer Temperatur von etwa 180 °C zeigte sich ein Plateau in der Erwärmung bei der trotz Leistungserhöhung zunächst kein Temperaturanstieg mehr zu verzeichnen war. Des Weiteren konnten auch leichte Verfärbungen der Kupferspäne beobachtet werden.



**Abb. 17:** Heizkurve von Kupferspänen; bei DMF/Wasser und Dodekan wurde jeweils eine Flussrate von 0.2 mL/min eingestellt, Kalibrierungszeit jeweils 15 min, Induktionsheizung, 15 kHz.

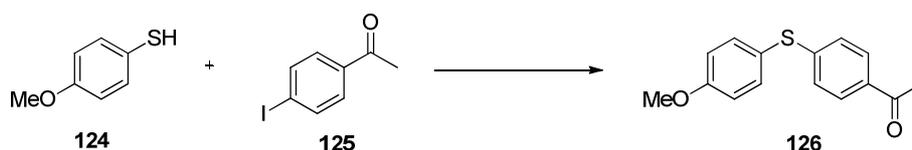
<sup>106</sup> A. R. Bogdan, N. W. Sach, *Adv. Synth. Cat.* **2009**, *351*, 849-854.

<sup>107</sup> G. Shore, W.-J. Yoo, C.-J. Li, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 126-133.

Wahrscheinlich finden bei solchen Temperaturen durch den Luftsauerstoff Oxidationsprozesse an der Oberfläche des Kupfers statt, die eine effektive Erwärmung verhindern. Daher wurden im Weiteren Lösungsmittel verwendet, die vorher entgast wurden. Als unpolares Lösungsmittel wurde Dodekan und als polares ein DMF/Wasser-Gemisch verwendet. Unter diesen Bedingungen konnten keine Oxidationsprozesse festgestellt werden und Temperaturen von bis zu 200 °C leicht erreicht werden.

Da eine ausreichende Temperaturentwicklung für organische Synthesen festgestellt wurde, konnte mit der Suche nach entsprechenden Reaktionen begonnen werden. Zunächst wurde die Möglichkeit der C-S-Bindungsknüpfung untersucht. Als Modellreaktion wurde die Reaktion von Thiol **124** mit Aryliodid **125** gewählt (Tabelle 9). Solche Reaktionen sind prinzipiell mit verschiedensten Kupferkatalysatoren und Liganden bekannt.<sup>108</sup>

**Tabelle 9:** Kupfer-katalysierte C-S-Biaryl-Kupplungen.



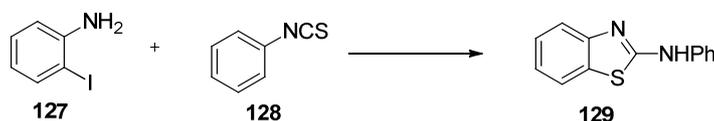
Eintrag	Lösungsmittel	Base	Kat.	Temp.	Rkt. Zeit	Ergebnis <sup>a</sup>
1	PEG	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Cu-Draht	120 °C	17 h	90 % Umsatz
2	PEG	-	Cu-Draht	120 °C	17 h	wenig Umsatz
3	PEG	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Cu-Draht	RT	2 h	kein Umsatz
4	PEG	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	110 °C	2 h	kein Umsatz
5	PEG/H <sub>2</sub> O 1:1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Cu-Draht	110 °C	2 h	40 % Umsatz + Disulfid
6	PEG	DIPEA	Cu-Draht	110 °C	2 h	wenig Umsatz + Disulfid
7	PEG	DABCO	Cu-Draht	110 °C	10 h	50 % Umsatz, 3/5 Disulfid
8	Toluol	DIPEA	Cu-Draht	110 °C	2 h	90 % Umsatz, nur Disulfid
9	DMSO	DIPEA	Cu-Draht	110 °C	2 h	95 % Umsatz, 60 % Disulfid

<sup>a</sup> Umsatzbestimmung über GC, Kolbenreaktion.

<sup>108</sup> z. B. F. Yee Kwong, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3517-3520.

Auch ligandenfreie Systeme in denen PEG oder andere Lösungsmittel zum Einsatz kommen sind bekannt.<sup>109</sup> Die Verwendung literaturbekannter Bedingungen (Eintrag 1) lieferte in der Tat hohen Umsatz. Jedoch sind diese Bedingungen auf Grund der unlöslichen Base nicht direkt in einem Durchflusssystem zu verwenden. Der Versuch auf die Base zu verzichten (Eintrag 2) oder Wasser beizumischen, um eine homogene Lösung zu erhalten (Eintrag 5) lieferte kein positives Ergebnis. Auch die Veränderung des Lösungsmittels oder der Base resultierte in keinem Umsatz oder aber in der Bildung des Disulfids. Das Disulfid wird durch die Homokupplung von **124** gebildet und ist ein häufig auftretendes Nebenprodukt, das meist durch die Verwendung von Liganden unterdrückt wird. Da keine Bedingungen gefunden werden konnten bei denen die Disulfidbildung nicht stattfindet, wurde zu einer intramolekularen Reaktion gewechselt, bei der das Problem nicht bevorzugt auftreten sollte. Die 2-Aminobenzothiazol-Synthese bildet im ersten Schritt über nukleophilen Angriff des Amins an das Isothiocyanid ein Thioharnstoffderivat, welches in einem zweiten Schritt die katalysierte C-S-Bindungsknüpfung durchführt (Tabelle 10).<sup>110</sup> Zwar konnte bei dieser Reaktion jeweils hoher Umsatz erzielt werden, jedoch fiel in jedem Experiment eine größere Menge Feststoff aus. Nur bei der Verwendung von DMF als Lösungsmittel wurde eine homogene Mischung erreicht (Eintrag 7).

**Tabelle 10:** Intramolekulare Kupfer-katalysierte C-S-Bindungsknüpfung.



Eintrag	Kat.	Temp.	Rkt. Zeit	Lösungsmittel	Ergebnis <sup>b</sup>
1	CuI	60 °C	20 h	Toluol	70 % Umsatz, Feststoffabl.
2	Cu-Draht	60 °C	20 h	Toluol	70 % Umsatz, Feststoffabl.
3	Cu-Draht	50 °C	18 h	THF	35 % Umsatz, Feststoffabl.
4	Cu-Draht	60 °C	5 h	Dioxan	45 % Umsatz, Feststoffabl.
5	Cu-Draht	60 °C	3.5 h	DMF	55 % Umsatz, keine Feststoffe
6	Cu-Draht	100 °C	3 h	DMF	60 % Umsatz
7	Cu-Draht	100 °C	20 h	DMF	95 % Umsatz, 78 % isolierte Ausbeute

<sup>a</sup> Base jeweils DABCO (2.0 Äq.).

<sup>b</sup> Umsatzbestimmung über GC, Kolbenreaktion.

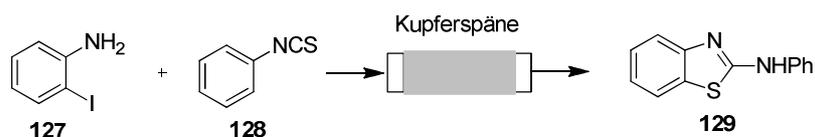
<sup>109</sup> a) E. Sperotto, G. P. M. van Klink, J. G. de Vries, G. van Koten, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5625-5628; b) J. She, Z. Jiang, Y. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 593-596.

<sup>110</sup> Q. Ding, X. He, J. Wu, *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 587-591.

Mit diesen Bedingungen wurden erste Versuche in dem Durchflusssystem unternommen. Dabei wurde ein Glasreaktor mit Kupferspänen gefüllt und die entsprechende Reaktionsmischung durch den Reaktor gepumpt.

Bei diesen Experimenten konnte jedoch nur ein maximaler Umsatz von 60 % erzielt werden (Tabelle 11, Eintrag 3). Auch ein Rezirkulieren der Reaktionsmischung führte zu keiner Umsatzerhöhung (Eintrag 4).

**Tabelle 11:** Intramolekulare Kupfer-katalysierte C-S-Bindungsknüpfung im Durchflusssystem.



Eintrag <sup>a</sup>	Temp.	Flussrate	Ergebnis <sup>b</sup>
1	60 °C	0.1 mL/min	50 % Umsatz
2	70 °C	0.05 mL/min	50 % Umsatz
3	100 °C	0.05 mL/min	60 % Umsatz
4	60 °C	0.1 mL/min <sup>c</sup>	40 % Umsatz

<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: Kupferdraht (24 g), DMF, DABCO (2.0 Äq.), Glasreaktor I (2 mL Totvolumen), Induktionsheizung, 15 kHz.

<sup>b</sup> Umsatzbestimmung über GC.

<sup>c</sup> Rezirkulieren für 3 h.

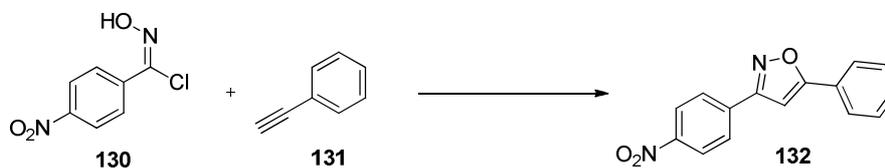
Da die C-S-Bindungsknüpfungen zu keinem präparativ vernünftigen Ergebnis führten, wurde mit der Untersuchung von 1,3-dipolaren Cycloadditionen fortgefahren. Die Synthese von 3,5-disubstituierten Isoxazolen geht von Imidoylchloriden **130** und Alkinen aus (Tabelle 12).<sup>111</sup> Imidoylchlorid kann nach Literaturbedingungen quantitativ aus dem entsprechenden Hydroxylamin durch Reaktion mit NCS erhalten werden.<sup>112</sup> Der entsprechende 1,3-Dipol wird dann Basen-induziert freigesetzt. Unter den beschriebenen Bedingungen (Eintrag 1) zeigte sich nach 6 h ein Umsatz von 60 %. Nach Anpassen der Bedingungen zur Homogenisierung der Reaktionslösung konnte ein Umsatz von 50 % nach 3.5 h erzielt werden (Eintrag 3). Da das Immobilisieren von Reagenzien eine Möglichkeit ist, ein Durchflusssystem vielseitiger und effizienter zu gestalten, wurde versucht, die verwendete Base Triethylamin durch Festphasen-gebundenes DMAP zu ersetzen (Eintrag 4 und 5). Diese Experimente führten jedoch nur zu einem unzureichenden Umsatz. Daher wurden die

<sup>111</sup> F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216.

<sup>112</sup> J. N. Kim, E. K. Ryu, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6649-6650.

Bedingungen von Eintrag 3 auf das Durchflusssystem übertragen. Es konnte jedoch keinerlei Produktbildung nachgewiesen werden (Tabelle 13, Eintrag 1 und 2).

**Tabelle 12:** Isoxazol-Synthese.



Eintrag <sup>a</sup>	Katalysator	Base	Lösungsmittel	Rkt. Zeit	Ergebnis <sup>d</sup>
1 <sup>b</sup>	CuSO <sub>4</sub>	KHCO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O/ <sup>t</sup> BuOH	6 h	60 % Umsatz
2 <sup>c</sup>	Cu-Draht	Et <sub>3</sub> N	Toluol	3.5 h	75 % Umsatz, Feststoffabl.
3 <sup>c</sup>	Cu-Draht	Et <sub>3</sub> N	DMF	3.5 h	50 % Umsatz
4 <sup>c</sup>	Cu-Draht	supp. DMAP	DMF	15 h	20 % Umsatz
5 <sup>c</sup>	Cu-Draht	supp. DMAP	Toluol	15 h	10 % Umsatz

<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: 1 Äq. **130**, 1 Äq. **131**, 1 Äq. Base.

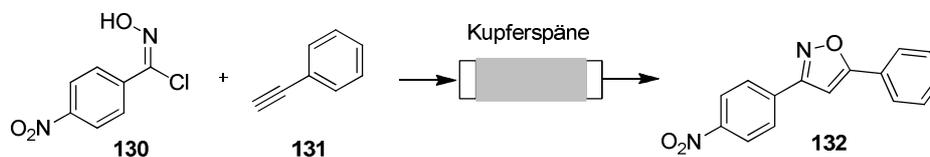
<sup>b</sup> Temperatur: RT.

<sup>c</sup> Temperatur: 90 °C.

<sup>d</sup> Umsatzbestimmung jeweils über GC, Kolbenreaktion.

Eine denkbare Erklärung dafür ist, dass die durch Deprotonierung gebildete, reaktive Spezies des Imidoylchlorids recht instabil ist und sich daher zersetzt bevor sie mit dem Alkin reagiert. Leider konnte auch die Verwendung von Festphasen-gebundenem DMAP, welches direkt im Reaktor mit den Kupferspänen vermischt vorlag, dieses Ergebnis nicht verändern (Eintrag 3).

**Tabelle 13:** Versuchte Durchflusssynthese von Isoxazolen.



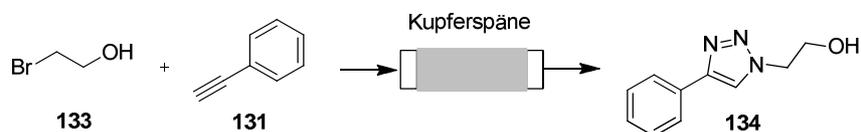
Eintrag <sup>a</sup>	Base	Flussrate	Ergebnis <sup>b</sup>
1	Et <sub>3</sub> N	0.1 mL/min	keine Reaktion
2	Et <sub>3</sub> N	0.05 mL/min	keine Reaktion
3	supp. DMAP	0.05 mL/min	keine Reaktion

<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: 1 Äq. **130**, 1 Äq. **131**, 1 Äq. Base, Kupferdraht (24 g), DMF, Glasreaktor I (2 mL Totvolumen), Induktionsheizung, 15 kHz.

<sup>b</sup> Umsatzbestimmung über GC.

Im nächsten Schritt wurde zu der robusteren 1,3-dipolaren Cycloaddition zur Bildung von Triazolen übergegangen. Wie oben beschrieben hatte SACH<sup>106</sup> bereits gezeigt, dass solche Reaktionen in einem Durchflusssystem durchführbar sind. Als Besonderheit wurden dabei die Alkylazide *in situ* hergestellt, um den zuweilen gefährlichen Umgang mit solchen Aziden zu vermeiden. Dafür wurde Natriumazid mit einem Alkylhalogenid (**133**) und dem Alkin (**131**) gemischt und in einer DMF/Wasser-Lösung durch das System gepumpt. Das Organoazid bildet sich dabei durch thermisch induzierte S<sub>N</sub>-Reaktion. In Anlehnung an diese Ergebnisse wurde ein ähnliches System gewählt, um die optimalen Bedingungen für unser Durchflusssystem zu erproben (Tabelle 14). Dabei wurde bei einer Temperatur von 150 °C und einer Flussrate von 0.05 mL/min eine isolierte Ausbeute von 70 % bei vollständigem Umsatz erhalten (Eintrag 4). Dabei ist anzumerken, dass eine Konzentration von 0.125 M bezogen auf das Alkin nicht überschritten werden kann, da ansonsten Feststoff ausfällt bzw. die Löslichkeiten aller Komponenten nicht mehr gewährleistet ist. Diese Bedingungen sollten im Folgenden auf weitere Reaktionspartner übertragen werden. Zunächst wurden Benzylbromide untersucht und mit verschiedenen Alkinen umgesetzt (Tabelle 15).

**Tabelle 14:** Modellreaktion für die Triazolsynthese im Durchflusssystem.



Eintrag <sup>a</sup>	Temp.	Flussrate	Ergebnis <sup>b</sup>
1	115 °C	0.2 mL/min	32 %
2	115 °C	0.05 mL/min	64 %
3	150 °C	0.2 mL/min	59 %
4	150 °C	0.05 mL/min	70 % <sup>c</sup>

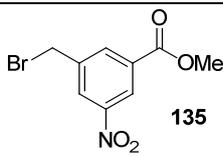
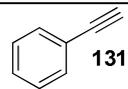
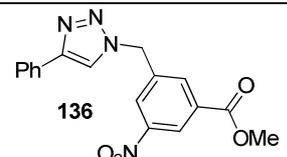
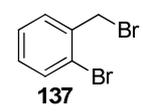
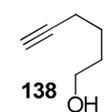
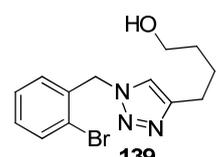
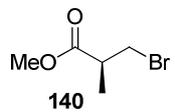
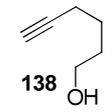
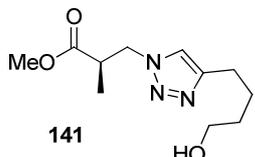
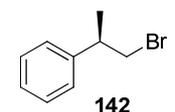
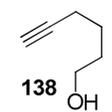
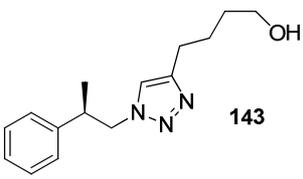
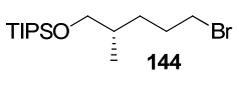
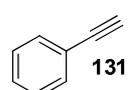
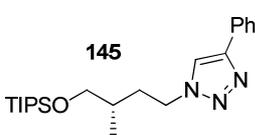
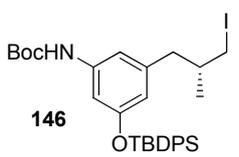
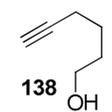
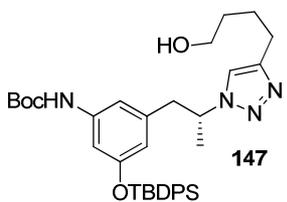
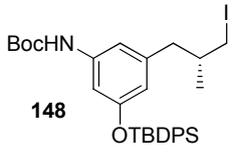
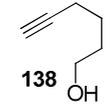
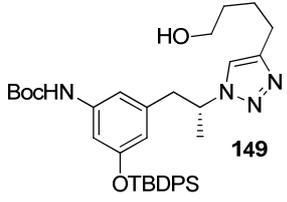
<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: Acetylen (1 Äq.), Bromid (2 Äq.), NaN<sub>3</sub> (2 Äq.), Kupferdraht (24 g), DMF/Wasser 10:1, PEEK-Reaktor I (2 mL Totvolumen), Rückdruckventil 100 psi, Induktionsheizung, 15 kHz.

<sup>b</sup> isolierte Ausbeuten.

<sup>c</sup> vollständiger Umsatz.

Diese lieferten bei recht geringen Temperaturen und hohen Flussraten nahezu quantitative Ausbeuten (Eintrag 1 und 2). Diese guten Ergebnisse sind auf die leicht zu substituierenden Halogenide in Benzylstellung zurückzuführen. Bei Verwendung von aliphatischen Bromiden waren höhere Temperaturen von 150 °C nötig (Eintrag 3). Bromid **142** ließ sich auf Grund der niedrigen Löslichkeit nicht in guten Ausbeuten umsetzen (Eintrag 4).

Tabelle 15: Triazolsynthesen im Durchflusssystem.

Eintrag <sup>a</sup>	Halogenid	Alkin	Produkt	Flussrate	Temp.	Ergebnis
1 <sup>b</sup>	 135	 131	 136	0.2 mL/min	100 °C	> 99 % <sup>e</sup>
2	 137	 138	 139	0.2 mL/min	100 °C	90 % <sup>e</sup>
3	 140	 138	 141	0.1 mL/min	150 °C	57 %
4	 142	 138	 143	0.1 mL/min	150 °C	< 15 %
5 <sup>c</sup>	 144	 131	 145	0.1 mL/min	100 °C	Zer- setzung
6 <sup>d</sup>	 146	 138	 147	0.1 mL/min	100 °C	10 %
7	 148	 138	 149	0.05 mL/min	150 °C	43 %

<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: 1 Äq. Acetylen, 2 Äq. Halogenid, 2 Äq. NaN<sub>3</sub>, Kupferdraht (24 g), DMF/Wasser 10:1, PEEK-Reaktor I (2 mL Totvolumen), Rückdruckventil 100 psi, Induktionsheizung, 15 kHz, isolierte Ausbeuten.

<sup>b</sup> Bromid wurde von SIMONE EICHNER zur Verfügung gestellt.

<sup>c</sup> Bromid wurde von THOMAS SCHMIDT zur Verfügung gestellt.<sup>113</sup>

<sup>d</sup> Bromid wurde von MONIKA VOGT zur Verfügung gestellt.<sup>114</sup>

<sup>e</sup> vollständiger Umsatz.

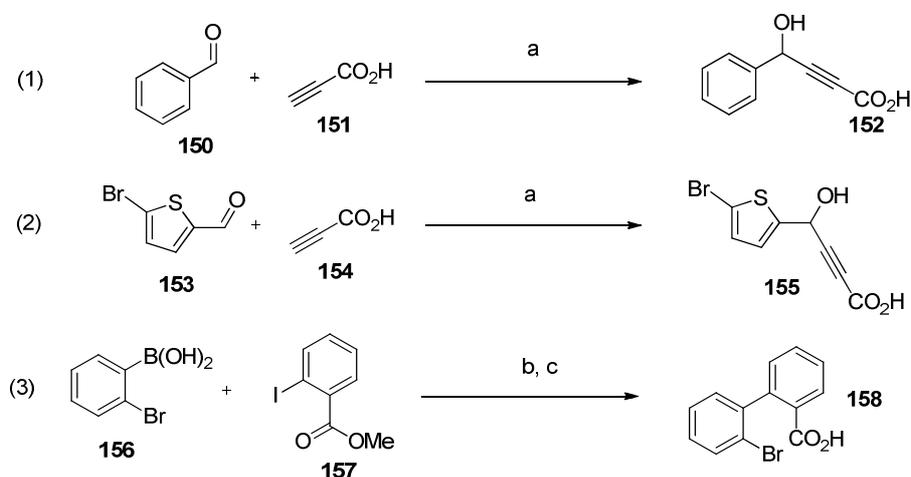
<sup>113</sup> Zur Synthese: J. W. Bode, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3611 – 3612.

<sup>114</sup> Zur Synthese: M. Vogt, *Dissertation*, **2010**, Hannover.

Iodid **146** lieferte zwar das Produkt in einer isolierten Ausbeute von 43 %, jedoch musste die Flussrate auf das Minimum von 0.05 mL/min gesenkt werden. Scheinbar ist die Reaktion dieses Substrates nicht begünstigt. Interessanter Weise konnte unter ansonsten identischen Bedingungen Benzylbromid **135** im Kolben unter Ölbadheizung nicht umgesetzt werden. Dies deutet darauf hin, dass durch die induktive Erwärmung der Kupferspäne aktive Metallspezies an der Oberfläche generiert werden, die die eigentliche Reaktion katalysieren bzw. sind dies Anzeichen für einen „hot-spot“-Effekt. Da bekannt ist, dass DMF als stark polares Lösungsmittel eine hohe Affinität zu Metallionen hat, wurde bei sämtlichen Kupfer-katalysierten Durchflussreaktionen ein zweiter Reaktor hinter den ersten geschaltet. Dieser Reaktor wurde zuvor mit einem Metallionenfänger auf Thioharnstoffbasis gefüllt (Quadrapure TU<sup>TM</sup>), der effektiv Metallrückstände entfernen kann.<sup>115</sup>

Neben den 1,3-dipolaren Cycloadditionen wurden zwei weitere Reaktionstypen erfolgreich Kupfer-katalysiert im Durchflusssystem durchgeführt. Dies ist zum einen die katalytische Decarboxylierung von 2-Alkinoatsäuren<sup>116</sup> und zum anderen die intramolekulare C-O-Bindungsknüpfung zur Bildung von Benzopyranonen.<sup>117</sup>

Die Herstellung der Substrate **152**, **155** und **158** gelang nach Literaturbedingungen<sup>118</sup> über wenige Stufen in hohen Ausbeuten (Schema 15).



**Schema 15:** Vorläuferherstellung für Kupfer-katalysierte Decarboxylierungen und C-O-Bindungsknüpfungen. Bedingungen: a) i. 1.1 Äq. Alkin, THF, -78 °C, MeLi, ii. 1.0 Äq. Aldehyd, THF, 0 °C, 2 h, 70 %; b) 1.2 Äq. **156**, 1.0 Äq. **157**, 5 mol% (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, EtOH, 80 °C, 20 h, 99 %; c) KOH, MeOH, 70 °C, 7 h, 91 %.

<sup>115</sup> A. Hinchcliffe, C. Hughes, D. A. Pears, M. R. Pitts, *Org. Proc. Res. Dev.* **2007**, *11*, 477-481.

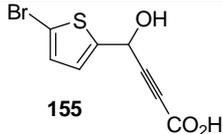
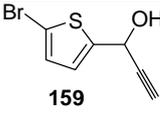
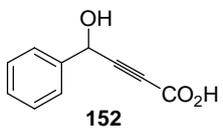
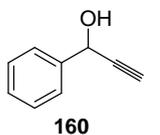
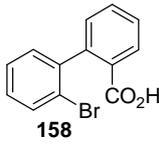
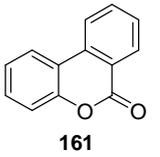
<sup>116</sup> A. Kolrović, Z. Faberová, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7199-7202.

<sup>117</sup> N. Thasana, R. Worayuthakarn, P. Kradanrat, E. John, L. Young, S. Ruchirawat, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9379-9382.

<sup>118</sup> A. A. Jakubowski, F. S. Guziec, M. Sugiura, C. C. Tam, M. Tishler, S. Omura, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1221-1228.

Auch die entsprechende Umsetzung im Durchflusssystem gelang in sehr guten bis quantitativen Ausbeuten und entspricht damit den in Vorexperimenten erhaltenen Ausbeuten. Bei Verbindung **158** zeigte sich jedoch wie im Fall von **137** unter ansonsten gleichen Bedingungen im Kolben unter Ölbadheizung keinerlei Umsatz.

**Tabelle 16:** Kupfer-katalysierte Decarboxylierungen und C-O-Bindungsknüpfungen im Durchflusssystem.

Eintrag <sup>a</sup>	Substrat	Produkt	Temp.	Flussrate	Lösungsmittel	Ergebnis <sup>b</sup>
1			60 °C	0.1 mL/min	MeCN	90 % <sup>c</sup>
2			60 °C	0.1 mL/min	MeCN	93 % <sup>c</sup>
3			200 °C	0.1 mL/min	DMF	95 % <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: Kupferdraht (24 g), PEEK-oder Glas-Reaktor I (2 mL Totvolumen), Rückdruckventil 100 psi im Fall des PEEK-Reaktors, Induktionsheizung, 15 kHz.

<sup>b</sup> isolierte Ausbeuten.

<sup>c</sup> vollständiger Umsatz.

Um den Nachweis zu liefern, dass tatsächlich keine größeren Mengen an Kupferionen in die Produkte gelangten, wurden ICP-OES-Messungen bei den drei erfolgreich durchgeführten Reaktionstypen durchgeführt (Tabelle 17). Diese ergaben recht niedrige Kupferionenkonzentrationen. Lediglich für die C-O-Bindungsknüpfung konnten erhöhte Werte festgestellt werden. Dieses Ergebnis kann auf die hohe Temperatur von 200 °C in Verbindung mit dem stark polaren und koordinationsfähigen Lösungsmittel DMF zurückgeführt werden.

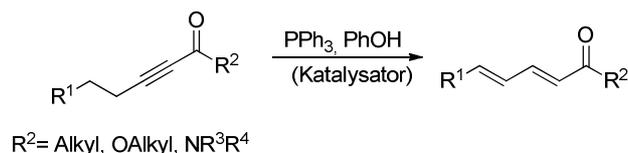
**Tabelle 17:** Metallioneneintrag bei Kupfer-katalysierten Reaktionen.

Eintrag	Reaktionsart	Metallioneneintrag
1	1,3-dipolare Cycloadditionen	3.52 ppm
2	Decarboxylierungen	< 0.01 ppm
3	C-O-Kupplungen	12.65 ppm

Dennoch sind die Werte vergleichsweise niedrig, so dass von einem effektiven Abfangen der Metallionen durch das *scavenger*-Reagenz ausgegangen werden kann.

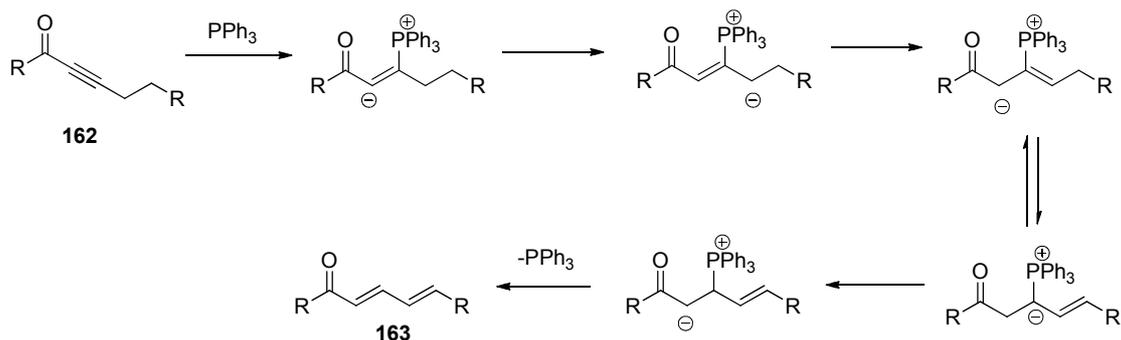
#### 4.1.9.5 TROST-LU-Isomerisierungen

Die TROST-LU-Isomerisierung ist eine organokatalytische Phosphan-katalysierte Reaktion bei der aktivierte Alkinderivate zu den entsprechenden Dienen umgesetzt werden (Schema 16).



**Schema 16:** TROST-LU-Isomerisierung.

Die Reaktion ergibt ausschließlich die gewünschten (*E,E*)-konfigurierten Produkte und verläuft unter milden Bedingungen.<sup>119</sup> TROST<sup>120</sup> und LU<sup>121</sup> haben nahezu zeitgleich erste Arbeiten zu den Isomerisierungen von Alkinonen publiziert. Kurze Zeit später wurde die Verwendung von Phenol als Cokatalysator von RYCHNOWSKY<sup>122</sup> publiziert, was die Substratbreite auf Alkinoate erweiterte, die unter den vorherigen Bedingungen unreaktiv waren. Auf Grund der milden Reaktionsbedingungen und der Konfigurationsexklusivität der Produkte fanden diese Isomerisierungen auch bereits verbreitete Anwendung in der Naturstoffsynthese.<sup>123</sup>



**Schema 17:** Mechanismus der TROST-LU-Isomerisierung.

<sup>119</sup> a) C. K.-W. Kwong, M. Y. Fu, C. S.-L. Lam, P. H. Toy, *Synthesis* **2008**, 2307-2317; b) Y. Yue, X.-Q. Yu, L. Pu, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5104-5107.

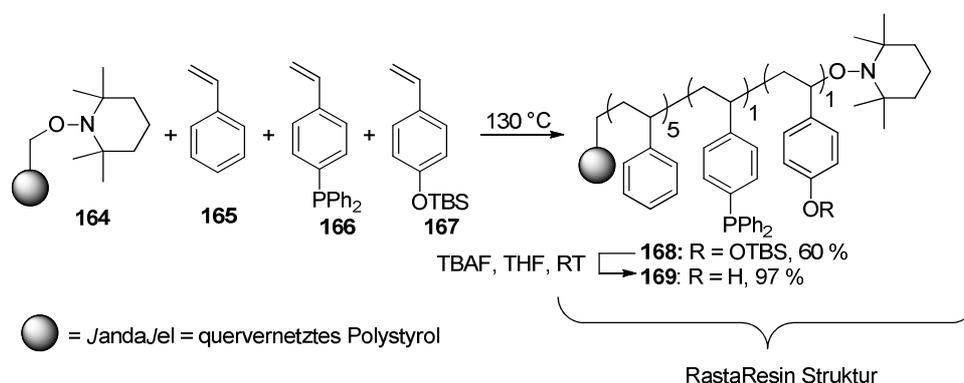
<sup>120</sup> B. M. Trost, U. Kazmaier, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7933-7935.

<sup>121</sup> C. Guo, X. Lu, *J. Chem. Soc., Perkins Trans. 1* **1993**, 1921-1923.

<sup>122</sup> S. D. Rychnovsky, J. Kim, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2659-2660.

<sup>123</sup> a) Y. Xing, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1107-1110; b) M. Georgy, P. Lesot, J.-M. Campagne, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3543-3549.

Mechanistische Untersuchungen zu diesen Isomerisierungen wurden von KAZMEIER unternommen.<sup>124</sup> Dabei findet zunächst eine 1,4-Addition des Triphenylphosphans an die Dreifachbindung von **162** statt, gefolgt von mehreren Protonenshifts. Letztendlich wird das Produkt **163** durch Eliminierung freigesetzt. In den meisten Fällen wird das Triphenylphosphan und auch der Cokatalysator in nahezu stöchiometrischen Mengen zugesetzt, was die Aufarbeitung der Produkte schwierig machen kann. Daher wurden von TOY anfangs bifunktionelle lösliche Polymere entwickelt und verwendet (Bisphenylphosphan- und Phenolfunktionalität am Polymerrückgrat), um durch synergistische Effekte die Reaktion effizienter zu gestalten und eine Wiederverwendung des Polymers zu ermöglichen.<sup>125</sup> Im Folgenden wurde ein unlöslicher bifunktioneller Katalysator entwickelt, der ähnliche Eigenschaften aufwies wie der homogene, aber leichter wiederverwendbar war (Schema 18). Als Basis für den heterogenen Katalysator wurde die RastaResin-Struktur verwendet, bei der zunächst quervernetztes Polystyrol als Kern verwendet wird und anschließend über radikalische Polymerisierung verschiedene Funktionalitäten eingeführt werden können.<sup>126</sup>



**Schema 18:** Herstellung des bifunktionellen heterogenen Katalysators **169**.

Da mit **169** ein heterogener und damit für ein Durchflusssystem geeigneter Katalysator vorlag, sollte die Anwendung dieses Katalysators unter Durchflussbedingungen erprobt werden. Der Vorteil einer Anwendung im Durchflussreaktor wäre die einfache Aufarbeitung der Reaktionsprodukte die im optimalen Fall bei vollständigem Umsatz einfach aus dem Lösungsmittel entfernt werden würde.

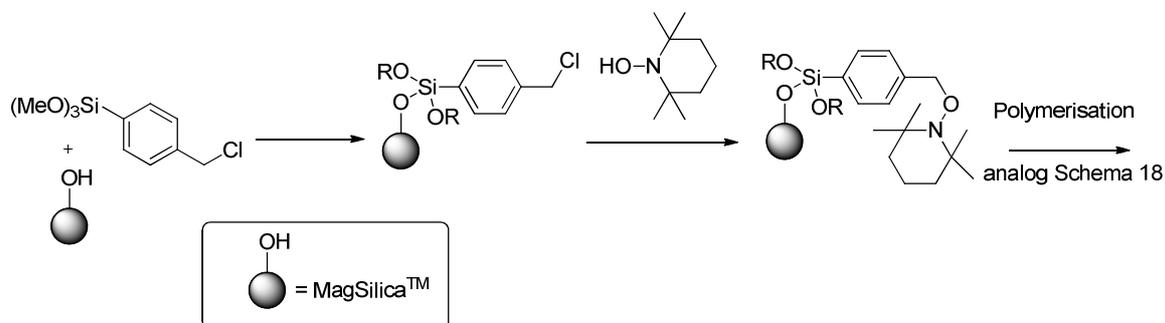
Des Weiteren sollte im Fall eines positiven Ergebnisses mit dem bifunktionellen Polymer das gleiche Prinzip auf MagSilica<sup>TM</sup> angewendet werden. Dabei könnten die freien

<sup>124</sup> U. Kazmeier, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1491-1496.

<sup>125</sup> C. K.-W. Kwong, M. Y. Fu, H. C.-H. Law, P. H. Toy, *Synlett* **2010**, DOI: 10.1055/s-0030-1258576.

<sup>126</sup> C. W. Lindsey, J. C. Hodges, G. F. Filzen, B. M. Weston, A. G. Geyer, *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 550-559.

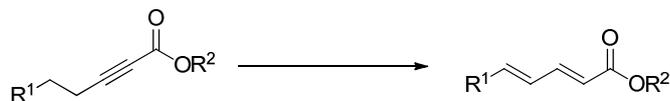
Silanolgruppen auf der Oberfläche mit einem Linker versehen werden, der anschließend mit TEMPO-Gruppen funktionalisiert wird. Es folgt ein der in Schema 18 aufgezeigten Polymerisation analoges Vorgehen (Schema 19).



**Schema 19:** Funktionalisierung von MagSilica™.

Erste Experimente zu einer solchen Einkapselung wurden bereits in der vorangegangenen Diplomarbeit unternommen.

**Tabelle 18:** Optimierungen der Isomerisierung mit **169** unter Kolben-Bedingungen.



Eintrag <sup>a</sup>	$R^1$	$R^2$		Bedingungen <sup>b</sup>	Produkt	Ausbeute <sup>c</sup>
1	Ph	$\text{CH}_2\text{Ph}$	<b>170</b>	<b>171</b> , PhOH, 29 h	<b>172</b>	50 %
2	Ph	$\text{CH}_2\text{Ph}$	<b>170</b>	<b>173</b> , 29 h	<b>172</b>	75 %
3	Ph	$\text{CH}_2\text{Ph}$	<b>170</b>	<b>169</b> , 24 h	<b>172</b>	85 %
4	<i>n</i> -Bu	$\text{CH}_2\text{Ph}$	<b>174</b>	<b>169</b> (0.5 Äq.), 24 h	<b>175</b>	90 %
5	<i>n</i> -Bu	Et	<b>176</b>	<b>169</b> (0.2 Äq.), 24 h	<b>177</b>	85 %
6	Ph	$\text{CH}_2\text{Ph}$	<b>170</b>	<b>169</b> , 0.5 M, 24 h	<b>172</b>	0 %
7	<i>n</i> -Bu	Et	<b>176</b>	0.2 M, $\text{PPh}_3$ , PhOH, 2 h	<b>177</b>	91 %
8	<i>n</i> -Bu	$\text{CH}_2\text{Ph}$	<b>174</b>	<b>169</b> , 2 h	<b>175</b>	46 %
9	<i>n</i> -Bu	$\text{CH}_2\text{Ph}$	<b>174</b>	<b>169</b> , 4 h	<b>175</b>	81 %
10	<i>n</i> -Bu	Et	<b>174</b>	<b>169</b> , 7 h	<b>177</b>	80 %

<sup>a</sup> Auf Grund der limitierten Menge an Substraten in Hong Kong mussten die Optimierungen mit leicht unterschiedlichen Verbindungen vorgenommen werden.

<sup>b</sup> 1 mmol Substrat, 1.0 Äq. Katalysator, Toluol.

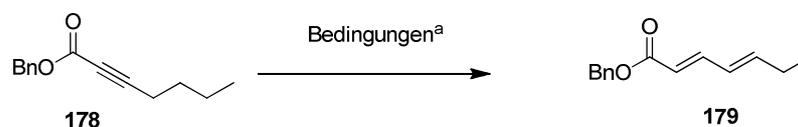
<sup>c</sup> isolierte Ausbeuten.

Damit ein Katalysator effektiv in einem Durchflusssystem angewendet werden kann, muss er katalytisch effektiv sowie mechanisch robust sein und eine gute Wiederverwendbarkeit aufweisen.

Ob **169** diese Charakteristiken besäße, wurde während eines Auslandsaufenthalts an der *University of Hong Kong* in der Gruppe von Prof. TOY erprobt (Tabelle 18). Zunächst wurden Vergleichsexperimente zwischen dem monofunktionellem löslichen Katalysator **171** (Eintrag 1), dem bifunktionellen löslichen Katalysator **173** (Eintrag 2) und dem heterogenen Katalysator **169** (Eintrag 3) durchgeführt. Katalysator **169** zeigte dabei mit 85 % isolierter Ausbeute das beste Ergebnis. Weitere Experimente zu der Effektivität durch Erniedrigung der verwendeten Katalysatormenge (Eintrag 4 und 5) sowie der Reaktionszeit (Eintrag 8-10) wurden ebenso durchgeführt. Dabei wurde die Katalysatormenge ohne eine signifikante Ausbeuteeinbuße bis auf 20 mol% erniedrigt. Außerdem wurde eine optimale Reaktionszeit von 4 bis 7 h bestimmt. Es zeigte sich jedoch, dass der Katalysator eine Konzentration der Substrate von 1.0 M benötigt, damit die Reaktion abläuft (Eintrag 6). Bei geringeren Konzentration konnte keinerlei Reaktionsfortschritt festgestellt werden. Im Gegensatz dazu können unter klassischen Bedingungen auch weniger konzentrierte Bedingungen gewählt werden (Eintrag 7).

Ein weiteres wichtiges Kriterium ist die Wiederverwendbarkeit eines Katalysators. Dafür wurde der Katalysator in einem Kolben mit dem entsprechenden Substrat in Toluol versehen. Nach erfolgter Reaktion wurde der Katalysator abfiltriert, gewaschen und direkt in die nächste Reaktion eingesetzt (Tabelle 19).

**Tabelle 19:** Recyclingexperimente mit **169**.



<i>Experiment</i> <sup>b</sup>	1	2	3	4	5
<i>Ergebnis</i>	76 %	85 %	86 %	83 %	74 %

<sup>a</sup> Bedingungen: **178** in Toluol (1 M), **169** (1.0 Äq.), 9 h, 80 °C.

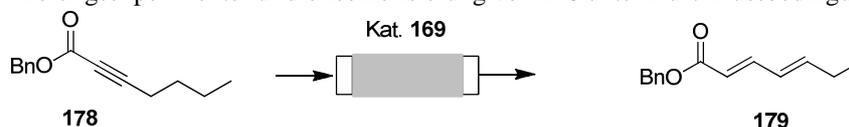
<sup>b</sup> Vergleichsexperiment: **178** in Toluol (1 M), PPh<sub>3</sub> (1.0 Äq.), PhOH (1.0 Äq.), 9 h, 80 °C, 69 %.

Erfreulicherweise wurde eine konstante Ausbeute von etwa 80 % in jedem Experiment isoliert.

Nachdem somit die grundsätzlichen Voraussetzungen für die Anwendbarkeit von **169** in einem Durchflusssystem demonstriert werden konnten, wurden erste Experimente mit dem eigentlichen Reaktor und der gleichen Modellreaktion durchgeführt (Tabelle 20). Dabei sollte

untersucht werden, welche Flussrate und damit welche Verweilzeit nötig ist, um hohe Ausbeuten zu erreichen. Außerdem wurde der Einfluß der Reaktionstemperatur untersucht. Für die Experimente wurde Glasreaktor **II** mit **169** (PhOH/PPh<sub>2</sub> 2/1, 0.8 mmol/g P-Anteil, 1.6 g) gefüllt und durch ein Ölbad beheizt. Anschließend wurden die entsprechenden Reaktionslösungen durch den Reaktor gepumpt. Zunächst wurde der Einfluss der Flussrate untersucht, die direkt mit der Reaktionsdauer korrespondiert (Eintrag 1-5). Bei einer Flussrate von 0.05 mL/min konnte lediglich ein Umsatz von 43 % bestimmt werden. Bei einer Flussrate von 0.005 mL/min wurde nahezu vollständiger Umsatz bei einer isolierten Ausbeute von 82 % gemessen. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur von 80 °C auf 100 °C konnte den Umsatz noch weiter erhöhen (Eintrag 6). Erstaunlicher Weise wurde ein Einbruch der Umsätze bei einer weiteren Temperaturerhöhung auf 105 °C oder 110 °C festgestellt (Eintrag 7 und 8). In Kontrollexperimenten konnte mit der entsprechenden Charge von Katalysator **169** auch in Kolbenreaktionen nur noch etwa 60 % Umsatz erreicht werden. Dies wird darauf zurückgeführt, dass sich der Katalysator bzw. das Polymerrückgrat bei solchen Temperaturen zersetzt und dadurch seine Aktivität verliert. Temperaturempfindlichkeit von Polymeren ist ein bekanntes Phänomen.

**Tabelle 20:** Optimierungsexperimente für die Isomerisierung von **178** unter Durchflussbedingungen.



Eintrag <sup>a</sup>	Flussrate	Reaktionszeit	Temp.	Ergebnis <sup>b</sup>
1	0.05 mL/min	20 min	80 °C	43 %
2	0.02 mL/min	50 min	80 °C	55 %
3	0.01 mL/min	100 min	80 °C	81 %
4	0.005 mL/min	200 min	80 °C	87 (82) <sup>c</sup>
5	0.02 mL/min	50 min	100 °C	78 %
6	0.005 mL/min	200 min	100 °C	92 %
7	0.005 mL/min	200 min	105 °C	60 %
8	0.005 mL/min	200 min	110 °C	69 %
9	0.005 mL/min	200 min	100 °C <sup>d</sup>	86 %

<sup>a</sup> Bedingungen: **178** in Toluol (1 M), **169** (PhOH/PPh<sub>2</sub> 2/1, 0.8 mmol/g P-Anteil, 1.6 g), Glas-Reaktor **II** (1 mL Totvolumen), Ölbadheizung.

<sup>b</sup> <sup>1</sup>H-NMR-Ausbeuten.

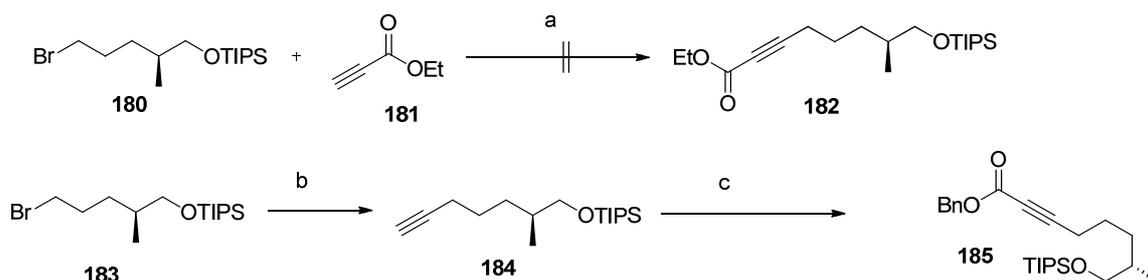
<sup>c</sup> isolierte Ausbeute.

<sup>d</sup> lösungsmittelfrei.

Daher wurde im Weiteren auch auf die Verwendung von MagSilica™ für induktives Heizen verzichtet und auch keine Funktionalisierung durchgeführt. Aus vorherigen Experimenten war nämlich bekannt, dass die durch induktives Heizen erreichbaren Temperaturen lokal unterschiedlich sein können und unter Umständen höher sind als die gemessene Temperatur.

Da das verwendete Substrat **178** eine niederviskose Flüssigkeit ist, wurde in einem weiteren Experiment auch versucht lösungsmittelfrei zu arbeiten (Eintrag 9). Erfreulicherweise konnte das Produkt in 86 % isoliert werden, was eine noch einfachere Aufarbeitung darstellt, da das Produkt direkt entnommen werden kann.

Nachdem die ersten Durchflusseperimente zur Isomerisierung erfolgreich verlaufen waren, sollten größere und komplexere Substrate eingesetzt werden. Zunächst wurde versucht **182** in einer Stufe aus Bromid **180**<sup>127</sup> herzustellen (Schema 20), allerdings ohne Erfolg. Daher wurde versucht, Alkinoat **185** in zwei Stufen zu synthetisieren. Zunächst wurde Alkin **184** durch Zugabe von Lithiumacetylid hergestellt und dieses anschließend mit CbzCl zu **185** umgesetzt.



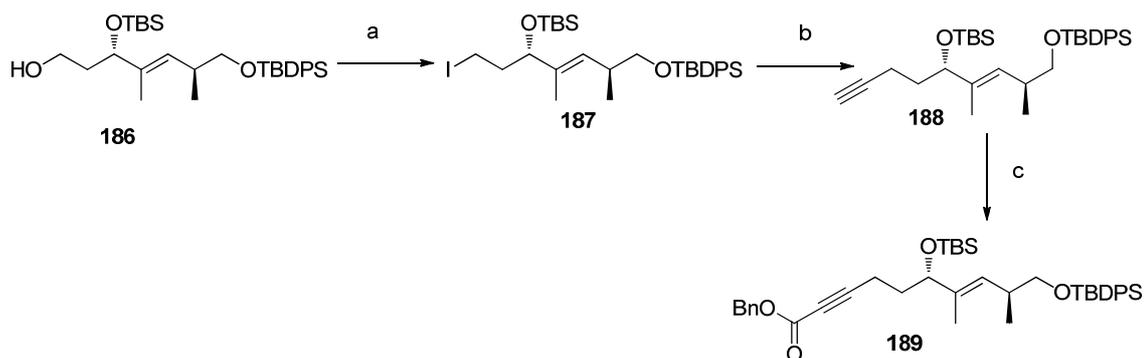
**Schema 20:** Herstellung von **181** und **184**; Bedingungen:<sup>128</sup> a) Ethylpropiolat (2.0 Äq.), THF, 0 °C; b) Lithiumacetylid (2.0 Äq.), THF, 0 °C, 47 %; c) *n*-BuLi, THF, -78 °C, CbzCl (1.2 Äq.), 40 %.

Als zweites Beispiel sollte Alkinoat **189** über drei Stufen dargestellt werden (Schema 21). Dafür wurde ausgehend von Alkohol **186**<sup>129</sup> das entsprechende Iodid **187** über eine APPEL-Reaktion synthetisiert. Nachfolgende Umsetzung zuerst mit Lithiumacetylid und anschließend mit CbzCl ergab die gewünschte Verbindung in guter Ausbeute.

<sup>127</sup> Zur Verfügung gestellt von THOMAS SCHMIDT.

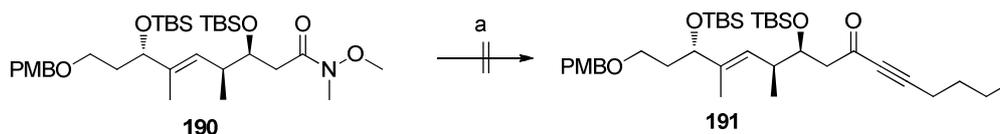
<sup>128</sup> K. Mori, T. Sakai, *Liebigs Annalen der Chemie* **1988**, 13 – 18.

<sup>129</sup> Zur Verfügung gestellt von ANNE PIEPER.



**Schema 21:** Herstellung von **189**; Bedingungen: a)  $\text{PPh}_3$  (2.2 Äq.), Imidazol (2.2 Äq.),  $\text{I}_2$  (2.5 Äq.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 88 %; b) Lithiumacetylid (2.0 Äq.), THF, 0 °C, 68 %; c) *n*-BuLi, THF, -78 °C, CbzCl (1.2 Äq.), 69 %.

In der Substanzdatenbank des Instituts war ebenfalls das Weinrebamid **190** vorhanden. Dieses sollte ebenso in ein Alkinon überführt werden (Schema 22). Leider konnte trotz diverser Experimente kein Produkt isoliert werden. Stattdessen wurde ein Nebenprodukt isoliert, dessen Identität nicht weiter aufgeklärt wurde.

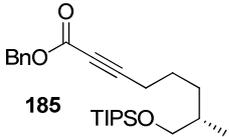
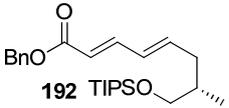
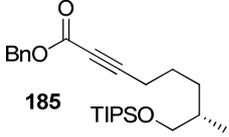
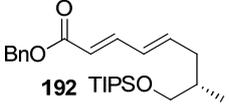
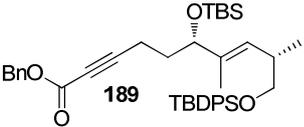
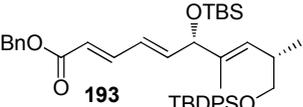
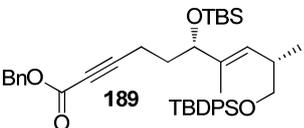
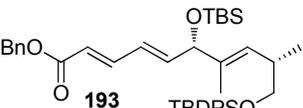


**Schema 22:** Versuchte Darstellung von **191**; Bedingungen: a) 1-Hexin (2.0 Äq.), *n*-BuLi, THF, 0 °C.

Durch die Synthese von **185** und **189** standen dennoch zwei chirale Bausteine zur Verfügung, die im Folgenden in das Durchflusssystem zur Isomerisierung eingesetzt wurden. Für **192** konnte eine isolierte Ausbeute von 59 % erreicht werden, wobei vollständiger Umsatz erfolgte (Tabelle 21, Eintrag 2). In einem Experiment unter herkömmlichen Bedingungen in einem Glaskolben wurde eine isolierte Ausbeute von 73 % erhalten (Eintrag 1). Das bedeutet, dass das Durchflusssystem ähnliche Ergebnisse wie die Kolbenreaktion ergibt. Zwar konnte das Vergleichsergebnis nicht ganz erreicht werden, dennoch ist es das erste Beispiel seiner Art für ein Durchflusssystem. Verbindung **189** ergab allerdings lediglich Zersetzungsprodukte. Weder in dem Durchflusssystem noch unter Kolbenbedingungen konnte Produkt isoliert werden (Eintrag 3 und 4). Wahrscheinlich treten Eliminierungsreaktionen des TBS-geschützten Alkohols auf. Solche Eliminierungen sind bereits für ungeschützte Alkohole in  $\alpha$ -Position zu einem Alkinoat bekannt.<sup>130</sup>

<sup>130</sup> C. Guo, X. Lu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 394-395.

**Tabelle 21:** Isomerisierung von **185** und **189** in dem Durchflusssystem.

Eintrag	Substrat	Produkt	Bedingungen	Ergebnis <sup>d</sup>
1			a	73 %
2			b	59 %
3			a	Zersetzung
4			c	Zersetzung

<sup>a</sup> Substrat in Toluol (1 M), **169** (1.0 Äq), 16 h, 100 °C.

<sup>b</sup> **185** in Toluol (1 M), **169** (PhOH/PPh<sub>2</sub> 2/1, 0.8 mmol/g P-Anteil, 1.6 g), Glas-Reaktor **II** (1 mL Totvolumen), Ölbadheizung.

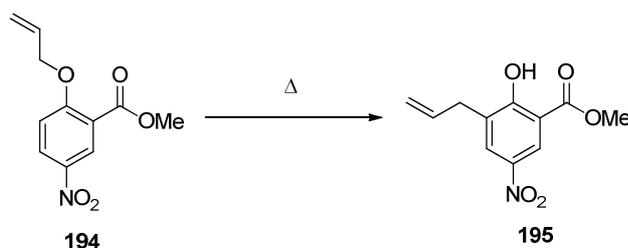
<sup>c</sup> **189** in Toluol (1 M), PPh<sub>3</sub> (1.0 Äq.), PhOH (1.0 Äq.), 18 h, 70 °C.

<sup>d</sup> isolierte Ausbeute.

Da zu der Zeit der Experimente nur begrenzte Mengen an Katalysator **169** vorhanden waren, wurden an dieser Stelle die Experimente beendet. Dennoch konnte die Anwendung des bifunktionellen Katalysators **169** erfolgreich an einfachen und chiralen Substraten in einem Durchflusssystem demonstriert werden.

#### 4.1.9.6 Kolben-Reaktionen mit induktiver Heizung (MW-Vergleich)

Das Beheizen von Durchflussreaktoren durch induktives Heizen steht wie bereits oben erwähnt in direkter Konkurrenz zum Heizen über Mikrowellenstrahlung. In beiden Fällen wird Strahlung zumeist direkt in der Reaktionsmischung absorbiert und in Wärme umgewandelt. Aus diesem Zusammenhang wurde eine Experimentalreihe mit dem Ziel durchgeführt, einen Vergleich von Mikrowellenheizen und Induktionsheizen in einem Kolben zuzulassen. Als Modellreaktion wurde die CLAISEN-Umlagerung von Allylether **194** zu Verbindung **195** gewählt (Schema 23).



**Schema 23:** CLAISEN-Umlagerung von **194**.

Diese Verbindung ist ein Teil der Aromatensynthesen zu Ansamitocin-Antibiotika.<sup>131</sup> Es war bereits bekannt, dass die gewünschte CLAISEN-Umlagerung mit 38 % isolierter Ausbeute nach 2-stündiger Reaktion in der Mikrowelle abläuft. Mit diesen Daten sollte ein Vergleich zur klassischen Ölbad-Heizung und zur Induktionsheizung angestrengt werden. Um eine Kolben-Reaktion mit dem Induktionssystem durchzuführen, wurde der große Induktor **D** gewählt, da seine Einkerbung bzw. Reaktorpassage groß genug für das Einführen eines herkömmlichen 10 mL Mikrowellengefäßes ist. Es wurde ein entsprechendes Gefäß mit Verbindung **194** und MagSilica<sup>TM</sup> befüllt, luftdicht verschlossen und induktiv erwärmt. Die Ergebnisse sind Tabelle 22 zu entnehmen. Unter Ölbadheizung war bei 150 °C keinerlei Umsatz festzustellen (Eintrag 2) und bei 200 °C konnten 17 % Produkt isoliert werden (Eintrag 1). Unter Mikrowellenstrahlung konnten sowohl ohne Lösungsmittel als auch gelöst in Toluol jeweils etwa 40 % Produkt isoliert werden (Eintrag 3 und 4). Diese Ergebnisse korrespondieren mit den Ergebnissen unter Induktionsheizung (Eintrag 5 und 7).

**Tabelle 22:** Kolben-Vergleich von Ölbad-, Mikrowellen- und Induktionsheizungen mit Verbindung **191**.

Eintrag	Beheizung	Reaktionszeit	Temp.	Lösungsmittel	Ergebnis <sup>a</sup>
1	Ölbad	2 h	200 °C	Toluol	17 %
2	Ölbad	5 h	150 °C	DMF	0 %
3	Mikrowelle, SiC <sup>b</sup>	2 h	200 °C	Toluol	38 %
4	Mikrowelle, SiC <sup>b</sup>	1 h	250 °C	Lösungs-mittelfrei	40 %
5	Induktionsfeld <sup>c</sup>	2 h	200 °C	Toluol	39 %
6	Induktionsfeld <sup>c</sup>	0.5 h	190 °C	Lösungsmittel-frei	25 %
7	Induktionsfeld <sup>c</sup>	1.5 h	190 °C	Lösungsmittel-frei	40 %

<sup>a</sup> isolierte Ausbeute, entspricht Umsatz.

<sup>b</sup> SiC wurde zugesetzt da Toluol kaum Mikrowellenstrahlung aufnimmt, 100 mg **194**, 1 mL Toluol.

<sup>c</sup> 1 g MagSilica<sup>TM</sup>, 100 mg **194**, 1 mL Toluol, 25 kHz.

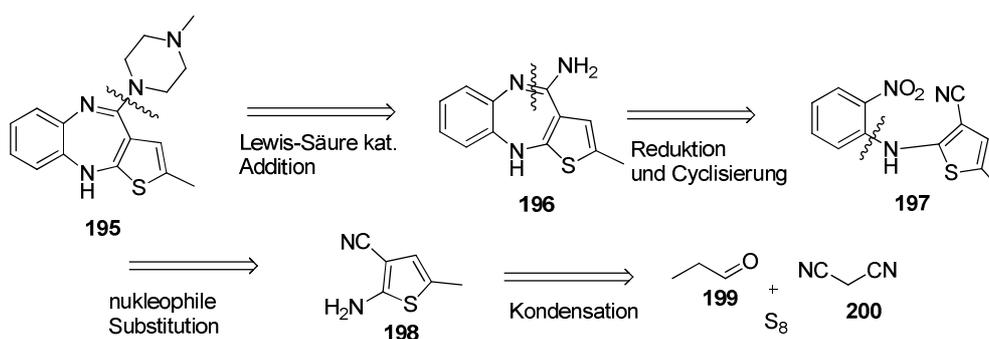
<sup>131</sup> Für weitere Details siehe Arbeiten von SIMONE EICHNER.

Auch in diesem Fall konnten etwa 40 % isoliert werden. Dabei fielen jeweils etwa 10 % deallyliertes Nebenprodukt an. Der Rest war unumgesetztes Edukt. Der genaue Grund für das Stoppen der Reaktion ist nicht bekannt.

Es kann aber festgehalten werden, dass Induktionsheizen ohne Weiteres Synthesen unter Kolben-Bedingungen ermöglicht, die ansonsten ein Temperaturprofil benötigen, das ansonsten nur bei Mikrowellen-unterstützter Synthese gefunden wird. Dies ist ein wichtiges Ergebnis, um den Nutzen von induktivem Heizen einschätzen zu können.

#### 4.1.9.7 Wirkstoffsynthese (Mehrstufigensynthese)

Die Anwendung eines Durchflusssystems in der Synthese eines realen und an dem Markt erhältlichen Medikaments stellt ein attraktives Ziel dar. Im Optimalfall kann das Medikament dadurch effektiver, schneller und kostengünstiger hergestellt werden. Aktuelle Beispiele für eine solche Synthese wurden beispielsweise von LEY und SEEBERGER publiziert.<sup>132</sup> Um ein solches Beispiel in dem induktiven Durchflusssystem zu synthetisieren, wurde die Substanz Olanzapin (**195**) (Handelsname Zyprexa<sup>TM</sup>) ausgewählt. Dieses Medikament wurde 1996 von ELI LILLY in den deutschen Markt eingeführt und gehört zu der Klasse der atypischen Neuroleptika. Es wird bei Schizophrenien und bipolaren Störungen, sowie gegen manische Phasen von Patienten eingesetzt.<sup>133</sup> Zyprexa<sup>TM</sup> erzielte im Jahr 2008 den siebthöchsten Umsatz von pharmazeutisch aktiven Produkten weltweit.<sup>134</sup>



**Schema 24:** Retrosynthese von Zyprexa<sup>TM</sup> (**195**).

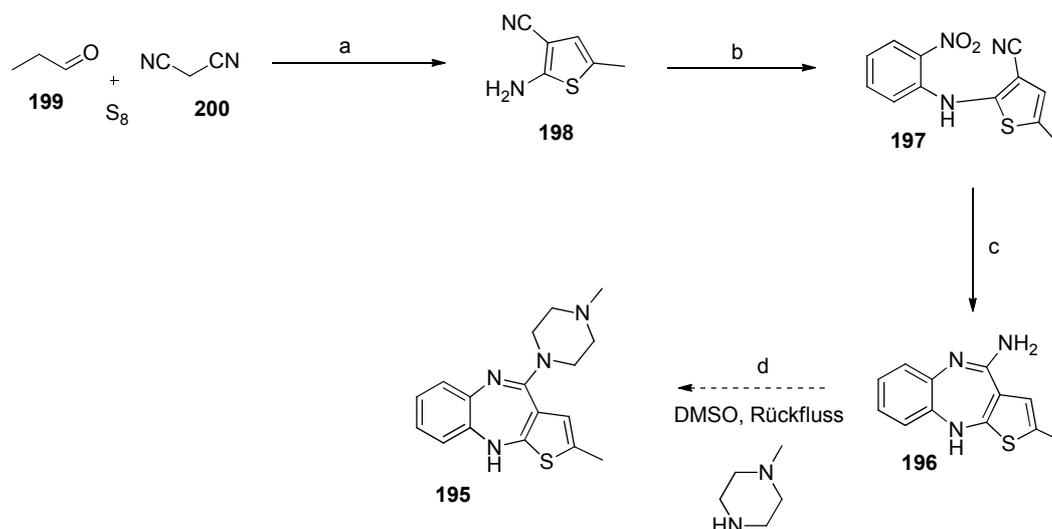
<sup>132</sup> a) M. D. Hopkin, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2450-2452; b) T. Gustafsson, F. Ponten, P. H. Seeberger, *Chem. Commun.* **2008**, 1100-1102.

<sup>133</sup> A. Kleemann, J. Engel, B. Kutscher, D. Reichert, in *Pharmaceutical Substances*, Thieme, Stuttgart, **2000**.

<sup>134</sup> Für aktuelle Angaben siehe: [www.chem.cornell.edu/jn96/index.html](http://www.chem.cornell.edu/jn96/index.html) (Stand 20.09.2010).

Die publizierte Retrosynthese (Schema 24) beginnt mit einer Lewissäure-katalysierten Addition von *N*-Methylpiperazin an das Amidin **196**.<sup>135</sup> Darauf folgt eine Reduktion der Nitrogruppe sowie die Cyclisierung zur Bildung des Siebenringes. Es schließt sich eine Kupplung des Thiophens **198** an den Nitroaromaten über Palladium-Katalyse oder Fluoridsubstitution an. Thiophen **198** kann schließlich über die Kondensation von Schwefel mit Propanal (**199**) und Dimalononitril (**200**) erhalten werden.

Zunächst sollte versucht werden, die literaturbekannte Synthese nachzuvollziehen, um die einzelnen Stufen charakterisieren und evaluieren zu können (Schema 25). Die Kondensation zu Thiophen **198** gelang in Anwesenheit von Et<sub>3</sub>N in DMF in einer Ausbeute von 72 %. Das Produkt wird durch Kristallisation aus Eiswasser erhalten, kann aber auch säulenchromatographisch gereinigt werden. Die nachfolgende Substitution zu **197** in DMSO mit Lithiumhydroxid als Base verlief in mäßiger Ausbeute, ein literaturbekannter Befund. Sie wird als die maximal erreichbare angegeben. Die Reduktion der Nitrogruppe zum Amin sowie die säurekatalysierte Cyclisierung verlaufen in einer Eintopfreaktion und liefern das Amidin **196** in quantitativer Ausbeute.



**Schema 25:** Klassische Synthese von Zyprexa<sup>TM</sup> (**195**); Bedingungen: a) Et<sub>3</sub>N, DMF, RT, 72 %; b) 2-Fluornitrobenzol (1.0 Äq.), LiOH, DMSO, RT, 35 %; c) SnCl<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, EtOH, HCl, 70 °C, >99 %; d) *N*-Methylpiperazin, DMSO, Rückfluss, vollst. Umsatz.

Auch dieses Produkt kann durch Kristallisation aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> erhalten werden. Eine Reinigung über Säulenchromatographie ist bei dieser Stufe auf Grund der großen Polarität des Moleküls sehr schwierig. Die letzte Stufe soll in einer Titan(IV)tetrachlorid-katalysierten Addition von

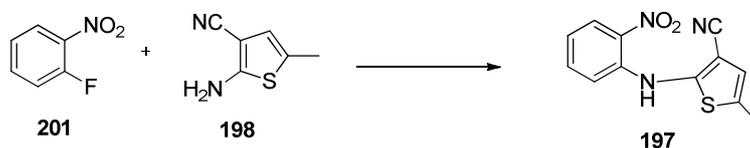
<sup>135</sup> a) D. O. Calligaro, J. Fairhurst, T. M. Hotten, N. A. Moore, D. E. Tupper, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 25-30; b) V. P. Shevchenko, I. Y. Nagaev, Y. V. Kuznetsov, E. V. Polunin, A. A. Zozulya, N. F. Myasoedov, *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2005**, 31, 420-424; c) A. Leyva-Perez, J. R. Cabrero-Antonino, A. Corma, *Tetrahedron* **2010**, DOI:10.1016/j.tet.2010.08.022.

*N*-Methylpiperazin oder aber in einer Substitution bei erhöhter Temperatur bestehen. Diese Reaktion wurde bisher nur einmal durchgeführt, da parallel Optimierungen für eine Anwendung im Durchflusssystem durchgeführt wurden.

Die erste Stufe zur Bildung von Thiophen **198** ist nicht ohne Weiteres für die Synthese im Durchflusssystem geeignet, da sich der Schwefel nicht von Anfang an löst, sondern vielmehr langsam verbraucht wird. Ein Füllen eines Reaktors mit Schwefel als Festphasen-Reagenz wäre zwar möglich, würde aber keinen Vorteil gegenüber der herkömmlichen Synthese liefern. Des Weiteren läuft die Reaktion bei Raumtemperatur ab und kann auch durch Erwärmung nicht weiter beschleunigt werden. Daher wurden die Optimierungen bei der zweiten Stufe begonnen.

Bei der Evaluierung der nukleophilen Substitution am Nitroaromaten **201** wurde zunächst untersucht, ob eine Temperaturerhöhung Einfluss auf die Ausbeute oder die nötige Reaktionszeit hat (Tabelle 23, Eintrag 1-3). Jedoch waren die Ausbeuten geringer. Des Weiteren wurde nachgewiesen, dass die Base essentiell ist für die Substitution (Eintrag 4). Auch Verwendung von anderen unlöslichen Basen wie Kaliumcarbonat oder dem Festphasengebundenen DMAP auf Styrol führten zu keiner Erhöhung der Ausbeute (Eintrag 5-7).

**Tabelle 23:** Nukleophile Substitution mit Thiophen **198**.



Eintrag <sup>a</sup>	Base	Lösungsmittel	Rkt.Zeit	Temp.	Ergebnis <sup>b</sup>
1	LiOH	DMSO	16 h	RT	35 %
2	LiOH	DMSO	20 h	50 °C	18 %
3	LiOH	DMSO	19 h	80 °C	21 %
4	-	DMSO	19 h	RT	keine Reaktion
5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMSO	16 h	100 °C	20 %
6	supp. DMAP	DMSO	19 h	80 °C	keine Reaktion
7	supp. DMAP	DMSO	19 h	RT	keine Reaktion
8	LiOH	MeCN	16 h	90 °C	keine Reaktion
9	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	16 h	100 °C	10 %
10	NaOH	EtOH	16 h	100 °C	keine Reaktion

<sup>a</sup> Bedingungen: **201** (1.0 Äq.), **198** (1.0 Äq.), Base (1.5 Äq.),

<sup>b</sup> isolierte Ausbeuten.

Genauso wenig Verbesserung erbrachte der Wechsel des Lösungsmittels zu DMF, Acetonitril oder Ethanol (Eintrag 8-10).

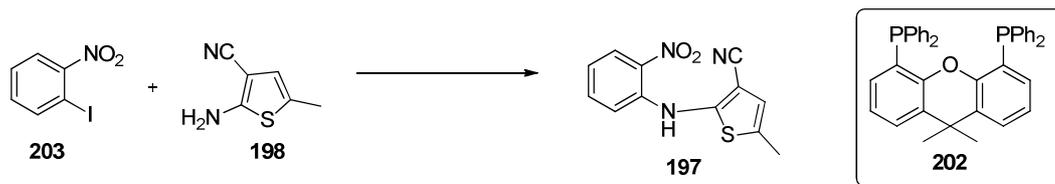
Da die einfache Substitution im besten Fall eine Ausbeute von 35 % lieferte und das auch nur mit einer unlöslichen Base, wurde der Alternativansatz der Palladium-katalysierten HARTWIG-BUCHWALD-Kupplung untersucht. Es ist bekannt, dass Kupplungen von primären Thiophenaminen nur schleppend verlaufen bzw. lediglich mit dem Liganden Xantphos<sup>TM</sup> (**202**) in guten Ausbeuten verlaufen.<sup>136</sup> Das klassische Katalysesystem aus Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> mit Xantphos<sup>TM</sup> und Cäsiumcarbonat in Dioxan lieferte das Produkt in 71 % isolierter Ausbeute (Tabelle 24, Eintrag 1), was somit bei weitem über dem Ergebnis der Substitution lag. Da Cäsiumcarbonat eine nichtlösliche Base ist und auch der Ligand schwer löslich ist, wurde versucht, ein System zu finden, in dem alle Komponenten löslich sind. So wurde Natrium*tert*butoxid in Toluol verwendet (Eintrag 10), wobei 39 % des Produktes gebildet wurden. Unter gleichen Bedingungen, aber mit DMSO als Lösungsmittel wurde keine Umsatz beobachtet (Eintrag 11). Bei Verwendung von Tetrabutylammoniumacetat in NMP konnte hingegen die Ausbeute sogar auf 82 % gesteigert werden (Eintrag 13).<sup>137</sup> Es wurden damit homogene Bedingungen für alle Komponenten gefunden. Um die Möglichkeit zu untersuchen, den Katalysator als Festphasenkomponente zu verwenden, wurden verschiedene Palladiumkatalysatoren untersucht. LEY's kommerziell erhältlicher PdEnCatTPP<sup>TM138</sup> wurde genauso untersucht wie der Carben-stabilisierte PEPPSI-IPr<sup>TM139</sup> Katalysator von ORGAN. Der PdEnCatTPP<sup>TM</sup> basiert auf Polystyrol während ORGAN's Katalysator löslich ist. Es zeigten sich aber weder mit dem Liganden Xantphos<sup>TM</sup> noch ohne Ligand Umsätze (Eintrag 14-17). Bei der Verwendung von herkömmlichem Palladium auf Kohle (10%ig) mit Xantphos<sup>TM</sup> konnten hingegen 59 % Produkt isoliert werden, aber wiederum mit der unlöslichen Base Cäsiumcarbonat (Eintrag 2). Mit der löslichen Base Triethylamin wurden nur noch 24 % des Produktes isoliert (Eintrag 5). Andere Lösungsmittel erbrachten keine besseren Ergebnisse.

<sup>136</sup> a) K. A. Emmitte, G. M. Adjebang, C. W. Andrews, J. G. Badiang Alberti, R. Bambal, S. D. Chamberlain, R. G. Davis-Ward, H. D. Dickson, D. F. Hassler, K. R. Hornberger, J. R. Jackson, K. W. Kuntz, T. J. Lansing, R. A. Mook Jr., K. E. Nailor, M. A. Pobanz, S. C. Smith, C.-M. Sung, M. Cheung, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1694-1697; b) K. R. Hornberger, J. G. Badiang, J. M. Salovich, K. W. Kuntz, K. A. Emmitte, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6348-6351; c) J. Yin, M. M. Zhao, M. A. Huffmann, J. M. McNamara, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3481-3484.

<sup>137</sup> *Chemfiles, Catalysis*, **2007**, *7*, Sigma-Aldrich.

<sup>138</sup> S. V. Ley, C. Ramarao, R. S. Gordon, A. B. Holmes, A. J. Morrison, I. F. McConvey, I. M. Shirley, S. C. Smith, M. D. Smith, *Chem. Commun.* **2002**, 1134-1135.

<sup>139</sup> E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brian, M. G. Organ, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2768-2813.

**Tabelle 24:** Palladium-katalysierte Kupplung von Thiophen **198**.

Eintrag <sup>a</sup>	Kat.	Ligand	Base	Lösungsmittel	Ergebnis <sup>b</sup>
1	Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	Xantphos <sup>TM</sup>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Dioxan	71 %
2	Pd/C	Xantphos <sup>TM</sup>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Dioxan	59 %
3	Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	Xantphos <sup>TM</sup>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	EtOH	Spuren
4	Pd/C	-	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Dioxan	Spuren
5	Pd/C	-	Et <sub>3</sub> N	Dioxan	Spuren
6	Pd/C	Xantphos <sup>TM</sup>	Et <sub>3</sub> N	Dioxan	24 %, löslich
7	Pd/C,	Xantphos <sup>TM</sup>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Dioxan	keine Reaktion
	MagSilica <sup>TM</sup>				
8	Pd/C	Xantphos <sup>TM</sup>	NaOH	<sup>t</sup> BuOH/THF	Zersetzung
9	Pd/C	Xantphos <sup>TM</sup>	Bu <sub>3</sub> N	Dioxan	keine Reaktion, löslich
10	Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	Xantphos <sup>TM</sup>	NaO <sup>t</sup> Bu	Toluol	39 %, löslich
11	Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	Xantphos <sup>TM</sup>	NaO <sup>t</sup> Bu	DMSO	keine Reaktion
12	Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	Xantphos <sup>TM</sup>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Dioxan	61 %, 1 g Ansatz
13	Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	Xantphos <sup>TM</sup>	Bu <sub>4</sub> NOAc	NMP	82 %, löslich
14	PdEncatTPP	Xantphos <sup>TM</sup>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Dioxan	Spuren
	30 <sup>TM</sup>				
15	PdEncatTPP	-	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Dioxan	keine Reaktion
	30 <sup>TM</sup>				
16	PEPPSI	Xantphos <sup>TM</sup>	Bu <sub>4</sub> NOAc	NMP	keine Reaktion
	Ipr <sup>TM</sup>				
17	PEPPSI	-	Bu <sub>4</sub> NOAc	NMP	keine Reaktion
	Ipr <sup>TM</sup>				

<sup>a</sup> Bedingungen: Iodid **203** (1.1 Äq.), Thiophen **198** (1.0 Äq.), Kat. (0.1 Äq.), Base (5.0 Äq.), Ligand (0.25 Äq.), 70 °C, 10 h.

<sup>b</sup> isolierte Ausbeuten.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich die Bedingungen in Eintrag 13 ideal für ein Durchflusssystem eignen.

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde mit ersten Untersuchungen für die nächsten Stufen, der Reduktion und Cyclisierung, begonnen (Tabelle 25). Die klassischen Bedingungen

lieferten quantitative Ausbeute von Amidin **196** (Eintrag 1). Dabei wurde als Reduktionsmittel Zinn(II)chlorid in Ethanol verwendet. Die Zugabe von Salzsäure und das Erhitzen der Reaktionslösung ermöglichen im zweiten Schritt die Cyclisierung. Wie bereits bei anderen Reduktionen (siehe **4.1.9.3**) erfolgreich durchgeführt, wurde die Methodik der Transferhydrierung mit Cyclohexen und Palladium auf Kohle auf die vorliegende Reaktion angewendet. Der Vorteil wäre eine Heterogenisierung des Katalysators und damit leichtere Aufarbeitung. Unter Transferhydrierungsbedingungen konnte leider keinerlei Umsatz erzielt werden (Eintrag 2). Auch die Verwendung von Ammoniumformiat als Wasserstoffquelle führte sowohl ohne als auch in Gegenwart einer Base nicht zu dem gewünschten Produkt (Eintrag 3 und 4). Bei Eintrag 4 fand in geringem Maße Umsatz statt; jedoch konnte das Produkt nicht eindeutig identifiziert werden. Die Verwendung von PdEncat30<sup>TM</sup> in Transferhydrierungen ist ebenfalls wohl bekannt, führte aber in diesem Fall auch zu keinem Umsatz (Eintrag 5). Schließlich wurde ein anderes klassisches Konzept untersucht, nämlich die Reduktion über Palladium auf Kohle mit elementarem Wasserstoff (Eintrag 7).

**Tabelle 25:** Reduktion und Cyclisierung von **197**.



Eintrag	Bedingungen	Temp.	Ergebnis <sup>a</sup>
1	SnCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O, EtOH, HCl, 20 h	70 °C	>99 %
2	Pd/C (10% ig, 10mol%), Cyclohexen/EtOH, 20 h	70 °C	keine Reaktion
3	Pd/C (10% ig, 10mol%), NH <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H, EtOH, 16 h	70 °C	keine Reaktion
4	Pd/C (10% ig, 10mol%), NH <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , EtOH, 16 h	70 °C	Umsatz, Produkt unklar
5	PdEncat30 <sup>TM</sup> (10mol%), NH <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H, Et <sub>3</sub> N, EtOAc, 21 h	70 °C	keine Reaktion
6	Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>4</sub> , K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , EtOH/H <sub>2</sub> O, 19 h	RT	keine Reaktion
7	Pd/C (10% ig, 10mol%), EtOH, H <sub>2</sub> , 1 bar	RT	vollständige Reduktion, keine Cyclisierung
8	Pd/C (10% ig, 10mol%), Et <sub>3</sub> SiH, MeOH	70 °C	vollständiger Umsatz

<sup>a</sup> isolierte Ausbeuten.

Dies führte zu vollständigem Umsatz, aber wie erwartet nicht zur Cyclisierung. Einen weiteren Wasserstoffdonor stellt Triethylsilan dar.<sup>140</sup> Dieses entwickelt unter Palladiumkatalyse spontan Wasserstoff. Die Anwendung dieses Systems auf die Reduktion der Nitrogruppe ergab vollständigen Umsatz, wobei eine Ausbeutebestimmung schwierig war. Durch die hohe Polarität der Verbindung **196** ist eine Reinigung über Säulenchromatographie nicht möglich und ein Auskristallisieren ist nur bei größeren Substanzmengen möglich. Es ist zu beachten, dass die Reduktion mit Zinnchlorid und die anschließende Cyclisierung mit Salzsäure eine homogene Lösung ergeben. Sie ist somit prinzipiell für ein Durchflusssystem geeignet. Alternativ kann die Reduktion in einem ersten Schritt u. U. mit elementarem Wasserstoff erfolgen (z. B. über einen Aufbau ähnlich dem H-Cube<sup>TM</sup>) und die Cyclisierung in einer zweiten Stufe über eine Festphasen-gebundene Protonenquelle. Es kann auch darüber nachgedacht werden, Verbindung **196** über Triethylsilan zu reduzieren, über zugesetzte Säure zu cyclisieren und anschließend das Produkt über ein stark saures Festphasen-Reagenz abzufangen und dadurch zu reinigen. Die letzte Stufe der Anbindung von *N*-Methylpiperazin muss noch optimiert werden. Es zeigte sich aber in ersten Experimenten vollständiger Umsatz bei der Reaktion von **196** mit *N*-Methylpiperazin in DMSO bei 150 °C.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die ersten Vorarbeiten für eine Synthese von Zyprexa<sup>TM</sup> in einem Durchflusssystem abgeschlossen werden konnten. Die weitere Ausarbeitung und eigentliche Anwendung im Durchflusssystem steht zu diesem Zeitpunkt noch aus und wird von einem anderen Bearbeiter fortgeführt werden.

## 4.2 Untersuchungen zur Palladium-katalysierten Umpolungsallylierung

### 4.2.1 Methodenentwicklung

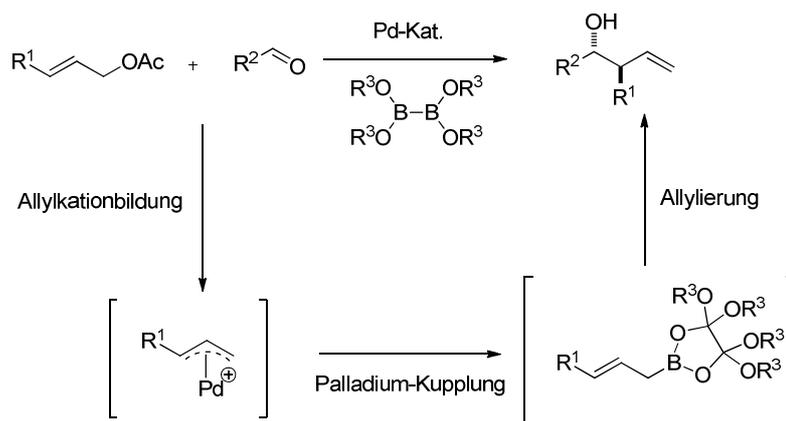
Das Teilprojekt der Palladium-katalysierten Umpolungsreaktionen wurde zu einem Großteil zusammen mit MONIKA VOGT bearbeitet. An den entsprechenden Stellen ist deutlich gekennzeichnet, welche Daten der Dissertation von MONIKA VOGT entnommen wurden.<sup>114</sup>

Für die Palladium-katalysierte Umpolungsreaktion wurden die zuerst von TAMARU<sup>48</sup> beschriebenen und später von SZABO<sup>51</sup> weiterentwickelten Bedingungen gewählt. Die Bedingungen für die Kupplung des Diboronats mit der Allylkomponente gehen auf Publikationen von MIYAURA zurück.<sup>141</sup>

---

<sup>140</sup> P. K. Mandal, J. S. McMurray, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6599-6601.

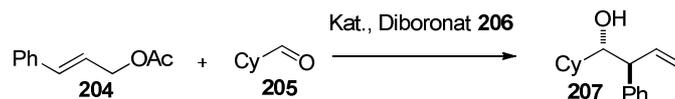
<sup>141</sup> T. Ishiyama, T.-a. Ahiko, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6889-6892.



**Schema 26:** Palladium-katalysierte Umpolungsreaktion.

Hierbei werden ein Aldehyd und eine Allylkomponente mit einem Diboronat gemischt und durch Palladium-Katalyse zunächst ein Allylboronat gebildet, welches *in situ* den Aldehyd nukleophil angreift (Schema 26). Diese Reaktion benötigt für die Bildung des Allylboronats leicht erhöhte Temperaturen. Zunächst wurden diverse Untersuchungen und Optimierungen an diesem System durchgeführt. Dafür wurde als Modellreaktion die Umsetzung von Cyclohexylcarbaldehyd (**205**) mit Zimtsäureallylacetat (**204**) und Diboronat **206** gewählt. So wurden unter den beschriebenen Bedingungen mit DMSO als Lösungsmittel und  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  als Katalysator 75 % des *anti*-konfigurierten Produktes **207** erhalten (Tabelle 26, Eintrag 3). Die Verwendung von Phosphan-Liganden führte wie bereits von MIYAURA beschrieben zu keiner Reaktion. Die Verwendung von anderen Palladium-Katalysatoren (Eintrag 4-8) ergab in keinem Fall bessere Ausbeuten. Lediglich bei Verwendung von  $\text{Pd}_2(\text{allyl})_2\text{Cl}_2$  gelang es, eine ähnlich hohe Ausbeute zu erzielen (Eintrag 4), jedoch verlangsamte sich die Reaktion bei Verwendung dieses Katalysators. Anschließend wurde eine breit angelegte Untersuchung der möglichen Lösungsmittel eingeleitet (Eintrag 9-15). Die Reaktion konnte in den meisten der gewählten Lösungsmittel nicht erfolgreich durchgeführt werden. Lediglich in Acetonitril wurden 45 % des Produktes isoliert (Eintrag 11). In DMF hingegen trat größtenteils Zersetzung auf. Die Zugabe von Benzochinon wird in ähnlichen Reaktionen als vorteilhaft beschrieben.<sup>142</sup> Daher wurde die Zugabe dieses Additivs in äquimolaren Mengen ebenfalls untersucht (Eintrag 16 und 17). Auch in diesem Fall konnte kein Umsatz beobachtet werden.

<sup>142</sup> M. S. Chen, N. Prabakaran, N. A. Labenz, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6970-6971.

**Tabelle 26:** Katalysator- und Lösungsmitteloptimierungen.

Eintrag <sup>a</sup>	Katalysator	Lösungsmittel	Ausbeute <sup>b</sup>
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> , PPh <sub>3</sub>	DMSO	keine Reaktion
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	DMSO	keine Reaktion
3	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	DMSO	75 %
4	Pd <sub>2</sub> (allyl) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMSO	70 %
5	Pd/C (10% ig)	DMSO	5 %
6	PEPPSI IPr <sup>TM</sup>	DMSO	keine Reaktion
7	Bis(acetonitrilo)- palladiumdichlorid	DMSO	38 %
8	Pd(Oac) <sub>2</sub>	DMSO	46 %
9	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	Toluol	12 %
10	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	DMF	14 %, kompletter Umsatz
11	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	MeCN	45 %
12	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	keine Reaktion
13	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	THF	keine Reaktion
14	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	CHCl <sub>3</sub>	5 %
15 <sup>c</sup>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	Dioxan	keine Reaktion
16 <sup>c</sup>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	DMSO, Benzochinon	keine Reaktion
17 <sup>c</sup>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	MeCN, Benzochinon	keine Reaktion

<sup>a</sup> Bedingungen: DIBORONAT **206** (1.2 Äq.), Aldehyd **205** (1.0 Äq.), 40 °C, 20 h, 10 mol% Kat.

<sup>b</sup> isolierte Ausbeuten, *d.r.* >20:1.

<sup>c</sup> Es wurde von TBDPS-geschütztem (*S*)-Milchsäurealdehyd (**208**) und 3-Buten-2-methylacetat (**209**) ausgegangen.

Weiterhin wurde die nötige Reaktionszeit untersucht (Tabelle 27). Es zeigte sich, dass nach 7 h nur 35 % Produkt isoliert werden konnten und nach 30 h keine merkliche Erhöhung der Ausbeute zu verzeichnen war.

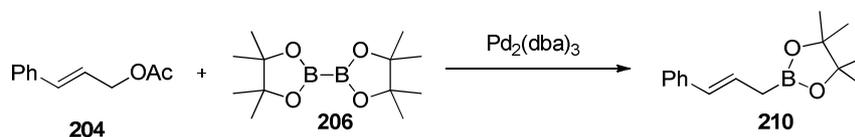
**Tabelle 27:** Studien zur Reaktionszeit.

Eintrag <sup>a</sup>	Zeit	Ausbeute <sup>b</sup>
1	7 h	35 %
2	30 h	77 %

<sup>a</sup> Bedingungen: DIBORONAT **206** (1.2 Äq.), Acetat **204** (1.2 Äq.), Aldehyd **205** (1.0 Äq.), 40 °C, 20 h, 10 mol% Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, DMSO.

<sup>b</sup> isolierte Ausbeuten, *d.r.* >20:1.

Um mechanistisch sicher zu sein, dass die Reaktion über die Zwischenstufe des sterisch weniger gehinderten linearen *E*-konfigurierten Allylboronats **210** abläuft, wurde in einem Experiment versucht, diese Zwischenstufe zu isolieren. Dabei wurde Zimtsäureallylacetat (**204**) mit Diboronat **206** und Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> in DMSO erwärmt (Schema 27).



**Schema 27:** Isolierung von Allylboronat **210**, Bedingungen: Diboronat **206** (1.0 Äq.), Acetat **204** (1.0 Äq.), 40 °C, 20 h, 10 mol% Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, DMSO, 82 %.

Allylboronat **210** konnte in 82 % isolierter Ausbeute erhalten werden, was die anfängliche Annahme bestätigte. Neben Acetatgruppen können theoretisch auch freie Alkohole und Carbonate als einfach zugängliche Abgangsgruppen verwendet werden. Entsprechende Experimente (Tabelle 28) ergaben, dass Allylalkohol **210** nicht reagierte. Dahingegen konnte Allylcarbonat **212** in nahezu quantitativer Ausbeute zu Produkt **213** umgesetzt werden.

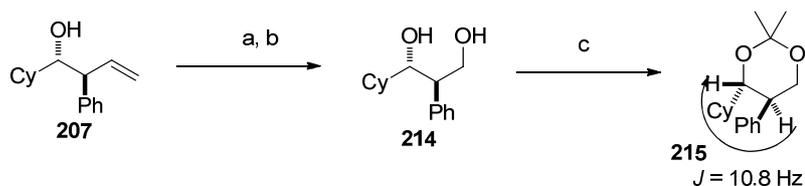
**Tabelle 28:** Untersuchung verschiedener allylischer Abgangsgruppen.

Eintrag <sup>a</sup>	Aldehyd	Allylkomponente	Produkt	Ergebnis <sup>b</sup>
1				keine Reaktion
2				92 %, <i>d.r.</i> 16:1
3				80 %

<sup>a</sup> Bedingungen: Diboronat **206** (1.2 Äq.), Acetat (1.2 Äq.), Aldehyd **205** (1.0 Äq.), 40 °C, 20 h, 10 mol% Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, DMSO.

<sup>b</sup> isolierte Ausbeuten, *d.r.* >20:1.

Im Folgenden wurden standardmäßig Allylacetate eingesetzt, da diese stabiler sind als die entsprechenden Carbonate. Um sicherzugehen, dass die postulierte *anti*-Konfiguration bei den erhaltenen Kupplungsprodukten vorlag, wurde **207** zunächst ozonolysiert und reduziert (Schema 27). Anschließend wurde das erhaltene Diol **214** mit Dimethoxypropan versetzt, um das stabile 6-Ring-Acetal **215** zu erhalten.

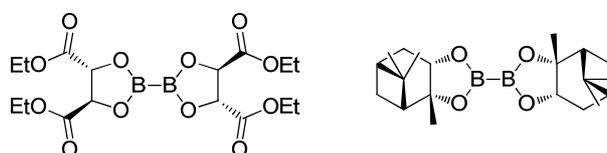


**Schema 27:** Strukturaufklärung von Kupplungsprodukt **207**, Bedingungen: a) *i.* O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, *ii.* Me<sub>2</sub>S; b) LiAlH<sub>4</sub>, THF; c) PPTS, 2,2-Dimethoxypropan, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 80 % über 3 Stufen.

Über eine Auswertung der H-H-Kopplungskonstanten konnte die *anti*-Konfiguration des Produktes nach der Methode von RYCHNOVSKY nachgewiesen werden.<sup>143</sup> Dabei legte eine große Kopplungskonstante von 10.8 Hz diese Konfiguration nahe. Zusammen mit den Ergebnissen des isolierten Allylboronats (Schema 27), wobei ebenfalls eine *E*-Konfiguration festgestellt wurde, konnte somit davon ausgegangen werden, dass die Reaktion hoch selektiv das *anti*-konfigurierte verzweigte Produkt ergibt. Des Weiteren wurde als Standardbedingung Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> in DMSO bei 40 °C benutzt, da jede andere Variation zu verminderter Ausbeute oder zu keiner Reaktion führte.

#### 4.2.2 Reagenzienkontrolle über chirale Boronate

Eine stereoselektive Synthese ist grundsätzlich über chirale Liganden am Katalysator, über Reagenzienkontrolle oder über Substratkontrolle möglich. Da Palladium in dem gewählten System lediglich zur Einführung des Boronats verwendet wird und somit nicht mehr am zweiten Schritt und damit am Aufbau der Stereozentren beteiligt ist, wurden keine chiralen Liganden untersucht. Deshalb wurde zunächst die Möglichkeit untersucht, chirale Boronate einzuführen (Abb. 18), um dadurch die Kontrolle über die absolute Konfiguration der neu gebildeten Stereozentren zu erhalten.



**Abb. 18:** Käuflich erhältliche chirale Diboronate *L*-**216** (links) und (-)-**217** (rechts).

Die Diboronate **216** (*D* und *L*) und **217** (+ und -) sind käuflich erhältlich, weshalb diese als Ausgangssubstrate gewählt wurden. In den Experimenten zeigte sich eine nur mäßige Stereoinduktion (Tabelle 29).

<sup>143</sup> S. Rychnowsky, D. J. Skalitzky, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945-948.

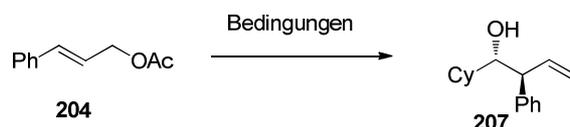
**Tabelle 29:** Umpolungsreaktion mit chiralen Diboronaten.

Eintrag <sup>a</sup>	Diboran	Ausbeute (ee) <sup>b</sup>
1	(+)- <b>217</b>	60 % (21 %)
2	(-)- <b>217</b>	50 % (19 %)
3	<i>D</i> - <b>216</b>	41 % (40 %)
4	<i>L</i> - <b>216</b>	39 % (37 %)

<sup>a</sup> Bedingungen: Diboronat (1.2 Äq.), Acetat **204** (1.2 Äq.), Aldehyd **205** (1.0 Äq.), 40 °C, 20 h, 10 mol% Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, DMSO.

<sup>b</sup> isolierte Ausbeuten, *d.r.* >20:1, *ee*-Bestimmung über chirale GC.

Zwar konnte mit den Boronaten (+)-**217** und (-)-**217** eine präparativ sinnvolle Ausbeute von 50 bzw. 60 % erreicht werden, jedoch lag der Enantiomerenüberschuss bei lediglich 21 bzw. 19 % (Eintrag 1 und 2). Die Verwendung von *D*-**216** und *L*-**216** erbrachte einen doppelt so hohen Enantiomerenüberschuss von etwa 40 % aber verringerte Ausbeuten (Eintrag 3 und 4). Ähnliche Ergebnisse für die Verwendung solcher Diboronate wurden ebenfalls von SZABO publiziert.<sup>144</sup> Der niedrige Enantiomerenüberschuss kann daher kommen, dass die Temperatur von 40 °C recht hoch für stereoselektive Synthesen ist. Da jedoch DMSO nicht tiefer als 18 °C gekühlt werden kann ohne zu erstarren und die Allylboronatbildung leicht erhöhte Temperaturen benötigt, konnten mit dem verwendeten System keine tieferen Temperaturen eingesetzt werden. Da von den Optimierungsreaktionen bekannt war, dass auch Acetonitril als Lösungsmittel anwendbar ist (Tabelle 26), wurde eine Reaktionskaskade durchgeführt, bei der Acetat **204** mit Diboronat **216** und Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> zunächst bei 40 °C zur Reaktion gebracht wurde. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf -30 °C gekühlt und Aldehyd **205** hinzugegeben (Schema 28).



**Schema 28:** 2-stufige Umpolungsreaktion; Bedingungen: *i.* Diboronat *D*-**216** (1.0 Äq.), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (10 mol%), MeCN, 40 °C, 20 h; *ii.* Aldehyd **205** (0.8 Äq.), -30 °C, 20 h, kein Umsatz.

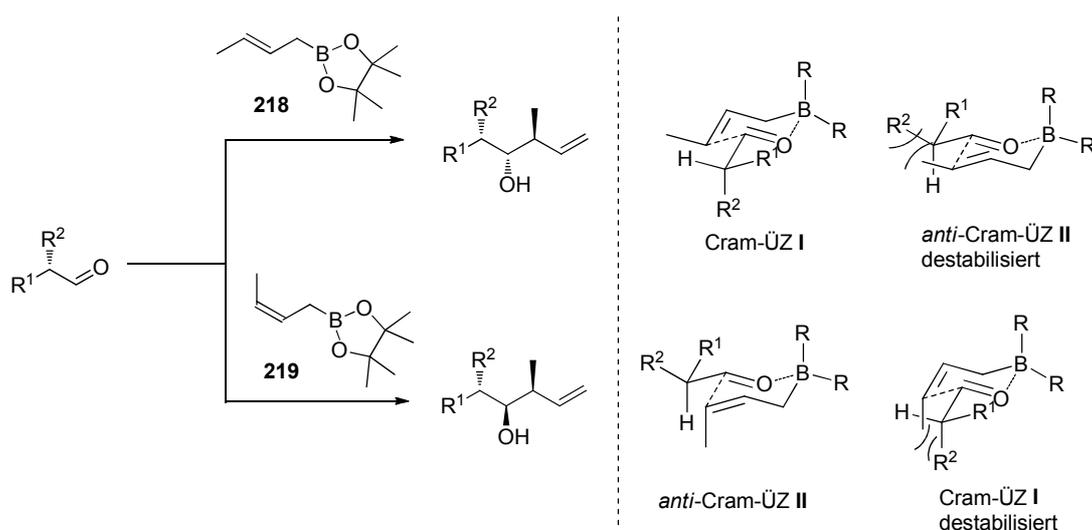
<sup>144</sup> S. Sebelius, K. J. Szabo, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2539-2547.

Hierbei konnte keinerlei Umsatz festgestellt werden. Bei einem Vergleichsexperiment mit dem achiralen Diboronat **206** konnten unter ansonsten gleichen Bedingungen 59 % des Produkts isoliert werden.

Da somit keine befriedigenden Ergebnisse in Bezug auf asymmetrische Reagenzienkontrolle erzielt werden konnten, wurde die Möglichkeit der Substratkontrolle näher untersucht.

### 4.2.3 Substratkontrolle über $\alpha$ -chirale Aldehyde

Zur Anwendung von Substratkontrolle sollten  $\alpha$ -chirale Aldehyde eingesetzt werden. Die Chiralität des  $\alpha$ -Substituenten sollte dabei über den für solche Reaktionen postulierten 6-Ring eine Kontrolle über die beiden neu gebildeten Stereozentren ermöglichen. Ähnliche Experimente, jedoch ohne die *in situ* Generierung der Allylboronate, wurden bereits von ROUSH<sup>145</sup> und HOFFMANN<sup>146</sup> beschrieben. Diese verwendeten (*E*)- und (*Z*)-konfigurierte Allylboronate, wobei bei den (*E*)-konfigurierten Allylboronaten in vielen Fällen kein starker dirigierender Einfluss des  $\alpha$ -Substituenten berichtet wurde. Die Stereoinduktion des Substituenten wird von HOFFMANN durch sterische Wechselwirkungen begründet, die in stabilisierten und destabilisierten Übergangszuständen münden (Schema 29). So stoßen sich im Fall der (*E*)-konfigurierten Boronate im *anti*-Cram-Übergangszustand **II** die Substituenten von Aldehyd und Allylboronat sterisch ab. Im Fall von Cram-Übergangszustand **I** kann diese Abstoßung verhindert werden und wird damit bevorzugt durchlaufen. Für die (*Z*)-konfigurierten Allylboronate gilt die Argumentation in der umgekehrten Richtung.

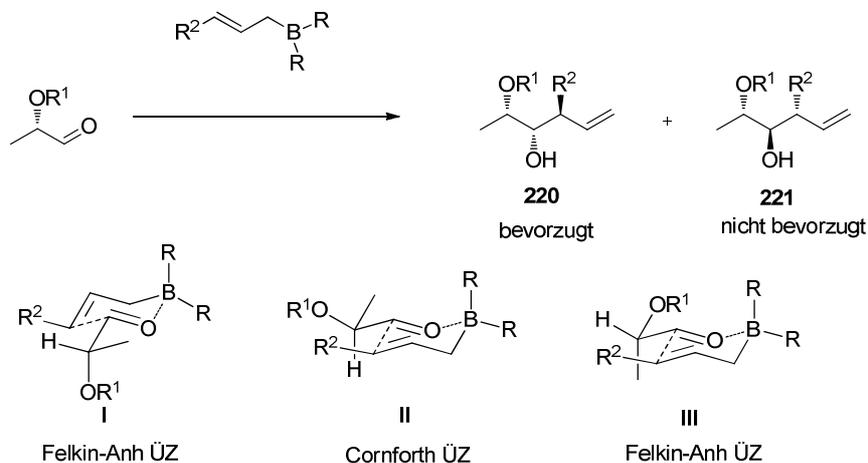


**Schema 29:** Wichtige Übergangszustände nach HOFFMANN bei der Crotylierung von  $\alpha$ -chiralen Aldehyden.

<sup>145</sup> W. R. Roush, M. A. Adam, E. A. Walts, D. J. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3422-3434.

<sup>146</sup> R. W. Hoffmann, H. Brinkmann, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2395-2401.

ROUSH hingegen argumentiert stärker über elektronische Effekte (Schema 30). So können bei der Verwendung von (*E*)-Allylboronaten grundsätzlich nur die 3,4-*anti*-konfigurierten Produkte **220** und **221** entstehen.



**Schema 30:** Wichtige Übergangszustände nach ROUSH bei der Crotylierung von  $\alpha$ -chiralen Aldehyden.

Dabei führt FELKIN-ANH-Übergangszustand **I** zu dem 4,5-*syn*-Produkt **217** und FELKIN-ANH-Übergangszustand **III** zu dem 4,5-*anti*-Produkt **220**. Da in den Experimenten mit  $\alpha$ -silyloxy-substituierten Aldehyden leicht bevorzugt die 4,5-*anti*-konfigurierten Produkte erhalten wurden, wurde auch der Einfluss des elektronisch günstigeren CORNFORTH-Übergangszustandes **II** diskutiert. Grundsätzlich kann aber gesagt werden, dass bei ROUSH und HOFFMANN mit (*E*)-konfigurierten Allylboronaten nur ein geringer Einfluss der  $\alpha$ -Substituenten gefunden wurde. Für die ersten Untersuchungen zu der Umsetzung von  $\alpha$ -chiralen Aldehyden unter Verwendung der zuvor optimierten Bedingungen wurden Reaktionen mit den Allylacetaten **222** und **204** gewählt sowie verschiedenste Aldehyde (Tabelle 30). Dabei wurden sowohl Aldehyde mit geschützten Alkoholgruppen als auch mit  $\alpha$ -Methylsubstituenten eingesetzt. Die Aldehyde wurden dabei unmittelbar vor der Umpolungsreaktion aus den entsprechenden Weinrebamiden durch DIBAL-H-Reduktion oder Alkoholen durch DESS-MARTIN-Oxidation gewonnen. Für alle Beispiele konnten moderate bis gute Ausbeuten isoliert werden, bei einer sehr guten Selektivität in Bezug auf die 4,5-*syn*-konfigurierten Produkte. Die Selektivität reichte dabei von 5:1 (z. B. Eintrag 2) für das *syn*-konfigurierte Produkt bis hin zu nahezu ausschließlicher Bildung (Eintrag 5).

**Tabelle 30:** Palladium-katalysierte Umpolungsreaktionen mit  $\alpha$ -chiralen Aldehyden.

Eintrag <sup>a</sup>	Acetat	Aldehyd	Hauptprodukt	Ergebnis <sup>b</sup> (d.r.)
1 <sup>c</sup>				73 % (10:1)
2 <sup>c</sup>				80 % (5:1)
3 <sup>c</sup>				40 % (5:1)
4 <sup>c</sup>				65 % (7:1)
5				60 % (>20:1)
6 <sup>c</sup>				54 % (5:1)
7				58 % (>20:1)

<sup>a</sup> Bedingungen: Diboronat **206** (1.2 Äq.), Acetat (1.2 Äq.), Aldehyd (1.0 Äq.), 40 °C, 20 h, 10 mol% Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, DMSO.

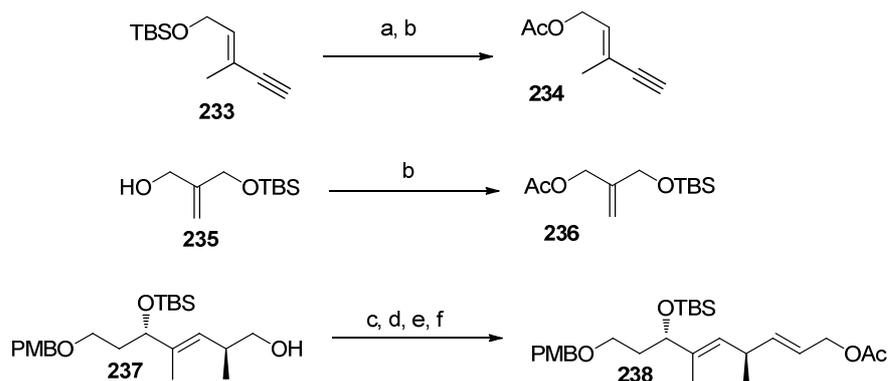
<sup>b</sup> isolierte Ausbeuten.

<sup>c</sup> von MONIKA VOGT durchgeführt; für synthetische Details siehe: M. Vogt, *Dissertation 2010*, Hannover.

Da die Selektivitäten der untersuchten Umpolungsreaktionen vielversprechend hoch waren, wurde folgend untersucht, ob auch komplexere Allylacetate und Aldehyde verwendet werden könnten. Allylacetat **234** wurde aus **233** durch TBS-Entschützung und Acetatschützung gewonnen (Schema 31). Allylacetat **236** wurde ebenso aus Alkohol **235** durch Acetatschützung erhalten. Die entsprechenden Substrate wurden von RICHARD DEHN zur Verfügung gestellt.<sup>147</sup> Ausgehend von Alkohol **237**<sup>148</sup> wurde über DESS-MARTIN-Oxidation, WITTIG-Reaktion, Reduktion und Acetatschützung Allylacetat **238** über 4 Stufen erhalten.

<sup>147</sup> Analytische Daten und Synthese: R. Dehn, *Dissertation 2010*, Hannover.

<sup>148</sup> Zur Verfügung gestellt von ANNE PIEPER.



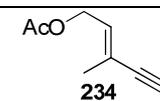
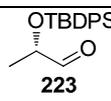
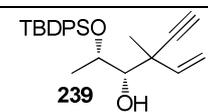
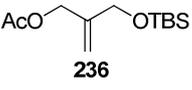
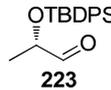
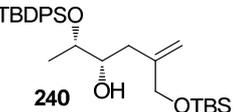
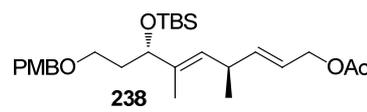
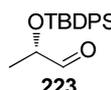
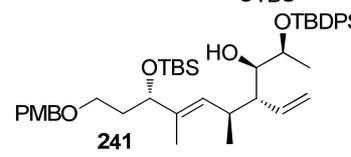
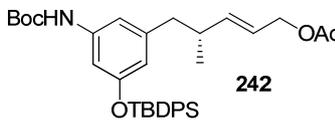
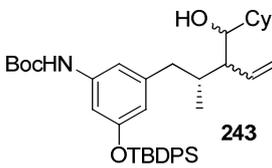
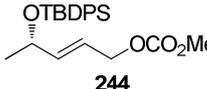
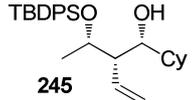
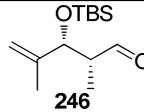
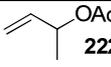
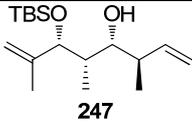
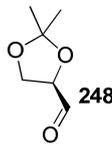
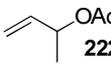
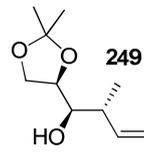
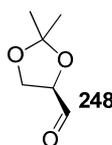
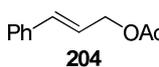
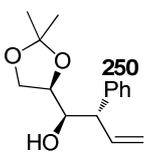
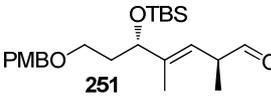
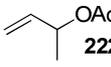
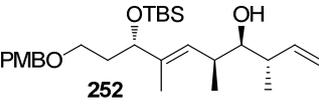
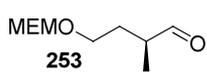
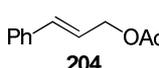
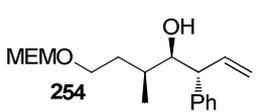
**Schema 31:** Synthese der komplexen Acetate **234**, **236** und **238**; Bedingungen: a) TBAF, THF, 2 h, RT, >99 %; b) AcCl, Pyridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 2 h, >99 %; c) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2 h, 0 °C, 78 %; d) (Triphenylphosphanyliden)-essigsäureethylester, CHCl<sub>3</sub>, 40 °C, 19 h, 83 %, *E/Z* >20:1; e) DIBAL-H, THF, -78 °C, 4 h, >99 %; f) AcCl, Pyridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 2 h, >70 %.

Aldehyd **248** konnte aus dem Diol durch Bleitetraacetatspaltung gewonnen werden und Aldehyd **246** durch Reduktion aus dem entsprechenden Weinrebamid. Das Weinrebamid wurde der Substanzdatenbank des Instituts entnommen.

Die somit synthetisierten komplexen Allylacetate und Aldehyde wurden anschließend unter den Standardbedingungen in der Umpolungsreaktion umgesetzt (Tabelle 31). Allylacetate **234** und **238** (Eintrag 1 und 3) zeigten kaum Reaktion. Da das Startmaterial reisoliert werden konnte, kann davon ausgegangen werden, dass die Allylkationbildung in diesen Substraten nicht bevorzugt ist. Bei **234** kann wahrscheinlich das Substitutionsmuster des Allylmotivs dafür verantwortlich gemacht werden.<sup>149</sup> Bei den Allylacetaten **236** und **242** (Eintrag 2 und 4) wurde ein gewisser Umsatz festgestellt. Jedoch waren die isolierten Produkte nicht sauber genug und konnten auch nicht weiter gereinigt werden, um genaue Rückschlüsse auf die gebildeten Produkte ziehen zu können. Als erfolgreiches Experiment konnte die Umsetzung von Carbonat **244** durchgeführt werden (Eintrag 5). Es konnten dabei 87 % des gewünschten Produktes **245** in einem Isomerenverhältnis von 4:1 isoliert werden. Dieses Beispiel illustriert, dass es möglich ist, größere Allylacetate/-carbonate in der Umpolung zu verwenden und auch als stereodirigierendes Element zu verwenden. Die Umsetzung von Aldehyd **246** mit 3-Buten-2-methylacetat (**222**) gelang in guten Ausbeuten von 60 % und einem sehr guten Diastereomerenverhältnis von 12:1 (Eintrag 6). Genauso konnten die Aldehyde **248** und **251** in moderaten bis guten Ausbeuten umgesetzt werden (Eintrag 7-9). Bei Aldehyd **251** konnte nur ein minimaler Effekt des  $\alpha$ -Substituenten festgestellt werden.

<sup>149</sup> a) S. Araki, T. Kamei, T. Hirashita, H. Yamamura, M. Kawai, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 847-849; b) M. Kimura, M. Shimizu, S. Tanaka, Y. Tamaru, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3709-3718.

**Tabelle 31:** Palladium-katalysierte Umpolungsreaktion mit komplexen Acetaten und komplexen  $\alpha$ -chiralen Aldehyden.

Eintrag <sup>a</sup>	Acetat	Aldehyd	Hauptprodukt	Ergebnis <sup>b</sup> ( <i>d.r.</i> )
1	 234	 223	 239	keine Reaktion
2	 236	 223	 240	27 % <sup>d</sup>
3	 238	 223	 241	kaum Umsatz
4 <sup>c</sup>	 242	 205	 243	19 % <sup>d</sup>
5 <sup>c</sup>	 244	 205	 245	87 % (4:1)
6	 246	 222	 247	60 % (12:1)
7	 248	 222	 249	58 % (1.3:1)
8	 248	 204	 250	45 % (3:1)
9 <sup>c</sup>	 251	 222	 252	57 % (1.5:1)
10	 253	 204	 254	20 % <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Bedingungen: Diboronat **206** (1.2 Äq.), Acetat (1.2 Äq.), Aldehyd (1.0 Äq.), 40 °C, 20 h, 10 mol% Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, DMSO.

<sup>b</sup> isolierte Ausbeuten.

<sup>c</sup> von MONIKA VOGT durchgeführt, für synthetische Details siehe: M. Vogt, *Dissertation*, 2010, Hannover.

<sup>d</sup> auf Grund starker Verunreinigung konnte kein *d.r.* bestimmt werden.

Dies kann auf die Nachbarschaft der Doppelbindung zurückgeführt werden, die eine gewisse Planarität in das Molekül einbringt und daher eine Differenzierung der Substituenten im Übergangszustand schwierig gestalten kann. Aldehyd **248** ergab mit 3-Buten-2-methylacetat ebenfalls nur schwache Stereodifferenzierung. Dieses wurde bereits von ROUSH<sup>150</sup> berichtet, wobei in diesem Fall noch leichte Bevorzugung des 4,5-*syn*-konfigurierten Produktes vorlag. Die Umsetzung mit Zimtsäureallylacetat (**204**) hingegen ergab eine leicht reduzierte Ausbeute, aber erhöhte Selektivität. Interessanterweise konnte der MEM-geschützte Aldehyd **253** nur in geringen Ausbeuten umgesetzt werden, wobei keine genaue Aussage über das Produkt auf Grund von Verunreinigungen möglich war. Ähnliches wurde auch von MONIKA VOGT für MOM-geschützte Aldehyde berichtet. Scheinbar stören potentiell koordinierende Schutzgruppen die Umpolungsreaktion. Weitere Beispiele für die Umsetzung von  $\alpha$ -chiralen Aldehyden und komplexen Allylacetaten können der Dissertation von MONIKA VOGT entnommen werden.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die Umpolungsmethodik auf komplexe Allylacetate sowie größere  $\alpha$ -chirale Aldehyde in moderaten bis guten Ausbeuten und guten bis sehr guten Selektivitäten bzgl. der neu gebildeten Stereozentren angewendet werden kann.

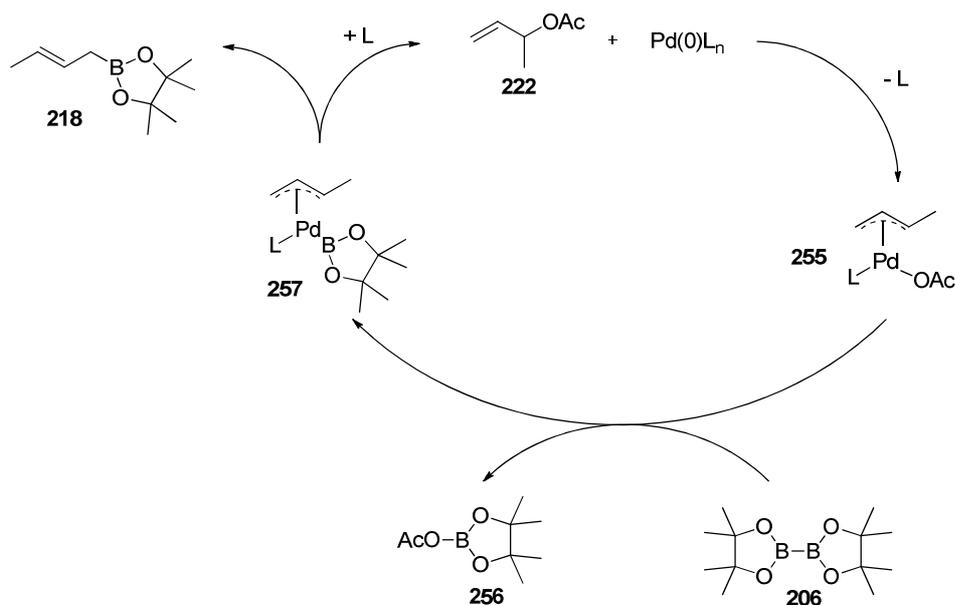
#### 4.2.4 Mechanismusstudien

Da sich bei den Experimenten mit  $\alpha$ -chiralen Aldehyden interessante und oftmals bessere Selektivitäten ergaben als bei ähnlichen Substraten von ROUSH und HOFFMANN beschrieben aber prinzipiell dieselben Zwischenstufen in der Reaktion durchschritten werden sollten, wurde ein systematischer Vergleich unternommen. Die Umpolungsreaktion beginnt mit der Bildung der (*E*)-konfigurierten linearen, also sterisch weniger gehinderten Allylboronate wie in Kapitel 4.2.1 auch experimentell nachgewiesen wurde. Ein plausibler Mechanismus wurde von MIYAUURA<sup>151</sup> analog dem von Distannanen<sup>152</sup> entwickelt (Schema 32). Die gebildeten (*E*)-Allylboronate **218** ergeben dann durch Reaktion mit den Aldehyden über die bereits diskutierten 6-gliedrigen Übergangszustände (Kapitel 4.2.3) die entsprechenden Produkte. Für die Vergleichsexperimente wurden zum einen die bereits von ROUSH und HOFFMANN untersuchten Aldehyde **230**, **248** und **223**, sowie die Aldehyde **227** und **258** verwendet (Tabelle 32).

<sup>150</sup> W. R. Roush, M. A. Adam, D. J. Harris, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2000 – 2003.

<sup>151</sup> T. Ishiyama, T.-a. Ahiko, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6889-6892.

<sup>152</sup> A. M. Echavarren, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5478-5486.



**Schema 32:** Plausibler Mechanismus für die Bildung der (*E*)-konfigurierten Allylboronate.

Interessanter Weise wurde bei allen Reaktionen eine zumindest gleich gute, aber zumeist sogar wesentlich höhere Selektivität bzgl. der 4,5-*syn*-konfigurierten Produkte erhalten. Lediglich die isolierte Ausbeute der Umpolungsreaktionen lag in den meisten Fällen unter denen der ROUSH- und HOFFMANN-Bedingungen.

Da die *in situ* Bildung der Allylboronate der einzige Unterschied zwischen den ROUSH/HOFFMANN-Bedingungen und denen der Umpolungsmethodik ist, wurde ein möglicher Einfluss aller verwendeter Reagenzien und Additive in der ersten Stufe der Allylboronatbildung untersucht. Dafür wurden Aldehyde unter ROUSH-Bedingungen umgesetzt, jedoch zusätzlich als Additiv die einzelnen Komponenten der Umpolungsreaktion zugesetzt (Tabelle 33). Bei Ersatz des Lösungsmittels von Dichlormethan durch DMSO und Erhöhung der Reaktionstemperatur von -78 °C auf 23 °C im Vergleich zu den klassischen ROUSH-Bedingungen wurde eine verminderte Ausbeute isoliert und erstaunlicherweise eine leichte Selektivitätserhöhung hin zum 4,5-*anti*-Produkt festgestellt (Eintrag 2). Jede andere Veränderung wie das Zufügen des Palladium-Katalysators (Eintrag 3) oder die Kombination von Palladium-Katalysator und DMSO (Eintrag 4) erbrachte keine Selektivitätserhöhung.

**Tabelle 32:** Vergleich der Palladium-katalysierten Umpolung mit den Allylierungen nach ROUSH und HOFFMANN.

Eintrag	Aldehyd	Bedingungen <sup>a</sup>	Ausbeute <sup>b</sup>	d.r. <sup>c</sup>
1		HOFFMANN <sup>c, d</sup>	53 %	3:1
2		ROUSH	88 %	3:1
3		Umpolung <sup>c</sup>	54 %	5:1
4		ROUSH <sup>d</sup>	50 %	1:1
5		Umpolung	58 %	1.3:1
6		HOFFMANN <sup>c</sup>	>99 %	1:1
7		ROUSH	97 %	1.3:1
8		Umpolung <sup>c</sup>	73 %	10:1
9		HOFFMANN <sup>c, d</sup>	97 %	1:1.1
10		Umpolung <sup>c</sup>	79 %	3:1
11		ROUSH	91 %	3.5:1
12		Umpolung	65 %	7:1

<sup>a</sup> HOFFMANN: Aldehyd (1.0 Äq.), (*E*)-Crotylboronat **218** (1.0 Äq.), 3 d, RT; ROUSH: Aldehyd (1.2 Äq.), (*E*)-Crotylboronat **218** (1.0 Äq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 16 h; Umpolung: Diboronat **206** (1.2 Äq.), Acetat **222** (1.2 Äq.), Aldehyd (1.0 Äq.), 40 °C, 20 h, 10 mol% Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, DMSO.

<sup>b</sup> isolierte Ausbeuten.

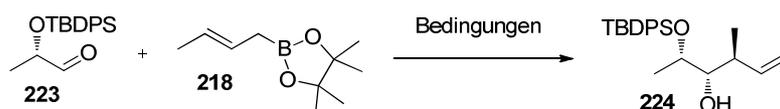
<sup>c</sup> von MONIKA VOGT durchgeführt.

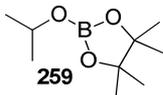
<sup>d</sup> Literaturwert.

<sup>e</sup> (4,5-*syn*:4,5-*anti*).

Da bei der Bildung des Allylboronates als Nebenprodukt äquimolare Mengen von **256** anfallen, welches theoretisch als zusätzliche Lewis-Säure reagieren kann, wurde in einem Experiment das strukturell ähnliche Boronat **259** als Additiv zugesetzt (Eintrag 5). Die gezielte Synthese und Isolierung von **253** wurde von MONIKA VOGT durchgeführt. Jedoch konnte das Produkt nicht in reiner Form isoliert werden. Auch dieses Additiv lieferte keine bevorzugte Selektivität.

**Tabelle 33:** Einfluss von Additiven auf die Selektivität der Allylierung nach ROUSH.



Eintrag <sup>a</sup>	Additiv oder modif. Bedingungen	Ausbeute <sup>b</sup>	d.r. (4,5-syn:4,5-anti)
1	keine	97 %	1.3:1
2	DMSO, RT	63 %	1:1.8
3	-78 °C - 23 °C, Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> (10 mol%)	27 %	1.4:1
4	DMSO, RT, Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> (10 mol%)	84 %	1:1.1
5	DMSO, RT, 	96 %	1:1

<sup>a</sup> ROUSH-Bedingungen: Aldehyd (1.2 Äq.), (*E*)-Crotylboronat **218** (1.0 Äq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 16 h.

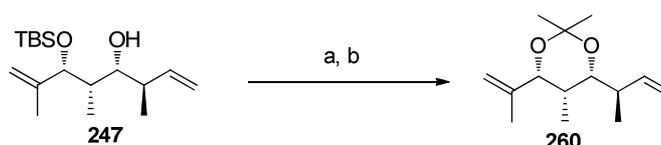
<sup>b</sup> isolierte Ausbeuten.

Eine analoge Tabelle für die HOFFMANN-Bedingungen wurde ebenfalls von MONIKA VOGT angefertigt. Dabei konnte nur bei Zusatz von Boronat **259** eine leichte Selektivitätserhöhung auf 1.7:1 erzielt werden. Dieses Ergebnis unterstützte die These, dass die als Nebenprodukt anfallende Verbindung **256** tatsächlich als zusätzliche Lewis-Säure agieren könnte und daher die Selektivitätserhöhung bewirkt. In ersten Experimenten wurde von MONIKA VOGT daher die starke Lewis-Säure BF<sub>3</sub>-Etherat zugesetzt. In der Tat ergab dieses Experiment eine hohe Selektivität für das 4,5-syn-konfigurierte Produkt. Weitere Experimente zu diesem Einfluss werden zur Zeit im Arbeitskreis durchgeführt.<sup>153</sup>

<sup>153</sup> A. Kipke, A. Kirschning, unveröffentlichte Ergebnisse.

### 4.2.5 Identifizierung der Kupplungsprodukte

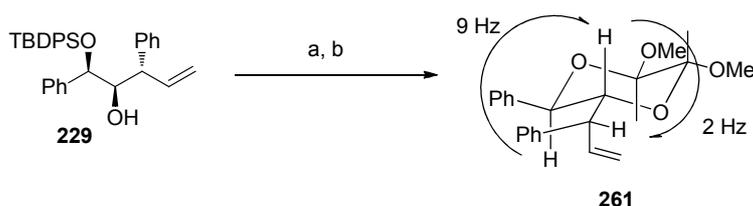
Die absolute Struktur der Verbindung **247** wurde über Entschützung des TBS-geschützten Alkohols und Bildung des cyclischen Acetals **260** aufgeklärt (Schema 33). In diesem Acetal wurde durch Analyse der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale der Methylgruppen im Ring eindeutig eine *syn*-Beziehung der beiden Alkoholfunktionen nachgewiesen, da die Signale bei stark unterschiedlichen ppm-Werten zu finden sind ( $\delta$ : 30.1, 19.6 ppm) und das quartäre Kohlenstoffatom bei 99.0 ppm gemessen wird.<sup>143</sup>



**Schema 33:** Strukturaufklärung von Verbindung **247**; Bedingungen: a) TBAF, THF, RT, 65 %; b) 2,2-Dimethoxypropan, PPTS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 67 %.

Da die Stereozentren an C-5 und C-6 bereits in dem Substrat vorhanden und daher bekannt waren, konnte zusammen mit den obigen Informationen die absolute Konfiguration von **247** bestimmt werden. In der Tat wurde wieder eine *syn*-Konfiguration zwischen C-4 und C-5 gefunden.

Verbindung **229** sollte zunächst über Ozonolyse und Reduktion in ein 1,3-Diol überführt werden, welches in das entsprechende 6-Ring-Acetal überführt werden könnte. Die Ozonolyse konnte jedoch nicht erfolgreich durchgeführt, da nur Zersetzung auftrat.



**Schema 34:** Strukturaufklärung von Verbindung **229**; Bedingungen: a) TBAF, THF, RT, 89 %; b) 2,3-Butandion, Trimethyl-*o*-formiat, CSA, MeOH, 35 °C, 22 h, >99 %.

Daher wurde der TBDPS-geschützte Alkohol entschützt und anschließend in das cyclische LEY-Acetal **261** überführt (Schema 34).<sup>154</sup> Eine Untersuchung der Kopplungskonstanten lieferte durch den relativ großen Wert der Kopplung des benzylichen Protons H-5' zum allylischen H-4' und durch die kleine Kopplung des allylischen Protons zum vinyllischen H-3' Hinweise darauf, dass auch hier eine *syn*-Konfiguration zwischen dem vorgegebenen und dem

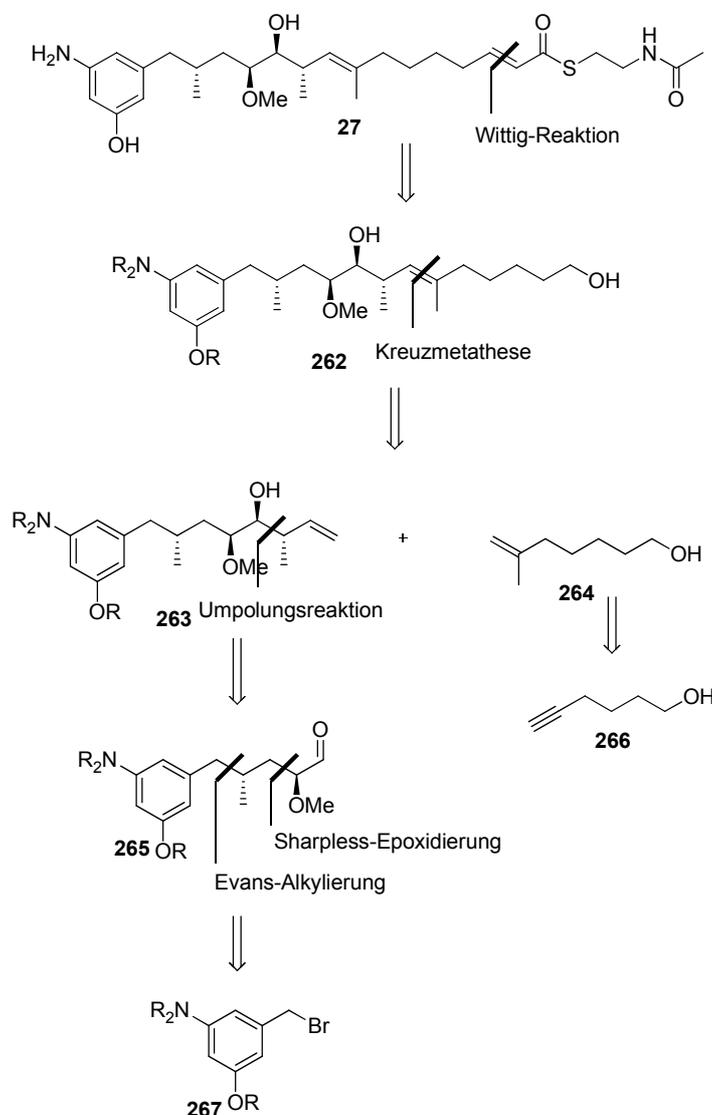
<sup>154</sup> a) H. W. M. Priepe, S. L. Warriner, S. V. Ley, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2290-2292; b) H. Liu, R. Nasi, K. Jayakanthan, L. Sim, H. Heipel, D. R. Rose, B. M. Pinto, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6562-6572.

neu gebildeten Stereozentrum vorliegt. Da die Konfiguration an C-5' aus dem Substrat bekannt war, konnte somit auch für dieses Kupplungsprodukt die absolute Struktur formuliert werden.

Die Strukturen der übrigen Kupplungsprodukte wurden von MONIKA VOGT<sup>114</sup> aufgeklärt bzw. wurden analog der gefundenen Stereobeziehungen als 4,5-*syn*-Produkte angenommen.

#### 4.2.6 Geldanamycin-Derivatesynthese

Um die Anwendbarkeit der Palladium-katalysierten Umpolungsreaktion in der Synthese von Naturstofffragmenten zu zeigen, sollte sie als ein Schlüsselschritt in der Synthese des vereinfachten *seco*-Progeldanamycinderivats **27** benutzt werden (Schema 35).

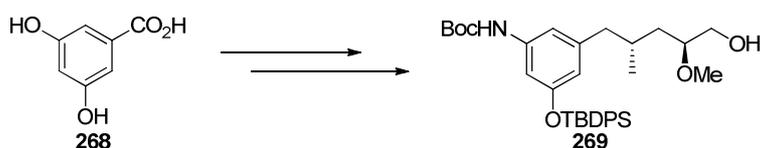


Schema 35: Retrosynthese von *seco*-Progeldanamycinderivat **27**.

Der erste retrosynthetische Schritt besteht in einer WITTIG-Reaktion zur Anknüpfung des SNAc-Esters. Vorläufer **262** sollte durch eine intermolekulare Kreuzmetathese zwischen Westfragment **263** und Ostfragment **264** erhalten werden. Das Westfragment sollte durch eine Umpolungsreaktion aufgebaut werden, was zu Vorläufer **265** führt. Dieser wiederum sollte durch SHARPLESS-Epoxidierung und EVANS-Alkylierung ausgehend von **267** gewonnen werden. Das Ostfragment könnte durch C1-Kettenverlängerung und Zirkondichlorid-katalysierte Methylierung aus **266** erhalten werden.

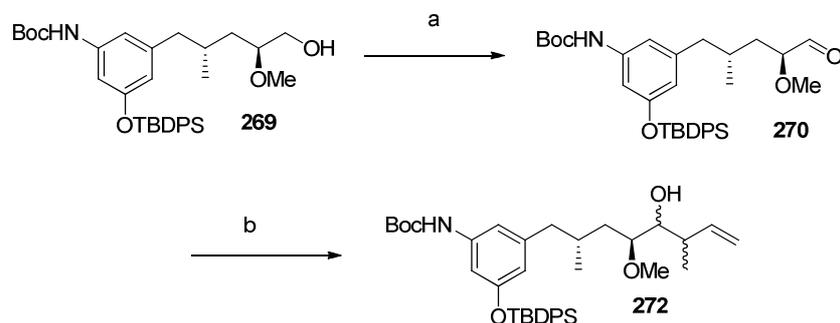
#### 4.2.6.1 Synthese des Westfragmentes

Die Synthese des Westfragmentes wurde von MONIKA VOGT durchgeführt. Alkohol **269** konnte ausgehend von **268** über 16 Stufen in 6.7 % Gesamtausbeute synthetisiert werden (Schema 36).



**Schema 36:** Synthese von **269**, 16 Stufen, 6.7 % Gesamtausbeute.

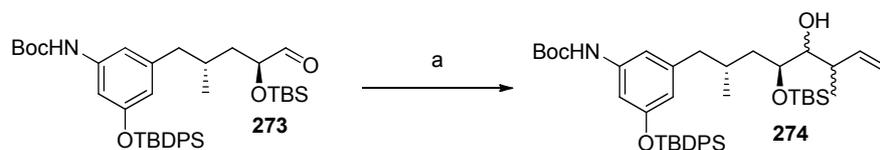
Anschließend wurde der Alkohol mittels DESS-MARTIN-Oxidation in Aldehyd **270** überführt und unter den Bedingungen der Umpolungsmethodik umgesetzt (Schema 37). Westfragment **272** wurde dabei in 50 % isolierter Ausbeute bei einer minimalen Bevorzugung des C-11,C-12 *syn*-konfigurierten Produktes (1.4:1) erhalten.



**Schema 37:** Umpolungsreaktion mit Aldehyd **270**, Bedingungen: a) DMP, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C auf RT, >99 %; b) 10 mol% Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, Allylacetat **222** (1.2 Äq.), Boronat **206** (1.2 Äq.), Aldehyd **270** (1.0 Äq.), DMSO, 40 °C, 20 h, 50 % (*d.r.* ~ 1.4:1).

Da die Selektivität nicht befriedigend war, wurde untersucht, ob eine TBS-Schutzgruppe anstatt der kleinen Methylgruppe eine bessere Selektivität liefern würde (Schema 38). Doch

auch für die wesentlich größere TBS-Gruppe wurde keine erhöhte Selektivität festgestellt (*d.r.* ~ 1:1).



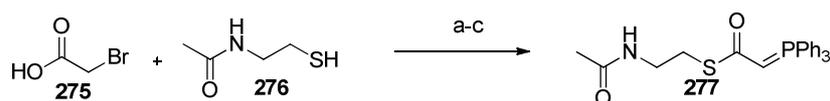
**Schema 38:** Umpolungsreaktion mit TBS-geschütztem Aldehyd **273**, Bedingungen: a) 10 mol% Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, Allylacetat **222** (1.2 Äq.), Boronat **206** (1.2 Äq.), Aldehyd **273** (1.0 Äq.), DMSO, 40 °C, 20 h, 46 % (*d.r.* ~ 1:1).

In der Synthese von **269** hatte sich bereits gezeigt, dass die Aminfunktion am aromatischen System in vielen Reaktionen störend wirken kann. Es kann daher angenommen werden, dass auch in der Umpolungsreaktion ein solcher Einfluss stattfindet. Leider konnten die Diastereomere des Westfragmentes weder über Säulenchromatographie noch über HPLC-Methoden getrennt werden.

Dennoch wurde Westfragment **272** in 19 Stufen und 3.5 % Gesamtausbeute erfolgreich von MONIKA VOGT synthetisiert.

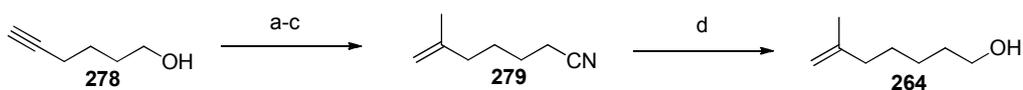
#### 4.2.6.2 Synthese des Ostfragments und Fragmentkupplung

Für die Synthese des Ostfragments **264** wurde zunächst das für die WITTIG-Reaktion nötige SNAc-Reagenz **273** über einen literaturbekannten Weg synthetisiert (Schema 39).<sup>155</sup>



**Schema 39:** Synthese von WITTIG-Reagenz **277**, Bedingungen: a) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C auf RT, 22 h, 71 %; b) PPh<sub>3</sub>, Toluol, 80 °C, 16 h, 56 %; c) 2 M NaOH, H<sub>2</sub>O, 73 %.

Auch das eigentliche Ostfragment **264** konnte über einen bekannten Syntheseweg dargestellt werden (Schema 40).<sup>156</sup> Es ist jedoch festzuhalten, dass die Reduktion als letzte Stufe nur in geringer Ausbeute erfolgte. Auch dieser Befund war bereits literaturbekannt.

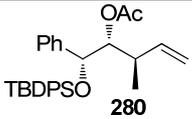
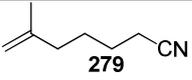
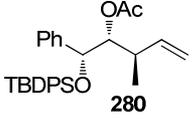
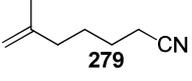
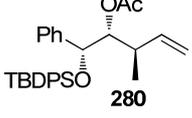
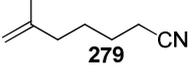
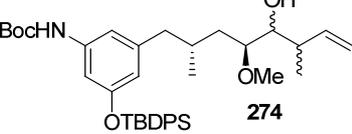
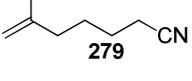
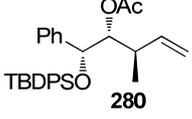
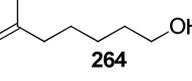
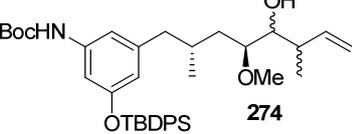
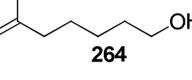
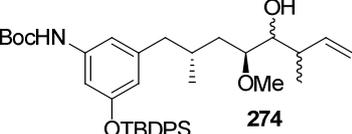
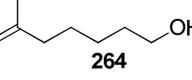
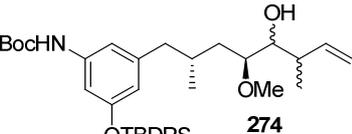
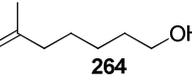
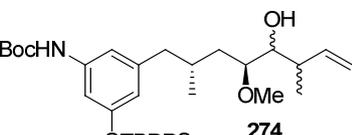
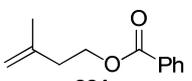
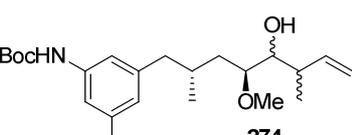
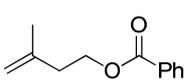
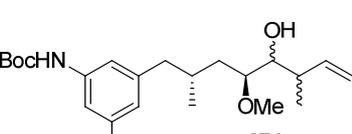
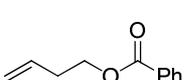


**Schema 40:** Synthese von Ostfragment **264**, Bedingungen: a) Zirkonocendichlorid, Me<sub>3</sub>Al, (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, RT, 18 h, >99 %; b) TsCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 24 h, 80 %; c) NaCN, DMSO, RT, 24 h, 73 %; d) DIBAL-H, Toluol, -78 °C, 30 %.

<sup>155</sup> M. Brünjes, *Dissertation*, 2006, Hannover.

<sup>156</sup> M. F. Buffett, D. J. Dixon, G. L. Edwards, S. V. Ley, E. W. Tate, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 2000, 1815-1827.

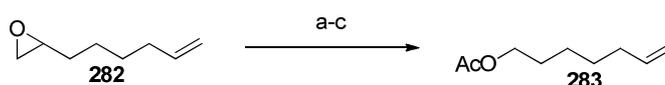
**Tabelle 34:** Kreuzmetatheseversuche zur Kupplung von West- und Ostfragment.

Eintrag	Alken I	Alken II	Bedingungen <sup>a</sup>	Ergebnis
1	 280	 279	40 °C <sup>b</sup>	Zersetzung
2	 280	 279	80 °C	Zersetzung
3	 280	 279	80 °C <sup>c</sup>	Zersetzung
4	 274	 279	100 °C	Zersetzung
5	 280	 264	80 °C	Zersetzung
6	 274	 264	100 °C	Zersetzung
7	 274	 264	100 °C <sup>c</sup>	Zersetzung
8	 274	 264	100 °C, 0.1 M anstatt 0.02 M	Zersetzung
9	 274	 281	40 °C <sup>c</sup>	kein Umsatz
10	 274	 281	60 °C <sup>c</sup>	Zersetzung
11	 274	 282	100 °C	vollständiger Umsatz <sup>d</sup>

- <sup>a</sup> Bedingungen: GRUBBS-HOVEYDA II-Katalysator (20 mol%), Alken **I** (1.0 Äq.), Alken **II** (3.0 Äq.), 16 h, Toluol.  
<sup>b</sup> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
<sup>c</sup> GRUBBS II-Katalysator (20 mol%).  
<sup>d</sup> Produkt wegen kleiner Ansatzgröße nicht isoliert.

Nach der erfolgreichen Synthese von **279** bzw. **264** wurden erste Syntheseveruche zur Kupplung von Westfragment **274** und Ostfragment **264** durchgeführt. Dafür wurde zunächst versucht, Modellalken **280**, welches einfach aus den Umpolungsreaktionen zugänglich war, mit Alken **279** zu koppeln (Tabelle 34). Dies führte jedoch sowohl bei 40 °C in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Eintrag 1) als auch bei 80 °C in Toluol (Eintrag 2) zur Zersetzung der Substrate. Auch bei Verwenden des GRUBBS-II-Katalysators (Eintrag 3) konnte kein Produkt isoliert werden. Da bekannt ist, dass in manchen Fällen Cyanidgruppen in Metathesereaktionen<sup>157</sup> störend wirken können bzw. selbst zur Metathese neigen können, wurden im Folgenden Experimente mit Alkohol **264** durchgeführt. Auch bei diesen Experimenten wurde nur Zersetzung festgestellt (Eintrag 5-8). Um sicher zu gehen, dass die freie Alkoholfunktion von **261** keinen negativen Effekt auf die Reaktion hat, wurde auch der geschützte Alkohol **281** eingesetzt (Eintrag 9 und 10), doch ohne verändertes Ergebnis. Da bekannt ist, dass 2,2-disubstituierte Alkene nur langsam in Kreuzmetathesen reagieren,<sup>158</sup> wurde ein ergänzendes Experiment mit dem monosubstituierten Alken **282** durchgeführt (Eintrag 11), was zu vollständigem Umsatz führte.

Daher wurde Alken **283** aus Epoxid **282** in 3 Stufen durch Diolsplaltung, Reduktion und Schützung in guten Ausbeuten synthetisiert (Schema 41).

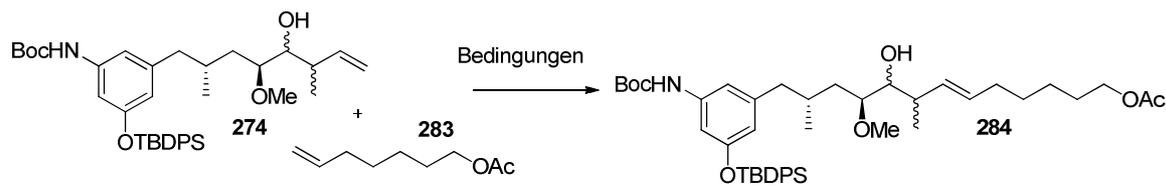


**Schema 41:** Synthese von modifiziertem Ostfragment **283**; Bedingungen: a) HIO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, 0 °C; b) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 0 °C, 73 % über 2 Stufen; c) AcCl, Pyridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 95 %.

Nachfolgende Umsetzung von **283** mit Westfragment **274** in Toluol bei 80 °C führte nach 4 h zu einem hohen Umsatz (Tabelle 35, Eintrag 1). Bei längerer Reaktionsdauer konnten jedoch nur Zersetzungsprodukte isoliert werden (Eintrag 2). Daher wurde die Reaktion in DCE bei 40 °C durchgeführt. Unter diesen Bedingungen konnte Verbindung **284** nach 15 h in 59 % isolierter Ausbeute erhalten werden (Eintrag 3). Die Ausbeute konnte durch Verlängerung der Reaktionszeit noch leicht erhöht werden (Eintrag 4).

<sup>157</sup> S. J. Connor, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900-1923.

<sup>158</sup> A. K. Chatterjee, J. P. Morgan, M. Scholl, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783-3784.

**Tabelle 35:** Kreuzmetatheseversuche zur Kupplung von West- und modifiziertem Ostfragment.

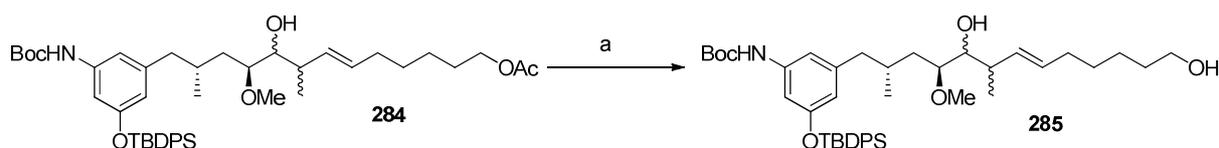
Eintrag	Bedingungen <sup>a</sup>	Ergebnis <sup>b</sup>
1	Toluol, 80 °C, 4 h	hoher Umsatz
2	Toluol, 80 °C, 18 h	Zersetzung
3	(CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> , 40 °C, 15 h	59 % ( <i>E</i> : <i>Z</i> >20:1)
4	(CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> , 40 °C, 24 h	64 % ( <i>E</i> : <i>Z</i> >20:1)

<sup>a</sup> Bedingungen: GRUBBS-HOVEYDA-II-Katalysator (20 mol%), **274** (1.0 Äq.), **283** (3.0 Äq.).

<sup>b</sup> isolierte Ausbeuten.

Bei noch längeren Reaktionszeiten oder bei Erhöhung der Äquivalente von **283** konnte keine Verbesserung des Ergebnisses gefunden werden. Dabei konnte das (*Z*)-konfigurierte Nebenprodukt nur in Spuren nachgewiesen werden. Leider konnten auch auf dieser Stufe die beiden Stereoisomere aus der Umpolungsreaktion nicht getrennt werden, was auch für Versuche mit HPLC-Anlagen galt.

Nach erfolgreicher Verknüpfung der Fragmente über eine Alken-Metathese wurde der primäre Alkohol reaktiv geschützt (Schema 42), wodurch Verbindung **285** in 76 % Ausbeute bei vollständigem Umsatz erhalten wurde.



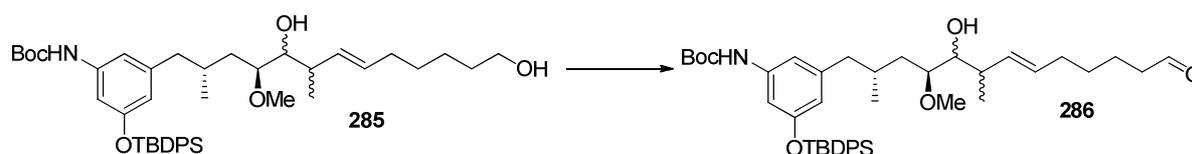
**Schema 42:** Reduktive Entschützung von **284**; Bedingungen: a) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 0 °C, 24 h, 76 %.

Auf dieser Stufe wurde erneut eine Trennung der Diastereomere versucht. Doch obwohl eine Trennung an der analytischen HPLC möglich war, konnte dies an der semipräparativen Anlage nicht bestätigt werden, so dass weiter mit der Isomerenmischung gearbeitet werden musste. Der nächste Schritt der Synthese bestand in der Anknüpfung von Ylid **277** über eine WITTIG-Reaktion. Dafür sollte der primäre Alkohol **285** selektiv in Anwesenheit des ungeschützten sekundären Alkohols oxidiert werden. Für diese Oxidation wurden diverse Methoden untersucht (Tabelle 36). DESS-MARTIN-Oxidation<sup>159</sup> ergab bei vollständigem

<sup>159</sup> z. B. D. A. Evans, J. R. Gage, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434-9453.

Umsatz nur das doppelt oxidierte Reaktionsprodukt (Eintrag 1). Ruthenium(II)dichlorid<sup>160</sup> oxidierte selektiv den primären Alkohol. Jedoch konnte die nachfolgende Umsetzung mit dem WITTIG-Reagenz **277** nicht realisiert werden. Bei der Oxidation traten grünliche Verfärbungen auf, die nicht abgetrennt werden konnten und wahrscheinlich die nachfolgende Umsetzung störten. Umsetzung mit Iodbenzoldiacetat<sup>161</sup> lieferte schließlich selektiv Aldehyd **281** in quantitativer Ausbeute, ohne dass Überoxidation beobachtet wurde (Eintrag 3).

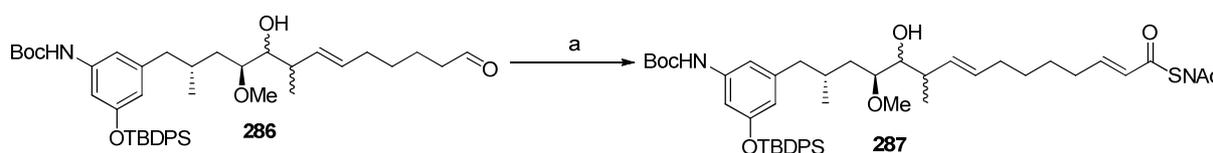
**Tabelle 36:** Oxidationsversuche an Alkohol **285**.



Eintrag	Bedingungen	Ergebnis <sup>a</sup>
1	DMP, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT, 2 h	>99 %, sek. Alkohol oxidiert
2	RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> , Toluol, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , RT, 16 h	>99 %, Verunreinigungen
3	Iodbenzoldiacetat, TEMPO, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT, 16 h	>99 %

<sup>a</sup> Analytik erfolgte über ESI-Massenspektrometrie und Roh-<sup>1</sup>H-NMR.

Der so erhaltene Aldehyd wurde anschließend direkt in der WITTIG-Reaktion mit SNAc-Ester **277** eingesetzt (Schema 43). Diese Reaktion lieferte nach 16 h vollständigen Umsatz. Die Identifizierung erfolgte bei dieser Stufe lediglich über HRMS und das Roh-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum, da die Verbindung zu polar für eine säulenchromatographische Reinigung bei geringsten Mengen war.



**Schema 43:** WITTIG-Reaktion von Aldehyd **286**; Bedingungen: **277** (1.2 Äq.), **286** (1.0 Äq.), CHCl<sub>3</sub>, 40 °C, 16 h, vollst. Umsatz.

<sup>160</sup> a) H. Tomioka, K. Takai, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1605-1608; b) S. V. Ley, E. Cleator, J. Harter, C. J. Hollowood, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 3263-3264.

<sup>161</sup> I. Paterson, G. J. Florence, K. Gerlach, J. P. Scott, N. Sereinig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9535-9544.

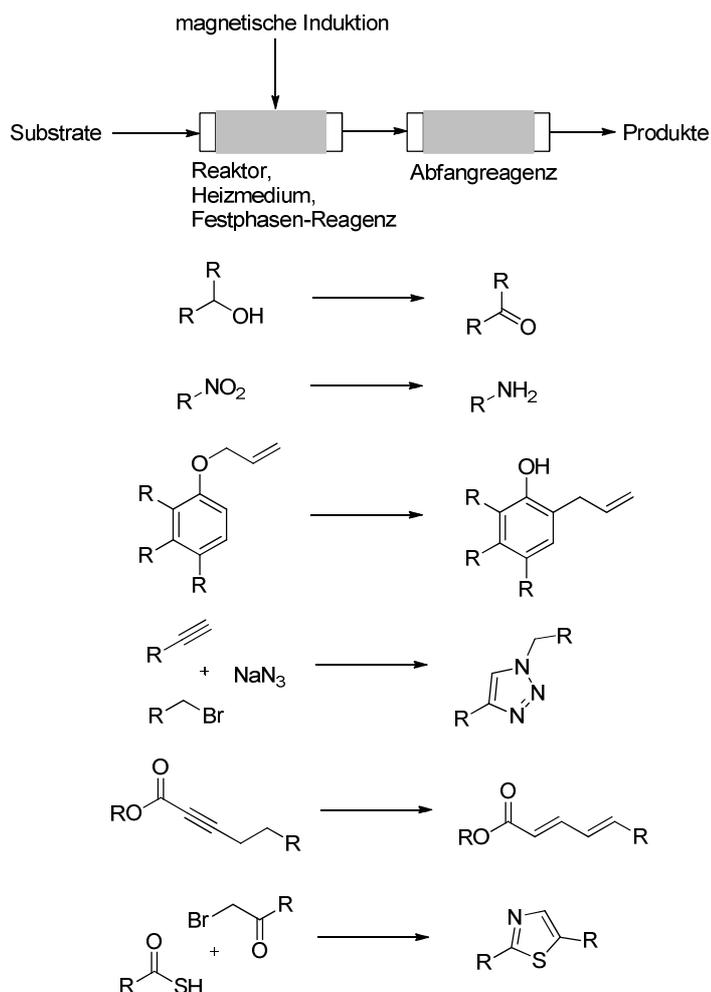
Bei der Synthese von **287** stellte sich die Analytik als zunehmend schwieriger heraus, da weiterhin eine Isomerenmischung vorlag. Auf keiner Stufe konnte bis zu diesem Punkt eine Trennung über HPLC erreicht werden. Zudem war die bereitgestellte Menge an **274** begrenzt. Ein weiteres Problem stellte sich bei der Entschützung der Funktionalitäten am aromatischen Ring. Es ist aus Vorarbeiten in der Gruppe bekannt,<sup>155</sup> dass unter diversen Standardentschützungsbedingungen eine Isomerisierung der Doppelbindung zwischen C-8 und C-9 initiiert werden kann. Zwar wurden erste Versuche durchgeführt, die Entschützung des Amins über Kaliumcarbonat und die des Phenols mit TBAF durchzuführen. Doch konnte dabei aus Gründen der geringen eingesetzten Mengen und des durch die Umpolung erhaltenen Isomerengemisches nicht mit Sicherheit gesagt werden, dass keine Doppelbindungswanderung vorlag. Diese Punkte führten dazu, dass zunächst eine effektivere Umpolungsallylierung über die Zugabe von Lewissäuren entwickelt werden sollte, bevor diese Synthese fortgesetzt wird.

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

### 5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im ersten Teil der Arbeit wurde auf Basis der vorangegangenen Diplomarbeit die Entwicklung eines induktiv beheizten Durchflusssystems durchgeführt. Die bis dahin verwendeten Glasreaktoren konnten erfolgreich durch PEEK-Reaktoren ersetzt werden, welche in „Eigenregie“ und in verschiedenen Maßen gefertigt wurden. Diese zeigten sich stabil gegenüber Drücken bis hin zu 20 bar und Temperaturen bis hin zu 200 °C. Diese robusten Reaktoren bildeten die Basis dafür, erhöhte Drücke auf das Durchflusssystem zu bringen, um bei erhöhten Temperaturen über dem Siedepunkt von Lösungsmitteln arbeiten zu können, wodurch erhebliche Reaktionsbeschleunigungen möglich sind. Dafür wurden *in-line*-Ventile mit Goldfedern verwendet. Auf Grund der stark schwankenden Qualität der verschiedenen MagSilica<sup>TM</sup>-Chargen wurde eine Charakterisierung über REM-Aufnahmen, Heizexperimente und Bestimmung verschiedener Parameter wie BET-Oberfläche und Kristallitenbeschaffenheit vorgenommen. Dabei konnten signifikante Unterschiede festgestellt werden. Mit diesem Wissen sollte EVONIK bessere und stabilere MagSilica<sup>TM</sup>-Chargen produzieren können. Um aber nicht vollständig von dem Produzenten abhängig zu sein bzw. um Alternativen zu besitzen, wurden auch andere Materialien zum Heizen untersucht. Keines der gewählten Nanopulver zeigte bessere Eigenschaften. Stattdessen wurden Stahlkugeln in verschiedenen Durchmessern untersucht. Dabei stellten sich Kugeln mit einem Durchmesser von 0.8 mm als kompetitiv zu MagSilica<sup>TM</sup> heraus, so dass auch hier erfolgreich eine Alternative gefunden werden konnte.

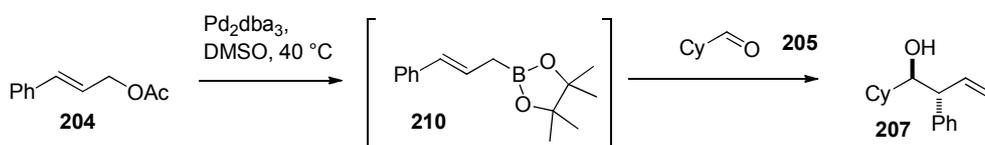
Mit diesem leistungsfähigen System wurden anschließend erfolgreich verschiedenste Synthesen aus der organischen Chemie durchgeführt. Es wurden auch erfolgreich Festphasen-Reagenzien wie Metalloxidantien, Palladium-Katalysatoren oder funktionalisierte Polymere eingesetzt. Die Aufarbeitung konnte durch die Einbindung von Metallionen-*scavengern* oder Kieselgelkartuschen zum Abfangen von Nebenprodukten vereinfacht werden. Des Weiteren konnten Kupferspäne sowohl als Heizmedium als auch als katalytisch aktive Spezies in verschiedenen Reaktionen verwendet werden. Unter Verwendung dieser Möglichkeiten wurden unter anderem Oxidationen, Reduktionen, TROST-LU-Isomerisierungen, Fragmentierungen, Umlagerungen, Cycloadditionen, WITTIG-Reaktionen und Heterocyclen-Synthesen effizient durchgeführt (Schema 44).



**Schema 44:** Auswahl an erfolgreichen Durchflusssynthesen.

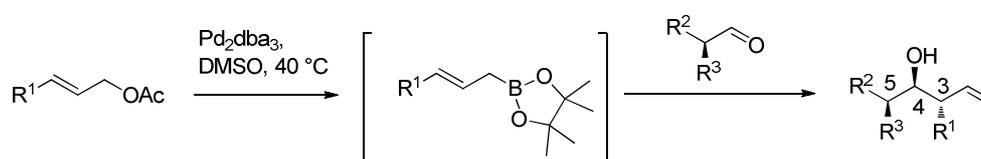
Neben dieser Anwendung des Durchflusssystems wurde für die CLAISEN-Umlagerung von **33** exemplarisch auch die Anwendbarkeit des induktiven Heizens für eine absatzweise Synthese als Konkurrenz zu einem herkömmlichen Mikrowellenreaktor gezeigt.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde die Palladium-katalysierte Umpolungsreaktion untersucht. Dafür wurde zunächst in Anlehnung an das von SZABO entwickelte System Zimtsäureallylacetat (**204**) mit Cyclohexylcarbaldehyd (**205**) und Diboronatester **206** unter Verwendung von  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  in DMSO bei 40 °C als Modellreaktion untersucht (Schema 45). An dieser Reaktion wurden verschiedenste Faktoren wie Lösungsmittel, Katalysator, Temperatur und Fluchtgruppen untersucht.



**Schema 45:** Modellreaktion für die Entwicklung der Umpolungsmethodik.

Dabei stellten sich die anfangs gewählten Bedingungen als die optimalen heraus. Anschließend wurden chirale Diboronate verwendet, um die Möglichkeit einer Kontrolle der Stereoselektivität über Reagenzienkontrolle zu untersuchen. Dabei konnten leider keine präparativ sinnvollen Ergebnisse erzielt werden. Daher wurde im Folgenden in Kooperation mit MONIKA VOGT eine Substratkontrolle über  $\alpha$ -chirale Aldehyde untersucht (Schema 46). Es wurde eine Vielzahl von chiralen Aldehyden eingesetzt unter denen sich auch komplexere Verbindungen befanden, die über mehrere Stufen synthetisiert wurden. Dabei konnte in vielen Fällen eine exzellente Bevorzugung der 3,4-*anti*-4,5-*syn*-konfigurierten Produkte gegenüber den 3,4-*anti*-4,5-*anti*-konfigurierten festgestellt werden.

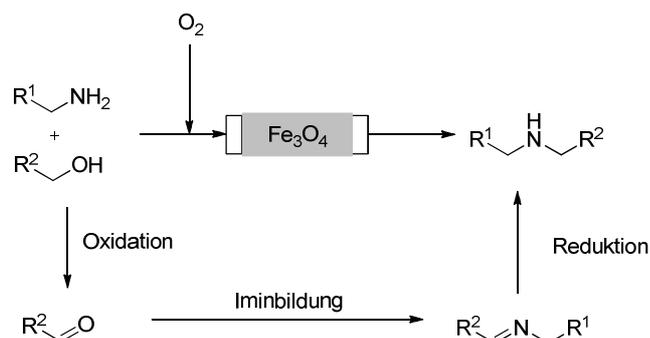


**Schema 46:** Umpolungsreaktion unter Substratkontrolle.

Erstaunlicher Weise wurden in Vergleichsexperimenten mit den ROUSH- und HOFFMANN-Bedingungen ebenfalls wesentlich bessere Selektivitäten festgestellt. Im Verlauf der mechanistischen Studien konnten Indizien für eine Rolle des anfallenden Nebenprodukts **256** als Lewisäure gefunden werden, was eine Erklärung für diesen Sachverhalt sein könnte. Leider konnte bei der Synthese des vereinfachten *seco*-Progeldanamycinderivats **287** keine bevorzugte Selektivität durch Substratkontrolle nachgewiesen werden. Dies verhinderte auch die Fertigstellung von **287**, da zunächst weitere Optimierungen für eine erhöhte Selektivität vorgenommen werden müssen. Dennoch konnte über die entwickelte Methodik eine effektive Umpolung von Allylacetaten unter Verwendung von Substratkontrolle mit besseren Selektivitäten als bisher beschrieben erreicht werden.

## 5.2 Ausblick

Da eine breite Anwendung des induktiven Heizens für die organische Synthese prinzipiell an etlichen Beispielen gezeigt werden konnte, sollte in Zukunft die Anwendung weiter fokussiert werden. Dazu zählt, den für Kupfer nachgewiesenen *hot-spot* Effekt näher zu untersuchen bzw. Anwendungen zu entwickeln bei denen das Heizmedium auch eine katalytische Eigenschaft besitzt.



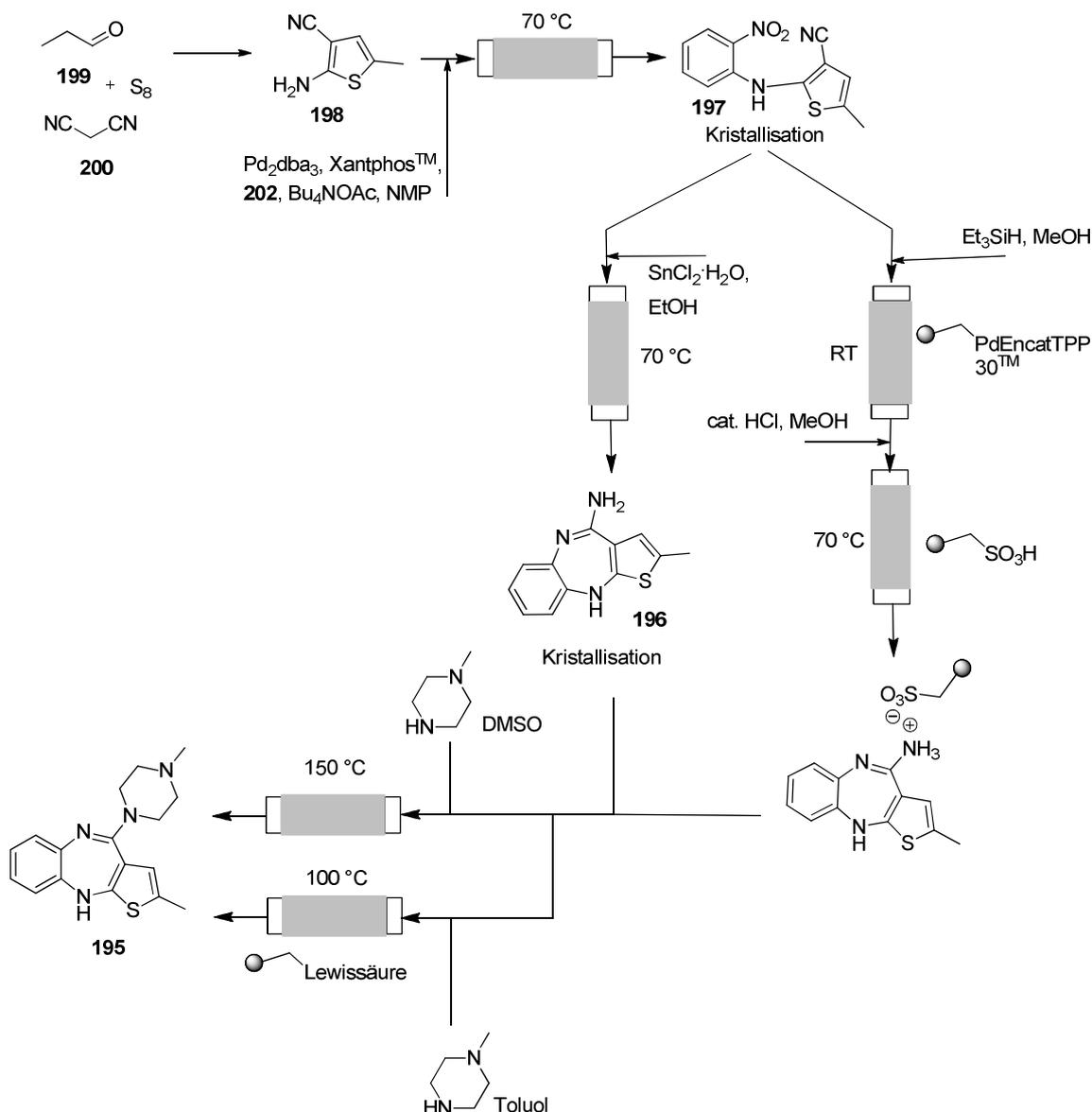
**Schema 47:** Mögliches Nutzen von Ferriten für Erwärmung und Katalyse.

So ist es bekannt, dass Ferrite lewissaure Eigenschaften besitzen und damit prinzipiell verschiedene Reaktionen katalysieren können.<sup>162</sup> Ferrite sind wie in der Einleitung beschrieben auch induktiv erwärmbare. In diesem Zusammenhang wurden bereits erste Experimente von LUDOVIC COUTABLE<sup>163</sup> durchgeführt (Schema 47).

Des Weiteren sollte in Zukunft eine mehrstufige Synthese mit verstärkter Verwendung von Festphasen-Reagenzien im Vordergrund stehen. Für solche Synthesen ist jedoch ein erhöhter finanzieller und technischer Aufwand vonnöten, da etliche Pumpen, Reaktoren und Induktoren gleichzeitig verwendet werden müssten. Ein Anfang in diese Richtung wurde durch die Vorexperimente zur Synthese des Medikaments Zyprexa<sup>TM</sup> gemacht. Eine mögliche Synthese in einem Durchflusssystem stellt sich wie folgt dar (Schema 48). Der erste Schritt wird in einem Kolben durchgeführt, wobei das Produkt **198** auskristallisiert werden kann. Anschließend folgt eine HARTWIG-BUCHWALD-Kupplung bei der die Zielverbindung **197** ebenfalls kristallisiert werden kann. Die intramolekulare Cyclisierung ist entweder möglich über die klassische Reduktion mit Zinn(II)chlorid und anschließende Cyclisierung. Die andere Möglichkeit ist die Reduktion über Triethylsilan unter heterogener Palladium-Katalyse und folgende Cyclisierung mit HCl. Zur Reinigung wird das Produkt durch ein Festphasen-Reagenz (z. B. Sulfonsäure) abgefangen und kann an der festen Phase gewaschen werden und anschließend wieder abgelöst werden. Zuletzt wird die Synthese durch thermische Substitution mit *N*-Methylpiperazin oder durch Lewisäure-katalysierte Addition vollendet.

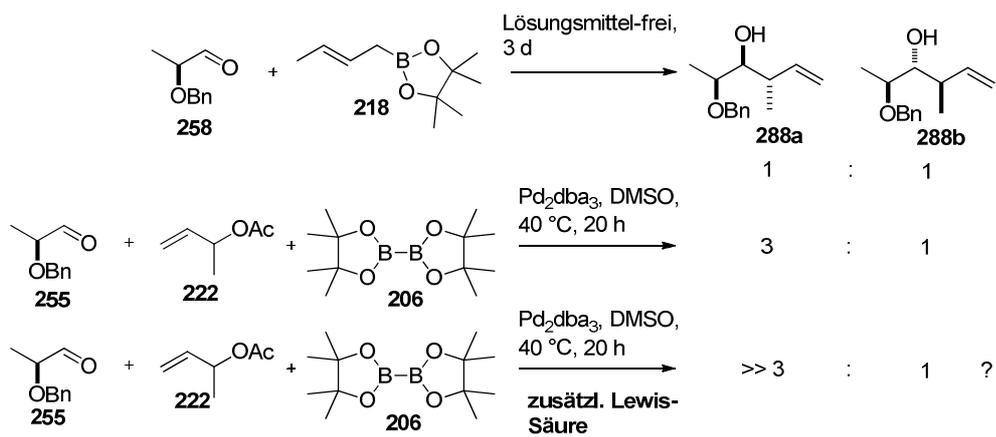
<sup>162</sup> z. B.: a) J. Wen, S. Qin, L.-F. Ma, L. Dong, J. Zhang, S.-S. Liu, Y.-S. Duan, S.-Y. Chen, C.-W. Hu, X.-Q. Yu, *Org. Lett.* **2010**, DOI: 10.1021/ol100838m; b) F. Niu, C.-C. Liu, Z.-M. Cui, J. Zhai, L. Jiang, W.-G. Song, *Chem. Commun.* **2008**, 2803-2805.

<sup>163</sup> L. Coutable, A. Kirschning, unveröffentlichte Ergebnisse.



**Schema 48:** Mögliche Durchflusssynthese von Zyprexa<sup>TM</sup> (**193**).

In dem Themenbereich der Palladium-katalysierten Umpolungsreaktionen sollten in Zukunft weitere mechanistische Studien zu den hohen 4,5-*syn*-Selektivitäten durchgeführt werden. Dabei muss geklärt werden, ob das als Nebenprodukt anfallende **256** in der Tat als Lewisäure dafür verantwortlich ist bzw. ob dieses Wissen genutzt werden kann, um die entwickelte Methodik noch effektiver zu gestalten (Schema 49). Dieses würde die Möglichkeit eröffnen, die in dieser Arbeit nicht abschließbare Synthese des vereinfachten *seco*-Progeldanamycinderivats zu beenden. In diesem Zusammenhang sollte auch untersucht werden, ob Substratkontrolle auch über die Allylkomponente möglich ist. Erste Hinweise darauf wurden bereits von MONIKA VOGT gefunden (Tabelle 33, Eintrag 5).



**Schema 49:** Mögliche Verbesserung der 4,5-*syn*-Selektivität über eine zusätzliche Lewis-Säure.

## 6 Experimenteller Teil

### 6.1 Generelle Aspekte

#### Allgemeine Hinweise

Die in den Reaktionen verwendeten Reagenzien und Lösungsmittel wurden wie gekauft verwendet und nicht weiter gereinigt. Wenn anders verfahren wurde, ist dies angegeben. Die Lösungsmittel Petrolether, Methanol und Essigsäureethylester wurden generell vor Benutzung destilliert. Cyclohexen, THF und Diethylether wurden über Natriumdraht getrocknet (mit Benzophenon als Indikator) und jeweils frisch destilliert. Dichlormethan, Toluol und Dimethylformamid wurden aus einer mit einer Trocknungskartusche versehenen MB SPS-Apparatur der Firma MBRAUN (Garching) entnommen. Alle Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden unter Luftausschluss mit im Vakuum ausgeheizten Glasgeräten unter einer Inertgasatmosphäre durchgeführt.

**Kernresonanzspektroskopie:**  $^1\text{H}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden mit den Geräten WP-200 SY (200 MHz) sowie AM-400 (400 MHz) der Firma BRUKER DALTONIK GMBH (Bremen) aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen ( $\delta$ ) sind in parts per million (ppm) im Vergleich zum Lösungsmittelsignal angegeben. Die jeweiligen Lösungsmittel sind bei den analytischen Daten angegeben. Die Kopplungen ( $J$ ) sind in Hertz (Hz) angegeben. In den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren ist die Multiplizität der Signale in Klammern mit angegeben und ist wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett. In den  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren ist der Bindungsgrad der Kohlenstoffkerne ebenfalls in Klammern angegeben und wie folgt abgekürzt: p = primär, s = sekundär, t = tertiär, q = quartär. Die Anzahl der an den jeweiligen Kernen  $\alpha$ -ständigen Wasserstoffatome wurde nach der DEPT 135 Methode bestimmt. Sofern nötig wurden zusätzliche NMR Experimente wie  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -Korrelationsspektren (COSY) oder  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -Experimente (HMOC, HMBC, HSQC) durchgeführt.

**Gaschromatographie (GC):** Gaschromatographische Analysen wurden mit dem Gerät HP 6890-II der Firma HEWLETT PACKARD GMBH (Böblingen) mit einer SE-54-Kapillarsäule (25 m, Firma MACHEREY-NAGEL, Düren) durchgeführt. Als Trägergas wurde Stickstoff verwendet und zur Detektion ein Flammenionisationsdetektor. Als Temperaturprogramm wurden folgende Einstellungen verwendet: Das Heizprogramm wurde bei 50 °C begonnen und diese Temperatur wurde 1 min fixiert. Anschließend wurde mit einer Heizrate von 20 °C

pro Minute bis auf 300 °C erhitzt. Diese Temperatur wurde 6.5 min gehalten. Die quantitative Auswertung der erhaltenen Spektren wurde ohne internen Standard als relativer Vergleich von Edukt- zu Produkt-Signal durchgeführt.

**Gaschromatographische Massenanalyse (GC-MS):** GC-MS-Spektren wurden auf den Geräten GC-17 und QP-500 mit einer Optima-5-MS-Kapillarsäule (0.25 µm, 30 m 0.32 mm, Firma MACHEREY-NAGEL, Düren) der Firma SHIMADZU EUROPA GMBH (Duisburg) gemessen.

**Chirale gaschromatographische Analyse:** Gaschromatographische Analysen wurden mit dem Gerät HP 5890-II der Firma HEWLETT PACKARD GMBH (Böblingen) mit einer Hydrodex-b PM-Kapillarsäule (50 m, 0.25 m, 723370, Firma MACHEREY-NAGEL, Düren) durchgeführt. Als Trägergas wurde Wasserstoff verwendet sowie zur Detektion ein Flammenionisationsdetektor. Als Temperaturprogramm wurden folgende Einstellungen verwendet: Das Programm beginnt bei 70 °C und hält diese Temperatur für 1 min. Anschließend wird mit einer Heizrate von 0.5 °C pro Minute bis auf 180 °C erhitzt. Diese Temperatur wird für 6.5 min gehalten. Die quantitative Auswertung der erhaltenen Spektren wurde ohne internen Standard als relativer Vergleich der Stereoisomere durchgeführt.

**Schmelzpunkte:** Die gemessenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die Messung erfolgte mit einem IA 9200 Heiztischmikroskop der Firma ELECTROTHERMAL bzw. vom Typ Optimelt der Firma SRS (STANFORD RESEARCH SYSTEMS, Sunnyvale, USA).

**Säulenchromatographie:** Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel der Firmen FLUKA (Korngröße 40-63 µm) und MACHEREY-NAGEL (Korngröße 40-63 µm, Düren) bei leichtem Überdruck durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden einfach destilliert; das Eluentenverhältnis ist in den entsprechenden Versuchsvorschriften angegeben.

**Dünnschichtchromatographie (DC):** Analytische Chromatographie wurde auf mit Kieselgel beschichteten Aluminium-Folien 60F<sub>254</sub> (Schichtdicke 0.2 mm) der Firma MERCK KGAA (Darmstadt) durchgeführt. Die Analyse erfolgte mit UV-Licht (254 nm) sowie mit unterschiedlichen Färbereagenzien (Anisaldehyd-, Kaliumpermanganat- oder Ninhydrintauchreagenz) und anschließender Wärmebehandlung.

**Drehwerte:** Spezifische optische Rotationen  $[\alpha]$  wurden bei 20 °C mit einem Polarimeter Typ 341 der Firma PERKIN-ELMER (Waltham, USA) in einer 10 cm Quarzglasküvette bei  $\lambda = 589.3$  nm (Natrium-D-Linie) gemessen. Die Angabe der Drehwerte erfolgt in  $10^{-1} \cdot \text{cm}^2 \text{g}^{-1}$ , wobei die Konzentration  $c$  definitionsgemäß in  $10 \text{ mg mL}^{-1}$  angegeben ist.

**Massenspektrometrie:** Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden mit einem MICROMASS LCT mit Lock-Spray-Einheit gemessen. Die Injektion erfolgte im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma WATERS (Alliance 2695, Milford, USA). Alternativ wurden die Messungen an einer Acquity-UPLC Anlage (WATERS) gekoppelt mit einem Q-ToF Premier Massenspektrometer (WATERS) im Lock-Spray-Modus gemessen. Die Ionisierung erfolgte durch Elektrospray-Ionisation (ESI) oder durch chemische Ionisation bei Atmosphärendruck (APCI). Angegeben sind die berechnete und die gefundene Masse. Des Weiteren wurden Massenspektren von solchen Verbindungen die nicht über eine ESI-Analytik vermessen werden konnte mit einem Gerät des Typs FINNIGAN MAT 312 (EI) bei einem Ionisierungspotential von 70 eV aufgenommen.

**Mikrowellengerät:** Mikrowellenreaktionen wurden mit einer Discover S-Class Mikrowelle der Firma CEM GMBH (Kamp-Lintfort) mit einer maximalen Leistung von 300 Watt durchgeführt.

**ICP-OES Spurenanalyse:** Metallionen wurden mittels ICP-MS-Analyse mit dem Gerät ICP-MS Thermo X7 ICP-MS Spektrometer der Firma THERMO ELECTRON GMBH (THERMOFISHER SCIENTIFIC, Waltham, USA) nachgewiesen. Die Analysen wurden am Institut für Analytische Chemie der LU Hannover durchgeführt. Die Probenvorbereitung erfolgte mittels Königswasseraufschluss.

#### **Durchflusssystemkomponenten:**

*Spritzenpumpen/HPLC-Pumpen:* Als HPLC-Pumpen wurden die Geräte HPLC PUMP K-1001 und Smartline Pump 100 der Firma KNAUER (Berlin) verwendet. Als Spritzenpumpen wurden die Geräte des Typs Model 540060 der Firma TSE SYSTEMS, INC. (Chesterfield, USA) verwendet.

*Temperaturmessung:* Die Temperaturmessung bei Durchflussexperimenten im induktiven Magnetfeld erfolgte mit einem Infrarot-Digitalthermometer des Typs GIM 3590 optris LaserSight der Firma GREISINGER ELECTRONIC GMBH (Regenstauf). Dabei wurden drei Messpunkte jeweils am Reaktor markiert und gemessen (unten, mitte, oben). Die Markierung erfolgte mit einem schwarzen Lack, um eine möglichst große Genauigkeit zu gewährleisten. Der Emissionsfaktor wurde entsprechend auf 1.0 eingestellt.

*Induktoren/Generatoren:* Als Generatoren wurden die Geräte EW5 mit einer Maximalleistung von 7.0 kW und EW5W mit einer Maximalleistung von 10.0 kW verwendet (IFF GMBH, Ismaning). Beide Geräte wurden wassergekühlt und sind bei der verwendeten Frequenz stufenlos von 8 bis 25 kHz einstellbar. Die verwendete Pulsweitenmodulation ist stufenlos von 100 bis 1000 Promille einstellbar, wobei Werte von 750 Promille nicht überschritten werden sollten. Als Induktoren wurde ein Induktor mit den Leistungsmerkmalen  $368 \mu\text{H}$ ,  $N = 20$  w,  $\text{Pack} = 2.9 \text{ mm}^2$  bzw.  $134 \mu\text{H}$ ,  $N = 2 \cdot 16$  w,  $\text{Pack} = 2.8 \text{ mm}^2$  mit Luftkühlung, sowie ein Induktor des Typs TUH IV ebenfalls mit Luftkühlung verwendet (Seriennummer IS-0214). Des Weiteren wurde ein wassergekühlter Induktor mit der Seriennummer IS-0166 eingesetzt. Bei allen drei Induktoren handelt es sich um Prototypen, so dass keine einheitlichen Typen- oder Seriennummern vorliegen.

*Heizmaterialien:* Verschiedene MagSilica<sup>TM</sup>-Chargen (hydrophil: MagSilica 50: PH 283390; MagSilica 50/85<sup>TM</sup>: PH 343-103, PH 343-101, PH 343-48, PH 30390; MagSilica 50/85<sup>TM</sup>: FO018-10, FO042-07/11, FO049-90; hydrophob: MagSilica 40/85 VT 4307) wurden von der Firma EVONIK INDUSTRIES AG (Essen) erhalten. Alle MagSilica<sup>TM</sup>-Chargen wurden vor der Verwendung für Durchflussreaktionen in dest. Wasser aufgeschlämmt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Wasser im Vakuum entfernt und die entsprechenden Pulver über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Die anderen Heizmaterialien ohne eine Silicahülle (FM Manganferrit, Bayferrox<sup>®</sup> 318 M Synthetisches Eisenoxid, FMZ-D Manganferrit-Pulver, FMZA-B100 Mangan-Zink-Ferrit oberflächenbeschichtet [alle von der Firma SUSTECH, Darmstadt], Eisen(III)oxid-Pulver <5 micron [SIGMA-ALDRICH, St. Louis, USA]) wurden ohne weitere Behandlung verwendet. Verschiedene Stahlkugeln (2.8, 0.8, 0.4 mm Durchmesser, Material: 1.3541/1.4034) wurden von den Firmen REDHILL (Prag, Tschechien) und SUSTECH (Darmstadt) erhalten. Kupferspäne (4 x 1 x 1 mm) wurden von der Firma ACROS (THERMO FISHER SCIENTIFIC, Waltham, USA) erhalten.

*Rückdruckventile:* Um einen definierten Überdruck im System gewährleisten zu können wurden *in-line* Kartuschenventile des Typs BPR Assembly der Firma UPCHURCH SCIENTIFIC (Oak Harbor, USA) verwendet. Dabei kamen Ventile mit definierten Drücken von 75 (5.17 bar), 100 (6.89 bar) und 250 (17.24 bar) psi zum Einsatz.

*Reaktoren:* Für die verwendeten Glasreaktoren wurden Glasrohre mit den entsprechenden inneren und äußeren Durchmessern bestellt und bei einem Glasbläser (PFEUFFER, Hannover) mit Glasverschraubungen an beiden Enden versehen. Entsprechende Verschraubungskappen mit Reduziereinheiten (Bezeichnung: GL 14, Ø 1.6 mm) für HPLC-Schläuche wurden von der Firma BOHLENDER GMBH (Grünsfeld) verwendet. Dabei wurden die enthaltenen Dichtringe auf Grund von Inkompatibilitäten mit aggressiven Chemikalien durch O-Ringe aus Kalrez<sup>®</sup> (ERIKS NORDOST GMBH, Hannover, Compound 6375, 2.57 x 1.78 mm) ersetzt. Für die verwendeten PEEK-Reaktoren wurden PEEK Stangen bestellt (ARTHUR KRÜGER KG, Barsbüttel, Stab Ketron PEEK 1000 Natur 1m, Ø 30 mm) und in der Werkstatt des Instituts für Technische Chemie der LU Hannover zu den entsprechenden Reaktoren und Verschraubungen verarbeitet. Die Verschraubungen wurden dabei so konzipiert, dass herkömmliche HPLC-Fittings verbunden werden können. Als Dichtungen wurde O-Ringe aus Kalrez<sup>®</sup> (ERIKS NORDOST GMBH, Hannover, Compound 6375, 8.10 x 1.60 mm) in die Schraubkappen eingesetzt.

*Schlauchmaterial:* Als Schlauchmaterial wurden standardmäßig PTFE-Schläuche der Firma BOHLENDER GMBH (Grünsfeld) mit den Maßen 1 x 2 x 0.5 mm verwendet.

## 6.2 Entwicklung eines Induktionskonzepts für Durchflussreaktoren

Die im Durchflusssystem durchgeführten Reaktionen wurden zunächst unter herkömmlichen Bedingungen in einem Glaskolben erprobt. Daher sind für dementsprechende Verbindungen zwei Reaktionsbedingungen angegeben.

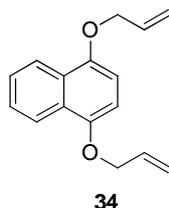
Bei den Durchflussexperimenten wurde ein Reaktor (Glas oder PEEK) mit den entsprechenden Maßen mit dem als Heizmaterial verwendeten Werkstoff sowie evtl. mit einem Festphasenreagenz gefüllt. Die beiden Enden des Reaktors wurden mit Watte abgedichtet und mit Schraubkappen und Dichtungen versehen. Anschließend wurde der Reaktor in den Induktor eingespannt und bei Bedarf ein Rückdruckventil und/oder ein weiterer Reaktor mit *scavenger*-Polymer oder einer anderen Füllung dahinter geschaltet. Danach wurde das System mit dem entsprechenden Lösungsmittel solange gespült bis ein

konstanter Fluß eingestellt war. Die entsprechende Temperatur wurde eingestellt und wieder auf Konstanz gewartet. Anschließend wurde die Reaktionslösung durch das System gepumpt. Nachdem die gesamte Reaktionslösung in das System eingebracht wurde, wurde reines Lösungsmittel durch das System gepumpt, um die gesamte Reaktionsmasse aus dem System zu spülen. Zuletzt wurde die angegebene Aufarbeitung oder Analytik des Rohproduktes vorgenommen.

Da viele der synthetisierten Produkte literaturbekannt bzw. käuflich erhältlich sind, sind bei diesen Verbindungen standardmäßig  $^1\text{H-NMR}$ -Daten und niedrigauflösende Massen zur Identifizierung angegeben. Bei allen neuen Verbindungen ist die vollständige Analytik angegeben. Gleiches gilt für die angegebenen Spektren in Kapitel 7.

## 6.2.1 Thermische Reaktionen

### *p*-Naphthohydrochinon-diallylether (34)

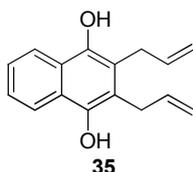


Unter Argon werden *p*-Naphthohydrochinon (500 mg, 3.12 mmol, 1 Äq.) und Allylbromid (2.2 mL, 3.0 g, 25 mmol, 8 Äq.) in Aceton (15 mL) gelöst und Kaliumcarbonat (3.4 g, 25 mmol, 8 Äq.) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird unter Rückfluss 21 h gerührt. Nach dem Erkalten wird die Lösung filtriert und der Rückstand mit Diethylether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit CLAISENS Alkali (350 g KOH in 250 mL Wasser, mit Methanol auf 1 L verdünnen) und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Petrolether/Essigsäureethylester 20:1) gereinigt und ergibt die Titelverbindung als gelben Feststoff (480 mg, 2.0 mmol, 64 %).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 8.31$  (dd, 2H,  $J = 6.6, 3.4$  Hz, H-2), 7.54 (dd, 2H,  $J = 6.6, 3.4$  Hz, H-1), 6.71 (s, 2H, H-3), 6.20 (ddt, 2H,  $J = 17.2, 10.0, 5.1$  Hz, H-5), 5.5 (dd, 2H,  $J = 17.2, 1.5$  Hz, H-6), 5.36 (dd, 2H,  $J = 10.0, 1.4$  Hz, H-7), 4.68 (d, 4H,  $J = 5.1$  Hz, H-4).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.16$  ppm):  $\delta = 148.6$  (q, C-4), 133.8 (t, C-7), 126.7 (q, C-3), 125.9 (t, C-2), 122.0 (t, C-7), 117.2 (s, C-8), 104.8 (t, C-5), 69.4

(s, C-6). **Schmp.:** 55-58 °C. **HRMS (EI):**  $m/z$  berechnet für  $C_{16}H_{16}O_2^+$ : 240.1150 [M]<sup>+</sup>, gefunden: 240.1076.

### *p*-Naphthohydrochinon-2,3-diallylether (35)

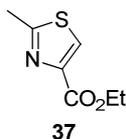


*Kolbenreaktion:* *p*-Naphthohydrochinondiallylether (**34**) (96 mg, 0.40 mmol) gelöst in Dodekan (1 mL) wird bei 160 °C 16 h gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung direkt säulenchromatographisch (Petrolether/Essigsäureethylester 30:1) gereinigt. Die Titelverbindung wird als gelbes Öl erhalten (60 mg, 0.25 mmol, 62 %).

*Durchflussreaktion:* Die Reaktion wird mit Glasreaktor **I** mit MagSilica<sup>TM</sup> (~3 g) als Heizmaterial durchgeführt. Die Reaktion wird mit Dodekan (1 mL) als Lösungsmittel bei einer Flussrate von 0.5 mL/min und einer Temperatur von 170 °C (25 kHz) durchgeführt. Anschließend wird die Reaktionsmischung direkt säulenchromatographisch (Petrolether/Essigsäureethylester 30:1) aufgetrennt. Die Titelverbindung wird als gelbes Öl erhalten (92 mg, 0.39 mmol, 97 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 8.10 (dd, 2H,  $J$  = 3.4, 5.7 Hz, H-1 oder H-2), 7.71 (dd, 2H,  $J$  = 3.4, 5.7 Hz, H-1 oder H-2), 5.92-5.82 (m, 1H, H-7), 5.10 (m, 4H, H-8 und H-9), 3.43 (d, 4H,  $J$  = 6.1 Hz, H-6). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 184.8 (q, C-4 oder C-5), 145.2 (q, C4 oder C-5), 133.9 (t, C-7), 133.7 (t, C-1 oder C-2), 132.2 (q, C-3), 126.5 (t, C-1 oder C-2), 117.1 (s, C-8), 31.0 (s, C-6). **HRMS (EI):**  $m/z$  berechnet für  $C_{16}H_{16}O_2^+$ : 240.1150 [M]<sup>+</sup>, gefunden: 238.0860 (Oxidation zu Chinon).

### Ethyl-2-methylthiazol-4-carboxylat (37)



*Kolbenreaktion:* Thioacetamid (**35**) (75 mg, 1.0 mmol, 1 Äq.) und Ethylbrompyruvat (**36**) (85 %, 157  $\mu$ L, 243 mg, 1.0 mmol, 1 Äq.) gelöst in trock. EtOH (20 mL) werden bei 70 °C

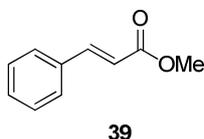
3.5 h gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 2:1) gereinigt. Die Titelverbindung wird als farbloser Feststoff erhalten (90 mg, 0.53 mmol, 53 %).

*Durchflussreaktion:* Die Reaktion wird mit Glasreaktor **I** mit MagSilica<sup>TM</sup> (~3 g) als Heizmaterial durchgeführt. Die Reaktion wird mit trockenem EtOH (5 mL) als Lösungsmittel bei einer Flussrate von 0.5 mL/min und einer Temperatur von 70 °C (25 kHz) durchgeführt. Anschließend wird das Rohprodukt im Vakuum eingengt und über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 2:1) gereinigt. Die Titelverbindung wird als farbloser Feststoff erhalten (120 mg, 70 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 8.03 (s, 1H, H-5), 4.41 (q, 2H,  $J$  = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.39 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 166.9 (q, CO), 161.5 (q, C-2), 147.0 (q, C-4), 127.4 (q, C-5), 61.6 (s, CH<sub>2</sub>), 19.5 (p, CH<sub>3</sub>), 14.5 (p, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). **Schmp.:** 57-60 °C. **LRMS (GC-MS):**  $m/z$  berechnet für C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 171.0354 [M]<sup>+</sup>, gefunden: 171.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>164</sup>

### Methylzimtsäureester (39)



*Kolbenreaktion:* Ethylzimtsäureethylester (**38**) (84  $\mu$ L, 88 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in Methanol (20 mL) wird mit NaOMe (435 mg, 8.3 mmol, 17 Äq.) versetzt und 3 h bei 60 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser verdünnt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Essigsäureethylester 20:1) ergibt die Titelverbindung als farblosen Feststoff (65 mg, 0.4 mmol, 62 %).

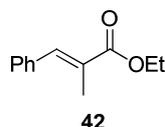
*Durchflussreaktion:* Die Reaktion wird mit Glasreaktor **I** mit MagSilica<sup>TM</sup> (~3 g) als Heizmaterial durchgeführt. Die Reaktion wird mit Methanol (20 mL) als Lösungsmittel bei einer Flussrate von 0.5 mL/min und einer Temperatur von 60 °C (25 kHz) durchgeführt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser verdünnt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum

<sup>164</sup> J. W. Bode, E. M. Carreira, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6410 – 6424.

eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Essigsäureethylester 20:1) ergibt die Titelverbindung als farblosen Feststoff (71 mg, 0.44 mmol, 88 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.67 (d, 1H,  $J$  = 15.6 Hz, H-3), 7.49-7.47 (m, 2H, Ar-H), 7.35-7.33 (m, 3H, Ar-H), 6.40 (d, 1H,  $J$  = 15.6 Hz, H-2), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). **LRMS (GC-MS)**:  $m/z$  berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 162.0681 [M]<sup>+</sup>, gefunden: 162. Die analytischen Daten stimmen mit denen der käuflich erhältlichen Verbindung überein.

## 2-Methyl-3-phenyl-acrylsäureethylester (42)



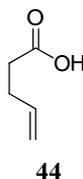
*Kolbenreaktion*: Benzaldehyd (**41**) (81.0  $\mu$ L, 85 mg, 0.8 mmol, 1 Äq.) und 2-(Triphenylphosphanyliden)propionsäureethylester (**40**) (362 mg, 1.0 mmol, 1.25 Äq.) gelöst in trock. Toluol (12 mL) werden bei 100 °C 23 h gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 8:1) gereinigt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten (150 mg, 0.8 mmol, 99 %).

*Durchflussreaktion*: Die Reaktion wird mit Glasreaktor **I** mit MagSilica<sup>TM</sup> (~3 g) als Heizmaterial durchgeführt. Diesem Reaktor ist ein zweiter mit den gleichen Maßen nachgeschaltet, der mit einer Kieselgelfüllung bestückt ist. Die Reaktion wird mit trock. Toluol (12 mL) als Lösungsmittel bei einer Flussrate von 0.5 mL/min und einer Temperatur von 100 °C (25 kHz) durchgeführt. Anschließend wird das Rohprodukt im Vakuum eingengt und über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 8:1) gereinigt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten (150 mg, 0.8 mmol, 99 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.69 (d, 1H,  $J$  = 1.4 Hz, H-5), 7.40-7.39 (m, 4H, H-2 und H-3), 7.35-7.29 (m, 1H, H-1), 4.28 (q, 2H,  $J$  = 7.2 Hz, H-9), 2.12 (d, 3H,  $J$  = 1.4 Hz, H-7), 1.35 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz, H-10). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 168.8 (q, C-8), 138.7 (t, C-5), 136.1 (q, C-4), 129.7 (t, C-2), 128.8 (q, C-6), 128.5 (t, C-1), 128.3 (t, C-3), 61.0 (s, C-9), 14.4 (p, C10), 14.2 (p, C-7). **HRMS (EI)**:  $m/z$  berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 190.0994 [M]<sup>+</sup>, gefunden: 190.0975.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>165</sup>

<sup>165</sup> D.-N. Liu, S.-K. Tian, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4538 – 4542.

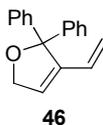
**Pent-4-enoensäure (44)**

*Kolbenreaktion:* Verbindung **43** (50 mg, 0.35 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in DMF (5 mL) wird bei 140 °C 1.5 h gerührt und anschließend mit verdünnter Salzsäure (4 M) angesäuert. Die Reaktionsmischung wird mit Essigsäureethylester verdünnt und mehrmals mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten (30 mg, 0.30 mmol, 85 %).

*Durchflussreaktion:* Die Reaktion wird mit Glasreaktor **I** mit MagSilica<sup>TM</sup> (~3 g) als Heizmaterial durchgeführt. Die Reaktion wird mit DMF (5 mL) als Lösungsmittel bei einer Flussrate von 0.2 mL/min und einer Temperatur von 135 °C (25 kHz) durchgeführt. Anschließend wird mit verdünnter Salzsäure (4 M) angesäuert. Die Reaktionsmischung wird mit Essigsäureethylester verdünnt und mehrmals mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten (27 mg, 0.27 mmol, 76 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 5.86 (ddd, 1H,  $J$  = 16.9, 10.3, 6.3 Hz, H-4), 5.10 (dd, 1H,  $J$  = 16.9, 1.2 Hz, H-5a), 5.04 (dd, 1H,  $J$  = 10.3, 1.2 Hz, H-5b), 2.48-2.44 (m, 2H, H-2), 2.41-2.35 (m, 2H, H-3). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 178.6 (q, C-1), 136.5 (t, C-4), 115.8 (s, C-5), 33.4 (s, C-2), 26.7 (s, C-3). **LRMS (GC-MS):**  $m/z$  berechnet für C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 100.0524 [M]<sup>+</sup>, gefunden: 100.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der käuflich erhältlichen Verbindung überein.

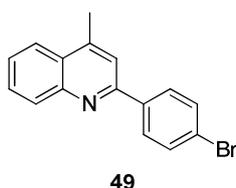
**2,2-Diphenyl-3-vinyl-2,5-dihydrofuran (46)**

*Kolbenreaktion:* (1-(Allyloxy)prop-2-in-1,1-diyl)dibenzol (**45**)<sup>166</sup> (88 mg, 0.35 mmol) wird in Toluol (10 mL) gelöst und GRUBBS-II-Katalysator (15 mg, 5 mol%) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei 90 °C 2 h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand direkt säulenchromatographisch (Petrolether/Essigsäureethylester 50:1) gereinigt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten (85 mg, 0.34 mmol, 96 %).

*Durchflussreaktion:* Die Reaktion wird mit Glasreaktor **I** mit MagSilica<sup>TM</sup> (~3 g) als Heizmaterial durchgeführt. Die Reaktion wird mit Toluol (10 mL) als Lösungsmittel bei einer Flussrate von 0.5 mL/min und einer Temperatur von 90 °C (25 kHz) durchgeführt. Anschließend wird das Rohprodukt im Vakuum eingengt und über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 50:1) gereinigt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten (81 mg, 0.32 mmol, 92 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.38-7.31 (m, 10H, Ar-H), 6.34-6.21 (m, 2H, Vinyl-H und H-4), 5.39 (d, 1H,  $J$  = 17.3 Hz, Vinyl-H), 5.17 (d, 1H,  $J$  = 11.2 Hz, Vinyl-H), 4.82 (s, 2H, H-5). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 143.8 (q, Ar-C), 143.4 (q, C-3), 129.9 (t, Vinyl-C), 128.1 (t, Ar-C), 128.0 (t, Ar-C), 127.6 (t, Ar-C), 125.0 (t, C-4), 117.7 (s, Vinyl-C), 94.7 (q, C-2), 73.3 (s, C-5). **HRMS (EI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>1</sub><sup>+</sup>: 248.1201 [M]<sup>+</sup>, gefunden: 248.1202.

### 2-(4'-Bromophenyl)-4-methylchinolin (**49**)



*Kolbenreaktion:* Amin **47** (30  $\mu$ L, 34 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äq.) und Bromid **48** (50 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äq.) werden in einer halbgesättigten Lösung von KOH in EtOH (4 mL) gelöst und 4.5 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser verdünnt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Reinigung über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 30:1) ergibt die Titelverbindung als farblosen Feststoff (60 mg, 0.20 mmol, 80 %).

<sup>166</sup> Zur Synthese: H. Clavier, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8029-8036.

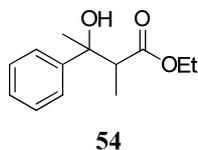
*Durchflussreaktion:* Die Reaktion wird mit Glasreaktor **I** mit MagSilica<sup>TM</sup> (~3 g) als Heizmaterial durchgeführt. Die Reaktion wird mit halbkonzentriertem KOH in EtOH (3 mL) als Lösungsmittel bei einer Flussrate von 0.05 mL/min und einer Temperatur von 75 °C (25 kHz) durchgeführt. Als Substrate werden Amin **47** (30 µL, 34 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äq.) und Bromid **48** (50 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äq.) verwendet. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser verdünnt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Reinigung über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 30:1) ergibt die Titelverbindung als farblosen Feststoff (50 mg, 0.15 mmol, 67 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 8.20 (d, 1H,  $J$  = 8.4 Hz, H-9), 8.08-7.98 (m, 3H, Ar-H), 7.77-7.52 (m, 5H, Ar-H), 2.77 (d, 3H,  $J$  = 0.8 Hz, CH<sub>3</sub>). **Schmp.:** 64.7 °C.

**LRMS (GC-MS):**  $m/z$  berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>1</sub><sup>+</sup>: 297.0153 [M]<sup>+</sup>, gefunden: 297.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>167</sup>

### Ethyl-3-hydroxy-2-methyl-3-phenylbutanoat (**54**)



*Kolbenreaktion:* Bromid **53** (164 µL, 226 mg, 1.25 mmol, 3 Äq.) und Acetophenon (**50**) (49 µL, 50 mg, 0.42 mmol, 1 Äq.) gelöst in trock. THF (5 mL) werden mit Zinkstaub (192 mg, 2.94 mmol, 7 Äq.) bei 60 °C 4 h gerührt. Anschließend wird mit Wasser und Essigsäureethylester verdünnt, mit Essigsäureethylester extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen im Vakuum wird das Rohprodukt über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 30:1) gereinigt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten (33 mg, 0.15 mmol, 35 %, *d.r.* 4:1).

*Durchflussreaktion:* Die Reaktion wird mit Glasreaktor **I** mit MagSilica<sup>TM</sup> (~3 g) als Heizmaterial durchgeführt. Dem MagSilica<sup>TM</sup> wird Zinkstaub (900 mg, 12.5 mmol, 30 Äq.) in homogener Mischung beigelegt. Die Reaktion wird mit THF (5 mL) als Lösungsmittel bei einer Flussrate von 0.1 mL/min und einer Temperatur von 60 °C (25 kHz) durchgeführt. Anschließend wird mit Wasser und Essigsäureethylester verdünnt, mit Essigsäureethylester extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen im

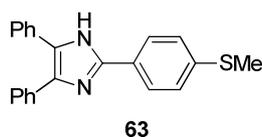
<sup>167</sup> S. S. Palimkar, S. A. Siddiqui, T. Danial, R. J. Lahoti, K. V. Srinivasan, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9371–9378.

Vakuum wird das Rohprodukt über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 30:1) gereinigt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten (62 mg, 0.27 mmol, 70 %, *d.r.* 4:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.42 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, Ar-H), 7.31 (dd, 2H, *J* = 7.5, 7.6 Hz, Ar-H), 7.21 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, Ar-H), 3.96-3.84 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.99 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H-2), 1.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.95 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 177.1 (q, C-1), 147.9 (q, Ar-C), 128.4 (t, Ar-C), 127.1 (t, Ar-C), 125.1 (t, Ar-C), 75.0 (q, C-3), 60.8 (s, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 48.9 (t, C-2), 27.1 (p, CH<sub>3</sub>), 14.1 (p, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 12.7 (p, CH<sub>3</sub>). **LRMS (GC-MS):** *m/z* berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 222.1256 [M]<sup>+</sup>, gefunden: 193 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>168</sup>

### 2-(4'-(Methylthio)phenyl)-4,5-diphenyl-1H-imidazol (63)



**Kolbenreaktion:** Benzil (**62**) (42 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.), Aldehyd **61** (26  $\mu$ L, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) und NH<sub>4</sub>OAc (154 mg, 2.0 mmol, 10.0 Äq.) werden in EtOH (3 mL) gelöst und 50 min. bei 150 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf eiskalten konz. NH<sub>3</sub> gegossen, der ausfallende Feststoff abfiltriert und mit kaltem Wasser gewaschen. Die Titelverbindung wird nach Trocknen im Hochvakuum als farbloser Feststoff erhalten (48 mg, 0.14 mmol, 70 %).

**Durchflussreaktion:** Die Reaktion wird mit PEEK-Reaktor **I** mit Stahlkugeln (0.8 mm) als Heizmaterial durchgeführt. Die Reaktion wird mit EtOH (3 mL) als Lösungsmittel bei einer Flussrate von 0.1 mL/min und einer Temperatur von 150 °C (25 kHz) durchgeführt. Außerdem wird ein Rückdruckventil (250 psi) dem Reaktor nachgeschaltet. Als Substrate werden Benzil (**54**) (42 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.), Aldehyd **63** (26  $\mu$ L, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) und NH<sub>4</sub>OAc (154 mg, 2.0 mmol, 10.0 Äq.) verwendet. Die Reaktionsmischung wird auf eiskalten konz. NH<sub>3</sub> gegossen, der ausfallende Feststoff abfiltriert und mit kaltem Wasser gewaschen. Da sich gelbliche Verfärbungen zeigen die durch Umkristallisierung nicht entfernt werden können, wird das Rohprodukt über Säulenchromatographie

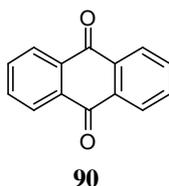
<sup>168</sup> N. A. Ross, R. A. Bartsch, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 360 – 366.

(Petrolether/Essigsäureethylester 5:1) gereinigt und die Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten (46 mg, 0.13 mmol, 67 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, DMSO = 2.54 ppm):  $\delta$  = 12.69 (bs, 1H, NH), 8.06 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, Ar-H), 7.60-7.25 (m, 13H, Ar-H und NH), 2.57 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, DMSO = 40.45 ppm):  $\delta$  = 146.1 (q, C-2), 139.3 (q, Ar-C), 138.0 (q, Ar-C), 136.1 (q, Ar-C), 132.0 (Ar-C), 129.6 (Ar-C), 129.3 (Ar-C), 129.1 (Ar-C), 129.0 (Ar-C), 128.7 (Ar-C), 128.0 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 127.4 (Ar-C), 126.8 (Ar-C), 126.5 (Ar-C), 15.4 (p, SCH<sub>3</sub>). **Schmp.:** 243.2 °C. **HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 343.1269 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden: 343.1263.

## 6.2.2 Oxidationen

### Anthrachinon (90)



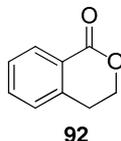
**Kolbenreaktion:** Anthracen (**89**) (50 mg, 0.28 mmol) wird in Toluol (5 mL) gelöst und mit MagTrieve<sup>TM</sup> (1 g) versetzt. Die Suspension wird 7 h bei 90 °C gerührt. Anschließend werden die unlöslichen Bestandteile abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 50:1) gereinigt und die Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten (27 mg, 0.13 mmol, 46 %).

**Durchflussreaktion:** Die Reaktion wird mit Glasreaktor **I** mit MagSilica<sup>TM</sup> (~3 g) als Heizmaterial durchgeführt. Dem MagSilica<sup>TM</sup> wird MagTrieve<sup>TM</sup> (1 g) in homogener Mischung beigelegt. Die Reaktion wird mit Toluol (5 mL) als Lösungsmittel bei einer Flussrate von 0.1 mL/min und einer Temperatur von 90 °C (25 kHz) durchgeführt. Das erhaltene Rohprodukt wird über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 50:1) gereinigt und die Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten (47 mg, 0.23 mmol, 80 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 8.33 (dd, 4H, *J* = 3.3, 5.8 Hz, H-3), 7.82 (dd, 4H, *J* = 3.3, 5.8 Hz, H-4). **LRMS (GC-MS):** *m/z* berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 208.0524 [M]<sup>+</sup>, gefunden: 208.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der käuflich erhältlichen Verbindung überein.

### Isochroman-1-on (92)



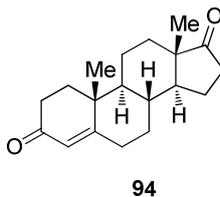
*Kolbenreaktion:* Isochroman (91) (100  $\mu$ L, 106 mg, 0.79 mmol) wird in Toluol (5 mL) gelöst und mit MagTrieve<sup>TM</sup> (1 g) versetzt. Die Suspension wird 7 h bei 90 °C gerührt. Anschließend werden die unlöslichen Bestandteile abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 50:1) gereinigt und die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten (53 mg, 0.40 mmol, 51 %).

*Durchflussreaktion:* Die Reaktion wird mit PEEK-Reaktor I mit MagSilica<sup>TM</sup> (~3 g) als Heizmaterial durchgeführt. Dem MagSilica<sup>TM</sup> wird MagTrieve<sup>TM</sup> (1 g) in homogener Mischung beigelegt. Die Reaktion wird mit Toluol (5 mL) als Lösungsmittel bei einer Flussrate von 0.05 mL/min und einer Temperatur von 120 °C (25 kHz) durchgeführt. Das erhaltene Rohprodukt wird über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 10:1) gereinigt und die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten (71 mg, 0.53 mmol, 68 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 8.11 (d, 1H,  $J$  = 8.3 Hz, H-9), 7.58-7.51 (m, 1H, Ar-H), 7.44-7.36 (m, 1H, Ar-H), 7.31-7.23 (m, 1H, Ar-H), 4.55 (t, 2H,  $J$  = 6.1 Hz, H-3), 3.07 (t, 2H,  $J$  = 6.1 Hz, H-4). **LRMS (GC-MS):**  $m/z$  berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 148.0542 [M]<sup>+</sup>, gefunden: 148.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>169</sup>

### Androst-4-ene-3,17-dion (94)



<sup>169</sup> E. J. Enholm, J. S. Cottone, F. Allais, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 145 – 148.

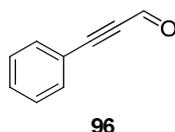
*Kolbenreaktion:* Testosteron (**93**) (100 mg, 0.35 mmol) wird in Toluol (5 mL) gelöst und mit MagTrieve™ (1 g) versetzt. Die Suspension wird 22 h bei 90 °C gerührt. Anschließend werden die unlöslichen Bestandteile abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über eine Filtersäule (Petrolether/Essigsäureethylester 10:1) gereinigt und die Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten (94 mg, 0.33 mmol, 95 %).

*Durchflussreaktion:* Die Reaktion wird mit Glasreaktor **I** mit MagSilica™ (~3 g) als Heizmaterial durchgeführt. Dem MagSilica™ wird MagTrieve™ (1 g) in homogener Mischung beigelegt. Die Reaktion wird mit Toluol (5 mL) als Lösungsmittel bei einer Flussrate von 0.05 mL/min und einer Temperatur von 90 °C (25 kHz) durchgeführt. Das erhaltene Rohprodukt wird über eine Filtersäule (Petrolether/Essigsäureethylester 10:1) gereinigt und die Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten (94 mg, 0.33 mmol, 95 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 5.75 (s, 1H, H-4), 2.51-2.32 (m, 5H), 2.15-1.27 (m, 12H), 1.21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.78-0.96 (m, 2H), 0.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 220.5 (q, C-17), 199.4 (q, C-3), 170.4 (q, C-5), 124.3 (t, C-4), 54.0, 51.0, 47.7 (q, C-13), 38.8 (q, C-6), 35.9, 35.8, 35.3, 34.0, 32.7, 31.4, 30.9, 21.9, 20.5, 17.5, 13.9. **LRMS (GC-MS)**:  $m/z$  berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 286.1933 [M]<sup>+</sup>, gefunden: 286.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>170</sup>

## Phenylpropinal (**96**)



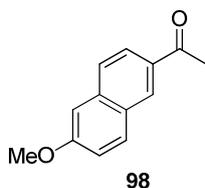
*Kolbenreaktion:* Alkohol (**95**) (50  $\mu$ L, 54 mg, 0.41 mmol) wird in Toluol (2.5 mL) gelöst und mit MagTrieve™ (0.5 g) versetzt. Die Suspension wird 7 h bei 90 °C gerührt. Anschließend werden die unlöslichen Bestandteile abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 2:1) gereinigt und die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten (34 mg, 0.26 mmol, 62 %).

*Durchflussreaktion:* Die Reaktion wird mit Glasreaktor **I** mit MagSilica™ (~3 g) als Heizmaterial durchgeführt. Dem MagSilica™ wird MagTrieve™ (1 g) in homogener Mischung beigelegt. Die Reaktion wird mit Toluol (5 mL) als Lösungsmittel bei einer

<sup>170</sup> M. L. Almeida, P. Kocovsky, J.-E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6587-6590.

Flussrate von 0.05 mL/min und einer Temperatur von 75 °C (25 kHz) durchgeführt. Das erhaltene Rohprodukt wird über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 10:1) gereinigt und die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten (51 mg, 0.39 mmol, 93 %). **<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 9.49 (s, 1H, CHO), 7.80-7.33 (m, 5H, Ar-H). **LRMS (GC-MS):** *m/z* berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>O<sub>1</sub><sup>+</sup>: 130.0419 [M]<sup>+</sup>, gefunden: 130. Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>171</sup>

### 1-(6'-Methoxy-naphthalen-2-yl)-ethanon (**98**)



*Kolbenreaktion:* Alkohol **97** (100 mg, 0.50 mmol) wird in MeCN (5 mL) gelöst und mit MagTrieve<sup>TM</sup> (1 g) versetzt. Die Suspension wird 7 h bei 90 °C gerührt. Anschließend werden die unlöslichen Bestandteile abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 20:1) gereinigt und die Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten (56 mg, 0.28 mmol, 57 %).

*Durchflussreaktion:* Die Reaktion wird mit PEEK-Reaktor **I** mit MagSilica<sup>TM</sup> (~3 g) als Heizmaterial durchgeführt. Dem MagSilica<sup>TM</sup> wird MagTrieve<sup>TM</sup> (1 g) in homogener Mischung beigelegt. Außerdem wird ein Rückdruckventil (100 psi) nachgeschaltet. Die Reaktion wird mit MeCN (5 mL) als Lösungsmittel bei einer Flussrate von 0.1 mL/min und einer Temperatur von 135 °C (25 kHz) durchgeführt. Das erhaltene Rohprodukt wird über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 20:1) gereinigt und die Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten (91 mg, 0.46 mmol, 92 %).

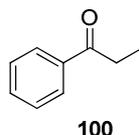
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 8.40 (s, 1H, H-10), 8.01 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, H-2), 7.86 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H-8), 7.77 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H-3), 7.21 (dd, 1H, *J* = 2.2, 9.0 Hz, H-7), 7.16 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H-5), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**LRMS (GC-MS):** *m/z* berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 200.0837 [M]<sup>+</sup>, gefunden: 200.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der käuflich erhältlichen Verbindung überein.

<sup>171</sup> M. Noro, T. Masuda, A. S. Ichimura, N. Koga, H. Iwamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6179-6190.

### 1-Phenyl-propan-1-on (100)



*Kolbenreaktion:* Alkohol **99** (100  $\mu$ L, 101 mg, 0.74 mmol) wird in Toluol (5 mL) gelöst und mit MagTrieve<sup>TM</sup> (1 g) versetzt. Die Suspension wird 7 h bei 90 °C gerührt. Anschließend werden die unlöslichen Bestandteile abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über eine Filtersäule (Petrolether/Essigsäureethylester 15:1) gereinigt und die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten (93 mg, 0.70 mmol, 95 %).

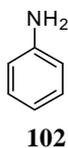
*Durchflussreaktion:* Die Reaktion wird mit Glasreaktor **I** mit MagSilica<sup>TM</sup> (~3 g) als Heizmaterial durchgeführt. Dem MagSilica<sup>TM</sup> wird MagTrieve<sup>TM</sup> (1 g) in homogener Mischung beigelegt. Die Reaktion wird mit Toluol (5 mL) als Lösungsmittel bei einer Flussrate von 0.05 mL/min und einer Temperatur von 90 °C (25 kHz) durchgeführt. Das erhaltene Rohprodukt wird über eine Filtersäule (Petrolether/Essigsäureethylester 10:1) gereinigt und die Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten (94 mg, 0.33 mmol, 95 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.99-7.94 (m, 2H, Ar-H), 7.59-7.41 (m, 3H, Ar-H), 3.01 (q, 2H, H-2), 1.23 (t, 3H, H-3). **LRMS (GC-MS)**:  $m/z$  berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>1</sub><sup>+</sup>: 134.0732 [M]<sup>+</sup>, gefunden: 134.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der käuflich erhältlichen Verbindung überein.

## 6.2.3 Reduktionen

### Anilin (102)



*Kolbenreaktion:* Verbindung **101** (50  $\mu$ L, 62 mg, 0.5 mmol) wird in einer Cyclohexen/EtOH-Mischung (1:1, 5 mL) gelöst und Palladium auf Kohle (10%ig, 30 mg, 0.028 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 1.5 h bei 70 °C gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über

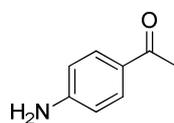
Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 30:1) gereinigt und die Titelverbindung wird als gelbes Öl erhalten (38 mg, 0.41 mmol, 86 %).

*Durchflussreaktion:* Die Reaktion wird mit Glasreaktor **I** mit MagSilica<sup>TM</sup> (~3 g) als Heizmaterial durchgeführt. Dem MagSilica<sup>TM</sup> wird Palladium auf Kohle (10%ig, 100 mg, 0.09 mmol) in homogener Mischung beigelegt. Die Reaktion wird mit Cyclohexen/EtOH (1:1, 5 mL) als Lösungsmittel bei einer Flussrate von 0.2 mL/min und einer Temperatur von 70 °C (25 kHz) durchgeführt. Das erhaltene Rohprodukt wird über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 30:1) gereinigt und die Titelverbindung wird als gelbes Öl erhalten (37 mg, 0.40 mmol, 81 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.23 (dd, 2H,  $J$  = 14.8, 16.7 Hz, H-3), 6.83 (dd, 1H,  $J$  = 14.8, 14.8 Hz, H-4), 6.74 (d, 2H,  $J$  = 16.7 Hz, H-2), 3.68 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 146.5 (q, C-1), 129.3 (t, C-3), 118.6 (t, C-4), 115.1 (t, C-2) ppm. **LRMS (GC-MS)**  $m/z$  berechnet für C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sup>+</sup>: 93.0578 [M<sup>+</sup>], gefunden: 93.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der käuflich erhältlichen Verbindung überein.

#### 1-(4-Aminophenyl)ethanon (**104**)



**104**

*Kolbenreaktion:* Verbindung **103** (50 mg, 0.30 mmol) wird in einer Cyclohexen/EtOH-Mischung (1:1, 5 mL) gelöst und Palladium auf Kohle (10%ig, 30 mg, 0.028 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 1.5 h bei 70 °C gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 20:1) gereinigt und Titelverbindung wird als gelbes Öl erhalten (35 mg, 0.26 mmol, 86 %).

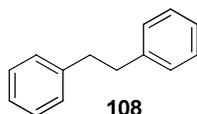
*Durchflussreaktion:* Die Reaktion wird mit Glasreaktor **I** mit MagSilica<sup>TM</sup> (~3 g) als Heizmaterial durchgeführt. Dem MagSilica<sup>TM</sup> wird Palladium auf Kohle (10%ig, 100 mg, 0.09 mmol) in homogener Mischung beigelegt. Die Reaktion wird mit Cyclohexen/EtOH (1:1, 5 mL) als Lösungsmittel bei einer Flussrate von 0.2 mL/min und einer Temperatur von 70 °C (25 kHz) durchgeführt. Das erhaltene Rohprodukt wird über Säulenchromatographie

(Petrolether/Essigsäureethylester 10:1) gereinigt und die Titelverbindung wird als gelbes Öl erhalten (75 mg, 0.56 mmol, 93 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.80 (d, 2H,  $J$  = 8.6 Hz, H-2), 6.64 (d, 2H,  $J$  = 8.6 Hz, H-3), 2.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **LRMS (GC-MS)**:  $m/z$  berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>O<sub>1</sub>N<sub>1</sub><sup>+</sup>: 135.0684 [M]<sup>+</sup>, gefunden: 135.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der käuflich erhältlichen Verbindung überein.

### 1,2-Diphenylethan (108)

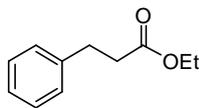


*Kolbenreaktion*: Diphenylacetylen (**107**) (47 mg, 0.26 mmol) wird in einer Cyclohexen/EtOH-Mischung (1:1, 5 mL) gelöst und Palladium auf Kohle (10%ig, 30 mg, 0.028 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 1.5 h bei 70 °C gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 5:1) gereinigt und die Titelverbindung wird als gelblicher Feststoff erhalten (42.6 mg, 0.23 mmol, 90 %).

*Durchflussreaktion*: Die Reaktion wird mit Glasreaktor **I** mit MagSilica<sup>TM</sup> (~3 g) als Heizmaterial durchgeführt. Dem MagSilica<sup>TM</sup> wird Palladium auf Kohle (10%ig, 100 mg, 0.09 mmol) in homogener Mischung beigelegt. Die Reaktion wird mit Cyclohexen/EtOH (1:1, 5 mL) als Lösungsmittel bei einer Flussrate von 0.5 mL/min und einer Temperatur von 70 °C (25 kHz) durchgeführt. Das erhaltene Rohprodukt wird über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 5:1) gereinigt und die Titelverbindung wird als gelblicher Feststoff erhalten (45 mg, 0.25 mmol, 96 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.36-7.21 (m, 10 H, Ar-H), 2.97 (s, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **LRMS (GC-MS)**:  $m/z$  berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>14</sub><sup>+</sup>: 182.1096 [M]<sup>+</sup>, gefunden: 182.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der käuflich erhältlichen Verbindung überein.

**Ethyl-3-phenylpropanoat (110)****100**

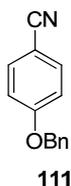
*Kolbenreaktion:* Verbindung **109** (85  $\mu$ L, 88 mg, 0.5 mmol) wird in einer Cyclohexen/EtOH-Mischung (1:1, 5 mL) gelöst und Palladium auf Kohle (10%ig, 30 mg, 0.028 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 10 h bei 70 °C gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 30:1) gereinigt und die Titelverbindung wird als gelbes Öl erhalten (82 mg, 0.46 mmol, 92 %).

*Durchflussreaktion:* Die Reaktion wird mit Glasreaktor **I** mit MagSilica<sup>TM</sup> (~3 g) als Heizmaterial durchgeführt. Dem MagSilica<sup>TM</sup> wird Palladium auf Kohle (10%ig, 100 mg, 0.09 mmol) in homogener Mischung beigelegt. Die Reaktion wird mit Cyclohexen/EtOH (1:1, 5 mL) als Lösungsmittel bei einer Flussrate von 0.5 mL/min und einer Temperatur von 70 °C (25 kHz) durchgeführt. Das erhaltene Rohprodukt wird über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 30:1) gereinigt und die Titelverbindung wird als gelbes Öl erhalten (80 mg, 0.45 mmol, 90 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.32-7.28 (m, 2H, H-2), 7.22-7.19 (m, 3H, H-3, H-4), 4.14 (q, 2H,  $J$  = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.97 (t, 2H,  $J$  = 7.6 Hz, H-5), 2.64 (t, 2H,  $J$  = 7.6 Hz, H-6), 1.25 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 173.0 (q, CO), 140.6 (q, C-1), 128.5 (t, C-2), 128.4 (t, C-3), 126.3 (t, C-4), 60.5 (s, CH<sub>2</sub>), 36.0 (s, C-6), 31.1 (s, C-5), 14.3 (p, CH<sub>3</sub>) ppm. **LRMS (GC-MS)**  $m/z$  berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 178.0994 [M]<sup>+</sup>, gefunden: 178.

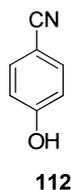
Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>172</sup>

<sup>172</sup> K. Mennecke, A. Kirschning, R. Cecilia, U. Kunz, T. N. Glasnov, C. O. Kappe, S. Gruhl, C. Vogt, A. Feldhoff, M. A. L. Vargas, *Adv. Synth. Cat.* **2008**, *5*, 717 – 730.

**4-(Benzyloxy)benzonitril (111)**

Unter Argonatmosphäre wird Natriumhydrid (151 mg, 3.78 mmol, 1.5 Äq.) in trock. THF (5.5 mL) suspendiert und Verbindung **112** (300 mg, 2.52 mmol, 1.0 Äq.) in trock. THF (0.5 mL) bei 0 °C zugetropft. Nach 60 min. wird Benzylbromid (0.33 mL, 0.47 g, 2.77 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft und anschließend Tetrabutylammoniumiodid (93 mg, 0.25 mmol, 10 mol%) zugegeben. Nach 30 min. wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und nach weiteren 60 min. mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 40:1) gereinigt. Die Titelverbindung wird als farbloser Feststoff erhalten (437 mg, 2.09 mmol, 83 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.62-7.55 (m, 2H, H-2), 7.43-7.39 (m, 5H, Ar-H), 7.06-6.96 (m, 2H, H-3), 5.12 (s, 2H, Bn-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 162.1 (q, Ar-C), 135.8 (q, Ar-C), 134.2 (t, Ar-C), 128.9 (t, Ar-C), 128.6 (q, Ar-C), 127.6 (t, Ar-C), 119.3 (q, CN), 115.7 (t, Ar-C), 104.4 (q, Ar-C), 70.4 (s, Bn-C). **Schmp.:** 95 °C. **HRMS (EI)**  $m/z$  berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>O<sub>1</sub>N<sub>1</sub><sup>+</sup>: 209.0841 [M]<sup>+</sup>, gefunden: 209.0835.

**4-Hydroxybenzonitril (112)**

**Kolbenreaktion:** Verbindung **111** (50 mg, 0.24 mmol) wird in einer Cyclohexen/EtOH-Mischung (1:1, 5 mL) gelöst und Palladium auf Kohle (10%ig, 9 mg, 35 mol%), zugegeben.

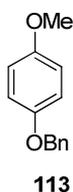
Die Reaktionsmischung wird 1.5 h bei 70 °C gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 5:1) gereinigt und die Titelverbindung wird als farbloser Feststoff erhalten (21 mg, 0.18 mmol, 72 %).

*Durchflussreaktion:* Die Reaktion wird mit Glasreaktor **I** mit MagSilica™ (~3 g) als Heizmaterial durchgeführt. Dem MagSilica™ wird Palladium auf Kohle (10%ig, 100 mg, 0.09 mmol) in homogener Mischung beigelegt. Die Reaktion wird mit Cyclohexen/EtOH (1:1, 5 mL) als Lösungsmittel bei einer Flussrate von 0.2 mL/min und einer Temperatur von 70 °C (25 kHz) durchgeführt. Das erhaltene Rohprodukt wird über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 10:1) gereinigt und die Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten (24 mg, 0.20 mmol, 83 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.56 (d, 2H,  $J$  = 8.6 Hz, H-2), 6.91 (d, 2H,  $J$  = 8.6 Hz, H-3). **LRMS (GC-MS):**  $m/z$  berechnet für C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O<sub>1</sub>N<sub>1</sub><sup>+</sup>: 119.0371 [M]<sup>+</sup>, gefunden: 119.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der käuflich erhältlichen Verbindung überein.

### 1-(Benzyloxy)-4-methoxybenzol (**113**)

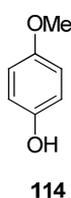


Unter Argonatmosphäre wird Natriumhydrid (145 mg, 3.62 mmol, 1.5 Äq.) in trock. THF (5.5 mL) suspendiert und Verbindung **114** (300 mg, 2.42 mmol, 1.0 Äq.) in trock. THF (0.5 mL) bei 0 °C zugetropft. Nach 60 min. wird Benzylbromid (0.32 mL, 0.46 g, 2.66 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft und anschließend Tetrabutylammoniumiodid (89 mg, 0.24 mmol, 10 mol%) zugegeben. Nach 30 min. wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und nach weiteren 60 min. mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 40:1)

gereinigt. Die Titelverbindung wird als farbloser Feststoff erhalten (382 mg, 1.79 mmol, 74 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.45-7.31 (m, 5H, Ar-H), 6.94-6.81 (m, 4H, H-2 und H-3), 5.02 (s, 2H, Bn-H), 3.77 (s, OCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 154.1 (q, Ar-C), 153.1 (q, Ar-C), 137.45 (q, Ar-C), 128.7 (t, Ar-C), 128.0 (t, Ar-C), 127.6 (t, Ar-C), 116.0 (t, Ar-C), 114.8 (t, Ar-C), 70.9 (s, Bn-C), 55.9 (p, OCH<sub>3</sub>). **Schmp.:** 68 °C. **HRMS (EI)**  $m/z$  berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 214.0994 [M<sup>+</sup>], gefunden: 214.0996.

#### 4-Methoxyphenol (114)



**Kolbenreaktion:** Verbindung **113** (50 mg, 0.23 mmol) wird in einer Cyclohexen/EtOH-Mischung (1:1, 5 mL) gelöst und Palladium auf Kohle (10%ig, 9 mg, 35 mol%), zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 1.5 h bei 70 °C gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 5:1) gereinigt und die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten (24 mg, 0.19 mmol, 86 %).

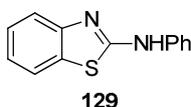
**Durchflussreaktion:** Die Reaktion wird mit Glasreaktor **I** mit MagSilica<sup>TM</sup> (~3 g) als Heizmaterial durchgeführt. Dem MagSilica<sup>TM</sup> wird Palladium auf Kohle (10%ig, 100 mg, 0.09 mmol) in homogener Mischung beigelegt. Die Reaktion wird mit Cyclohexen/EtOH (1:1, 5 mL) als Lösungsmittel bei einer Flussrate von 0.2 mL/min und einer Temperatur von 70 °C (25 kHz) durchgeführt. Das erhaltene Rohprodukt wird über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 10:1) gereinigt und die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten (24 mg, 0.20 mmol, 83 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 6.78 (bs, 4H, H-2 und H-3), 4.64 (bs, 1H, OH), 3.16 (s, OCH<sub>3</sub>). **LRMS (GC-MS):**  $m/z$  berechnet für C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 124.0524 [M]<sup>+</sup>, gefunden: 124.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der käuflich erhältlichen Verbindung überein.

## 6.2.4 Kupfer-Katalyse

### *N*-Phenylbenzo[d]thiazol-2-amin (129)

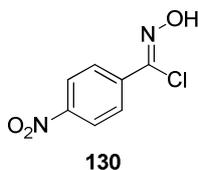


Iodobenzamin (**127**) (50 mg, 0.23 mmol, 1 Äq.), Isothiocyanat **128** (33  $\mu$ L, 37 mg, 0.28 mmol, 1.2 Äq.) und DABCO (52 mg, 0.46 mmol, 2.0 Äq.) werden in DMF (3 mL) gelöst und 2 Stück Kupferspäne hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird 20 h bei 100 °C gerührt und anschließend die Kupferspäne abfiltriert. Die Reaktionsmischung wird mit viel Wasser gewaschen und die wässrige Phase mit wenig Essigsäureethylester gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 15:1) gereinigt und ergibt die Titelverbindung als gelblichen Feststoff (40 mg, 0.17 mmol, 77 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.64 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz, Ar-H), 7.53-7.31 (m, 5H, Ar-H), 7.19-7.12 (m, 2H, Ar-H). **Schmp.:** 157-159 °C. **LRMS (GC-MS):** *m/z* berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S<sub>1</sub><sup>+</sup>: 226.0565 [M]<sup>+</sup>, gefunden: 226.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>173</sup>

### 4-Nitrobenzoylchlorid-oxim (130)



4-Nitrobenzaldoxim (100 mg, 0.60 mmol, 1 Äq.) wird in DMF (3 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird NCS (96 mg, 0.72 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur aufgewärmt. Nach 3.5 h wird Wasser zugegeben und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen des

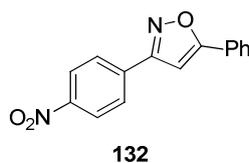
<sup>173</sup> Y.-J. Guo, R.-Y. Tang, P. Zhong, J.-H. Li, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 649 – 652.

Lösungsmittels und trocknen im Hochvakuum wird die Titelverbindung in Form gelblicher Kristalle erhalten (130 mg, 0.60 mmol, >99 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 8.29 (d, 2H,  $J$  = 13.4 Hz, Ar-H), 8.06 (d, 2H,  $J$  = 13.4 Hz, Ar-H), 2.81 (s, 1H, OH). **Schmp.:** 88 °C.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>174</sup>

### 3-(4'-Nitrophenyl)-5-phenylisoxazol (132)



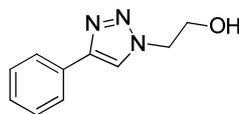
4-Nitrobenzoylchlorid-oxim (**130**) (20 mg, 0.1 mmol, 1.0 Äq.), Phenylacetylen (**131**) (11  $\mu$ L, 10 mg, 0.1 mmol, 1.0 Äq.) und Et<sub>3</sub>N (8.9  $\mu$ L, 6.5 mg, 0.1 mmol, 1.0 Äq.) werden in Toluol (1 mL) gelöst und mit 2 Kupferspänen versehen. Die Reaktionsmischung wird 1.5 h bei 80 °C gerührt. Die Kupferspäne werden abfiltriert und Wasser hinzugefügt. Es wird mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 20:1) gereinigt und die Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten (20 mg, 0.08 mmol, 75 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 8.36 (d, 2H,  $J$  = 8.9 Hz, H-4'), 8.06 (d, 2H,  $J$  = 8.9 Hz, H-3'), 7.86 (d, 2H,  $J$  = 8.2 Hz, H-2''), 7.53-7.51 (m, 3H, H-3'' und H-4''), 6.90 (s, 1H, H-4). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 171.6 (q, C-5), 161.3 (q, C-3), 135.4 (q, Ar-C), 130.9 (Ar-C), 129.7 (Ar-C), 129.3 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 127.1 (Ar-C), 126.1 (Ar-C), 124.4 (Ar-C), 97.6 (t, C-4). **Schmp.:** 221 °C. **LRMS (GC-MS):**  $m/z$  berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup>: 266.0691 [M]<sup>+</sup>, gefunden: 266.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>175</sup>

<sup>174</sup> J. N. Kim, E. K. Ryu, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6649-6650.

<sup>175</sup> F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210 – 216.

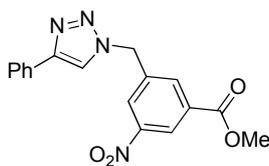
**2-(4'-Phenyl-1H-1',2',3'-triazol-1'-yl)ethanol (134)**

134

*Kolbenreaktion:* Da diese Reaktion bereits erfolgreich in einem Durchflusssystem von SACH durchgeführt wurde, wurde auf einen Test im Kolben verzichtet.

*Durchflussreaktion:* Die Reaktion wird mit Glasreaktor I mit Kupferspänen (~24 g, 4 mm \* 1 mm \* 1 mm) als Heizmaterial durchgeführt. Die Reaktion wird mit DMF/Wasser (10:1, 4 mL) als Lösungsmittel bei einer Flussrate von 0.05 mL/min und einer Temperatur von 150 °C (15 kHz) durchgeführt. Als Substrate werden Phenylacetylen (**131**) (55 µL, 51 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.), 2-Bromethanol (**133**) (71 µL, 124 mg, 1.0 mmol, 2.0 Äq.) und Natriumazid (65 mg, 1.0 mmol, 2 Äq.) verwendet. Außerdem wird dem eigentlichen Reaktor ein weiterer Reaktor I mit QuadrapurTU™ nachgeschaltet. Das erhaltene Rohprodukt wird mit Wasser gewaschen, die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 5:1) gereinigt und die Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten (66 mg, 0.35 mmol, 70 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 7.89 (s, 1H, H-5), 7.81 (d, 2H, J = 7.2 Hz, Ar-H), 7.45-7.43 (m, 2H, Ar-H), 7.36-7.32 (m, 1H, Ar-H), 4.55 (t, 2H, J = 4.5 Hz, H-2), 4.16-4.11 (m, 2H, H-1). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm): δ = 147.6 (q, C-4'), 130.4 (q, Ar-C), 129.0 (t, Ar-C), 128.3 (t, Ar-C), 125.7 (t, Ar-C), 121.1 (t, C'-5), 61.3 (s, C-1), 53.0 (s, C-2). **Schmp.:** 90-91 °C. **HRMS (ESI):** m/z berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>1</sub>N<sub>3</sub><sup>+</sup>: 190.0980 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden: 190.0974.

**Methyl-3-nitro-5-[(4'-phenyl-1H-1',2',3'-triazol-1'-yl)methyl]benzoat (136)**

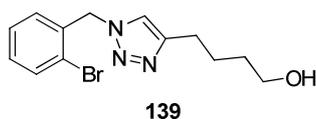
136

**Kolbenreaktion:** Phenylacetylen (**131**) (14  $\mu\text{L}$ , 15 mg, 0.125 mmol, 1.0 Äq.), Bromid **135** (69 mg, 0.25 mmol, 2.0 äq.) und Natriumazid (17 mg, 0.25 mmol, 2.0 Äq.) werden in einer DMF/Wasser-Mischung (10:1, 2 mL) gelöst und 7 Stück Kupferspäne (4 mm \* 1 mm \* 1 mm) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei 100 °C gerührt. Es konnte keinerlei Umsatz festgestellt werden (GC-MS-Analytik).

**Durchflussreaktion:** Die Reaktion wird mit Glasreaktor **I** mit Kupferspänen (~24 g, 4 mm \* 1 mm \* 1 mm) als Heizmaterial durchgeführt. Die Reaktion wird mit DMF/Wasser (10:1, 2 mL) als Lösungsmittel bei einer Flussrate von 0.2 mL/min und einer Temperatur von 100 °C (15 kHz) durchgeführt. Als Substrate werden Phenylacetylen (**131**) (28  $\mu\text{L}$ , 26 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äq.), Bromid **135** (140 mg, 0.5 mmol, 2.0 Äq.) und Natriumazid (34 mg, 0.5 mmol, 2.0 Äq.) verwendet. Außerdem wird dem eigentlichen Reaktor ein weiterer Reaktor **I** mit QuadrapurTU<sup>TM</sup> nachgeschaltet. Das erhaltene Rohprodukt wird mit Wasser gewaschen, die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 5:1) gereinigt und die Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten (84 mg, 0.25 mmol, >99 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 8.85 (s, 1H, H-2), 8.38 (s, 1H, H-4), 8.32 (s, 1H, H-6), 7.82 (d, 2H,  $J$  = 7.3 Hz, Ar-H), 7.79 (s, 1H, H-5'), 7.42 (dd, 2H,  $J$  = 7.4, 7.3 Hz, Ar-H), 7.35 (t, 1H,  $J$  = 7.4 Hz, Ar-H), 5.74 (s, 2H, Bn-H), 3.98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).  
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 164.4 (q, COOCH<sub>3</sub>), 149.0 (q, Ar-C), 148.9 (q, Ar-C), 137.5 (q, C-5), 134.6 (t, C-6), 133.1 (q, Ar-C), 130.1 (q, Ar-C), 129.1 (t, Ar-C), 128.7 (t, C-5'), 126.8 (t, Ar-C), 125.9 (t, Ar-C), 125.0 (t, Ar-C), 119.7 (t, C-2), 53.2 (p, OCH<sub>3</sub>), 53.0 (s, Bn-C). **Schmp.:** 128.4 °C. **HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>Na<sub>1</sub><sup>+</sup>: 361.0913 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden: 361.0916.

#### 4-[1'-(2''-Bromobenzyl)-1H-1',2',3'-triazol-4'-yl]butan-1-ol (**139**)

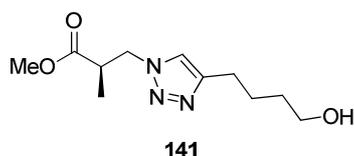


**Kolbenreaktion:** Auf eine Vorreaktion im Kolben wurde verzichtet, da die prinzipielle Durchführbarkeit dieser Reaktionsart bereits gezeigt werden konnte.

*Durchflussreaktion:* Die Reaktion wird mit Glasreaktor **I** mit Kupferspänen (~24 g, 4 mm \* 1 mm \* 1 mm) als Heizmaterial durchgeführt. Die Reaktion wird mit DMF/Wasser (10:1, 2 mL) als Lösungsmittel bei einer Flussrate von 0.2 mL/min und einer Temperatur von 100 °C (15 kHz) durchgeführt. Als Substrate werden 6-Hexinol (**138**) (28 µL, 25 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äq.), Bromid **137** (125 mg, 0.5 mmol, 2.0 Äq.) und Natriumazid (34 mg, 0.5 mmol, 2 Äq.) verwendet. Außerdem wird dem eigentlichen Reaktor ein weiterer Reaktor **I** mit QuadrapurTU<sup>TM</sup> nachgeschaltet. Das erhaltene Rohprodukt wird mit Wasser gewaschen, die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt über Säulenchromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 30:1) gereinigt und die Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten (70 mg, 0.23 mmol, 90 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 7.61 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, H-3''), 7.32 (s, 1H, H-5'), 7.29-7.27 (m, 1H, H-4''), 7.23-7.19 (m, 1H, H-5''), 7.12-7.09 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz, H-6''), 5.61 (s, 2H, Bn-H), 3.66 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, H-1), 2.74 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz, H-4), 1.79-1.72 (m, 2H, H-3), 1.66-1.59 (m, 2H, H-2). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm): δ = 148.7 (q, C-1''), 134.6 (q, C-4'), 133.3 (t, Ar-C''), 130.4 (t, Ar-C''), 130.3 (t, Ar-C''), 128.5 (t, Ar-C''), 123.5 (t, C-5'), 121.1 (q, Ar-C''), 62.6 (s, C-1), 53.8 (s, Bn-C), 32.3 (s, C-4), 25.7 (s, C-2), 25.5 (s, C-3). **Schmp.:** 91.8 °C. **HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>O<sub>1</sub>N<sub>3</sub>Br<sub>1</sub><sup>+</sup>: 310.0555 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden: 310.0552.

**(R)-Methyl-3-[4'-(4''-hydroxybutyl)-1*H*-1',2',3'-triazol-1'-yl]-2-methylpropanoat (**141**)**



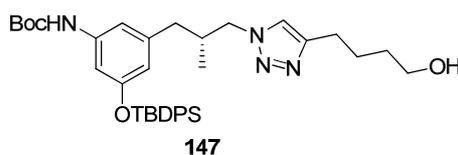
*Kolbenreaktion:* 6-Hexinol (**138**) (3 µL, 3 mg, 0.03 mmol, 1.0 Äq.), Bromid **140** (10 mg, 0.06 mmol, 2.0 Äq.) und Natriumazid (3.4 mg, 0.06 mmol, 2 Äq.) werden in einer DMF/Wasser-Mischung (10:1, 0.2 mL) gelöst und 2 Kupferspäne (4 mm \* 1 mm \* 1 mm) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird 14 h bei 150 °C gerührt. Es konnte über Auswertung des Roh-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrums hoher Umsatz nachgewiesen werden.

*Durchflussreaktion:* Die Reaktion wird mit PEEK-Reaktor **I** mit Kupferspänen (~24 g, 4 mm \* 1 mm \* 1 mm) als Heizmaterial durchgeführt. Die Reaktion wird mit DMF/Wasser (10:1, 2 mL) als Lösungsmittel bei einer Flussrate von 0.1 mL/min und einer Temperatur von

150 °C (15 kHz) durchgeführt. Außerdem wird ein Rückdruckventil (100 psi) und dem eigentlichen Reaktor ein weiterer Reaktor **I** mit QuadrapurTU™ nachgeschaltet. Als Substrate werden 6-Hexinol (**138**) (30 µL, 26 mg, 0.28 mmol, 1.0 Äq.), Bromid **140** (100 mg, 0.56 mmol, 2.0 Äq.) und Natriumazid (34 mg, 0.56 mmol, 2 Äq.) verwendet. Das erhaltene Rohprodukt wird mit Wasser gewaschen, die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt über Säulenchromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1) gereinigt und die Titelverbindung als farbloser Schaum erhalten (40 mg, 0.14 mmol, 57 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 7.31 (s, 1H, H-5'), 4.58 (dd, 1H, *J* = 13.7, 8.0 Hz, H-3a), 4.41 (dd, 1H, *J* = 13.7, 5.8 Hz, H-3b), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.68-3.66 (m, 2H, H-4'), 3.15-3.08 (m, 1H, H-2), 2.74 (t, 2H, 7.3 Hz, H-1'), 1.80-1.73 (m, 2H, H-2''), 1.66-1.59 (m, 2H, H-3''), 1.23 (d, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm): δ = 174.4 (q, C-1), 148.0 (q, C-4'), 121.8 (t, C-5'), 62.7 (s, C-4'), 52.4 (p, OCH<sub>3</sub>), 52.1 (s, C-3), 40.7 (t, C-2), 32.3 (s, C-4''), 25.6 (s, C-1'' oder C-2''), 25.4 (s, C-1'' oder C-2''), 15.2 (p, CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI)**: *m/z* berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub><sup>+</sup>: 242.1505 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden: 242.1504. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -14.6° (*c* = 0.8, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(R)-tert-Butyl-3-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-5-{3'-[4''-(4'''-hydroxybutyl)-1H-1'',2'',3''-triazol-1''-yl]-2'-methylpropyl}phenylcarbamate (**147**)**



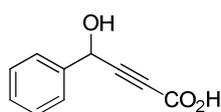
**Kolbenreaktion:** Auf eine Vorreaktion im Kolben wurde verzichtet, da die prinzipielle Durchführbarkeit dieser Reaktionsart bereits gezeigt werden konnte.

**Durchflussreaktion:** Die Reaktion wird mit PEEK-Reaktor **I** mit Kupferspänen (~24 g, 4 mm \* 1 mm \* 1 mm) als Heizmaterial durchgeführt. Die Reaktion wird mit DMF/Wasser (10:1, 2 mL) als Lösungsmittel bei einer Flussrate von 0.05 mL/min und einer Temperatur von 150 °C (15 kHz) durchgeführt. Außerdem wird ein Rückdruckventil (100 psi) und dem eigentlichen Reaktor ein weiterer Reaktor **I** mit QuadrapurTU™ nachgeschaltet. Als Substrate werden 6-Hexinol (**138**) (16 µL, 14 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq.), Iodid **146** (187 mg, 0.3 mmol, 2.0 Äq.) und Natriumazid (20 mg, 0.3 mmol, 2 Äq.) verwendet. Das erhaltene

Rohprodukt wird mit Wasser gewaschen, die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt über Säulenchromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1) gereinigt und die Titelverbindung als farbloser Schaum erhalten (40 mg, 0.06 mmol, 40 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, MeOD, MeOH = 3.34 ppm):  $\delta$  = 7.71-7.68 (m, 4H, TBDPS-H), 7.40-7.33 (m, 6H, TBDPS-H), 7.06 (s, 1H, H-5'), 6.81 (s, 1H, H-6), 6.71 (s, 1H, H-2), 6.36 (s, 1H, NH), 3.93 (dd, 1H,  $J$  = 13.6, 5.5 Hz, H-3a'), 3.81 (dd, 1H,  $J$  = 13.6, 7.6 Hz, H-3b'), 3.68 (t, 2H,  $J$  = 6.3 Hz, H-4''), 2.74 (t, 2H,  $J$  = 7.5 Hz, H-1''), 2.30-2.17 (m, 2H, H-1'), 2.06-1.99 (m, 1H, H-2'), 1.80-1.72 (m, 2H, H-2''), 1.67-1.62 (m, 2H, H-3''), 1.49 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 1.08 (s, 9H, TBDPS-H), 0.63 (d, 3H,  $J$  = 6.4 Hz, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 156.4 (q, C-3), 153.4 (q, C-4'), 152.9 (q, CO), 141.2 (q, Ar-C), 139.8 (q, Ar-C), 135.9 (Ar-C), 133.12 (q, Ar-C), 133.10 (q, Ar-C), 130.32 (t, Ar-C), 130.30 (t, Ar-C), 128.21 (t, Ar-C), 128.19 (t, Ar-C), 121.4 (t, C-5'), 115.7 (t, C-4), 112.2 (t, C-6), 108.3 (t, C-2), 63.0 (s, C-4'''), 55.5 (s, C-3'), 40.8 (s, C-1'), 36.4 (t, C-2'), 32.6 (s, C-3'''), 28.7 (p, <sup>t</sup>Bu), 26.8 (p, TBDPS-C), 25.9 (s, C-3'''), 25.7 (s, C-2'''), 19.8 (q, TBDPS-C), 17.6 (p, CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>37</sub>H<sub>50</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>Si<sub>1</sub>Na<sub>1</sub><sup>+</sup>: 665.3499 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden: 665.3500.  $[\alpha]_D^{20} = -75^\circ$  ( $c = 0.8$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

#### 4-Hydroxy-4-phenylbut-2-in-säure (**152**)



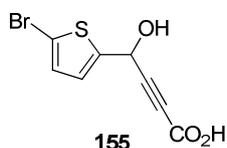
**152**

Unter Argonatmosphäre wird Propinsäure (**151**) (0.29 mL, 364 mg, 5.20 mmol, 1.1 Äq.) in trock. THF (40 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. MeLi (1.6 M in Et<sub>2</sub>O, 6.5 mL, 10.40 mmol, 2.2 Äq.) wird langsam hinzuge tropft und die Reaktionsmischung bei -78 °C 1 h gerührt. Anschließend wird Benzaldehyd (**150**) (0.48 mL, 500 mg, 4.70 mmol, 1.0 Äq.) in trock. THF (2 mL) hinzuge tropft und die Reaktionsmischung bei 0 °C 2 h gerührt. Es wird auf 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit halbkonz. NaCl-Lösung und mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird durch Zugabe von Hexan

das Produkt auskristallisiert. Die Titelverbindung wird in Form farbloser Kristalle erhalten (580 mg, 3.29 mmol, 70 %).

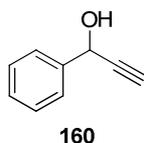
**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, DMSO = 2.54 ppm):  $\delta$  = 13.74 (bs, 1H, COOH), 7.53-7.36 (m, 5H, Ar-H), 6.42 (bs, 1H, OH), 5.61 (s, 1H, H-4). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, DMSO = 40.45 ppm):  $\delta$  = 155.0 (q, C-1), 141.4 (q, Ar-C), 129.4 (t, Ar-C), 129.0 (t, Ar-C), 127.3 (t, Ar-C), 88.3 (q, C-3), 78.4 (q, C-2), 63.1 (t, C-4). **Schmp.:** 91.4 °C. **HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>Na<sub>1</sub><sup>+</sup>: 199.0371 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden: 199.0367.

#### 4-(5'-Bromothiophen-2'-yl)-4-hydroxybut-2-in-säure (**155**)



Unter Argonatmosphäre wird Propinsäure (**154**) (177  $\mu$ L, 223 mg, 3.19 mmol, 1.1 Äq.) in trock. THF (40 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. MeLi (1.6 M in Et<sub>2</sub>O, 4.0 mL, 7.02 mmol, 2.2 Äq.) wird langsam hinzuge tropft und die Reaktionsmischung bei -78 °C 1 h gerührt. Anschließend wird Aldehyd **153** (344  $\mu$ L, 554 mg, 2.9 mmol, 1.0 Äq.) in trock. THF (2 mL) hinzuge tropft und die Reaktionsmischung bei 0 °C 2 h gerührt. Es wird auf 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit halbkonz. NaCl-Lösung und mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird die Titelverbindung als braunes Öl erhalten (600 mg, 2.32 mmol, 80 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, MeOD, MeOH = 3.34 ppm):  $\delta$  = 7.03 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz, H-4'), 7.00 (dd, 1H, *J* = 3.8, 0.9 Hz, H-3'), 5.73 (d, 1H, *J* = 0.9 Hz, H-4). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, MeOD, MeOH = 49.5 ppm):  $\delta$  = 156.7 (q, C-2'), 147.8 (q, C-1), 131.7 (t, C-4'), 127.8 (t, C-3'), 114.5 (q, C-5'), 86.9 (q, C-3), 79.1 (q, C-2), 61.2 (t, C-4). **HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Br<sub>1</sub>S<sub>1</sub><sup>-</sup>: 258.9065 [M-H]<sup>-</sup>, gefunden: 216.9021 (-COOH)

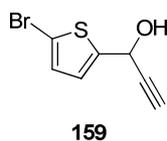
**1-Phenylprop-2-in-1-ol (160)**

*Kolbenreaktion:* 4-Hydroxy-4-phenylbut-2-in-säure (**152**) (20 mg, 0.11 mmol) wird in Acetonitril (1 mL) gelöst und 2 Stück Kupferspäne (4 mm \* 1 mm \* 1mm) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird 3 h bei 60 °C gerührt. Die Kupferspäne werden abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung über eine Filtrationssäule (Petrolether/Essigsäureethylester 10:1) wird die Titelverbindung als gelbliches Öl erhalten (14.5 mg, 0.11 mmol, >99 %).

*Durchflussreaktion:* Die Reaktion wird mit Glas-Reaktor **I** mit Kupferspänen (~24 g, 4 mm \* 1 mm \* 1mm) als Heizmaterial durchgeführt. Die Reaktion wird mit Acetonitril (10:1, 5 mL) als Lösungsmittel bei einer Flussrate von 0.1 mL/min und einer Temperatur von 60 °C (15 kHz) durchgeführt. Außerdem wird ein weiterer Reaktor **I** mit QuadrapurTU™ nachgeschaltet. Als Substrat wird 4-Hydroxy-4-phenylbut-2-in-säure (**152**) (100 mg, 0.57 mmol) verwendet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt wird über eine Filtrationssäule (Petrolether/Essigsäureethylester 10:1) gereinigt. Die Titelverbindung wird als gelbliches Öl erhalten (70 mg, 0.53 mmol, 93 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.59-7.53 (m, 2H, Ar-H), 7.45-7.34 (m, 3H, Ar-H), 5.48 (d, 1H,  $J$  = 2.2 Hz, H-1), 2.67 (d, 1H,  $J$  = 2.2 Hz, H-3).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der käuflich erhältlichen Verbindung überein.

**1-(5'-Bromothiophen-2'-yl)prop-2-in-1-ol (159)**

*Kolbenreaktion:* 4-(5'-Bromothiophen-2'-yl)-4-hydroxybut-2-in-säure (**155**) (5 mg, 0.02 mmol) wird in Acetonitril (0.2 mL) gelöst und 1 Kupferspan (4 mm \* 1 mm \* 1mm) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird 1.5 h bei 60 °C gerührt. Der Kupferspan wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung über eine

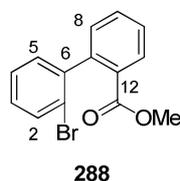
Filtrationssäule (Petrolether/Essigsäureethylester 20:1) wird die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten (4.0 mg, 0.018 mmol, 96 %).

*Durchflussreaktion:* Die Reaktion wird mit Glas-Reaktor **I** mit Kupferspänen (~24 g, 4 mm \* 1 mm \* 1mm) als Heizmaterial durchgeführt. Die Reaktion wird mit Acetonitril (10:1, 5 mL) als Lösungsmittel bei einer Flussrate von 0.1 mL/min und einer Temperatur von 60 °C (15 kHz) durchgeführt. Außerdem wird ein weiterer Reaktor **I** mit QuadrapurTU™ nachgeschaltet. Als Substrat wird 4-(5'-Bromothiophen-2'-yl)-4-hydroxybut-2-in-säure (**155**) (100 mg, 0.39 mmol) verwendet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt wird über eine Filtrationssäule (Petrolether/Essigsäureethylester 20:1) gereinigt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten (75 mg, 0.35 mmol, 90 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 6.96-6.93 (m, 2H, H-3' und H-4'), 5.57 (dd, 1H, *J* = 6.9, 1.8 Hz, H-3), 2.70 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, H-1), 2.36 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm): δ = 145.3 (q, C-2'), 129.7 (t, C-4'), 126.1 (t, C-3'), 113.4 (q, C-5'), 82.1 (q, C-2), 75.1 (t, C-1), 60.3 (t, C-3). **HRMS (EI):** *m/z* berechnet für C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O<sub>1</sub>Br<sub>1</sub>S<sub>1</sub><sup>+</sup>: 215.9244 [M]<sup>+</sup>, gefunden: 215.9302.

## Methylester **288**



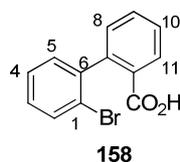
Boronsäure **156** (460 mg, 2.30 mmol, 1.2 Äq.), Aryliodid **157** (290 µL, 500 mg, 1.91 mmol, 1.0 Äq.), Tetrakis-(triphenylphosphan)-palladium(0) (100 mg, 5 mol%) und Natriumcarbonat (405 mg, 3.82 mmol, 2 Äq.) werden in einer Mischung aus EtOH/Wasser (5:1, 40 mL) suspendiert und 20 h bei 80 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 50:1) gereinigt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten (545 mg, 1.87 mmol, 98 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 8.03 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, H-11), 7.62 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, Ar-H), 7.58 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, Ar-C), 7.50-7.46 (m, 1H, Ar-H), 7.38-7.34 (m,

1H, Ar-H), 7.27-7.20 (m, 3H, Ar-H). **LRMS (GC-MS):**  $m/z$  berechnet für  $C_{14}H_{11}O_2Br_1^+$ : 289.9942  $[M]^+$ , gefunden: 261 (-OCH<sub>3</sub>), 211 (-Br).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>176</sup>

### Säure 158

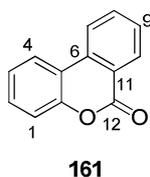


Methylester **288** (300 mg, 1.03 mmol, 1.0 Äq.) und KOH (280 mg, 5.15 mmol, 5.0 Äq.) werden in MeOH (20 mL) gelöst und 7 h bei 70 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 2M HCl angesäuert, mit Essigsäureethylester extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird die Titelverbindung in Form bräunlicher Nadeln erhalten (260 mg, 0.94 mmol, 91 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 8.05 (d, 1H,  $J$  = 8.9 Hz, H-11), 7.65-7.61 (m, 2H, Ar-H), 7.54-7.50 (m, 1H, Ar-H), 7.41-7.37 (m, 1H, Ar-H), 7.27-7.22 (m, 3H, Ar-H). **Schmp.:** 144 °C.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>177</sup>

### Chromon 161



**Kolbenreaktion:** Säure **158** (10 mg, 0.036 mmol, 1.0 Äq.), CuCl (5.2 mg, 0.036 mmol, 1.0 Äq.) und Natriumcarbonat (4.0 mg, 0.036 mmol, 1.0 Äq.) werden in DMF (1 mL) suspendiert und 2.5 h bei 200 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser verdünnt, mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über

<sup>176</sup> M. S. Betson, A. Bracegirdle, J. Clayden, M. Helliwell, A. Lund, M. Pickworth, T. J. Snape, C. Worrall, *Chem. Commun.* **2007**, 7, 754 – 756.

<sup>177</sup> a) E. Ritchie, W. C. Taylor, *Aust. J. Chem.* **1974**, 27, 2209-2228; b) M. S. Betson, A. Bracegirdle, J. Clayden, M. Helliwell, A. Lund, M. Pickworth, T. J. Snape, C. Worrall, *Chem. Commun.* **2007**, 7, 754 – 756.

Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung über eine Filtrationssäule (Petrolether/Essigsäureethylester 5:1) wird die Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten (5.4 mg, 0.028 mmol, 77 %).

*Kolbenreaktion mit Induktion:* Säure **158** (10 mg, 0.036 mmol, 1.0 Äq.) wird in einem Mikrowellengefäß in DMF (1 mL) gelöst und 10 Stück Kupferspäne werden hinzugegeben. Das Mikrowellengefäß wird verschlossen und in den großen Induktor eingespannt. Die Reaktionsmischung wird 30 min. bei 200 °C erhitzt (15 kHz) und anschließend filtriert. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser verdünnt, mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung über eine Filtrationssäule (Petrolether/Essigsäureethylester 5:1) wird die Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten (7.0 mg, 0.036 mmol, >99 %).

*Durchflussreaktion:* Die Reaktion wird mit PEEK-Reaktor **I** mit Kupferspänen (~24 g, 4 mm \* 1 mm \* 1 mm) als Heizmaterial durchgeführt. Die Reaktion wird mit DMF (3 mL) als Lösungsmittel bei einer Flussrate von 0.1 mL/min und einer Temperatur von 200 °C (15 kHz) durchgeführt. Außerdem wird ein Rückdruckventil (250 psi) und ein weiterer Reaktor **I** mit QuadrapurTU™ nachgeschaltet. Als Substrat wird Säure **158** (50 mg, 0.18 mmol) verwendet. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser verdünnt, mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung über eine Filtrationssäule (Petrolether/Essigsäureethylester 5:1) wird die Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten (32.8 mg, 0.17 mmol, 95 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 8.45 (d, 1H,  $J$  = 7.9 Hz, H-10), 8.17 (d, 1H,  $J$  = 7.7 Hz, H-7), 8.11 (d, 1H,  $J$  = 7.7 Hz, H-4), 7.86 (dd, 1H,  $J$  = 7.7, 7.5 Hz, H-8), 7.62 (dd, 1H,  $J$  = 7.9, 7.5 Hz, H-9), 7.52 (dd, 1H,  $J$  = 7.2, 7.2 Hz, H-2), 7.40-7.34 (m, 2H, H-1 und H-3). **Schmp.:** 92 °C. **LRMS (GC-MS):**  $m/z$  berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 196.0524 [M]<sup>+</sup>, gefunden: 196.

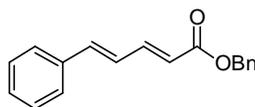
Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>117</sup>

## 6.2.5 TROST-LU-Isomerisierungen

*Allgemeine Vorschrift für Isomerisierungen der Substrate 170, 174 und 176:* Bei allen Reaktionen wird das entsprechende Substrat (jeweils 1 mmol) in Toluol (1 mL) gelöst und dann mit dem jeweiligen Katalysator (**171**, **173**, **169**, PPh<sub>3</sub>, PhOH, 0.2 – 1 mmol bzgl. der katalytischen Gruppen) vermischt. Die Reaktionsmischung wird anschließend für die genannte Zeit und bei der jeweiligen Temperatur mit Hilfe eines Schüttlers vermenget. Das Rohprodukt wird mit THF extrahiert und im Vakuum eingedunstet. Säulenchromatographische

Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 50:1) ergibt die jeweilige Verbindung als farbloses Öl. Die Reaktionen wurden an der *University of Hong Kong* durchgeführt und auf Grund zeitlicher Limitierungen konnten lediglich  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Verbindungen aufgenommen werden.

**(2*E*,4*E*)-Benzyl-5-phenylpenta-2,4-dienoat (172)**

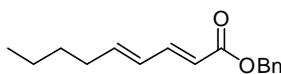


172

Für Ausbeuten, siehe Tabelle 18.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS = 0.0 ppm):  $\delta$  = 7.5-7.25 (m, 11H, Ar-H und H-3), 6.9 (m, 2H, H-4 und H-5), 6.35 (d, 1H,  $J$  = 15.3 Hz, H-2), 5.22 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

**(2*E*,4*E*)-Benzyl nona-2,4-dienoat (175)**

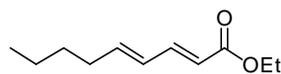


175

Für Ausbeuten, siehe Tabelle 18.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS = 0.0 ppm):  $\delta$  = 7.38-7.26 (m, 6H, Ar-H und H-3), 6.17-6.14 (m, 2H, H-2 und H-4), 5.83 (d, 1H,  $J$  = 15.3 Hz, H-5), 5.19 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.18-2.16 (m, 2H, H-6), 1.41-1.28 (m, 4H, H-7 und H-8), 0.99 (t, 3H,  $J$  = 7.0 Hz,  $\text{CH}_3$ ).

**(2*E*,4*E*)-Ethyl-nona-2,4-dienoat (177)**

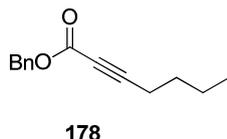


177

Für Ausbeuten, siehe Tabelle 18.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS = 0.0 ppm):  $\delta$  = 7.27-7.25 (m, 1H, H-3), 6.17-6.14 (m, 2H, H-4 und H-5), 5.78 (d, 1H,  $J$  = 15.3 Hz, H-2), 4.19 (q, 2H,  $J$  = 6.0 Hz, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.18-2.16 (m, 2H, H-6), 1.44-1.26 (m, 7H, H-7/H-8/COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.90 (t, 3H,  $J$  = 8.0 Hz, H-9).

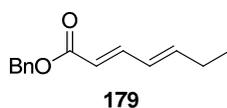
### Benzyl-hept-2-inoat (178)



Unter Argonatmosphäre wird 1-Hexin (5.2 mL, 3.6 g, 44.1 mmol) in trock. THF (140 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Anschließend wird *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 17.64 mL, 55.1 mmol, 1.25 Äq.) über 30 min hinzuge tropft. Nach weiteren 30 min wird Benzylchloroformiat (5.0 mL, 6.0 g, 35.3 mmol, 1.0 Äq.) über 20 min hinzuge tropft. Nach 45 min bei -78 °C wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird über Kugelrohrdestillation bei 150 °C im Hochvakuum gereinigt und ergibt die Titelverbindung als hellgelbes Öl (6.03 g, 27.9 mmol, 79 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.38-7.33 (m, 5H, Ar-H), 5.19 (s, 2H, Bn-H), 2.33 (t, 2H,  $J$  = 7.0 Hz, H-4), 1.59-1.51 (m, 2H, H-5), 1.47-1.37 (m, 2H, H-6), 0.92 (t, 3H,  $J$  = 7.3 Hz, H-7). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 153.7 (q, C-1), 135.1 (q, Ar-C), 128.6 (t, Ar-C), 128.53 (t, Ar-C), 128.50 (t, Ar-C), 90.2 (q, C-3), 73.0 (q, C-2), 67.4 (s, Bn-C), 29.5 (s, C-5), 21.9 (s, C-6), 18.4 (s, C-4), 13.5 (p, C-7). **HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>: 239.1048 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden: 239.1053.

### (2E,4E)-Benzyl-hepta-2,4-dienoat (179)

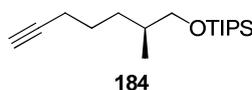


*Kolbenreaktion:* Benzyl-hept-2-inoat (**178**) (108 mg, 0.50 mmol, 1 Äq.) wird in Toluol (0.5 mL) gelöst und mit dem bifunktionellen RastaResin **169** (PhOH/PPh<sub>2</sub> 2/1, 0.8 mmol/g P-Anteil, 625 mg, 1 Äq. bzgl. PPh<sub>2</sub>) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 18 h bei 80 °C geschüttelt. Das Polymer wird abfiltriert und mit Essigsäureethylester gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt und ergibt die Titelverbindung als gelbliches Öl (86.4 mg, 0.40 mmol, 80 %).

*Durchflussreaktion:* Die Reaktion wird mit Glas-Reaktor **II** durchgeführt, der mit bifunktionellem RastaResin **169** (PhOH/PPh<sub>2</sub> 2/1, 0.8 mmol/g P-Anteil, 1.6 g) gefüllt ist. Die Reaktion wird mit Toluol (1 mL) als Lösungsmittel bei einer Flussrate von 0.005 mL/min und einer Temperatur von 80 °C durchgeführt. Die Beheizung des Reaktors erfolgt über ein vortemperiertes Ölbad. Als Substrat wird Benzyl-hept-2-inoat (**178**) (215 mg, 1.0 mmol) verwendet. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingengt und über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 40:1) gereinigt und ergibt die Titelverbindung als gelbliches Öl (175 mg, 0.81 mmol, 81 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.38-7.28 (m, 6H, Ar-H und H-3), 6.18-6.17 (m, 2H, H-2 und H-4), 5.84 (d, 1H,  $J$  = 15.0 Hz, H-5), 5.19 (s, 2H, Bn-H), 2.23-2.16 (m, 2H, H-6), 1.05 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz, H-7). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 167.1 (q, C-1), 146.4 (q, C-Ar), 145.7 (t, C-3), 136.3 (t, C-5), 128.5 (t, Ar-C<sub>9</sub>), 128.2 (t, Ar-C), 128.1 (t, Ar-C), 127.4 (t, C-4), 118.8 (t, C-2), 66.0 (s, Bn-C), 26.1 (s, C-6), 12.9 (p, C-7). **HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>Na<sub>1</sub><sup>+</sup>: 239.1048 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden: 239.1047.

#### (S)-Triisopropyl(2-methylhept-6-ynoxy)silan (**184**)

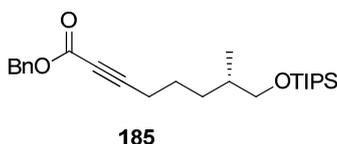


Unter Argonatmosphäre wird Lithiumacetylid-Ethylendiaminkomplex (105 mg, 1.13 mmol, 2.0 Äq.) in trock. THF (5 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Bromid **183** (190 mg, 0.57 mmol, 1 Äq.) gelöst in DMPU (1.5 mL) wird langsam hinzugegeben und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur 17 h gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Eiswasser beendet und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung über Säulenchromatographie

(Petrolether/Essigsäureethylester 50:1) wird die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten (75 mg, 0.27 mmol, 47 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 3.55-3.46 (m, 2H, H-1), 2.19-2.16 (m, 2H, H-5), 1.94-1.93 (m, 1H, H-7), 1.66-1.49 (m, 4H, H-3 und H-4), 1.23-1.16 (m, 1H, H-2), 1.06 (s, 21H, TIPS-H), 0.90 (d, 3H,  $J$  = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 84.9 (q, C-6), 68.6 (s, C-1), 68.3 (t, C-7), 35.8 (t, C-2), 32.6 (s, C-3), 26.3 (s, C-4), 18.9 (s, C-5), 18.2 (p, TIPS-C), 16.9 (p, CH<sub>3</sub>), 12.2 (t, TIPS-C). **HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>35</sub>O<sub>1</sub>Si<sub>1</sub><sup>+</sup>: 283.2457 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden: 283.2543.  $[\alpha]_D^{20}$  = -43.4° ( $c$  = 1.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

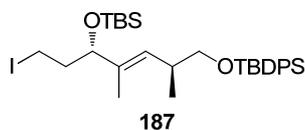
### (S)-Benzyl-7-methyl-8-(triisopropylsilyloxy)oct-2-inoat (185)



Unter Argonatmosphäre wird Alkin **184** (35 mg, 0.12 mmol, 1.0 Äq.) in trock. THF (0.5 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 53  $\mu$ L, 0.13 mmol, 1.1 Äq.) wird langsam zugetropft und die Reaktionsmischung 40 min gerührt. Anschließend wird Benzylchloroformiat (21  $\mu$ L, 24.6 mg, 0.14 mmol, 1.2 Äq.) hinzugetropft und weitere 90 min. bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Reinigung über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 50:1) ergibt die Titelverbindung als farbloses Öl (21 mg, 0.05mmol, 40 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.40-7.33 (m, 5H, Ar-H), 5.18 (s, 2H, Bn-H), 3.53-3.46 (m, 2H, H-4), 2.34-2.30 (m, 2H, H-8), 1.66-1.50 (m, 5H, H-5 und H-6 und H-7), 1.05 (s, 21H, TIPS-H), 0.89 (d, 3H,  $J$  = 8.0 Hz, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 153.8 (q, C-1), 135.2 (q, Ar-C), 128.7 (t, Ar-C), 128.7 (t, Ar-C), 128.64 (q, Ar-C), 90.3 (q, C-3), 73.1 (q, C-2), 68.5 (s, Bn-CH<sub>2</sub>), 67.5 (s, C-8), 35.7 (t, C-7), 32.7 (s, C-6), 25.4 (s, C-5), 19.2 (s, C-4), 18.2 (p, TIPS-C), 16.8 (p, CH<sub>3</sub>), 12.1 (t, TIPS-C). **HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>41</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>1</sub><sup>+</sup>: 417.2825 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden: 417.2839.  $[\alpha]_D^{20}$  = -34.0° ( $c$  0.9, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

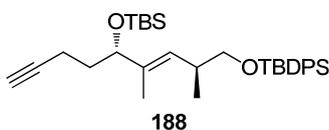
**1-{*tert*-Butyl-[(2*S*,5*S*,*E*)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-iodo-2,4-dimethylhept-3-enyloxy]phenylsilyl}benzol (187)**



Unter Argonatmosphäre wird Alkohol **186** (140 mg, 0.35 mmol, 1.0 Äq.) in trock. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL) gelöst und mit Triphenylphosphan (201 mg, 0.77 mmol, 2.2 Äq.), Imidazol (53 mg, 0.77 mmol, 2.2 Äq.) und Iod (112 mg, 0.88 mmol, 2.5 Äq.) versehen. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit ges. Natriumthiosulfat-Lösung versetzt. Die Reaktionsmischung wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 50:1) wird die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten (141 mg, 0.31 mmol, 88 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.67-7.65 (m, 4H, TBDPS-H), 7.44-7.35 (m, 6H, TBDPS-H), 5.24 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, H-3), 4.00-3.97 (m, 1H, H-5), 3.53-3.50 (m, 1H, H-1a), 3.44-3.39 (m, 1H, H-1b), 3.15-3.11 (m, 2H, H-7), 2.60-2.53 (m, 1H, H-2), 2.03-1.85 (m, 2H, H-6a und H-6b), 1.50 (s, 3H, =CCH<sub>3</sub>), 1.05 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu-H), 0.98 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.85 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu-H), 0.03 (s, 3H, TBS-H), -0.07 (s, 3H, TBS-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 136.7 (q, C-4), 135.8 (Ar-C), 135.7 (Ar-C), 134.09 (Ar-C), 134.08 (Ar-C), 129.68 (Ar-C), 129.67 (Ar-C), 129.2 (t, C-3), 127.7 (Ar-C), 77.9 (t, C-5), 68.4 (s, C-1), 40.4 (s, C-6), 35.2 (t, C-2), 27.0 (p, <sup>t</sup>Bu-C), 26.0 (p, <sup>t</sup>Bu-C), 19.4 (q, <sup>t</sup>Bu-C), 18.3 (q, <sup>t</sup>Bu-C), 17.5 (p, CH<sub>3</sub>), 11.9 (p, =CCH<sub>3</sub>), 3.7 (s, C-7), -4.4 (p, TBS-C), -4.8 (p, TBS-C). **HRMS (ESD)**: *m/z* berechnet für C<sub>31</sub>H<sub>49</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>I<sub>1</sub>Na<sub>1</sub><sup>+</sup>: 659.2214 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden: 659.2208.  $[\alpha]_D^{20}$  = +58.8° (*c* = 0.8, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

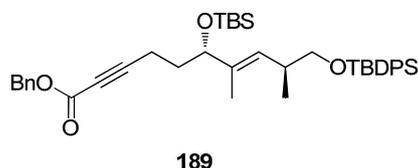
**1-{*tert*-Butyl[(2*S*,5*S*,*E*)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,4-dimethylnon-3-en-8-yinyloxy]phenylsilyl}benzol (188)**



Unter Argonatmosphäre wird Lithiumacetylid-Ethylendiaminkomplex (41 mg, 0.44 mmol, 2.0 Äq.) in trock. THF (2 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Iodid **187** (141 mg, 0.22 mmol, 1 Äq.) gelöst in DMPU (0.5 mL) wird langsam hinzugegeben und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur 17 h gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Eiswasser beendet und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 50:1) wird die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten (80 mg, 0.15 mmol, 68 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.68-7.66 (m, 2H, TBDPS-H), 7.42-7.36 (m, 6H, TBDPS-H), 5.20 (d, 1H,  $J$  = 9.2 Hz, H-3), 4.02 (dd, 1H,  $J$  = 7.5, 5.1 Hz, H-5), 3.53 (dd, 1H,  $J$  = 9.6, 5.5 Hz, H-1a), 3.41 (dd, 1H,  $J$  = 9.6, 7.3 Hz, H-1b), 2.62-2.52 (m, 1H, H-2), 2.16 (dt, 2H,  $J$  = 2.6, 7.3 Hz, H-7), 1.91 (d, 1H,  $J$  = 2.6 Hz, H-9), 1.74-1.57 (m, 2H, H-6a und H-6b), 1.50 (s, 3H, =CCH<sub>3</sub>), 1.06 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu-H), 0.99 (d, 3H,  $J$  = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.85 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu-H), 0.01 (s, 3H, TBS-H), -0.07 (s, 3H, TBS-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 137.2 (q, C-4), 135.8 (t, TBDPS-C), 132.3 (q, TBDPS-C), 132.2 (q, TBDPS-C), 129.7 (t, TBDPS-C), 129.6 (t, TBDPS-C), 128.6 (t, C-3), 127.7 (t, TBDPS-C), 84.8 (q, C-8), 76.7 (t, C-5), 68.5 (t, C-9), 68.3 (s, C-1), 35.3 (t, C-2), 35.1 (s, C-6), 27.0 (p, <sup>t</sup>Bu-C), 26.0 (p, <sup>t</sup>Bu-C), 19.4 (q, <sup>t</sup>Bu-C), 18.3 (q, <sup>t</sup>Bu-C), 17.6 (p, CH<sub>3</sub>), 15.0 (s, C-7), 11.8 (p, =CCH<sub>3</sub>), -4.4 (p, TBS-C), -4.9 (p, TBS-C). **HRMS (ESI)**:  $m/z$  berechnet für C<sub>33</sub>H<sub>50</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>: 557.3247 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden: 557.3243.  $[\alpha]_D^{20}$  = -16.7° ( $c$  = 1.2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(6*S*,9*S*,*E*)-Benzyl-6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-10-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-7,9-dimethyldec-7-en-2-inoat (**189**)**

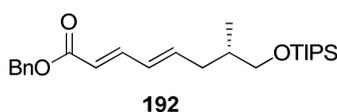


Unter Argonatmosphäre wird Alkin **188** (24 mg, 0.045 mmol, 1.0 Äq.) in trock. THF (0.2 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 20  $\mu$ L, 0.05 mmol, 1.1 Äq.) wird langsam zugegeben und die Reaktionsmischung 60 min gerührt. Anschließend wird Benzylchloroformiat (8  $\mu$ L, 9.2 mg, 0.054 mmol, 1.2 Äq.) hinzugegeben und weitere 90 min. bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet und mit

Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Reinigung über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 50:1) ergibt die Titelverbindung als farbloses Öl (21 mg, 0.031 mmol, 69 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.67-7.65 (m, 4H, TBDPS-H), 7.42-7.34 (m, 11H, TBDPS-H und Ar-H), 5.22-5.16 (m, 3H, Bn-H und H-3), 3.99-3.96 (m, 1H, H-5), 3.51 (dd, 1H,  $J$  = 9.6, 5.6 Hz, H-1a), 3.41 (dd, 1H,  $J$  = 9.6, 7.2 Hz, H-1b), 2.60-2.53 (m, 1H, H-2), 1.77-1.62 (m, 2H, H-6a und H-6b), 1.49 (s, 3H, =CCH<sub>3</sub>), 1.06 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu-H), 9.98 (d, 3H,  $J$  = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.85 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu-H), 0.00 (s, 3H, TBS-H), -0.08 (s, 3H, TBS-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 153.8 (q, CO), 136.7 (q, C-4), 135.76 (t, TBDPS-C), 135.75 (t, TBDPS-C), 135.2 (q, Ar-C), 134.1 (q, TBDPS-C), 129.5 (q, Ar-C), 129.1 (Ar-C), 128.7 (Ar-C), 128.6 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 127.7 (t, TBDPS-C), 90.4 (q, C-8), 76.5 (t, C-5), 69.6 (q, C-9), 68.4 (s, Bn-C), 67.5 (s, C-1), 35.1 (s, C-6), 34.2 (t, C-2), 27.0 (p, <sup>t</sup>Bu-C), 25.9 (p, <sup>t</sup>Bu-C), 19.4 (q, <sup>t</sup>Bu-C), 18.3 (p, <sup>t</sup>Bu-C), 17.5 (p, CH<sub>3</sub>), 15.2 (s, C-7), 11.9 (p, =CCH<sub>3</sub>), -4.5 (p, TBS-C), -5.0 (p, TBS-C). **HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>1</sub>Na<sub>1</sub><sup>+</sup>: 439.2644 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden: 439.2639. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -24.3° ( $c$  = 1.4, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

### (7S,2E,4E)-Benzyl-7-methyl-8-(triisopropylsilyloxy)octa-2,4-dienoat (192)



**Kolbenreaktion:** Alkinoat **185** (10 mg, 0.024 mmol, 1 Äq.) wird in Toluol (240  $\mu$ L) gelöst und mit bifunktionellen RastaResin **169** (PhOH/PPh<sub>2</sub> 2/1, 0.8 mmol/g P-Anteil, 30 mg, 1 Äq. bzgl. PPh<sub>2</sub>) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 20 h bei 80 °C geschüttelt. Das Polymer wird abfiltriert und mit Essigsäureethylester gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt und ergibt nach Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 50:1) die Titelverbindung als farbloses Öl (7.5 mg, 0.018 mmol, 73 %).

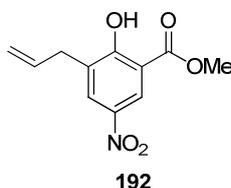
**Durchflussreaktion:** Die Reaktion wird mit Glas-Reaktor **II** durchgeführt, der mit bifunktionellem RastaResin **169** (PhOH/PPh<sub>2</sub> 2/1, 0.8 mmol/g P-Anteil, 1.6 g) gefüllt ist. Die Reaktion wird mit Toluol (0.1 mL) als Lösungsmittel bei einer Flussrate von 0.005 mL/min und einer Temperatur von 100 °C durchgeführt. Die Beheizung des Reaktors erfolgt über ein vortemperiertes Ölbad. Als Substrat wird Alkinoat **185** (39 mg, 0.094 mmol) verwendet. Die

Reaktionsmischung wird im Vakuum eingengt und über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 40:1) gereinigt. Die Titelverbindung wird als gelbliches Öl erhalten (23 mg, 0.055 mmol, 59 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.38-7.30 (m, 6H, Ar-H und H-3), 6.22-6.10 (m, 2H, H-5 und H-4), 5.83 (d, 1H,  $J$  = 15.7 Hz, H-2), 5.19 (s, 2H, Bn-H), 3.56-3.47 (m, 2H, H-8a und H-8b), 2.40-2.34 (m, 1H, H-6a), 2.05-1.97 (m, 1H, H-6b), 1.80-1.72 (m, 1H, H-7), 1.05 (s, 18H, TIPS-H), 0.89 (d, 3H,  $J$  = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 167.3 (q, C-1), 145.7 (t, C-3), 143.8 (t, C-5), 136.4 (q, Ar-C), 129.8 (t, C-4), 128.7 (t, Ar-C), 128.3 (t, Ar-C), 128.2 (t, Ar-C), 118.9 (t, C-2), 68.0 (s, C-8), 66.2 (s, Bn-C), 37.0 (s, C-6), 36.3 (t, C-7), 18.2 (p, TIPS-C), 16.6 (p, CH<sub>3</sub>), 12.3 (t, TIPS-C). **HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>41</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>1</sub><sup>+</sup>: 417.2825 [M]<sup>+</sup>, gefunden: 417.2839.  $[\alpha]_D^{20}$  = -21.6° ( $c$  = 0.6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

## 6.2.6 Kolbenreaktion mit induktivem Heizen

### Methyl-3-allyl-2-hydroxy-5-nitrobenzoat (195)



*Kolbenreaktion mit konventionellem Heizen:* Methyl-2-(allyloxy)-5-nitrobenzoat (**194**) (200 mg, 0.84 mmol) gelöst in Toluol (2 mL) wird in ein Mikrowellengefäß gegeben welches versiegelt wird. Die Reaktionsmischung wird in einem vorgeheizten Ölbad 2 h bei 200 °C erwärmt, auf Raumtemperatur abgekühlt und das Rohprodukt im Vakuum eingengt. Nach Reinigung über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 30:1) wird die Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten (34 mg, 0.14 mmol, 17 %).

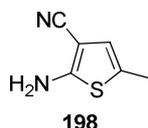
*Kolbenreaktion mit Mikrowellenheizen:* Methyl-2-(allyloxy)-5-nitrobenzoat (**194**) (1.40 g, 5.90 mmol) gelöst in Toluol (10 mL) wird mit SiC (760 mg) in ein Mikrowellengefäß gegeben welches versiegelt wird. Die Reaktionsmischung wird in dem Mikrowellenreaktor (290 W) bei 200 °C 2 h erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach Abfiltrieren der unlöslichen Bestandteile wird das Rohprodukt im Vakuum eingengt und über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 30:1) gereinigt. Die Titelverbindung wird als gelblicher Feststoff erhalten (532 mg, 2.24 mmol, 38 %).

*Kolbenreaktion mit induktivem Heizen:* Methyl-2-(allyloxy)-5-nitrobenzoat (**194**) (200 mg, 0.84 mmol) gelöst in Toluol (2 mL) wird mit MagSilica<sup>TM</sup> (1 g) in ein Mikrowellengefäß gegeben welches versiegelt wird. Das Gefäß wird in den Induktor eingeführt und die Reaktionsmischung bei 200 °C 2 h erwärmt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach Abfiltrieren der unlöslichen Bestandteile wird das Rohprodukt im Vakuum eingeeengt und über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 30:1) gereinigt. Die Titelverbindung wird als gelblicher Feststoff erhalten (81 mg, 0.34 mmol, 40 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 11.76 (s, 1H, OH), 8.6 (d, 1H,  $J$  = 2.5 Hz, H-6), 8.22 (d, 1H,  $J$  = 2.5 Hz, H-4), 6.03-5.93 (m, 1H, H-8), 5.19-5.14 (m, 2H, H-9 und H-10), 4.03 (s, 3H, Me), 3.48 (d, 2H,  $J$  = 6.5 Hz, CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 169.9 (q, CO), 164.5 (q, COH), 139.7 (CNO<sub>2</sub>), 134.4 (t, C-8), 130.8 (q, C-3), 130.1 (t, C-4), 124.7 (t, C-6), 117.8 (s, C-9), 111.7 (q, C-1), 53.3 (p, CH<sub>3</sub>), 33.6 (s, CH<sub>2</sub>). **Schmp.:** 76 °C. **HRMS (EI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub><sup>+</sup>: 237.0637 [M]<sup>+</sup>, gefunden: 237.0636.

## 6.2.7 Wirkstoffsynthese

### 2-Amino-5-methylthiophen-3-carbonitril (**198**)

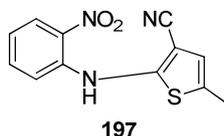


Schwefel (1.0 g, 31.3 mmol, 1.0 Äq.) wird in DMF (8 mL) suspendiert, mit Propanal (**199**) (2.7 mL, 2.2 g, 36.7 mmol, 1.2 Äq.) versehen und auf 0 °C gekühlt. Et<sub>3</sub>N (2.7 mL, 1.97 g, 18.8 mmol, 0.6 Äq.) wird über 30 min. zugetropft und die Reaktionsmischung 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Malononitril (**200**) (2.1 mL, 2.2 g, 33.1 mmol, 1.1 Äq.) gelöst in DMF (4 mL) wird über 60 min zugetropft und die Reaktionsmischung 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird auf Eiswasser gegossen, der ausfallende Feststoff abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen. Trocknen im Hochvakuum ergibt die Titelverbindung als orange-farbenen Feststoff (3.1 g, 22.5 mmol, 72 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, DMSO = 2.54 ppm):  $\delta$  = 7.30 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.74 (d, 1H,  $J$  = 1.3 Hz, H-4), 2.88-2.86 (m, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, DMSO = 40.45 ppm):  $\delta$  = 164.7 (q, C-3), 122.9 (t, C-3), 121.9 (q, C-4), 117.5 (q, CN), 82.8

(q, C-2), 15.4 (p, CH<sub>3</sub>). **Schmp.:** 87.3 °C. **HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 139.0330 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden: 139.0330.

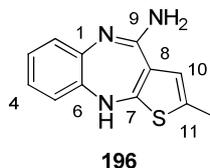
### 5-Methyl-2-(2'-nitrophenylamino)thiophen-3-carbonitril (**197**)



*Herstellung über Substitution:* Verbindung **198** (100 mg, 0.72 mmol, 1.0 Äq.), Arylfluorid **201** (76 µL, 102 mg, 0.72 mmol, 1.0 Äq.) und LiOH (28 mg, 1.16 mmol, 1.5 Äq.) werden in DMSO (2 mL) suspendiert und 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser verdünnt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Reinigung über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 10:1) ergibt die Titelverbindung als rötlichen Feststoff (66 mg, 0.26 mmol, 35 %).

*Herstellung über Palladium-Kupplung:* Verbindung **198** (20 mg, 0.14 mmol, 1.1 Äq.), Aryliodid **203** (33 mg, 0.13 mmol, 1.0 Äq.), Xantphos<sup>TM</sup> (**202**) (17 mg, 0.029 mmol, 0.25 Äq.), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (Chloroformaddukt, 15 mg, 0.014 mmol, 0.1 Äq.) und Bu<sub>4</sub>NOAc (200 mg, 0.66 mmol, 5.0 Äq.) werden in NMP (1 mL) gelöst und 10 h bei 70 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser verdünnt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Reinigung über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 10:1) ergibt die Titelverbindung als roten Feststoff (28 mg, 0.11 mmol, 82 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 9.61 (bs, 1H, NH), 8.25 (d, 1H,  $J$  = 8.4 Hz, H-3'), 7.51 (dd, 1H,  $J$  = 8.5, 7.3 Hz, H-5'), 7.19 (d, 1H,  $J$  = 8.5 Hz, H-6'), 6.96 (dd, 1H,  $J$  = 8.4, 7.3 Hz, H-4'), 6.78 (dd, 1H,  $J$  = 0.7 Hz, H-4), 2.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 149.1 (q, C-2), 141.4 (q, C-5), 136.34 (t, C-5'), 136.32 (q, C-2'), 126.8 (t, C-4), 124.1 (t, C-3'), 122.3 (q, C-5), 120.0 (t, C-4'), 116.2 (t, C-6'), 113.8 (q, CN), 104.9 (q, C-3), 15.8 (p, CH<sub>3</sub>). **Schmp.:** 98-100 °C. **HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>SO<sub>2</sub><sup>+</sup>: 260.0494 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden: 260.0490.

**Amidin (196)**

Verbindung **197** (50 mg, 0.19 mmol, 1.0 Äq.) und Zinn(II)chloriddihydrat (183 mg, 0.81 mmol, 4.2 Äq.) werden in EtOH (5 mL) gelöst und mit wenigen Tropfen konz. HCl versetzt. Die Lösung wird 20 h bei 70 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Umkristallisieren aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ergibt die Titelverbindung als orange-farbenen Feststoff (44 mg, 0.19 mmol, >99 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, MeOD, MeOH = 3.34 ppm):  $\delta$  = 7.16 (dd, 1H,  $J$  = 7.4, 7.1 Hz, H-3), 7.07 (dd, 1H,  $J$  = 7.5, 7.1 Hz, H-4), 6.96 (d, 1H,  $J$  = 7.4 Hz, H-2), 6.83 (d, 1H,  $J$  = 7.5 Hz, H-5), 6.71 (d, 1H,  $J$  = 1.1 Hz, H-10), 2.35 (d, 3H,  $J$  = 1.1 Hz, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, MeOD, MeOH = 49.86 ppm):  $\delta$  = 163.2 (q, C-9 oder C-7), 160.0 (q, C-9 oder C-7), 143.7 (q, C-6 oder C-1), 131.5 (q, C-11), 130.8 (q, C-6 oder C-1), 129.7 (t, C-4), 127.0 (t, C-3), 125.6 (t, C-2), 123.3 (t, C-10), 121.9 (t, C-5), 110.4 (q, C-8), 15.7 (p, CH<sub>3</sub>). **Schmp.:** > 250 °C. **HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>S<sup>+</sup>: 230.0752 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden: 230.0752.

**6.3 Allylpalladium-Umpolung**

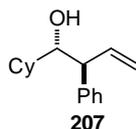
*Allgemeine Vorschrift für Palladium-katalysierte Umpolungen mit Bis(pinakol)diborolat:* Unter einer Argonatmosphäre wird der entsprechende Aldehyd (0.18 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem DMSO (1.0 mL) gelöst und der jeweilige Palladium-Katalysator (0.012 mmol, 0.1 Äq.) hinzugefügt. Das entsprechende Acetat (0.22 mmol, 1.2 Äq.) wird hinzugegeben und die Reaktionsmischung 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Bis(pinakol)diborolat (0.22 mmol, 1.2 Äq.) wird hinzugegeben und die Reaktionsmischung 20 h bei 40 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser beendet und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach Reinigung über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 40:1) wird das jeweilige Produkt als farbloses Öl erhalten. Bei den Reaktionen zu den mechanistischen Untersuchungen wird jeweils das Lösungsmittel ersetzt bzw. die Reaktionstemperatur angeglichen oder das Borolat ausgetauscht.

*Allgemeine Vorschrift für Allylierungen nach Roush:* Unter einer Argonatmosphäre wird (*E*)-Crotylboronsäureethylester (**218**) (66  $\mu$ L, 58 mg, 0.32 mmol, 1.0 Äq.) in trock.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Der entsprechende Aldehyd (0.38 mmol, 1.2 Äq.) wird hinzugegeben und die Reaktionsmischung bei 0 °C 20 h gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Wasser beendet und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedunstet und über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 40:1) gereinigt. Das Produkt wird als farbloses Öl erhalten.

### 6.3.1 Methodenentwicklung

**Allgemeine Reaktionsvorschrift für Optimierungen bei Umpolungsreaktionen:** Alle Reaktionen werden mit trockenem, entgastem (mind. 1 h Durchleiten von Argon) Lösungsmittel unter Argon als Schutzgas in einer Schlenkapparatur durchgeführt. In einem Schlenkfinger wird Cyclohexylcarbaldehyd (**205**) (15  $\mu$ L, 0.12 mmol, 1 Äq.) und der jeweilige Palladium-Katalysator (10 mol%) in dem jeweiligen Lösungsmittel (1 mL) gelöst. Anschließend wird Zimtacetat (**204**) (25  $\mu$ L, 0.15 mmol, 1.2 Äq.) hinzugefügt und die Reaktionsmischung etwa 10 min. bei Raumtemperatur gerührt. Das entsprechende Pinakoldiboran (**206**, **216**, **217**) (0.15 mmol, 1.2 Äq.) wird hinzugefügt und die Reaktionsmischung bei 40 °C 20 h gerührt. Die Reaktion wird mit Wasser beendet, mit Essigsäureethylester extrahiert und die organische Phase mehrmals mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedunstet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Petrolether/Essigsäureethylester 30:1) gereinigt und das Produkt als hellgelbes Öl erhalten.

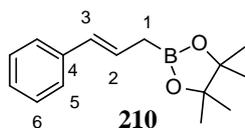
#### *anti*-1-Cyclohexyl-2-phenylbut-3-en-1-ol (**207**)



**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 7.32$ -7.18 (m, 5H, Ar-H), 6.13 (ddd, 1H,  $J = 17.0, 10.7, 8.9$  Hz, H-3), 5.20 (dd, 1H,  $J = 10.7, 1.7$  Hz, H-4a), 5.17 (ddd, 1H,  $J = 17.0, 1.7, 0.7$  Hz, H-4b), 3.58-3.53 (m, 1H, H-1), 3.44 (dd, 1H,  $J = 8.9, 7.1$  Hz, H-2), 1.83-

1.81 (m, 1H, Cy-H), 1.70-1.57 (m, 4H, Cy-H), 1.26-1.05 (m, 6H, Cy-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 142.2 (t, C-3), 138.6 (q, Ar-C), 128.9 (t, Ar-C), 128.0 (t, Ar-C), 126.7 (t, Ar-C), 117.8 (s, C-4), 78.2 (t, C-1), 53.8 (t, C-2), 39.7 (t, Cy-C), 30.3 (s, Cy-C), 26.7 (s, Cy-C), 26.6 (s, Cy-C), 26.5 (s, Cy-C), 26.1 (s, Cy-C). **HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>ONa<sup>+</sup>: 253.1568 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden: 253.1564.

### 2-Zimt-4',4',5',5'-tetramethyl-dioxaborolan (210)

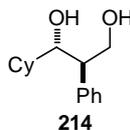


In einem Schlenkfinger wird unter Argonatmosphäre Zimtacetat (**204**) (50  $\mu$ L, 0.30 mmol, 1 Äq.) und Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (31 mg, 10 mol%) in trock. entgastem DMSO (2 mL) gelöst und 10 min. bei Raumtemperatur gerührt. Pinakoldiboran (**206**) (91 mg, 0.36 mmol, 1.2 Äq.) wird hinzugefügt und die Reaktionsmischung bei 40 °C 18 h gerührt. Die Reaktionslösung wird mehrmals mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Petrolether/Essigsäureethylester 20:1) gereinigt und die Titelverbindung als hellgelbes Öl erhalten (60 mg, 0.25 mmol, 82 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.31 (t, 2H,  $J$  = 7.2 Hz, H-5), 7.25 (dd, 2H,  $J$  = 7.2, 7.2 Hz, H-6), 7.14 (t, 1H,  $J$  = 7.2 Hz, H-7), 6.35 (d, 1H,  $J$  = 15.9 Hz, H-3), 6.27 (dt, 1H,  $J$  = 15.9, 7.0 Hz, H-2), 1.85 (d, 2H,  $J$  = 7.0 Hz, ), 1.24 (s, 12H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 138.3 (q, C-4), 130.4 (t, C-3), 128.5 (t, C-2), 126.6 (t, C-6), 126.4 (t, C-7), 126.0 (t, C-5), 83.5 (q, Pinakol-C), 39.2 (s, C-1, sehr geringe Intensität, Quadrupol-WW mit Bor), 24.9 (p, CH<sub>3</sub>). **LRMS (EI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>BO<sub>2</sub><sup>+</sup>: 244.1635 [M]<sup>+</sup> gefunden: 244 (geringe Intensität).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>178</sup>

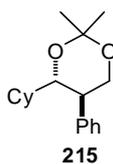
<sup>178</sup> N. Selander, K. J. Szabo, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5695 – 5698.

**1-Cyclohexyl-2-phenylpropan-1,3-diol (214)**

1-Cyclohexyl-2-phenylbut-3-en-1-ol (**207**) (15 mg, 0.065 mmol, 1.0 Äq.) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) gelöst und auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Durch die Lösung wird Ozon geleitet bis eine bläuliche Farbe erhalten bleibt ( $\sim 15$  min). Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und Dimethylsulfid (0.3 mL, 4.0 mmol, 60 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 2.5 h gerührt und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in THF (4 mL) aufgenommen und auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt.  $\text{LiAlH}_4$  (30 mg, 0.8 mmol, 12 Äq.) wird vorsichtig dazugegeben, die Mischung 45 min gerührt und anschließend mit THF (4 mL) verdünnt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Wasser (2 mL) und 4 M NaOH (2 mL) beendet. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und mit Ether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Die Titelverbindung wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Essigsäureethylester 5:1) als farbloses Öl erhalten (16 mg, 0.065 mmol, quant.).

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 7.37\text{-}7.16$  (m, 5H, Ar-H), 4.14-3.83 (m, 3H, H-1 und H-3), 3.08-2.97 (m, 1H, H-2), 1.73-1.07 (m, 11H, Cy-H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>179</sup>

**4-Cyclohexyl-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxan (215)**

1-Cyclohexyl-2-phenylpropan-1,3-diol (**207**) (16 mg, 0.065 mmol) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) gelöst und 2,2-Dimethoxypropan (24  $\mu\text{L}$ , 0.194 mmol, 3 Äq.) sowie PPTS (1 Spatelspitze) hinzugefügt. Die Mischung wird bei Raumtemperatur 2 h gerührt und anschließend im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung

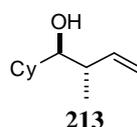
<sup>179</sup> M. Lombardo, S. Morganti, M. Tozzi, C. Trombini, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 16, 2823 – 2830.

(Petrolether/Essigsäureethylester 30:1) wird die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten (14 mg, 0.052 mmol, 80 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.32 (dd, 2H,  $J$  = 6.9, 7.2 Hz, Ar-H), 7.25 (d, 1H,  $J$  = 7.2 Hz, Ar-H), 7.19 (d, 2H,  $J$  = 6.9 Hz, Ar-H), 3.95-3.90 (m, 2H, H-1 und H-3a), 3.83-3.79 (m, 1H, H-3b), 3.00 (ddd, 1H,  $J$  = 10.8, 10.8, 5.2 Hz, H-2), 1.55 (s, 3H, Me), 1.44 (s, 3H, Me), 1.68-1.02 (m, 11H, Cy-H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>179</sup>

### *anti*-1-Cyclohexyl-2-methylbut-3-en-1-ol (**213**)

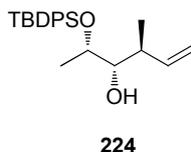


In einem Schlenkfinger wird unter Argonatmosphäre Cyclohexylcarbaldehyd (**205**) (15  $\mu$ L, 0.12 mmol, 1.0 Äq.) und Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (13 mg, 10 mol%) in trockenem DMSO (1 mL) gelöst. Anschließend wird But-3-en-2-yl-methylcarbonat (**212**) (19.6 mg, 0.15 mmol, 1.2 Äq.) hinzugefügt und die Reaktionsmischung etwa 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Pinakoldiboran (**206**) (38 mg, 0.15 mmol, 1.2 Äq.) wird hinzugefügt und die Reaktionsmischung bei 40 °C 22 h gerührt. Die Reaktion wird mit Wasser beendet, mit Essigsäureethylester extrahiert und die organische Phase mehrmals mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Petrolether/Essigsäureethylester 40:1) gereinigt und die Titelverbindung als helles gelbes Öl erhalten (19.6 mg, 92 %, 0.11 mmol, 16:1 *anti:syn*).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 5.83-5.74 (m, 1H, H-3), 5.13 (s, 1H, H-4a), 5.09 (dd, 1H,  $J$  = 18.2, 1.7 Hz, H-4b), 3.10 (dd, 1H,  $J$  = 10.6, 4.8 Hz, H-1), 2.42-2.33 (m, 1H, H-2), 1.83-1.16 (m, 10H, Cy-H), 1.03 (d, 3H,  $J$  = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 140.6 (t, C-3), 116.3 (s, C-4), 79.0 (t, C-1), 40.7 (t, C-2), 40.5, 30.2 (s, C-1), 27.2 (t, Cy-C), 26.7 (t, Cy-C), 26.6 (t, Cy-C), 26.3 (t, Cy-C), 17.1 (p, CH<sub>3</sub>). **LRMS (EI)**:  $m/z$  berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sup>+</sup>: 168.1514 [M]<sup>+</sup>, gefunden: 144, 131.

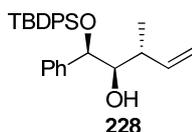
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>180</sup>

<sup>180</sup> K. Iseki, S. Mizuno, Y. Kuroki, Y. Kobayashi, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 977 – 988.

**(2*S*,3*S*,4*S*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)-4-methyl-5-hexen-3-ol (224)**

Verbindung **224** wird nach der allgemeinen Vorschrift für Allylierungen nach ROUSH mit (*E*)-Crotylboronsäureethylester (**218**) als farbloses Öl erhalten (45 mg, 0.12 mmol, 54 %) zusammen mit dem 4,5-*anti*-Isomer (36 mg, 0.096 mmol, 43 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.70-7.68 (m, 4H, Ar-H), 7.45-7.35 (m, 6H, Ar-H), 5.80 (ddd, 1H,  $J$  = 16.5, 10.3, 7.5 Hz, H-5), 4.96 (d, 1H,  $J$  = 10.3 Hz, H-6a), 4.93 (d, 1H,  $J$  = 16.5 Hz, H-6b), 3.85 (dq, 1H,  $J$  = 6.0, 5.5 Hz, H-2), 3.20 (ddd, 1H,  $J$  = 5.9, 5.5, 4.7 Hz, H-3), 2.51 (d, 1H,  $J$  = 4.7 Hz, OH), 2.29 (ddq, 1H,  $J$  = 7.5, 6.9, 5.9 Hz, H-4), 1.06 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu-H), 1.01 (d, 3H,  $J$  = 6.0 Hz, H-1), 0.97 (d, 3H,  $J$  = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 140.3 (t, C-5), 136.0 (t, Ar-C), 136.0 (t, Ar-C), 135.4 (q, Ar-H), 134.3 (q, Ar-C), 129.9 (t, Ar-C), 127.8 (t, Ar-C), 115.0 (s, C-6), 79.5 (t, C-3), 71.1 (t, C-2), 40.5 (t, C-4), 27.2 (p, <sup>t</sup>Bu-C), 20.1 (p, CH<sub>3</sub>), 19.5 (q, <sup>t</sup>Bu-C), 17.6 (p, C-1). **HRMS (ESI)**:  $m/z$  berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>Si<sup>+</sup>: 311.1462 [M-<sup>t</sup>Bu]<sup>+</sup>, gefunden: 311.1465.  $[\alpha]_D^{20}$  = -5.6 ( $c$  = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

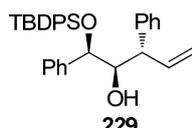
**(1*R*,2*R*,3*R*)-1-(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)-3-methyl-1-phenyl-pent-4-en-2-ol (228)**

Verbindung **228** wird nach der allgemeinen Vorschrift für Allylierungen nach ROUSH mit (*E*)-Crotylboronsäureethylester (**218**) als farbloses Öl erhalten (67 mg, 0.16 mmol, 71 %) zusammen mit dem 4,5-*anti*-Isomer (20 mg, 0.04 mmol, 20 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.63-7.07 (m, 15H, Ph), 5.76 (ddd,  $J$  = 17.0, 10.2, 9.2 Hz, 1H, H-4), 4.91 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H, H-5a), 4.78 (d,  $J$  = 17.9 Hz, 1H, H-5b), 4.54 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, H-1), 3.66 (dd,  $J$  = 8.1, 2.5 Hz, 1H, H-2), 2.81 (s, br, 1H, OH), 1.87 (ddq,  $J$  = 9.2, 6.7 Hz, 1H, H-3), 1.01 (s, 9H, Si<sup>t</sup>Bu), 0.96 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H, Me). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.36 ppm):  $\delta$  = 140.9 (q, Ph), 139.1 (t, C-4), 136.1 (t,

Ph), 135.9 (t, Ph), 133.7 (q, Ph), 133.0 (q, Ph), 129.8 (t, Ph), 129.6 (t, Ph), 128.1 (t, Ph), 127.8 (t, Ph), 127.7 (t, Ph), 115.6 (s, C-5), 80.7 (t, C-2), 79.7 (t, C-1), 38.8 (t, C-3), 27.1 (p, Si<sup>t</sup>Bu), 19.5 (q, Si<sup>t</sup>Bu), 18.8 (p, Me). **HRMS (ESI)**  $m/z$  berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>SiNa<sup>+</sup>: 453.2226 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden 453.2237.  $[\alpha]_D^{20} = -43.5$  ( $c = 2.3$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

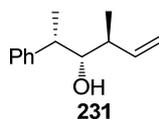
**(1R,2R,3S)-1-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-1,3-diphenyl-pent-4-en-2-ol (229)**



Verbindung **229** wird nach der allgemeinen Vorschrift für Pd-katalysierte Umpolungen mit Bis(pinakol)diboronat (**206**) als farbloses Öl erhalten (55 mg, 0.11 mmol, 60 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta = 7.64$ -7.62 (m, 2H, SiPh), 7.45-7.30 (m, 6H, SiPh), 7.21-7.14 (m, 8H, Ph), 7.08-7.05 (m, 4H, Ph), 6.17 (ddd, 1H,  $J = 17.3, 9.8, 9.4$  Hz, H-4), 5.08 (dd, 1H,  $J = 9.8, 1.5$  Hz, H-5a), 4.87 (dd, 1H,  $J = 17.3, 1.5$  Hz, H-5b), 4.61 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz, H-1), 4.07-4.03 (m, 1H, H-2), 3.03 (dd, 1H,  $J = 9.4, 3.1$  Hz, H-3), 3.00 (d, 1H,  $J = 3.1$  Hz, OH), 1.00 (s, 9H, Si<sup>t</sup>Bu). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.36 ppm):  $\delta = 143.1$  (q, Ph), 141.1 (q, Ph), 136.9 (t, C-4), 136.4 (t, Ph), 136.2 (t, Ph), 133.8 (q, Ph), 133.1 (q, Ph), 130.1 (t, Ph), 129.9 (t, Ph), 128.6 (t, Ph), 128.5 (t, Ph), 128.3 (t, Ph), 128.2 (t, Ph), 128.1 (t, Ph), 127.9 (t, Ph), 127.6 (t, Ph), 126.6 (t, Ph), 117.8 (s, C-5), 79.5 (t, C-2), 78.1 (t, C-1), 50.8 (t, C-3), 27.3 (p, <sup>t</sup>Bu), 19.7 (q, <sup>t</sup>Bu). **HRMS (ESI)**:  $m/z$  berechnet für C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>1</sub>Na<sup>+</sup>: 515.2392 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden 515.2382.  $[\alpha]_D^{20} = -21.3^\circ$  ( $c = 1.0$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

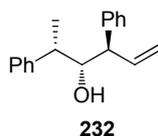
**(2R,3R,4R)-2-Phenyl-4-methylhex-5-en-3-ol (231)**



Verbindung **231** wird nach der allgemeinen Vorschrift für Allylierungen nach ROUSH mit (*E*)-Crotylboronsäureethylester (**218**) als farbloses Öl erhalten (28 mg, 0.15 mmol, 66 %) zusammen mit dem 4,5-*anti*-Isomer (9.4 mg, 0.05 mmol, 22 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.43-7.39 (m, 1H, Ph), 7.35-7.29 (m, 2H, Ph), 7.23-7.19 (m, 2H, Ph), 5.83 (ddd,  $J$  = 17.4, 11.0, 7.2 Hz, 1H, H-5), 5.13 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H, H-6a), 5.04 (d,  $J$  = 17.4 Hz, 1H, H-6b), 3.50 (dd,  $J$  = 6.1, 6.1 Hz, 1H, H-3), 2.85 (dq,  $J$  = 7.0, 6.1 Hz, 1H, H-2), 2.20 (ddq,  $J$  = 7.2, 6.8, 6.1 Hz, 1H, H-4), 1.51 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H, OH), 1.32 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H, H-1), 1.05 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, Me). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 145.1 (q, Ph), 139.5 (t, C-5), 128.6 (t, Ph), 127.8 (t, Ph), 126.4 (t, Ph), 116.6 (s, C-6), 79.4 (t, C-3), 43.2 (t, C-2), 40.6 (t, C-4), 17.4 (p, C-1), 16.4 (p, Me). **HRMS (ESI)**  $m/z$  berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>O: 191.1430 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 191.0863.  $[\alpha]_D^{20}$  = +22.5° ( $c$  = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

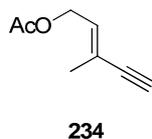
**(2S,3R,4R)-2,4-Diphenylhex-5-en-3-ol (232)**



Verbindung **232** wird nach der allgemeinen Vorschrift für Pd-katalysierte Umpolungen mit Bis(pinakol)diboronat (**206**) als farbloses Öl erhalten (50 mg, 0.20 mmol, 58 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.48-7.18 (m, 10H, Ar-H), 6.17 (ddd, 1H,  $J$  = 17.6, 9.9, 9.2 Hz, H-5), 5.22 (dd, 1H,  $J$  = 9.9, 1.7 Hz, H-6a), 5.09 (d, 1H,  $J$  = 17.6 Hz, H-6b), 3.99-3.94 (m, 1H, H-3), 3.32 (dd, 1H,  $J$  = 9.2, 6.8 Hz, H-4), 2.78-2.71 (m, 1H, H-2), 1.75 (d, 1H,  $J$  = 3.4 Hz, OH), 1.30 (d, 3H,  $J$  = 7.2 Hz, H-1). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 145.4 (q, Ar-C), 142.5 (q, Ar-C), 138.1 (t, C-5), 129.2 (t, Ar-C), 128.8 (t, Ar-C), 128.2 (t, Ar-C), 128.1 (t, Ar-C), 127.0 (t, Ar-C), 126.7 (t, Ar-C), 118.3 (p, C-6), 78.8 (t, C-3), 54.1 (t, C-4), 42.2 (t, C-2), 15.3 (p, C-1). **HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sup>+</sup>: 253.1587 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 253.1570.  $[\alpha]_D^{20}$  = +14.6° ( $c$  = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(E)-3-Methylpent-2-en-4-ynylacetat (232)**



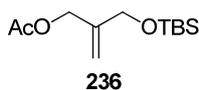
Verbindung **233** (200 mg, 0.95 mmol, 1.0 Äq.) wird in THF (5 mL) gelöst, mit TBAF (361 mg, 1.14 mmol, 1.2 Äq.) gelöst in THF (7 mL) versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung verdünnt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird als farbloses Öl erhalten (91 mg, 0.95 mmol, >99 %) und direkt weiter eingesetzt.

Unter Argonatmosphäre wird der Alkohol (91 mg, 0.95 mmol, 1.0 Äq.) in trock.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit Pyridin (90  $\mu\text{L}$ , 87 mg, 1.10 mmol, 1.1 Äq.) und Acetylchlorid (75  $\mu\text{L}$ , 83 mg, 1.10 mmol, 1.1 Äq.) versehen. Die Reaktionsmischung wird bei 0 °C 1.5 h gerührt und die Reaktion durch Wasserzugabe beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen im Vakuum erfolgt die Reinigung über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 30:1). Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten (130 mg, 0.94 mmol, 99 %).

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 6.00$  (dt, 1H,  $J = 7.0, 1.3$  Hz, H-2), 4.64 (d, 2H,  $J = 7.0$  Hz, H-1), 2.87 (s, 1H, H-5), 2.06 (s, 3H, Ac-H), 1.88 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>181</sup>

### 2-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl]allylacetat (**236**)



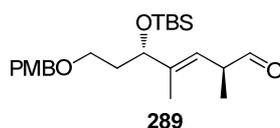
Unter Argonatmosphäre wird Alkohol **235** (100 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) in trock.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit Pyridin (44  $\mu\text{L}$ , 42 mg, 0.55 mmol, 1.1 Äq.) und Acetylchlorid (39  $\mu\text{L}$ , 41 mg, 0.55 mmol, 1.1 Äq.) versehen. Die Reaktionsmischung wird bei 0 °C 3.5 h gerührt und die Reaktion durch Wasserzugabe beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen im Vakuum erfolgt die Reinigung über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 50:1). Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten (122 mg, 0.50 mmol, >99 %).

<sup>181</sup> H. Bader, H. Hopf, H. Jaeger, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 1193 – 1198.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 5.23 (s, 1H, H-1a), 5.13 (s, 1H, H-1b), 4.58 (s, 2H, H-3), 4.16 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OTBS), 2.08 (s, 3H, Ac), 0.91 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.07 (6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>182</sup>

**(2*S*,5*S*,*E*)-7-(4'-Methoxybenzyloxy)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,4-dimethylhept-3-enal (289)**



Unter Argonatmosphäre wird Alkohol **237** (74 mg, 0.18 mmol, 1.0 Äq.) in trock. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL) gelöst und mit NaHCO<sub>3</sub> (57 mg, 0.66 mmol, 3.5 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird auf 0 °C gekühlt und unter Lichtausschluss mit DMP (96 mg, 0.23 mmol, 1.3 Äq.) versetzt. Es wird 1.5 h bei 0 °C gerührt und die Reaktion durch Zugabe einer Lösung von Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> und NaHCO<sub>3</sub> beendet. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen im Vakuum wird das Rohprodukt über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 40:1) gereinigt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten (58 mg, 0.14 mmol, 78 %).

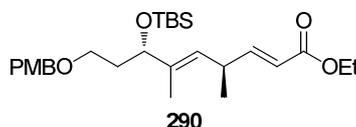
**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 9.47 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, CHO), 7.23 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, PMB-H), 6.86 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, PMB-H), 5.17 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz, H-3), 4.46-4.31 (m, 2H, Bn-H), 4.22-4.16 (m, 1H, H-5), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.55-3.35 (m, 2H, H-7), 3.31-3.16 (m, 1H, H-2), 1.80-1.70 (m, 2H, H-6), 1.65 (s, 3H, =CCH<sub>3</sub>), 1.10 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.86 (s, 3H, <sup>t</sup>Bu-H), 0.01 (s, 3H, TBS-H), -0.04 (s, 3H, TBS-H).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>183</sup>

<sup>182</sup> J.-F. Nave, P. J. Casara, D. L. Taylor, A. S. Tyms, M. Kenny, S. Halazy, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 179-184.

<sup>183</sup> T. Frenzel, M. Bruenjes, M. Quitschalle, A. Kirschning, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 135 – 138.

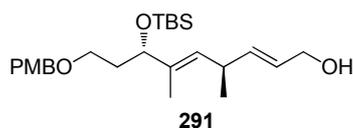
**(2E,4R,5E,7S)-Ethyl-9-(4'-methoxybenzyloxy)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4,6-dimethylnona-2,5-dienoate (290)**



Aldehyd **289** (58 mg, 0.14 mmol, 1.0 Äq.) und (Triphenylphosphanylidene)-essigsäureethylester (60 mg, 0.17 mmol, 1.2 Äq.) werden in  $\text{CHCl}_3$  (5 mL) gelöst und 19 h bei 40 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 30:1) gereinigt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten (53 mg, 0.12 mmol, 83 %).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 7.25$  (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz, PMB-H), 6.87 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz, PMB-H), 6.83 (dd, 1H,  $J = 15.7, 1.4$  Hz, H-3), 5.16 (d, 1H,  $J = 8.9$  Hz, H-5), 4.40-4.36 (m, 2H, H-7), 4.18 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.14-4.12 (m, 1H, H-2), 3.80 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.52-3.39 (m, 2H, H-9a und H-9b), 3.23-3.18 (m, 1H, H-4), 1.80-1.58 (m, 2H, H-8a und H-8b), 1.58 (s, 3H,  $=\text{CCH}_3$ ), 1.28 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.08 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.86 (s, 9H,  $^t\text{Bu-H}$ ), 0.02 (s, 3H, TBS-H), -0.03 (s, 3H, TBS-H).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.16$  ppm):  $\delta = 167.1$  (q, C-1), 159.3 (q, PMB-C), 152.3 (t, C-3), 139.0 (q, C-6), 130.8 (q, PMB-C), 129.5 (t, PMB-C), 126.8 (t, C-5), 119.4 (t, C-2), 113.9 (t, PMB-C), 74.9 (t, C-7), 72.9 (s, Bn-C), 67.0 (s, C-9), 60.3 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 55.4 (p, PMB-C), 36.8 (t, C-4), 34.9 (s, C-8), 26.0 (p,  $^t\text{Bu-C}$ ), 20.0 (p,  $\text{CH}_3$ ), 18.3 (q,  $^t\text{Bu-C}$ ), 14.4 (p,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 11.8 (p,  $\text{CH}_3$ ), -4.5 (p, TBS-C), -4.9 (p, TBS-C). **HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{Si}_1\text{Na}_1^+$ : 499.2856  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , gefunden: 499.2852.  $[\alpha]_D^{20} = +110.0^\circ$  ( $c = 0.9$ , MeOH).

**(2E,4R,5E,7S)-9-(4'-Methoxybenzyloxy)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4,6-dimethylnona-2,5-dien-1-ol (291)**

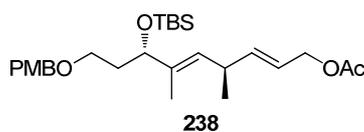


Unter Argonatmosphäre wird Verbindung **290** (53 mg, 0.12 mmol, 1.0 Äq.) in trock. THF (0.5 mL) gelöst und bei -78 °C mit DIBAL-H (1M in Hexan, 2.4 mL, 20.0 Äq.) versetzt. Die

Reaktionsmischung wird bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  4 h gerührt und mit Essigsäureethylester (0.8 mL) und Na-K-Tartratlösung (10%ig) versetzt. Es wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt und bei Raumtemperatur bis zur Phasentrennung gerührt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Einengen im Vakuum wird das Rohprodukt über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 10:1) gereinigt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten (49 mg, 0.12 mmol, >99 %).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 7.25$  (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz, PMB-H), 6.87 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz, PMB-H), 5.63-5.57 (m, 1H, H-3), 5.14 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz, H-5), 4.44-4.36 (m, 2H, H-1), 4.14-4.08 (m, 3H, H-7 und H-2), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.51-3.39 (m, 2H, H-9a und H-9b), 3.11-3.02 (m, 1H, H-4), 1.82-1.68 (m, 2H, H-8a und H-8b), 1.57 (s, 3H,  $=\text{CCH}_3$ ), 1.01 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.86 (s, 9H,  $^t\text{Bu-H}$ ), 0.02 (s, 3H, TBS-H), -0.03 (s, 3H, TBS-H).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.16$  ppm):  $\delta = 159.3$  (q, PMB-C), 137.2 (t, C-2), 137.1 (q, C-6), 131.0 (q, PMB-C), 129.4 (t, PMB-C), 129.2 (t, C-3), 127.1 (t, C-5), 113.9 (t, PMB-C), 75.2 (t, C-7), 72.8 (s, Bn-C), 67.1 (s, C-9), 64.0 (s, C-1), 55.4 (p,  $\text{OCH}_3$ ), 36.7 (s, C-8), 34.6 (t, C-4), 29.9 (q,  $^t\text{Bu-C}$ ), 26.0 (p,  $^t\text{Bu-C}$ ), 20.7 (p,  $\text{CH}_3$ ), 11.5 (p,  $=\text{CCH}_3$ ), -4.4 (p, TBS-C), -4.9 (p, TBS-C). **HRMS (ESI)**:  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}_1\text{Na}_1^+$ : 457.2750  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , gefunden: 457.2746.  $[\alpha]_D^{20} = +48.9^{\circ}$  ( $c = 0.9$ , MeOH).

**(2E,4R,5E,7S)-9-(4'-Methoxybenzyloxy)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4,6-dimethylnona-2,5-dienylacetat (238)**

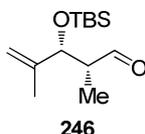


Unter Argonatmosphäre wird Alkohol **290** (36 mg, 0.09 mmol, 1.0 Äq.) in trock.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) gelöst, auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und mit Pyridin (7  $\mu\text{L}$ , 7.0 mg, 0.10 mmol, 1.1 Äq.) und Acetylchlorid (6.5  $\mu\text{L}$ , 7.2 mg, 1.10 mmol, 1.1 Äq.) versehen. Die Reaktionsmischung wird bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  1.5 h gerührt und die Reaktion durch Wasserzugabe beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen im Vakuum erfolgt die Reinigung über Säulenchromatographie

(Petrolether/Essigsäureethylester 30:1). Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten (26 mg, 0.6 mmol, 70 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.26 (d, 2H,  $J$  = 8.8 Hz, PMB-H), 6.87 (d, 2H,  $J$  = 8.8 Hz, PMB-H), 5.73-5.43 (m, 2H, H-2 und H-3), 5.13 (d, 1H,  $J$  = 9.5 Hz, H-5), 4.50 (d, 1H,  $J$  = 6.9 Hz, H-1a), 4.40 (d, 1H,  $J$  = 3.7 Hz, H-1b), 4.16-4.09 (m, 1H, H-7), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.54-3.36 (m, 2H, H-9a und H-9b), 2.05 (s, 3H, Ac-H), 1.85-1.64 (m, 2H, H-8a und H-8b), 1.56 (s, 3H, =CCH<sub>3</sub>), 1.02 (d, 3H,  $J$  = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.87 (s, 3H, <sup>t</sup>Bu-H), 0.01 (s, 3H, TBS-H), -0.04 (s, 3H, TBS-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 159.3 (q, PMB-C), 137.2 (t, C-2), 137.1 (q, C-6), 131.0 (q, PMB-C), 129.4 (t, PMB-C), 129.2 (t, C-3), 127.1 (t, C-5), 113.9 (t, PMB-C), 75.2 (t, C-7), 72.8 (s, Bn-C), 67.1 (s, C-9), 64.0 (s, C-1), 55.4 (p, OCH<sub>3</sub>), 36.7 (s, C-8), 34.6 (t, C-4), 29.9 (q, <sup>t</sup>Bu-C), 26.0 (p, <sup>t</sup>Bu-C), 20.7 (p, CH<sub>3</sub>), 11.5 (p, =CCH<sub>3</sub>), -4.4 (p, TBS-C), -4.9 (p, TBS-C). **HRMS (ESI)**:  $m/z$  berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>1</sub>Na<sub>1</sub><sup>+</sup>: 499.2856 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden: 499.2859.  $[\alpha]_D^{20}$  = +40.9° ( $c$  = 0.9, MeOH).

**(2R,3R)-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2,4-dimethylpent-4-enal (246)**

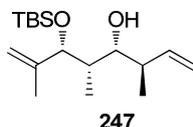


Unter Argonatmosphäre wird das entsprechende Weinrebamid (81 mg, 0.22 mmol, 1.0 Äq.) in trock. THF (0.5 mL) gelöst und bei -78 °C mit DIBAL-H (1.2 M in Toluol, 1.35 mL, 5.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei -78 °C 1.5 h gerührt und anschließend mit Essigsäureethylester (0.2 mL) und Na-K-Tatrat-Lösung (10%ig) versetzt. Es wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt und bei Raumtemperatur bis zur Phasentrennung gerührt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten und direkt weiterverwendet (68 mg, 0.22 mmol, >99 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 9.70 (d, 1H,  $J$  = 1.3 Hz, H-1), 4.98 (s, 1H, H-5a), 4.91 (s, 1H, H-5b), 4.41 (d, 1H,  $J$  = 4.64 Hz, H-3), 2.58-2.42 (m, 1H, H-2), 1.69 (s, 3H, =CCH<sub>3</sub>), 1.04 (d, 3H,  $J$  = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.88 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu-H), 0.03 (s, 3H, TBS-H), 0.00 (s, 3H, TBS-H).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>184</sup>

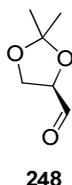
**(3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3,5,7-trimethylocta-1,7-dien-4-ol (247)**



Verbindung **247** wird nach der allgemeinen Vorschrift für Pd-katalysierte Umpolungen mit Bis(pinakol)diboronat (**206**) als farbloses Öl erhalten (60 mg, 0.20 mmol, 61 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 5.72 (ddd,  $J$  = 17.1, 9.6, 9.3 Hz, 1H, H-2), 5.11 (d,  $J$  = 17.1 Hz, 1H, H-1a), 5.09 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 1H, H-1b), 4.93 (s, 1H, H-8a), 4.87 (s, 1H, H-8b), 4.07 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, H-6), 3.22 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, H-4), 2.90 (bs, 1H, OH), 2.29-2.23 (m, 1H, H-3), 1.77-1.73 (m, 1H, H-5), 1.66 (s, 3H, H<sub>2</sub>CCCH<sub>3</sub>), 0.94-0.90 (m, 15H, 2x CH<sub>3</sub>, Si<sup>*t*</sup>Bu), 0.07 (s, 6H, SiMe). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 146.1 (q, C-7), 142.1 (t, C-2), 116.1 (s, C-1), 113.2 (s, C-8), 80.3 (t, C-7), 75.0 (t, C-4), 42.5 (t, C-5), 38.0 (t, C-3), 26.1 (p, Si<sup>*t*</sup>Bu), 18.4 (q, Si<sup>*t*</sup>Bu), 17.5 (p, C-7), 16.7 (p, C-5), 8.1 (p, C-3), -4.4 (p, SiMe), -4.9 (p, SiMe). **HRMS (ESI)**:  $m/z$  berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>SiNa<sup>+</sup>: 321.2226 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden 321.2226.  $[\alpha]_D^{20}$  = -4.1° ( $c$  = 1.6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(*R*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolane-4-carbaldehyd (248)**



Unter Argonatmosphäre wird (*R*)-1-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethane-1,2-diol (2.5 g, 15.43 mmol, 1.0 Äq.) in trock. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (62 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Natriumcarbonat (16.36 g, 154.32 mmol, 10.0 Äq.) und Bleitetraacetat (7.52 g, 16.98 mmol, 1.1 Äq.) werden zugefügt und die Reaktionsmischung bei 0 °C 1 h gerührt. Es wird über eine Natriumsulfat/Kieselgur-Mischung filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach

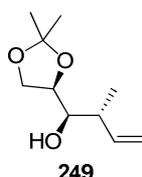
<sup>184</sup> A. B. Smith, J. Barbosa, W. Wong, J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8316 – 8328.

Reinigung über Kugelrohrdestillation (~ 150 °C) wird die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten (2.0 g, 15.4 mmol, 99 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 9.65 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, H-5), 4.36-4.29 (m, 1H, H-4), 4.15-4.00 (m, 2H, H-3), 1.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>185</sup>

**(1*R*,2*R*)-1-[(*R*)-2',2'-Dimethyl-1',3'-dioxolan-4'-yl]-2-methylbut-3-en-1-ol (249)**

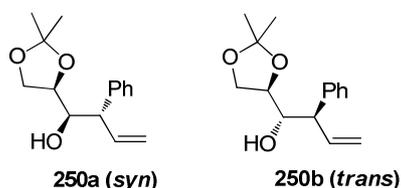


Verbindung **249** wird nach der allgemeinen Vorschrift für Palladium-katalysierte Umpolungen mit Bis(pinakol)diboronat (**206**) als farbloses Öl erhalten (23 mg, 0.12 mmol, 32 %). Dabei wird auch das 4,5-*anti*-Isomer als farbloses Öl erhalten (18 mg, 0.097 mmol, 25 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 5.88 (ddd, 1H, *J* = 16.8, 10.8, 8.0 Hz, H-3), 5.11 (s, 1H, H-4a), 5.03 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-4b), 4.15-3.97 (m, 2H, H-5' b und H-4'), 3.77-3.69 (m, 1H, H-5' a), 3.43-3.35 (m, 1H, H-1), 2.30-2.18 (m, 1H, H-2), 1.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.11 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>186</sup>

**(1*R*,2*S*)-1-[(*R*)-2',2'-Dimethyl-1',3'-dioxolan-4'-yl]-2-phenylbut-3-en-1-ol (250a) + (1*S*,2*R*)-1-[(*R*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-phenylbut-3-en-1-ol (250b)**



<sup>185</sup> J. L. Marco, B. Rodriguez, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1997 – 1998.

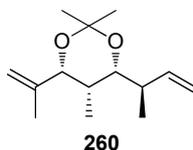
<sup>186</sup> D.-R. Li, D.-H. Zhang, C.-Y. Sun, J.-W. Zhang, L. Yang, J. Chen, B. Liu, C. Su, W.-S. Zhou, G.-Q. Lin, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 1185 – 1204.

Verbindungen **250a** und **250b** werden nach der allgemeinen Vorschrift für Pd-katalysierte Umpolungen mit Bis(pinakol)diboronat (**206**) als farbloses Öl in einer nicht trennbaren Mischung erhalten (85 mg, 0.35 mmol, 45 %, 3:1 *d.r.*).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.34-7.31 (m, 3H, TBDPS-H), 7.26-7.21 (m, 5H, TBDPS-H), 6.29-6.16 (m, 1.5 H, H-5 *syn* und *anti*), 5.23-5.12 (m, 3H, H-4a *syn* und *anti* und H-4b *syn* und *anti*), 4.10-4.06 (m, 1H, H-1 *anti*), 3.94-3.89 (m, 2.5 H, H-4' *syn* und H-5a' *syn* und *anti*), 3.76-3.69 (m, 2.5 H, H-5b' und H-1 *syn*), 3.63-3.59 (m, 1H, H-4' *anti*), 3.40-3.34 (m, 1.5H, H-2 *syn* und *anti*), 2.33 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz, OH *syn*), 2.16 (d, 0.4H, *J* = 3.1 Hz, OH *anti*), 1.43 (s, 4.5H, CH<sub>3</sub> *syn* und *anti*), 1.31 (s 4.5H, CH<sub>3</sub> *syn* und *anti*).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 141.0 (q, Ar-C *syn* oder *anti*), 140.9 (q, Ar-C *syn* oder *anti*), 138.3 (t, C-3 *syn*), 137.5 (t, C-3 *anti*), 129.0 (t, Ar-C *anti*), 128.9 (t, Ar-C *syn*), 128.4 (t, Ar-C *syn*), 128.1 (t, Ar-C *anti*), 127.1 (t, Ar-C *syn* und *anti*), 117.8 (s, C-4 *anti*), 117.3 (s, C-4 *syn*), 109.3 (q, C-2' *syn*), 109.0 (q, C-2' *anti*), 76.72 (t, C-4' *anti*), 76.67 (t, C-4' *syn*), 74.5 (t, C-1 *syn*), 73.9 (t, C-1 *anti*), 66.2 (s, C-5' *syn*), 64.6 (s, C-5' *anti*), 54.3 (t, C-2 *syn*), 52.7 (t, C-2 *anti*), 26.7 (p, CH<sub>3</sub> *syn* und *anti*), 25.5 (p, CH<sub>3</sub> *syn* und *anti*). **HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>Na<sub>1</sub><sup>+</sup>: 271.1310 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden 271.1311.

**(4*R*,5*S*,6*R*)-4-[(*R*)-But-3'-en-2'-yl]-2,2,5-trimethyl-6-(prop-1''-en-2''-yl)-1,3-dioxan (260)**



Unter Argonatmosphäre wird Verbindung **247** (20 mg, 0.067 mmol, 1.0 Äq.) in trock. THF (0.4 mL) gelöst und TBAF (21 mg, 0.08 mmol, 1.2 Äq.) gelöst in trock. THF (0.4 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach Reinigung über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 10:1) wird das erhaltene Diol direkt weiter eingesetzt (8.0 mg, 0.044 mmol, 65 %).

Das erhaltene Diol (8.0 mg, 0.044 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) gelöst und mit 2,2-Dimethoxypropan (16  $\mu$ L, 13.6 mg, 3.0 Äq.) und einer katalytischen Menge PPTS versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie

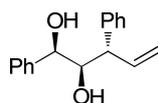
(Petrolether/Essigsäureethylester 40:1) gereinigt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten (6.5 mg, 0.03 mmol, 67 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 5.93 (ddd, 1H,  $J$  = 17.2, 10.8, 6.3 Hz, H-3'), 5.07-4.99 (m, 3H, H-1a'' und H-1b'' und H-4a'), 4.91 (m, 1H, H-4b'), 3.58 (dd, 1H,  $J$  = 9.6, 2.0 Hz, H-4), 2.31-2.23 (m, 1H, H-2'), 1.67-1.43 (m, 4H, H-5 und H-3''), 1.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.94 (d, 3H,  $J$  = 6.8 Hz, H-1'), 0.75 (d, 3H,  $J$  = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 142.9 (q, C-2''), 142.3 (t, C-3'), 113.5 (s, C-4'), 110.4 (s, C-1''), 99.0 (q, Dioxan-C), 77.2 (t, C-4), 75.6 (t, C-6), 38.5 (t, C-2'), 31.5 (p, C-3''), 30.1 (t, C-5), 19.6 (p, CH<sub>3</sub>), 19.5 (p, CH<sub>3</sub>), 14.7 (p, C-1'), 4.8 (p, CH<sub>3</sub>).

$[\alpha]_D^{20} = +26.9^\circ$  ( $c$  = 0.35, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Eine Massenanalytik konnte nicht vorgenommen, da keine Ionisierung erreicht wurde bzw. Zersetzung stattfand.

### (1R,2R,3S)-1,3-Diphenylpent-4-ene-1,2-diol (**292**)



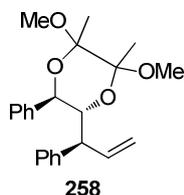
**292**

Unter Argonatmosphäre wird Verbindung **229** (20 mg, 0.04 mmol, 1.0 Äq.) in trock. THF (2 mL) gelöst und bei 0 °C TBAF (19.2 mg, 0.06 mmol, 1.5 Äq.) in trock. THF (2 mL) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur 2 h gerührt, mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versehen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäurerethylester 4:1) gereinigt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten (9 mg, 0.035 mmol, 89 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.36-7.22 (m, 10H, Ar-H), 6.24 (ddd, 1H,  $J$  = 17.1, 10.2, 9.0 Hz, H-4), 5.27 (dd, 1H,  $J$  = 10.2, 1.4 Hz, H-5a), 5.17 (d, 1H,  $J$  = 17.1 Hz, H-5b), 4.51 (dd, 1H,  $J$  = 5.8, 5.1 Hz, H-1), 3.45-4.02 (m, 1H, H-2), 3.47 (dd, 1H,  $J$  = 9.0, 6.8 Hz, H-3), 2.60 (d, 1H,  $J$  = 5.4 Hz, OH), 2.31 (d, 1H,  $J$  = 3.4 Hz, OH). **<sup>13</sup>C-NMR**

(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 141.7 (q, Ar-C), 141.6 (q, Ar-C), 137.6 (t, C-4), 129.0 (t, Ar-C), 128.6 (t, Ar-C), 128.2 (t, Ar-C), 128.0 (q, Ar-C), 127.0 (q, Ar-C), 126.6 (t, Ar-C), 118.4 (s, C-5), 78.2 (t, C-2), 73.7 (t, C-1), 52.7 (t, C-3). **HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 255.1380 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden: 255.1378.  $[\alpha]_D^{20} = +256^\circ$  ( $c$  = 0.9, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(5′*R*,6′*R*)-2,3-Dimethoxy-2,3-dimethyl-5′-phenyl-6′-[(*S*)-1′-phenylallyl]-1,4-dioxan  
(261)**

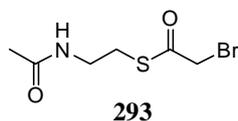


Unter Argonatmosphäre wird Verbindung **292** (9 mg, 0.035 mmol, 1.0 Äq.) in trock. MeOH (0.3 mL) gelöst, 2,3-Butadion (3.7  $\mu$ L, 3.66 mg, 0.043 mmol, 1.2 Äq.), Trimethyl-*o*-format (23.7  $\mu$ L, 23.0 mg, 0.22 mmol, 6.2 Äq.) und CSA (0.3 mg, 0.0014 mmol, 0.04 Äq.) hinzugefügt und die Reaktionsmischung 22 h bei 35 °C gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Et<sub>3</sub>N beendet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Reinigung über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 40:1) ergibt die Titelverbindung als farbloses Öl (13 mg, 0.035 mmol, >99 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.7-7.35 (m, 10H, Ar-H), 6.49 (ddd, 1H, *J* = 17.2, 10.1, 9.9 Hz, H-2′), 5.27 (dd, 1H, *J* = 10.1, 1.5 Hz, H-3a′), 5.03 (dd, 1H, *J* = 17.2, 1.5 Hz, H-3b′), 4.68 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz, H-5), 3.97 (dd, 1H, *J* = 9.9, 2.0 Hz, H-2), 3.29 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.03 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz, H-1′), 2.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup>: 391.1885 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden: 391.1876.  $[\alpha]_D^{20}$  = +250° (*c* = 1.6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

### 6.3.2 Geldanamycin-Derivatesynthese

#### 2-Brom-thioessigsäure-*S*-(2′-acetylamino-ethyl)-ester (293)



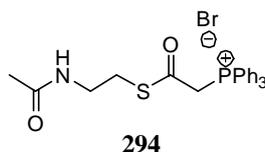
Unter Argonatmosphäre werden Bromessigsäure (**275**) (1.15 g, 8.3 mmol, 1.1 Äq.), *N*-Acetylcysteamin (**276**) (0.8 mL, 7.6 mmol, 1 Äq.) und DMAP (92 mg, 0.75 mmol, 0.1 Äq.) in trock. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Portionsweise wird EDC (1.7 g, 8.33 mmol, 1.1 Äq.) zugefügt und die Reaktionsmischung bei 0 °C 1 h und anschließend bei Raumtemperatur 20 h gerührt. Die Reaktionslösung wird mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, Wasser

und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird als gelbes Öl erhalten und direkt weiter eingesetzt (1.28 g, 5.4 mmol, 71 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 6.47 (bs, 1H, NH), 4.15 (s, 2H, H-2), 3.43-3.33 (m, 2H, H-2'), 3.08-3.01 (m, 2H, H-1'), 1.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>187</sup>

### (2-Acetylamino-ethyl)-sulfanyl-carbonylmethyl-triphenylphosphoniumbromid (294)

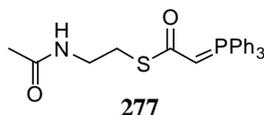


Unter Argonatmosphäre wird Verbindung **293** (1.28 g, 5.36 mmol, 1 Äq.) in Toluol (25 mL) gelöst und Triphenylphosphan (1.5 g, 5.36 mmol, 1 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf 80 °C erwärmt und bei dieser Temperatur 16 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur fällt ein gelblicher Feststoff aus, der abgesaugt und mehrmals mit Toluol gewaschen wird. Nach Umkristallisation aus Toluol wird die Titelverbindung als hellgelber Feststoff erhalten (1.52 g, 3.00 mmol, 56 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 8.49 (bs, 1H, NH), 7.87-7.62 (m, 15 H, Ar-H), 5.88 (d, 2H,  $J$  = 12.3 Hz, H-2), 3.45-3.34 (m, 2H, H-1'), 3.11-3.01 (m, 2H, H-2'), 1.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>155</sup>

### Triphenylphosphanyliden-thioessigsäure-S-(2'-acetylamino-ethyl)-ester (277)



Verbindung **294** (1.52 g, 3.03 mmol) wird in Wasser (35 mL) gelöst und mit 2 M NaOH behandelt bis ein pH-Wert von 10 eingestellt ist, wobei ein Feststoff ausfällt. Die Reaktionsmischung wird 15 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 3x mit

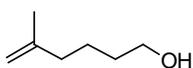
<sup>187</sup> G. Roblot, R. Wylde, A. Martin, J. Parello, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6381 – 6398.

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, um die Titelverbindung als gelben Feststoff zu erhalten (0.94 g, 2.21 mmol, 73 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.69-7.45 (m, 15 H, Ar-H), 3.81 (d, 2H, H-2), 3.40-3.33 (m, 2H, H-2'), 3.01-2.95 (m, 2H, H-1'), 1.69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>155</sup>

### 5-Methylhex-5-en-1-ol (295)



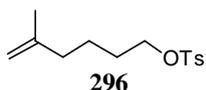
295

Unter Argonatmosphäre wird Zirconocendichlorid (0.95 g, 3.25 mmol, 0.25 Äq.) in trock. DCE (20 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wird Trimethylaluminium (19 mL, 2 M in Hexan, 39 mmol, 3 Äq.) langsam zugetropft und 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird vorsichtig Hexin-1-ol (**278**) (1.3 g, 1.5 mL, 13 mmol, 1 Äq.) zugetropft und 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Die tief-orange Lösung wird vorsichtig mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt, mit ges. NaCl-Lösung verdünnt und 3x mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt und ergeben die Titelverbindung als farblose Flüssigkeit (1.48 g, 13 mmol, quant.).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 4.69-4.67 (m, 2H, H-7a und H-7b), 3.67-3.61 (m, 2H, H-1), 2.06-2.00 (m, 2H, H-4), 1.70 (s, 3H, H-6), 1.62-1.47 (m, 4H, H-2 und H-3).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>188</sup>

### 5-Methylhex-5-enyltoluolsulfonat (296)



296

Unter Argonatmosphäre wird Verbindung **295** (1.48 g, 13 mmol, 1 Äq.) in trock. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) gelöst und Toluolsulfonsäurechlorid (3.51 g, 20.5 mmol, 1.6 Äq.) sowie Triethylamin (10.4 mL, 74.8 mmol, 6 Äq.) zugefügt. Die Reaktionsmischung wird bei

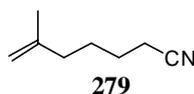
<sup>188</sup> M. F. Buffet, D. J. Dixon, G. L. Edwards, S. V. Ley, E. W. Tate, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: Org. Bioorg. Chem. (1972-1999)* **2000**, 12, 1815 – 1828.

Raumtemperatur 4 h gerührt und anschließend mit 4 M HCl gewaschen bis ein pH-Wert von 1 eingestellt ist. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt, um die Titelverbindung als gelblichen Feststoff zu erhalten (2.8 g, 10.4 mmol, 80 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.80 (d, 2H, Ar-H), 7.35 (d, 2H, Ar-H), 4.69 (s, 1H, H-7a), 4.61 (s, 1H, H-7b), 4.04 (t, 2H,  $J$  = 6.3 Hz, H-1), 2.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.96 (t, 2H,  $J$  = 7.7 Hz, H-4), 1.71-1.58 (m, 5H, H-6 und H-2), 1.52-1.40 (m, 2H, H-3).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>188</sup>

### 6-Methylhept-6-ennitril (279)

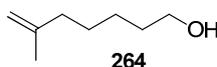


Unter Argonatmosphäre wird Verbindung **296** (1 g, 3.7 mmol, 1 Äq.) in trock. DMSO (20 mL) gelöst und NaCN (350 mg, 7.78 mmol, 2.1 Äq.) hinzugegeben. Die Lösung wird 6 h bei Raumtemperatur gerührt und es wird weiteres NaCN (350 mg, 7.78 mmol, 2.1 Äq.) zugefügt. Nach 17 h Rühren wird die Reaktion durch die Zugabe von Wasser beendet und mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Essigsäureethylester 30:1) wird die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten (339 mg, 2.7 mmol, 73 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 4.70 (s, 1H, H-7a), 4.65 (s, 1H, H-7b), 2.35-2.29 (m, 2H, H-1), 2.05-1.98 (m, 2H, H-4), 1.68 (s, 3H, H-6), 1.60-1.57 (m, 4H, H-2 und H-3).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>188</sup>

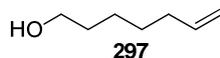
### 6-Methylhept-6-en-1-ol (264)



Unter Argonatmosphäre wird Cyanid **279** (88 mg, 0.72 mmol, 1.0 Äq.) in trock. Toluol (2 mL) gelöst, auf -78 °C gekühlt und tropfenweise mit DIBAL-H (1 M in Toluol, 1.4 mL, 1.08 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei -78 °C 2 h gerührt, mit ges. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in EtOH (4.0 mL) aufgenommen und mit NaBH<sub>4</sub> (40 mg, 1.08 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Es wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt, mit konz. HCl angesäuert und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen im Vakuum wird das Rohprodukt über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 10:1) gereinigt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten (28 mg, 0.22 mmol, 30 %). **<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 4.69 (s, 1H, H-7a), 4.67 (s, 1H, H-7b), 3.65 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, H-1), 2.02 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, H-5), 1.71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.66-1.22 (m, 6H, H-2 und H-3 und H-4).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>188</sup>

### Hept-6-en-1-ol (297)

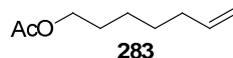


Epoxid **282** (10 mL, 8.5 g, 67 mmol, 1.0 Äq.) wird in THF (35 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit HIO<sub>4</sub> (18.3 g, 80.4 mmol, 1.2 Äq.) gelöst in Wasser (9.5 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei 0 °C 4 h gerührt und anschließend mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in EtOH (40 mL) aufgenommen und bei 0 °C mit NaBH<sub>4</sub> (3.8 g, 100.5 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Es wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt. Die Reaktionsmischung wird mit Essigsäureethylester extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach Reinigung über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 5:1) wird die Titelverbindung als gelbliches Öl erhalten (5.6 g, 48.9 mmol, 73 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 5.91-5.71 (m, 1H, H-6), 5.04-4.91 (m, 2H, H-7a und H-7b), 3.64 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, H-1), 2.11-2.00 (m, 2H, H-5), 1.61-1.38 (m, 6H, H-2 und H-3 und H-4).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>189</sup>

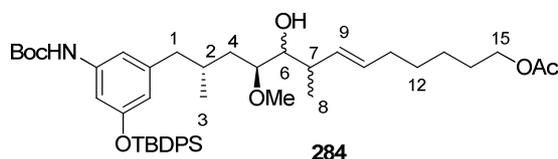
### Hept-6-enylacetat (283)



Unter Argonatmosphäre wird Alkohol **297** (5.6 g, 48.9 mmol, 1.0 Äq.) in trock. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit Pyridin (4.4 mL, 4.3 g, 53.8 mmol, 1.1 Äq.) und Acetylchlorid (3.9 mL, 4.3 g, 53.8 mmol, 1.1 Äq.) versehen. Die Reaktionsmischung wird bei 0 °C 2 h gerührt und die Reaktion durch Wasserzugabe beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen im Vakuum erfolgt die Reinigung über Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 30:1). Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten (7.3 g, 46.5 mmol, 95 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 5.85-5.75 (m, 1H, H-6), 5.00 (dd, 1H, *J* = 17.2, 1.5 Hz, H-7), 4.94 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, H-8), 4.05 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, H-1), 2.08-2.04 (m, 5H, H-5 und Ac-H), 1.66-1.59 (m, 2H, H-2), 1.46-1.32 (m, 4H, H-3 und H-4). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm): δ = 171.4 (q, Ac-C), 138.9 (t, C-6), 114.6 (s, C-7), 64.7 (s, C-1), 33.7 (s, C-5), 28.62 (s, C-2 oder C-4), 28.59 (s, C-2 oder C-4), 25.5 (s, C-3), 21.2 (p, Ac-C). **HRMS (EI)**: *m/z* berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 156.1150 [M]<sup>+</sup>, gefunden: 96.0888 [-AcO].

### Metatheseprodukt (284)



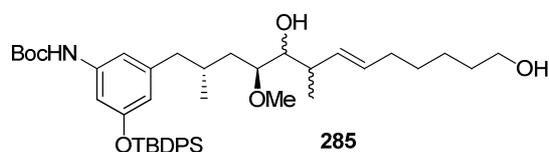
Unter Argonatmosphäre wird Verbindung **274** (7 mg, 0.011 mmol, 1.0 Äq.) in trock. DCE (0.4 mL) gelöst und mit Acetat **283** (3.0 mg, 0.019 mmol, 1.7 Äq.) und GRUBBS-HOVEYDA-II-Katalysator (1.0 mg, 0.0013 mmol, 0.1 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 15 h bei 40 °C gerührt und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Reinigung über

<sup>189</sup> R. E. Taylor, G. M. Galvin, K. A. Hilfiker, Y. Chen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9580 – 9583.

Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 10:1 auf 3:1) ergibt die Titelverbindung als farbloses Öl (5 mg, 0.0066 mmol, 60 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.73-7.69 (m, 8H, TBDPS-H), 7.43-7.33 (m, 12H, TBDPS-H), 6.83-6.73 (m, 2H, Ar-H), 6.68-6.64 (m, 2H, Ar-H), 6.29-6.25 (m, 2H, NH), 6.15 (bs, 2H, Ar-H), 5.53-5.35 (m, 4H, H-9' und H-9'' und H-10 und H-10'), 4.07-4.02 (m, 4H, H-15' und H-15''), 3.51-3.48 (m, 1H, H-6'), 3.30 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>'), 3.27 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>''), 3.23-3.14 (m, 3H, H-6'' und H-5' und H-5''), 2.46-2.41 (m, 1H, H-1a'), 2.36-2.30 (m, 1H, H-1b'), 2.22-2.00 (m, 7H, H-7' und H-7'' und H-2' und H-11' und H-11''), 2.04 (s, 6H, Ac-H), 1.65-1.58 (m, 5H, H-2'' und H-14' und H-14''), 1.58 (s, 18H, Boc-H), 1.42-1.32 (m, 12H, H-4' und H-4'' und H-12' und H-12'' und H-13' und H-13''), 1.08 (s, 18H, <sup>t</sup>Bu-H), 1.02 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H-8'), 0.92 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H-8''), 0.69 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, H-3'), 0.62 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, H-3''). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm):  $\delta$  = 171.4 (q, Ac-C), 155.0 (q, Boc-C'), 155.9 (q, Boc-C''), 152.7 (q, Ar-C), 152.6 (q, Ar-C), 143.1 (q, Ar-C), 142.9 (q, Ar-C), 139.1 (q, Ar-C), 139.0 (q, Ar-C), 135.7 (t, TBDPS-C), 135.65 (t, TBDPS-C), 135.64 (t, TBDPS-C), 133.13 (q, TBDPS-C), 133.09 (q, TBDPS-C), 133.07 (q, TBDPS-C), 133.0 (q, TBDPS-C), 131.7 (t, C-9' oder C-9'' oder C-10' oder C-10''), 131.6 (t, C-9' oder C-9'' oder C-10' oder C-10''), 131.4 (t, C-9' oder C-9'' oder C-10' oder C-10''), 129.97 (q, TBDPS-C), 129.95 (q, TBDPS-C), 129.92 (q, TBDPS-C), 129.89 (q, TBDPS-C), 127.88 (t, TBDPS-C), 127.87 (t, TBDPS-C), 127.86 (t, TBDPS-C), 115.6 (t, Ar-C), 115.5 (t, Ar-C), 112.3 (t, Ar-C), 112.2 (t, Ar-C), 107.6 (t, Ar-C), 80.5 (q, Boc-C), 79.9 (t, C-6'), 79.8 (t, C-6''), 76.2 (t, C-5'), 74.0 (t, C-5''), 64.7 (s, C-15), 57.6 (p, OCH<sub>3</sub>'), 57.2 (p, OCH<sub>3</sub>''), 44.6 (s, C-1'), 44.5 (s, C-1''), 39.6 (t, C-7'), 39.1 (t, C-7''), 37.2 (s, C-4'), 35.4 (s, C-4''), 32.62 (s, C-11'), 32.58 (s, C-11''), 31.3 (t, C-2'), 31.0 (t, C-2''), 29.3 (s, C-12), 29.2 (s, C-14), 28.6 (s, C-13), 28.5 (p, Boc-C), 26.64 (p, <sup>t</sup>Bu-C), 26.62 (p, <sup>t</sup>Bu-C), 21.2 (p, Ac-C), 19.7 (p, C-3'), 19.6 (q, <sup>t</sup>Bu-C), 18.7 (p, C-3''), 18.3 (p, C-8'), 17.0 (p, C-8''). **HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>45</sub>H<sub>66</sub>O<sub>7</sub>N<sub>1</sub>Si<sub>1</sub><sup>+</sup>: 760.4609 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden: 760.4619.

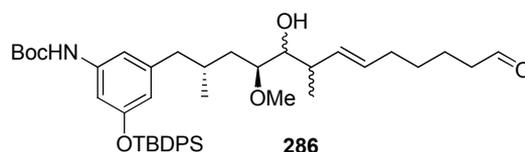
### Alkohol (285)



Verbindung **284** (42 mg, 0.055 mmol, 1.0 Äq.) wird in EtOH (4 mL) gelöst und bei 0 °C mit NaBH<sub>4</sub> (9.8 mg, 0.50 mmol, 9.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur 24 h gerührt, mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Titelverbindung wird als amorpher Feststoff erhalten (30 mg, 0.042 mmol, 76 %). Eine Trennung der Isomere über HPLC ist nicht möglich. Wegen des kleinen Reaktionsansatzes und von nicht abtrennbaren Verunreinigungen wird auf eine genaue Signalangabe verzichtet.

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>43</sub>H<sub>64</sub>O<sub>6</sub>N<sub>1</sub>Si<sub>1</sub><sup>+</sup>: 718.4503 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden: 718.4501.

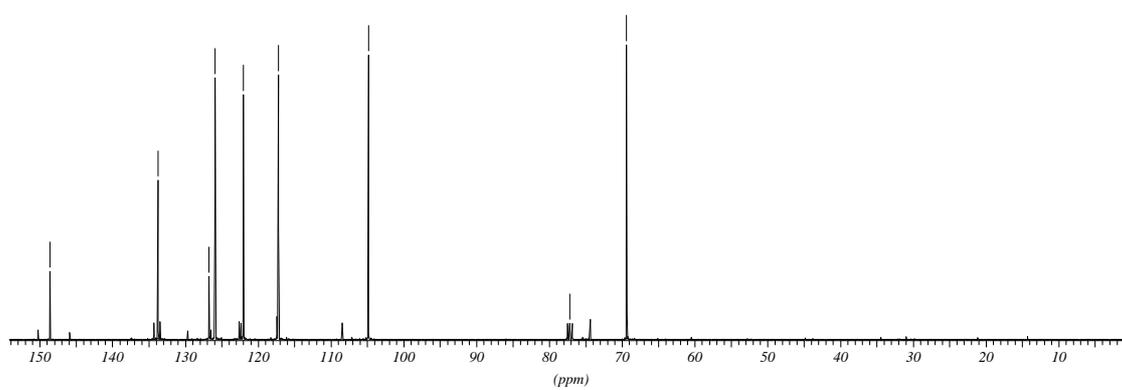
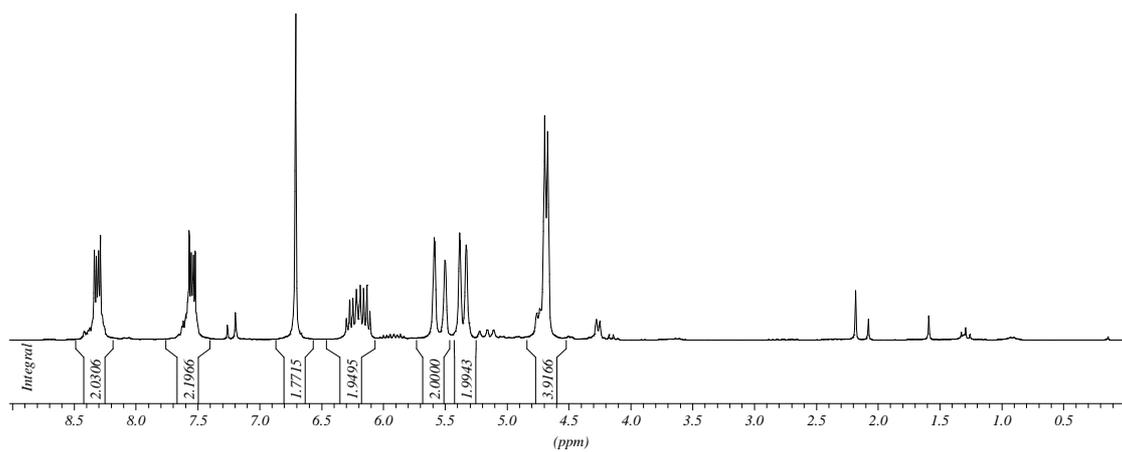
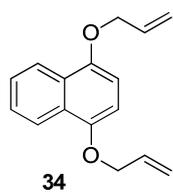
### Aldehyd (286)

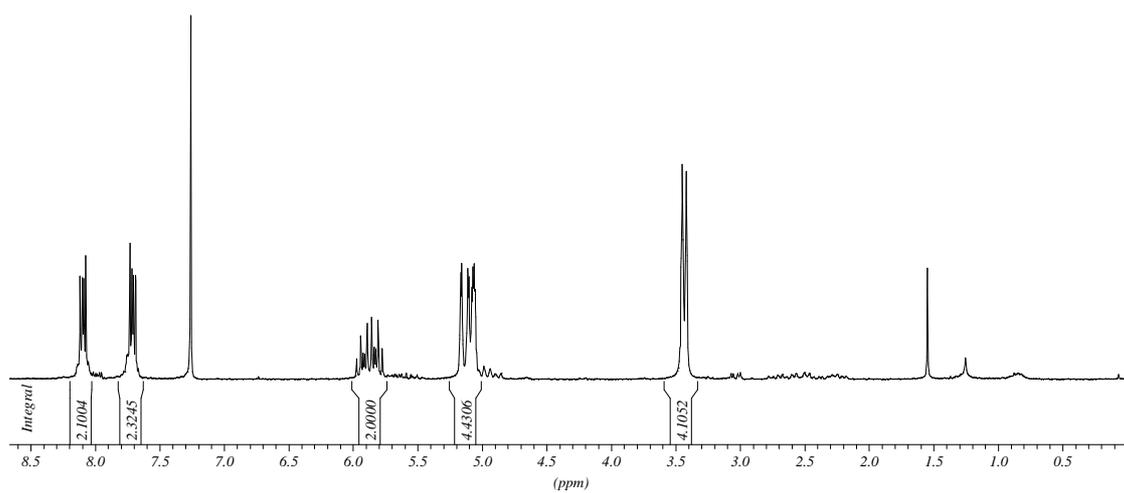
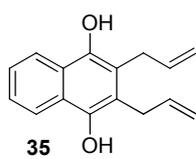


Verbindung **285** (1 mg, 0.0014 mmol, 1.0 Äq.) wird unter Lichtausschluss in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 mL) gelöst. Iodbenzoldiacetat (0.55 mg, 0.0017 mmol, 1.2 Äq.) und TEMPO (0.044 mg, 0.0003 mmol, 0.2 Äq.) werden zugegeben und die Reaktionsmischung 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung zugegeben, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Analytik erfolgt über ESI-Massenspektrometrie und DC. Es wird vollständiger Umsatz festgestellt.

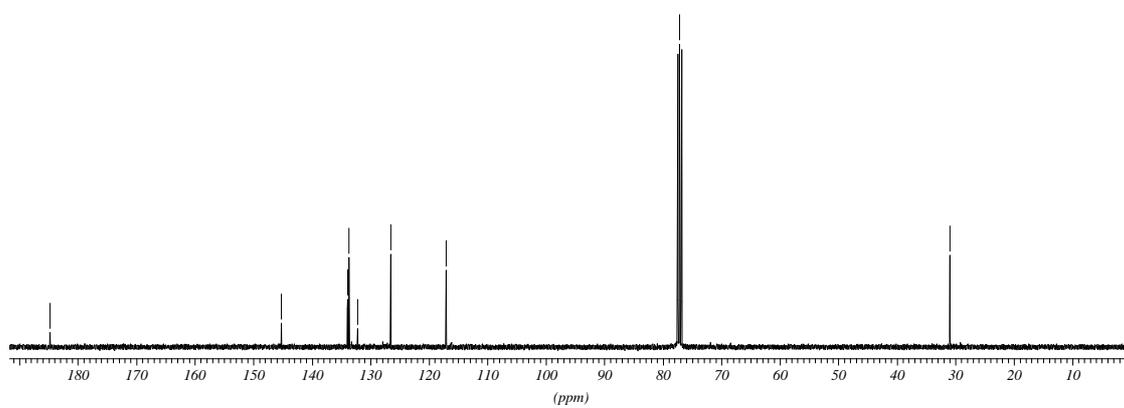
**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>43</sub>H<sub>61</sub>O<sub>6</sub>N<sub>1</sub>Si<sub>1</sub>Na<sup>+</sup>: 738.4166 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden: 738.4187.

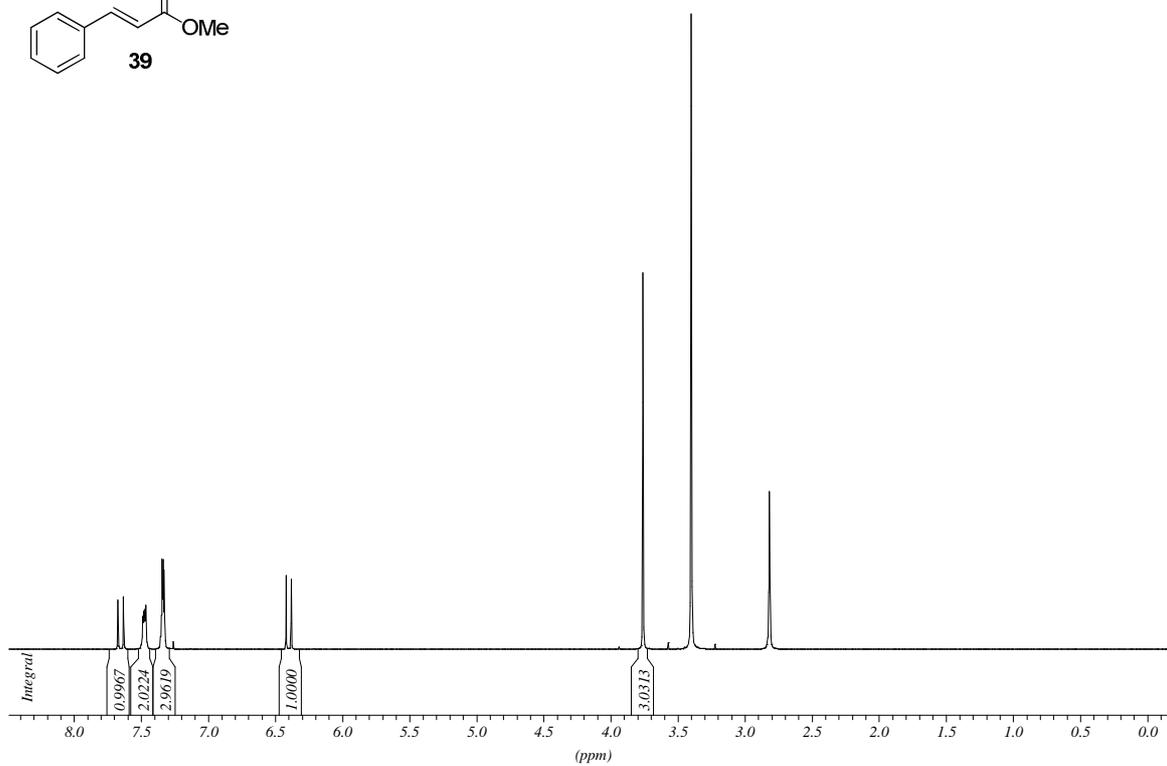
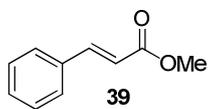
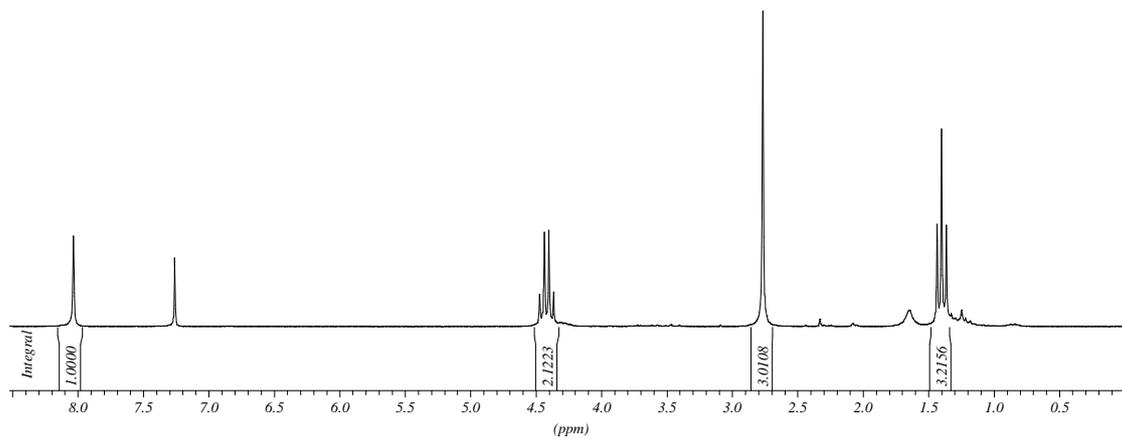
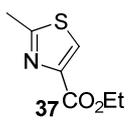
## **7 Anhang**

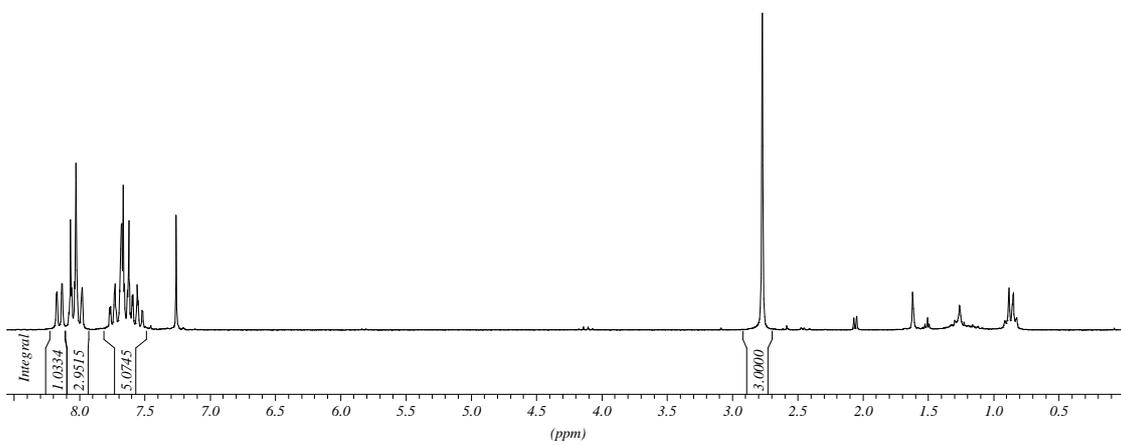
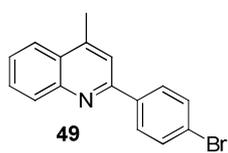
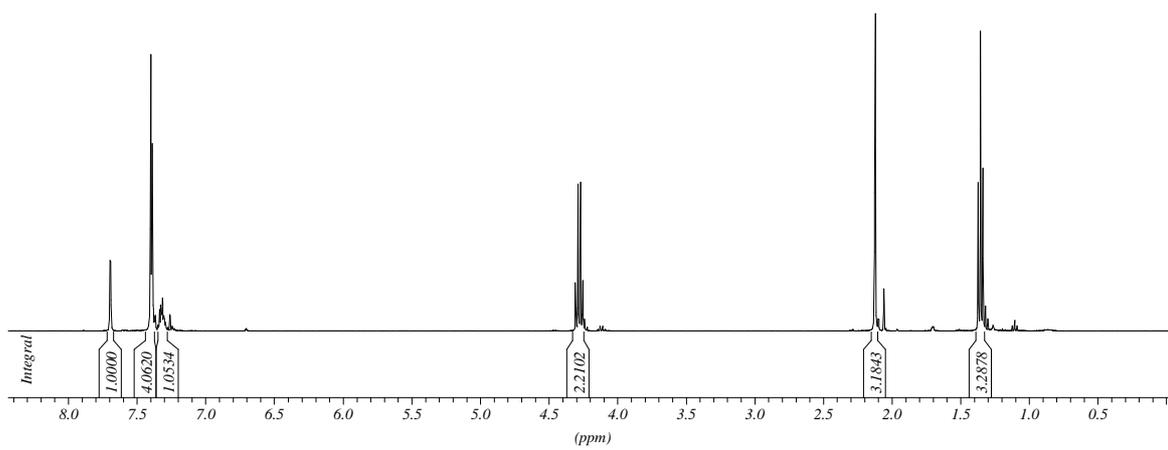
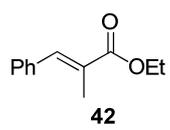


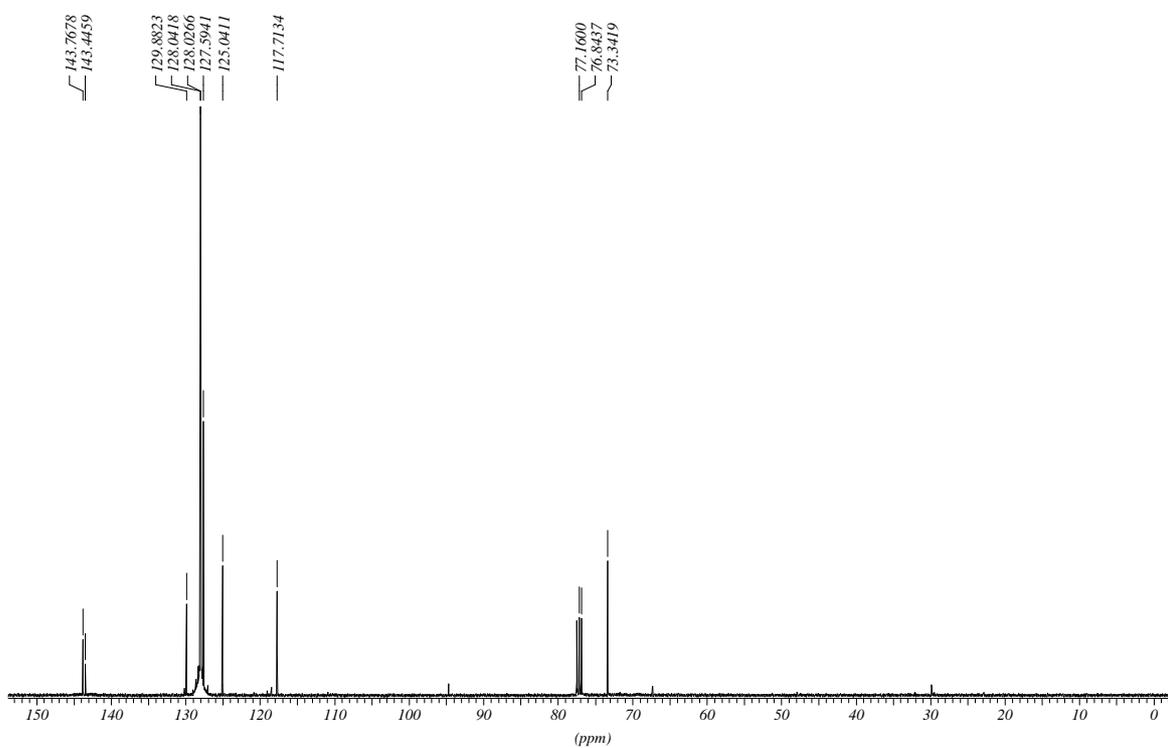
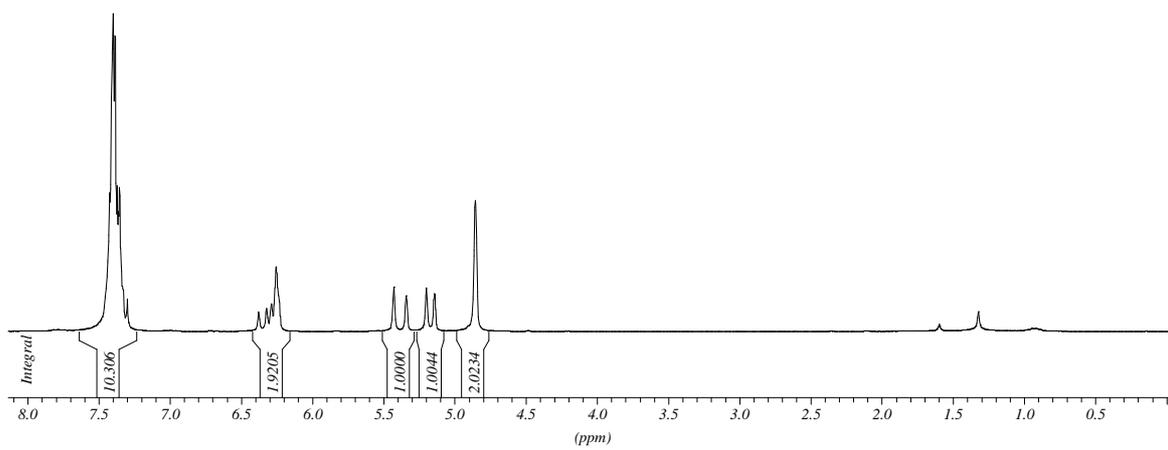
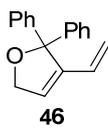


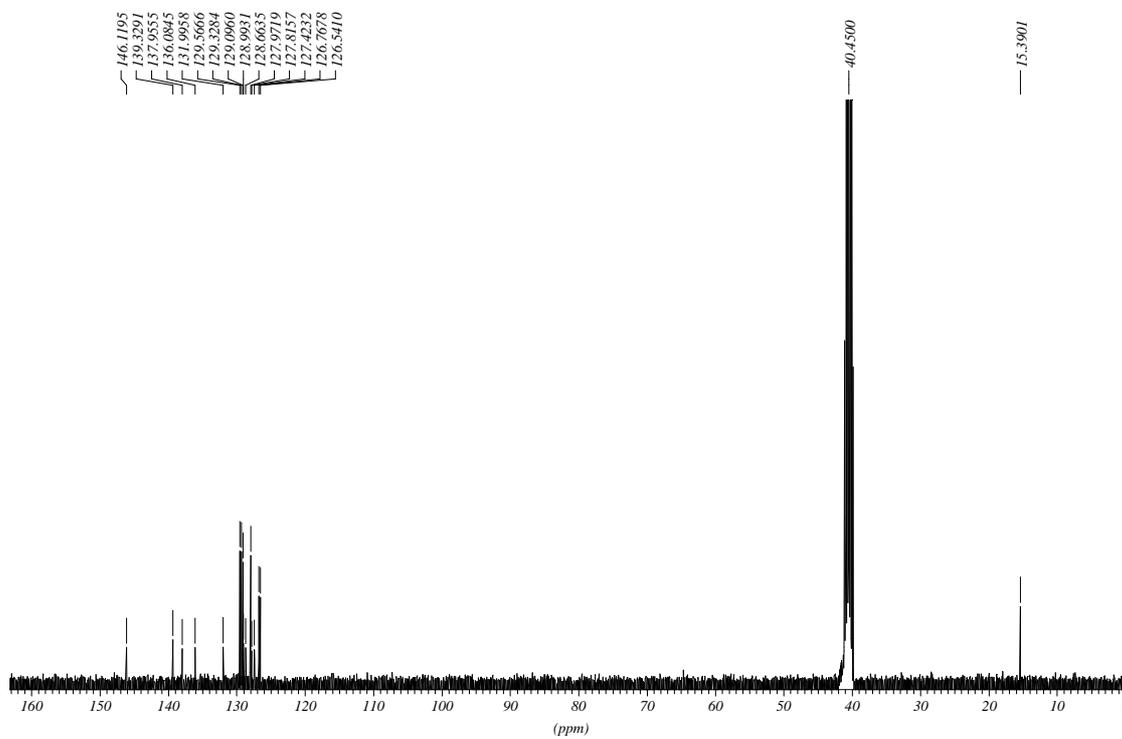
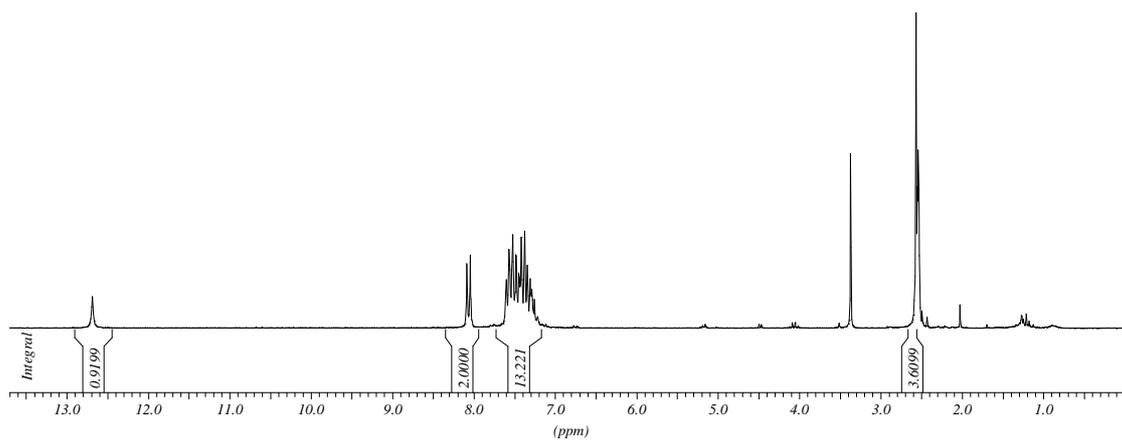
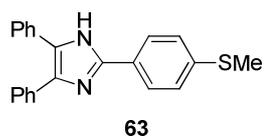
184.7957  
145.2044  
133.9291  
133.6814  
132.2429  
126.5291  
117.0752  
77.1600  
30.9613

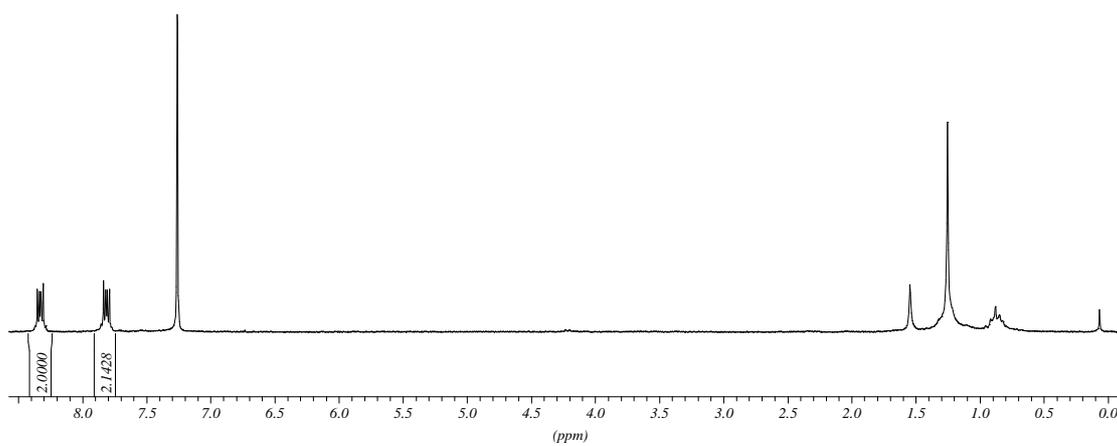
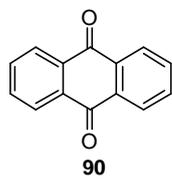
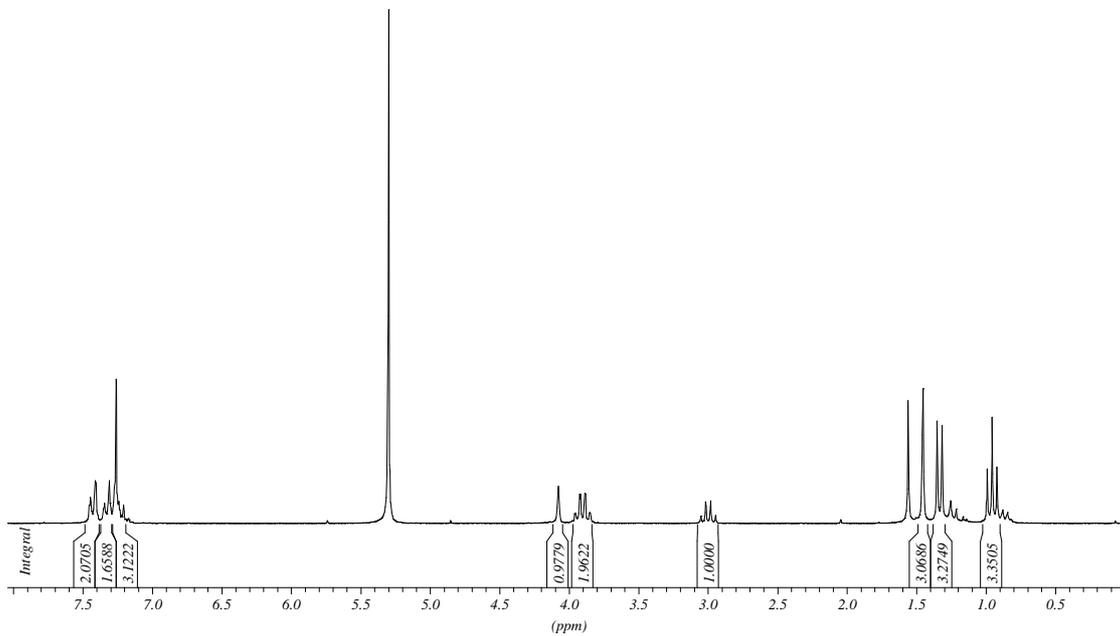
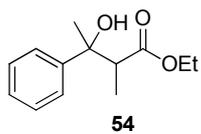


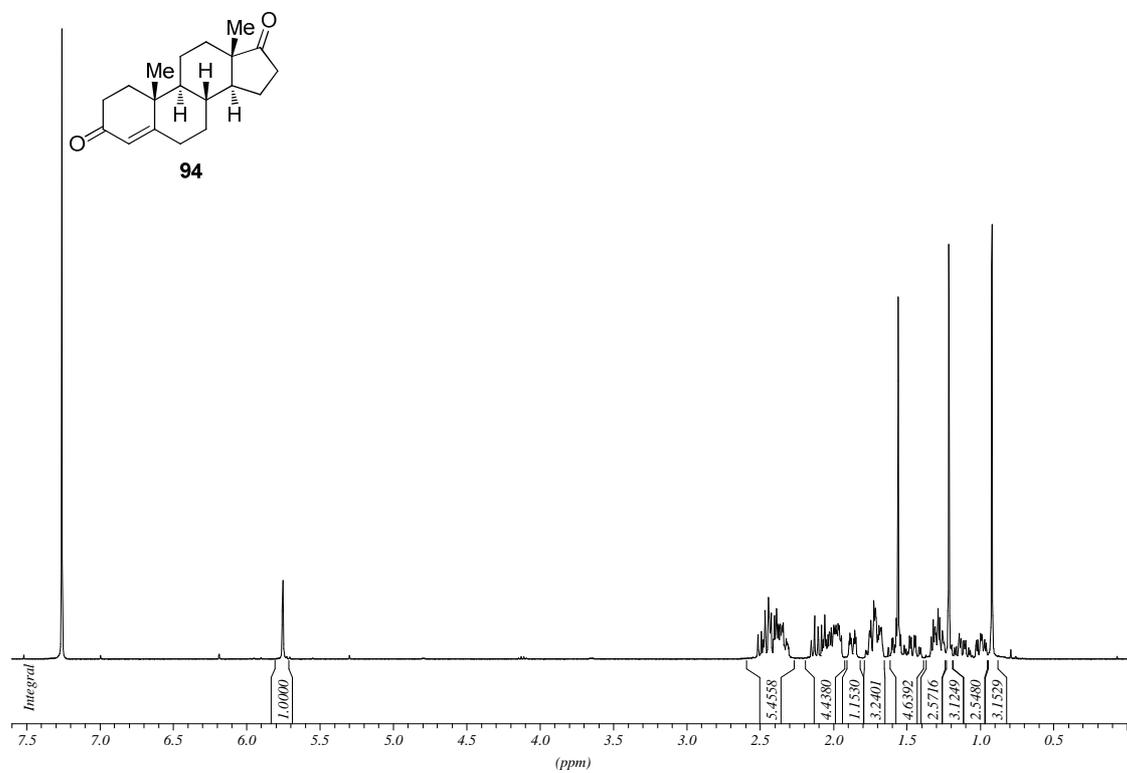
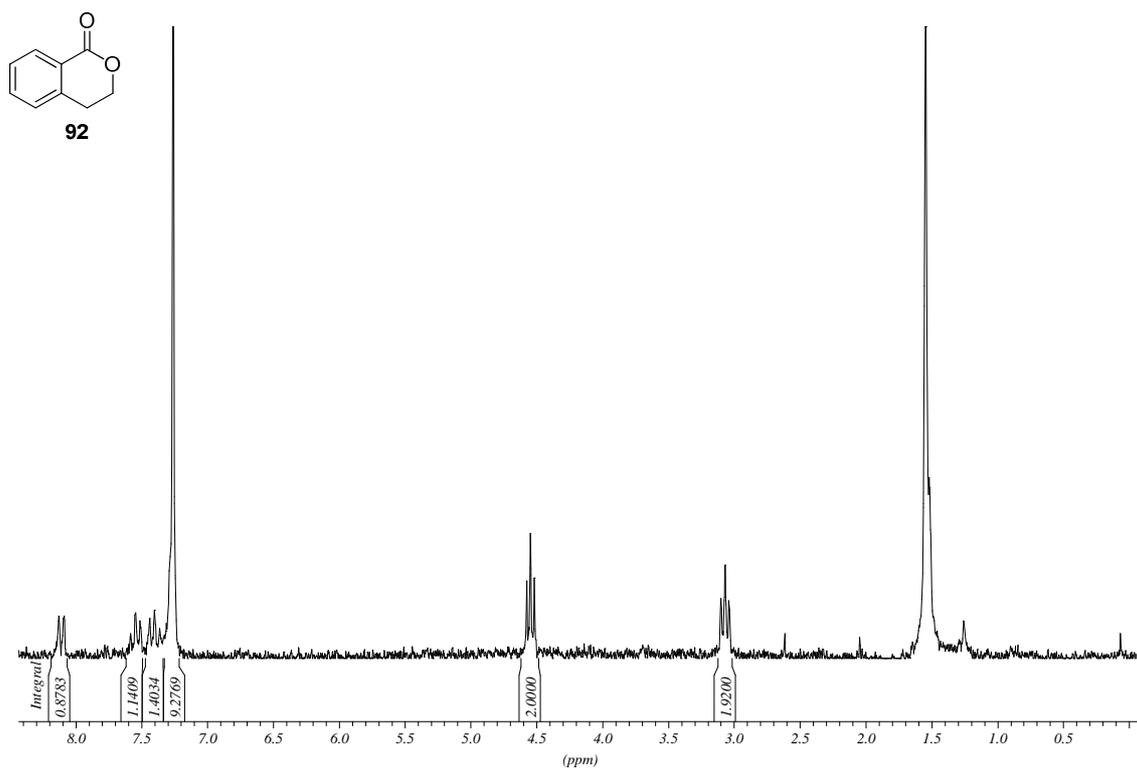


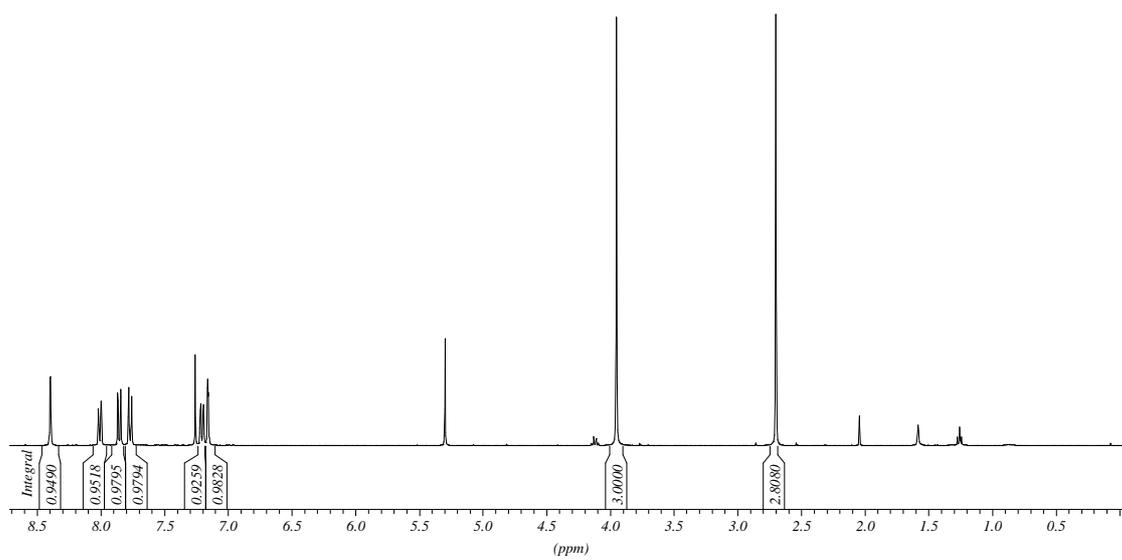
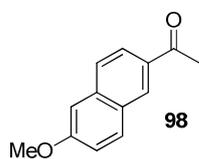
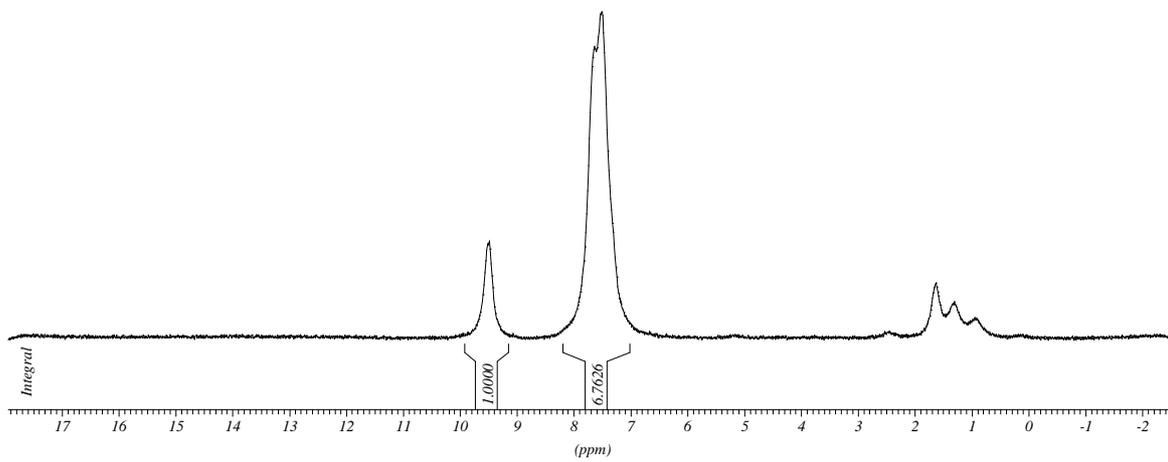
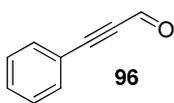


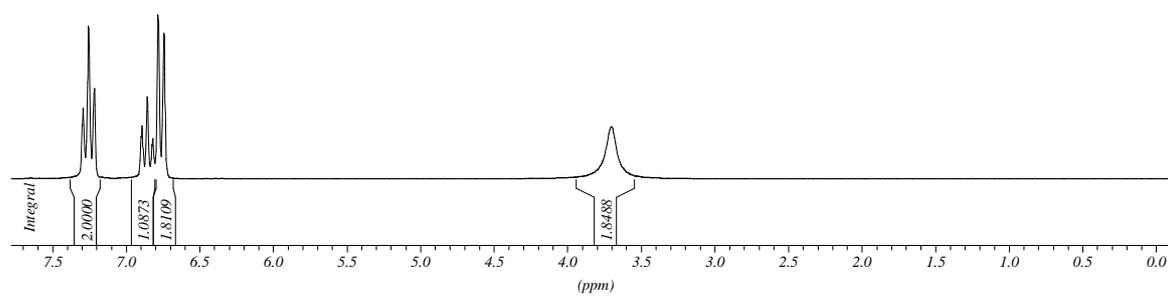
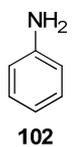
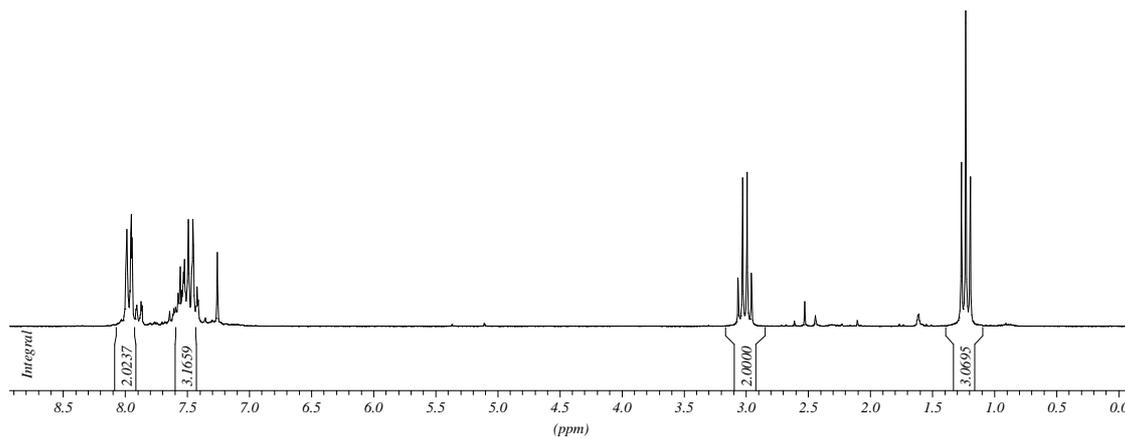
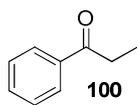


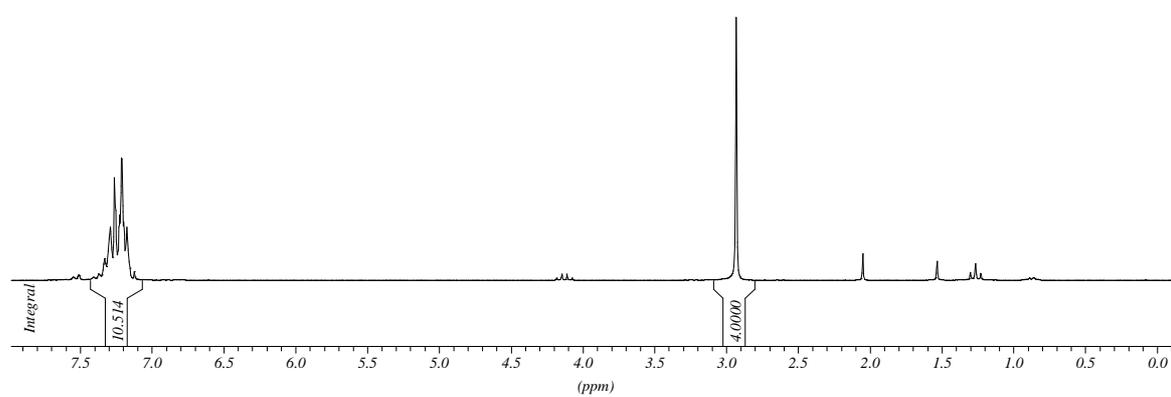
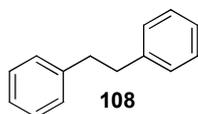
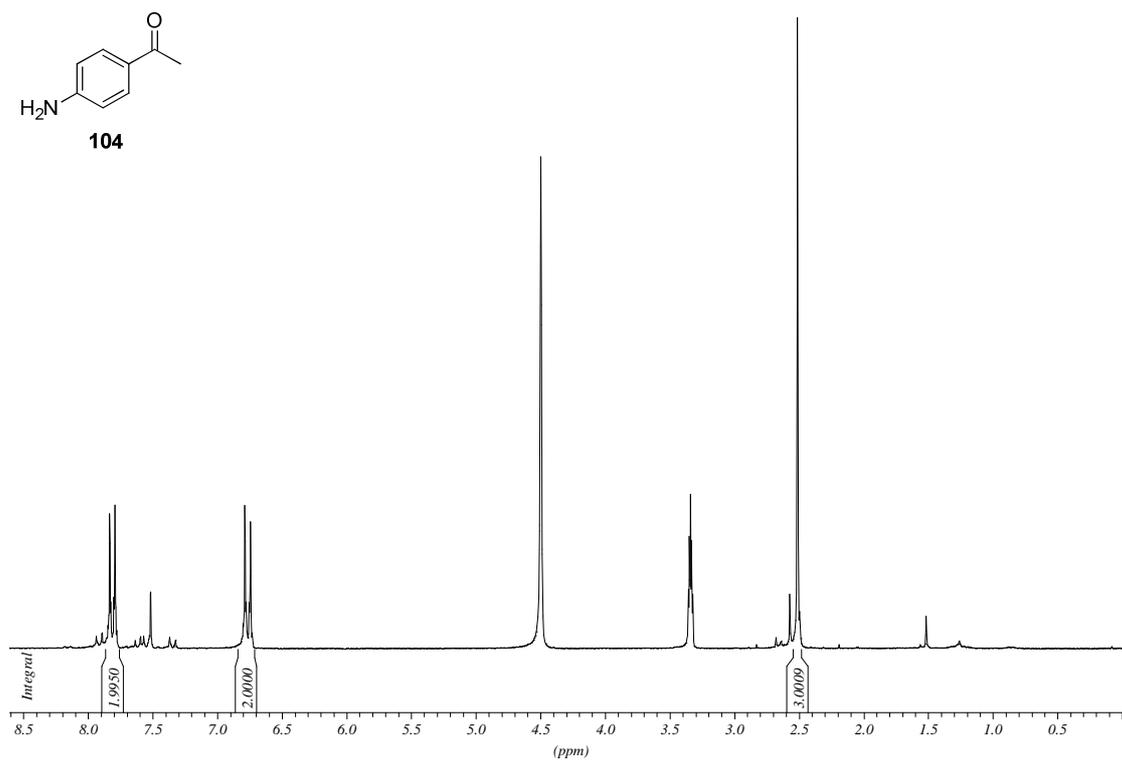
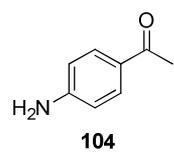


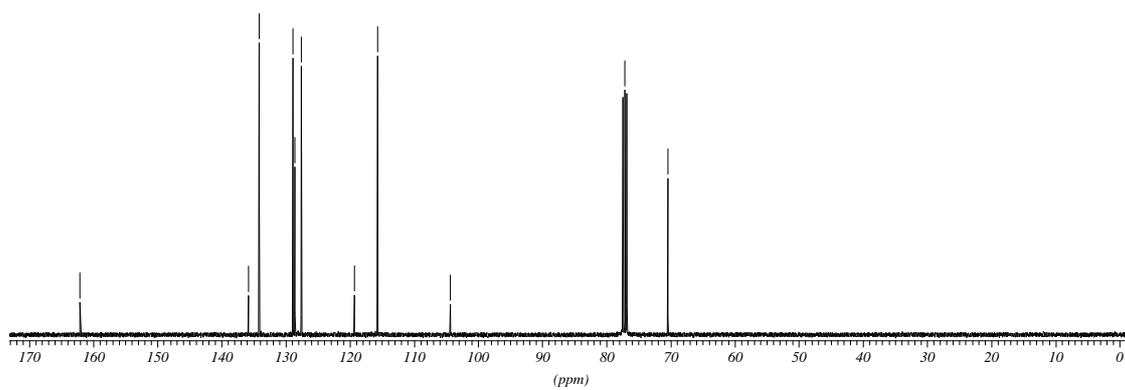
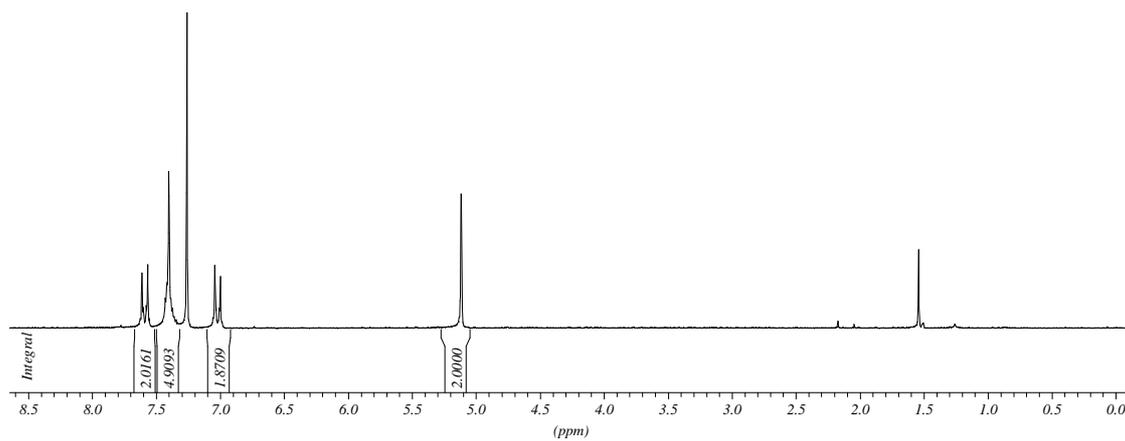
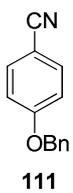


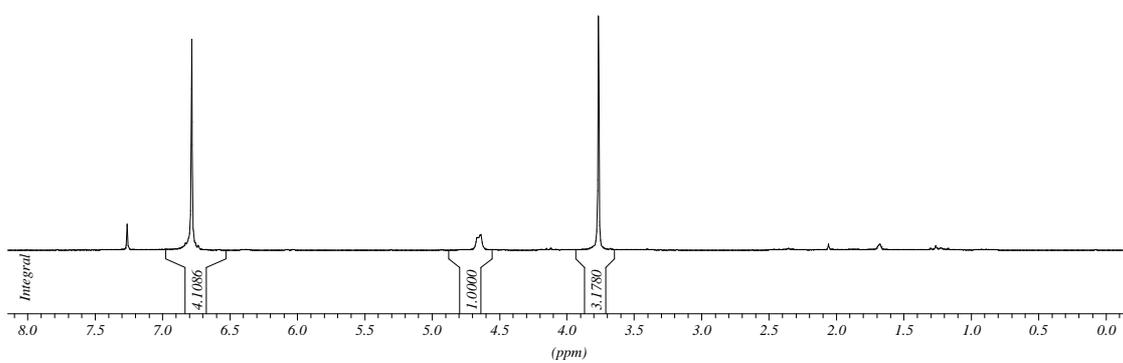
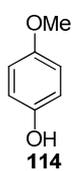
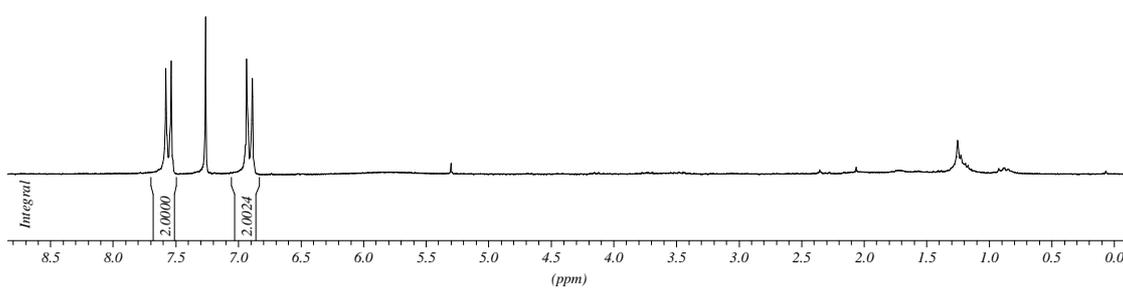
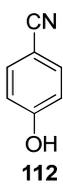


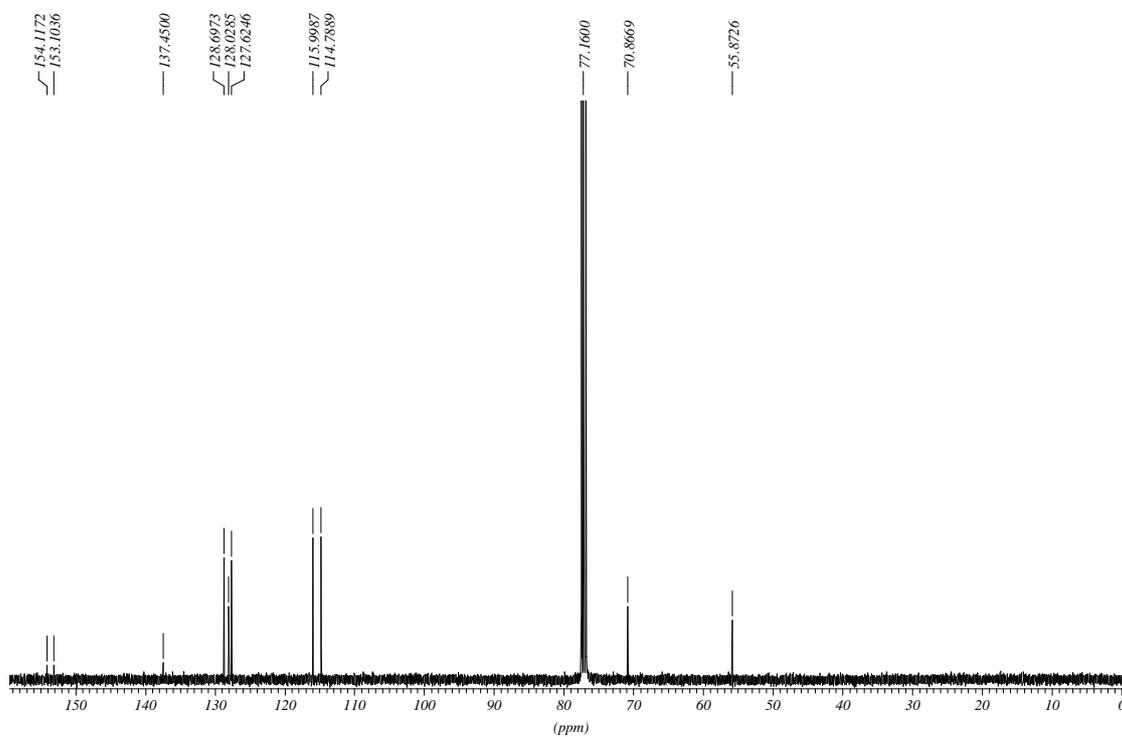
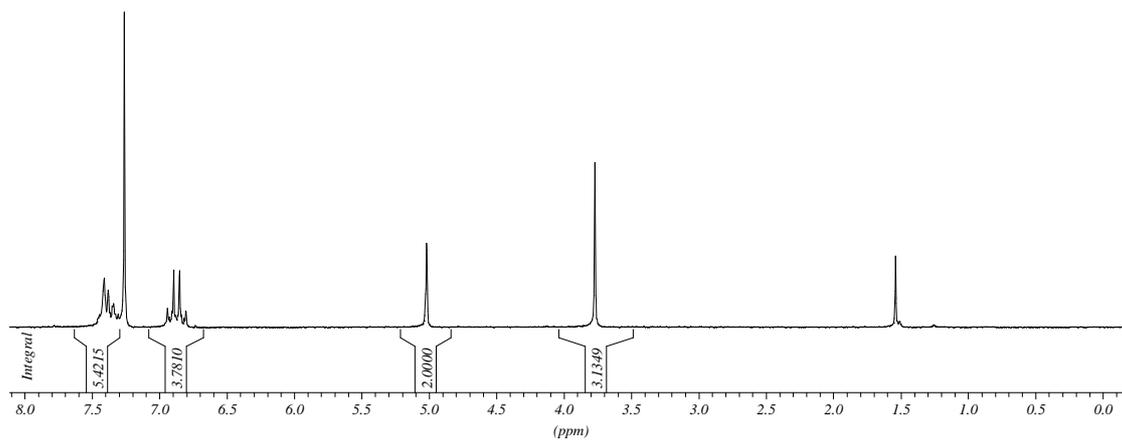
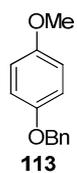


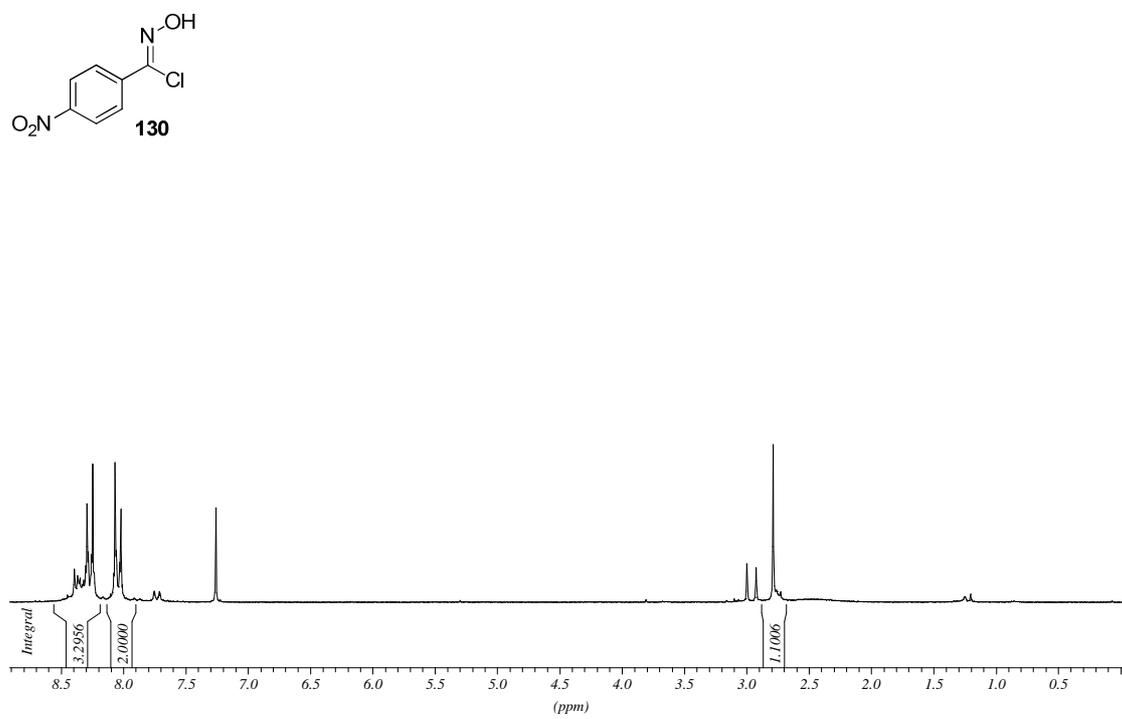
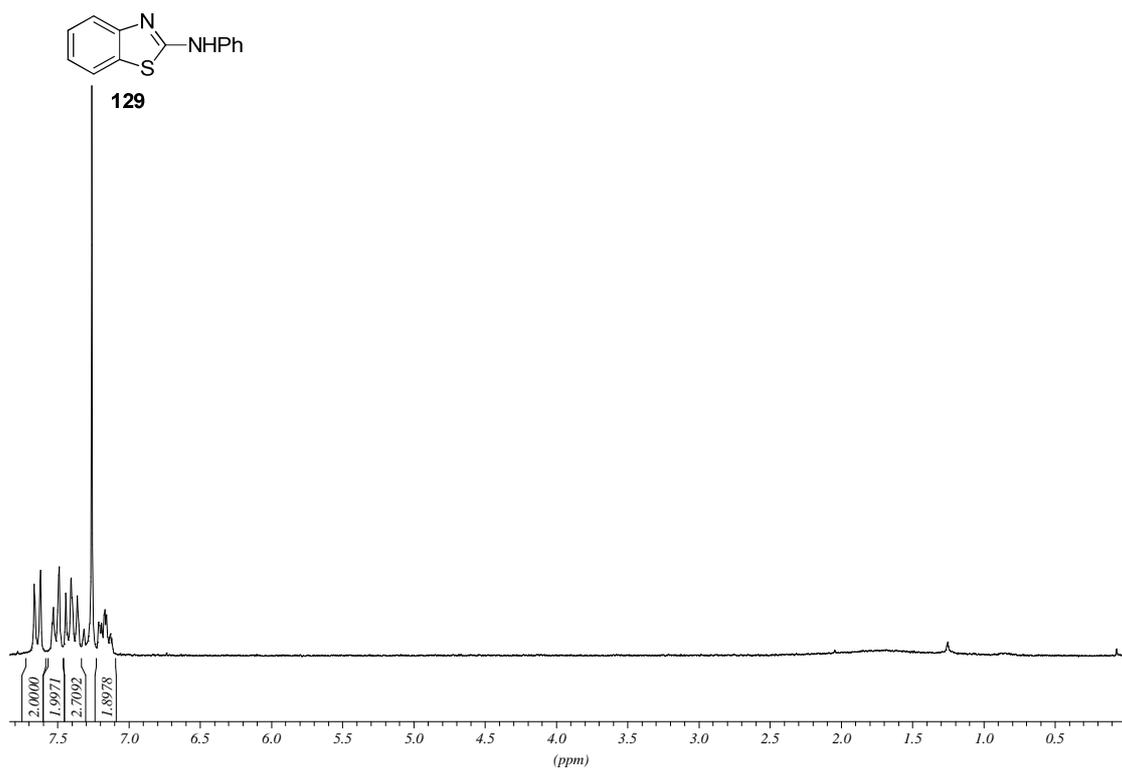


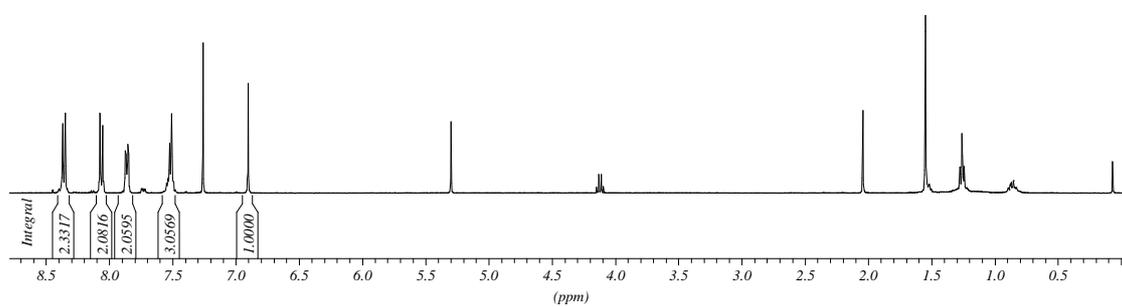
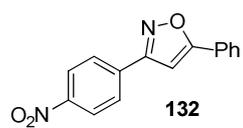


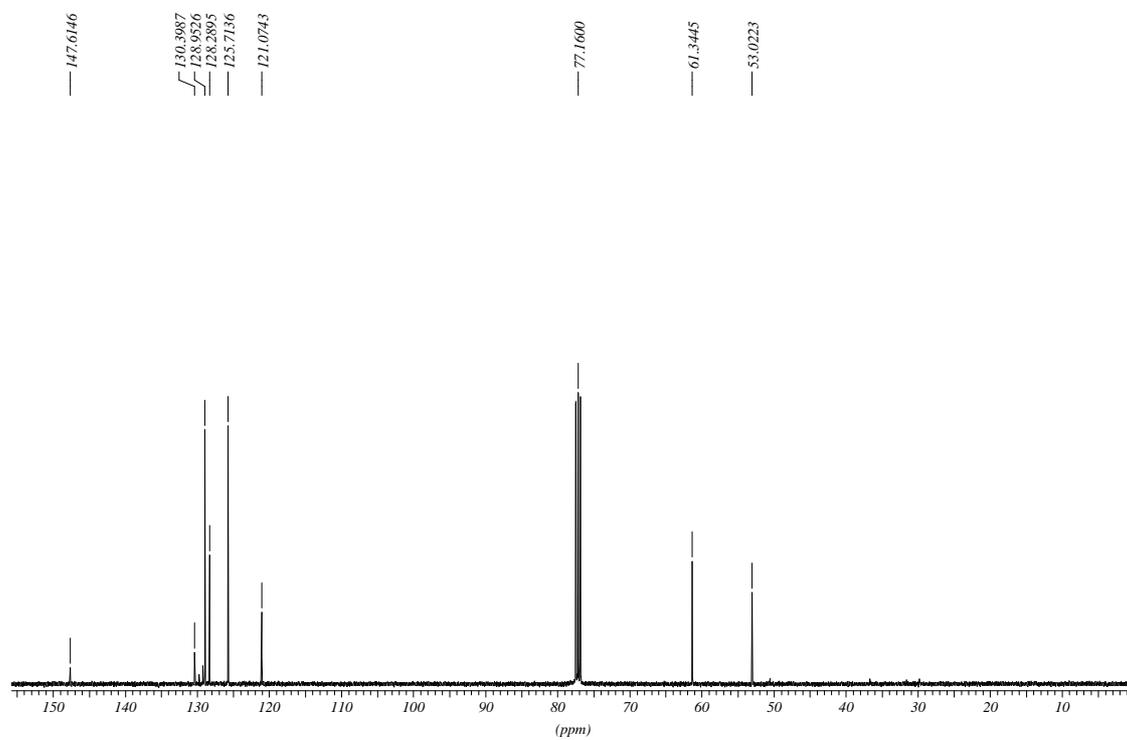
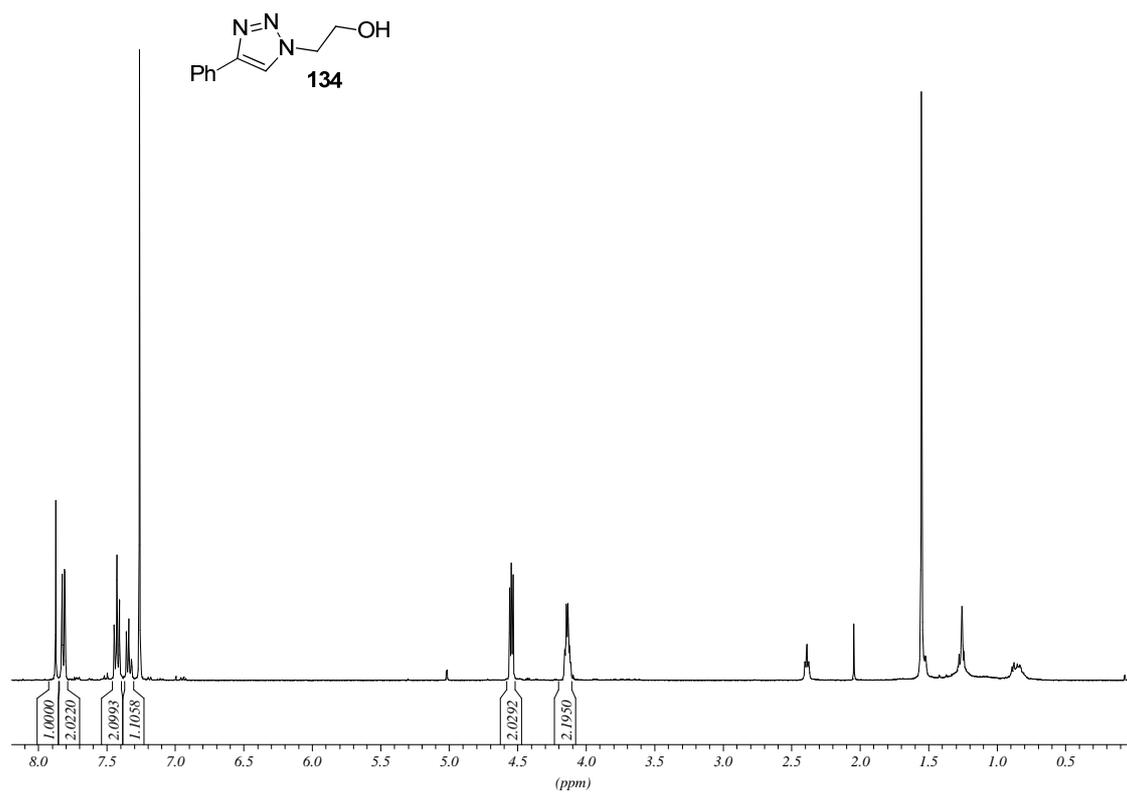


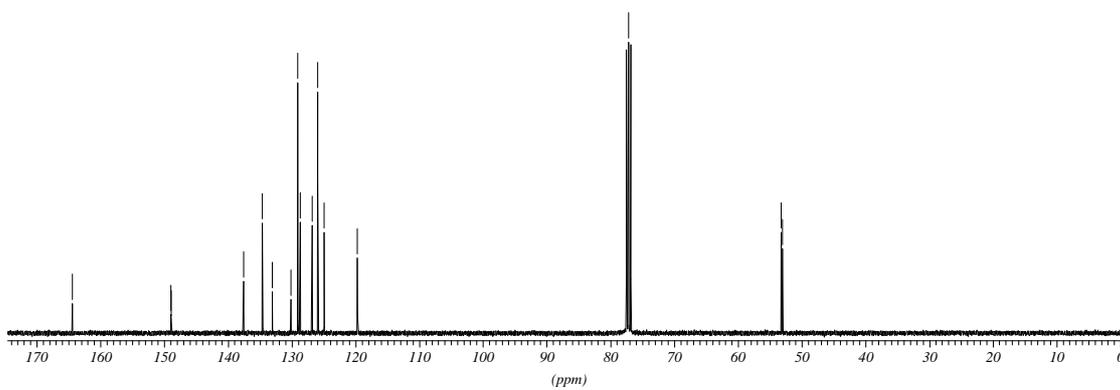
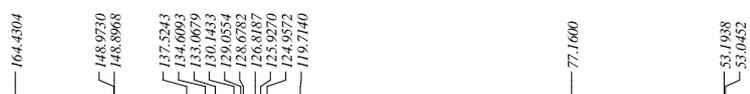
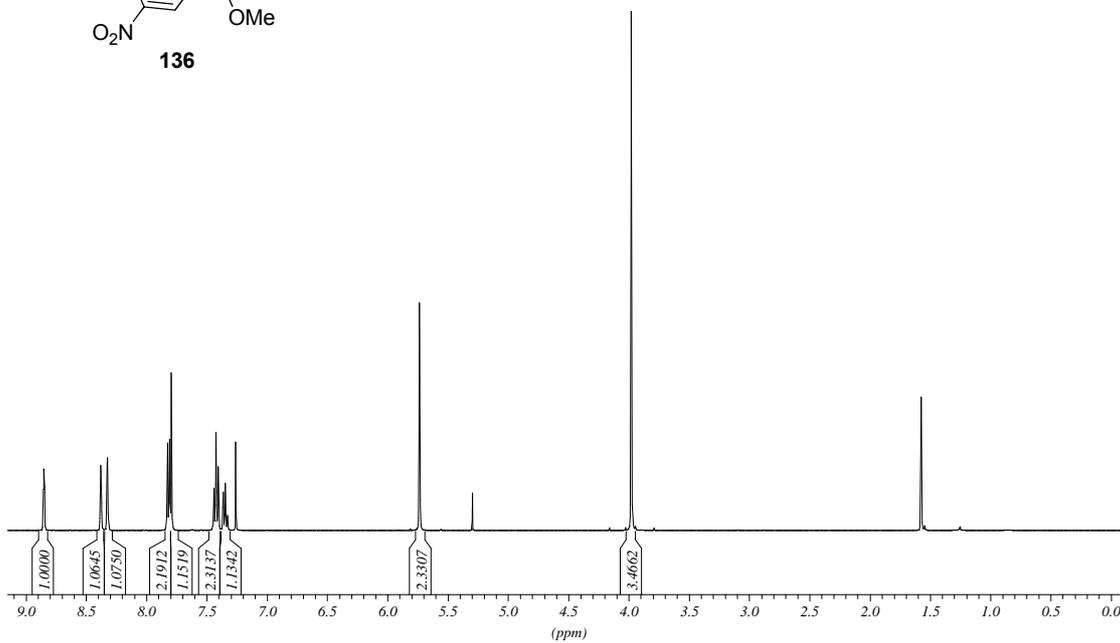
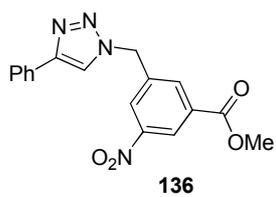


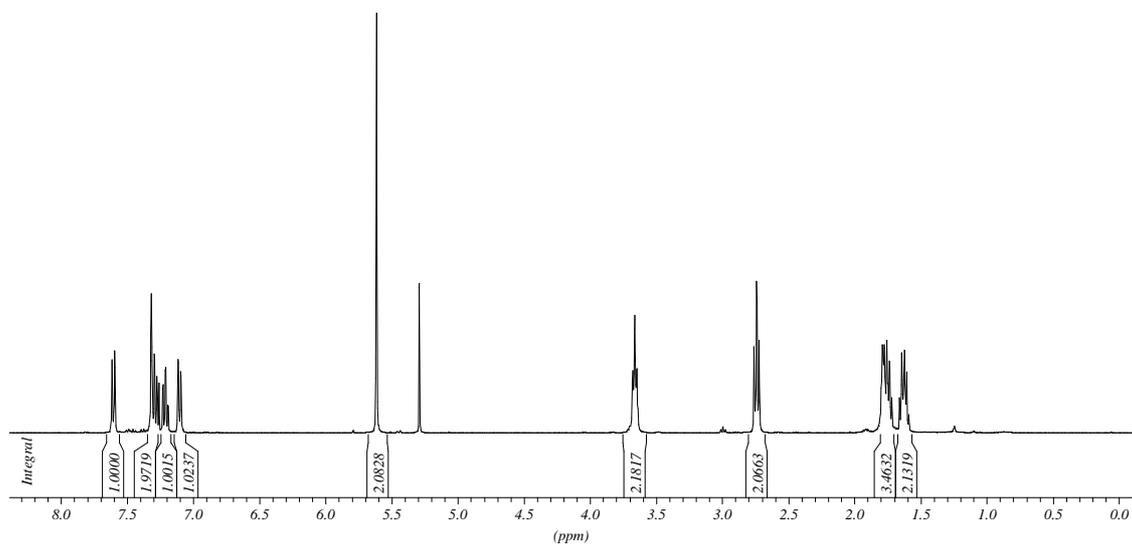
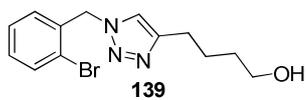












148.6815  
134.5635  
133.2794  
130.3967  
130.3072  
128.3238  
123.4711  
121.1981

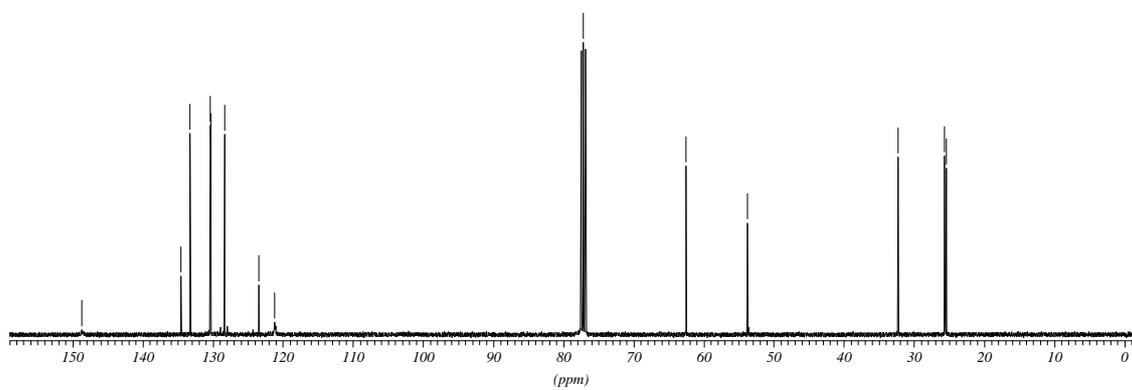
77.1600

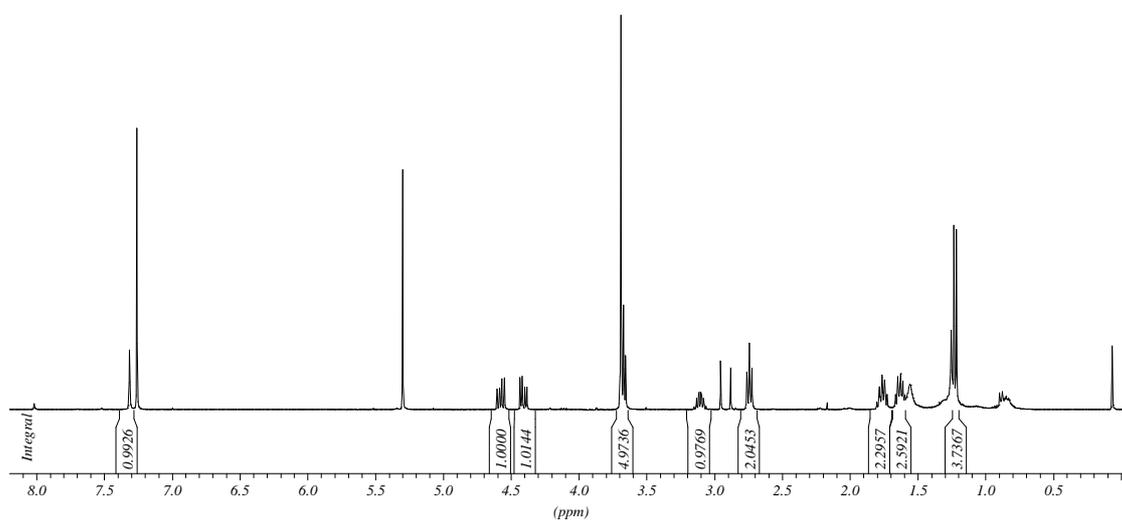
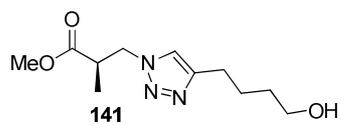
62.5505

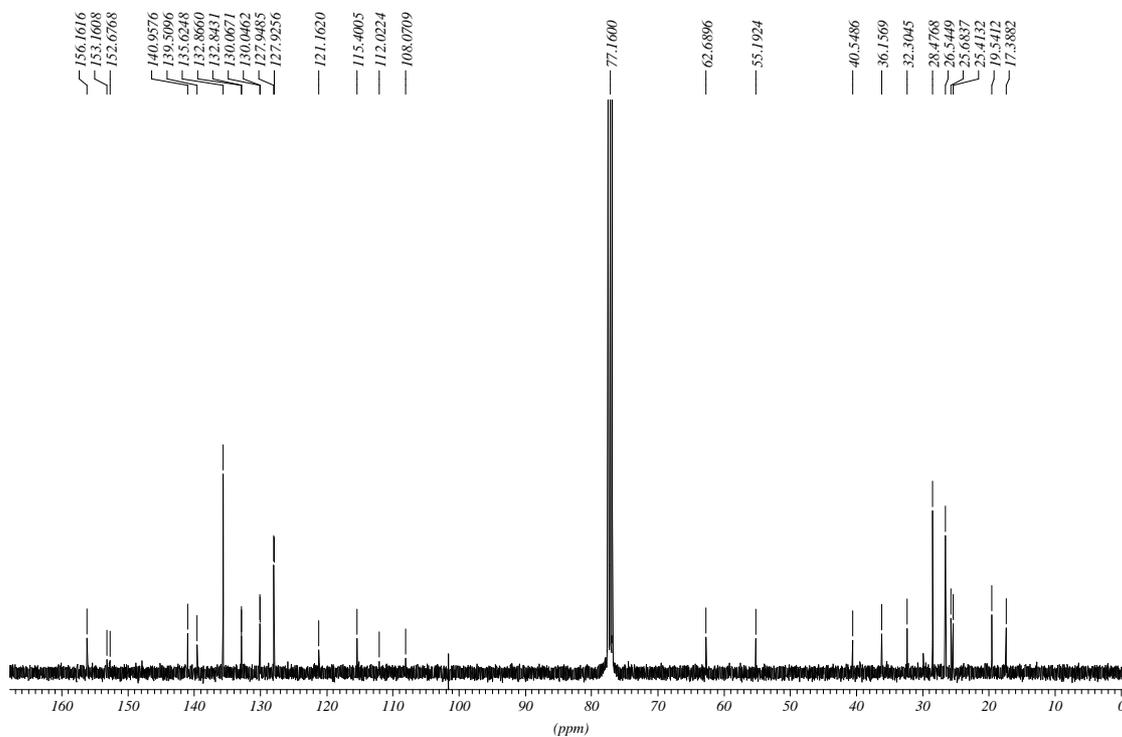
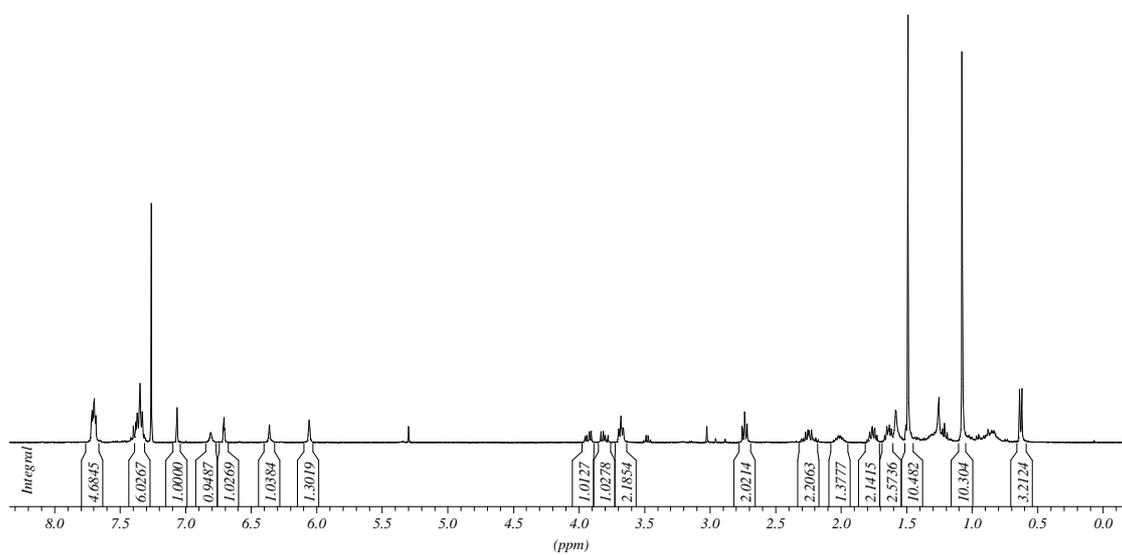
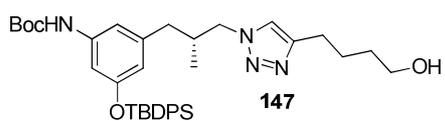
53.7882

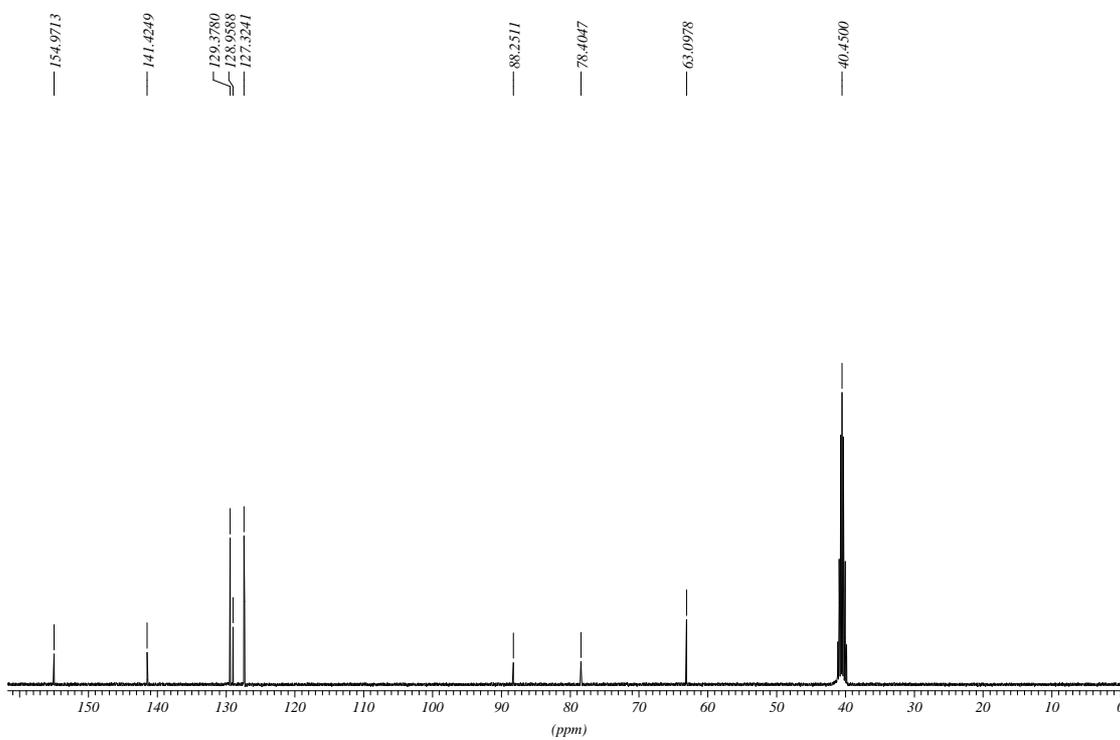
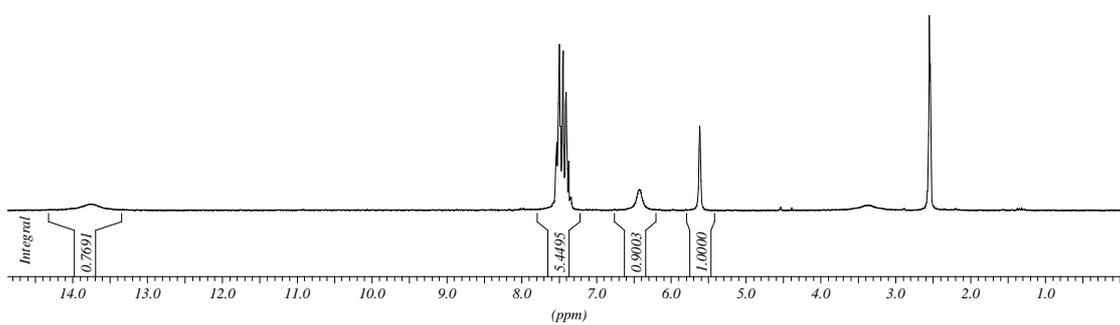
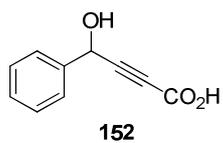
32.2912

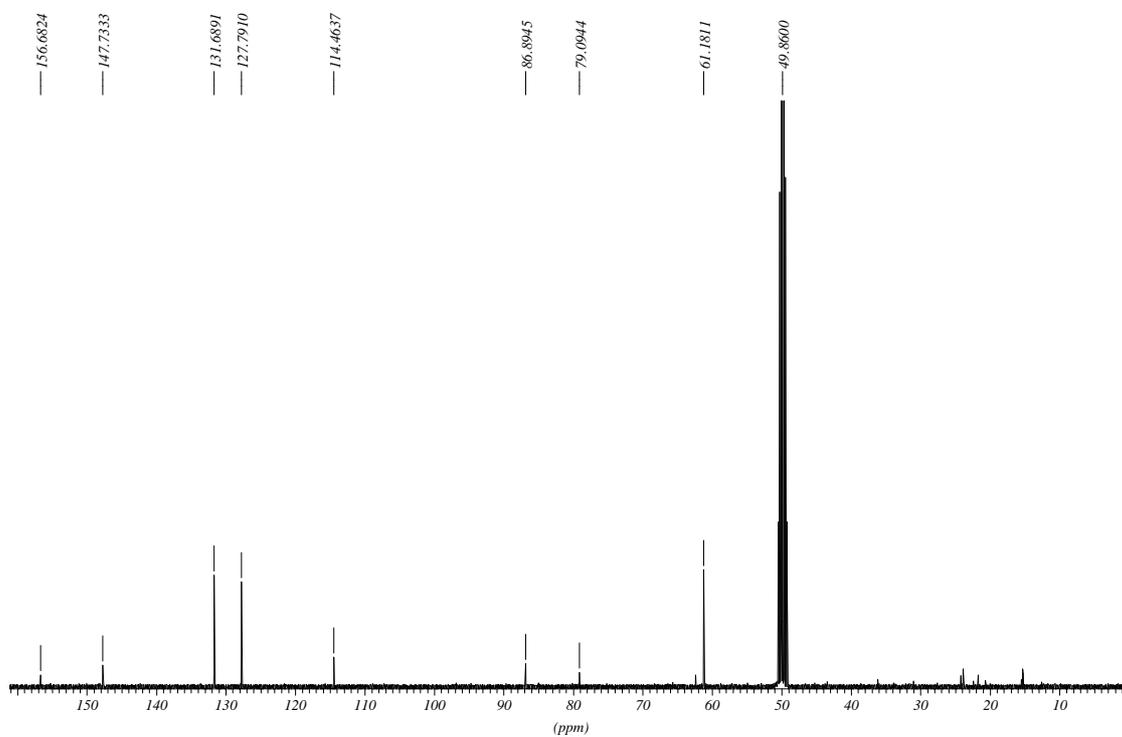
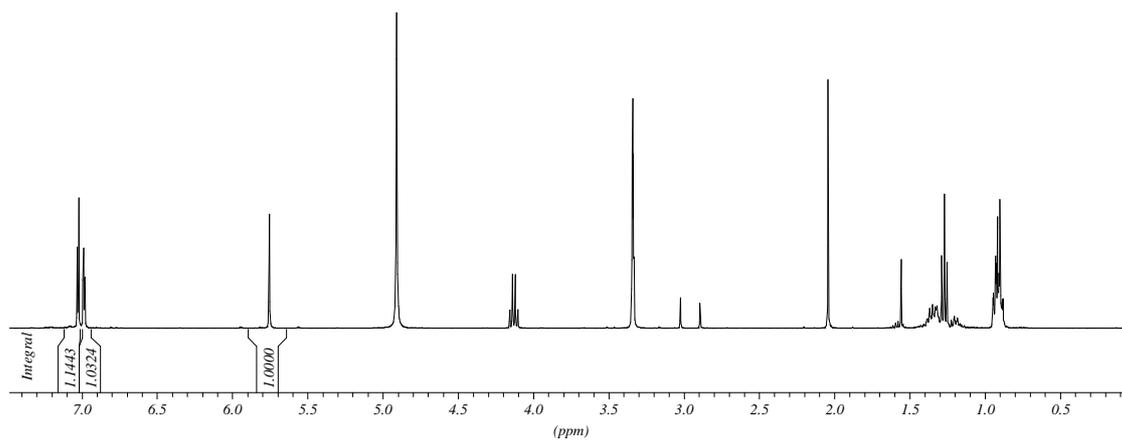
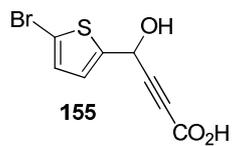
25.6513  
25.4608

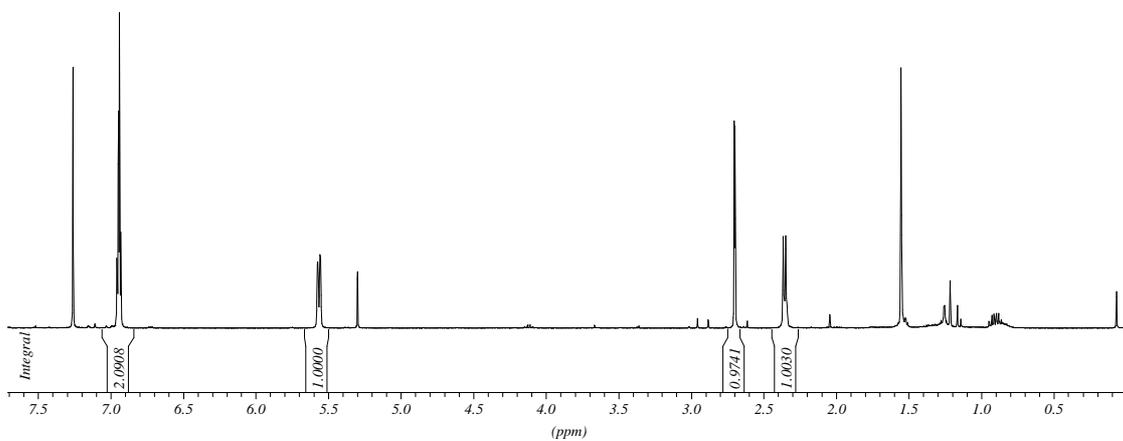
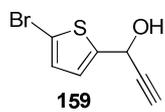
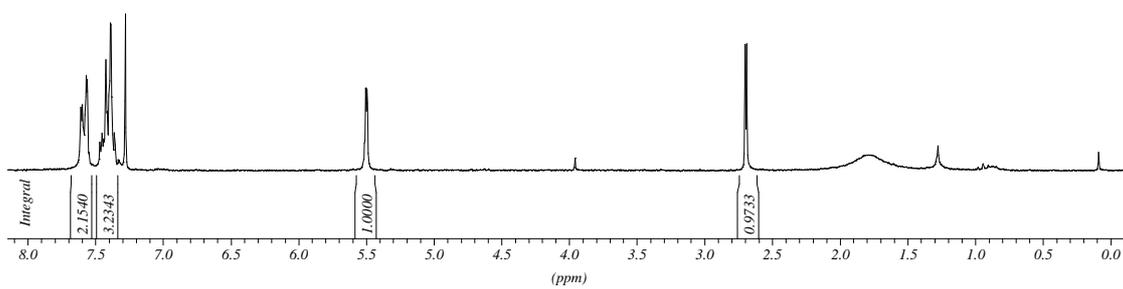
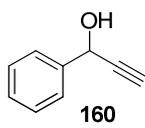


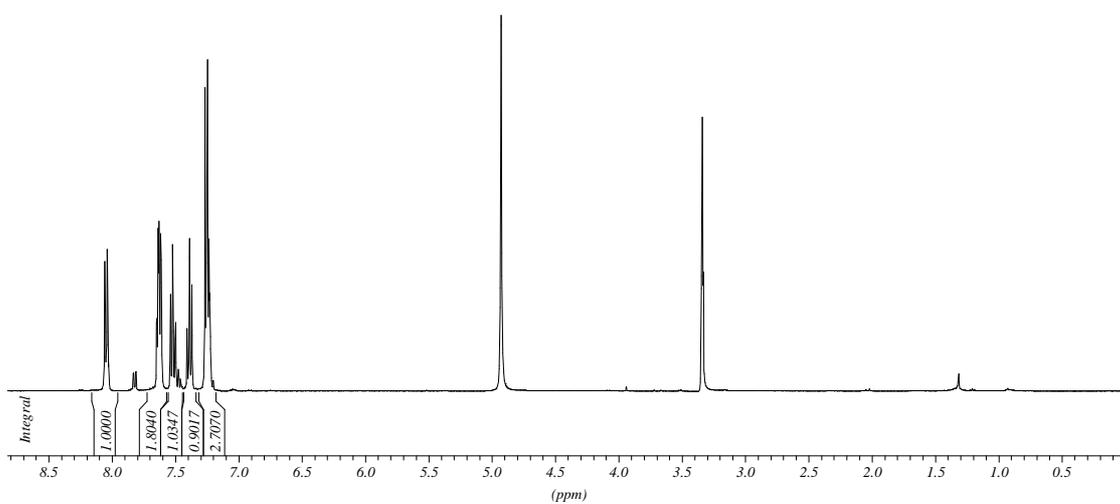
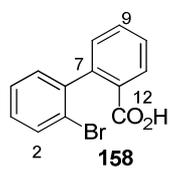
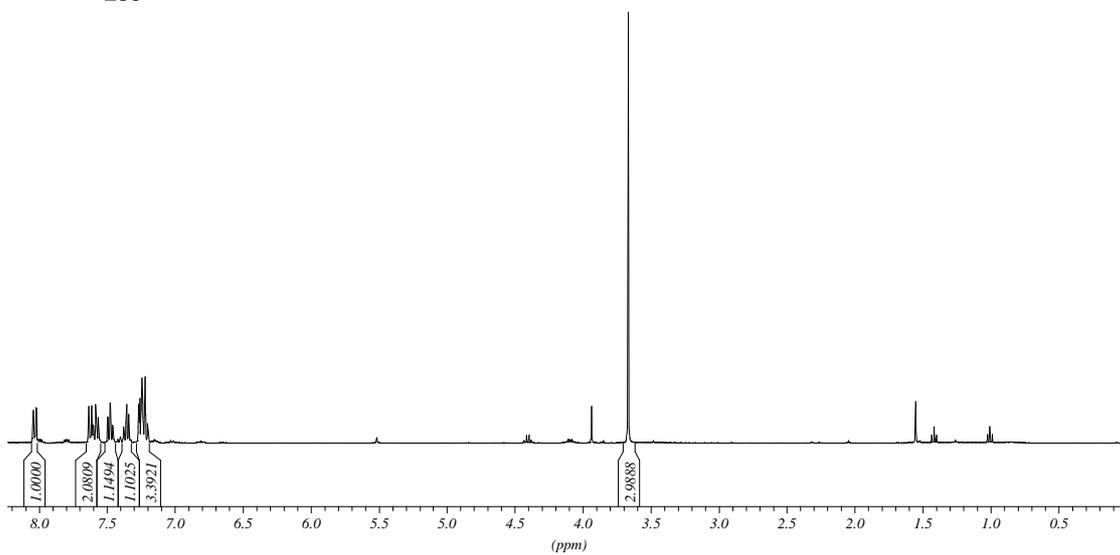
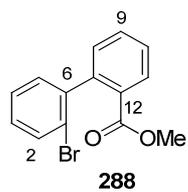


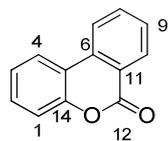




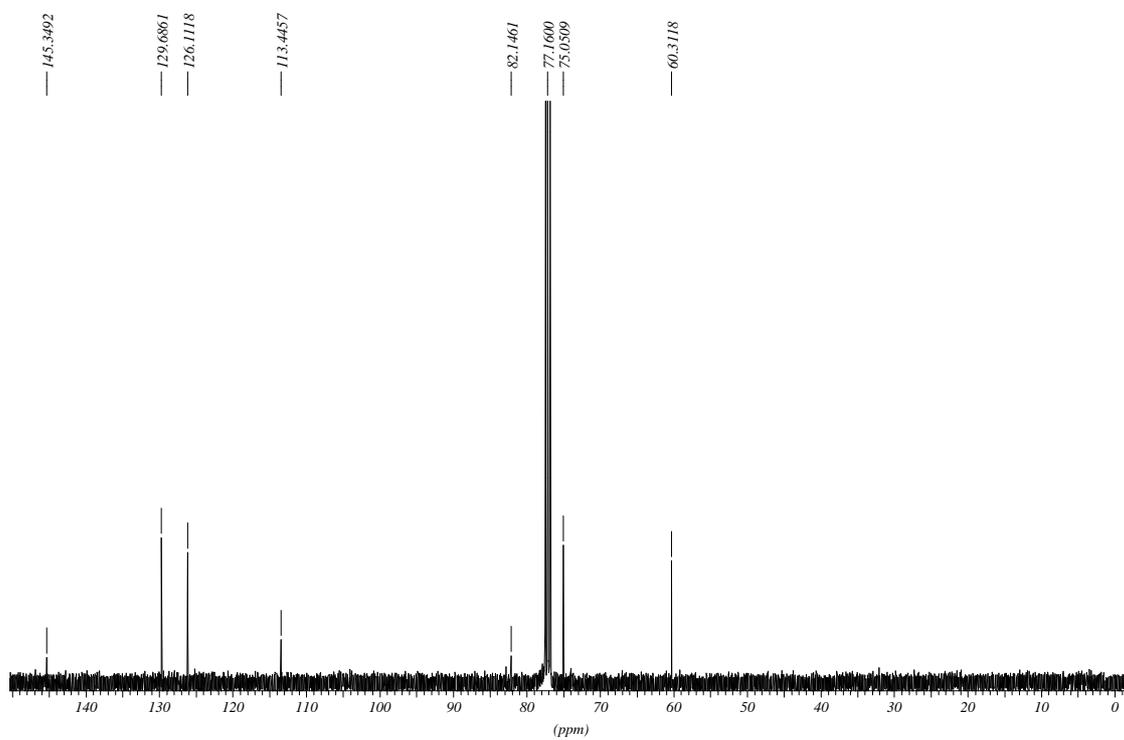
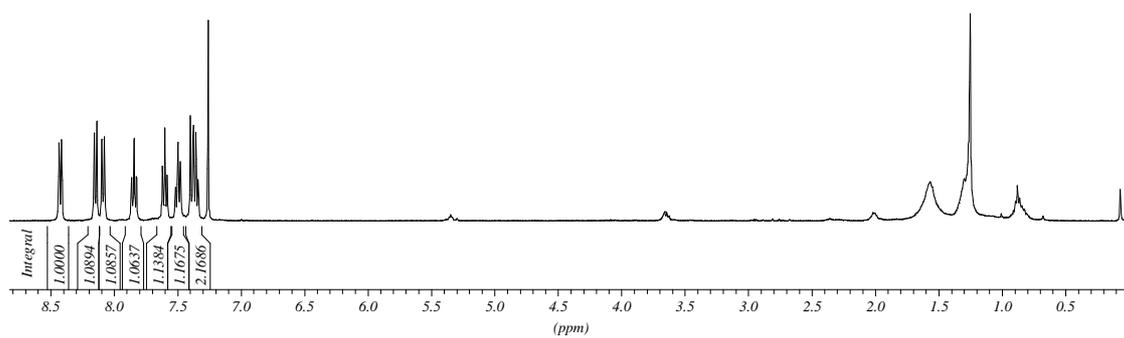


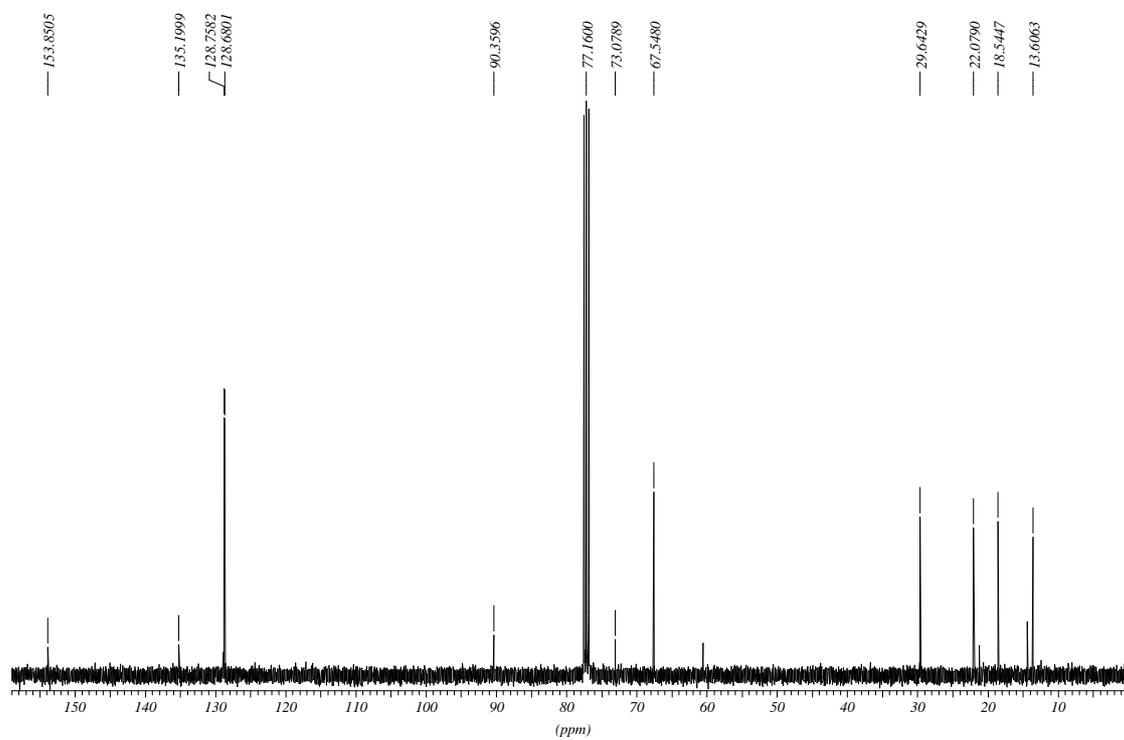
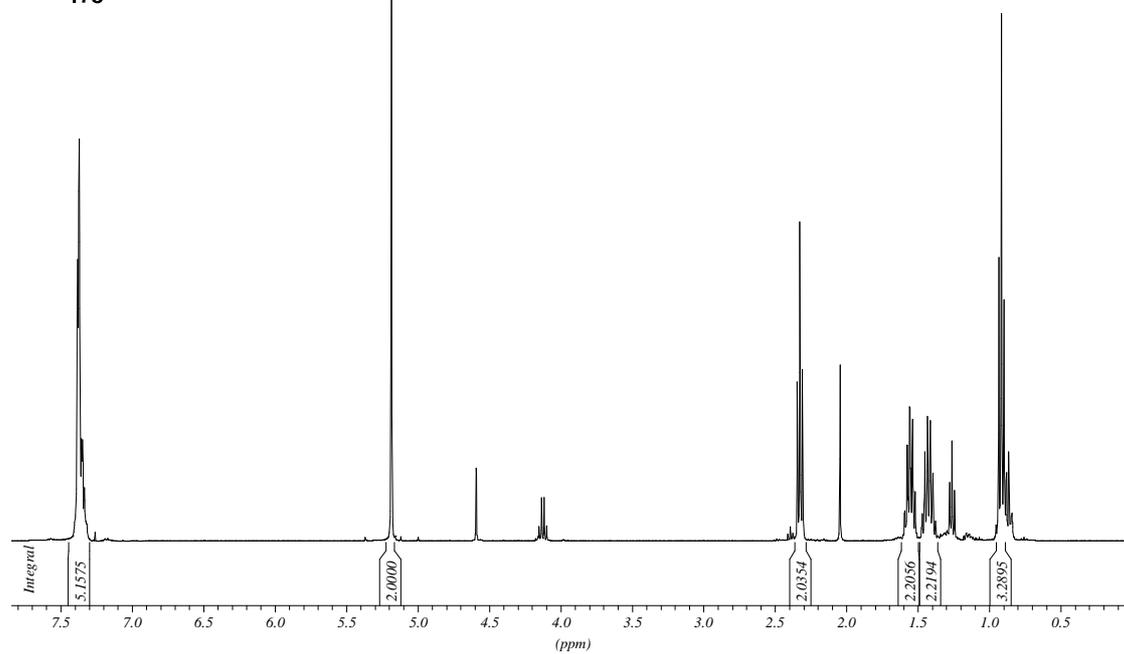
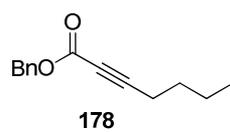


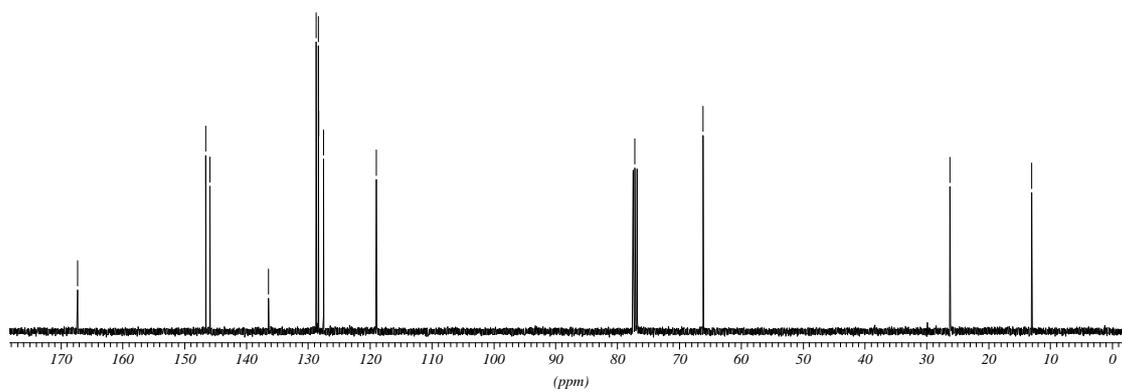
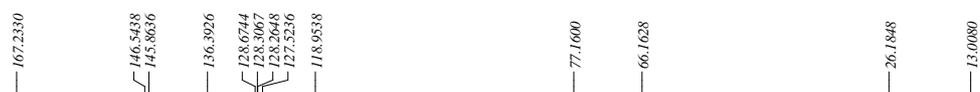
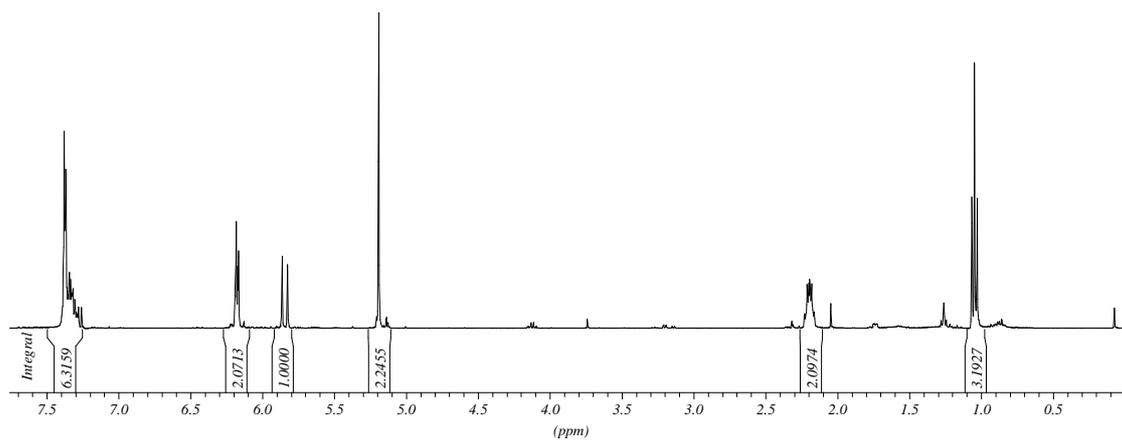
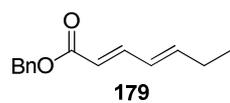


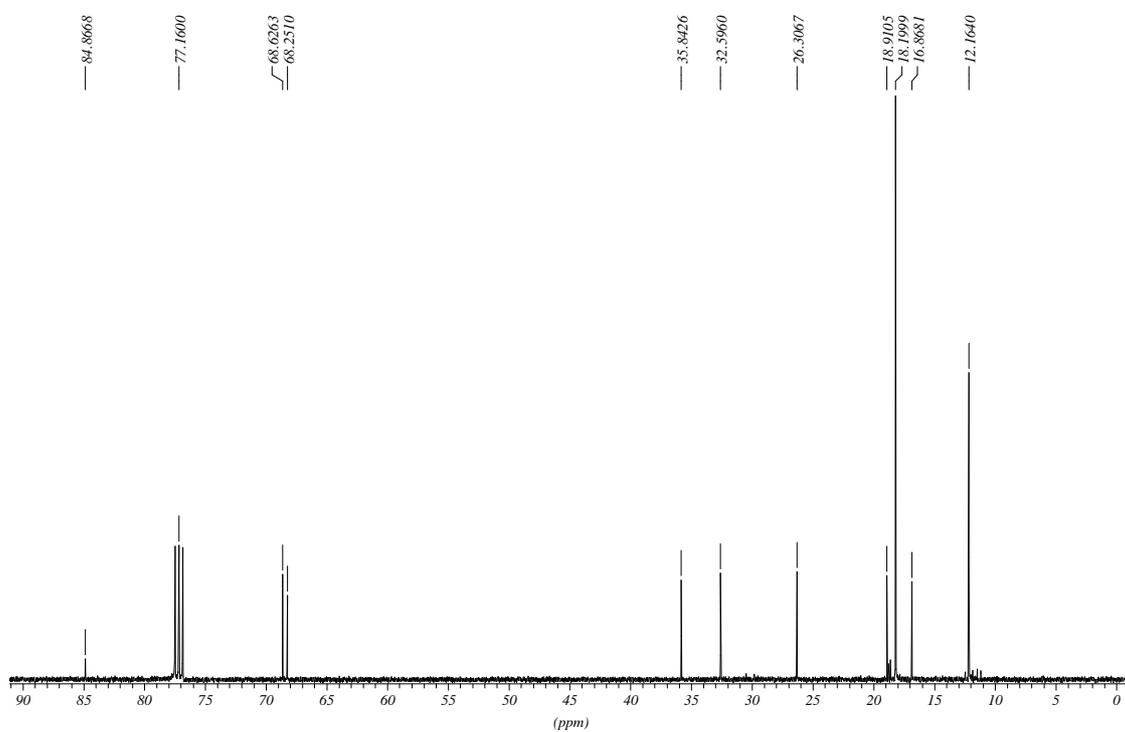
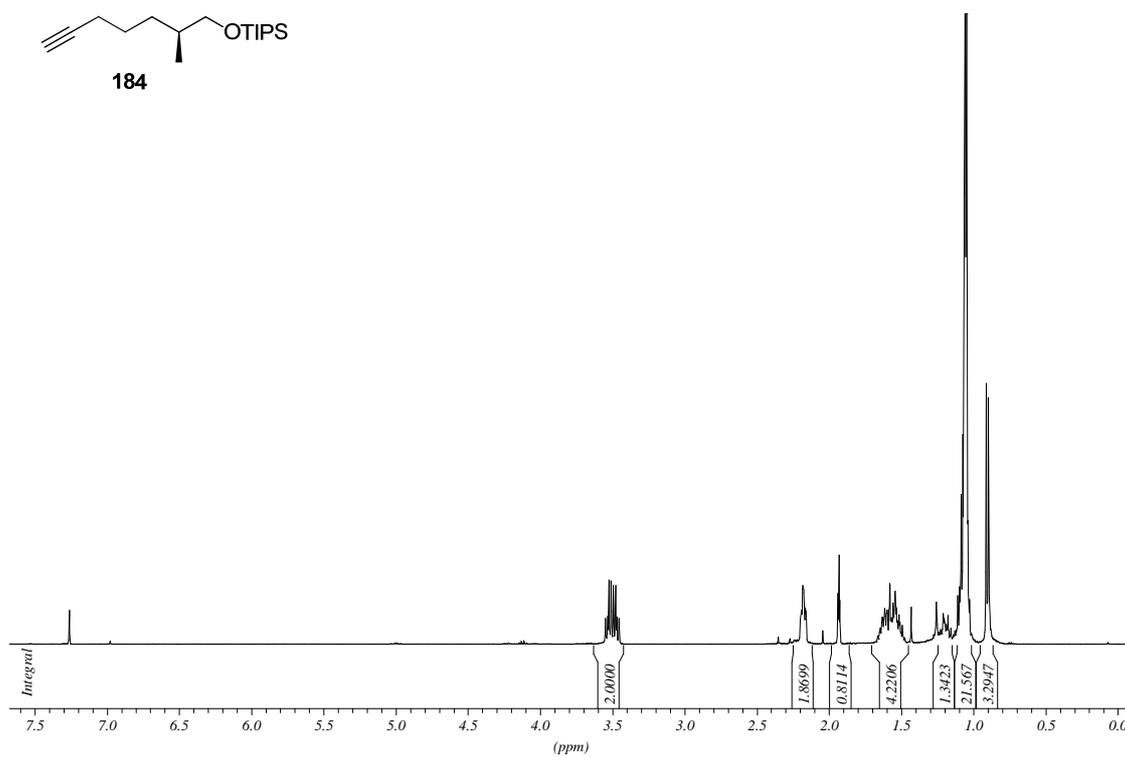
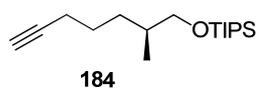


161

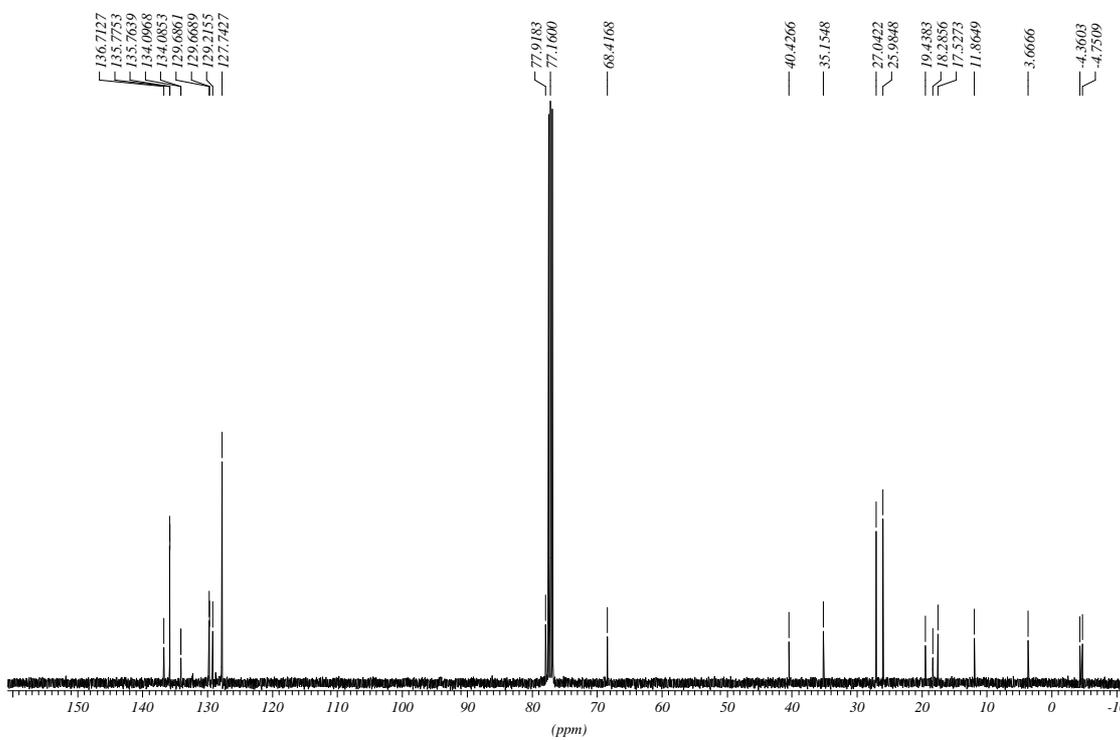
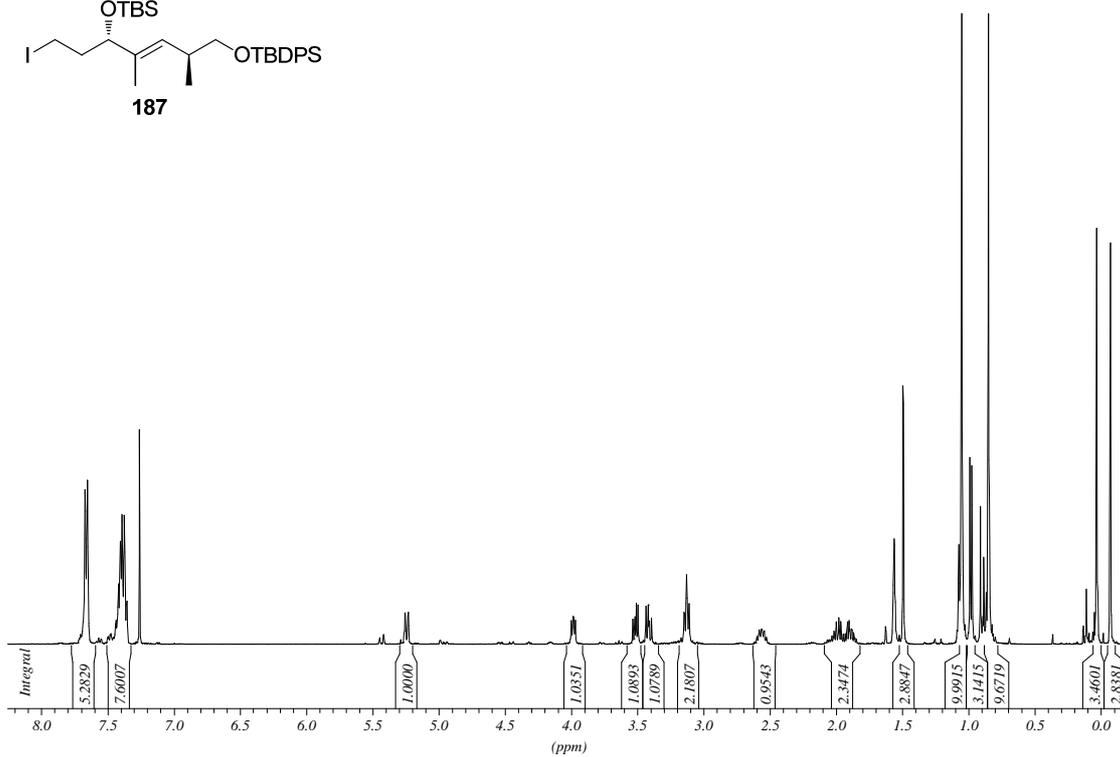
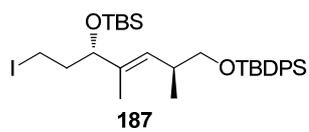


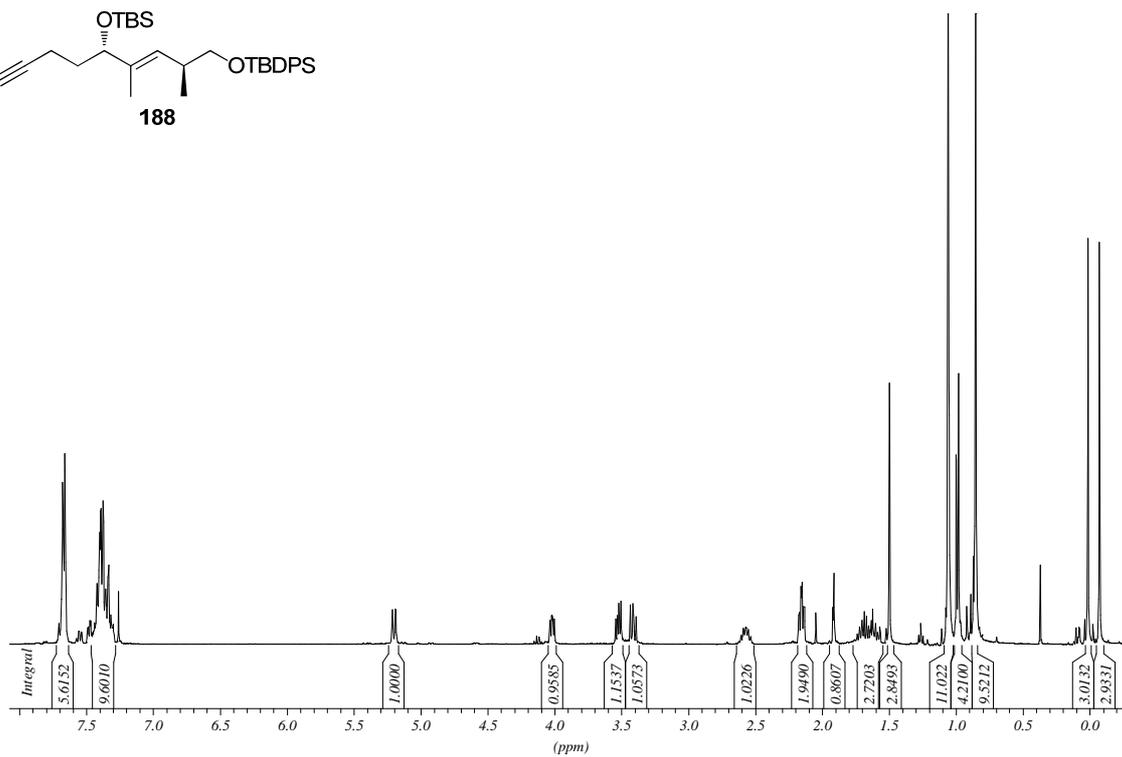
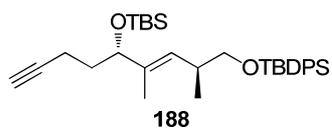








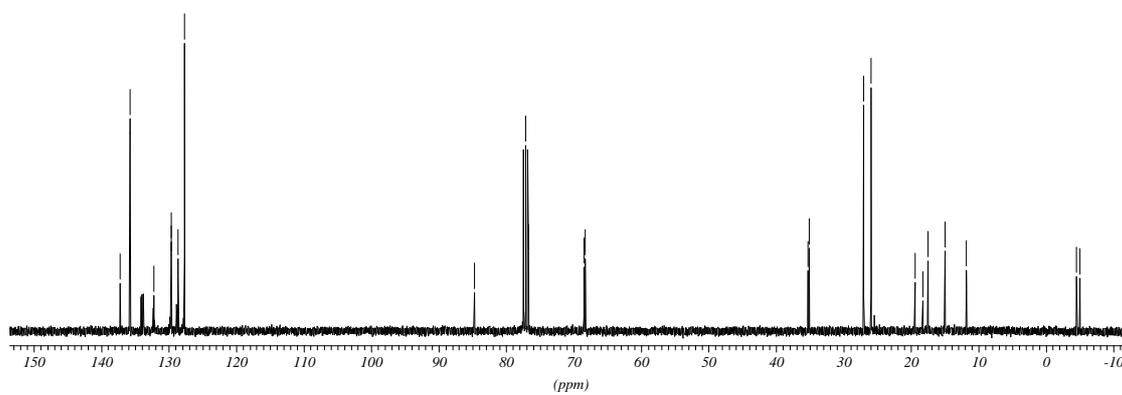


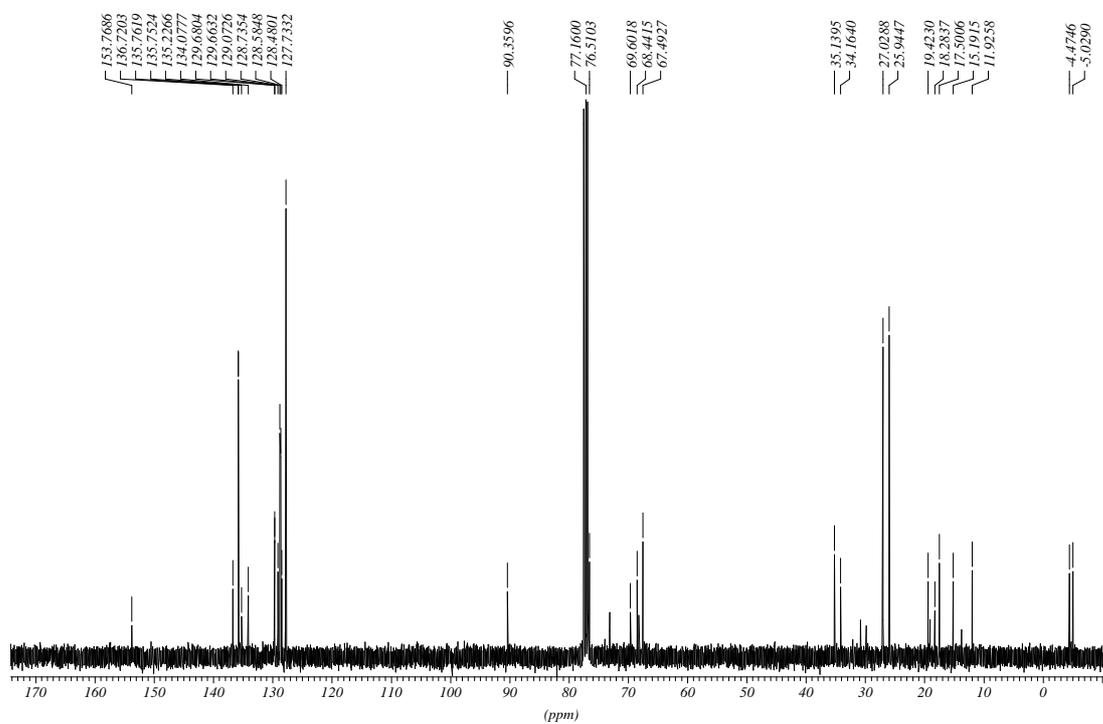
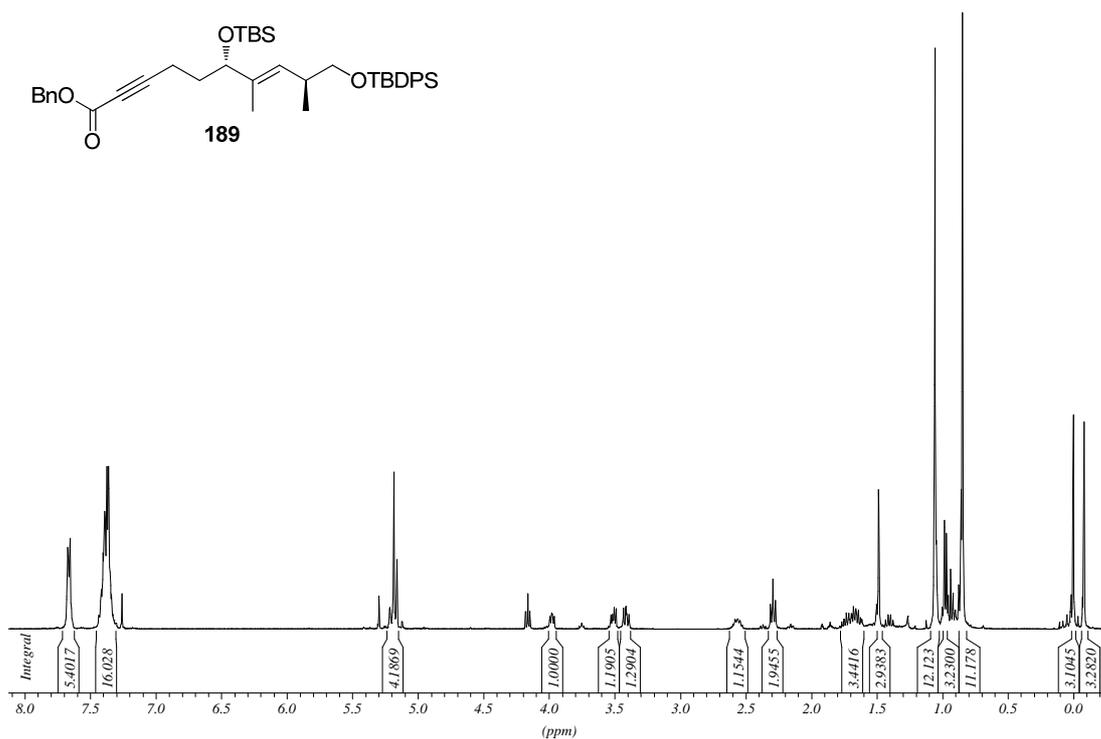
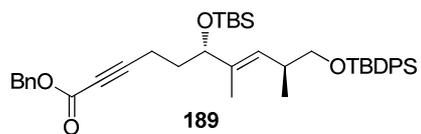


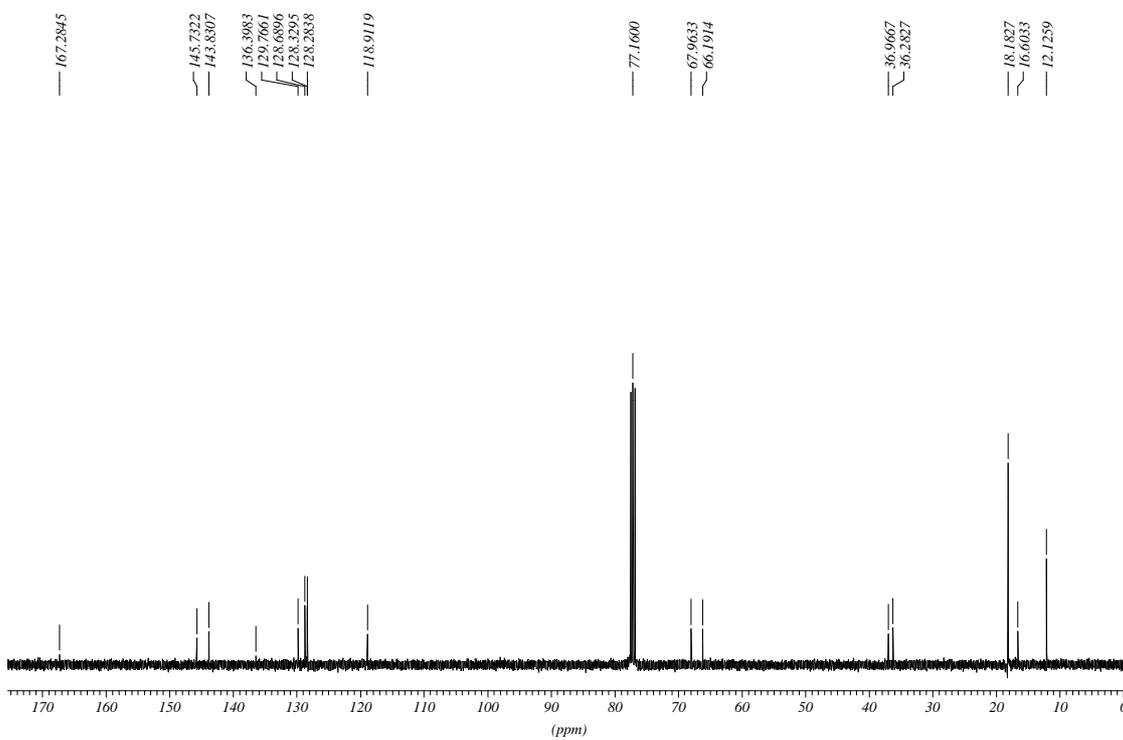
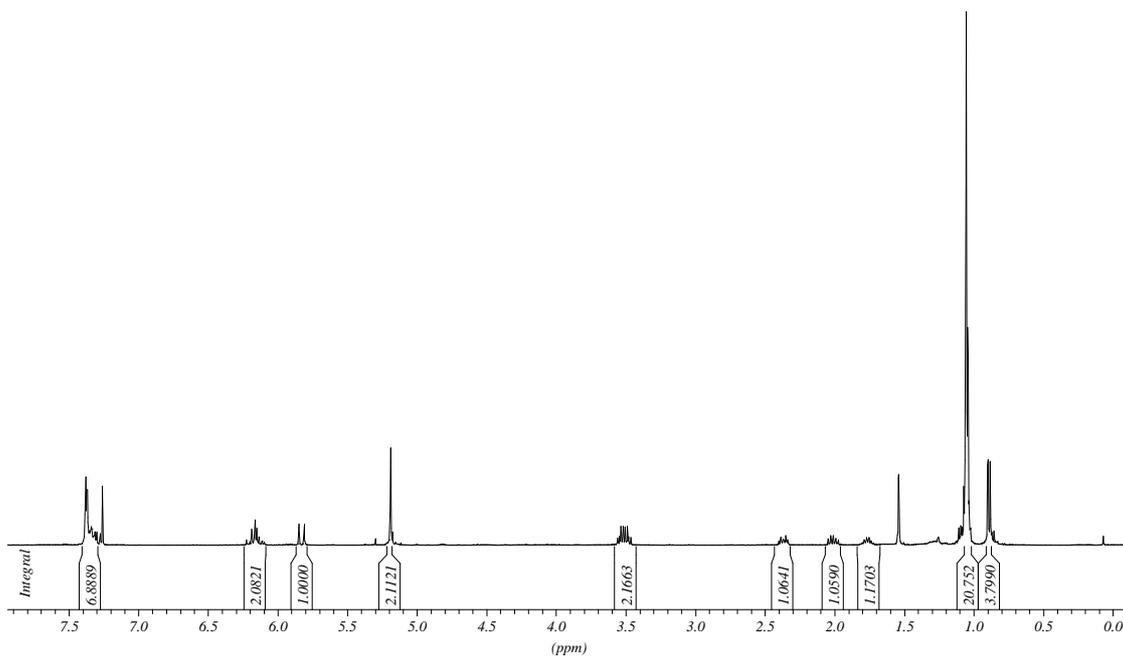
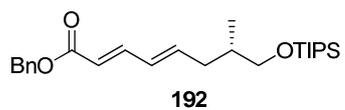
137.2461  
135.7867  
132.2353  
129.6651  
128.6344  
127.7294

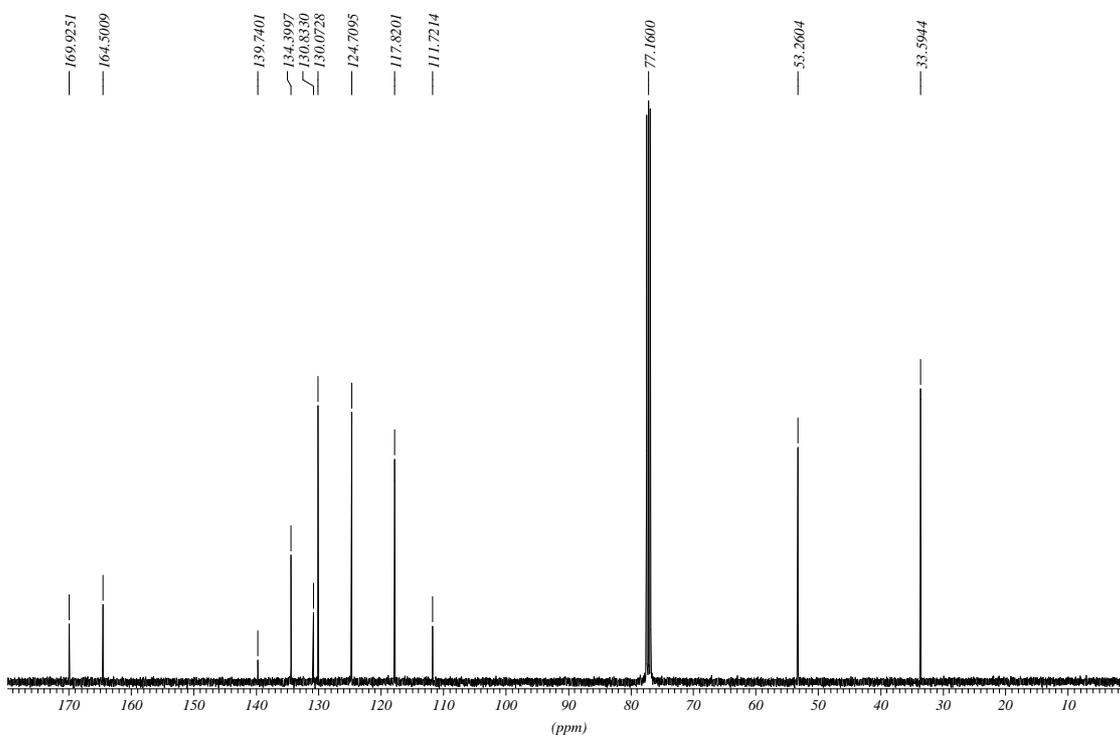
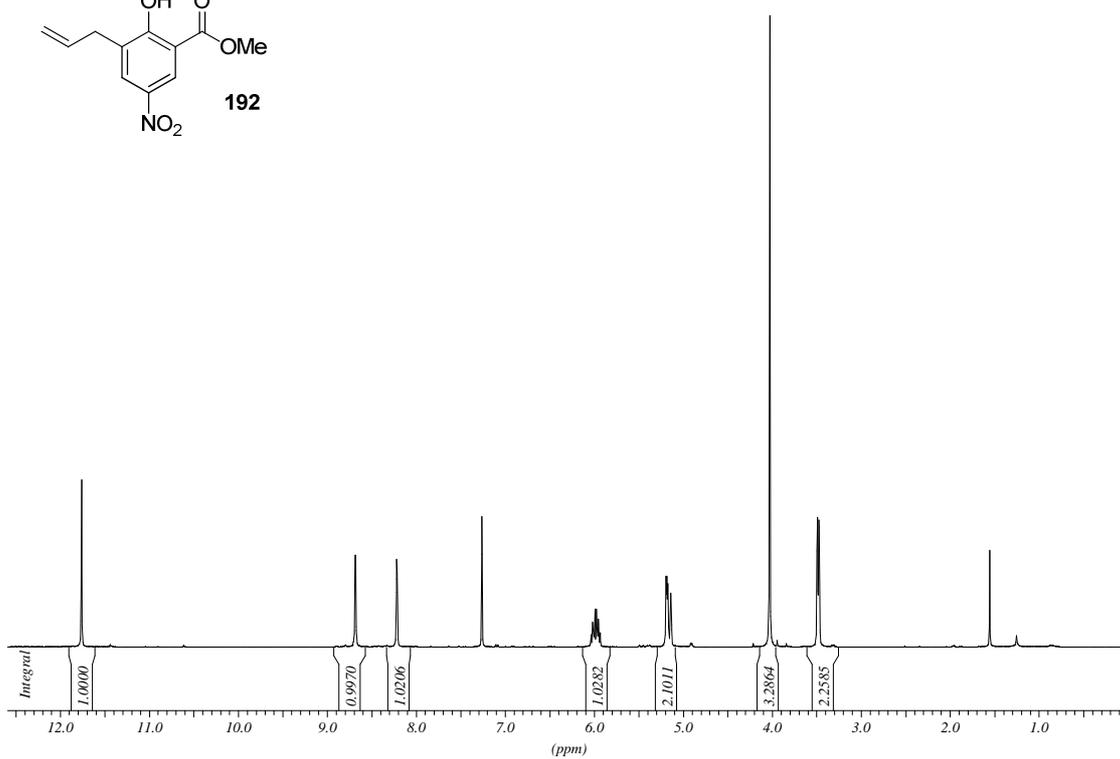
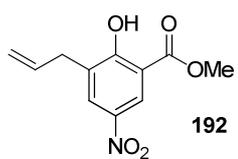
84.7563  
77.1600  
76.7180  
68.4949  
68.3158

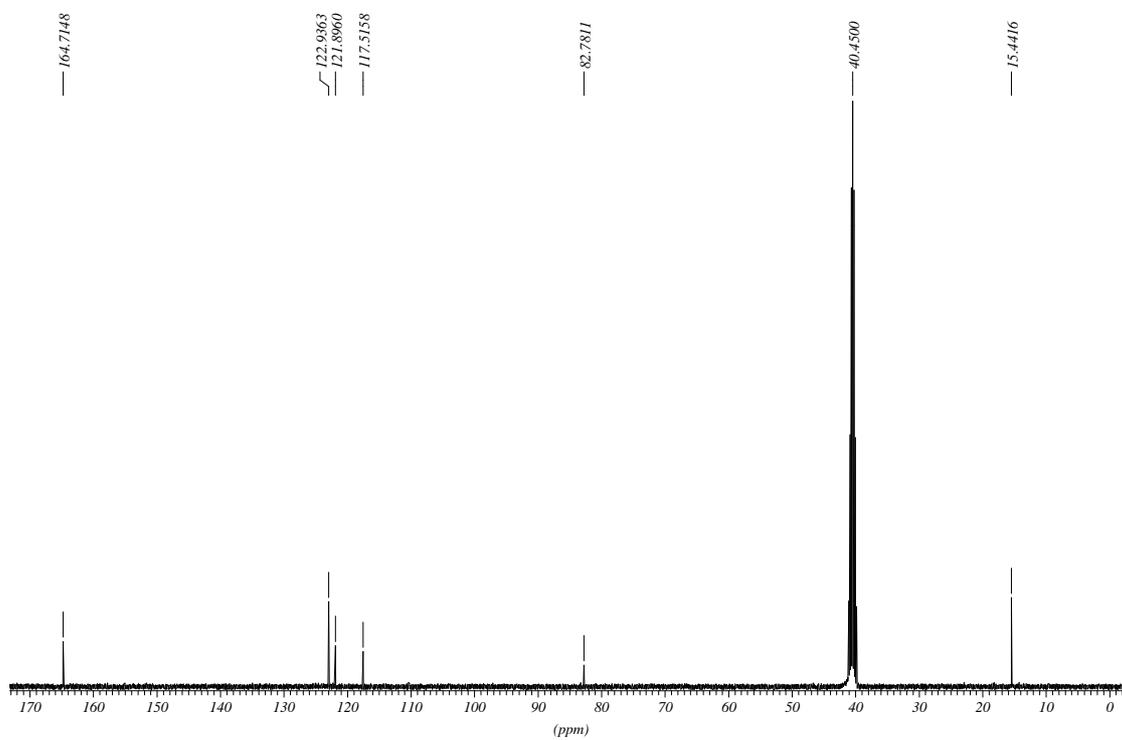
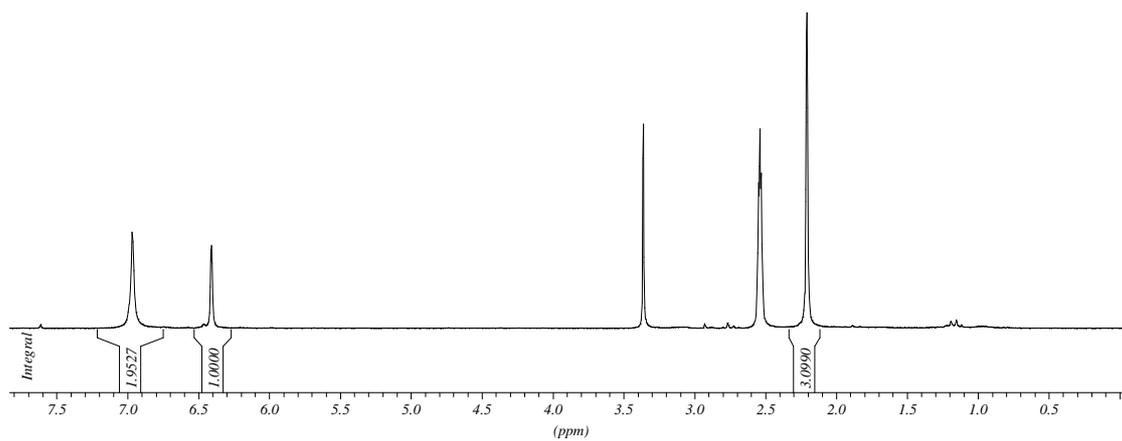
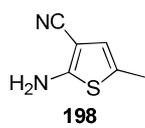
35.3339  
35.1414  
27.0479  
25.9905  
19.4440  
18.3180  
17.5578  
15.0238  
11.8287  
-4.4403  
-4.9490

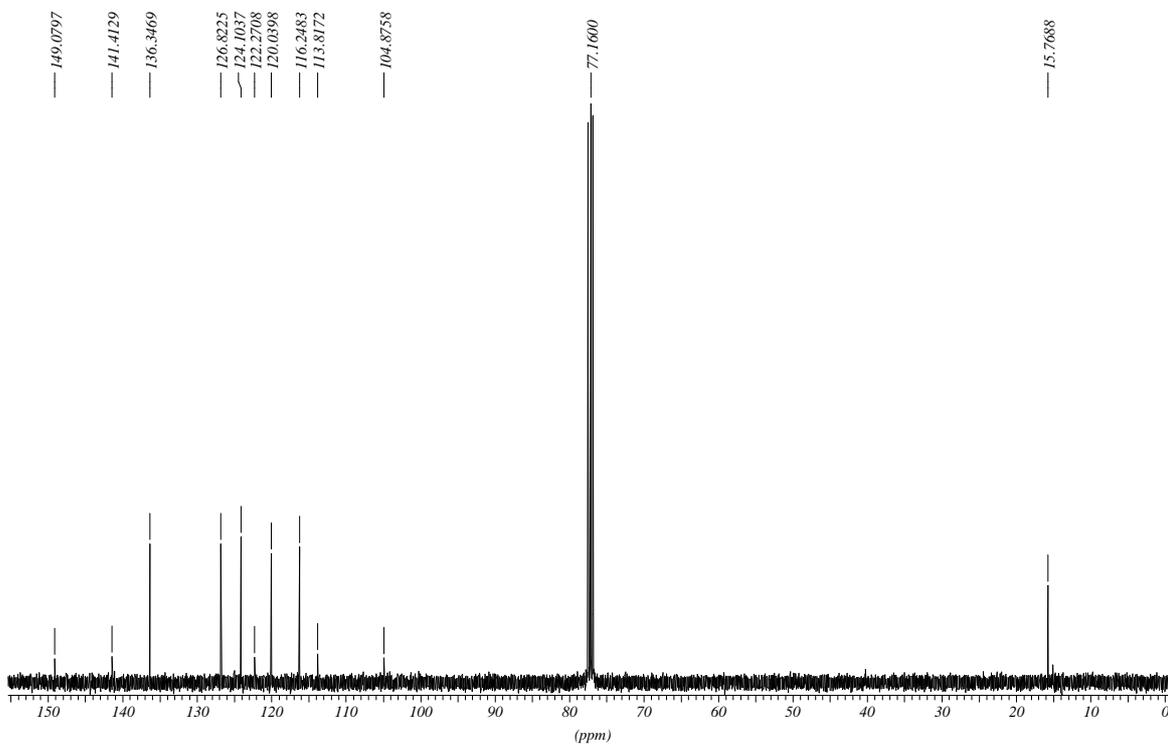
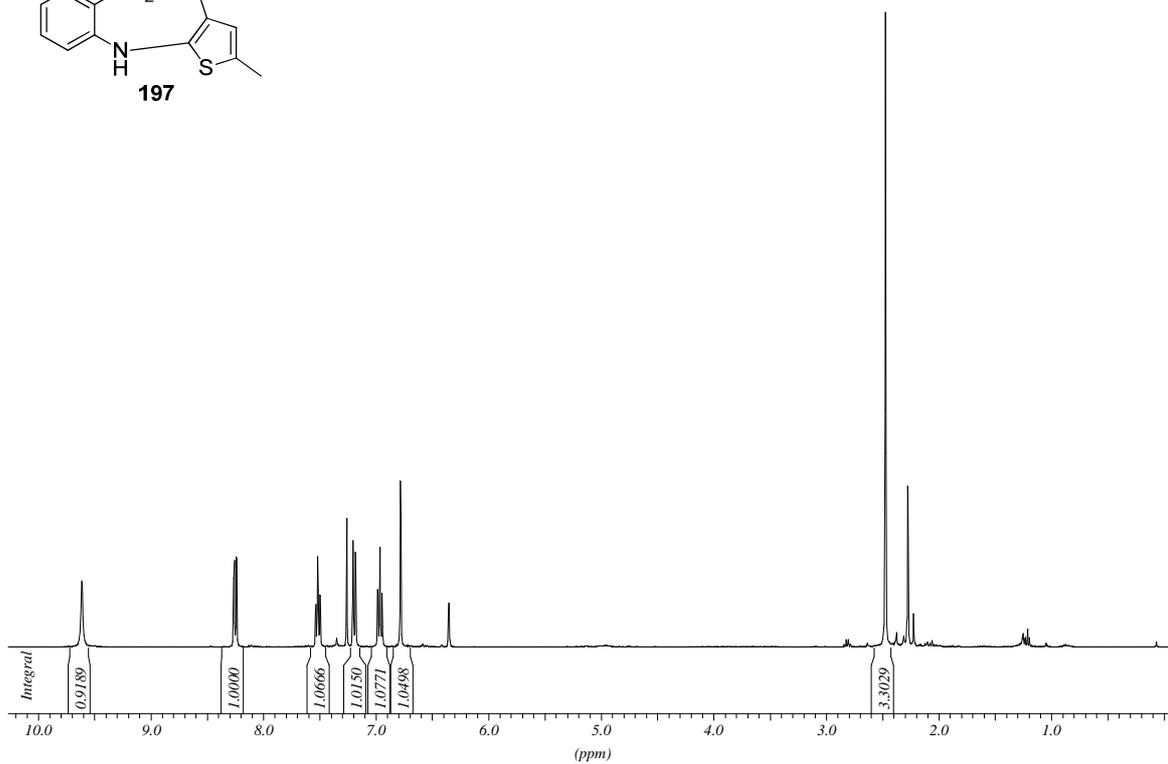
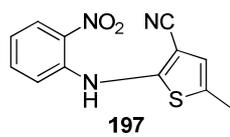


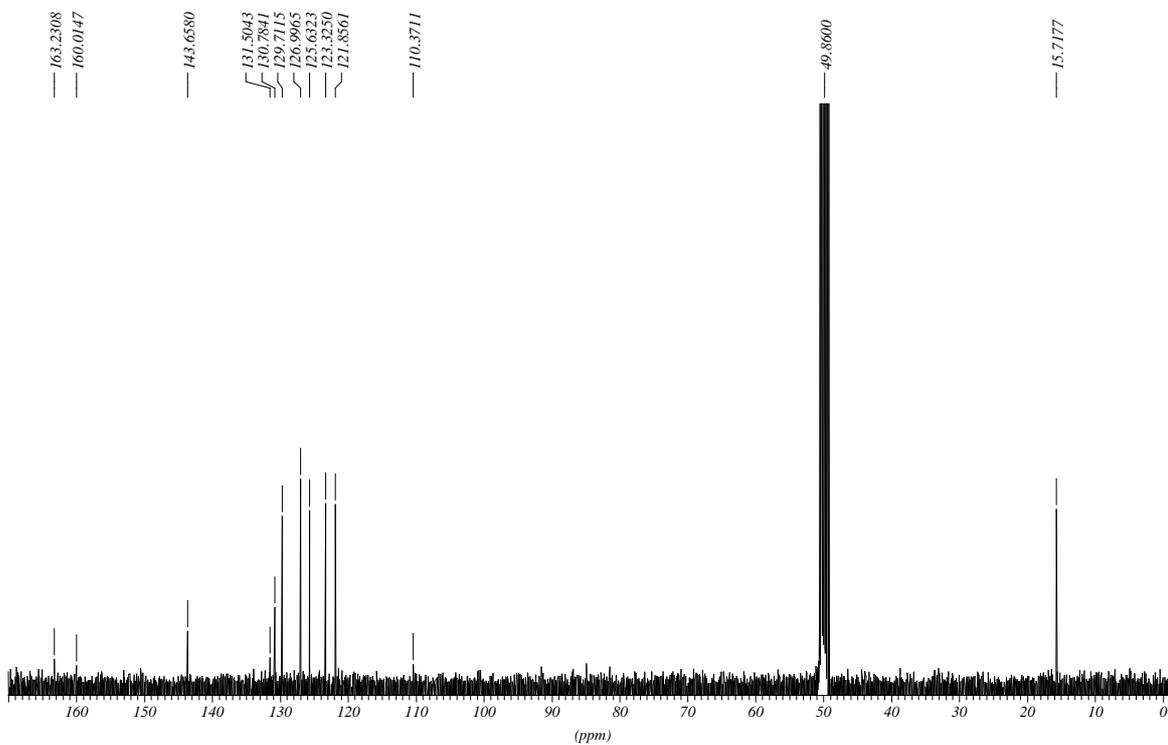
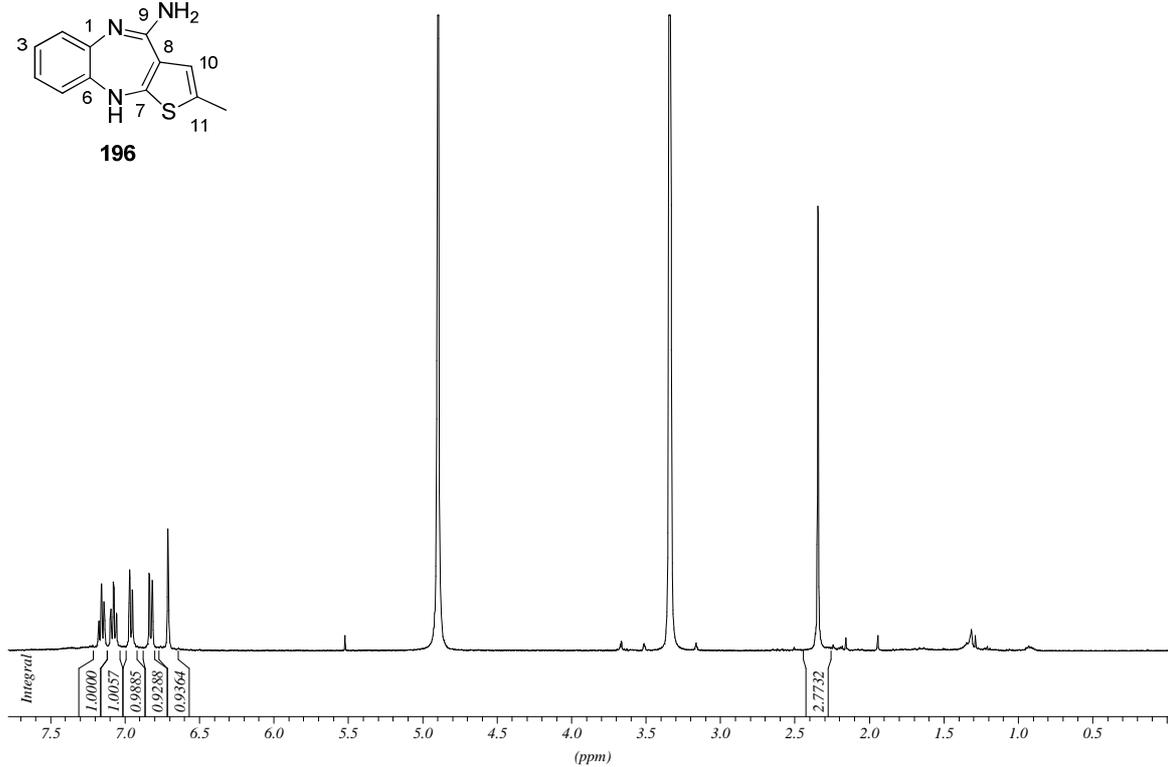
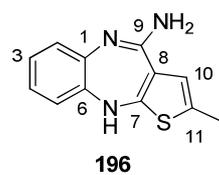


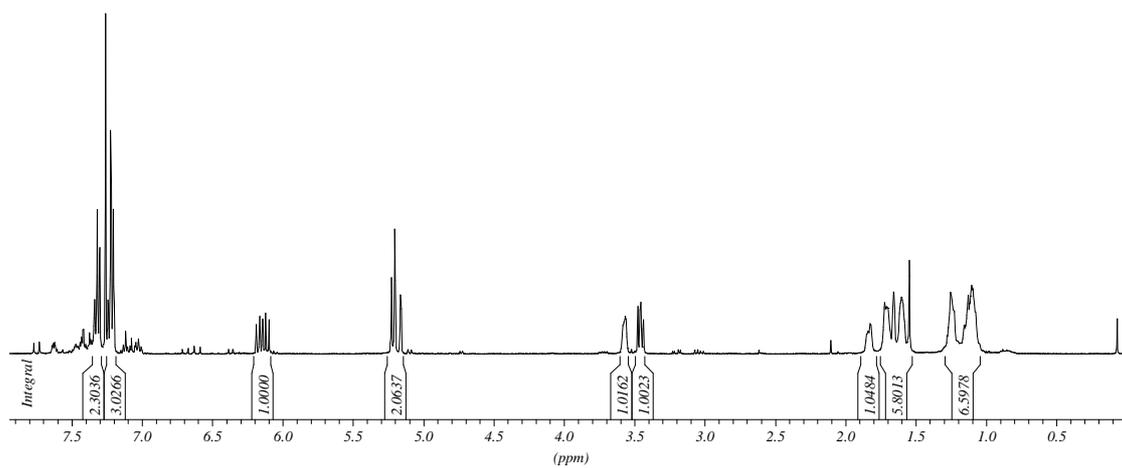
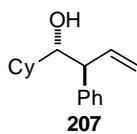












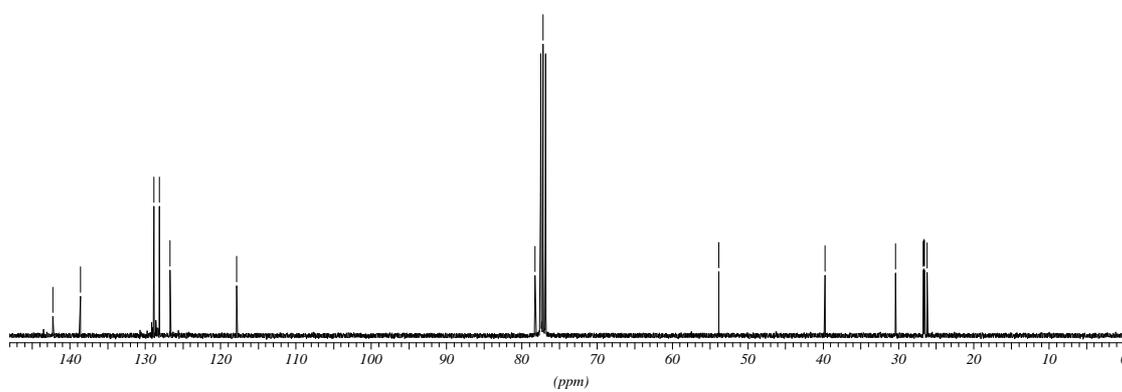
142.2341  
138.5836  
128.8592  
128.0071  
126.6796  
117.8392

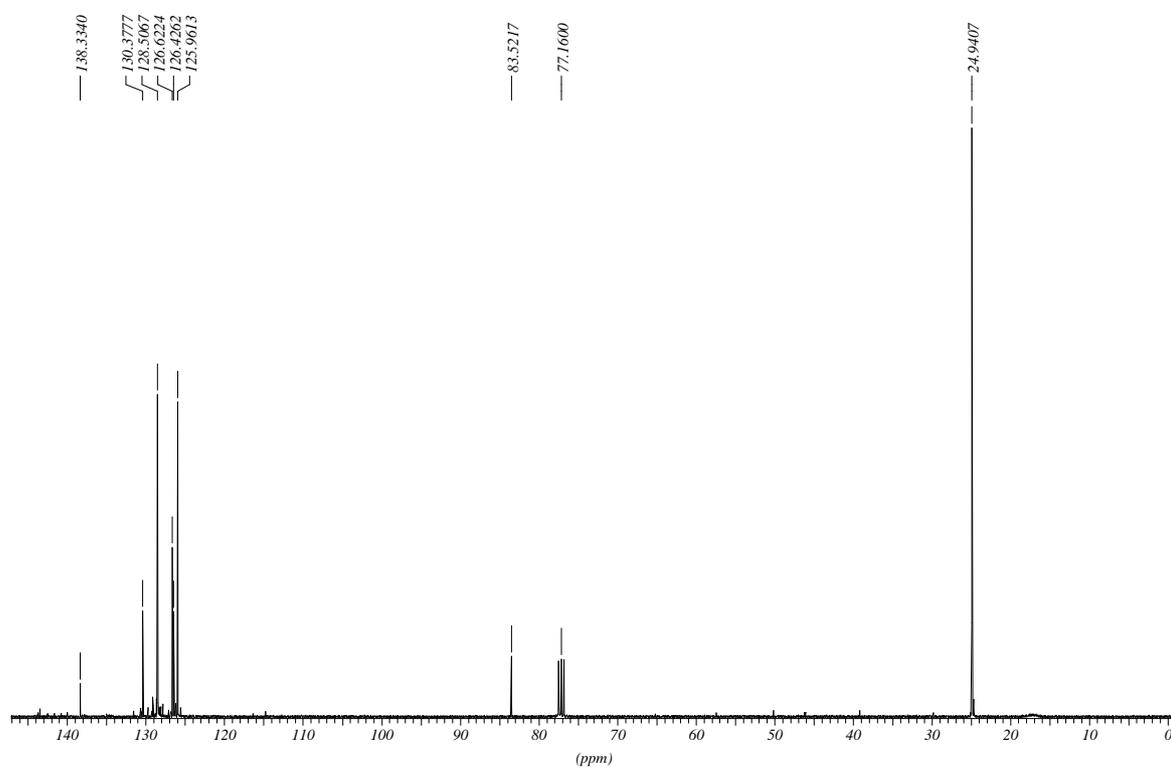
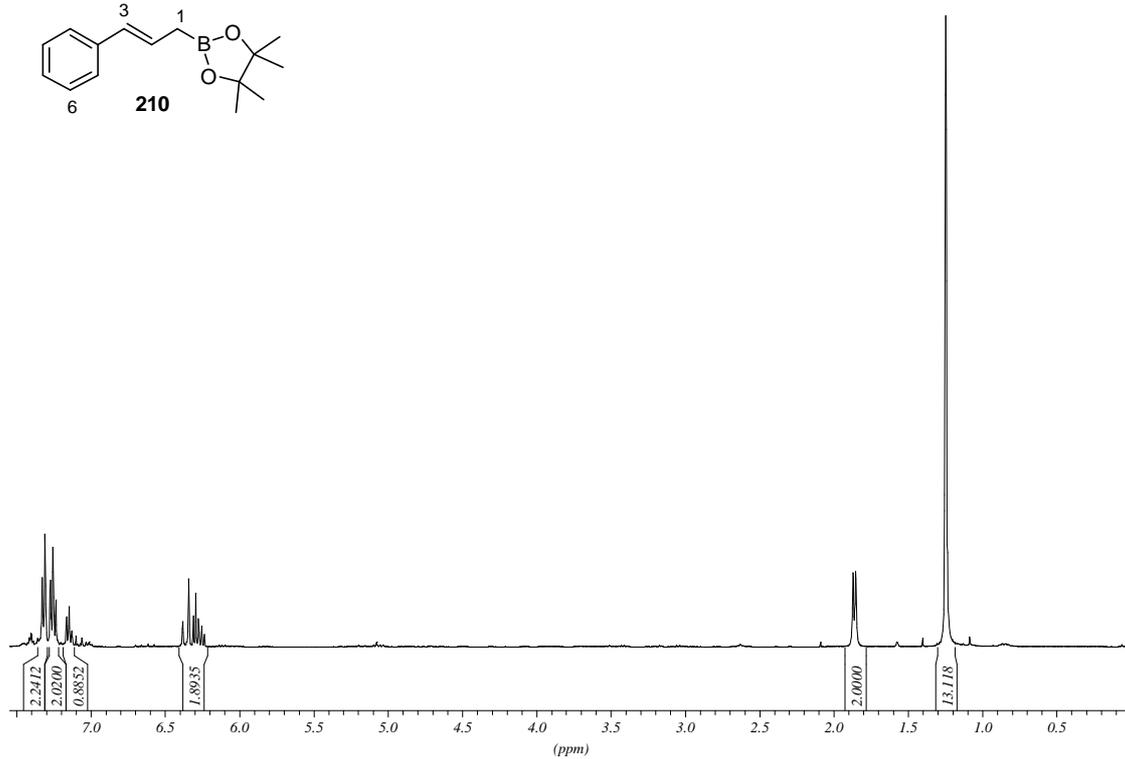
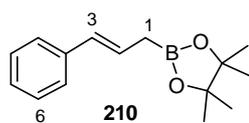
78.2403  
77.1600

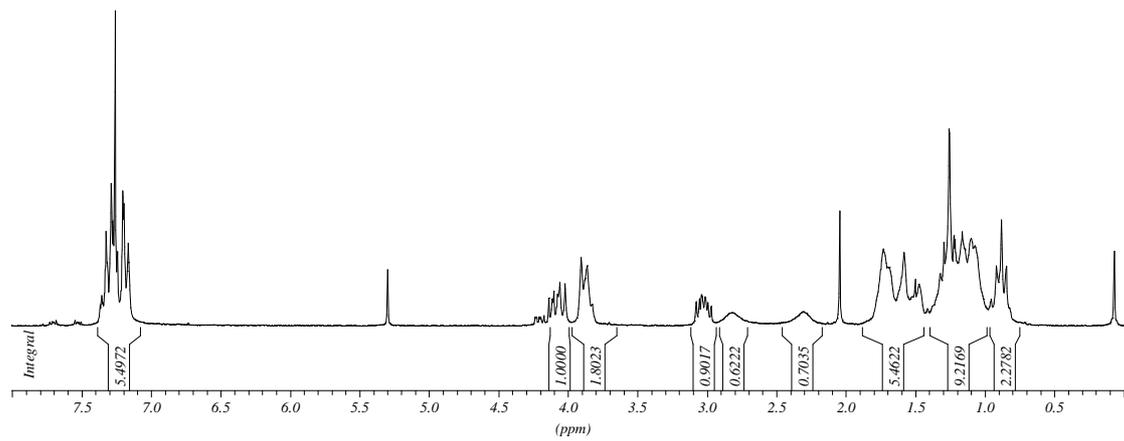
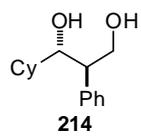
53.8415

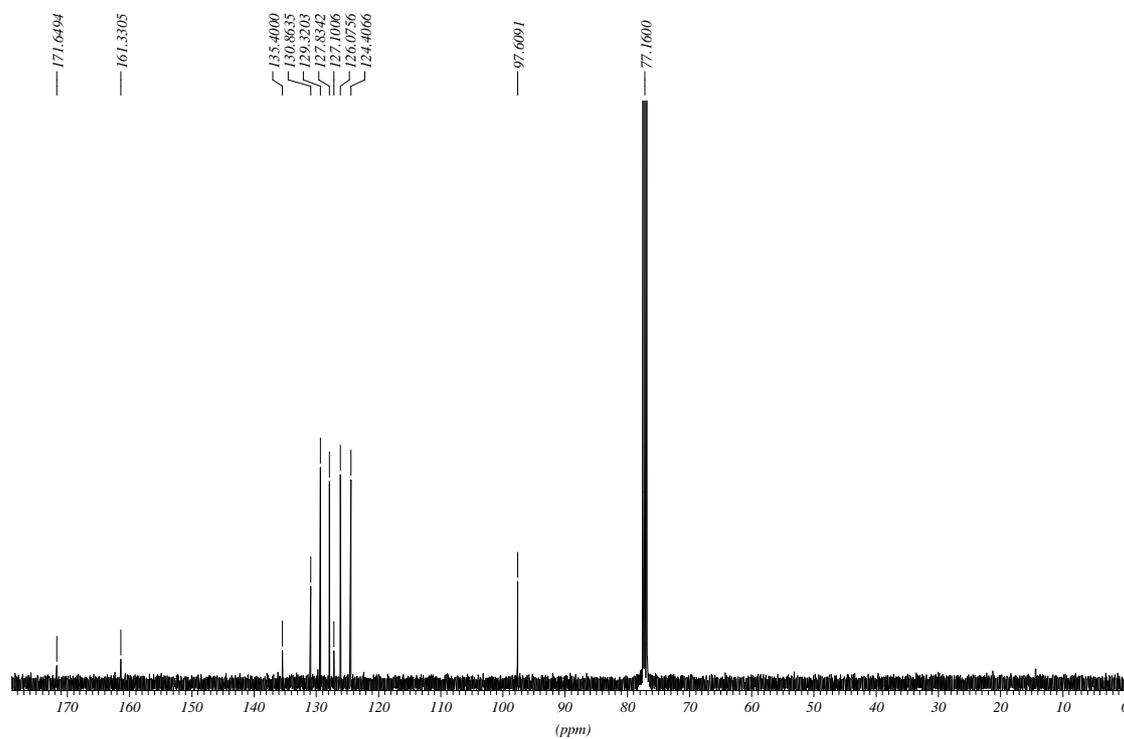
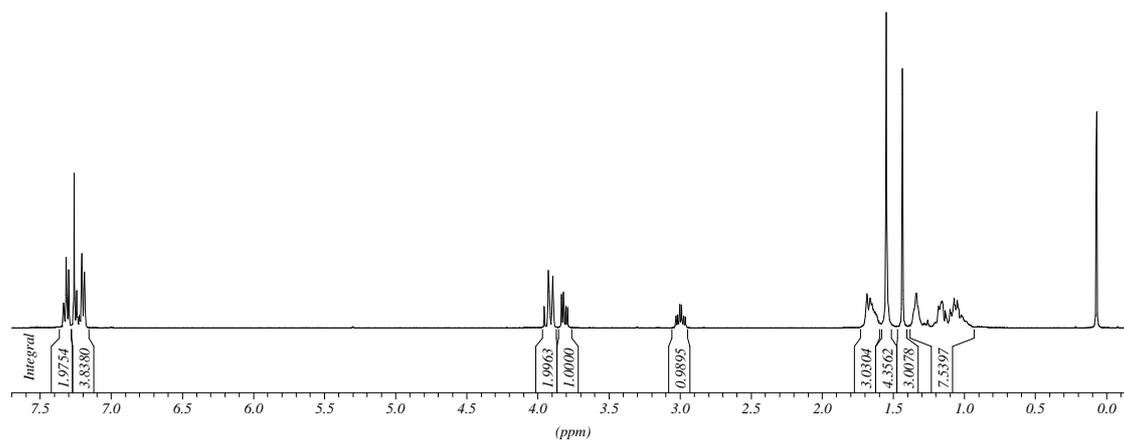
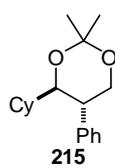
39.7064

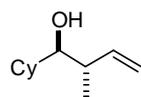
30.3497  
26.6821  
26.6002  
26.4935  
26.1429



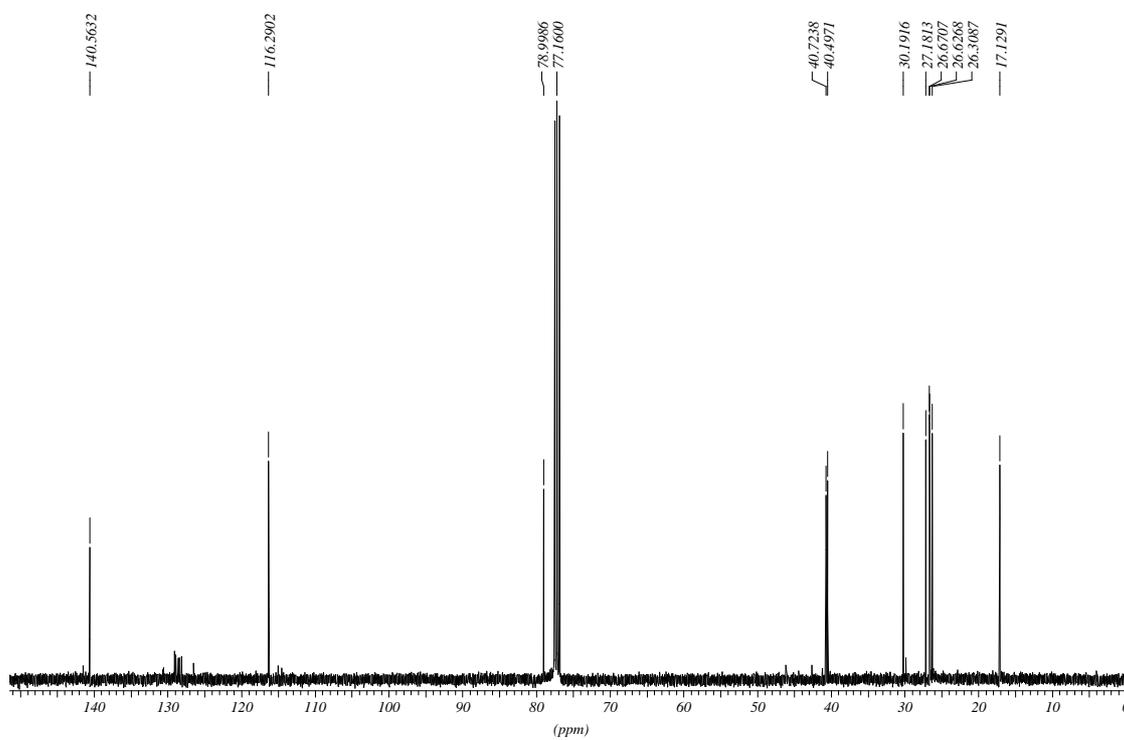
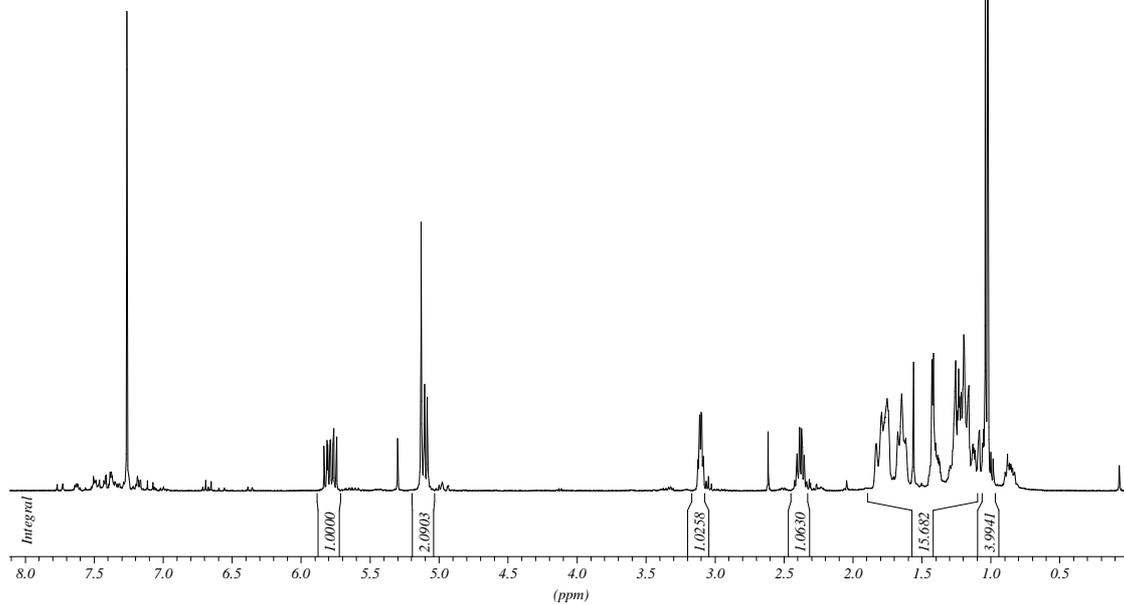


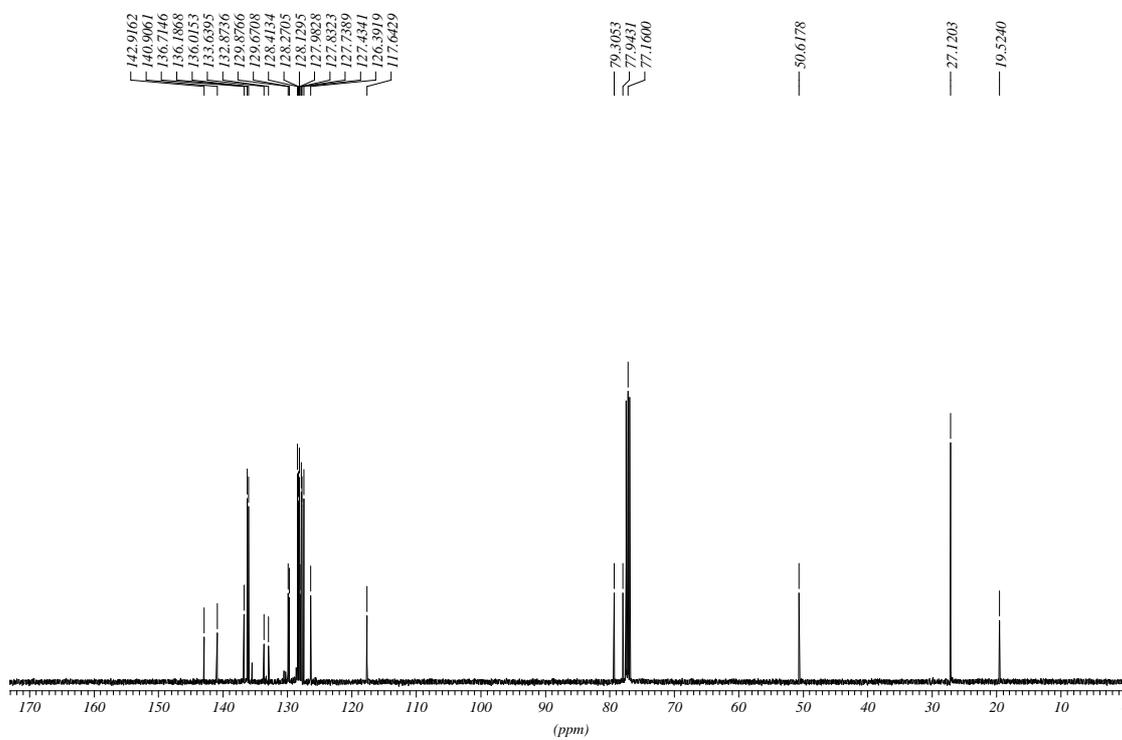
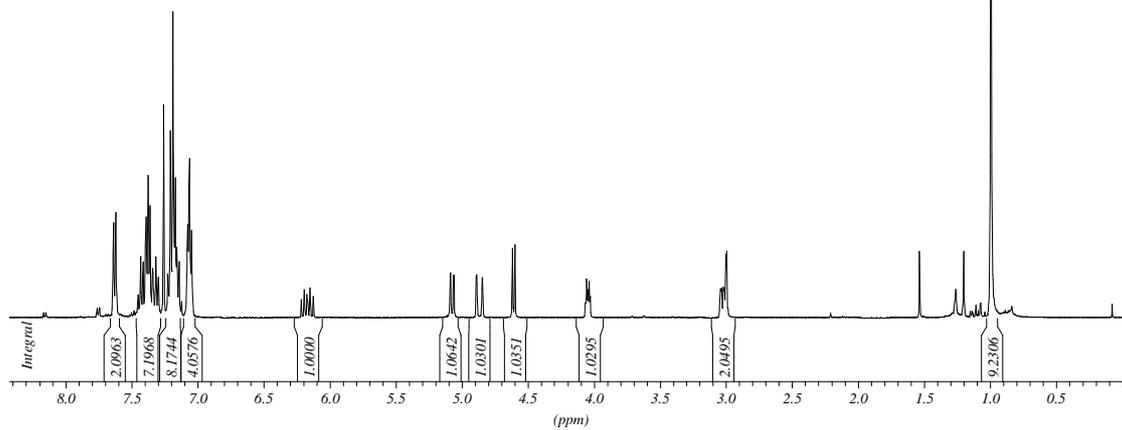
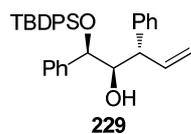


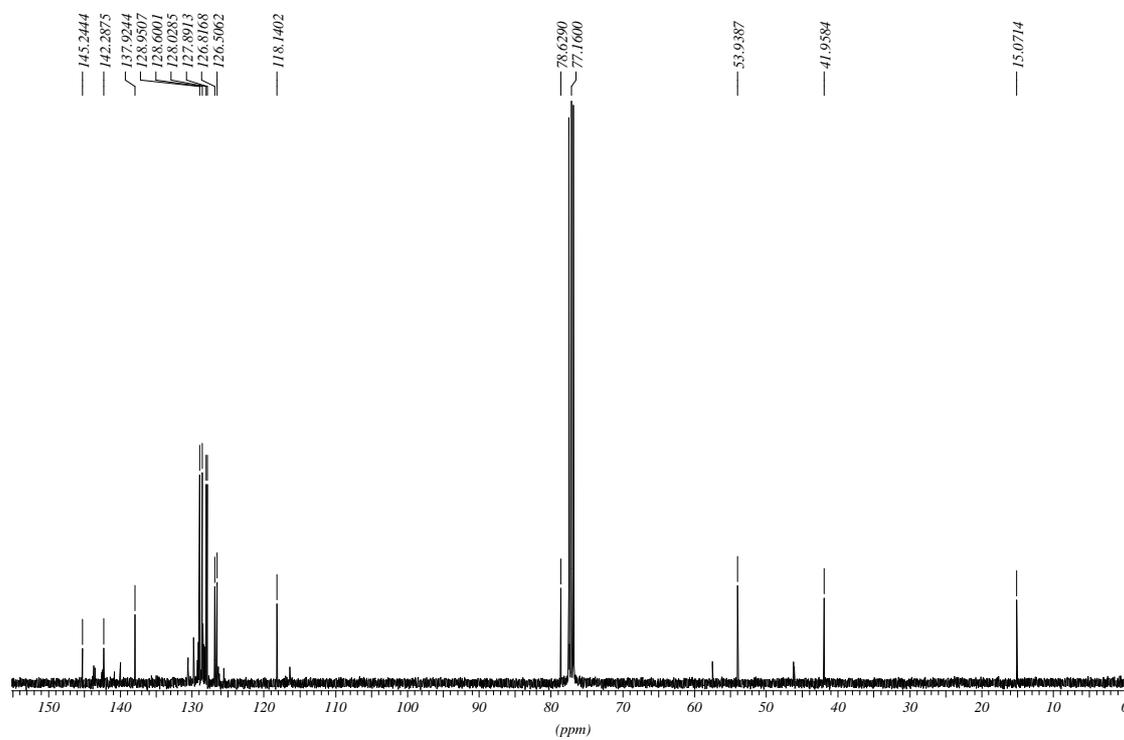
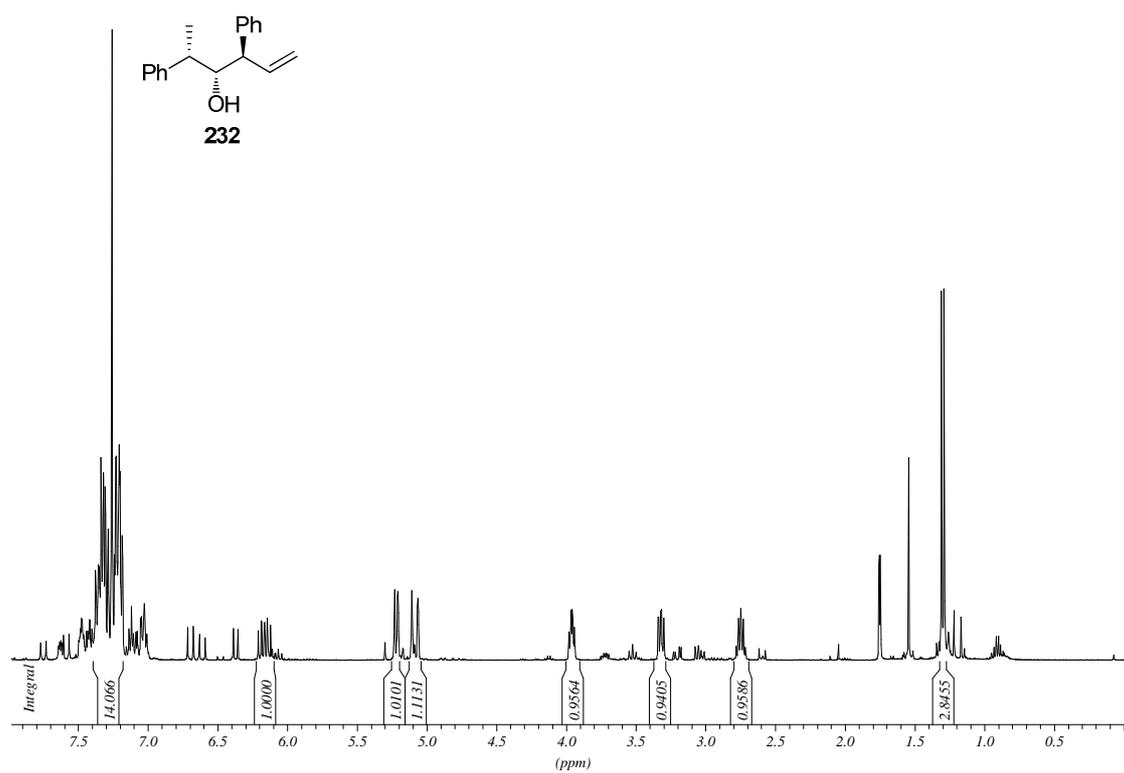


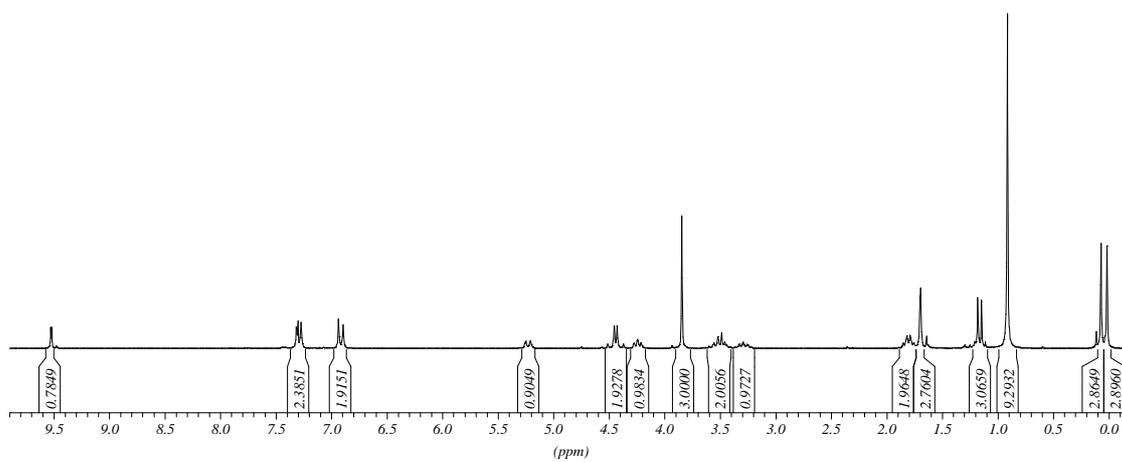
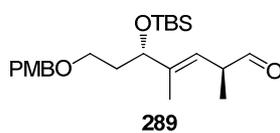
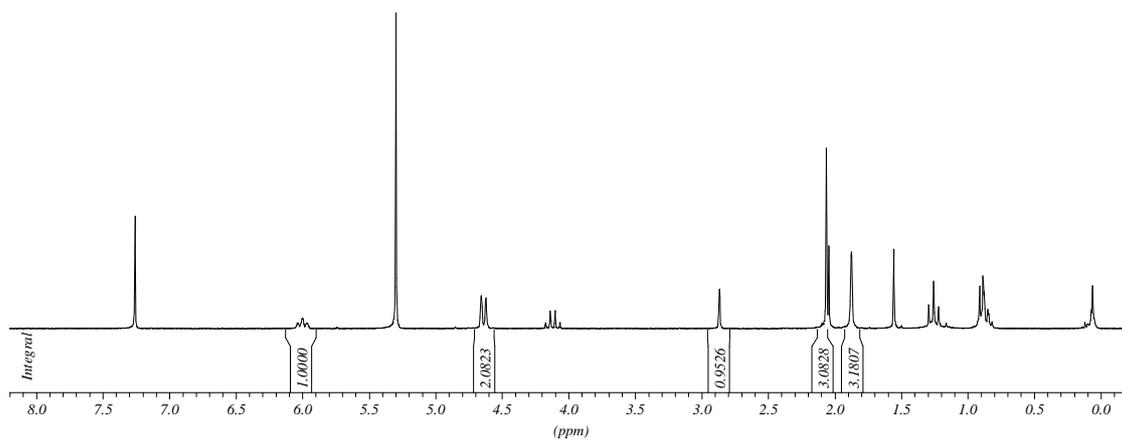
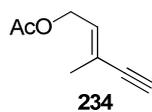


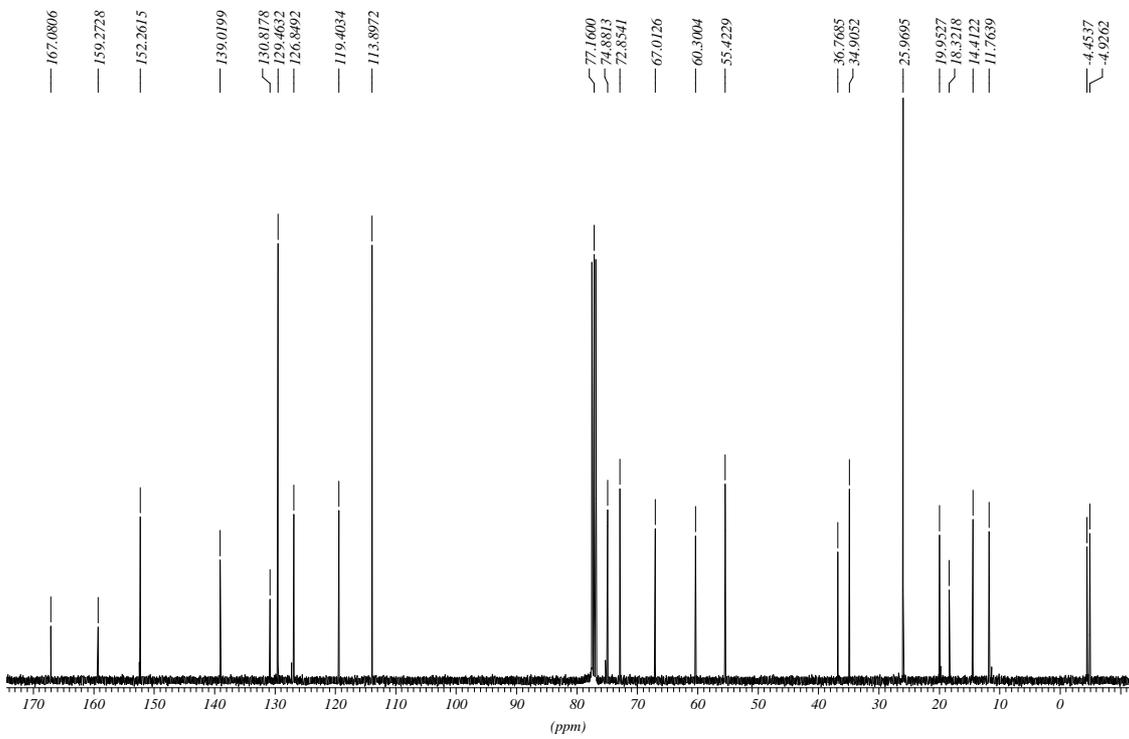
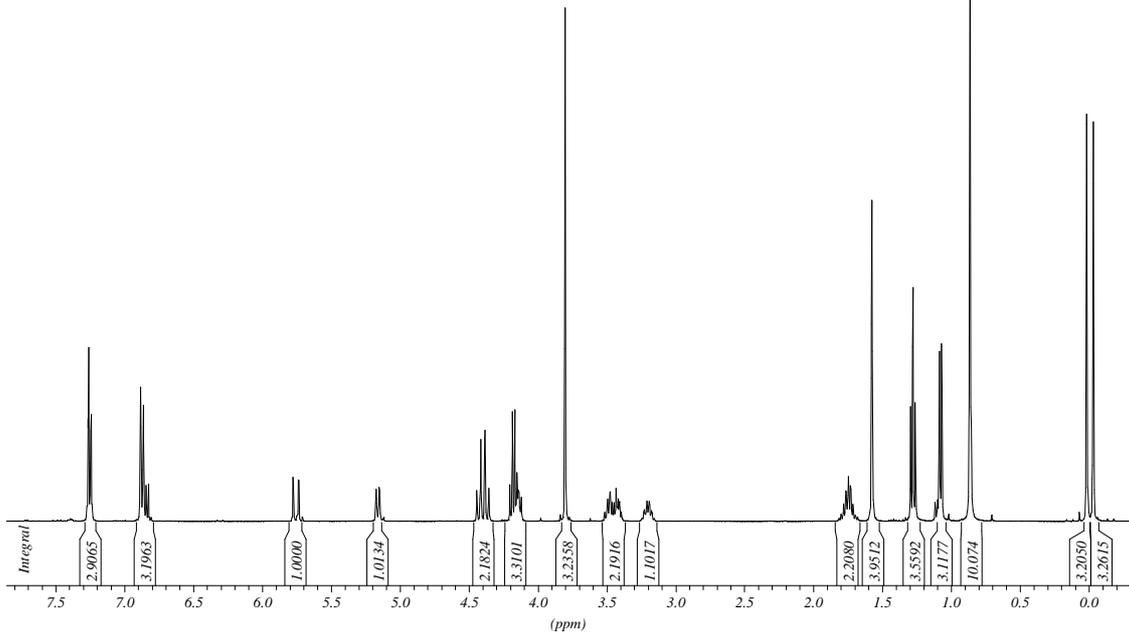
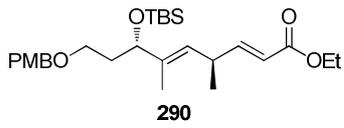
213

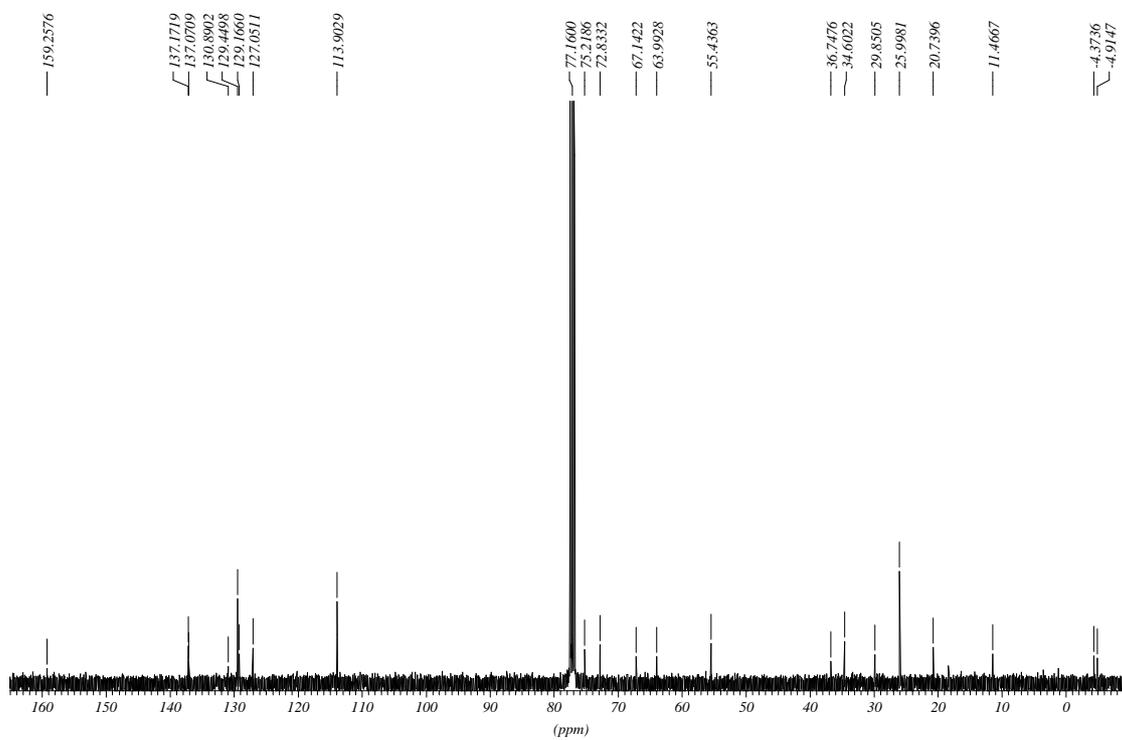
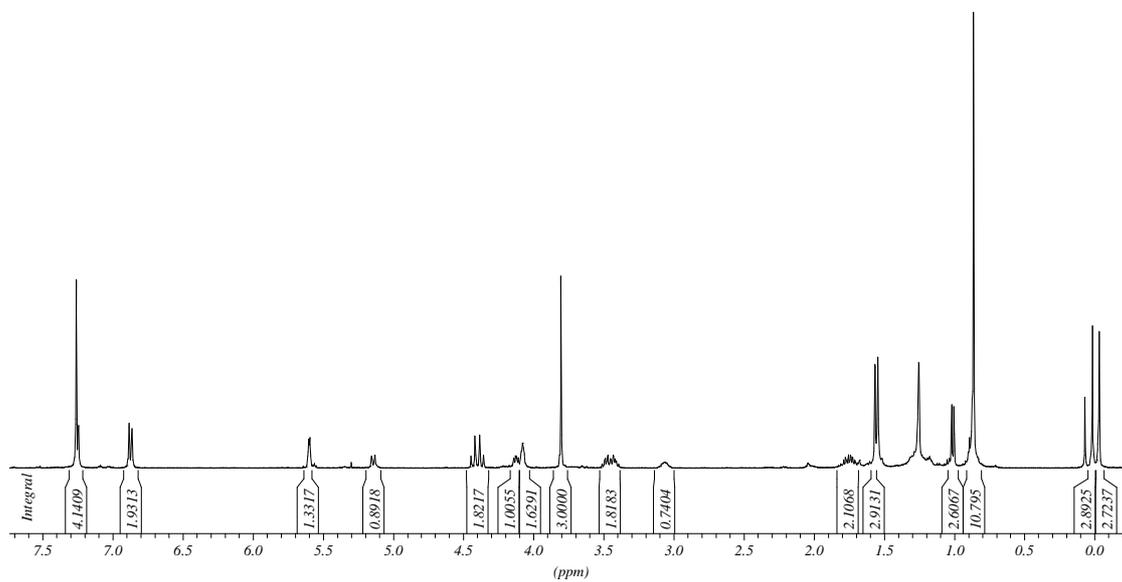
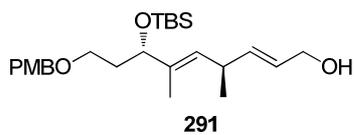


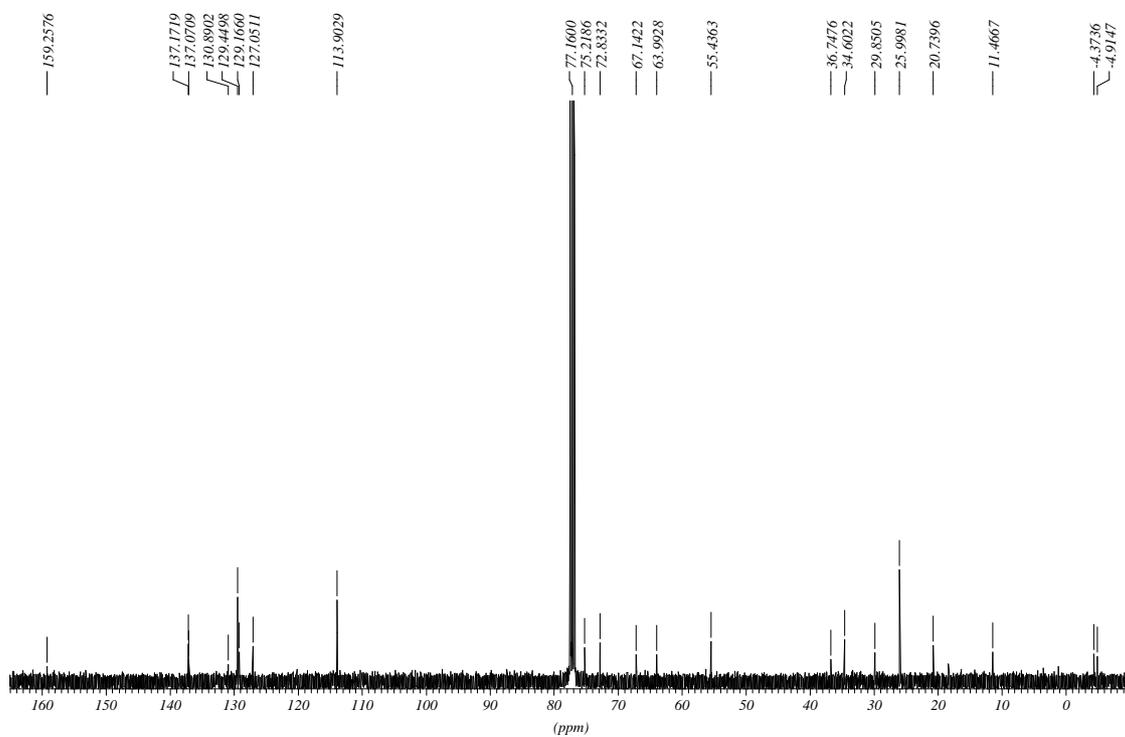
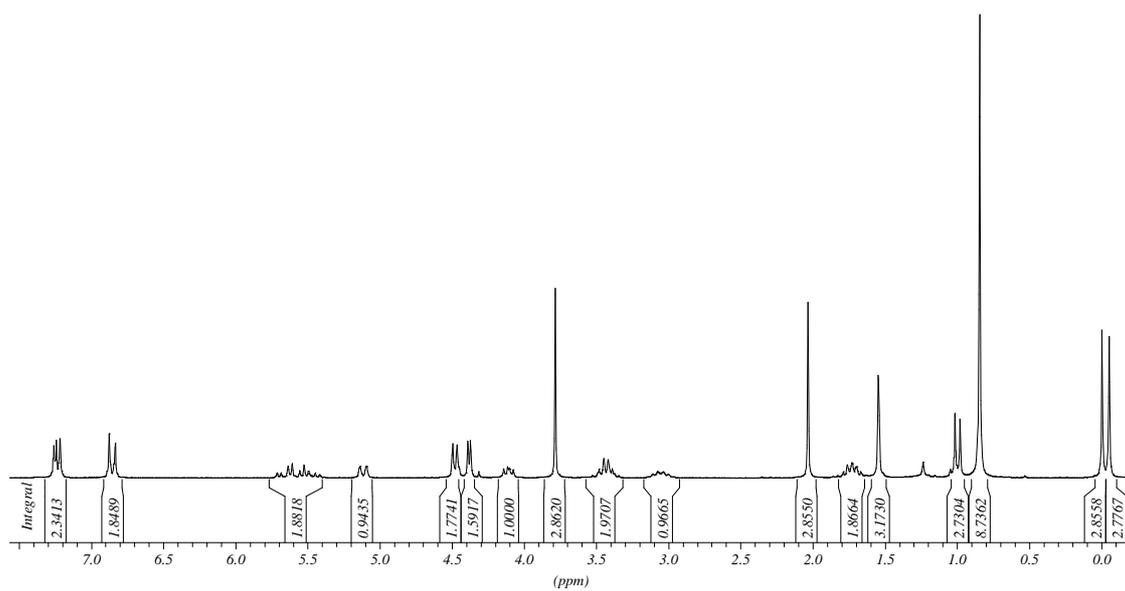
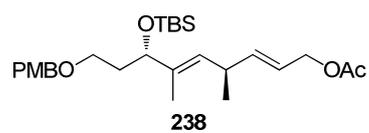


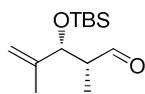




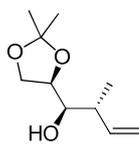
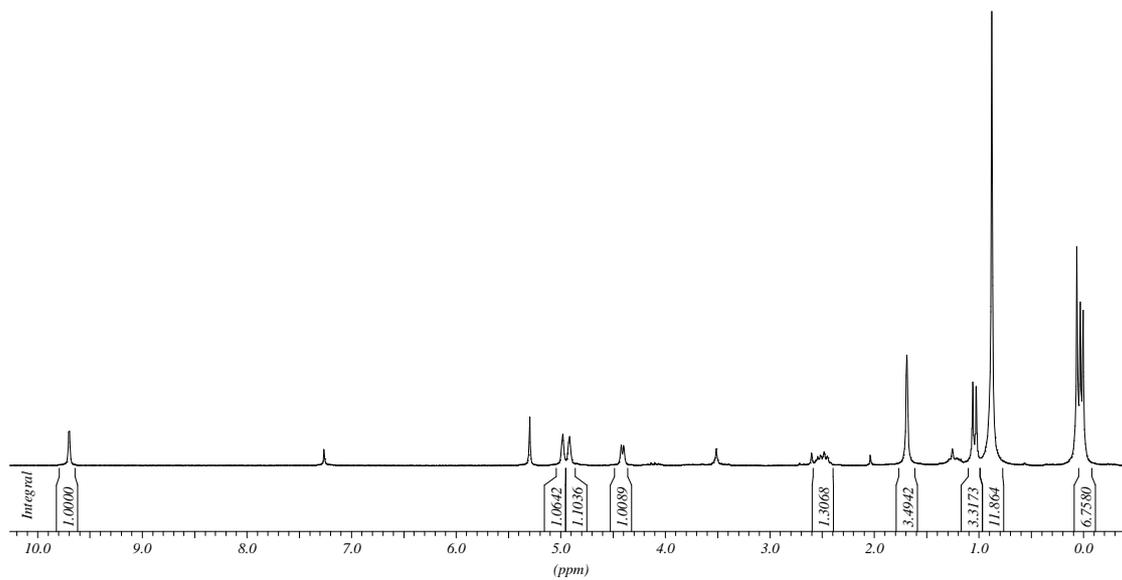




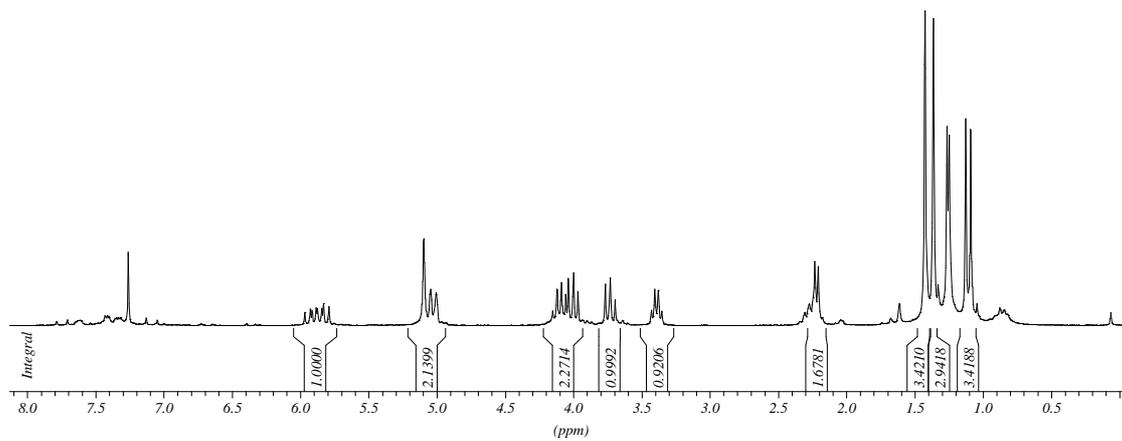


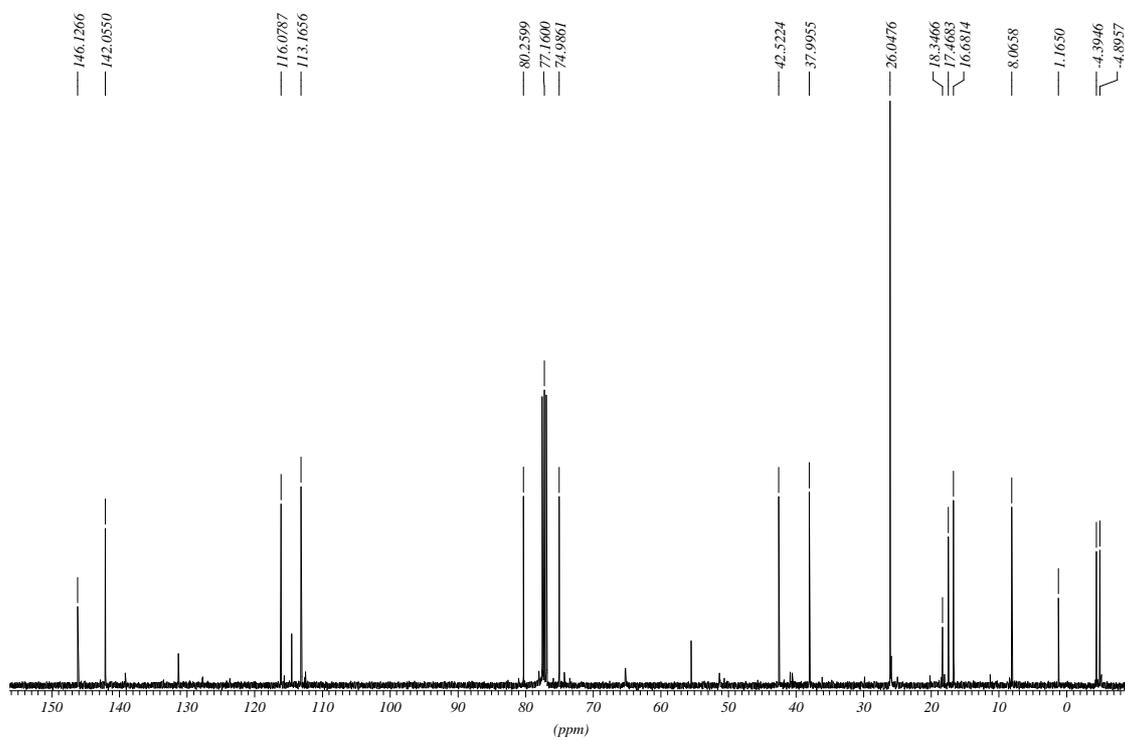
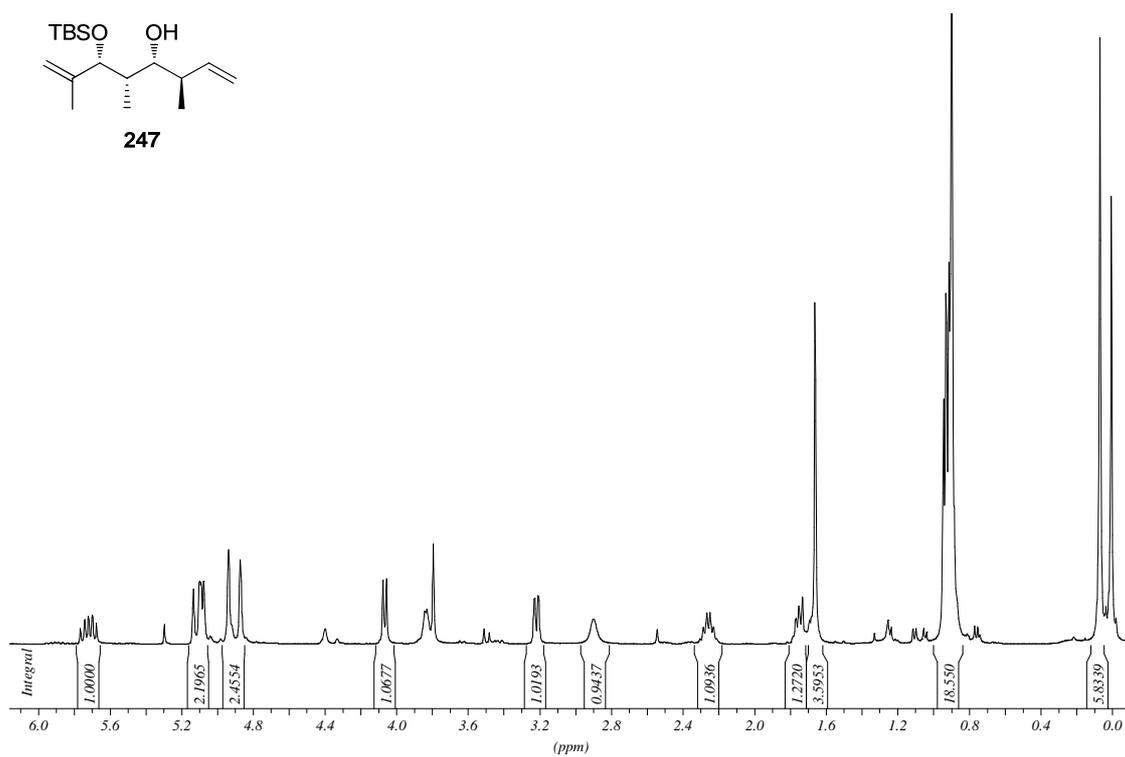
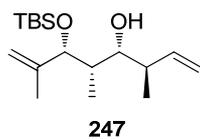


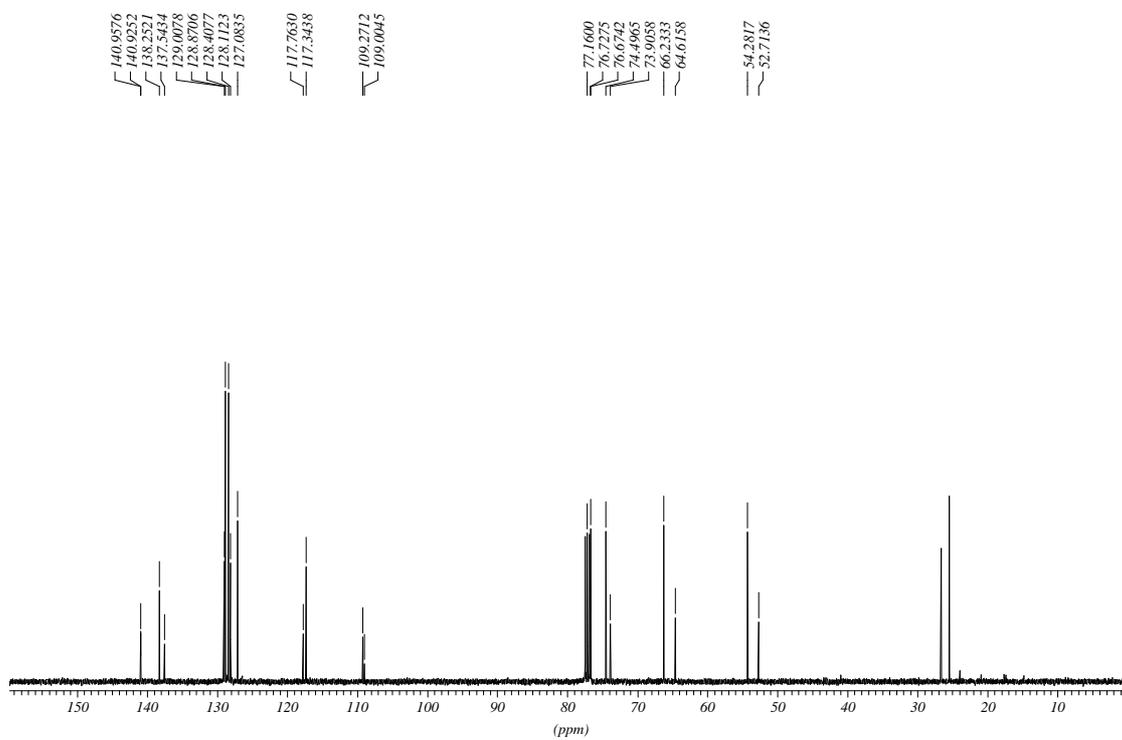
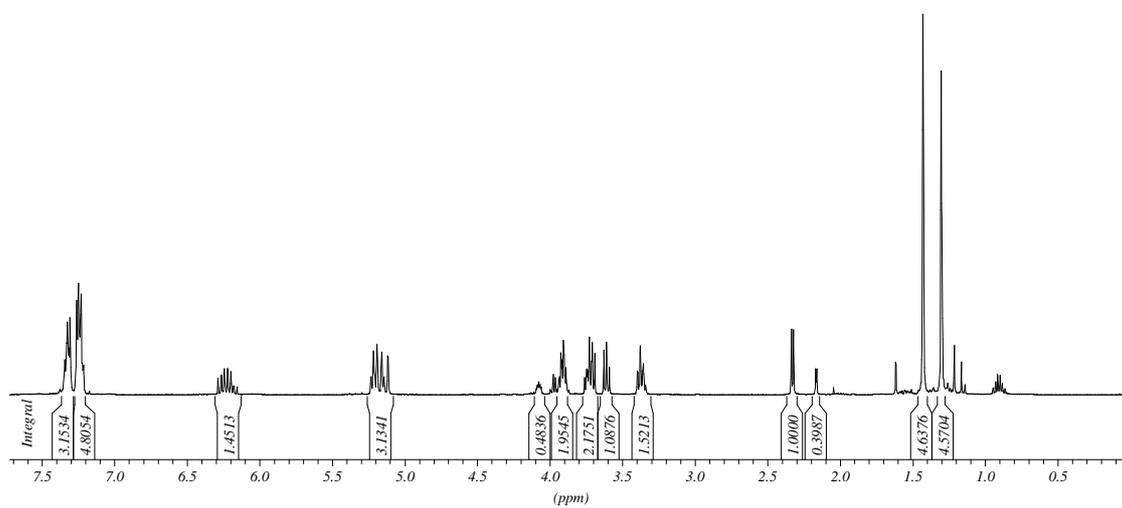
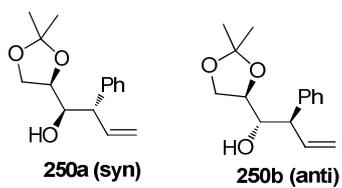
246

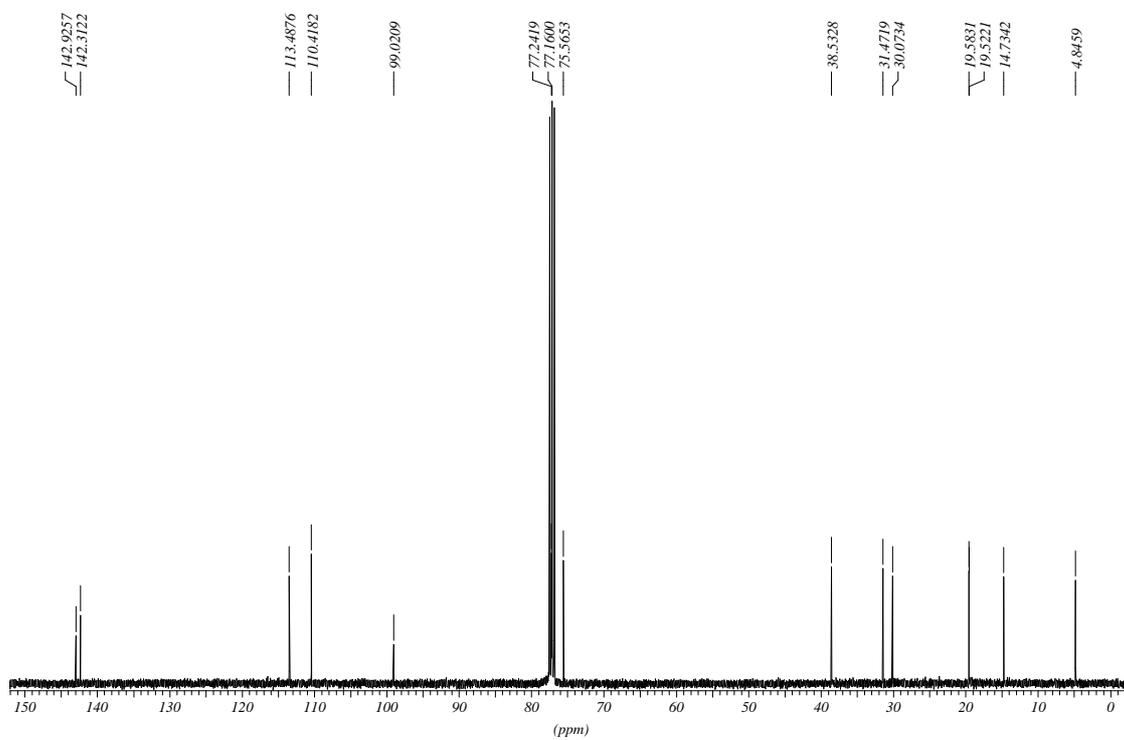
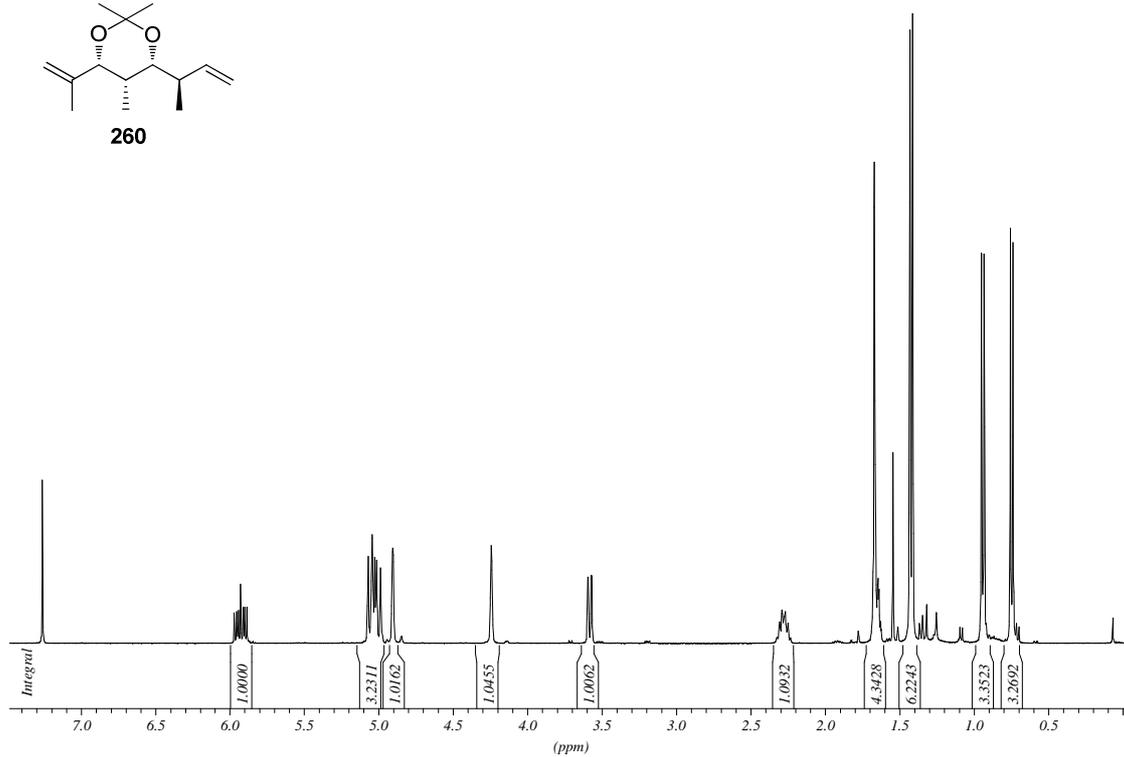
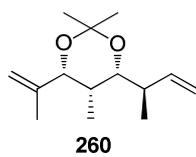


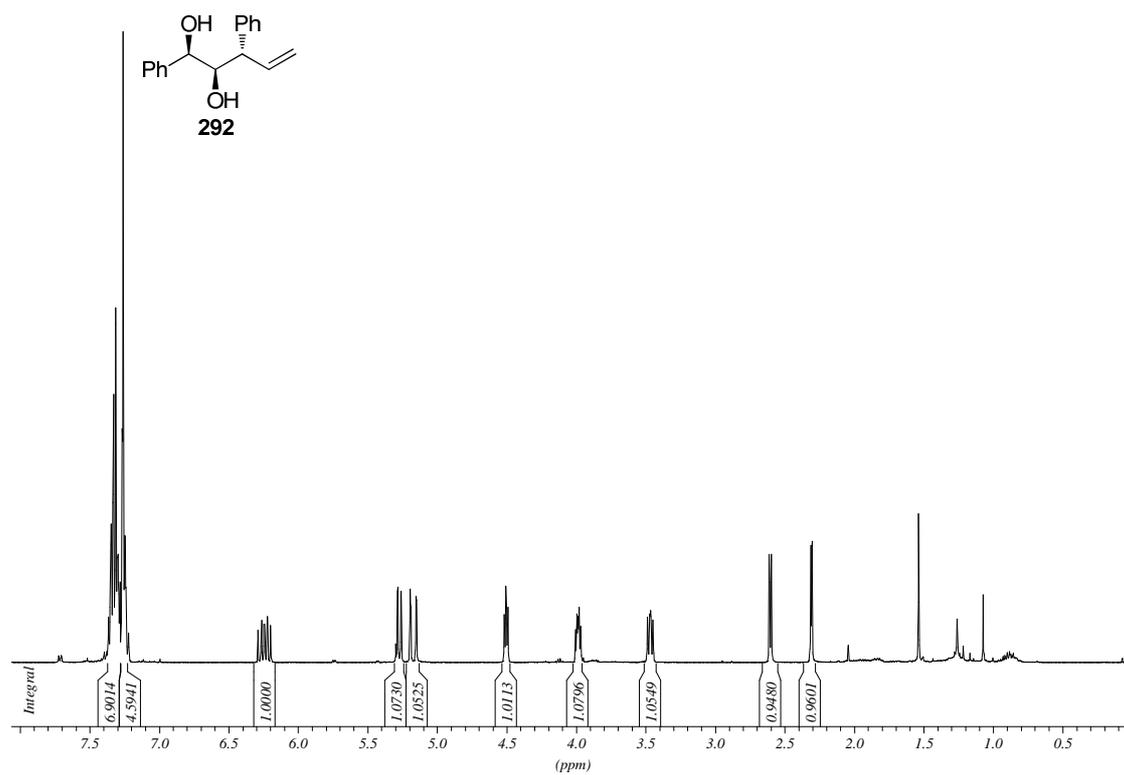
249







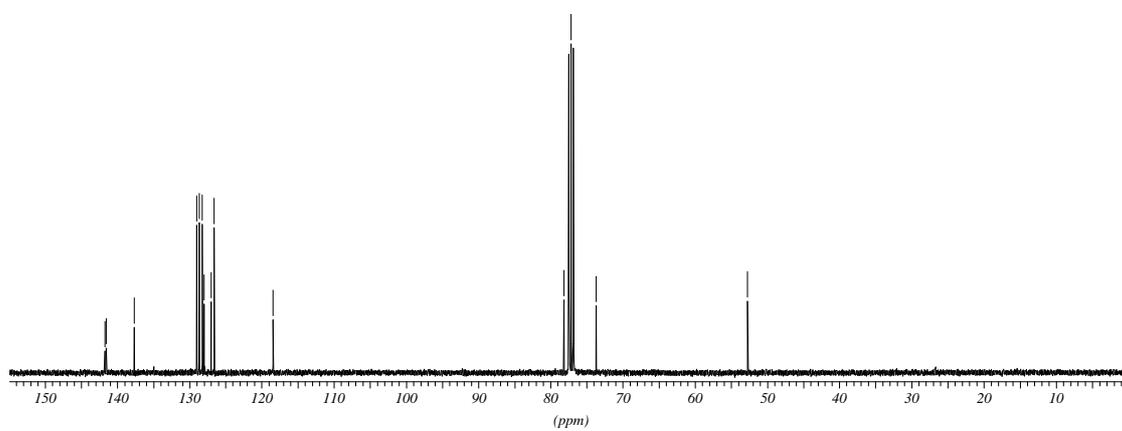


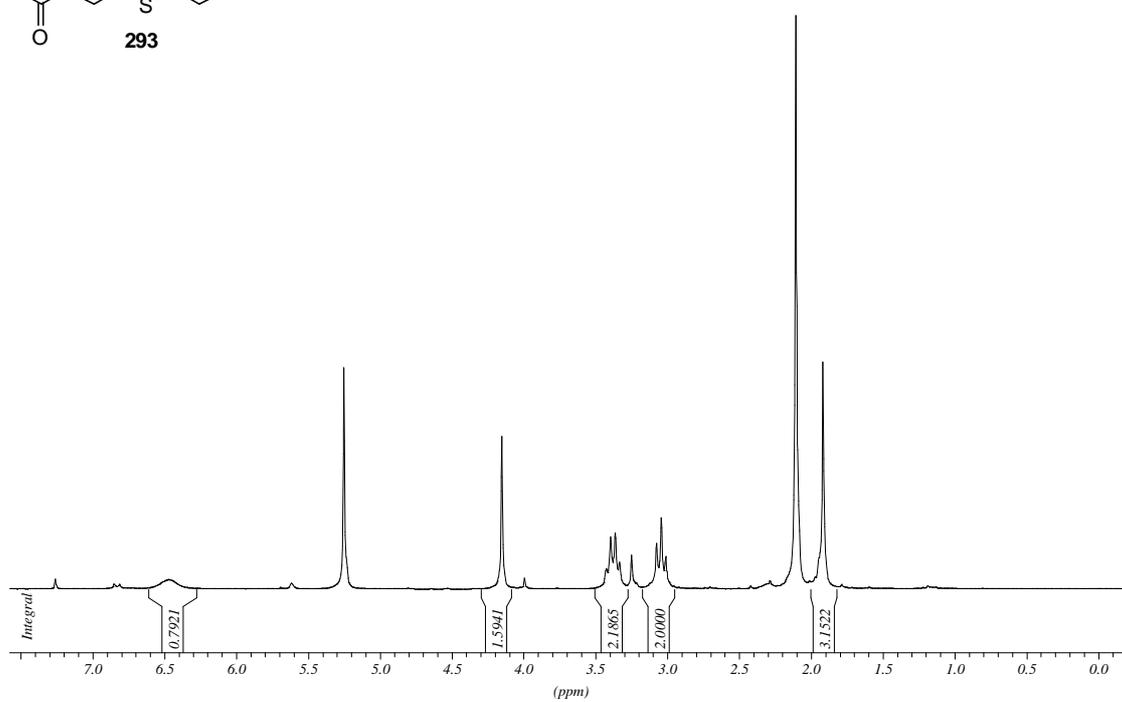
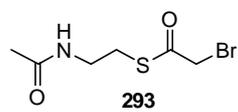
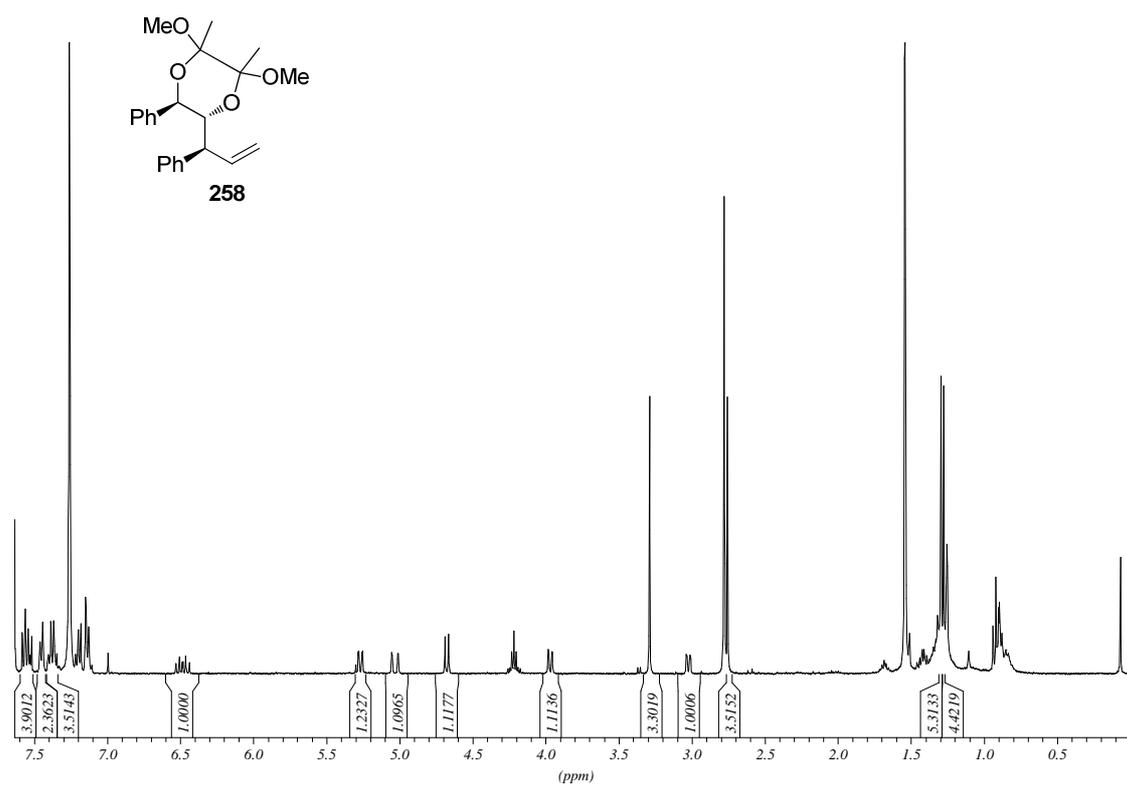


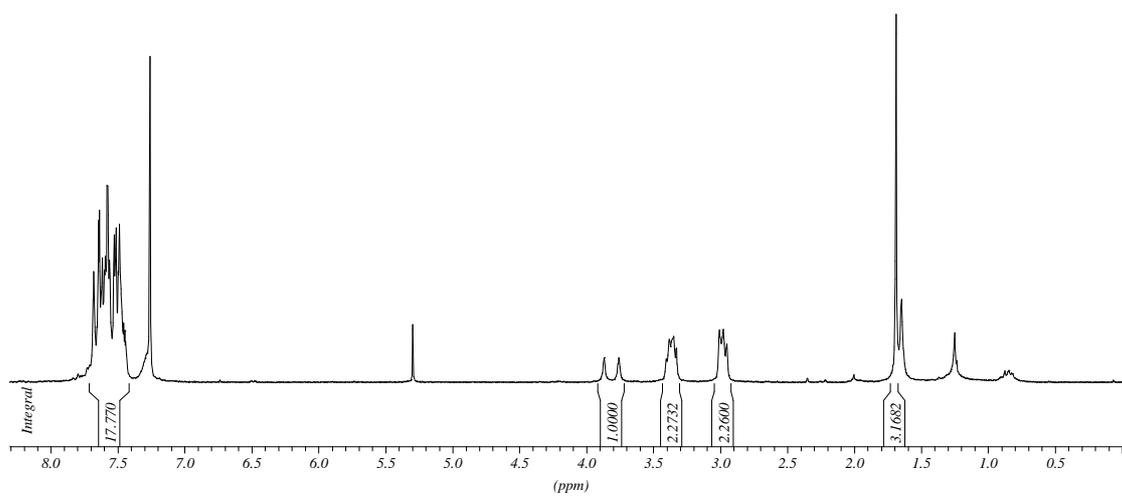
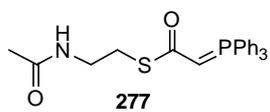
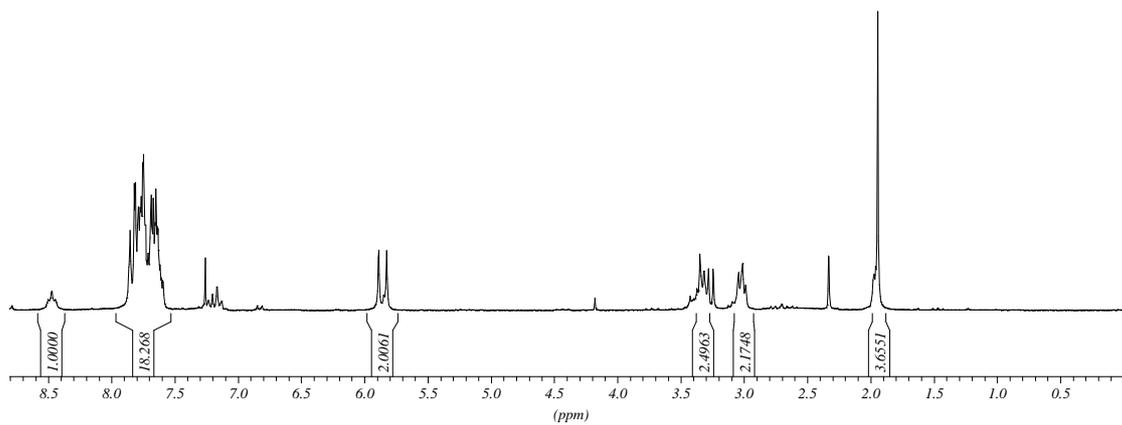
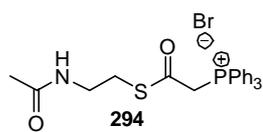
141.7330  
141.5596  
137.6482  
128.9735  
128.6306  
128.2228  
127.9699  
127.0073  
126.5729  
118.4336

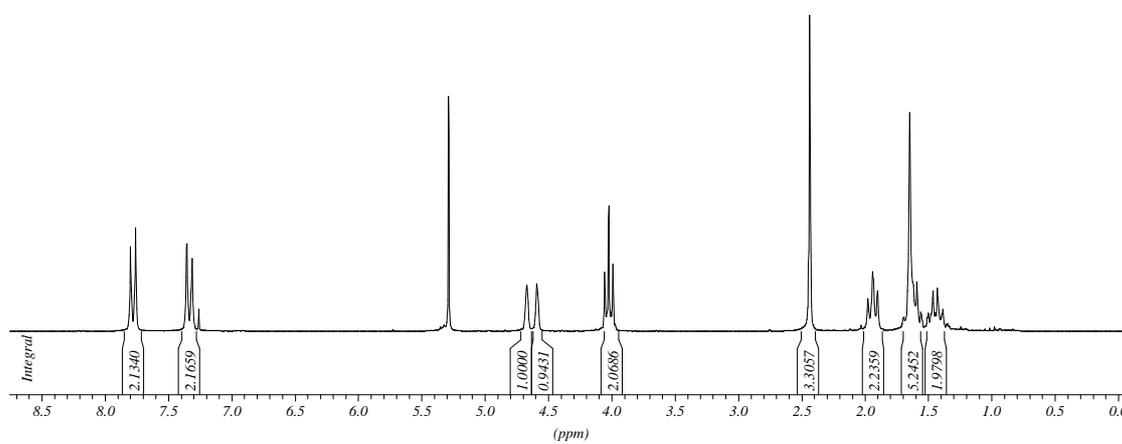
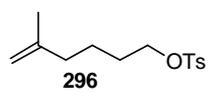
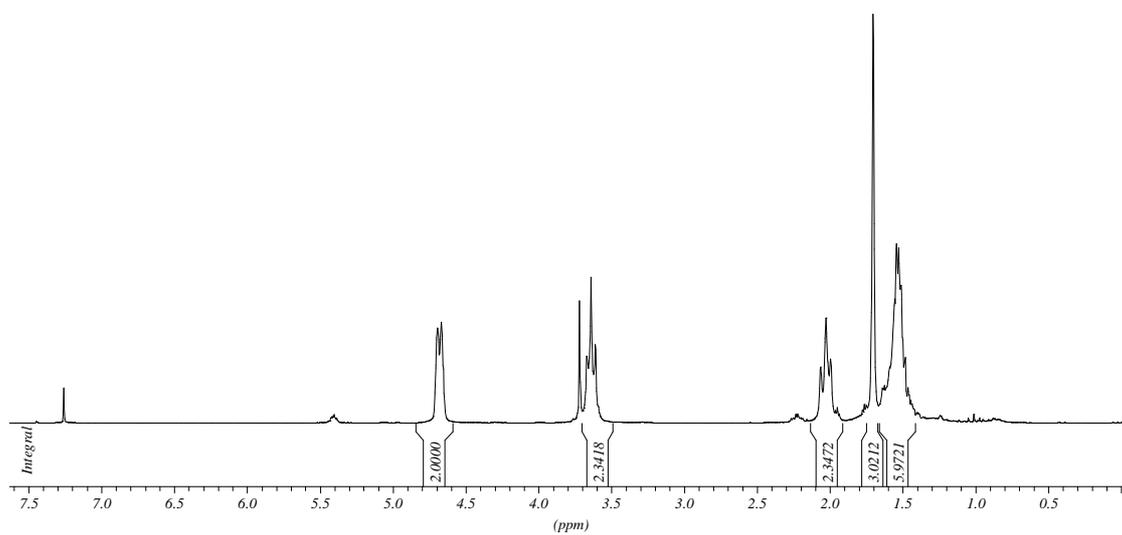
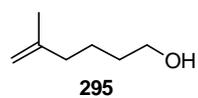
78.1698  
77.1600  
73.7115

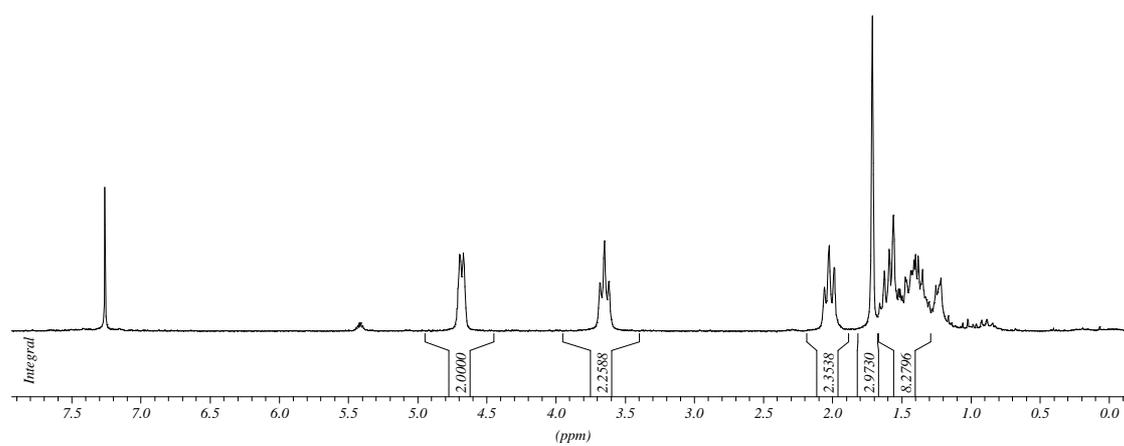
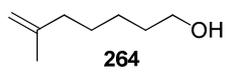
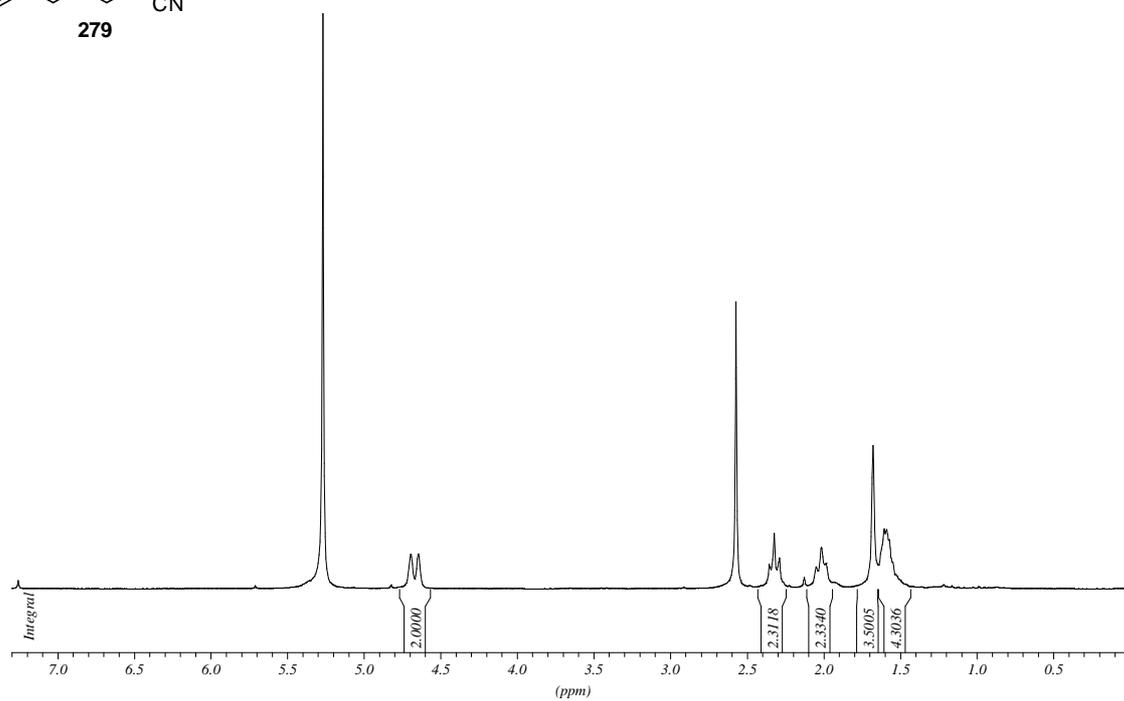
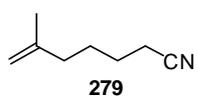
52.7022

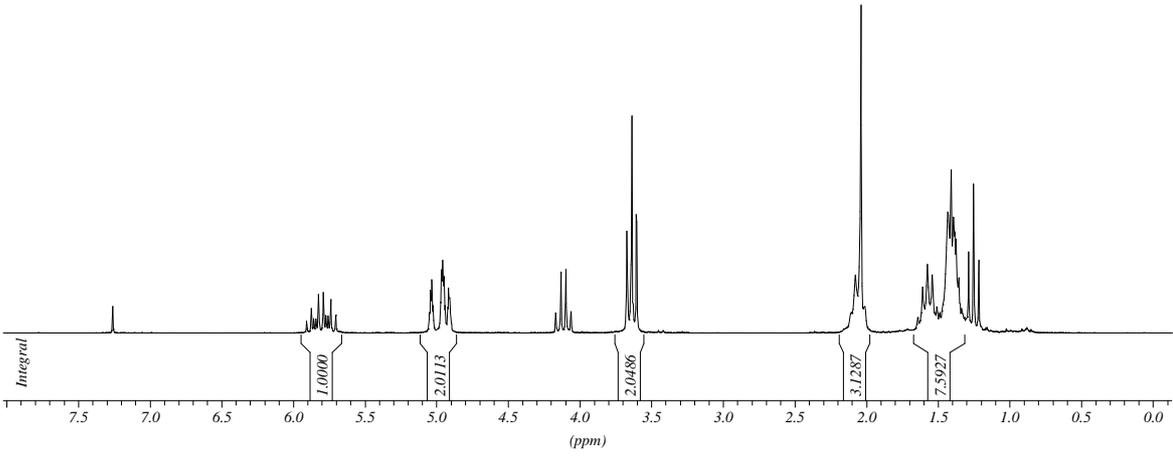
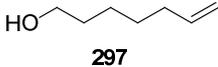


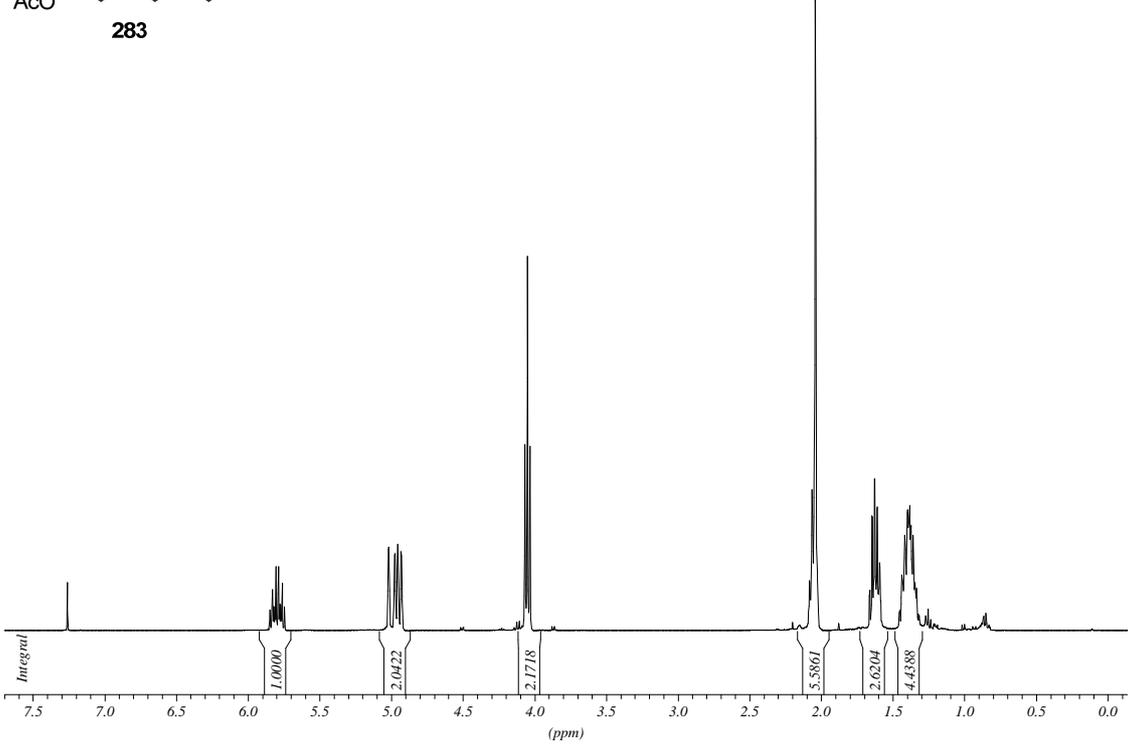
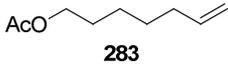




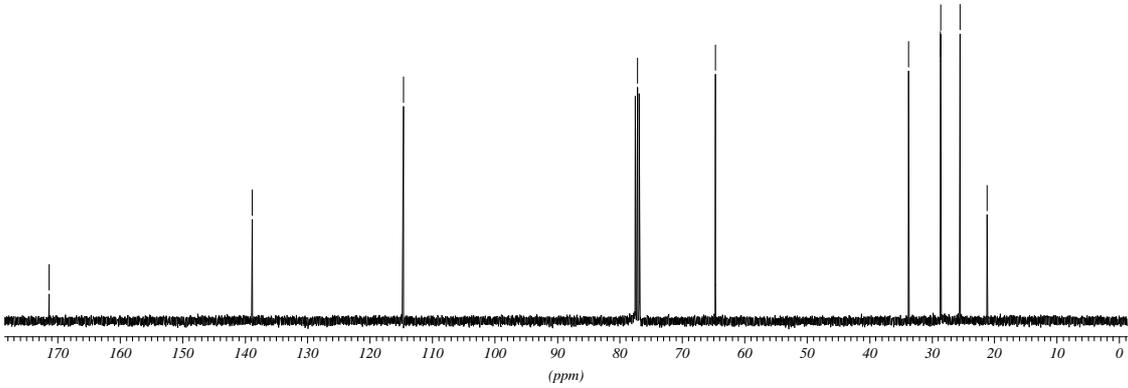


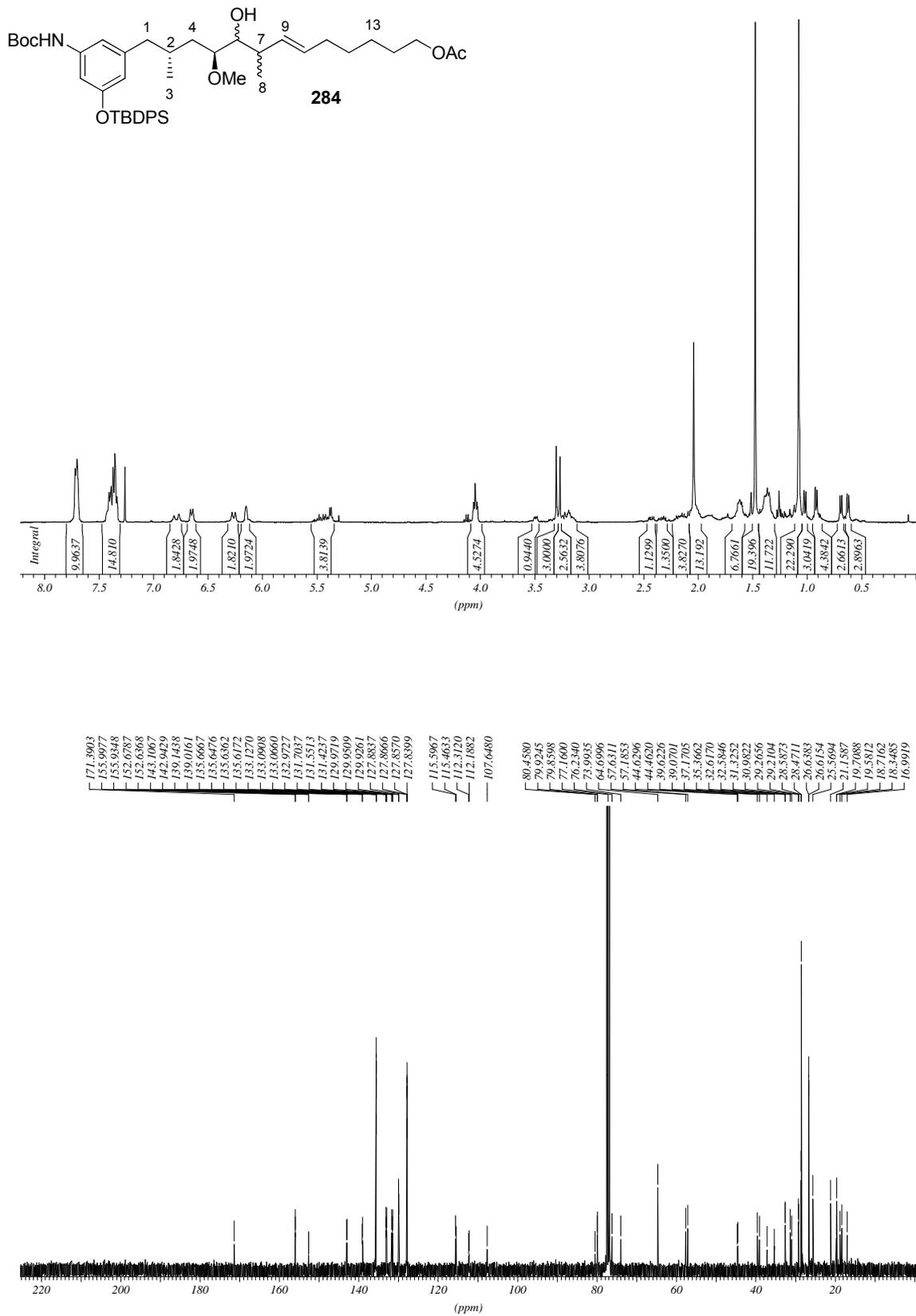


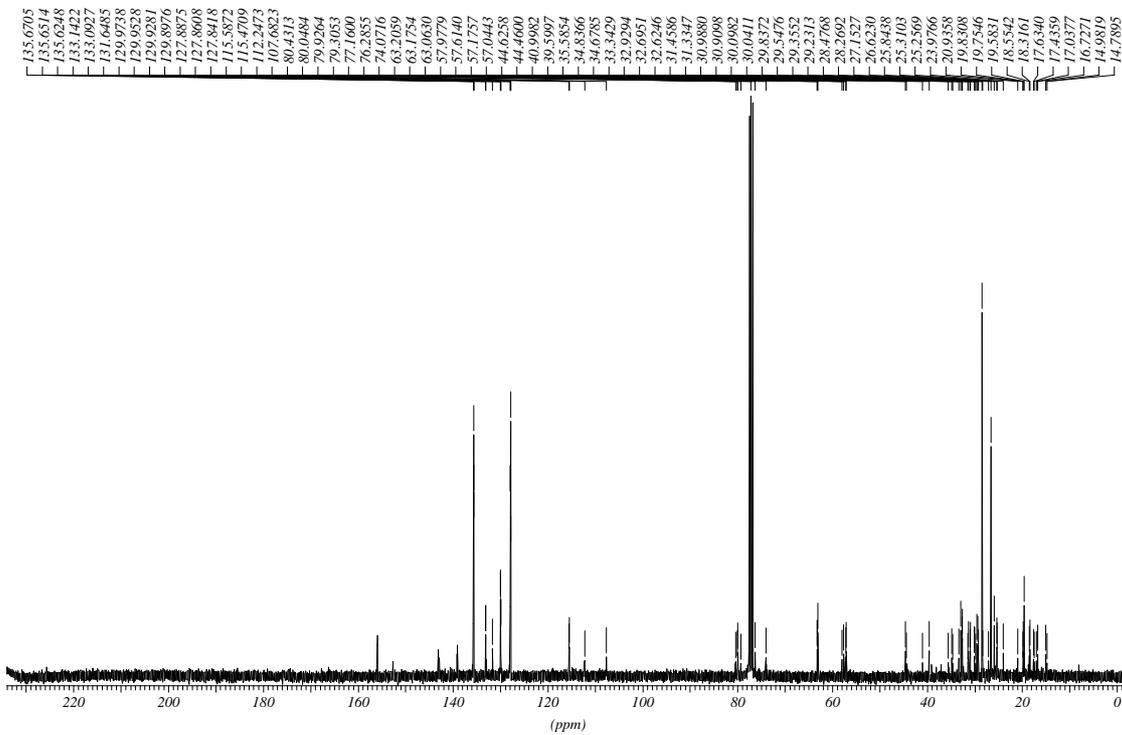
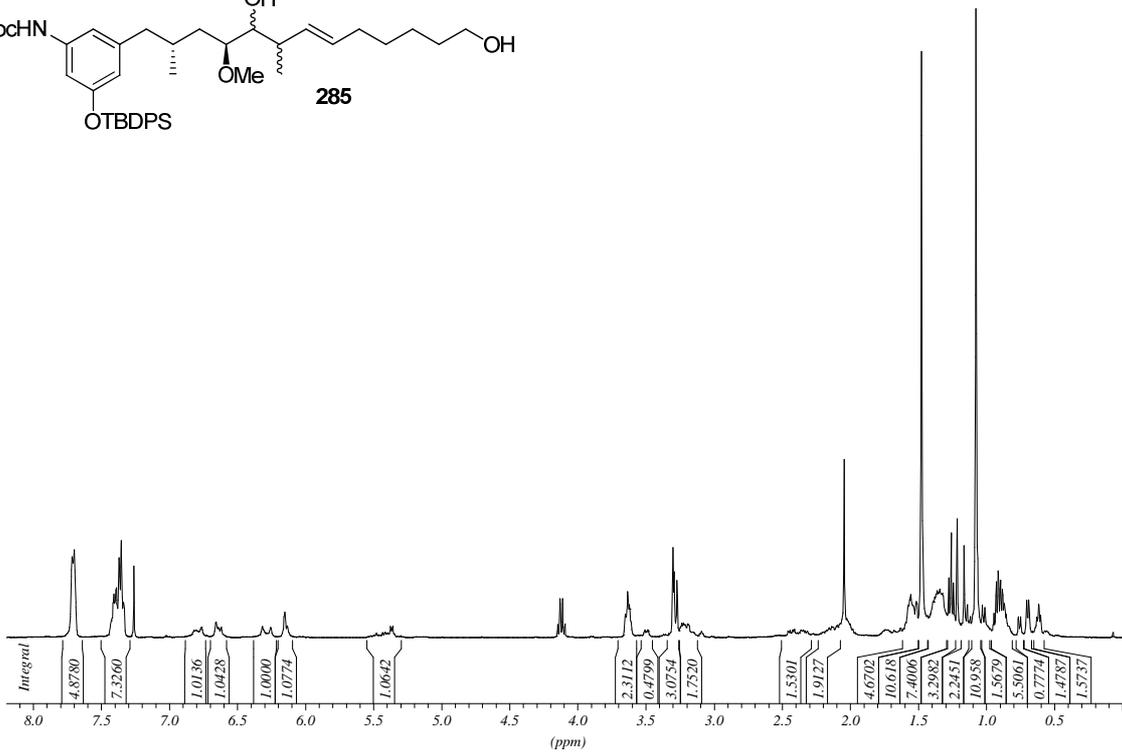
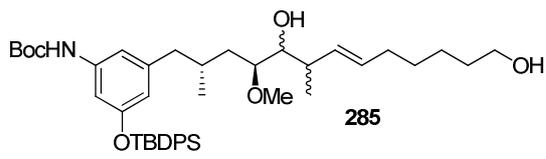




- 171.3712
- 138.8599
- 114.6345
- 77.1600
- 64.6825
- 33.7411
- 28.6273
- 28.5911
- 25.5275
- 21.1568







## Danksagung

Ich möchte mich zunächst ganz herzlich bei Prof. Dr. Andreas Kirschning für die vielseitige, fordernde und einzigartige Aufgabenstellung bedanken, die mir sehr viel Freude gemacht hat. Aber natürlich möchte ich mich auch für die freie und offene Arbeitsatmosphäre, sowie die gute Betreuung, den freundschaftlichen Umgang und das stete Vertrauen bedanken.

Prof. Dr. Mike Boysen danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Prof. Dr. Jürgen Caro danke ich für die Übernahme der Drittprüferschaft.

Dr. Gerald Dräger sei hier für die stete Hilfsbereitschaft, die technische Unterstützung sowie GC-MS-Know-How gedankt.

Gedankt sei auch Prof. Patrick Toy und besonders Jun Ou und Peter Leung für die tolle Zeit in Hong Kong.

Thomas Schmidt, Andreas Krause, Jana Franke, Andreas Kipke, Simone Eichner, Dr. Martin Bock und Jens Wegner möchte ich für das Korrekturlesen dieser Arbeit danken.

Ich möchte mich auch bei allen Mitarbeitern der spektroskopischen und massenanalytischen Abteilung bedanken, wie Dr. Jörg Fohrer, Dr. Edgar Hofer, Dagmar Körtje, Monika Rettstadt und Rainer Nöthel, denn ohne ihre Arbeit würde das Institut nicht funktionieren. Besonders möchte ich an dieser Stelle auch Mihael Astratov danken.

Den Damen aus den Sekretariaten sei hier ebenfalls herzlich für die Abwicklung aller möglichen Aufgaben wie z. B. den „unkomplizierten“ Reisekostenabrechnungen gedankt.

Meinen anfänglichen Laborkollegen Dr. Florian Taft und Dr. Monika Vogt danke ich für das versuchte Beibringen von sauberem Arbeiten. Moni sei auch besonders für das gemeinsame Arbeiten an unserem Projekt und alles andere außerhalb der Chemie gedankt, denn ohne sie wären wir nie so weit gekommen.

Dank gilt auch der gesamten Arbeitsgruppe Kirschning für intensive Kaffeepausen und eine tolle Arbeitsatmosphäre, sowie den Mutasynthesebearbeiterinnen Simone Eichner und Anja Heutling für das Dulden in ihrer Subgroup. Ich möchte mich auch bei Andreas Krause, Tobias Brodmann und Leila Bülow aus verschiedensten Gründen bedanken.

Besonderen Dank möchte ich an Jens Wegner und Dr. Ludovic Coutable richten, denn nur mit ihnen zusammen konnten wir zeigen, welches Potential in der Durchflusssynthese steckt. Außerdem war es mit ihnen immer eine frohe und kurzweilige Zeit in unserem Labor, sowie auch nach den Laborzeiten! Dies wird mir fehlen.

Ohne meine Familie wäre selbstverständlich kein Erfolg in meinem Studium möglich gewesen. Daher möchte ich mich an dieser Stelle ganz besonders bei meiner Mutter sowie bei meinem Zwillingbruder Gregor bedanken. Sie haben mich immer unterstützt und mir Rückhalt gegeben. Danke dafür!

Zuletzt möchte ich mich auch bei Nicole Seidler bedanken. Vielen Dank für alles in unserer gemeinsamen Zeit!

## Lebenslauf

Sascha Volkan Ceylan

### Persönliche Angaben:

Name, Vorname : Ceylan, Sascha Volkan  
 Geburtsdatum : 23.08.1981  
 Geburtsort : Augsburg  
 Staatsangehörigkeit : Deutsch

### Akademischer Werdegang:

08.1992-06.2001 *Bischöfliches Gymnasium Josephinum, Hildesheim, **Abitur.***  
 10.2002-09.2004 **Chemiestudium** an der *Gottfried Wilhelm Leibniz Universität, Hannover:*  
 09.2004 **Vordiplom**, Gesamtnote: „Sehr gut“.  
 10.2004-02.2007 **Chemiestudium** an der *Gottfried Wilhelm Leibniz Universität, Hannover.*  
 05.2006-08.2006 **Auslandsaufenthalt** (Erasmusaustausch) am *Imperial College, London: Metathesis studies on Penicillin G* unter Betreuung von Prof. A.G.M. Barrett.  
 02.2007 **Diplomprüfungen.**  
 02.2007-08.2007 **Diplomarbeit** an der *Gottfried Wilhelm Leibniz Universität, Hannover: Untersuchung von Durchflussreaktionen im magnetischen Mittelfrequenzfeld* unter Betreuung von Prof. A. Kirschning, Gesamtnote Diplom: „Sehr gut“.  
 10.2007-01.2011 **Promotion** in Organischer Chemie an der *Gottfried Wilhelm Leibniz Universität, Hannover: Entwicklung eines Induktionskonzepts für Durchflussreaktoren und Untersuchungen zur Palladium-katalysierten Umpolungsallylierung* unter Betreuung von Prof. A. Kirschning.  
 11.2008 **Auslandsaufenthalt** (DAAD-Austausch) an der *University of Hong Kong: Studies on Trost-Lu isomerisations with multifunctional polymers* unter Betreuung von Prof. P. Toy.

### Stipendien und Preise:

2004 Honeywell-Buchpreis für hervorragende Studienleistungen im Diplom-Studiengang Chemie.  
 2006 Erasmus-Stipendium für einen Forschungsaufenthalt in London am *Imperial College.*  
 2008 DAAD-Stipendium für einen Forschungsaufenthalt in Hong Kong an der *University of Hong Kong.*

### Lehrtätigkeiten:

01.2004- 06.2004 Betreuung des chemischen Praktikums für Mediziner an der MHH (Medizinische Hochschule Hannover).

12.2004-05.2006

Betreuung der chemischen Praktika im ersten und dritten Jahr des Chemie-Diplom-Studiengangs an der *Gottfried Wilhelm Leibniz Universität*.

### Wissenschaftliche Präsentationen:

- Posterpräsentation *Syntop 2008*, Potsdam: *Inductive Heating with Functionalized Magnetic Nanoparticles inside Microreactors*.
- Vortrag *Third German-Hungarian Workshop*, Paderborn **2008**: *Inductive Heating with Functionalized Magnetic Nanoparticles inside Microreactors*.
- Posterpräsentation *21<sup>st</sup> International Symposium: Synthesis in Organic Chemistry 2009*, Oxford: *Stereocontrolled Palladium Catalysed Umpolung Allylation of Aldehydes with Allyl Acetates*.
- Posterpräsentation *Bayer PhD Student Course 2009*, Cologne: *Inductive Heating for Promoting Chemical Reactions inside Microreactors*.
- Posterpräsentation *119<sup>th</sup> BASF International Summer Course 2010*, Ludwigshafen: *Inductive Heating for Promoting Chemical Reactions inside Microreactors*.
- Posterpräsentation *3<sup>rd</sup> EuCheMS 2010 Chemistry Congress*, Nürnberg, *Inductive Heating for Promoting Catalysed Reactions inside Microreactors*.

### Publikationen:

#### Fachzeitschriftenbeiträge

- S. Ceylan, C. Friese, C. Lammel, K. Mazac, A. Kirschning, *Inductive Heating for Organic Synthesis by Using Functionalized Magnetic Nanoparticles Inside Microreactors*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8950-8953; Highlighted in *Synfacts* **2009**, 5, 475.
- M. Vogt, S. Ceylan, A. Kirschning, *Stereocontrolled palladium-catalysed umpolung allylation of aldehydes with allyl acetates*, *Tetrahedron Steven Ley Price issue* **2010**, 66, 6450-6456.
- S. Ceylan, T. Klande, C. Vogt, C. Friese, A. Kirschning, *Chemical synthesis with inductively heated copper flow reactors*, *Synlett special issue* **2010**, 13, 2009-2013.
- J. Wegner, S. Ceylan, C. Friese, A. Kirschning, *Inductively heated oxides inside microreactors – facile oxidations under flow conditions*, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 23, 4372-4375; Highlighted in *Synfacts* **2010**, 11, 1313.
- S. Ceylan, L. Coutable, J. Wegner, A. Kirschning, *Inductive Heating with Magnetic Materials inside Microreactors*, *Chem. Eur. J.*, **2011**, DOI: 10.1002/chem.201002291.
- J. Knochen, U. Kunz, T. Turek, S. Ceylan, A. Kirschning, I. Kampen, M. Vielkind, A. Kwade, S. Arndt and S. Scholl,  $\mu$ -Consortium: Installation of a mobile Plant for Education and Training in Micro Process Engineering, *Chemie Ingenieur Technik* **2010**, 82, 1799-1806.

#### Fachbuchbeiträge

- S. Ceylan, A. Kirschning, *Recoverable and recyclable catalysts, chapter 13: Flow reactors and membrane reactors*, Maurizio Benaglia (Ed.), Wiley VCH, **2009**.

*Patente*

- C. Friese, A. Kirschning, J. Wichelhaus, S. Ceylan, *Method for carrying out chemical reactions with the aid of an inductively heated heating medium*, patent (WO/2009/074373; PCT/EP2008/063763).
- C. Friese, A. Kirschning, S. Ceylan, *Method for carrying out oxidation reactions using inductively heated medium*, patent (WO/2010/091747; PCT/EP2009/062959).

**Sonstige Positionen und Tätigkeiten:**

- |                 |  |
|-----------------|--|
| 08.2002-04.2002 | Zivildienstleistender auf der Intensivstation des <i>St. Bernwardkrankenhauses</i> in Hildesheim.      |
| 10.2002-08.2003 | Mitglied des Fachschaftsrats der Naturwissenschaftlichen Fakultät.                                     |
| 10.2006-02.2008 | Betreuungstätigkeit im Rahmen des Uni-Sports an der <i>Gottfried Wilhelm Leibniz Universität</i> .     |
| 06.2009-10.2010 | Gewähltes Mitglied des Rats der Graduiertenakademie der <i>Gottfried Wilhelm Leibniz Universität</i> . |