

Nachbargruppeneffekte β -substituierter Organometallverbindungen

Vom Fachbereich für Biologie und Chemie der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Justus-Liebig-Universität Giessen zur
Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften
genehmigte Dissertation

vorgelegt von
Diplom-Chemiker

Kai Leferink

aus Nordhorn

-2008-

Die vorliegende Dissertation wurde im Zeitraum von November 2004 bis Mai 2005 am Organisch-Chemischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und von Juni 2005 bis September 2008 am Institut für Organische Chemie der Justus-Liebig-Universität unter der Leitung von Professor Dr. Richard Göttlich angefertigt.

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Erster Gutachter: Prof. Dr. R. Göttlich

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. P. R. Schreiner

Tag der mündlichen Prüfung:

Steffi

| | | |
|-----------|---|-----------|
| I | EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG | 1 |
| 1. | EIN RÜCKBLICK | 1 |
| 2. | POSITIONIERUNG DES THEMAS | 3 |
| 3. | ZIELSETZUNG | 9 |
| II | THEORETISCHER TEIL | 10 |
| 1 | AUSWAHL DES TESTSYSTEMS | 10 |
| 1.1 | Reagenzstruktur | 10 |
| 1.2 | Reaktionsbedingungen | 11 |
| 1.3 | Relative Stereochemie | 12 |
| 2 | EXPERIMENTE ZUR DIASTEREOSELEKTIVITÄT | 13 |
| 2.1 | Metall-Screening | 13 |
| 2.2 | Position des Chiralitätszentrums | 15 |
| 2.3 | Reaktive Spezies | 17 |
| 2.3.1 | Synthese enantiomerenreiner Monomere | 18 |
| 2.4 | Sterische und elektronische Einflüsse | 21 |
| 2.4.1 | Variation der Reste am Chiralitätszentrum | 21 |
| 2.4.2 | Variation der Reste am Donoratom | 24 |
| 2.5 | Stickstoff als Donoratom | 30 |
| 2.6 | Erweiterung der Reagenzstruktur | 32 |
| 2.6.1 | Homologisierung | 33 |
| 2.6.2 | Phenyl-Derivate | 35 |
| 2.6.3 | Piperidin-Derivate | 41 |
| 3 | MECHANISTISCHE BETRACHTUNGEN | 49 |
| 3.1 | Kristallisationsversuche | 49 |
| 3.1.1 | Chelat-Komplexe | 49 |
| 3.1.2 | Mimetik-Komplexe | 52 |
| 3.2 | Strukturelle Untersuchungen (DFT-Rechnungen) | 53 |
| 3.2.1 | Theoretische Grundlagen | 53 |
| 3.2.2 | Dichtefunktionaltheorie (DFT) | 56 |
| 3.2.3 | Verwendete Methode und Basissätze | 58 |
| 3.2.4 | Ergebnisse | 59 |
| 3.3 | Stereochemische / Mechanistische Schlussfolgerungen | 67 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| III | ZUSAMMENFASSUNG & AUSBLICK | 78 |
| IV | EXPERIMENTELLER TEIL | 86 |
| 1. | ALLGEMEINES | 86 |
| 1.1 | Arbeitstechnik | 86 |
| 1.2 | Lösungsmittel und Reagenzien | 86 |
| 1.3 | Chromatographie | 86 |
| 1.4 | Elementaranalysen | 87 |
| 1.5 | Massenspektrometrie | 87 |
| 1.6 | NMR-Spektroskopie | 87 |
| 1.7 | Kristallstrukturanalyse | 88 |
| 2. | VORSCHRIFTEN | 89 |
| 2.1 | Darstellung der 3-Benzylloxy-2-methyl-1-propylhalogenide (2, 4) | 89 |
| 2.2 | Darstellung von 4-(Benzylloxy)-3-methyl-1-phenylbutan-1-ol (5) | 93 |
| 2.3 | Darstellung von 1-Phenyl-3-(benzylloxymethyl)butyl-3,5-dinitrobenzoat (6 rac.) | 97 |
| 2.4 | Darstellung von 3-Benzylloxy-1-butylbromid (10) | 98 |
| 2.5 | Darstellung von 1-((3-Bromobutoxy)methyl)benzol (13) | 102 |
| 2.6 | Darstellung von 4-(Benzylloxy)-1-phenylpentan-1-ol (24 rac.) | 103 |
| 2.7 | Darstellung von (S)-3-Benzylloxy-1-butylbromid (18) | 105 |
| 2.8 | Darstellung von (S)-3-Benzylloxy-2-methyl-1-propylbromid (23) | 109 |
| 2.9 | Darstellung von 3-Benzylloxy-4-methylpentylbromid (30) | 112 |
| 2.10 | Darstellung von 3-Benzylloxy-3-phenylpropylbromid (31) | 117 |
| 2.11 | Darstellung von 2-Benzylloxymethyl-3-methyl-butylbromid (35) | 122 |
| 2.12 | Darstellung von 3-Benzylloxy-2-phenylpropylbromid (40) | 126 |
| 2.13 | Darstellung von 3-Benzylloxymethyl-4-methyl-1-phenylpentan-1-ol (Q rac.) | 131 |
| 2.14 | Darstellung von 4-Benzylloxy-5-methyl-1-phenylhexan-1-ol (R) | 132 |
| 2.15 | Darstellung von 4-Benzylloxy-1,3-diphenylbutan-1-ol (S rac.) | 133 |
| 2.16 | Darstellung von 4-Benzylloxy-1,4-diphenylbutan-1-ol (T) | 134 |
| 2.17 | Darstellung von 3-Methyl-1-phenylbutan-1,4-diol (43 rac.) | 135 |
| 2.18 | Darstellung von 1-Phenylpentan-1,4-diol (45 rac.) | 137 |
| 2.19 | Darstellung von 4-Methoxy-3-methoxy-1-phenylbutan-1-ol (47 rac.) | 138 |
| 2.20 | Darstellung von 4-Methoxy-1-phenylpentan-1-ol (49 rac.) | 140 |
| 2.21 | Darstellung von (3-Bromo-2-methylpropoxy)triphenylmethan (51) | 142 |
| 2.22 | Darstellung der 3-Trialkylsilyloxy-2-methylpropylbromide (56-58) | 143 |
| 2.23 | Darstellung von 3-Methyl-1-phenyl-4-(trityloxy)butan-1-ol (U rac.) | 148 |
| 2.24 | Darstellung von 3-Methyl-1-phenyl-4-trimethylsilyloxybutan-1-ol (V rac.) | 149 |
| 2.25 | Darstellung von 3-Methyl-1-phenyl-4-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-but... (W rac.) | 150 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 2.26 | Darstellung von 3-Methyl-1-phenyl-4-(triisopropylsilyloxy)-butan-1-ol (X rac.) | 151 |
| 2.27 | Darstellung von 4-Dimethylamino-3-methyl-1-phenylbutan-1-ol (59) | 152 |
| 2.28 | Darstellung von 4-(<i>N</i> -Benzyl- <i>N</i> -methylamino)-3-methyl-1-phenyl-butan-1-ol (62) | 154 |
| 2.29 | Darstellung der 4-Alkyloxy-3-methylbutylbromide (66, 71, 72) | 157 |
| 2.30 | Darstellung von 4-Methyl-1-phenyl-5-(trityloxy)pentan-1-ol (74) | 164 |
| 2.31 | Darstellung von 5-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-1-phenyl-pentan-1-ol (73) | 165 |
| 2.32 | Darstellung von (2-(1-Benzoyloxy)ethyl)phenyl)phenylmethanol (78) | 166 |
| 2.33 | Darstellung von (2-(1-(<i>N</i> -Benzyl- <i>N</i> -methylamino)ethyl)phenyl)-phenylmet... (80) | 169 |
| 2.34 | Darstellung von <i>N</i> -Benzyl-1-(2-iodophenyl)- <i>N</i> -methylethylamin (81) | 172 |
| 2.35 | Darstellung von 1-(2-Bromophenyl)- <i>N,N</i> -dimethylethylamin (83) | 173 |
| 2.36 | Darstellung von 1-(2-Bromophenyl)- <i>N,N</i> -diethylethylamin (84) | 174 |
| 2.37 | Darstellung von 2-(<i>N</i> -Benzylpiperidin-3-yl)-1-phenylethanol (88) | 175 |
| 2.38 | Darstellung von 2-(<i>N</i> -Benzyl-5,5-dimethylpiperidin-3-yl)-1-phenylethanol (99) | 178 |
| 2.37 | Darstellung von 1-(Benzoyloxy)propan-2-ol (101) | 186 |
| 2.38 | Darstellung von 4-(Benzoyloxy)-2-methyl-1-phenylbutan-1-ol (P rac.) | 187 |
| V | LITERATURVERZEICHNIS | 188 |
| VI | DATENANHANG: KRISTALLSTRUKTUREN | 193 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------------------|----------------------------------|
| * | chiral |
| Å | Ängström |
| Ac | Acetat |
| Ada | Adamantyl |
| Bn | Benzyl |
| Bu | <i>n</i> -Butyl |
| BuLi | <i>n</i> -Butyllithium |
| ca. | circa |
| Cy | Cyclohexan |
| d | Dublett |
| DCM | Dichlormethan |
| <i>de</i> | Diastereomerenüberschuss |
| DMAP | <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin |
| DMF | Dimethylformamid |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| E | Elektrophil |
| <i>ee</i> | Enantiomerenüberschuss |
| Ether/Et ₂ O | Diethylether |
| EI | Elektronenionisation |
| eq. | Äquivalente |
| ESI | Elektronensprayionisation |
| Et | Ethyl |
| g | Gramm |
| gem | geminal |
| GC | Gaschromatographie |
| h | Stunde(n) |
| Hz | Hertz |
| <i>i</i> -Bu | <i>iso</i> -Butyl |
| J | Kopplungskonstante |
| L | Ligand |
| LDA | Lithiumdiisopropylamid |
| LG | Abgangsgruppe |
| m | Multipllett |
| M | Metall |
| Me | Methyl |

| | |
|----------------|-----------------------------------|
| min | Minute(n) |
| Ms | Methylsulfonyl |
| MS | Massenspektrometrie |
| n.b. | nicht bestimmbar |
| NCS | <i>N</i> -Chlorsuccinimid |
| NBS | <i>N</i> -Bromsuccinimid |
| NMR | Kernmagnetresonanzspektroskopie |
| Nu | Nucleophil |
| Ox. | Oxidation |
| Ph | Phenyl |
| ppm | parts per million |
| q | Quartett |
| R | allgemeiner Kohlenwasserstoffrest |
| rac. | racemisch |
| Red. | Reduktion |
| Rf | Retentionsfaktor |
| RT | Raumtemperatur |
| s | singulett |
| t | Triplett |
| TBDPS | <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl |
| TBDMS | <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl |
| TBME | <i>tert</i> -Butylmethylether |
| <i>t</i> -Bu | <i>tert</i> -Butyl |
| TFA | Trifluoressigsäure |
| THF | Tetrahydrofuran |
| TMS | Trimethylsilyl |
| t _R | Retentionszeit |
| Trt | Trityl |
| Ts | Toluolsulfonyl |
| Triflat | Trifluormethansulfonat |
| Ar | aryl |
| X | Halogenatom |
| ÖPV | Ölpumpenvakuum |
| WW | Wechselwirkung |

I Einleitung und Zielsetzung

1. Ein Rückblick

„...länger als 25 Jahre halten sich auch die meisten Theorien nicht“, bemerkte 1890 KEKULÉ* anlässlich des 25-jährigen Jubiläums der Benzoltheorie.¹ Doch nicht nur seine Strukturtheorie², sondern auch die 1874 von seinem Schüler VAN'T HOFF³ mitbegründete Theorie des asymmetrisch substituierten Kohlenstoffatoms, deren Grundidee zeitgleich von LE BEL⁴ veröffentlicht wurde, gilt bis heute nahezu unverändert und hat nicht nur die chemische Forschung maßgeblich geprägt, sondern vor allem die Frage nach stereoselektiven Synthesen initiiert.

Dieser Geburtsstunde der Stereochemie⁵ gingen die Pionierarbeiten von BIOT, HAÜY (1815), HERSCHEL (1820) und PASTEUR (1848) hinsichtlich der Zurückführung sowohl hemiedrischer Kristallformen (Abb. 1) als auch der Fähigkeit bestimmter Substanzen, die Ebene des polarisierten Lichtes zu drehen, auf Eigenschaften einzelner Moleküle voran.⁶ Ebenso wegweisend waren die Untersuchungen der beiden Formen der optisch aktiven Milchsäure durch WISLICENUS (1873): Er schlussfolgerte, dass deren einziger Unterschied auf der „verschiedenartigen räumlichen Lagerung der in gleich bleibender Reihenfolge miteinander verbundenen Atome beruhe.“⁷

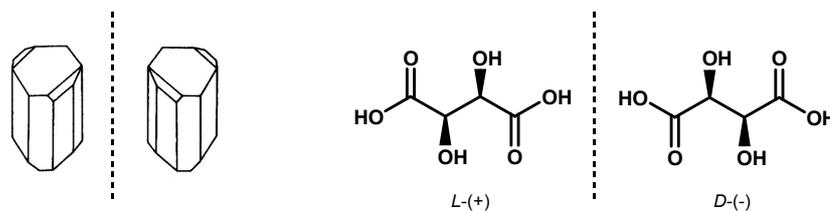


Abb. 1: (links) Hemiedrische Kristallformen des Ammoniumnatriumtartrats nach PASTEUR⁶, (rechts) Enantiomere der Weinsäure (Bild / Spiegelbild).

Für die logische Zusammenführung der bis dato erbrachten Erkenntnisse in Form seiner drei Hypothesen war VAN'T HOFF³ möglicherweise durch den Einfluss von KEKULÉ prädestiniert, der seit etwa 1867 in seinen Vorlesungen stets tetraedrische Modelle benutzte. Doch auch BUTLEROW glaubte schon 1862 an den baldigen Beweis eines solchen Modells.^{8,9} Trotz scharfer öffentlicher Kritik durch Chemiker wie KOLBE¹⁰ (1877) und RAU¹¹ (1882) wurde die Bedeutung dieser Theorie u.a. durch MEYER⁵ (1888) bezüglich der resultierenden sterischen Hinderung weiter ausgeführt und der Begriff der Stereochemie geprägt. Die Erweiterung der Theorie auf den asymmetrisch substituierten Stickstoff durch HANTZSCH und

* 1852 Promotion bei Justus Liebig am Chemisch-Pharmazeutischen Institut Gießen.

WERNER¹² (1889) wurde durch Experimente von LE BEL¹³ (1891) bestärkt. Der endgültige Beweis gelang erst durch die Trennung chiraler quartärer Ammoniumsalze mittels D-(+)-Camphersulfonsäure durch POPE und PEACHEY¹⁴ (1899). Zu Beginn des 20. Jahrhunderts erreichte die Theorie durch Arbeiten von WERNER¹⁵ zu verschiedenen chiralen^{16*} Metallkomplexen (Co, Cr, Pt, Ni) die anorganische Chemie. Stereochemische Untersuchungen anderer chemischer Elemente (Si, Sn, S, Se, P, Te, B) folgten innerhalb weniger Jahre¹⁷ und sind bezeichnend für die enorme Tragweite der Formulierung des asymmetrisch substituierten Kohlenstoffatoms.

Fermentationsexperimente u.a. von PASTEUR (1858) zeigten, dass Hefebakterien zwischen den beiden von ihm separierten optisch aktiven Formen der Weinsäure differenzieren können.¹⁸ Diese vorerst dem lebenden Organismus vorbehaltene Fähigkeit der Stereodifferenzierung wurde durch FISCHER¹⁹ (1894) erstmals in einer gezielten asymmetrischen Synthese in vitro umgesetzt (Abb. 2). Er war es auch, der den Grundstein für biomimetische Schlüssel-Schloß-Betrachtungen legte.²⁰

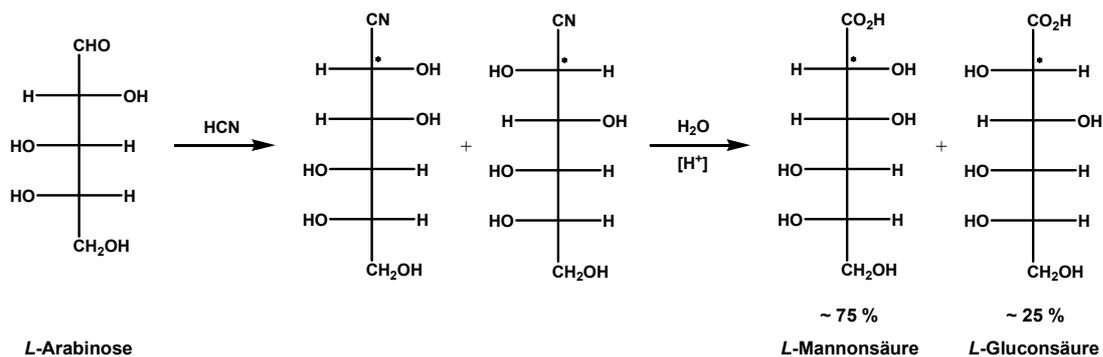


Abb. 2: Cyanhydrin-Reaktion der L-Arabinose von FISCHER bildet Epimere im Verhältnis 3:1.²¹

Die chemische Überführung optisch aktiver Substanzen in ihre Antipoden erreichte WALDEN²² (1896) am Beispiel der D-/L-Äpfelsäure und schilderte somit erste mechanistische Aspekte von Substitutionsreaktionen am Chiralitätszentrum (WALDENsche Umkehr). Im Jahr 1904 verfasste MARCKWALD entsprechend der von ihm gefundenen thermischen enantioselektiven Decarboxylierung eine Definition der asymmetrischen Synthese: Er hielt fest, dass Chiralität entweder vom Reagenz oder vom Substrat gesteuert werden kann.^{23, 24} Betrachtet man beispielhaft die oben genannten Anstrengungen gemäß dieser Definition, sind im Fall von FISCHER und WALDEN ausschließlich die Ausgangsverbindungen chiral, so dass man von einer eindeutigen Substratkontrolle der resultierenden Stereochemie sprechen kann.

MARCKWALD hingegen ging von einem prochiralen Malonsäurederivat als Substrat aus, welches als Salz des Brucins nach der Decarboxylierung intermediär ein Enolat bildet.

* Der Begriff Chiralität (griech. kheir = Hand) wurde erstmals von THOMSON (LORD KELVIN) eingeführt.

Dieses führt je nach Protonierung von der *re*- oder *si*-Seite über diastereomorphe Übergangszustände zu enantiomeren Produkten (Abb. 3). Das Brucin induziert, ähnlich einem kovalent gebundenen chiralen Auxiliar, durch partielle Abschirmung eines der beiden Halbräume die stereochemische Information. Eine bevorzugte Abreaktion zur *L*-(-)-Methylbuttersäure ist das Resultat.

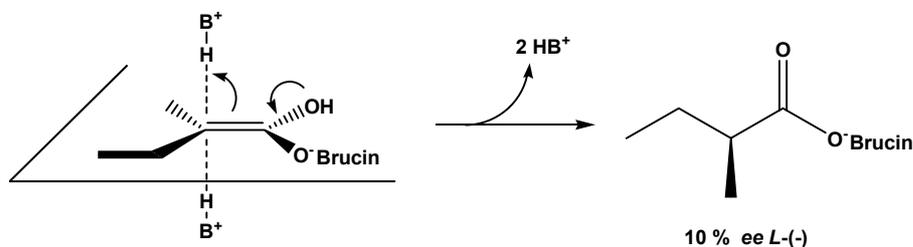


Abb. 3: Diastereotope Halbräume des Enolates führen zu enantioselektiver Protonierung.²⁵

Folglich liegt eine Art Reagenzkontrolle vor, obwohl die Rolle der stereochemischen Beschaffenheit des protonierenden Reagenzes nicht eindeutig zu bestimmen ist. Vor dem Hintergrund einer Vielzahl moderner asymmetrischer Synthesemethoden bietet sich daher eine erweiterte Formulierung nach MORRISON und MOSHER (1971) an, welche als Kriterium einer asymmetrischen Reaktion die Bildung einer chiralen Gruppierung ausgehend von einer prochiralen Gruppierung bezeichnet, wobei die stereoisomeren Produkte in ungleichem Verhältnis gebildet werden.²⁶

2. Positionierung des Themas

Das Hauptaugenmerk des Chemikers in der asymmetrischen Synthese liegt neben der Entwicklung effizienter Methoden zur stereoselektiven Oxidation beispielhaft von SHARPLESS^{27*}, und Gewinnung von Reduktionsprodukten hoher Enantiomerenreinheit, initiiert durch KNOWLES^{28*} und vorrangig optimiert von NOYORI^{29*}, auf der gezielten Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen.³⁰ Daneben sind weiterhin Reagenzien zur chiralen Deprotonierung³¹ und das Konzept der Deracemisierung stereogener Zentren durch die enantioselektive Protonierung³² zu erwähnen.

Das Feld der asymmetrischen C-C-Bindungsknüpfung lässt sich in diesem Rahmen nicht in voller Gänze beschreiben. Daher soll hier vorweg kurz und beispielhaft auf die Leistungen im Bereich der Enolat^{33,34}- und Aldolchemie^{35,36}, einschließlich dem katalytischen³⁷ bis stöchiometrischen³⁸ Einsatz von chiralen Auxiliaren,³⁹ der Carbenoidchemie^{40,41} und auf das Gebiet der organokatalytischen nicht-kovalenten Wasserstoffbrücken-Donoren verwiesen werden.^{42,43} Somit lässt sich dieser Zweig, ausgenommen Cycloadditionsreaktionen³⁰ und

* Nobelpreis in Chemie 2002.

[2,3]^{44,45}-, bzw. [3,3]⁴⁶-sigmatropen Umlagerungen,³⁰ auf die selektive Addition häufig organometallischer Nucleophile an Carbonylverbindungen und deren Analoga^{47,48} verjüngen. Betrachtet man nun modellhaft eine beliebige nucleophile Addition an einen Aldehyd, so ergeben sich variable Ansatzpunkte, eine chirale Information in die Reaktion einzubringen und somit die resultierende Stereochemie zu kontrollieren (Abb. 4).

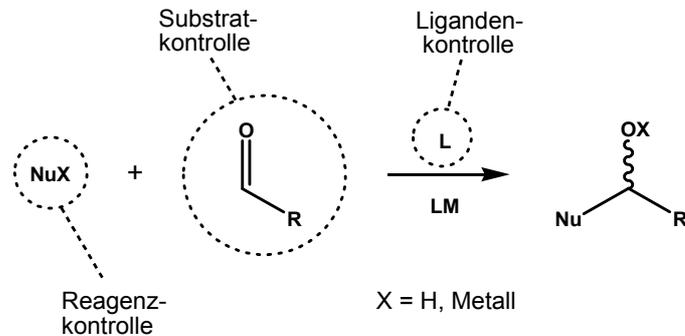


Abb. 4: Möglichkeiten der Stereokontrolle bei nucleophiler Addition an Aldehyde.

Will man bei derartigen Reaktionen eine Substratkontrolle erreichen und kein chirales Auxiliar zur temporären Derivatisierung des Aldehyds, z.B. in Form eines Acetals⁴⁹, einsetzen, liegt meist in α -Position ein Chiralitätszentrum vor, welches maßgeblichen Einfluss auf die Diastereoselektivität ausübt. Empirische Modelle zur Vorhersage der Stereochemie wurden nicht nur sehr erfolgreich von CRAM sondern auch von FELKIN und ANH erarbeitet und bilden die gefundene Stereochemie einer Fülle von Reaktionen ab.⁵⁰ Die Einflugtrajektorie des Nucleophils wird je nach Beschaffenheit der Reste am Stereozentrum und der Reaktionsführung entweder durch sterische Faktoren oder durch zusätzliche Bildung eines Chelat-Komplexes bestimmt (Abb. 5), wobei im Felkin-Anh-Modell bereits der von BÜRGI und DUNITZ berechnete Angriffswinkel von 107° Berücksichtigung findet.⁵¹

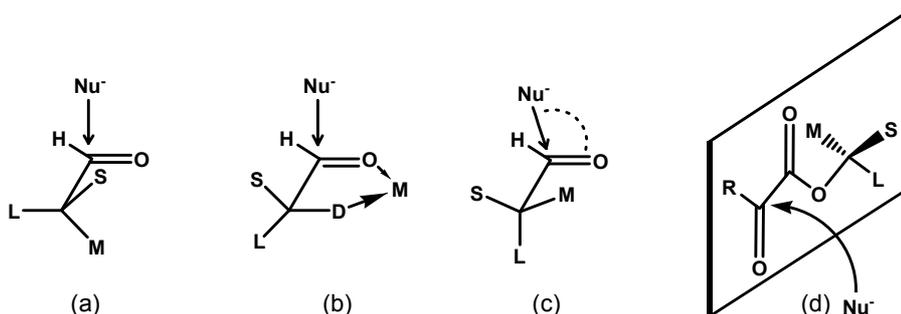


Abb. 5: Modelle nach (a) CRAM, (b) CRAM-Chelat, (c) FELKIN-ANH (d) PRELOG.

Eine ähnliche Abhängigkeit findet man mitunter bei Additionsreaktionen von α -Ketoestern, deren Stereochemie durch die PRELOG⁵²-Regel beschrieben werden kann (Abb. 5). Diese Ester chiraler Alkohole ergeben je nach Wahl des Reagenzes, offen oder unter Chelatkontrolle, optisch aktive α -Hydroxycarbonsäuren teils hoher Enantiomerenreinheit.⁵³

Im Falle der Prochiralität beider Reaktionspartner gibt es diverse Möglichkeiten mit Hilfe chiraler Liganden enantioselektive Synthesen durchzuführen. Seit Beginn des 20. Jahrhunderts wurden optisch reine Verbindungen wie (*S*)-(-)-2-Methyl-1-butanol (Gärungsalkohol), *L*-(-)-Menthol, *D*-(+)-Limonen und Lösungen von *L*-(+)-Weinsäure und *D*-(+)-Campher als Solventien, bzw. Co-Solventien eingesetzt und bezüglich ihres Einflusses auf den stereochemischen Verlauf verschiedener Reaktionen untersucht – mit geringem Erfolg. Abgesehen von BETTI und LUCCI (1940), deren publizierte erste enantioselektive Alkylierung von Aldehyden TARBELL und PAULSON (1942) nicht reproduzieren konnten, waren es COHEN und WRIGHT, die 1953 (*R*)-(+)-2,3-Dimethoxybutan als chirales Lösungsmittel in einer GRIGNARD⁵⁴-Addition an 2-Oxo-2-phenyllessigsäureethylester einsetzten und der entstandene 2-Hydroxy-2-phenylbuttersäureethylester 5 % ee aufwies.⁵⁵ Erst als man verstand, dass ein lediglich stöchiometrischer Einsatz solcher Hilfsreagenzien keinen Selektivitätsverlust bedeuten muss, bediente man sich einer breiteren Palette an potentiellen Liganden und Vorläufern aus dem chiralen Pool.

1968 vollbrachte NOZAKI⁵⁶ die erste enantioselektive Addition von *n*-Butyllithium an Benzaldehyd mit (-)-Sparteïn als bidentaten Liganden und einer optischen Reinheit des Produkts von 6 % ee. Eine analoge Reaktion mit Ethylmagnesiumbromid zeigte eine deutlich höhere Selektivität von 22 % ee. Die ee-Werte, anfangs von keinem präparativen Nutzen, wurden u.a. von SEEBACH^{57,58} und schließlich durch Arbeiten von MAZALEYRAT und CRAM⁵⁹ auf bis zu 95 % ee optimiert (Abb. 6).

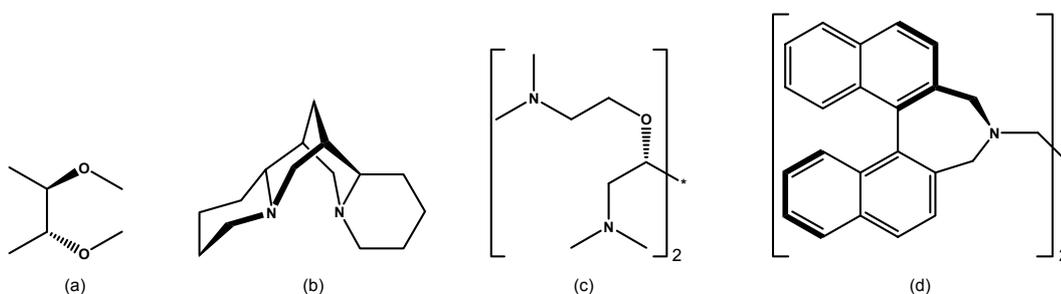


Abb. 6: Liganden zur enantioselektiven Addition von Li-/Mg-Organylen an Carbonylverbindungen von (a) COHEN / WRIGHT, (b) NOZAKI, (c) SEEBACH, (d) MAZALEYRAT / CRAM.

Die Diorganozinkverbindungen hingegen wurden lange Zeit wenig beachtet, da sie bei Raumtemperatur nahezu unreaktiv gegenüber Aldehyden sind. Jedoch können Zinkorganyle durch Komplexierung eine Reaktivitätssteigerung erfahren. Geeignete Liganden erhöhen die Nucleophilie der Zinkorganyle. Auf diesem Wege ist nicht nur eine chirale Induktion möglich, sondern vor allem auch eine katalytische Reaktionsführung. Diese Tatsache wurde 1984 erstmals von OGUNI und OMI in einer katalytischen enantioselektiven Ethylierung von Benzaldehyd mit *L*-(+)-Leucinol und ~48 % ee beschrieben. Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt wurden etliche Ligandensysteme entwickelt, die vor allem für Lithium⁶⁰- und Zinkorganyle⁶¹ den modernen präparativen Ansprüchen gerecht werden (Abb. 7). Zudem

wurde eine geringe Ligandeninduktion bei asymmetrischen Cuprat-Additionen an Benzaldehyd bestimmt.⁶² Metallorganyle des Bors, Aluminiums und Titans können hingegen erst nach stöchiometrischer Modifikation mit chiralen Hilfsreagenzien/Liganden erfolgreich in enantioselektiven Reaktionen eingesetzt werden.⁶³

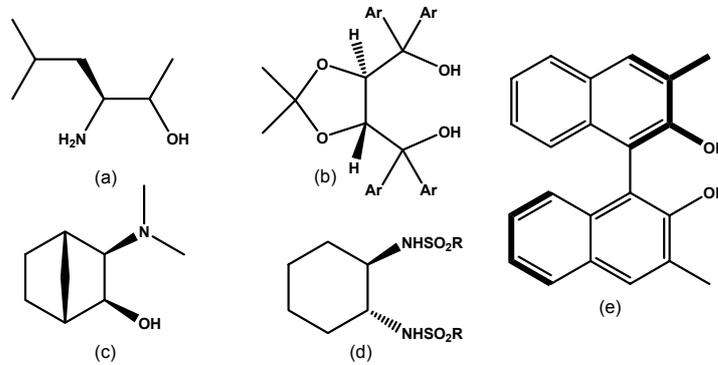


Abb. 7: Liganden zur enantioselektiven Addition von Zn-Organylen an Carbonylverbindungen (a) OGUNI / OMI, (b) SEEBACH, (c) NOYORI, (d) OHNO (e) NAKAI / CHAN.

Obwohl die oben genannten Ligandensysteme und Auxiliare direkt am Reagenz ansetzen, handelt es sich dennoch um keine reine Reagenzkontrolle. Die für die Induktion verwendete chirale Gruppierung in Form eines Katalysators oder Auxiliars wird nach der Reaktion entfernt oder abgespalten. Nur wenige nennenswerte Beispiele einer wahren Reagenzkontrolle mit synthetisch voll nutzbarem Stereozentrum in dieser Form einer diastereoselektiven Synthese sind bisher in der Literatur bekannt.

Zu den speziellen Fällen gehören sowohl die chiralen Allylmetallverbindungen⁶⁴⁻⁶⁶, hier am Beispiel der Allylborane, als auch manche der oben größtenteils ausgeklammerten Enolate: Unter ihnen gibt es Vertreter, die ohne Einsatz von Auxiliaren ein synthetisch verwertbares Stereozentrum zur Steuerung der Selektivität aufweisen.

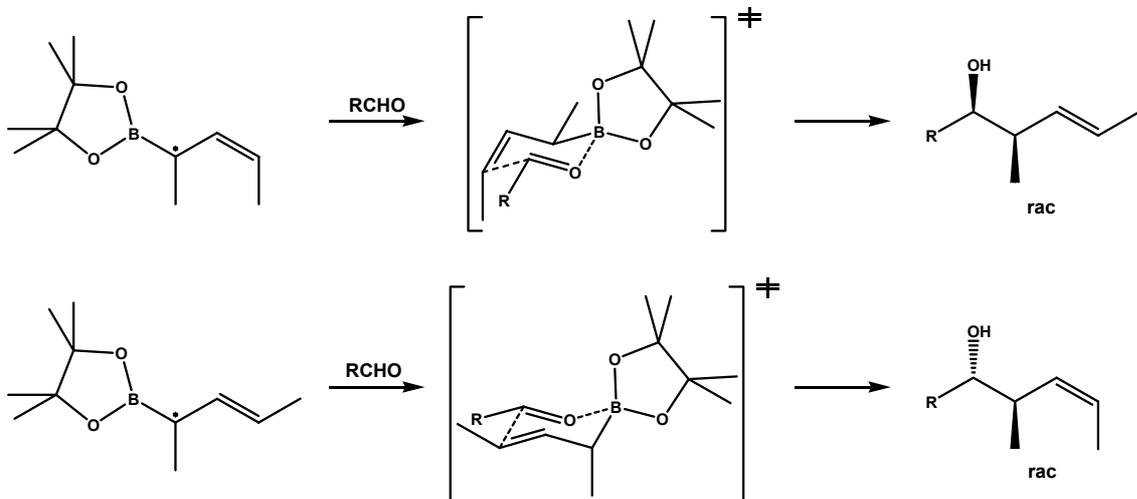


Abb. 8: Diastereoselektive Reaktionen von Allylboranen mit Aldehyden nach HOFFMANN.

1998 veröffentlichte HOFFMANN⁶⁷ Umsetzungen chiraler *E/Z*-Allylborane mit verschiedenen Aldehyden und erreichte dabei Selektivitäten von bis zu 90 % *de* beim *syn*-Produkt und bis zu 60 % *de* im Falle des *anti*-Produkt (Abb. 8). Die gefundenen Ergebnisse lassen sich im *syn*-Übergangszustand durch eine fehlende 1,3-Allylspannung und im *anti*-Übergangszustand durch ein Ausweichen der Methylgruppe in Bezug auf die Reste des Boronsäuresters erklären. Alternativ wäre die Wannens- oder Twist-Konformation möglich. Trotz struktureller Einschränkungen erfuhr die Methode einige Anwendungen, z.B. in der Strukturaufklärung von Muamvantin⁶⁸ und Synthesen zu Stereotriad "D"⁶⁹.

Aus einem einzigen enantiomerenreinen Reagenz war es HEATHCOCK⁷⁰ möglich über Enolate verschiedener Metalle und *E/Z*-Isomerie alle vier denkbaren stereoisomeren Produkte der Umsetzung mit verschiedenen Aldehyden zu synthetisieren (Abb. 9).

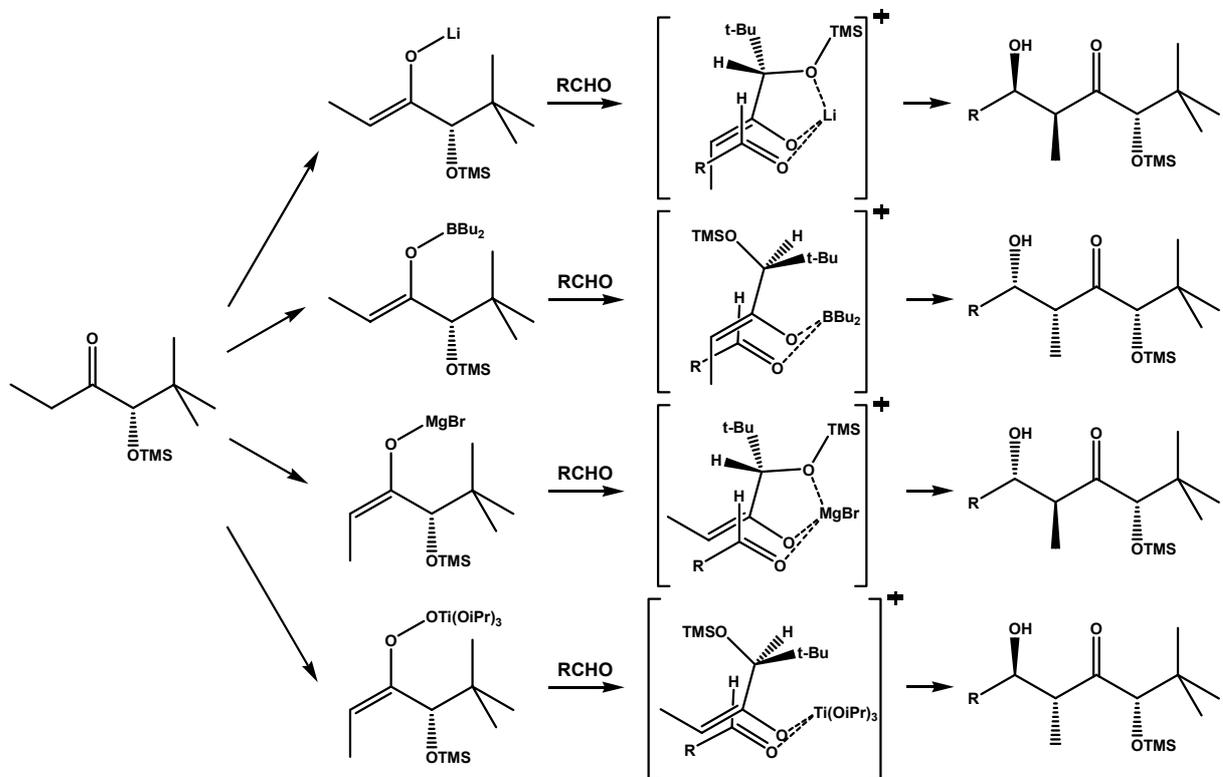


Abb. 9: Diastereoselektive Reaktionen chiraler Enolate mit Aldehyden nach HEATHCOCK.

Die gefundenen Selektivitäten sind in allen Fällen direkt aus den Zimmerman-Traxler-Übergangszuständen ableitbar. Entscheidend ist die Möglichkeit der zusätzlichen Koordination des am Stereozentrum befindlichen Silyl ethersauerstoffs zum 5-Ring-Chelat. Die hier aufgeführten Methoden zeigen trotz relativ unflexibler Reagenzstrukturen eine effektive Möglichkeit zur 1,2- bzw. 1,4-Induktion auf.

Im Gegensatz dazu wurden zur Stereokontrolle von Reaktionen mit chiralen sp³-Carbanionen bisher wenige Untersuchungen vorgenommen: ASAOKA publizierte 1996

eine 1,2-diastereoselektive Addition einer chiralen Organozinkverbindung an Aldehyde und erzielte dabei mäßige Selektivitäten (Abb. 10).⁷¹

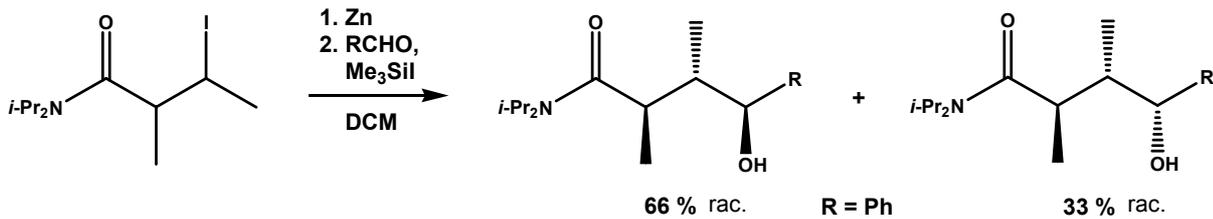


Abb. 10: Stereoselektive Addition eines α -Methylbutanamid-Derivates.

Weiterhin wurde im Zuge der Frage nach der Konfigurationsstabilität carbanionischer Nucleophile bereits die Addition chiraler GRIGNARD-Reagenzien an Benzaldehyd⁷² untersucht (Abb. 11).⁷³ Darauf folgten erste mechanistische Untersuchungen anhand von Chelat-Komplexen.^{74, 75}

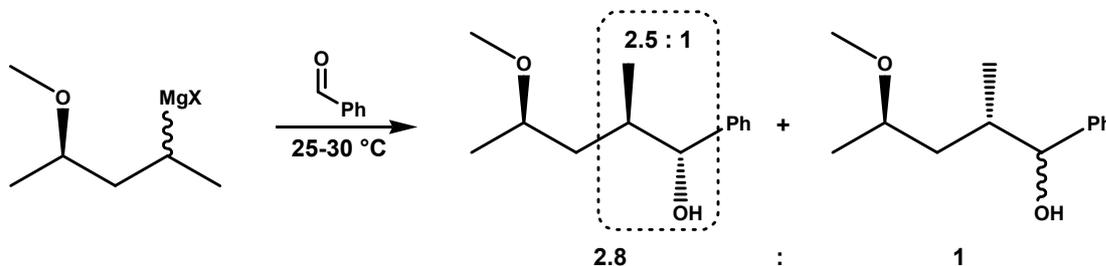


Abb. 11: Diastereoselektive Addition eines chiralen Grignard-Reagenzes an Benzaldehyd.

Lediglich die Gruppe um KOERT veröffentlichte 1994 eine weitere stereoselektive Addition eines chiralen Zinkorganyls an Aldehyde und stellte eine stereodirigierende Wirkung der acetoniden Ringstruktur fest (Abb. 12).⁷⁶

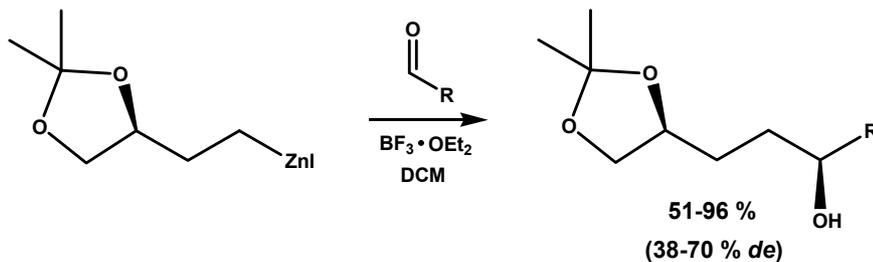


Abb. 12: Diastereoselektive Addition eines chiralen Zn-Organyls an verschiedene Aldehyde.

Eine deutliche Verbesserung der Diastereoselektivität auf bis zu 90 % *de* wurde durch die Wahl der enantiomerenreinen Diorganozinkverbindung erreicht.⁷⁷

Allerdings wurden die Resultate ausschließlich der acetoniden Ringstruktur zugeschrieben. Im Falle eines dibenzylgeschützten Diols konnten keine Diastereoselektivitäten mehr beobachtet werden. Hauptmotivation war die spezielle Synthese enantiomerenreiner 2,5-disubstituierter Tetrahydrofurane, folglich wurde dieser dirigierende Effekt weder ursächlich geklärt noch mechanistisch untersucht – und damit sein Potential nicht weiter ergründet.

3. Zielsetzung

Überträgt man den Gedanken des CRAM-Chelat-Modells (Abb. 5) auf klassische Organometallreagenzien, ist durch intramolekulare Koordination einer reagenzgebundenen Donorfunktion an das Metallatom eine konformative Fixierung möglich. Somit kann ein Stereozentrum in dieser Ringstruktur messbare Auswirkungen auf die Diastereoselektivität von Reaktion mit prochiralen Elektrophilen, wie z.B. Aldehyden, aufweisen.

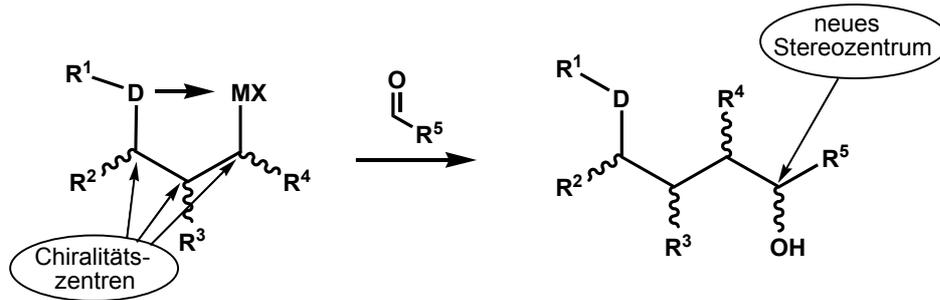


Abb. 13: Intramolekulare Fixierung zum 5-Ring-Chelat und potentielle chirale Induktion in Reaktion mit Aldehyden.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung dieses Nachbargruppeneffektes donorsubstituierter Organometallverbindungen auf breiter Basis:

- Einfluss des Metallatoms
- Position des Chiralitätszentrum
- Sterischer Einfluss der Reste
- Natur des Donoratoms
- Strukturweiterung

Die oben genannten Punkte sollen sowohl als Basis mechanistischer Betrachtungen dienen als auch die generelle Anwendbarkeit als Werkzeug in der asymmetrischen Synthese prüfen.

II Theoretischer Teil

1 Auswahl des Testsystems

Grundvoraussetzung für diese methodische Untersuchung ist die Wahl eines geeigneten Testsystems, auf dem sich die eingangs formulierten Fragestellungen allesamt abbilden lassen. Neben der Reagenzstruktur sind ebenfalls die Reaktionsbedingungen so zu wählen, dass eine Vergleichbarkeit zulässig ist.

1.1 Reagenzstruktur

Für erste Experimente sollte der gewünschte Vorläufer der jeweiligen Organometallverbindung synthetisch leicht zugänglich sein und Möglichkeiten zur Derivatisierung bieten. Zudem muss die Verbindungsklasse im Labor gut zu handhaben sein. Der in Abb. 14 gezeigte Verbindungstyp wird diesen Ansprüchen gerecht.

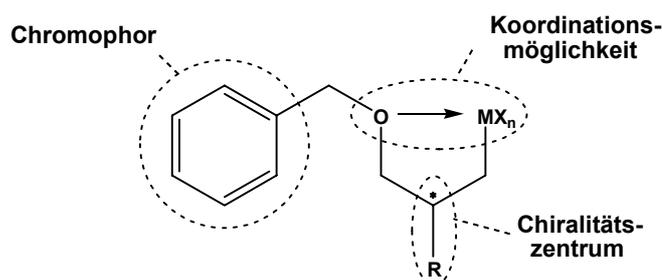


Abb. 14: Gewählte Reagenzstruktur.

Neben der notwendigen Möglichkeit zur intramolekularen Koordination durch den benzylgeschützten Sauerstoff weist das Kohlenstoffgerüst ein Chiralitätszentrum auf, welches synthetisch leicht zu erhalten ist. Zudem vereinfacht die Benzylgruppe die labortechnische Handhabung und dient als Chromophor bei der Detektion im Fall von chromatographischen Trennproblemen. Möglichkeiten, die Position des Chiralitätszentrums oder die Reste zu variieren, sind ebenfalls gegeben.

Die Darstellung des Testsystems gestaltet sich recht einfach: Ausgehend von 2-Methylpropandiol wurde durch Deprotonierung mit Natriumhydrid und anschließender Umsetzung mit Benzylbromid die monobenzylierte Verbindung **1** in guten Ausbeuten erhalten (Abb. 15).⁷⁸

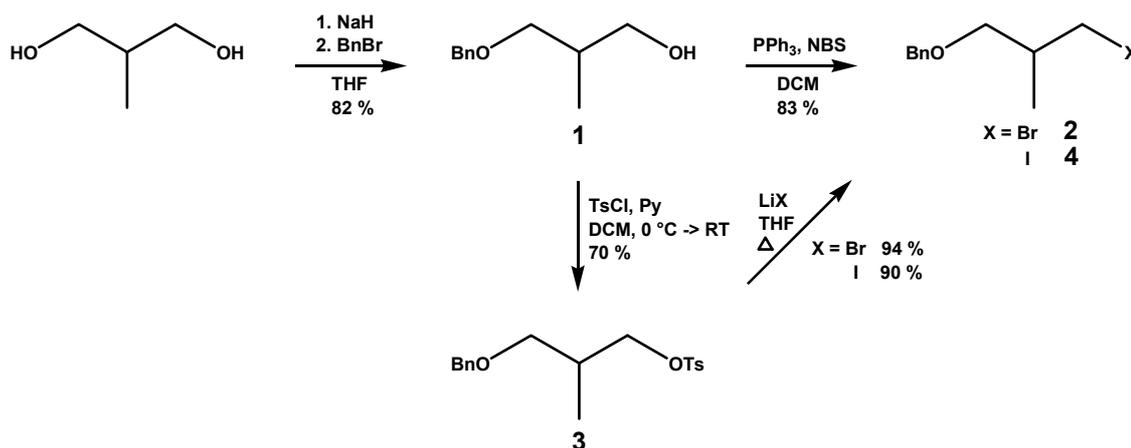


Abb. 15: Darstellung der 3-Benzyloxy-2-methyl-1-propylhalogenide.

Das entsprechende Bromid **2** wurde sowohl direkt mit Triphenylphosphin und *N*-Bromsuccinimid⁷⁹ als auch über das entsprechende Tosylat **3** synthetisiert.⁸⁰ Im Falle des Iodids **4** wurde der zweite Syntheseweg gewählt.⁸¹

1.2 Reaktionsbedingungen

Die nun verfügbaren Halogenide wurden testweise bei RT in die entsprechenden Organomagnesiumverbindungen überführt. Obwohl GC-MS-Messungen hydrolysierter Proben nach 40-60 min immer eine komplette Umsetzung ergaben, wurden zur Sicherheit stets 2 eq. des GRIGNARD-Reagenzes eingesetzt. Nach Zugabe des Aldehyds (1 mmol) wurde die Reaktionslösung über Nacht unter Rühren auf RT gebracht (Abb. 16).

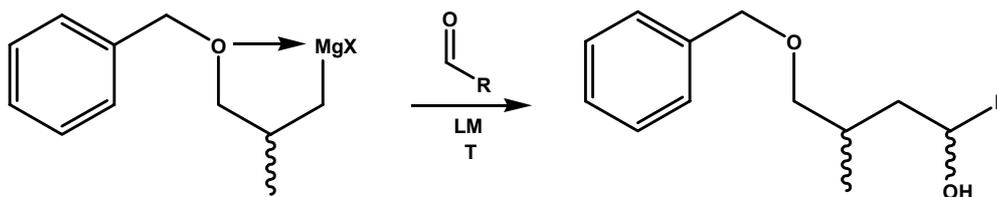


Abb. 16: Addition des GRIGNARD-Reagenz an verschiedene Aldehyde.

| | T / °C | LM | V / mL | X | R | Ausbeute | de |
|---|--------|-------------------|--------|----|--------------|----------|------|
| A | 0 | Et ₂ O | 20 | Br | Ph | 88 % | 26 % |
| B | -80 | Et ₂ O | 20 | Br | Ph | 77 % | 48 % |
| C | -80 | Et ₂ O | 20 | I | <i>i</i> -Bu | 31 % | 39 % |
| D | -80 | Et ₂ O | 20 | Br | <i>t</i> -Bu | 64 % | 20 % |
| E | -80 | Et ₂ O | 5 | Br | Ph | 62 % | 58 % |
| F | -80 | Et ₂ O | 2 | Br | Ph | 60 % | 57 % |
| G | -80 | Et ₂ O | 1 | Br | Ph | 46 % | 52 % |
| H | -80 | Dioxan | 5 | Br | Ph | 16 % | 28 % |

Tab. 1: Diastereoselektivitäten und Reaktionsbedingungen der GRIGNARD-Addition (vgl. Abb. 16).

Tatsächlich zeigen die ersten Ergebnisse (Tab. 1) Diastereoselektivitäten, welche per GC und NMR (diastereotope Bn-CH₂-Protonen) übereinstimmend ermittelt werden konnten. Entsprechend der Temperaturabhängigkeit der Differenz zweier Aktivierungsenthalpien ΔG_R^{TS} und ΔG_S^{TS} (Abb. 17) nach $\Delta\Delta G_{RS}^{TS} / RT = \ln(k_S/k_R)$ (R = Gaskonstante, T = Temperatur) ist bei tiefer Temperatur (vgl. **A** und **B**) eine deutliche Steigerung der Selektivität von 26 % auf 48 % *de* zu erkennen. Beim Iodid (vgl. **C**) schmälert die WURTZ-Kupplung als störende Nebenreaktion die Ausbeute zugunsten des Kupplungsproduktes. Weiterhin bringt eine Verringerung der Lösungsmittelmenge zwar eine geringe Selektivitätserhöhung (vgl. **E-G**), die aber in Anbetracht dabei auftretender, nicht identifizierbarer Nebenprodukte vernachlässigbar ist. Auch die Umsetzung als Diorganomagnesiumverbindung in Dioxan (vgl. **H**) liefert keine besseren Ergebnisse. Zudem bietet sich Benzaldehyd (vgl. **B-D**) als Referenzelektrophil an, so dass die unter **B** aufgezeigten Reaktionsbedingungen als Standardbedingungen für alle weiteren Umsetzungen gelten.

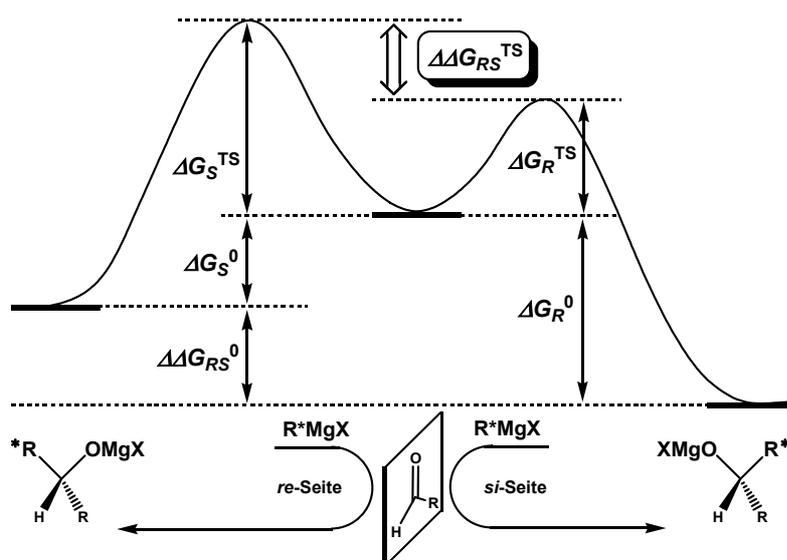


Abb. 17: Schematische Darstellung einer stöchiometrisch diastereoselektiven Umsetzung im Sinne kompetitiver Reaktionskanäle.²¹

1.3 Relative Stereochemie

Weiterhin musste für das Testsystem hinsichtlich mechanistischer Betrachtungen die relative Stereochemie des resultierenden Alkohols **5** aufgeklärt werden. Allerdings war eine Trennung der einzelnen Diastereomere mittels Flashchromatographie nicht möglich. Erst per semipräparativer HPLC (CN-Phase, 7 μ m, 6 mL/min, 254 nm, Hexan/TBME 98:2) gelang die Isolierung des *major*-Isomers. Von NMR-Experimenten zur Aufklärung der relativen Stereochemie wurde aufgrund der acyclischen Struktur abgesehen, stattdessen wurde die Möglichkeit zur Funktionalisierung der freien OH-Gruppe genutzt. Die ölige Substanz **5**

konnte nach ersten Funktionalisierungsversuchen mit TBDPSCI und TsCl, die keine kristallinen Produkte lieferten, schließlich als Dinitrobenzoat **6** dargestellt, aus MeOH kristallisiert und in einer Röntgenstrukturanalyse vermessen werden (Abb. 18).

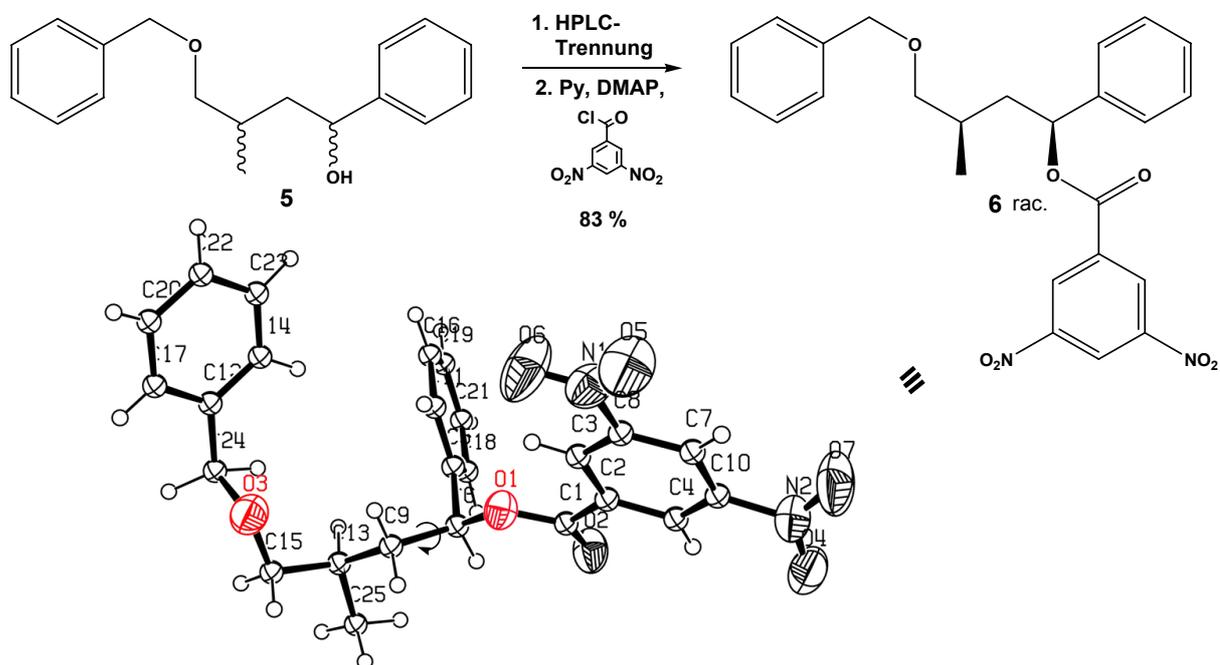


Abb. 18: Aufklärung der relativen Stereochemie durch Röntgenstrukturanalyse.

Die erhaltene Struktur ergibt für das *major*-Isomer eine *syn*-Konfiguration entlang der Kohlenstoffkette. In Verbindung mit den NMR-Daten der einzelnen Diastereomere ist nun eine Vergleichsmöglichkeit hinsichtlich der Stereoselektivitäten der zu testenden Metalle vorhanden.

2 Experimente zur Diastereoselektivität

2.1 Metall-Screening

Die Reaktivität von Organometallverbindungen bei der Addition an Aldehyde hängt stark vom verwendeten Metall und der damit verbundenen Polarisierung bzw. resultierenden Nucleophilie des kovalent gebundenen Restes ab. In Kombination mit Liganden innerhalb der Koordinationssphäre des Metalls ergeben sich individuelle Eigenschaften.⁸² Umso interessanter sollte die Auswirkung eines intramolekular gelagerten Donoratoms auf die damit verbundene Stabilität und Geometrie der jeweiligen Organometallverbindung sein. Im Folgenden sollten zusätzlich die Metallorganyle des Lithiums, Zinks, Aluminiums und Titans hergestellt und unter den oben eruierten Reaktionsbedingungen an Benzaldehyd als Referenz addiert werden.

Als Vorläufer dienten die unter II-1.1 hergestellten Halogenide **2** und **4** (vgl. Abb. 15). Die Lithiumverbindung wurde aus dem Bromid **2** durch einen Halogen-Metall-Austausch mit *t*-BuLi bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhalten,⁸³ während das Iodid **4** mit frisch reduziertem RIEKE-Zink⁸⁴ 2 h auf $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt werden musste um die Bildung des Zinkorganyls zu erreichen.⁸⁵ Im Fall der entsprechenden Aluminium- und Titanverbindung diente jeweils die GRIGNARD-Verbindung als Vorläufer und wurde äquimolar bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf Aluminium(III)- bzw. bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf Titan(IV)chlorid transmetalliert.⁸⁶ Die so erhaltenen Lösungen/Suspensionen wurden analog den Reaktionsbedingungen unter II-1.2 umgesetzt (Abb. 19). Einzig die geringere Reaktivität der Zinkverbindung erforderte den Zusatz von Bortrifluorid-Etherat.⁷⁷

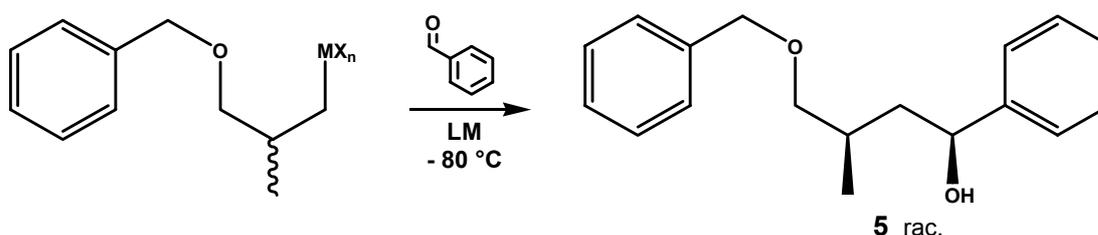


Abb. 19: Metall-Screening anhand der Umsetzung mit Benzaldehyd.

| | M | X _n | LM | Ausbeute | de* |
|---|----|-----------------|-------------------|----------|------|
| I | Li | - | Et ₂ O | 88 % | 42 % |
| J | Mg | Br | Et ₂ O | 77 % | 48 % |
| K | Zn | I | DCM ⁷⁷ | 85 % | 65 % |
| L | Al | Cl ₂ | Et ₂ O | - | - |
| M | Ti | Cl ₃ | Et ₂ O | - | - |

Tab. 2: Auswirkungen verschiedener Metallorganyle auf die Diastereoselektivität (vgl. Abb. 19).

Die Ergebnisse der Versuchsreihe sind in Tab. 2 zusammengefasst: Sowohl das Lithium- als auch das Zinkorganyl bilden laut NMR-Auswertung das gleiche *major*-Diastereomer wie die GRIGNARD-Addition. Die Selektivität ist beim Zinkorganyl (vgl. **K**) um 17 % höher, beim Lithiumorganyl (vgl. **I**) ein wenig geringer als beim Eingangsexperiment (vgl. **J**) ausgefallen. Die Ausbeuten sind in beiden Fällen sehr gut, nur bei den Umsetzungen mit der Aluminium-, bzw. Titanverbindung (vgl. **L-M**) war kein gewünschtes Produkt detektierbar. Es wurde lediglich Hydrolyseprodukt und im Falle des Titans dimerisiertes Edukt gefunden. Vermutlich ist durch die intramolekulare Koordination die Reaktivität zu sehr herabgesetzt worden. Festzuhalten bleibt daher eine merkliche Steigerung der Diastereoselektivität beim Zinkorganyl im Vergleich zum GRIGNARD-Reagenz.

* Bestimmung des *de* durch GC und NMR.

Dennoch wurde im Weiteren das GRIGNARD-Reagenz für Vergleichsexperimente herangezogen, welches sich durch eine hohe Reaktivität ohne Lewis-Säure und geringeren präparativen Aufwand anbietet.

2.2 Position des Chiralitätszentrums

Weiterhin sollte der Einfluss der Position des Stereozentrums auf die asymmetrische Induktion geprüft werden. Die Reagenzstruktur ermöglicht theoretisch weitere experimentelle Untersuchungen an der *ipso*- und β -Position.

Um eine Methylgruppe in der β -Position zu erhalten, wurde ausgehend von 1,3-Butandiol **7** der primäre Alkohol selektiv mit Tritylchlorid geschützt und daraufhin der sekundäre Alkohol in sehr guten Ausbeuten zu Verbindung **8** benzyliert.⁸⁷ Nach Entschützen zum Alkohol **9** konnte die nun freie OH-Funktion über ein Tosylat⁸⁸ mittels Lithiumbromid zum Vorläuferbromid **10** umgesetzt werden (Abb. 20).⁸¹

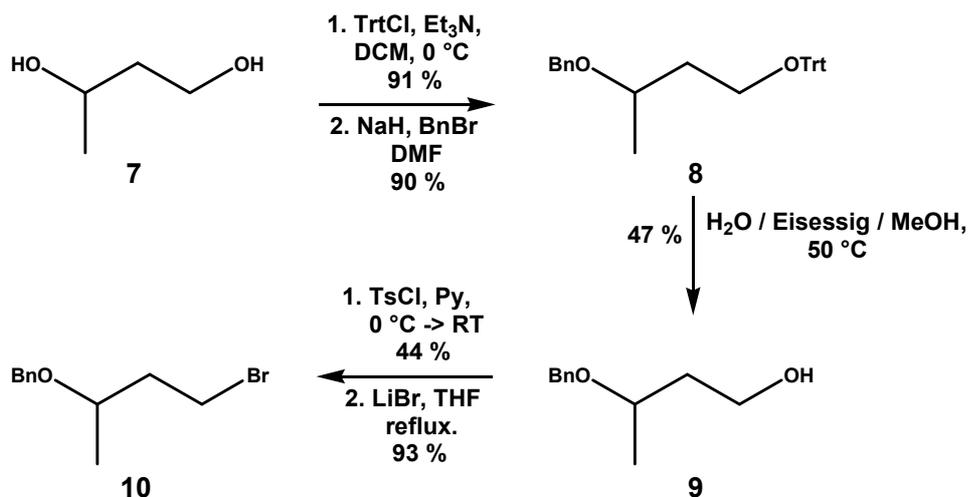


Abb. 20: Darstellung des 3-Benzyloxy-1-butylbromids.

Für die Synthese des *ipso*-Derivates wurde 3-Brombuttersäure **11** als Startmaterial gewählt, da die analoge Herangehensweise über eine selektive Benzylierung des 1,3-Butandiols **7** wenig aussichtsreich erschien. Erste Reduktionsversuche der freien Säure mit Boran-THF-Komplex⁸⁹ ergaben ein Produktgemisch aus unumgesetztem Edukt, Butanol und geringe Mengen gewünschten Alkohol. Erst mit Lithiumaluminiumhydrid gelang die mäßige, aber saubere Umsetzung zu Verbindung **12** (Abb. 21).

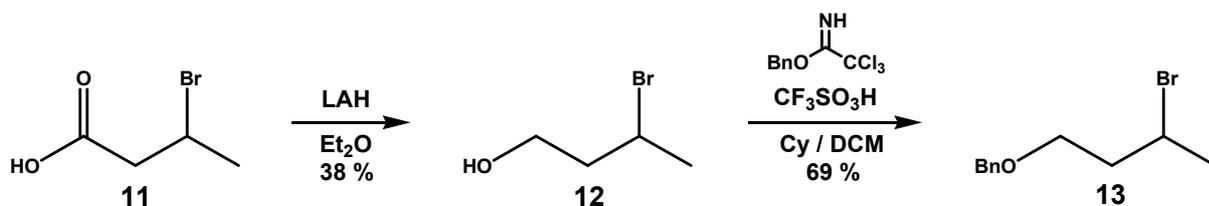


Abb. 21: Darstellung des 1-((3-Bromobutoxy)methyl)benzols.

Die Benzilylierung wurde säurekatalysiert mit Trichloracetimidsäurebenzylester⁹⁰ durchgeführt, da im Basischen intramolekular ein Ringschluss als Nebenreaktion auftreten könnte.⁹¹ Das *ipso*-Derivat **13** konnte somit ebenfalls synthetisiert werden.

Die beiden Bromide **10** und **13** wurden analog den unter II-1.2 gewählten Reaktionsbedingungen umgesetzt (Abb. 22).

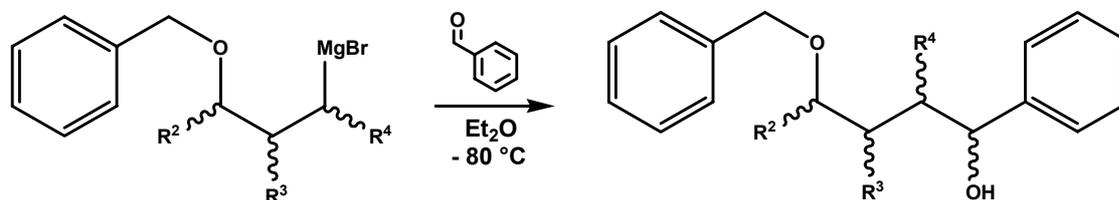


Abb. 22: Umsetzungen zum Einfluss der Position des Chiralitätszentrums.

| | R ² | R ³ | R ⁴ | Ausbeute | de [*] |
|----------|----------------|----------------|----------------|----------|-----------------|
| N | Me | H | H | 84 % | 27 % |
| O | H | Me | H | 77 % | 48 % |
| P | H | H | Me | 27 % | 46 % |

Tab. 3: Abhängigkeit der Diastereoselektivität von der Position des Chiralitätszentrums (vgl. Abb. 22).

Vergleicht man die gefundenen Diastereoselektivitäten mit dem Eingangsexperiment (vgl. **O**), so ergibt sich eine nahezu identische Selektivität für das Stereozentrum in *ipso*-Position (vgl. **P**), während ein Stereozentrum in β -Position zu deutlich geringeren Stereoselektivitäten führt (vgl. **N**, Tab. 3).

Obwohl die Stabilität des Stereozentrums am Carbanion in der *ipso*-Position in Bezug auf die Konfigurationsstabilität von GRIGNARD-Reagenzien theoretisch gefährdet sein könnte, sollte eine Racemisierung bei -80 °C praktisch vernachlässigbar langsam verlaufen.⁴¹ Zudem ist durch die intramolekulare Chelatisierung eine zusätzliche Stabilisierung des Metallatoms am Chiralitätszentrum zu erwarten. Entsprechend den Ergebnissen scheint die räumliche Nähe des Stereozentrums in der *ipso*- und α -Position zum reaktiven Kohlenstoffatom für eine höhere Diastereoselektivität zu sprechen.

* Bestimmung des *de* durch GC und/oder NMR.

2.3 Reaktive Spezies

Da sich die Magnesiumorganyle als gutes Vergleichsreagenz herauskristallisiert haben, werden die folgenden Überlegungen repräsentativ an dieser Verbindungsklasse vorgenommen.

Die Struktur von GRIGNARD⁵⁴-Reagenzien in Lösung ist bis heute viel diskutiert worden. Man geht davon aus, dass sich Organomagnesiumverbindungen (RMgX) in Diethylether partiell in Form von dimeren halogenverbrückten Strukturen stabilisieren^{92,93} und dessen Monomere über das so genannte SCHLENK⁹⁴-Gleichgewicht in die Diorganomagnesiumverbindung (MgR₂) und das entsprechenden Magnesiumdihalogenid (MX₂) überführbar sind.

Bei der Betrachtung von achiralen GRIGNARD-Reagenzien sollten die resultierenden Dimere hinsichtlich ihrer Struktur und Reaktivität identisch sein. Für chirale GRIGNARD-Verbindungen hingegen wären zwei diastereomere Formen von Dimeren bzw. Diorganoverbindungen in Form von Diastereomeren zu erwarten – und zwar die S/S-, bzw. R/R- im Vergleich zur S/R-, bzw. R/S-Konfiguration (Abb. 23).⁹⁵

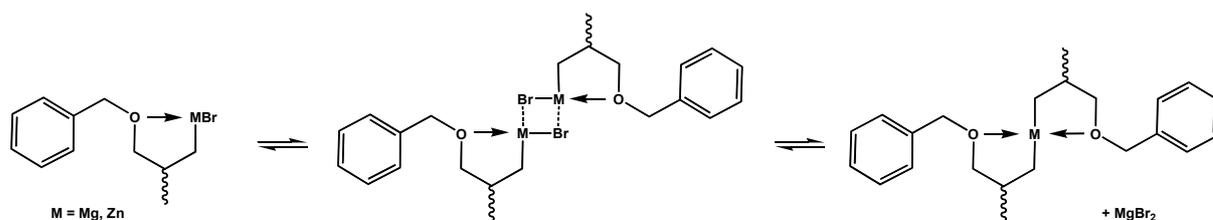


Abb. 23: Bildung diastereomerer Dimere analog des SCHLENK-Gleichgewichts.

Vor der Synthese weiterer Ausgangssubstanzen ist die Frage zu klären, wie viele reaktive Spezies in Lösung vorliegen und ob es strukturbedingte Reaktivitätsunterschiede hinsichtlich der Addition an Benzaldehyd gibt.

Zu diesem Zweck wurde eine GRIGNARD-Lösung analog den unter II-1.2 gewählten Reaktionsbedingungen hergestellt und auf ca. 3 mL eingengt (~0.6 M). Unter Schutzgas wurde eine Probe der Lösung präpariert und bei 297 K NMR-spektroskopisch mit Aceton-d₆ als internen Standard vermessen (Abb. 24).

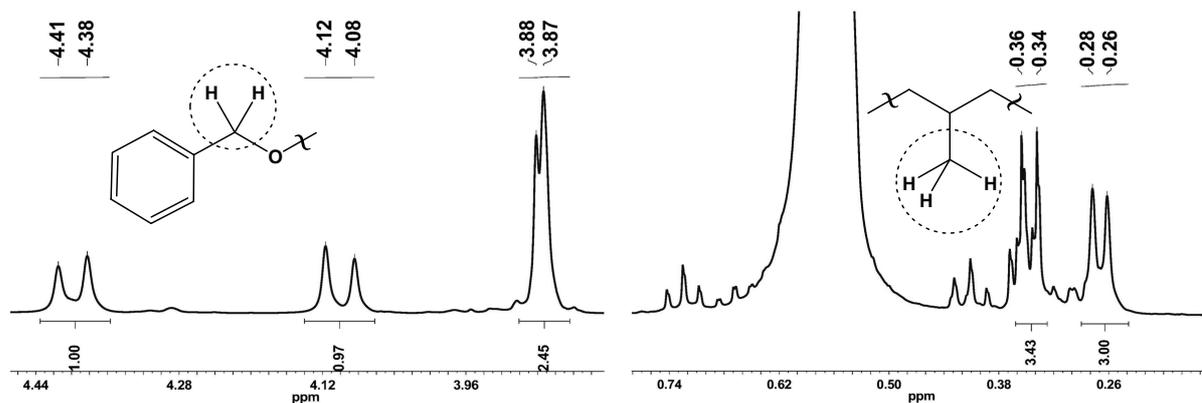


Abb. 24: ¹H-NMR des Grignard-Reagenz in Et₂O mit Aceton-d₆ als internen Standard bei 297 K: (links) AX-/A₂-Spinsysteme / Bn-CH₂-Gruppe (rechts) A₃X-Spinsysteme / CH₃-Gruppe.

Obwohl die Signale des Diethylethers (vgl. Abb. 24 / *rechts*) große Teile des ^1H -Spektrums überdecken, sind die Bereiche der benzyliischen CH_2 -Gruppe und der CH_3 -Gruppe am Stereozentrum gut detektierbar. Tatsächlich weist das NMR-Experiment auf verschiedene Strukturen der Organometallverbindung in Lösung hin. Die nähere Betrachtung der AX-/A₂-Spinsysteme der Bn-CH₂-Gruppen ergibt bei Annahme zweier diastereomerer Strukturen einen dritten Signalsatz, der auf das Monomer hinweisen könnte. Die These lässt sich allerdings im Hinblick auf die weniger differenzierten Dublett-Signale der Methylgruppe nicht eindeutig bestätigen. Das Hydrolyseprodukt würde im linken Spektrum (vgl. Abb. 24) ein Singulett der Bn-CH₂-Gruppe bei $\delta = 4.28$ ppm bedeuten, ist auch als Spur zu erkennen und damit von den drei Signalsätzen auszuschließen.

Obgleich die notwendigen Messbedingungen sich hinsichtlich der Probenkonzentration und der Reaktionstemperatur von -80 °C nicht mit den Standardreaktionsbedingungen decken, war es unerlässlich einen potentiellen Einfluss der möglichen Spezies in Lösung auf die Diastereoselektivität der Additionsreaktion an Benzaldehyd zu klären. Zur Überprüfung wurden enantiomerenreine Vorläufer synthetisiert, die eine Bildung von diastereomeren Strukturen unmöglich machen.

2.3.1 Synthese enantiomerenreiner Monomere

Im Folgenden wurden teils metallspezifisch die Diastereoselektivitäten von Reagenzien sowohl variabler Enantiomerenreinheit als auch Position des Chiralitätszentrums untersucht und mit den Ergebnissen der racemischen Umsetzungen unter **II-2.1** und **II-2.2** verglichen. Enantiomerenreine Vergleichsverbindungen der Bromide **2** und **10** (vgl. Abb. 15 / Abb. 20) boten sich aufgrund der bisherigen Ergebnisse an.

Die Synthesewege zu den enantiomerenreinen Verbindungen werden im folgenden Kapitel erläutert: Ausgehend von Ethylacetoacetat **13** wurde auf zwei verschiedenen Wegen ein enantiomerenangereicherter α -Hydroxyester **14** hergestellt: Die Reduktion mit Trockenhefe⁹⁶ ergab bei mäßigen Ausbeuten moderate *ee*-Werte von ~ 78 %, während die Reduktion nach NOYORI⁹⁷ den (*S*)-3-Hydroxybuttersäureethylester **14** in sehr guter Ausbeute und sehr hoher Enantiomerenreinheit lieferte (Abb. 25). Der Enantiomerenüberschuss wurde in beiden Fällen mittels vergleichender GC-Messungen bestimmt.

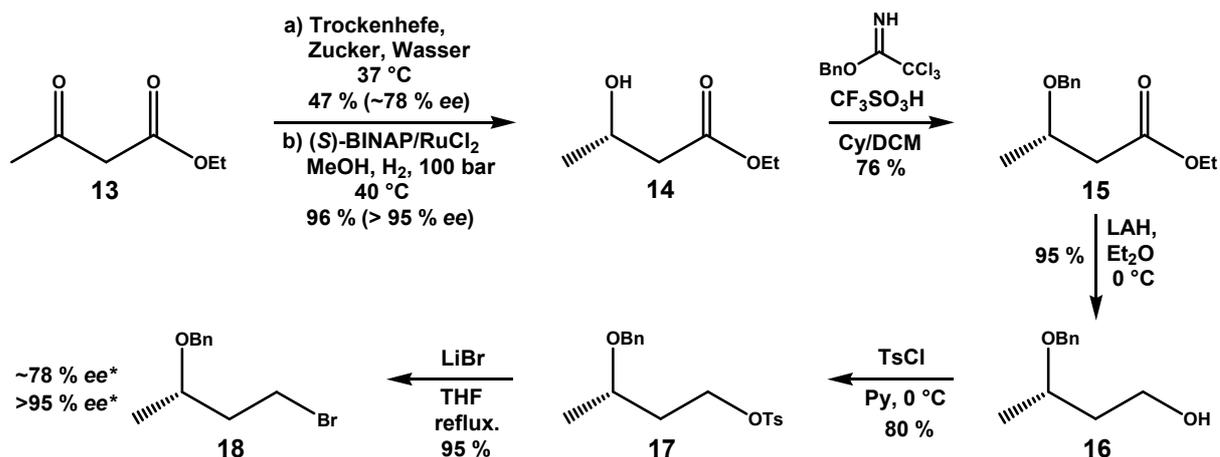


Abb. 25: Darstellung von (S)-3-Benzyloxy-1-butylbromid in verschiedener Enantiomerenreinheit.

Im nächsten Schritt wurde jeweils säurekatalysiert mit Trichloracetimid Säurebenzylester zu **15** benzyliert.⁹¹ Nach Reduktion, Tosylierung⁸⁸ und Bromierung⁸¹ konnte in insgesamt sehr guten Ausbeuten das gewünschte (S)-3-Benzyloxy-1-butylbromid **18** in unterschiedlicher Enantiomerenreinheit erhalten werden.

Die zweite Verbindung wurde beginnend mit dem käuflichen (S)-3-Hydroxy-2-methylpropionsäuremethylester **19** ebenfalls mit Trichloracetimid Säurebenzylester⁹⁰ benzyliert (**20**). Analog zur obigen Synthesesequenz von Verbindung **18** wurde auch das (S)-3-Benzyloxy-2-methyl-1-propylbromid **23** in sehr guten Ausbeuten erhalten (Abb. 26).

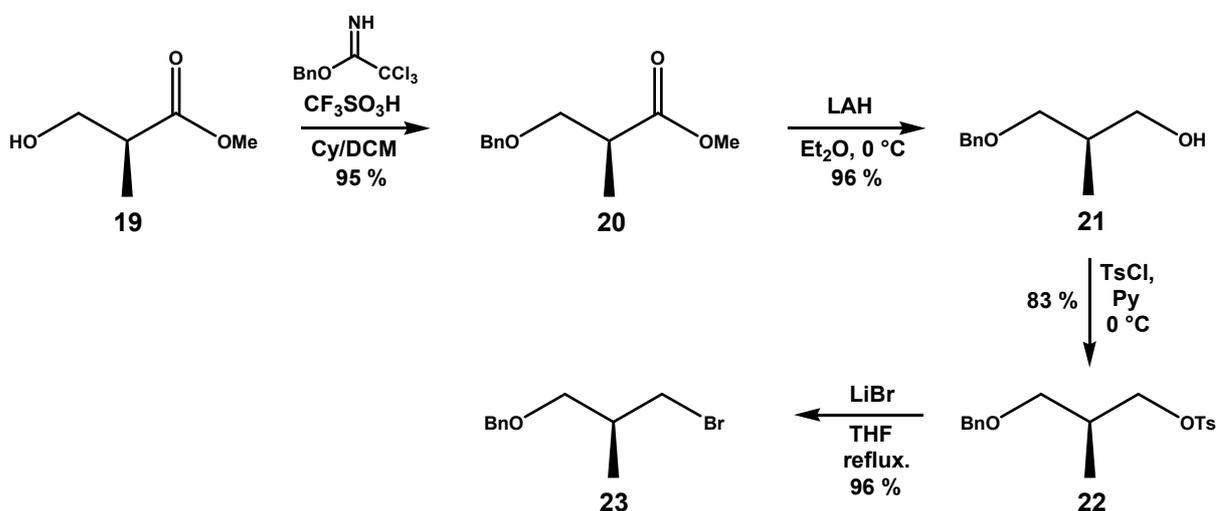


Abb. 26: Darstellung von (S)-3-Benzyloxy-2-methyl-1-propylbromid.

Die beiden Bromide **18** und **23** wurden unter Standardbedingungen in die GRIGNARD-Verbindung überführt und mit Benzaldehyd umgesetzt (Abb. 27 / Abb. 28).

* Bestimmung des ee durch GC-Messungen.

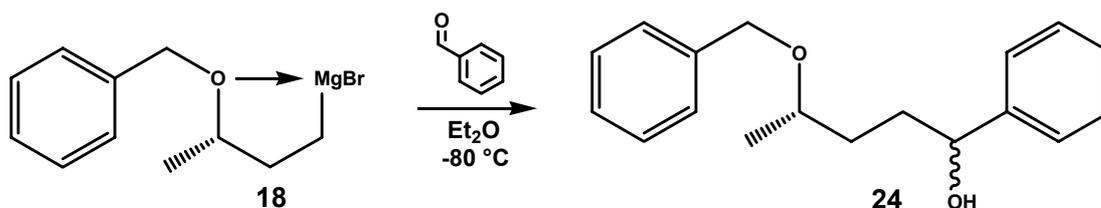


Abb. 27: Umsetzung mit (S)-3-Benzyloxy-1-butylbromid.

| ee (S) | Ausbeute | de* |
|--------|----------|------|
| Rac. | 84 % | 27 % |
| ~ 78 % | 75 % | 29 % |
| > 95 % | 78 % | 27 % |

Tab. 4: Ergebnisse der Umsetzungen mit Benzaldehyd aus Abb. 27.

Der Vergleich sowohl der Ausbeute, als auch der Diastereoselektivitäten der Umsetzungen mit (S)-3-Benzyloxy-1-butylbromid **18** lässt darauf schließen, dass die Bildung diastereomerer Dimere und die Lage des Gleichgewichtes zwischen Monomer und Dimer keinen maßgeblichen Einfluss auf die Stereoselektivität der Additionsreaktion an Benzaldehyd haben (Tab. 4).

Zusätzlich zeigen die verschiedenen Metallorganyle mit Ausnahme der Organozinkverbindung nahezu deckungsgleiche *de*-Werte für das enantiomerenreine (S)-3-Benzyloxy-2-methyl-1-propylbromid **23** (Abb. 28 / Tab. 5). Die Resultate hinsichtlich der Selektivität des Zn-Reagenzes weichen aufgrund einer Herstellungsvariante durch die Transmetallierung der entsprechenden Lithiumverbindung mit Zink(II)chlorid und einer folgenden Umsetzung in Diethylether anstelle DCM geringfügig ab, sind aber trotz der deutlich geringeren Ausbeute gut vergleichbar. Die Organozinkverbindung scheint trotz Bortrifluorid-Etherat durch ein stärker koordinierendes Lösungsmittel wie Diethylether an Reaktivität zu verlieren, dafür sprechen Reste von Benzaldehyd im Rohprodukt.

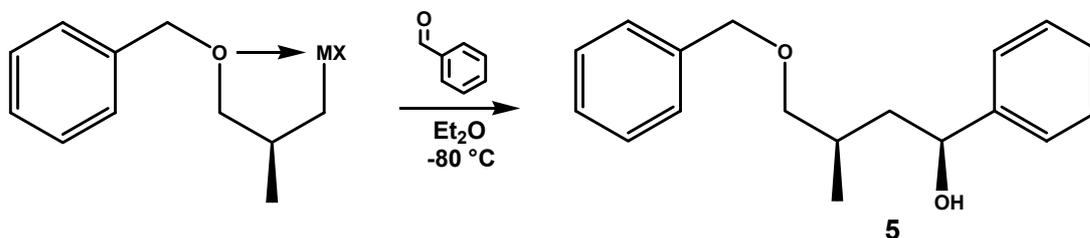


Abb. 28: Umsetzungen mit (S)-3-Benzyloxy-2-methyl-1-propylbromid.

| M | X | Ausbeute | de*(S) | vgl. de*(Tab. 2) |
|----|----|----------|--------|------------------|
| Li | - | 88 % | 38 % | 42 % |
| Mg | Br | 73 % | 48 % | 48 % |
| Zn | I | 48 % | 54 % | 65 % |

Tab. 5: Ergebnisse der Umsetzungen mit Benzaldehyd aus Abb. 28.

* Bestimmung des *de* durch GC und/oder NMR.

Somit lässt sich schlussfolgern, dass Richtung und Ausmaß der chiralen Induktion maßgeblich durch die Struktur des Monomers bestimmt wird. Folglich wurden weitere Optimierungsversuche mit racemischen Ausgangsverbindungen durchgeführt - auf eine aufwendige Synthese enantiomerenreiner Vorläufer konnte verzichtet werden.

2.4 Sterische und elektronische Einflüsse

Die bisherigen Ergebnisse zeigen eine geringe Abhängigkeit der Diastereoselektivität von der Position des Chiralitätszentrums (vgl. II-2.2), wobei die α - und β -Position für weitere Optimierungsversuche interessant sind. Um zusätzliche mechanistische Rückschlüsse im Hinblick auf eine gezielte Anwendung ziehen zu können, wurde die Reagenzstruktur hinsichtlich sterischer und elektronischer Eigenschaften sowohl der Reste am Stereozentrum als auch am Sauerstoff-Donor variiert. Hierzu wurden am asymmetrisch substituierten Kohlenstoff in α - und β -Position sowohl *iso*-Propyl- als auch Phenylreste eingeführt. Auch der Substituent am Sauerstoff-Donor wurde sterisch und elektronisch u. a. in Form verschiedener Alkyl- und Silylether abgewandelt. Im Folgenden werden die Reaktionssequenzen zu den hierfür benötigten Organometallvorläufern erläutert.

2.4.1 Variation der Reste am Chiralitätszentrum

Beginnend mit der Variation der β -Position wurde Ethylbromoacetat **25** in einer Reformatsky-Reaktion mit *iso*-Butyraldehyd und Benzaldehyd umgesetzt.⁹⁸ Somit waren sowohl die *iso*-Propyl- als auch die Phenylgruppe in der Grundstruktur des β -Hydroxyesters (**26/27**) verfügbar (Abb. 29).

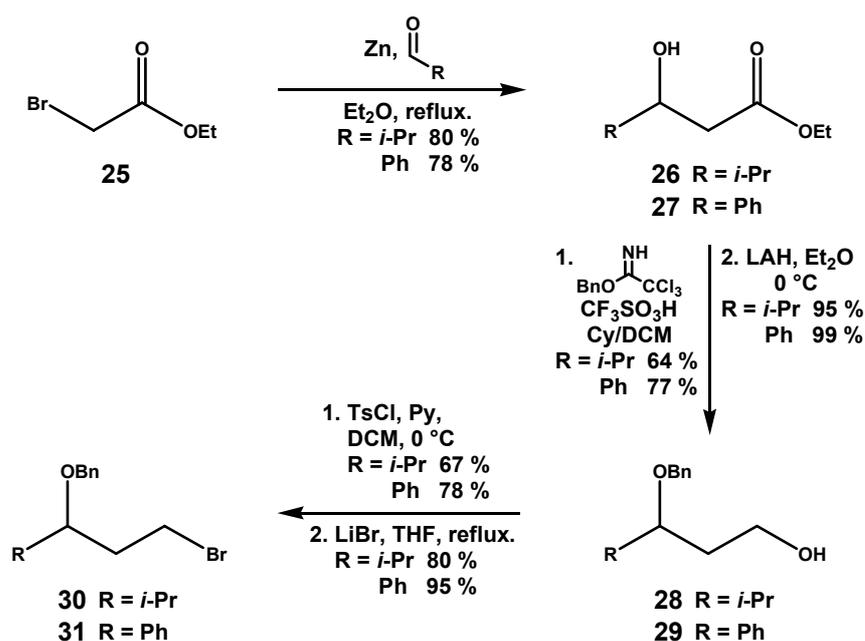


Abb. 29: Darstellung der 3-Benzyloxy-3-alkylpropylbromide.

Die bewährte säurekatalysierte Benzylieung mit Trichloracetimid säurebenzylester⁹⁰ und anschließende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid ergeben die entsprechenden Alkohole **28** und **29**. Darauf folgte die Bromierung über das Tosylat zu den Verbindungen **30** und **31** in guten bis sehr guten Ausbeuten.

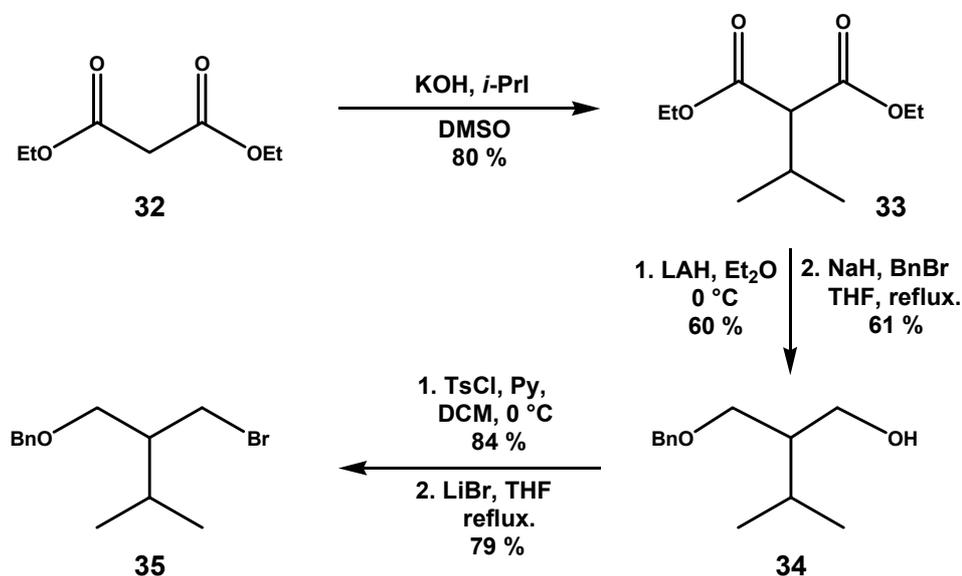


Abb. 30: Darstellung von 2-Benzyloxymethyl-3-methyl-butylbromid.

Während die Einführung der beiden Reste in der β -Position auf dem gleichen Weg möglich war, erforderte die Substitution der α -Position zwei verschiedene Syntheserouten.

Mittels Kaliumhydroxid in DMSO wurde Diethylmalonat **32** deprotoniert und mit *iso*-Propyliodid in guten Ausbeuten zu **33** umgesetzt. Der derivatisierte Malonester **33** wurde zum 1,3-Diol reduziert,⁹⁹ mit Natriumhydrid deprotoniert und anschließend mit Benzylbromid zu Verbindung **34** umgesetzt. Die Bromierung zu **35** erfolgte über das Tosylat in ebenfalls guten Ausbeuten (Abb. 30).

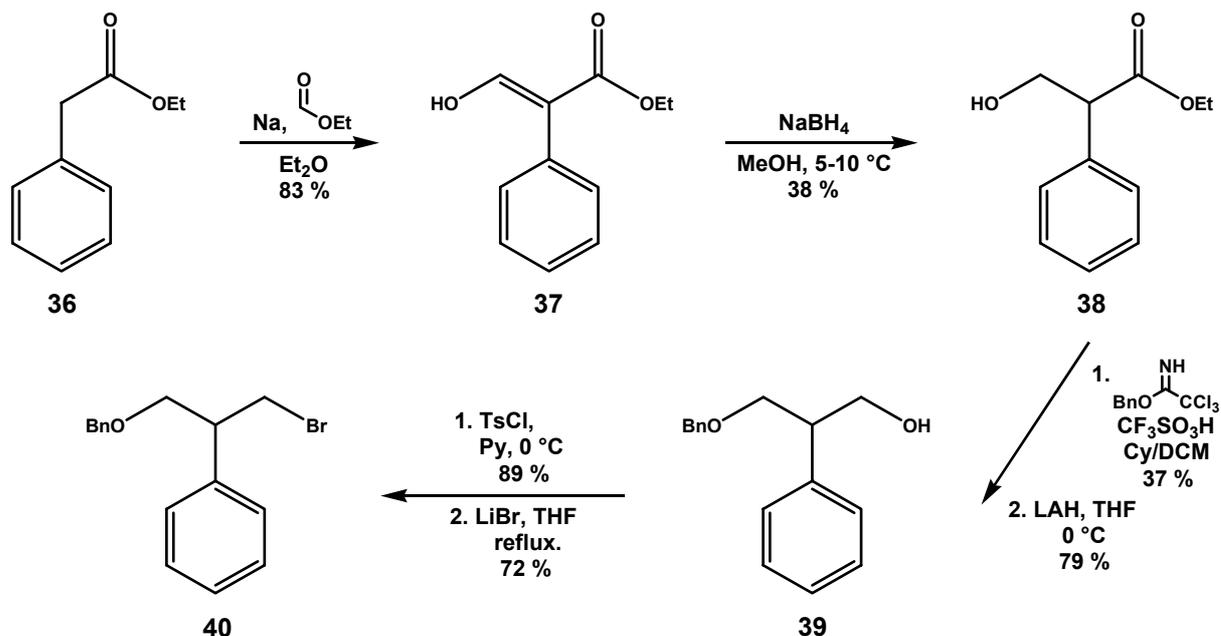
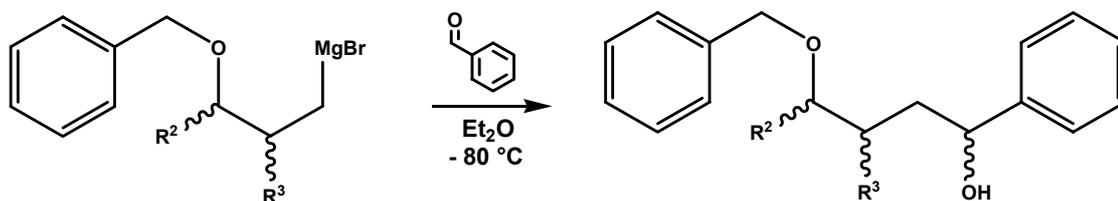


Abb. 31: Darstellung von 3-Benzyloxy-2-phenylpropylbromid.

Ausgehend vom Phenylelessigsäureethylester **36** konnte ein Substrat mit Phenylgruppe in β -Position synthetisiert werden (Abb. 31). Die Umsetzung in einer Aldoladdition mit Ethylformiat zu Verbindung **37** und anschließende Reduktion mit Natriumborhydrid ergab den β -Hydroxyester **38**¹⁰⁰, welcher mittels der bewährten Reaktionsfolge analog den Verbindungen **26** und **27** (vgl. Abb. 29) in das entsprechende Bromid **40** überführt werden konnte.

Die vier synthetisierten Bromide **30**, **31**, **35** und **40** wurden in die GRIGNARD-Vorläufer überführt und analog den unter II-1.2 gewählten Reaktionsbedingungen mit Benzaldehyd als Referenz umgesetzt (Abb. 32).

Abb. 32: Umsetzungen mit sterisch unterschiedlichen Gruppen in α - und β -Position.

| | Vorläufer | R^2 | R^3 | Ausbeute | de^* |
|---|-----------|--------------|--------------|----------|--------|
| Q | 35 | H | <i>i</i> -Pr | 27 % | 45 % |
| R | 30 | <i>i</i> -Pr | H | 67 % | 46 % |
| S | 40 | H | Ph | Spur | <5 % |
| T | 31 | Ph | H | 74 % | 5 % |

Tab. 6: Ergebnisse der Umsetzungen mit Benzaldehyd aus Tab. 6.

* Bestimmung des de durch GC und/oder NMR.

Erstaunlicherweise lässt sich die Diastereoselektivität bei sterisch höherem Anspruch in der β -Position auf zur α -Stellung vergleichbare *de*-Werte von ~ 45 % erhöhen (vgl. **R** / Tab. 6). Allerdings erscheint das Potential der Reagenzstruktur ausgereizt, denn in α -Position ist bis auf eine wesentlich schlechtere Ausbeute keine Verbesserung der Diastereoselektivität beobachtbar (vgl. **Q**). Fast unselektiv hingegen reagieren die phenylsubstituierten Derivate, welche eine Sonderrolle einnehmen. Die Ausbeuten sind einerseits gut (vgl. **T**), auf der anderen Seite ließen sich nur Spuren des gewünschten Produktes isolieren (vgl. **S**). Diese zunächst überraschenden Ergebnisse werden weiter unten im Rahmen mechanistischer Betrachtungen eingehender diskutiert.

2.4.2 Variation der Reste am Donoratom

Entsprechend der hohen Reaktivität von Metallorganyle ist die Auswahl an inerten Substituenten für den Sauerstoff-Donor ebenso begrenzt wie für die Reste am Chiralitätszentrum. Zudem sollte in Bezug auf die Vergleichbarkeit zu den restlichen Experimenten kein zusätzliches Heteroatom als konkurrierende Donorfunktion eingeführt werden. Im Folgenden werden die relevanten Überlegungen und daraus resultierenden Synthesen auf Basis der unten dargestellten Reagenzstruktur beschrieben (Abb. 33).

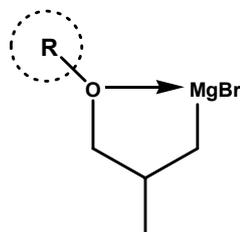


Abb. 33: Basisstruktur für die Variation der Reste am Sauerstoff-Donor.

Die einfachste Modifikation würde eine freie Hydroxyfunktion darstellen, welche vor der Umsetzung zum Metallorganyl quantitativ deprotoniert werden müsste. GRIGNARD-Verbindungen dieser Art wurden bereits 1978 von NORMANT¹⁰¹ beschrieben und sollten eine weitaus stärkere Koordination an das Metall aufweisen (vgl. Abb. 34). Die resultierende Ringstruktur würde dementsprechend stabiler und die Mg-O-Bindung kürzer sein und eine stärkere chirale Induktion sollte resultieren.

Das β -Hydroxyiodid **41** war ausgehend von 2-Methyl-1,3-propandiol schnell verfügbar. Erste Versuche mittels Deprotonierung durch in situ hergestelltes Methylmagnesiumiodid bei Anwesenheit eines Überschusses Magnesium ergaben interessante organische Zweiphasensysteme - vermutlich verursacht durch die Bildung höherer Aggregate der Organometallverbindung. Dennoch konnte das Reagenz erfolgreich unter den Referenzbedingungen aus **II-1.2** mit Benzaldehyd zu **43** umgesetzt werden (Abb. 34).

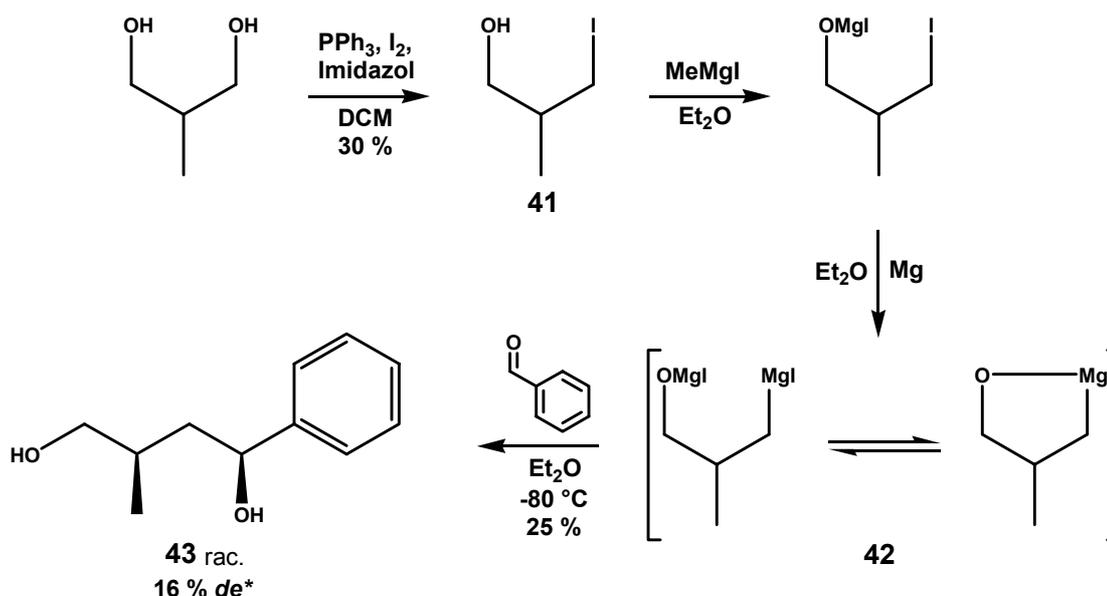


Abb. 34: Darstellung und Umsetzung des NORMANT-GRIGNARD-Reagenz mit Benzaldehyd.

Die nicht optimierte Reaktionssequenz lieferte neben einer Vielzahl an Nebenprodukten die gewünschte Verbindung **43** in einer Ausbeute von 25 % mit einer geringen Selektivität von 16 % *de**. Der Diastereomerenüberschuss wurde mittels HPLC bestimmt (CN-Phase, 7 μm , 2 mL/min, 254 nm, Hexan/TBME 80:20). Höchstwahrscheinlich ist durch die lokalisierte Ladung am Sauerstoff die Bildung höherer Oligomere bevorzugt, welche keine definierten reaktiven Strukturen mehr aufweisen und somit in Summe zu einer unselektiveren Addition an Benzaldehyd führen. Dies würde mit der eingangs formulierten Beobachtung eines organischen Zweiphasensystems korrelieren.

Alternativ sollte eine Deprotonierung des β -Hydroxyhalogenids mit *tert*-Buthyllithium bei -80°C als sehr schnelle Säure-Base-Reaktion vor einem Halogen-Metall-Austausch stattfinden können. Auch wenn Lithiumorganyle bekanntlich eher zur Bildung von oligomeren Strukturen neigen, so würde ein und dasselbe Reagenz sowohl Deprotonierung als auch Lithiierung praktisch aus einer Hand liefern und auf der Reaktionsführung beruhende Nebenreaktionen verringern. Zudem sollte aufgrund der geringeren Wertigkeit des Lithiums keine Gleichgewichtseinstellung analog der Spezies **42** (Abb. 34) möglich sein. Daher wurde das β -Hydroxybromid¹⁰² **44** mit *tert*-Buthyllithium bei -80°C unter den Referenzbedingungen aus II-1.2 mit Benzaldehyd umgesetzt (Abb. 35).

* Konfiguration des *major*-Diastereomers basierend auf Ergebnissen aus Kapitel II-1.3.

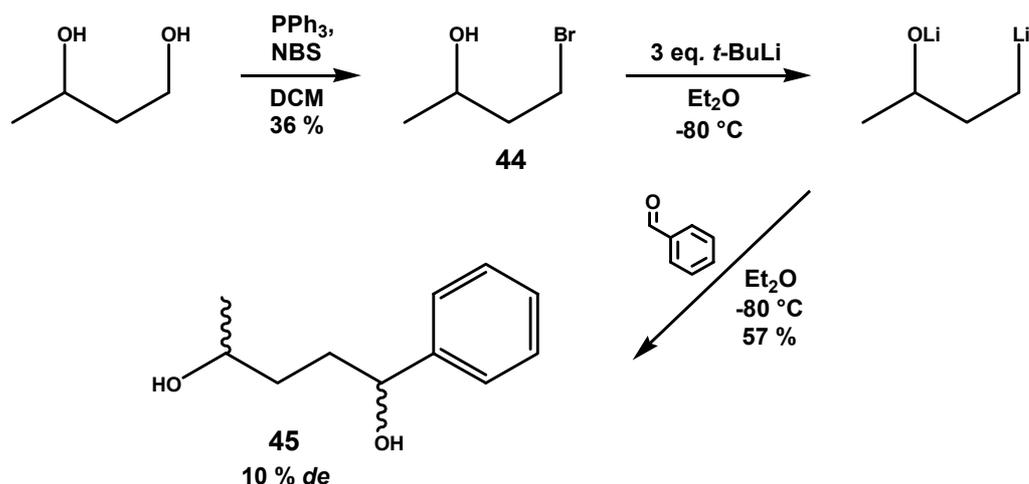


Abb. 35: Darstellung und Umsetzung der Lithium-Spezies mit Benzaldehyd.

Obwohl die Ausbeute an **45** mit 57 % für eine sauberere Umsetzung spricht, wurden mit 10 % *de* (HPLC: Nucleosil 100 Chiral, 0.7 mL/min, 254 nm, Hexan/*i*-PrOH 95:5) keine besseren Diastereoselektivitäten gefunden. Folglich ist eine zu hohe Elektronendichte in Form einer lokalisierten Ladung am Sauerstoff-Donor ohne weitere Abschirmung als kontraproduktiv anzusehen. Resultierende Aggregate in Lösung mit undefinierten Strukturen und Reaktivitäten sind höchstwahrscheinlich für die geringen Selektivitäten verantwortlich. Zudem könnte das Stereozentrum in der Reagenzstruktur durch Ausbildung des Chelat-Komplexes ein zweites Chiralitätszentrum am Donor in Form eines verzerrten Tetraeders induzieren. Die Stabilität dieses neuen Chiralitätszentrums gegenüber Invertieren des freien nichtkoordinierenden Elektronenpaares wäre mit einer freien Ladung ebenfalls geringer als im Falle eines Alkylsubstituenten.

Geht man somit zurück zu einer etherischen Grundstruktur (vgl. Abb. 33), war der Wechsel von der Benzyl- auf die kleinere Methylether- bzw. räumlich ausladende Tritylethergruppe interessant. Zudem galt es, die Auswirkungen gängiger sterisch anspruchsvoller Silylether auf die intramolekulare Chelatisierung und die jeweils daraus resultierenden Stereoselektivitäten zu prüfen. Die Darstellung dieser Substrate und deren Umsetzungen mit Benzaldehyd werden im Folgenden beschrieben.

Beginnend mit dem käuflichen 3-Methoxy-2-methylpropanol konnte mittels Triphenylphosphin und *N*-Bromsuccinimid Verbindung **46** synthetisiert werden (Abb. 36). Zuerst wurde die GRIGNARD-Addition an Benzaldehyd (vgl. II-1.2) durchgeführt und lieferte mit 28 % *de* gegenüber dem Benzylether-Derivat mit 48 % *de* (vgl. Tab. 2) eine deutlich geringere Selektivität. Zu diesem Zeitpunkt bot sich ein Kontrollexperiment hinsichtlich der Abhängigkeit der Diastereoselektivität vom Metall durch zumindest eines der unter II-2.1 eingesetzten Metallorganyle an. Somit wurde die Lithiumverbindung hergestellt und ebenfalls

unter den in II-1.2 gefundenen Reaktionsbedingungen umgesetzt. Wie erwartet liegen die Selektivitäten mit 23 % *de* leicht unter denen der Organomagnesiumverbindung.

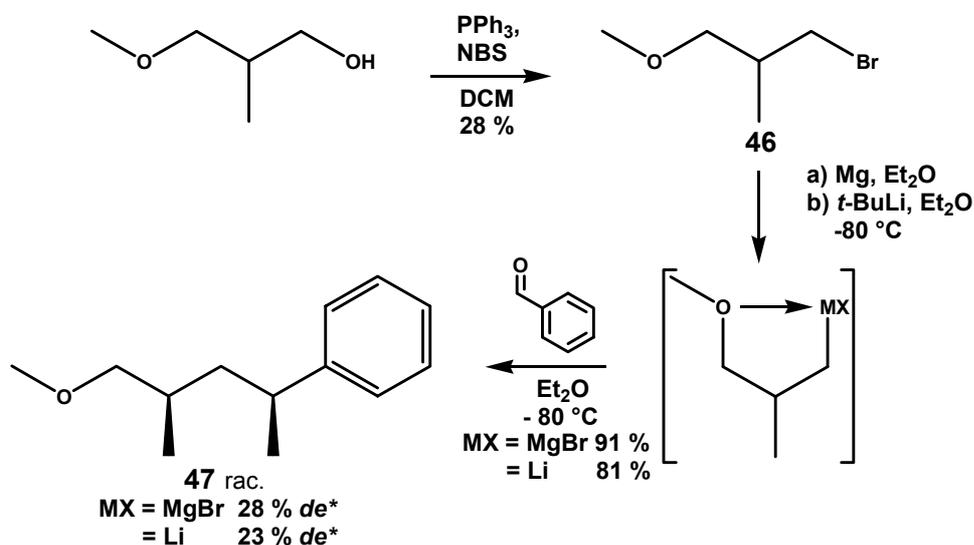


Abb. 36: Darstellung von 4-Methoxy-3-methoxy-1-phenylbutan-1-ol.

Zudem sollte die Auswirkung der Methylethergruppe auf die chirale Induktion des Reagenzes mit Stereozentrum in der β -Position geprüft werden. Überraschenderweise findet die Addition des GRIGNARD-Reagenz aus 48 an Benzaldehyd zu 49 mit 40 % *de* statt (Abb. 37), was sich auf den ersten Blick nicht in die unter II-2.2 gefundenen Ergebnisse einreicht. Allerdings ist es gut möglich, dass die Flexibilität des Methylethers in Kombination mit dem benachbarten Chiralitätszentrum zu einer aus 1,2-Wechselwirkung resultierenden stärkeren Verdrillung der Chelat-Struktur führt und somit die *re*-/*si*-Seite des Benzaldehyds besser differenziert werden kann.

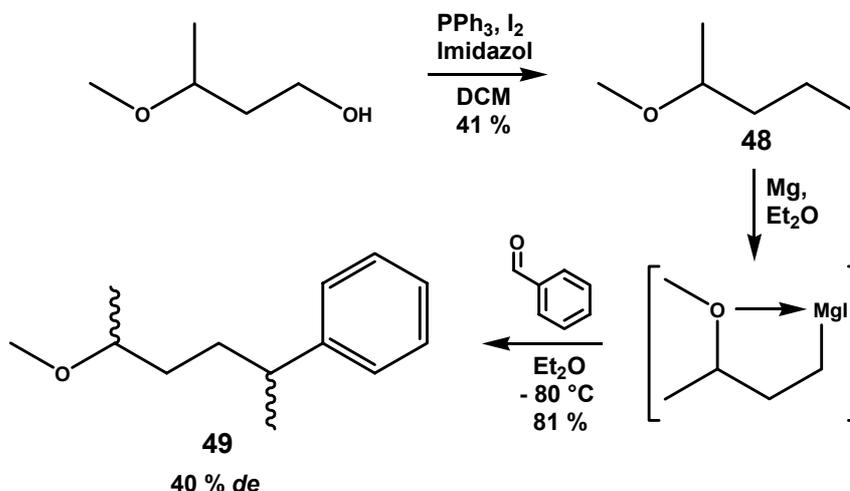


Abb. 37: Darstellung von 4-Methoxy-1-phenylpentan-1-ol.

* Konfiguration des *major*-Diastereomers basierend auf Ergebnissen aus Kapitel II-1.3.

Dennoch ergibt die Variation zugunsten einer Methylethergruppe keine wesentliche Steigerung der Diastereoselektivität. Lediglich die Kombination mit dem Stereozentrum in β -Position (vgl. **49**) ergab im Gegensatz zu den Experimenten unter II-2.2 eine unerwartet hohe Selektivität.

Im Weiteren wurde die Tritylgruppe eingeführt, um zu testen, ob bei dem enormen sterischen Anspruch dieser Gruppe eine intramolekulare Koordination noch möglich ist und sich ein induziertes Stereozentrum am Sauerstoff-Donor in Form eines Chelat-Komplexes weiter stabilisieren lässt. Dies sollte sich in einer höheren Selektivität niederschlagen. Der sinnvollste Syntheseweg schien über eine Bromierung des 1,3-Propandiols mit 48%iger HBr-Lösung unter anschließender Umsetzung mit Tritylchlorid möglich. Im Gegensatz zur Einführung der Tritylgruppe zu **51** mit sehr guten Ausbeuten gelingt die Bromierung zu **50** in lediglich mäßiger Ausbeute von 32 % (Abb. 38). Da Verbindung **50** für weitere Derivatisierungen als Ausgangsverbindung dienen sollte und kostengünstig im größeren Maßstab verfügbar war, wurde auf eine aussichtsreichere Umkehr der Reaktionsabfolge verzichtet.

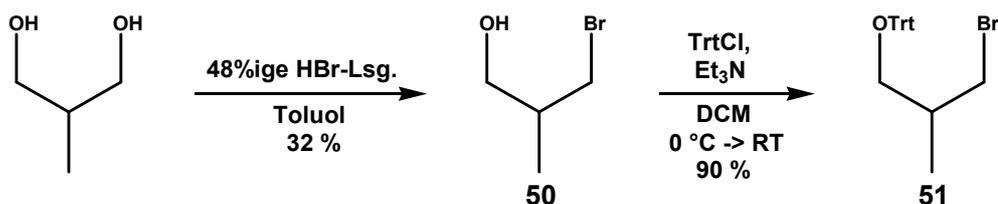


Abb. 38: Darstellung von (3-Bromo-2-methylpropoxy)triphenylmethan.

Die aus **51** gewonnene GRIGNARD-Verbindung ergab bei Umsetzung mit Benzaldehyd (vgl. Tab. 7) zwar nur mäßige Ausbeuten, allerdings weist die vergleichbare Diastereoselektivität von 42 % *de* darauf hin, dass das Testsystem durch einen sperrigen Rest am Sauerstoff-Donor sterisch nicht überladen ist. Als Konsequenz bieten sich die vom räumlichen Anspruch ähnlichen, aber elektronenreicheren Silylschutzgruppen an. Eventuell stellen sie die richtige Kombination aus Elektronendichte und Sterik am Sauerstoff-Donor dar.

Aus dem Bromid **50** wurde aus Stabilitätsgründen lediglich das TMS-Derivat **58** hergestellt (Abb. 39).

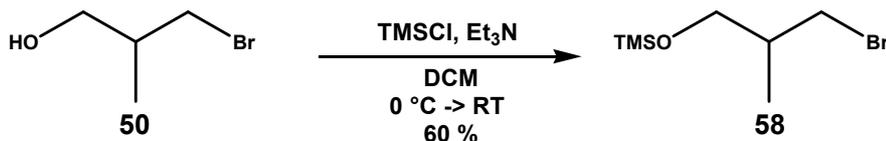


Abb. 39: Darstellung von 3-Trimethylsilyloxy-2-methylpropylbromid.

Alle weiteren Silylether wurden ebenfalls ausgehend vom 1,3-Propandiol erst selektiv einfach geschützt. Nach bekannter Tosylierung und Bromierung wurden die jeweiligen Vorläufer **56** und **57** in durchweg guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten (Abb. 40).

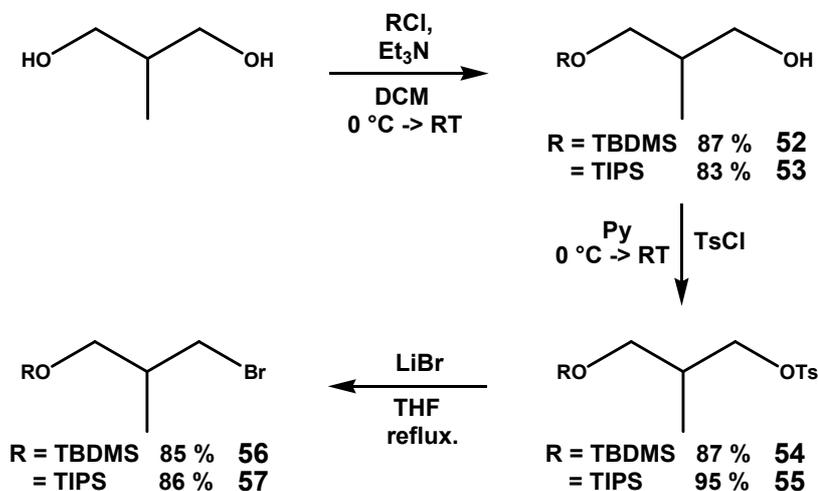


Abb. 40: Darstellung der 3-Trialkylsilyloxy-2-methylpropylbromide.

Diese Bromide wurden in die jeweilige GRIGNARD-Verbindung überführt und analog den unter II-1.2 gewählten Reaktionsbedingungen an Benzaldehyd addiert (Abb. 41).

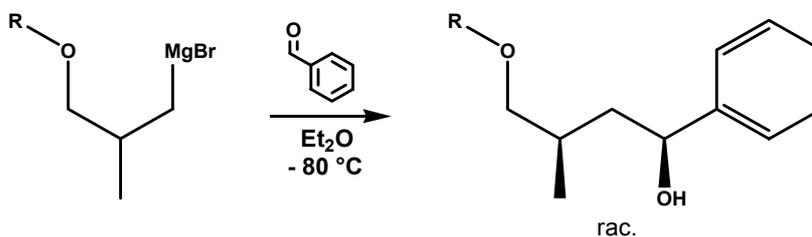


Abb. 41: Umsetzungen mit variablen Resten am Sauerstoff-Donor.

| | Vorläufer | R | Ausbeute | de* |
|----------|-----------|-------|-----------|------|
| U | 51 | Trt | 50 % | 42 % |
| V | 58 | TMS | (s. Text) | 35 % |
| W | 56 | TBDMS | 57 % | 36 % |
| X | 57 | TIPS | 71 % | 16 % |

Tab. 7: Ergebnisse der Umsetzungen aus Abb. 41.

Im Unterschied zur Tritylgruppe (vgl. **U**) nehmen die Diastereoselektivitäten mit dem sterischen Anspruch der Alkylreste des Silylethers ab (vgl. **V-X**). Obwohl die TMS-Gruppe während der Umsetzung erstaunlich stabil war, konnte aufgrund der partiellen Zersetzung während der Aufarbeitung kein sauberes Produkt isoliert werden. Lediglich der

* Bestimmung des *de* durch GC und/oder NMR.
Konfiguration des *major*-Diastereomers basierend auf Ergebnissen aus Kapitel II-1.3.

Diastereomerenüberschuss konnte aus dem Produktgemisch mit 35 % *de* bestimmt werden. Umgekehrt proportional zu den Selektivitäten verhalten sich die Ausbeuten der Umsetzungen. Im Falle der TIPS-Gruppe (vgl. **X** / Tab. 7) könnte der sterische Anspruch der drei *iso*-Propylreste eine Chelatisierung erschweren und eine offenkettige reaktive Spezies bevorzugen. Im Vergleich zu den restlichen Silylether-Derivaten könnte dies eine Ursache für die erzielte höhere Ausbeute sein.

Die Menge an gezielten strukturellen und sterischen Veränderungen weist darauf hin, dass die Diastereoselektivität für das Testsystem gegen einen metallspezifischen Grenzwert strebt: Im Metall-Screening konnte für das Zinkorganyl eine moderate Selektivität von 65 % *de* erreicht werden. Am Beispiel der GRIGNARD-Reagenzien war eine chirale Induktion über 48 % *de* hinaus nicht möglich. Vor allem der Vergleich der *iso*-Propylreste am Chiralitätszentrum in α - und β -Position (vgl. **Q** und **R** / Tab. 6) macht dies deutlich: Während in β -Position eine Steigerung des *de*-Wertes bis an den Grenzwert des Systems möglich ist, bleibt die Diastereoselektivität beim Wechsel vom Methyl- auf den *iso*-Propylrest in α -Position nahezu ohne Auswirkung. Folglich waren grundlegendere Umgestaltungen an der Reagenzstruktur nötig.

2.5 Stickstoff als Donoratom

Da weitere elektronische und sterische Veränderungen nur unter Variation des Donoratoms sinnvoll erschienen, wurden entsprechende Stickstoffverbindungen in Betracht gezogen. Derivate mit Schwefel oder Phosphor als Donor wären theoretisch denkbar, fanden aber im Hinblick auf einen deutlich geringeren synthetischen Nutzen keine Berücksichtigung. Der Wechsel auf Stickstoff bedeutet elektronisch nicht nur einen stärkeren Donor, sondern auch ein stabileres induziertes Chiralitätszentrum mit höherem sterischen Anspruch.

Die Synthese analoger Stickstoffverbindungen ist aufgrund ihrer erhöhten Nucleophilie schwierig. Vor allem im Hinblick auf die potentiell direkt verfügbaren Organometallverbindungen sind Einschränkungen hinzunehmen, da sie je nachdem mehr oder weniger reaktive Halogenide erfordern. Über einen intramolekularen Ringschluss zu einem Azetidinium-Ion ist die Stabilität der benötigten Halogenverbindungen in der Reihe $\text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$ je nach sterischer Abschirmung des Stickstoffs als abnehmend einzustufen (Abb. 42).

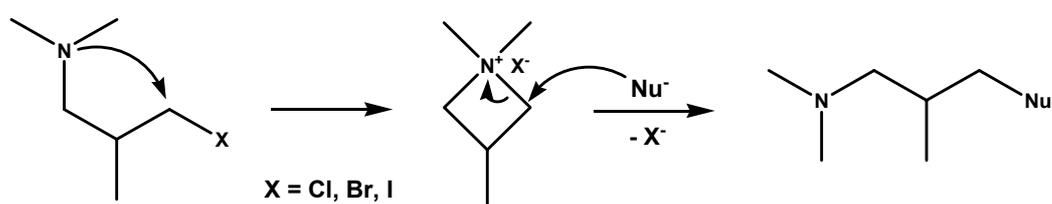


Abb. 42: Potentielle Syntheseschwierigkeiten der benötigten Halogenide.

Ausgehend vom käuflichen Hydrochlorid des 3-Dimethylamino-2-methylpropylchlorids wurden erste Versuche unternommen das entsprechende Lithiumorganyl direkt aus dem Salz zu erhalten (Abb. 43). Analog der bisher angewandten Methode mittels *tert*-Butyllithium⁸³ konnte jedoch keine Spezies erzeugt werden, die an Benzaldehyd addiert. Daraufhin wurde das Hydrochlorid mit 10%iger NaOH-Lsg. zunächst in die freie Base überführt, welche laut GC-MS stabil ist. Dies vereinfachte die präparative Handhabung, so dass die entsprechende Lithiumverbindung hieraus zugänglich war. Diese konnte durch Umsetzung mit Lithium und 4,4'-Di-*tert*-butylbiphenyl¹⁰³ hergestellt werden (Abb. 43).

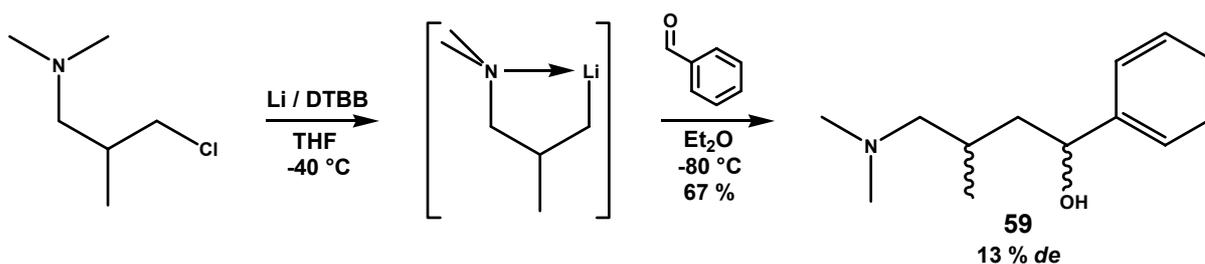


Abb. 43: Darstellung von 4-Dimethylamino-3-methyl-1-phenylbutan-1-ol.

Die Addition an Benzaldehyd nach **II-1.2** ergibt in moderater Ausbeute von 67 % das gewünschte Produkt **59** in lediglich 13 % *de*. Aus den Experimenten mit dem NORMANT-GRIGNARD-Reagenz (vgl. **II-2.4.2**) ging hervor, dass eine starke negative Ladung ohne sterische Drosselung vermutlich zu einer ungehinderten Aggregatbildung führt, also keine definierte reaktive Spezies ausgebildet werden kann und schlechte Selektivitäten das Resultat sein können. Ähnlich wäre die geringe Diastereoselektivität in diesem Fall zu erklären, die Methylgruppen am Stickstoff müssten für eine weitere Testreaktion zumindest partiell substituiert werden. Zudem wird durch zwei identische Substituenten am Stickstoff-Donor kein zweites Stereozentrum induziert. Um dennoch eine gewisse Vergleichbarkeit zu den vorangegangenen Experimenten zu gewährleisten, sollte das *N*-Benzyl-*N*-Methyl-Derivat hergestellt werden. Wichtig bei dieser Synthese war die Einführung des Halogenids als letzten Syntheseschritt durch die entsprechende Halogenwasserstoffsäure, wodurch der Stickstoff protoniert vorliegt und in keiner potentiellen intramolekularen Substitution partizipieren kann.

Ausgehend von dem verfügbaren Bromid **50** wurde der Aminoalkohol **60** durch lösungsmittelfreie Umsetzung mit *N*-Benzyl-*N*-Methylamin in guten Ausbeuten von 79 % erhalten (Abb. 44).

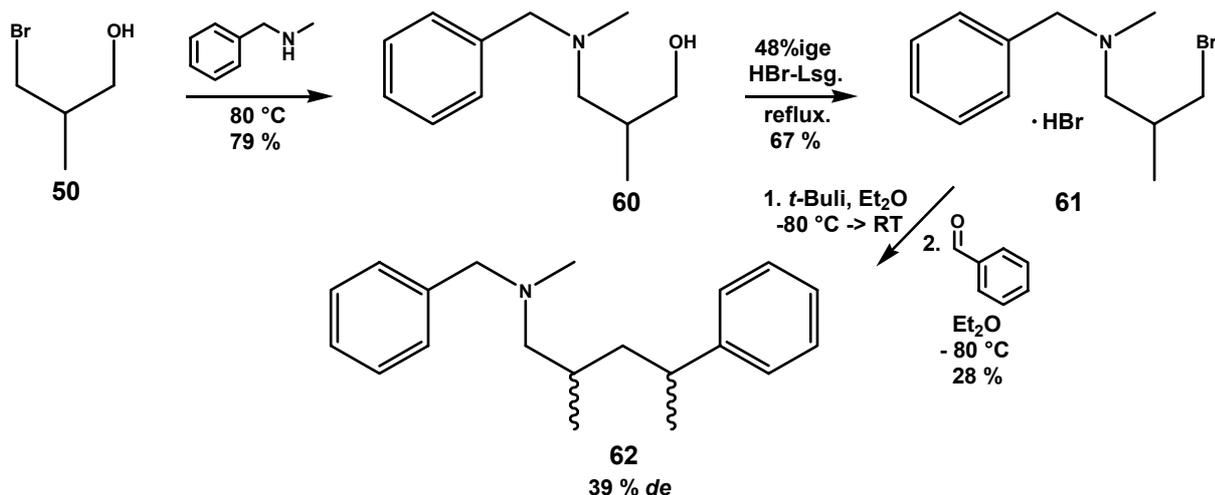


Abb. 44: Darstellung von 4-(*N*-Benzyl-*N*-methylamino)-3-methyl-1-phenyl-butan-1-ol.

Die anschließende Bromierung zum stabilen Hydrobromid **61** mit 48%iger HBr-Lsg. gelingt in moderaten Ausbeuten,¹⁰⁴ wobei Versuche mittels 10%iger NaOH-Lsg. die freie Base zu isolieren aus oben genannten Stabilitätsgründen ohne Erfolg blieben (vgl. Abb. 42). Im Fall des Bromids hingegen gelingt aus dem Hydrobromid **61** der Halogen-Metall-Austausch mit *tert*-Butyllithium⁸³ zum Lithiumorganyl, welches in Addition an Benzaldehyd das Produkt **62** mit 39 % *de* liefert (Abb. 44).

Während die Diastereoselektivität vergleichbar zu dem entsprechenden Lithiumorganyl des Benzylether-Derivates ist (vgl. I / Tab. 2), sind die Ausbeuten der Stickstoff-Derivate deutlich niedriger. Zum einen schlägt sich bei der Herstellung des Metallorganyls die erhöhte Nucleophilie des Stickstoffs in Form von Nebenreaktionen (Cyclisierung / vgl. Abb. 42) nieder, auf der anderen Seite könnte eine stärkere intramolekulare Koordination die Reaktivität, beispielhaft durch Bildung höherer stabilerer Assoziate, herabsetzen. Aber auch die Stickstoff-Derivate unterliegen vermutlich den gleichen strukturbedingten Selektivitätsgrenzen. Die Notwendigkeit eines stabilen induzierten Chiralitätszentrums am Donoratom ist weiterhin unklar.

2.6 Erweiterung der Reagenzstruktur

Rückblickend wurde beginnend mit dem Metall-Screening (II-2.1) über die Untersuchung sterischer und elektronischer Einflüsse unterschiedlich positionierter Substituenten (II-2.2-2.4.2) bis hin zu verschiedenen Stickstoff-Donor-Derivaten (II-2.5) im Detail gezeigt, dass die Grundstruktur des Reagenzes (II-1.1) unter den gefundenen Reaktionsbedingungen (II-1.2) bislang keine höheren Diastereoselektivitäten als 65 % *de* zulässt (vgl. Tab. 5).

Auch wenn die Ergebnisse auf eine hinreichende Stabilität der Chelat-Struktur hinweisen, scheint diese nicht über ein gewisses Maß hinaus in der Lage zu sein eine stereoselektive Reaktion zu induzieren. Daher war eine strukturelle Erweiterung der Reagenzstruktur erstrebenswert, die zu verbesserten Stereoselektivitäten führt.

2.6.1 Homologisierung

Obwohl der Chelat-Komplex in Form eines Fünfrings analog dem Cram-Chelat-Modell⁵⁰ und den in der Einleitung bereits beschriebenen Arbeiten (vgl. I-1.2) die stärkste Koordination vermuten lässt, sollte im Folgenden die Reagenzstruktur um eine CH₂-Einheit zum potentiellen Sechsring-Chelat-Komplex erweitert werden.

Ein viel versprechender Zugang zu einer entsprechend 1,4-difunktionalisierten Butan-Grundstruktur wäre durch die Öffnung methylsubstituierter γ -Butyrolactone möglich. Erste Versuche mit Bortribromid¹⁰⁵ und 48%iger Bromwasserstoffsäure lieferten nicht das gewünschte Bromid, welches nach Reduktion und anschließender Benzylierung einen geeigneten Vorläufer für die angestrebten Organometallreagenzien ergeben könnte. Die Möglichkeit mit ethanolischer HBr-Lsg.¹⁰⁶ zu arbeiten war vorerst nicht verfügbar. Folglich diene das bereits hergestellte Tosylat **3** als Ausgangsverbindung für eine Kettenverlängerung (Abb. 45).

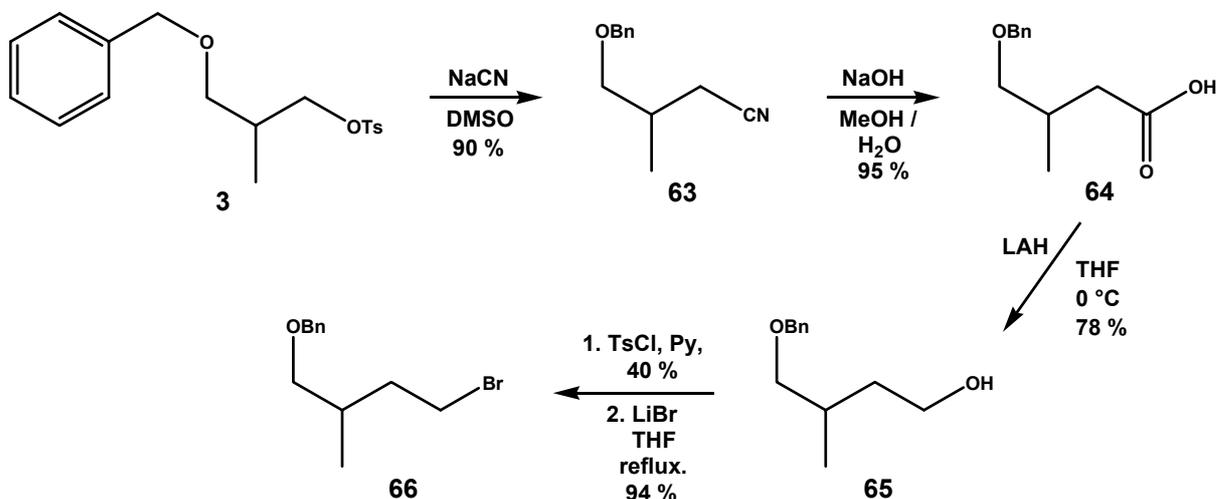


Abb. 45: Darstellung von 4-Benzyloxy-3-methylbutylbromid.

Durch Reaktion mit Natriumcyanid wurde die Verlängerung des Kohlenstoffgerüsts zu Verbindung **63** in sehr guten Ausbeuten erreicht.¹⁰⁷ Es folgte eine basische Hydrolyse¹⁰⁸ zur freien Säure **64** unter anschließender Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zum homologen Alkohol **65**, der in der bereits häufig verwendeten Reaktionsfolge über das Tosylat zum Bromid⁸¹ **66** führte. Die Umsetzung des Bromids zum GRIGNARD-Reagenz und dessen

Addition an Benzaldehyd erfolgte analog den unter **II-1.2** festgehaltenen Reaktionsbedingungen (Abb. 46).

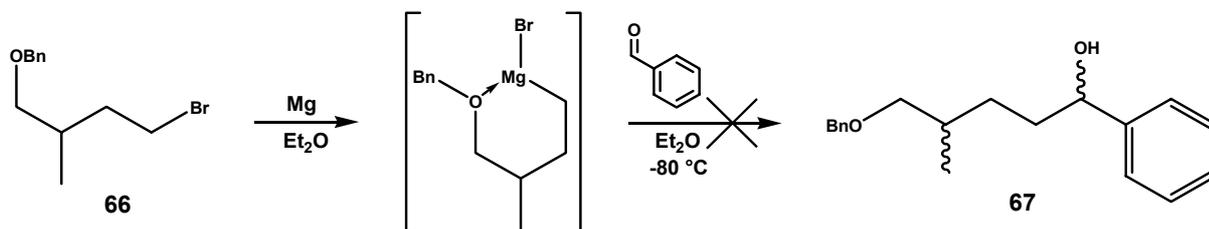


Abb. 46: Versuch der Darstellung von 5-(Benzyloxy)-4-methyl-1-phenylpentan-1-ol.

Allerdings ließ sich das gewünschte Produkt weder isolieren noch detektieren, obwohl das Rohprodukt laut NMR auf die komplette Umsetzung des Halogenalkans hinweist. Zur Überprüfung wurde dieselbe Reaktion mit dem entsprechenden Lithiumorganyl durchgeführt und lieferte ebenfalls nicht das gewünschte Produkt. GC-MS-Messungen ergaben, dass ein Gemisch unterschiedlicher Produkte vorliegt, wobei eine mögliche Bildung von Nebenprodukten durch einen intramolekularen Angriff des Organometallkohlenstoffs am Benzylether eingeleitet werden könnte (Abb. 47). Zumindest weisen laut GC-MS zwei Peaks identischer Masse darauf hin (m/z : 178).

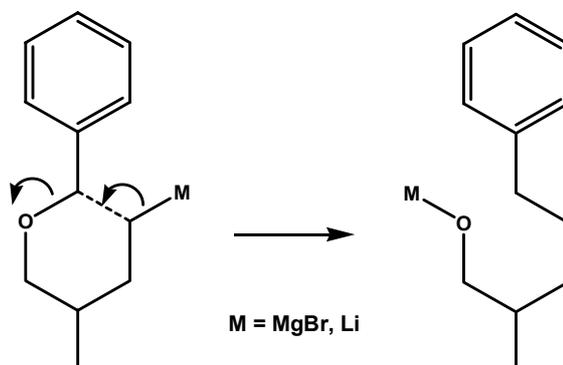


Abb. 47: Mögliche Ursache für die Bildung von Nebenprodukten.

Dieses Problem sollte bei den höher substituierten Trityl- bzw. Silylethern nicht auftreten, welche ebenfalls als Referenzverbindungen herangezogen werden können (vgl. **II-2.4.2**).

Aufgrund der nun möglichen Herstellung einer ~8N ethanolischen HBr-Lösung konnte ausgehend vom α -Methyl- γ -butyrolacton **68** der eingangs beschriebene Syntheseweg verfolgt werden. Die Öffnung des Lactons lieferte das Bromid **69** in sehr guten Ausbeuten.¹⁰⁶

Bei der anstehenden Reduktion wurde aufgrund der Gefahr einer möglichen Cyclisierung durch das nach der Reduktion vorliegende Alkoholat DIBAL verwendet und ergab den Alkohol **70** in guten Ausbeuten.¹⁰⁹ Nach Standardumsetzungen mit Trityl- bzw. *tert*-Butyldimethylsilylchlorid standen zwei weitere Organometallvorläufer zur Verfügung (**71** und **72** / Abb. 48).

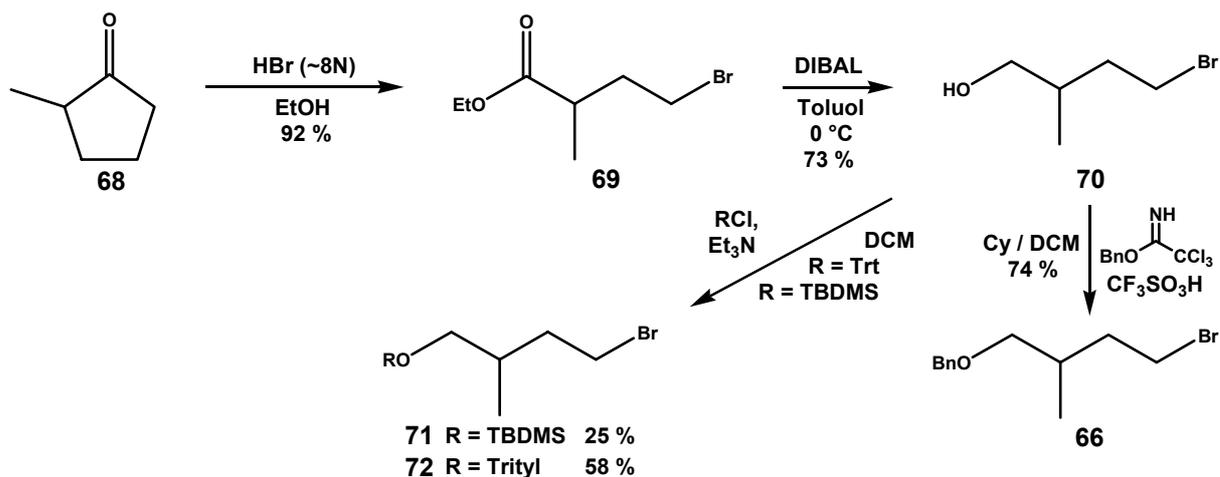


Abb. 48: Darstellung der homologen Reagenz-Vorläufer.

Die Verbindungen **71** und **72** wurden analog **66** (vgl. Abb. 46) zum jeweiligen GRIGNARD-Reagenz umgesetzt und bei -80 °C an Benzaldehyd addiert. Wie erwartet verhindern höhersubstituierte Derivate eine intramolekulare Reaktion des Metallorganyls. Man erhält die gewünschten Additionsprodukte **73** und **74** in moderaten Ausbeuten von 66-69 % (Abb. 49).

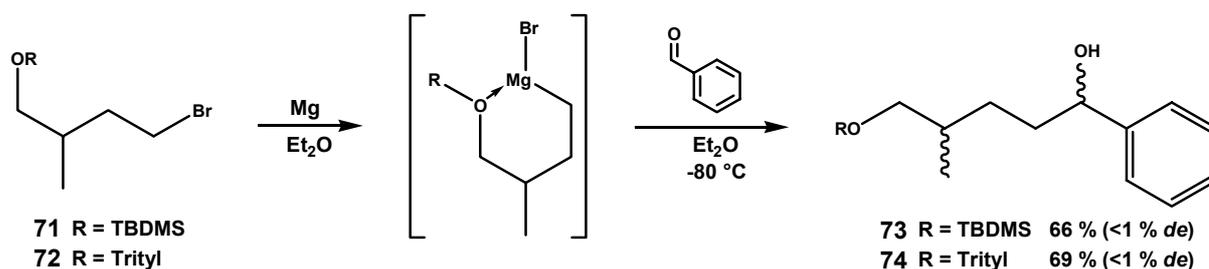


Abb. 49: Diastereoselektivitäten der Additionen an Benzaldehyd.

Allerdings findet bei beiden homologen Reagenzstrukturen keine stereochemische Induktion statt. Entweder sorgen die sterisch anspruchsvollen Ethergruppen für eine offenkettige Abreaktion oder der Sechsring-Chelat-Komplex ist geometrisch nicht in der Lage Diastereoselektivitäten zu induzieren. Auf weitere Experimente zur Position des Stereozentrums und deren Sterik wurde aufgrund keinerlei gefundener Selektivität verzichtet.

2.6.2 Phenyl-Derivate

Für eine chirale Induktion ist bei der Reagenzstruktur entsprechend den Resultaten aus **II-2.6.1** ein fünfgliedriger Chelat-Komplex unentbehrlich. Daher wurde nach Möglichkeiten gesucht, Einfluss auf die Konformation des Komplexes zu nehmen, ohne die für den Chiralitätstransfer notwendige intramolekulare Koordination zu gefährden. Aussichtsreich erschien die Einführung einer Z-Doppelbindung als geometrisch planare Gruppierung. Die

zwei sp^2 -Zentren könnten eine günstige Verdrillung der restlichen Chelat-Struktur erzwingen und somit in Abhängigkeit des Stereozentrums die chirale Induktion verstärken. Aus synthetischen Gründen wurde von einer einfachen Z-Doppelbindung zugunsten eines Phenylrings Abstand genommen (Abb. 50).

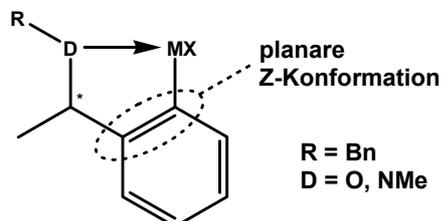


Abb. 50: Planarer Strukturteil als Konformationsanker.

Zum Vergleich wurden sowohl Sauerstoff als auch Stickstoff als Donor eingeführt, jeweils mit einer Benzylgruppe als Rest. Durch Vergleich mit den Verbindungen aus II-2.2 und II-2.5 sollte eine Einschätzung des Potentials dieser Reagenzstruktur möglich sein.

Die einzelnen Synthesen werden im Folgenden erläutert: Ausgehend von 2'-Bromacetophenon **75** wurde durch Reduktion mit Natriumborhydrid der Alkohol **76** in guten Ausbeuten erhalten. Nach Benzilylierung⁹¹ konnte der Vorläufer **77** in die Organomagnesiumverbindung überführt werden und wurde unter den Standardreaktionsbedingungen (vgl. II-1.2) an Benzyldehyd addiert (Abb. 51).

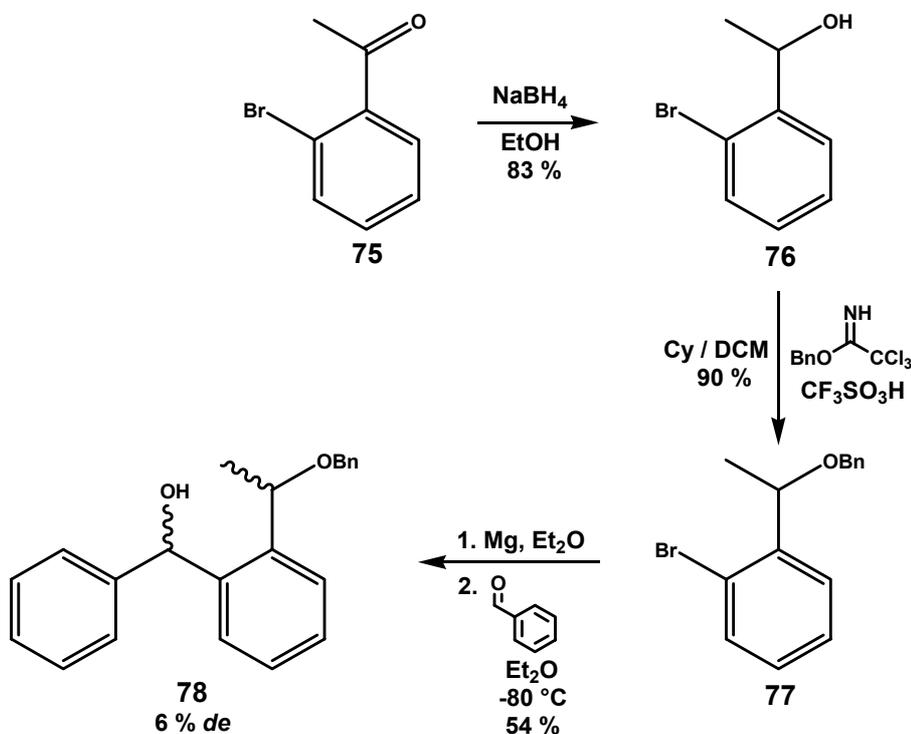


Abb. 51: Darstellung von (2-(1-Benzyloxy)ethyl)phenyl)methanol.

Obwohl die Reaktion in mäßigen Ausbeuten das erwartete Produkt ergibt, ist nur eine sehr geringe Diastereoselektivität von 6 % *de* zu beobachten. Dies könnte einerseits auf einen zu schwachen Chelat-Komplex hinweisen, andererseits könnte die resultierende Geometrie im Übergangszustand dafür verantwortlich sein. Die trigonal-planare Struktur des Aromaten bewirkt zwar eine größere Distanz zwischen Metallzentrum und Sauerstoff-Donor, die durch die kürzere Bindungslänge der aromatischen C-C-Bindungen (Benzol-C=C: 140 pm / C-C: 154 pm)* teilweise kompensiert wird. Dennoch sollte sich ein stabiler Chelat-Komplex ausbilden. Aus diesem Grund wurde das entsprechende Stickstoff-Derivat herangezogen: Als stärkerer Donor sollte zum einen die intramolekulare Koordination stabiler sein und zum anderen der weitere Alkylrest eine sterisch anspruchsvollere Chelat-Struktur bilden. Beiden Vermutungen sollte damit Rechnung getragen werden.

Ausgehend von 2'-Bromacetophenon **75** lieferte eine reduktive Aminierung mit *N*-Benzyl-*N*-methylamin und Titan-tetraisopropoxid als Lösungsmittel nach anschließender Reduktion mit Natriumtriacetoxyborhydrid das Stickstoff-Derivat **79** in guter Ausbeute (Abb. 52).¹¹⁰

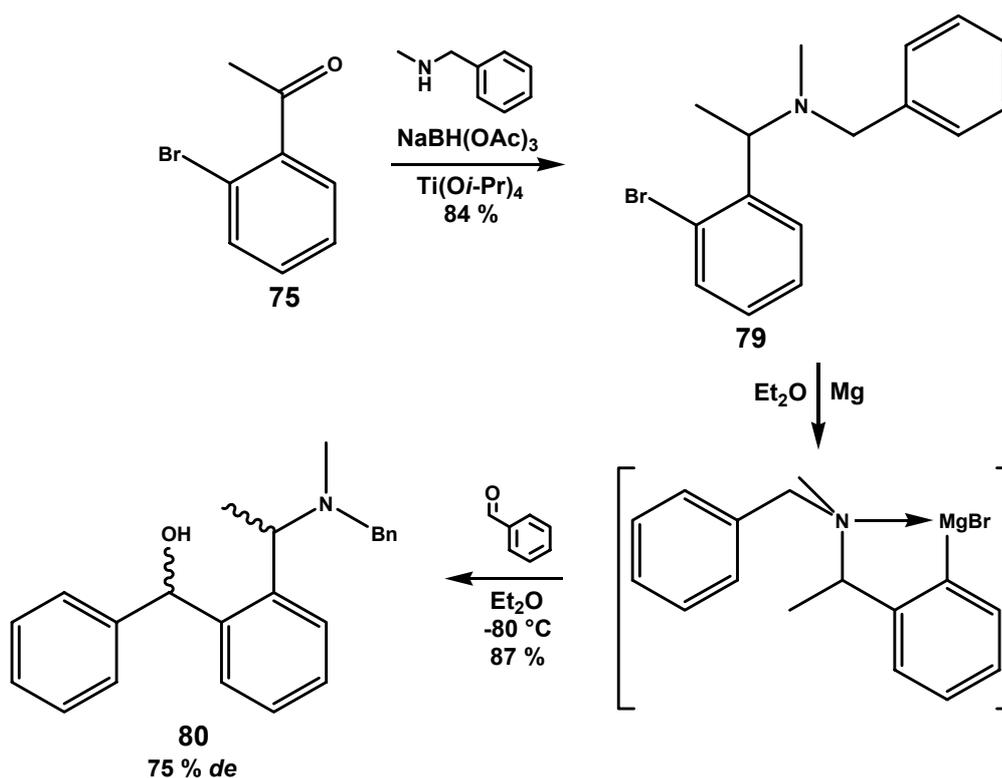


Abb. 52: Darstellung von (2-(1-(*N*-Benzyl-*N*-methylamino)ethyl)phenyl)-phenylmethanol.

Die Addition des GRIGNARD-Reagenz an Benzaldehyd nach II-1.2 verläuft nicht nur in sehr guter Ausbeute von 87 %, eine enorme Erhöhung der Diastereoselektivität von 6 % auf 75 % *de* ist ebenfalls zu verzeichnen. Tatsächlich ergibt ein stärkerer Donor innerhalb dieser konformativ stark veränderten Reagenzstruktur bessere Resultate als die analogen

* Standardbindungslängen.

Stickstoff-Derivate aus den Experimenten in Kapitel II-2.5. Die dort gefundenen Selektivitäten sind mit 39 % *de* bei wesentlich schlechteren Ausbeuten nicht höher als die der Sauerstoff-Derivate aus II-1.2 mit 48 % *de*. Der genaue Zusammenhang zwischen chiraler Induktion und der Stabilität und Struktur des Chelat-Komplexes des Stickstoff-Derivates **79** sollte in weiteren Experimenten genauer untersucht werden.

Während das Lithiumorganyl ebenfalls aus Verbindung **79** zugänglich ist,⁸³ waren Versuche die Organozinkverbindung zu erhalten erfolglos. Erst nach Synthese des entsprechenden Iodids **81** (Abb. 53)¹¹¹ gelingt die Umsetzung zum Zinkorganyl nach RIEKE⁸⁴.

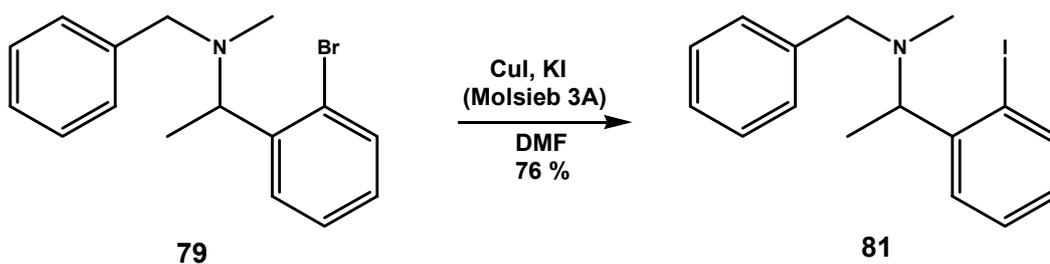


Abb. 53: Darstellung von *N*-Benzyl-1-(2-iodophenyl)-*N*-methylethylamin.

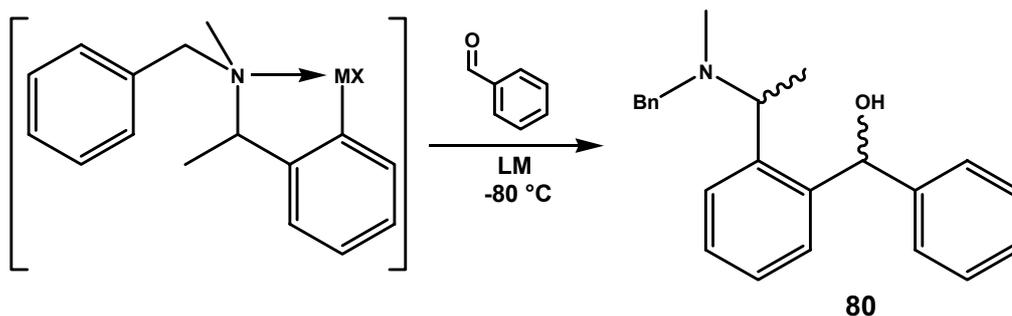


Abb. 54: Auswirkungen verschiedener Metallorganyle auf die Diastereoselektivität.

| Metall | X | LM | Ausbeute | <i>de</i> * |
|--------|----|-------------------|----------|-------------|
| Li | - | Et ₂ O | 78 % | 19 % |
| Mg | Br | Et ₂ O | 87 % | 75 % |
| Zn | I | DCM | - | - |

Tab. 8: Resultate der Umsetzungen mit Benzaldehyd aus Abb. 54.

Das Lithiumorganyl reagiert mit einer deutlich geringeren Selektivität von 19 % *de* (Tab. 8). Die Addition des Zinkorganyls wurde analog den Experimenten aus II-2.1 mit Bortrifluorid-Etherat durchgeführt, führte allerdings zu keiner Umsetzung. Laut GC-MS war die Bildung aller Metallorganyle vollständig. Im Falle des Zinks reichte die Reaktivität der ohnehin schon reaktionsträgeren Aromaten durch die Koordination des Stickstoff-Donors unter den gewählten Reaktionsbedingungen nicht mehr zu einer Addition. Gemäß den Ergebnissen der Reihe Zn > Mg > Li (vgl. II-2.1) wäre eine höhere Diastereoselektivität zu erwarten gewesen.

* Bestimmung des *de* durch GC und/oder NMR.

Da die Struktur des Chelat-Komplexes für alle gewählten Metallorganyle zumindest ähnliche Diastereoselektivitäten ergeben sollte, könnte die relativ hohe Abweichung beim Lithiumorganyl ein Indiz für eine weniger starke intramolekulare Koordination sein. Eine detailliertere Diskussion erfolgt in Kapitel II-3.3.

Die mangelnde Reaktivität der Zinkverbindung (Tab. 8) regte eine Wiederholung der GRIGNARD-Addition an Benzaldehyd unter Zusatz von Bortrifluorid-Etherat an, um an diesem Beispiel einen potentiellen Einfluss der Lewis-Säure auf die Diastereoselektivität zu untersuchen: Der nahezu identische Diastereomerenüberschuss von 73 % *de* schließt einen messbaren Einfluss auf den Mechanismus aus.

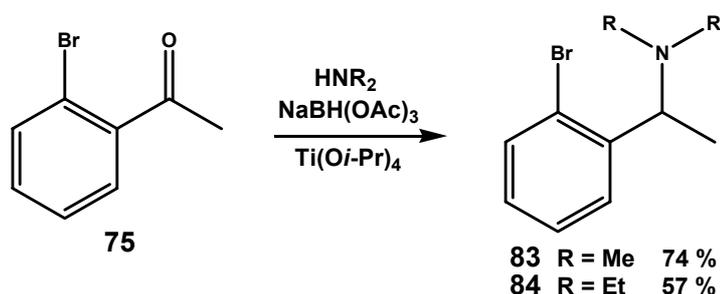


Abb. 55: Darstellung von Vorläufern mit Methyl-, bzw. Ethylsubstituenten am Stickstoff-Donor.

Da in diesem System Stickstoff als Donor die entscheidende Verbesserung gebracht hat, wurden Vorläufer mit geringerem sterischen Anspruch synthetisiert, um eine stärkere Koordination zu ermöglichen (Abb. 55). In ersten Umsetzungen zeigte sich beim *N,N*-Dimethyl-Derivat **83** sogar eine geringe Steigerung der Diastereoselektivität auf 78 % *de*, während das *N,N*-Diethyl-Derivat **84** nur 67 % *de* ergibt (Tab. 9). Dieses entscheidende Resultat der Verbindung **83** (vgl. III / Tab. 9) zeigt, dass im Chelat-Komplex eine stabile, verzerrt tetraedrische Struktur am Donoratom sinnvoll ist, aber nicht zwingend ein weiteres Chiralitätszentrum bedeuten muss.

Daher wurde das entsprechende GRIGNARD-Reagenz des *N,N*-Dimethyl-Derivates **83** im Rahmen eines Screenings mit verschiedenen Aldehyden umgesetzt, um weitere mechanistische Einblicke zu gewinnen. Hierbei war das Ziel einen möglichst schnellen Überblick hinsichtlich der Substratabhängigkeit der Diastereoselektivität zu erhalten. Folglich wurden keine isolierten Ausbeuten ermittelt und die Stereoselektivität aus Roh-NMR-Daten bestimmt (Abb. 56).

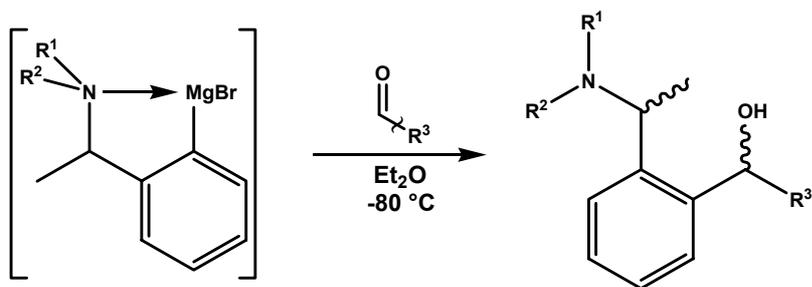


Abb. 56: Screening verschiedener Aldehyde.

| | R ¹ | R ² | Aldehyd / R ³ | de [*] |
|------|----------------|----------------|--------------------------|-----------------|
| I | Et | Et | | 67 % |
| II | Me | Bn | | 75 % |
| III | Me | Me | | 78 % |
| IV | Me | Me | | 77 % |
| V | Me | Me | | 70 % |
| VI | Me | Me | | 6 % |
| VII | Me | Me | | 60 % |
| VIII | Me | Me | | 47 % |
| IX | Me | Me | | 62 % |
| X | Me | Me | | - |
| XI | Me | Me | | 56 % |
| XII | Me | Me | | 6 % |

Tab. 9: Einfluss verschiedener Substituenten und Aldehyde auf die Diastereoselektivität.

Der Diastereomerenüberschuss konnte mit Ausnahme der Addition an Butyraldehyd (vgl. X) aus den NMR-Daten über das Integralverhältnis der beiden Signalsätze des Methin-Protons der gebildeten Alkoholfunktion bestimmt werden (vgl. Tab. 9). Auffällig ist die tendenziell schwächere chirale Induktion der aliphatischen Aldehyde (vgl. IX-XII), die beim einfachsten Vertreter des Acetaldehyds (vgl. IX) 62 % *de* ergibt. Allerdings nimmt die Selektivität mit zunehmendem sterischen Anspruch bis hin zum Pivaldehyd (vgl. XII) auf 6 % *de* ab. Interessanterweise ergeben die substituierten Benzaldehyde (vgl. III-VIII) im Schnitt deutlich höhere Diastereoselektivitäten, zudem ist eine klare Tendenz beruhend auf elektronischen

* Bestimmung des *de* durch NMR.

Eigenschaften ersichtlich. Je elektronreicher der Aromat (vgl. **IV-VI** / Tab. 9), desto höher sind die ermittelten Selektivitäten. Im Falle elektronenziehender Reste (vgl. **VII+VIII**) sinkt bei gleichem sterischen Anspruch am Carbonylkohlenstoff die Diastereoselektivität auf bis zu 47 % *de*. Ein zunehmender sterischer Anspruch in räumlicher Nähe der Carbonylverbindung ist nur in *o*-Stellung, also in der Ebene des Aromaten realisierbar und hat im Vergleich zu den aliphatischen Aldehyden nahezu keine Auswirkungen auf die Selektivität (vgl. **V**). Eine Ausnahme bildet die Umsetzung mit *o*-Anisaldehyd (vgl. **VI**), der höchstwahrscheinlich durch die koordinativ konkurrierende Donorfunktionalität nahezu keine chirale Induktion ermöglicht. Folglich nehmen die aromatischen Aldehyde mit Diastereoselektivitäten bis zu 78 % *de* eine Sonderrolle ein, wobei mechanistische Effekte wie *pi*- oder *T*-stacking¹¹²⁻¹¹⁴ nicht auszuschließen sind. Weitere mechanistische Aspekte werden in Kapitel **II-3.3** eingehender diskutiert.

2.6.3 Piperidin-Derivate

Aufgrund der erfolgreichen Steigerung der Diastereoselektivität auf bis zu 78 % *de* (vgl. **II-2.62**) durch Einbringen eines planaren Strukturteils bzw. eine starke konformative Veränderung des Systems wurden weitere Konformationsänderungen in Betracht gezogen, um die Diastereoselektivität der Addition gezielt zu erhöhen (Abb. 57).

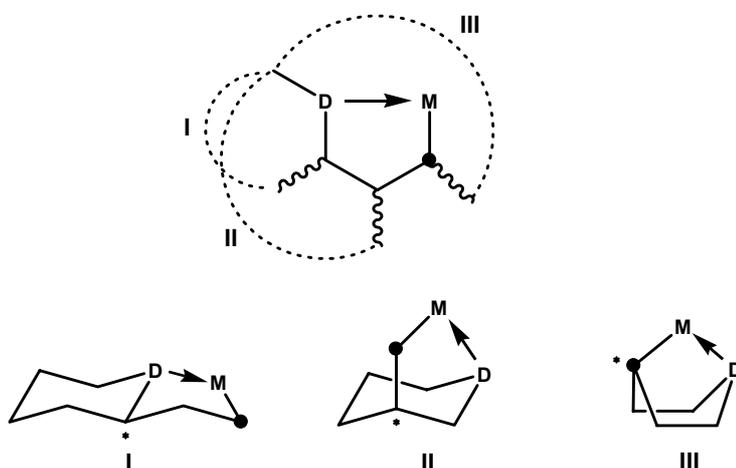


Abb. 57: Möglichkeiten zum Ringschluss mit resultierenden Chelat-Komplexen.

Ausgehend von der Grundstruktur (Abb. 57) bestünde die Möglichkeit einen Ringschluss vom Rest des Donors zu einem der drei möglichen Stereozentren (vgl. **I, II, III** / Abb. 57) vorzunehmen. Dieser würde im Falle eines Sechsrings drei unterschiedliche Geometrien eines Chelat-Komplexes vorgeben, wobei allgemein Verbindungen vom Typ **II** vielversprechend aussehen. Als besonders ungünstig wurde die zur intramolekularen Koordination notwendige Wannen-Konformation vom Typ **III** eingestuft und im Falle vom Typ **I** würde sich die Chelat-Struktur von der aus vorangegangenen Experimenten (vgl. **II-1.2** bis

II-2.4) unwesentlich unterscheiden, so dass mit einem vergleichbaren systemabhängigen Grenzwert der Diastereoselektivität zu rechnen wäre.

Da sich Stickstoff als Donor bei konformativ eingeschränkteren Reagenzstrukturen bewährt hatte (vgl. **II-2.6.2**), sollten Piperidin- oder Pyrrolidin-Derivate als Organometallvorläufer in Betracht gezogen werden. Stellt man allerdings die beiden potentiellen Chelat-Komplexe in Bezug auf die Abschirmung eines Halbraumes gegenüber, wäre beim Piperidin-Derivat (Abb. 58 / *links*) durch eine 1,3-diaxiale Stellung des Wasserstoffs eine Annäherung des Aldehyds von dieser Seite unwahrscheinlich, vorausgesetzt die Koordination des Stickstoffs wäre stärker als die Abstoßung durch die 1,3-diaxiale Spannung (*syn*-Pentan-WW: g^+g^-)¹¹⁵. Das Pyrrolidin-Derivat (Abb. 58 / *rechts*) hingegen würde in der Envelope-Konformation nahezu identisch abgeschirmte Halbräume ergeben.

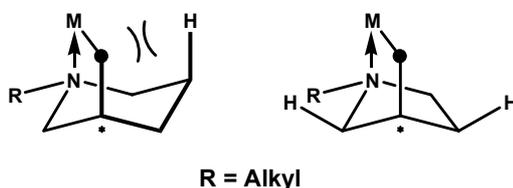
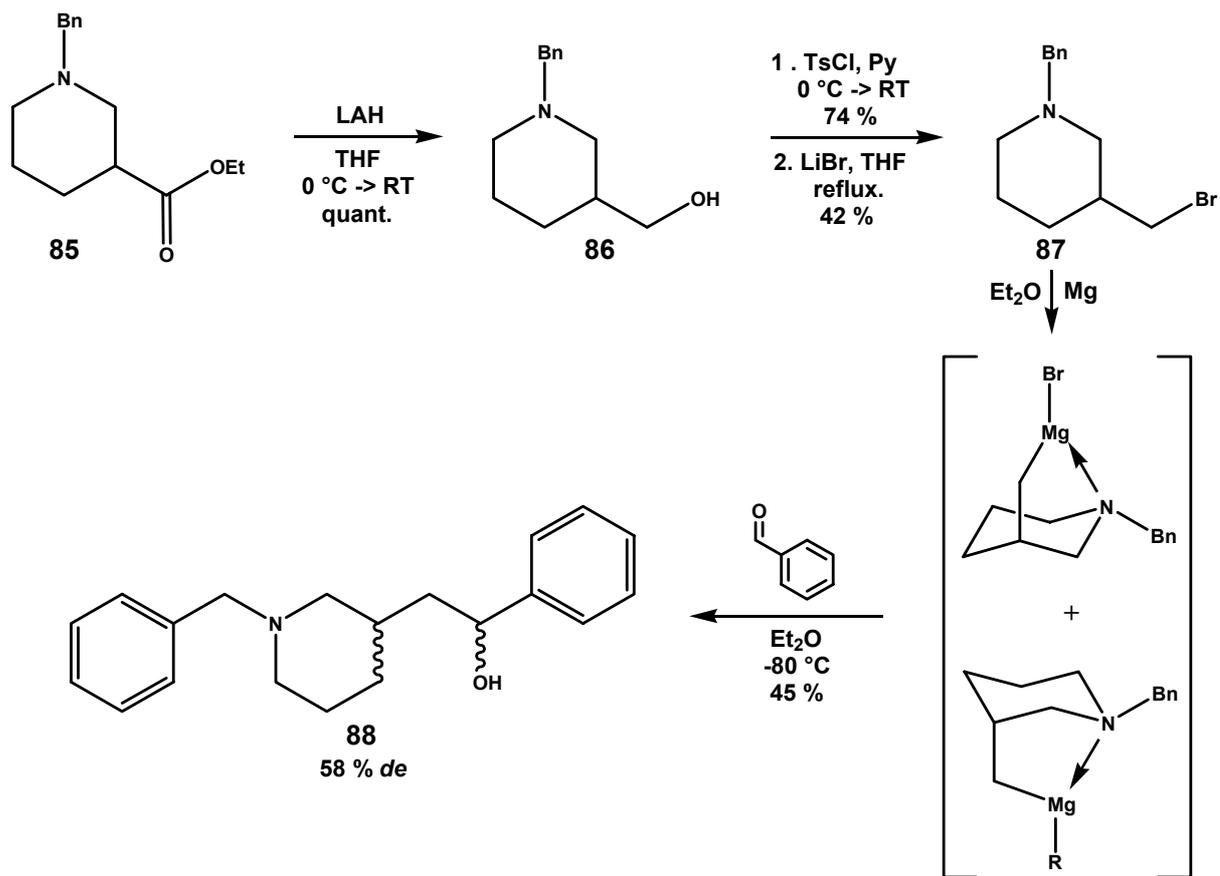


Abb. 58: Potentielle Chelat-Strukturen des Piperidin- (*links*) und Pyrrolidin-Derivates (*rechts*).

Folglich wurde das entsprechende *N*-Benzyl-Piperidin-Derivat **87** synthetisiert (Abb. 59). Ausgehend von Verbindung **85** wurde durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid quantitativ der Alkohol **86** erhalten. Die Bromierung erfolgte abermals durch Tosylierung und darauffolgende Umsetzung mit Lithiumbromid zum Vorläufer **87**. Eine anschließende Umsetzung mit Benzaldehyd unter den in **II-1.2** ermittelten Reaktionsbedingungen liefert das gewünschte Produkt. Obwohl die Ausbeute an **88** mit 45 % mäßig ausfällt, konnte eine deutliche chirale Induktion von 58 % *de* ermittelt werden. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass die intramolekulare Koordination zumindest zu einem Großteil vorliegt und somit der axiale Wasserstoff (vgl. Abb. 58) wie erwartet zu einer Unterscheidung der beiden Halbräume führt, anstatt eine Koordination vollends zu verhindern (vgl. Abb. 58).

Abb. 59: Darstellung von *N*-Benzyl-3-bromomethylpiperidin.

Um diesen Effekt zu verstärken sollte in der 3-Position durch Einführung zweier Methylgruppen ein höherer sterischer Anspruch generiert werden. Eine bessere Abschirmung des Halbraumes im Gegensatz zum Wasserstoffrest sollte höhere Diastereoselektivitäten ermöglichen (Abb. 60).

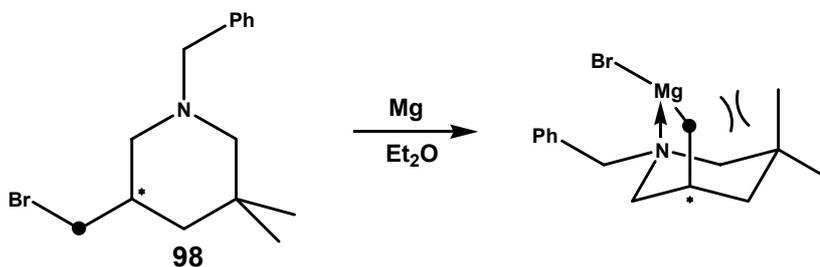
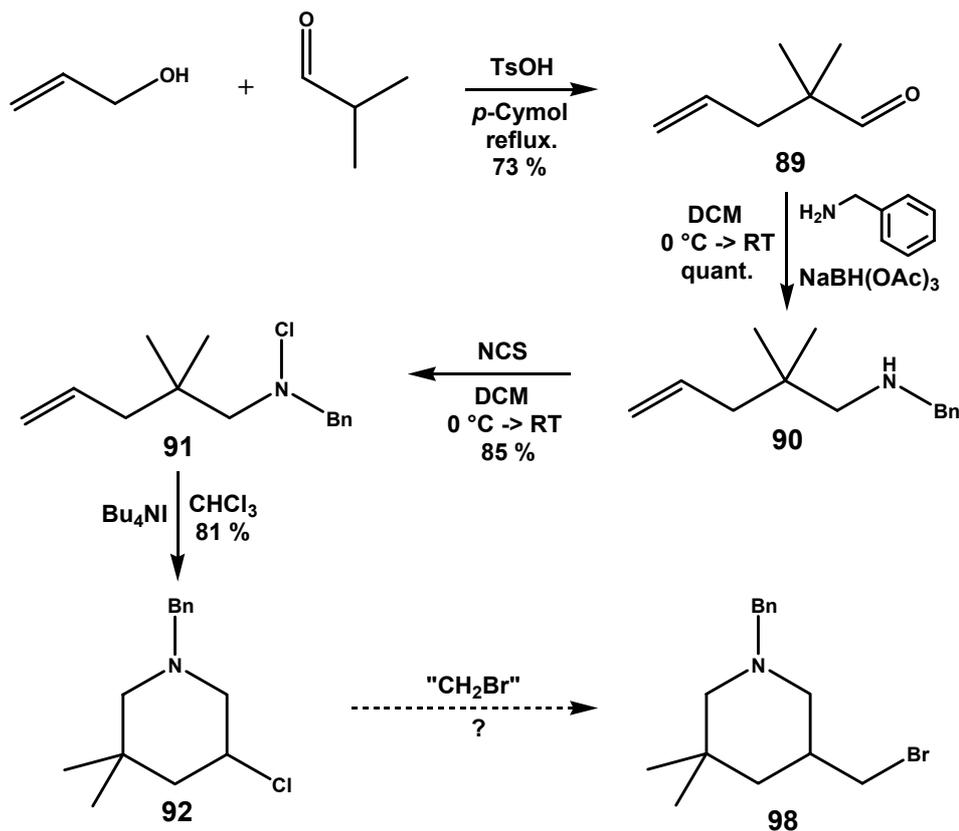


Abb. 60: Erhöhung des sterischen Anspruchs durch Dimethyl-Substituenten.

Zugang zu einem dimethylsubstituierten Piperidin-Gerüst **98** liefert die im Arbeitskreis GÖTLICH¹¹⁶⁻¹²² entwickelte Chemie ungesättigter *N*-Chlorverbindungen, die beispielhaft mittels iodidkatalysierter Halocyclisierung zu substituierten 3-Chlorpiperidinen führt. Diese sollten als Ausgangsverbindung für eine weitere Funktionalisierung zum gewünschten Vorläufer **98** dienen (Abb. 61).

Abb. 61: Darstellung des *N*-Benzyl-3-chloro-5,5-dimethylpiperidin.

Die Darstellung des dimethylsubstituierten 3-Chlorpiperidins **92** erfolgte ausgehend von der Synthese des Dimethylpentenals¹²³ **89** über eine reduktive Aminierung¹²⁴ quantitativ zum gewünschten ungesättigten Amin **90**. Analog den im Arbeitskreis GÖTTLICH etablierten Methoden wurde das Amin in das entsprechende *N*-Chloramin **91** überführt und iodidkatalysiert zum substituierten 3-Chlorpiperidin **92** cyclisiert.¹¹⁸ Die Funktionalisierung der 3-Chlor-Position hingegen wurde partiell in früheren Arbeiten untersucht (Abb. 62).¹²⁵

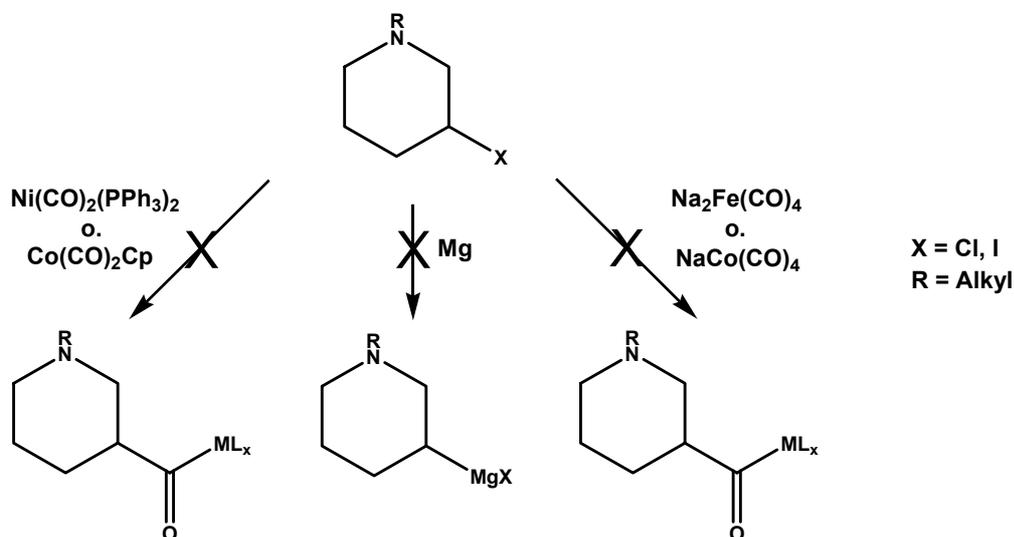


Abb. 62: Ausgewählte Funktionalisierungsversuche.

Allerdings blieben sowohl die Carbonylierungsversuche mit Übergangsmetallkomplexen als auch mit nukleophilen Carbonylmetallaten wie Natriumtetracarbonylcobaltat¹²⁶ oder Natriumtetracarbonylferrat¹²⁷ ohne Erfolg. Zudem gelingt die direkte Überführung in die GRIGNARD-Verbindung weder aus dem Chlorid noch aus dem reaktiveren Iodid (Abb. 62). Anstelle einer Insertion in die C-X-Bindung wurde ein Halogen-Metall-Austausch mit *tert*-Butyllithium⁸³ versucht, jedoch zeigten GC-MS Experimente keine gewünschte Umsetzung. Erst die unter Kapitel II-2.5 (vgl. Abb. 43) erfolgreich angewendete Methode mit Lithium und 4,4'-Di-*tert*-butylbiphenyl¹⁰³ ergibt bei tiefen Temperaturen das Lithiumorganyl **93** in einer sauberen Umsetzung. Bei einer Temperatur von -100 °C konnte über 2 h kein Zerfall im Sinne einer möglichen Eliminierung beobachtet werden (Abb. 63).^{128, 129} Verbindung **93** ist also unter diesen Bedingungen stabil.

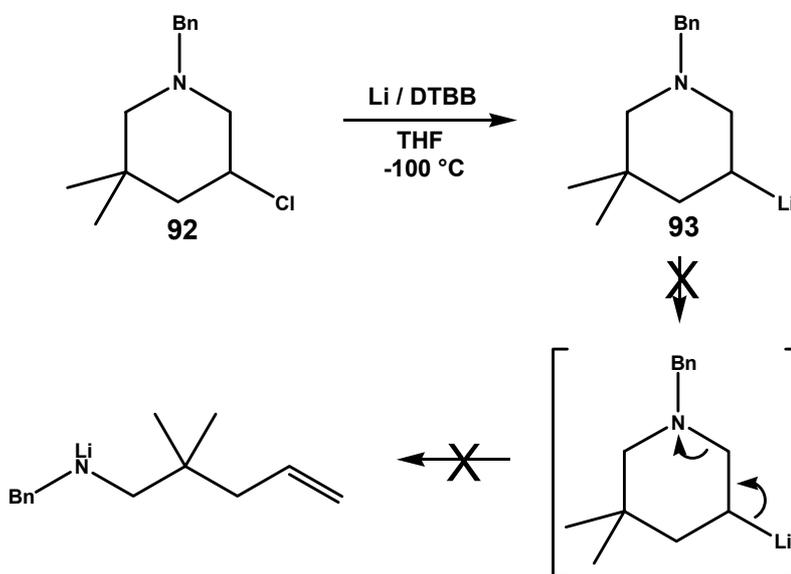


Abb. 63: Stabilitätsuntersuchung des Lithiumorganyls bei -100 °C.

Durch Umsatz von Verbindung **93** mit trockenem Kohlenstoffdioxid bei -100 °C sollte das entsprechende Carboxylat **94** zugänglich sein und somit das Kohlenstoffgerüst in Bezug die angestrebte Verbindung **98** erweitert werden (Abb. 64).

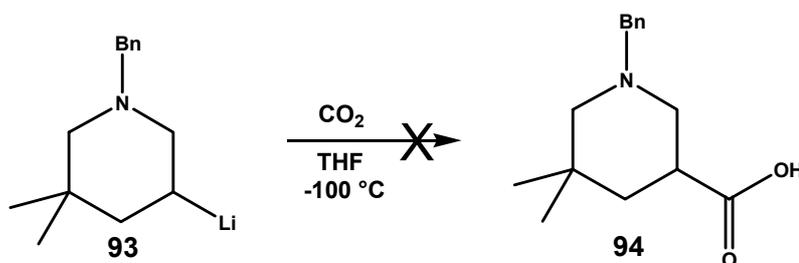


Abb. 64: Versuch der Addition an Kohlenstoffdioxid.

Die Reaktion lieferte kein gewünschtes Produkt, so dass lediglich die prinzipielle Funktionalisierung der 3-Chlor-Position auf diesem Wege erarbeitet werden konnte. Die

Reaktivität dieses Lithiumorganyls gegenüber weiteren Elektrophilen war nicht Bestandteil dieser Arbeit und wird dementsprechend nicht weiter beschrieben.

Die Erweiterung des Kohlenstoffgerüsts konnte schließlich durch Umsetzung mit Natriumcyanid in siedendem Methanol erreicht werden und lieferte das Cyanid **95** in moderaten Ausbeuten (Abb. 65).

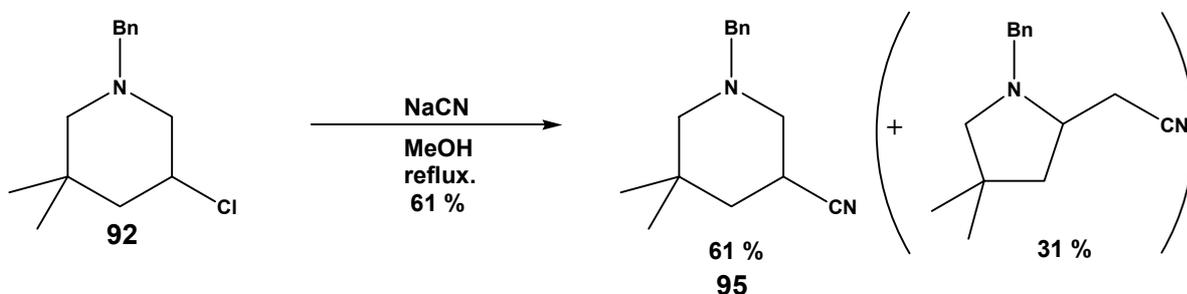


Abb. 65: Funktionalisierung des 3-Chlorpiperidins mit Natriumcyanid.

Die Ausbeute an **95** wird trotz kompletter Umsetzung des Edukts durch Bildung des Pyrollidin-Derivates als Nebenprodukt limitiert: Bekanntermaßen stehen 3-Chlorpiperidine mit einem bicyclisches Aziridiniumion im Gleichgewicht. Dieses kann mit Nucleophilen sowohl zum Pyrollidin als auch zum Piperidin reagieren (Abb. 66).¹³⁰⁻¹³²

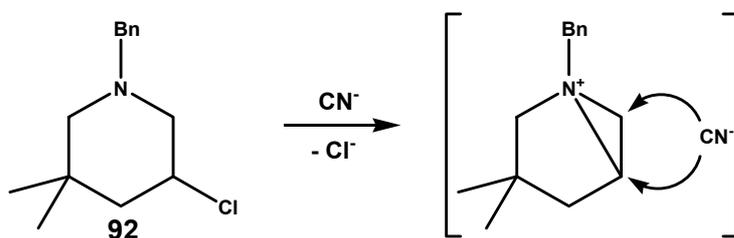


Abb. 66: Nebenproduktbildung über bicyclisches Aziridiniumion möglich.

Anschließend wurde das Cyanid **95** im Säuren in sehr guten Ausbeuten zur freien Säure **96** umgesetzt und konnte nach nahezu quantitativer Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid über die gewohnte Synthesesequenz in das Bromid **98** überführt werden, welches als Vorläufer für das entsprechende GRIGNARD-Reagenz diente. Die Addition an Benzaldehyd erfolgte erneut bei $-80\text{ }^\circ\text{C}$ in Diethylether (vgl. II-1.2) und liefert das gewünschte Additionsprodukt **99** in sehr guten Ausbeuten von 93 %. Wider Erwarten lag die ermittelte Diastereoselektivität jedoch bei nur 15 % *de* (Abb. 67).

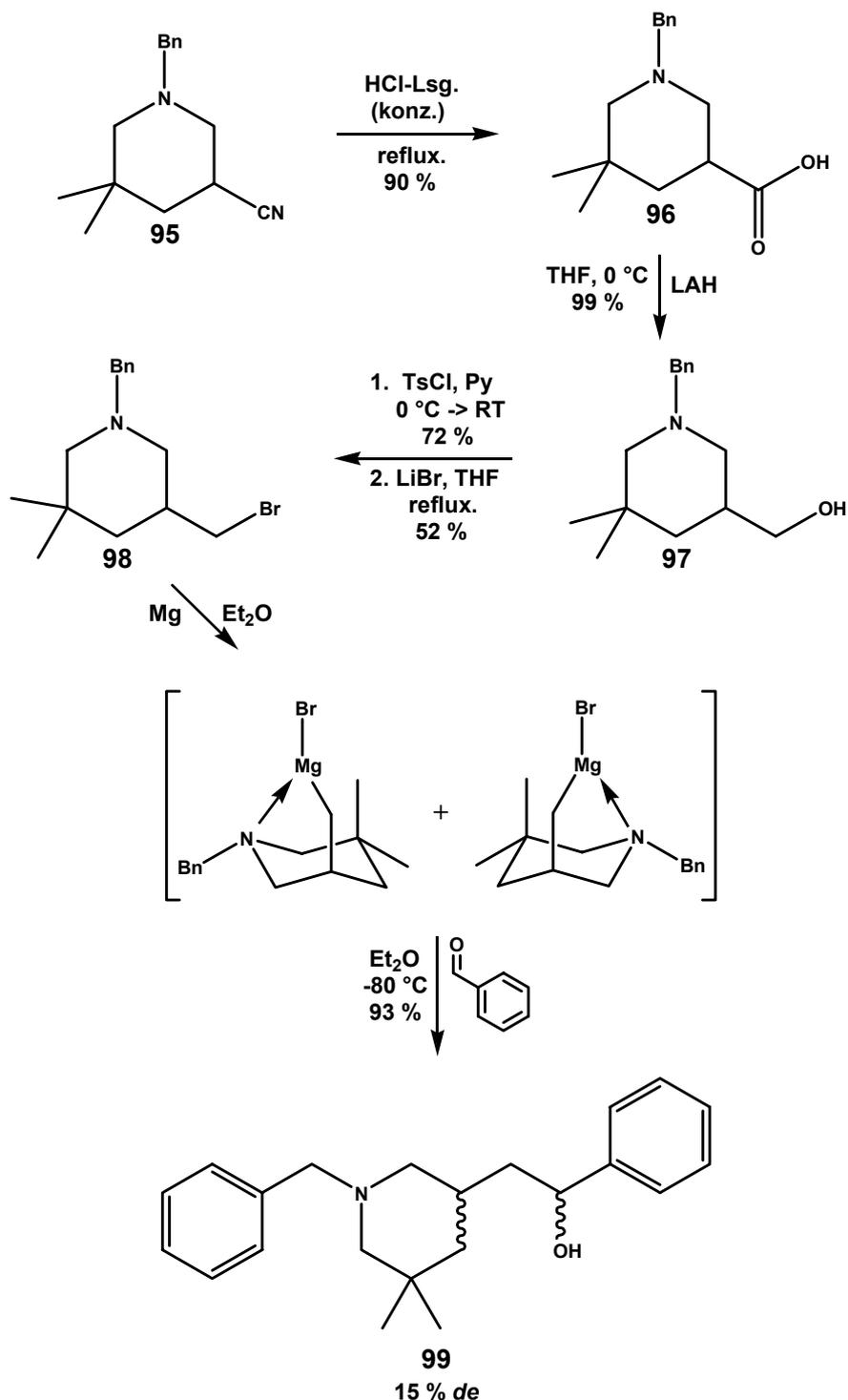


Abb. 67: Darstellung von 2-(*N*-Benzyl-5,5-dimethylpiperidin-3-yl)-1-phenylethanol.

Dementsprechend muss davon ausgegangen werden, dass der sterische Anspruch der Methylgruppe im Hinblick auf die 1,3-diaxiale Wechselwirkung zu hoch ist, um weiterhin einen stabilen Chelat-Komplex zu garantieren. Die Konsequenz wäre trotz des starken Stickstoff-Donors eine Gleichgewichtsverschiebung zugunsten einer offenkettigen reaktiven Spezies, die aufgrund einer fehlenden konformativen Fixierung keine effektive chirale Induktion leisten kann (Abb. 68).

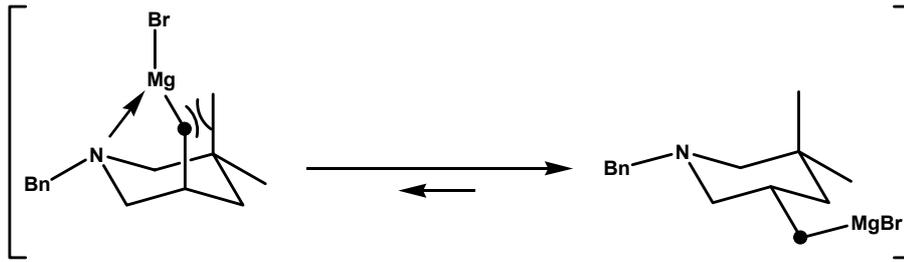


Abb. 68: 1,3-diaxiale Wechselwirkung verschiebt Gleichgewicht Richtung offenkettiger Form.

Diese Resultate machen den enormen Anspruch deutlich, dem diese Systeme gerecht werden müssen, um eine synthetisch nutzbare Diastereoselektivität zu erzeugen.

Vor diesem Hintergrund konzentrierte ich mich im folgenden Teil dieser Arbeit auf die mechanistischen Hintergründe und Ansprüche dieses Nachbargruppeneffektes β -donorsubstituierter Organometallverbindungen. Ziel war ein tieferes Verständnis der reaktiven Strukturen und der daraus resultierenden relativen Konfiguration in Bezug auf die Frage nach einer generell anwendbaren Methode in der asymmetrischen Synthese.

3 Mechanistische Betrachtungen

Um die zuvor untersuchten Systeme besser verstehen zu können, war eine detailliertere Betrachtung der Chelat-Komplexe notwendig. Deren Struktur könnte indirekt Aufschluss über die resultierende relative Stereochemie geben und die bisher erzielten Ergebnisse eingehender erklären.

Vor allem die großen Selektivitätsunterschiede innerhalb der Phenyl-Derivate, wo nur durch Wechsel des Donors von Sauerstoff auf Stickstoff eine enorme Steigerung der chiralen Induktion von 6 auf 75 % *de* erreicht werden konnte (vgl. II-2.6.2), sind vorerst nicht ohne weiteres zu erklären. Aber auch der trotz zahlreicher Optimierungsversuche anscheinend systembedingte Grenzwert der Diastereoselektivität im Falle des Ausgangssystems (vgl. II-2.1 bis II-2.5) bedurfte genauerer Prüfung. Bezüglich der Piperidin-Derivate wären Einblicke in die Struktur der reaktiven Spezies hinsichtlich der zur intramolekularen Koordination in Konkurrenz stehenden 1,3-diaxialen Wechselwirkung aufschlussreich (vgl. II-2.6.3).

3.1 Kristallisationsversuche

3.1.1 Chelat-Komplexe

Ein möglicher Einblick in die Strukturen der Organometallverbindungen würde sich durch Kristallisation der entsprechenden Chelat-Komplexe eröffnen. Durch Röntgenstrukturanalyse sollte eine Abbildung der Chelat-Strukturen möglich sein, die weitere mechanistische Rückschlüsse zulassen würde. Hierzu wurden vorerst am Beispiel des GRIGNARD-Reagenz aus Kapitel II-2.1 (Abb. 69) folgende Kristallisationsversuche unternommen.

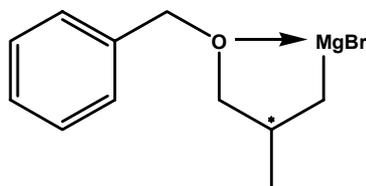


Abb. 69: Zur Kristallisation ausgewähltes GRIGNARD-Reagenz.

Nach Standardherstellung des Metallorganyls (vgl. II-1.2) wurde überschüssiges Magnesium über eine Schlenkfritte entfernt und mittels GC-MS-Messung die vollständige Umsetzung anhand des Hydrolyseproduktes sichergestellt. Anschließend wurde die etherische Lösung bei 0 °C im leichten Argonstrom langsam abgedampft. Wiederholte Verdunstungsansätze lieferten keine kristalline Substanz.

Es wurden weitere Versuche analog begonnen und nach Abtrennung der gebildeten Feststoffe die etherische GRIGNARD-Lösung (~0.1 molar) via Spritze vorsichtig mit halbem Volumen trockenen Pentans überschichtet. Durch die auf Diffusion basierende Polaritätsänderung sollte eine Kristallisation erreicht werden. Nach zwei Tagen bei Raumtemperatur bildeten sich neben feinem Niederschlag gräuliche Kristalle, die unter Schutzgas in einer Röntgenstrukturanalyse vermessen werden konnten (Abb. 70).

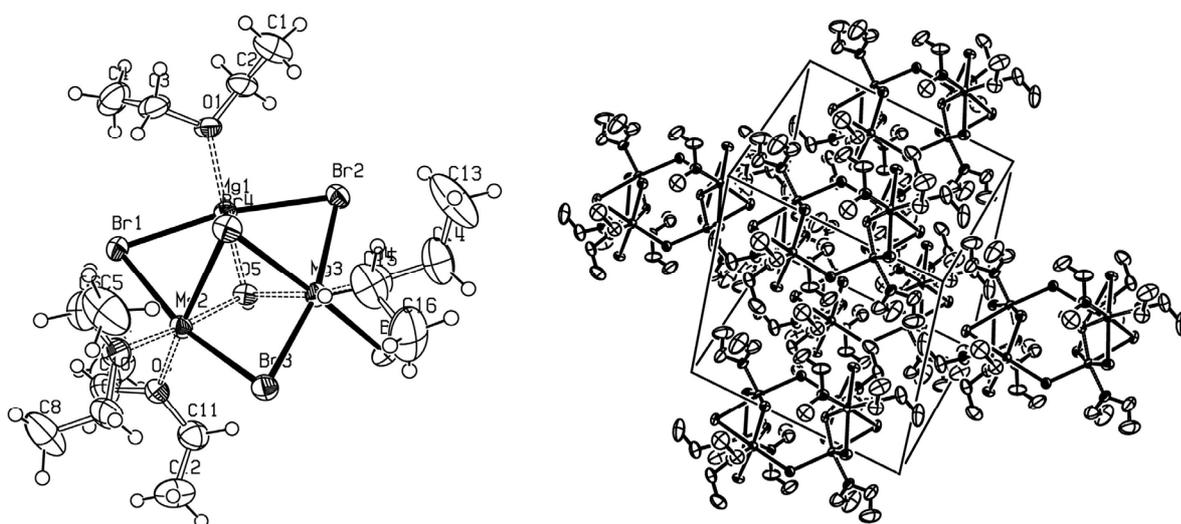


Abb. 70: Kristallstruktur des Monomers $[\text{Mg}_3\text{Br}_4\text{OH}(\text{Et}_2\text{O})_4]\text{Br}$ (links) und Elementarzelle (rechts).

Erstaunlicherweise handelt es sich bei der kristallinen Verbindung um ein mit Diethylether koordinativ abgesättigtes Dimer, bestehend aus zwei dreikernigen Magnesiumbromid-Kationen der Zusammensetzung $[\text{Mg}_3\text{Br}_4\text{OH}]^+$, wobei jeweils ein die Monomere verbrückendes Bromid als Gegenion fungiert. Ähnliche Strukturtypen sind unter anderem im Zusammenhang mit Löslichkeitsuntersuchungen großer solvatisierter Kationen verschiedener Magnesiumhalogenide in Reaktionsgemischen von GRIGNARD-Additionen von Interesse.¹³³ Daher wird hier kurz auf den Fund eingegangen.

Analog den in der Literatur beschriebenen $[\text{Mg}_3\text{X}_5]^+$ -Kationen besetzen die Brom- und Magnesiumatome alternierend die Ecken eines planaren Sechsrings. Zentriert oberhalb dieser Ebene befindet sich ein weiteres Bromatom, während sich unterhalb eine OH-Gruppe befindet. Im Gegensatz zu beschriebenen Gegenionen wie $[\text{Ada}_2\text{GaX}_2]^-$ oder $[\text{Ada}_3\text{AlX}]^{-127}$ liegt hier ein einfaches Bromid vor. Im Vergleich der Größe des Bromidions zu den genannten Anionen des Typs $[\text{MX}_4]^-$ liegt vermutlich die Erklärung der gefundenen dimeren Struktur. Sowohl die verbrückenden Bromatome als auch die zusätzliche Koordination von vier Diethylethermolekülen sorgen im Monomer für eine verzerrt oktaedrische Umgebung der Magnesiumatome (Abb. 71).

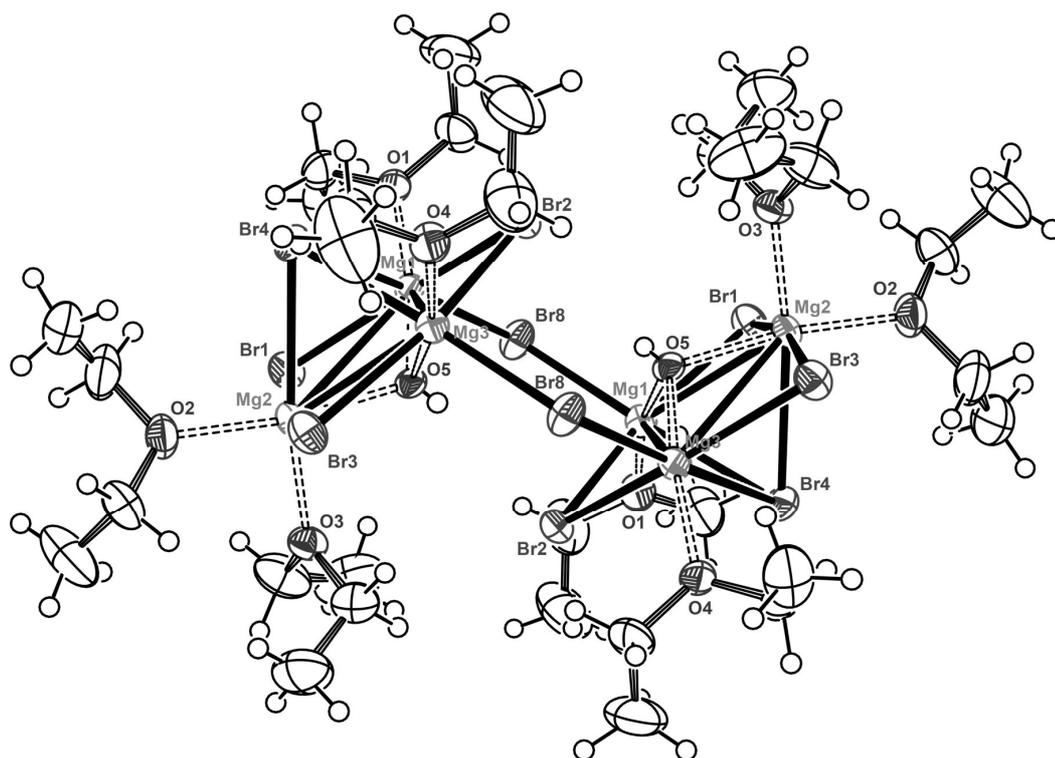


Abb. 71: Dimere Struktur von $[\text{Mg}_3\text{Br}_4\text{OH}(\text{Et}_2\text{O})_4]\text{Br}$.

Die Bildung dieser größeren kationischen Spezies scheint nur unter bestimmten Bedingungen in starken Donor-Lösungsmitteln wie THF oder Diethylether realisierbar zu sein, indem das Solvens mit dem Halogenid um die Koordinationstelle am Magnesium konkurriert. Ausgehend vom solvatisierten Kation $[\text{MgBr}]^+$ sind durch schrittweise Anlagerung von MgBr_2 -Einheiten die größeren Homologen $[\text{Mg}_2\text{Br}_3]^+$ und $[\text{Mg}_3\text{Br}_5]^+$ möglich.¹³³

Aufgrund der hohen Stabilität der Zn-Organyle (vgl. II-2.6.2) wurden mit dem *N,N*-Dimethyl-Derivat weitere Kristallisationsversuche unternommen (Abb. 72).

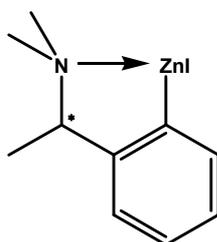


Abb. 72: Zur Kristallisation ausgewähltes Zinkorganyl.

Die Organozinkverbindung wurde analog Kapitel II-2.6.2 hergestellt und die metallorganische Phase nach Absitzen der Feststoffreste in ein ausgeheiztes Schlenk-Gefäß überführt. Ein Teil wurde bis zur Trockene eingengt und versucht bei 0 °C aus THF zu kristallisieren – lieferte jedoch keinen kristallinen Feststoff. Auch Versuche durch Zutropfen von *n*-Hexan bis

zur leichten Trübung bei anschließender Tiefkühlung (-10 °C) ergaben keine kristalline Substanz.

Vermutlich kann auf polaritätsverändernde Kristallisationsansätze verzichtet werden, da die Änderung der Polarität auch für die hier stabilen Zinkorganyle des Phenyl-Derivates das Schlenk-Gleichgewicht (Abb. 23 / vgl. II-2.3) in Richtung des Metalldihalogenids zu verschieben scheint.¹³⁴

3.1.2 Mimetik-Komplexe

Um dennoch eine Vorstellung der räumlichen Struktur solcher Chelat-Komplexe zu bekommen, wäre eine alternative Herangehensweise durch Kristallisation mimetischer Verbindungen denkbar. Hierzu könnte die Substitution der dem Metallatom benachbarten Methyleneinheit durch ein synthetisch leicht zugängliches Heteroatom wie Sauerstoff strukturell verwandte Verbindungen ergeben (Abb. 73).

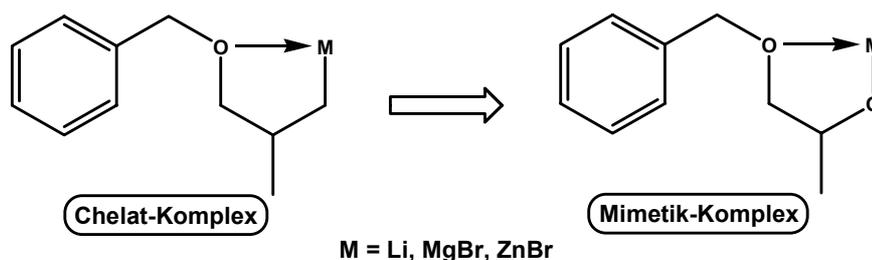


Abb. 73: Möglicher Mimetik-Komplex durch Substitution .

Derartig chelatisierte Alkoholate unterliegen zwar nicht mehr dem SCHLENK-Gleichgewicht, analoge Gleichgewichte zu einem Dialkoholat sind jedoch nicht auszuschließen. In jedem Fall ist die Hydrolyseempfindlichkeit deutlich geringer.

Die Synthese führt ausgehend von Benzylalkohol **100** durch Addition an Propylenoxid einfach und schnell zum gewünschten Vorläufer **101** (Abb. 74).¹³⁵

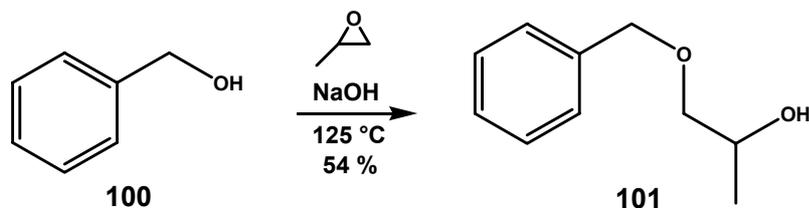


Abb. 74: Darstellung von 1-(Benzyloxy)propan-2-ol.

Lösungen der gewünschten Verbindungen wurden entweder durch direkte Deprotonierung erreicht oder sollten durch Erhitzen eines zuvor hergestellten Alkoholates unter Rückfluss mit den entsprechenden Metallhalogeniden erzeugt werden (Abb. 75).

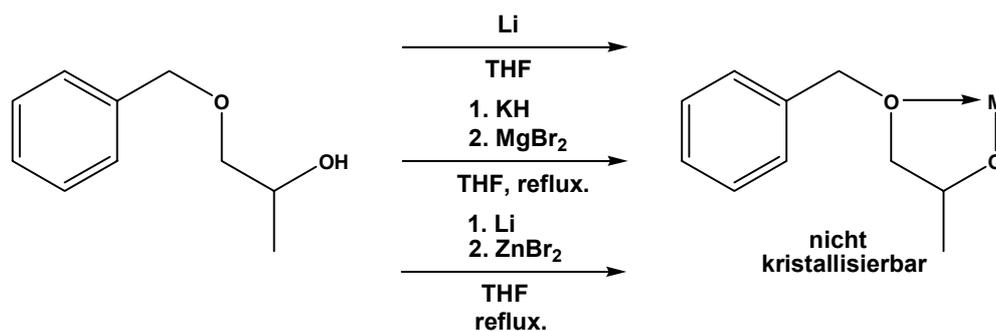


Abb. 75: Herstellung und Versuche zur Kristallisation mimetischer Komplexe.

Die so erhaltenen Lösungen mussten gegebenenfalls vorher in der Wärme filtriert oder abgehebert werden und wurden bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert. Leider konnten auf diese Weise keine vermessbaren Einkristalle gewonnen werden.

Dieser Ansatz wurde parallel zu den in Kapitel II-3.2 durchgeführten strukturellen Untersuchungen geprüft und im zeitlichen Verlauf der Arbeit nicht weiter verfolgt.

3.2 Strukturelle Untersuchungen (DFT-Rechnungen)

Die im vorangegangenen Kapitel zusammengefassten Anstrengungen, Röntgenstrukturdaten eines Chelat-Komplexes bzw. mimetischen Komplexes zu gewinnen, verdeutlichen die damit verbundenen präparativen Schwierigkeiten, geeignete Kristallisationsbedingungen zu finden. Daher wurde parallel zu den im Abschluss leider erfolglosen Kristallisationsbemühungen (vgl. II-3.1) nach alternativen Methoden zur Aufklärung der Reagenzstrukturen gesucht - und in der Dichtefunktionaltheorie¹³⁶⁻¹³⁸ gefunden.

3.2.1 Theoretische Grundlagen

Will man computerchemische Betrachtungen heranziehen, lassen sich je nach Fragestellung prinzipiell zwei Welten unterscheiden: Molekülmechanik und Quantenchemie (Abb. 76).¹³⁹ Trotz unterschiedlicher Ansatzpunkte können beide Verfahren der Ermittlung geometrischer und energetischer Daten vorgegebener Molekülstrukturen dienen und diese mittels geeigneter mathematischer Verfahren optimieren.

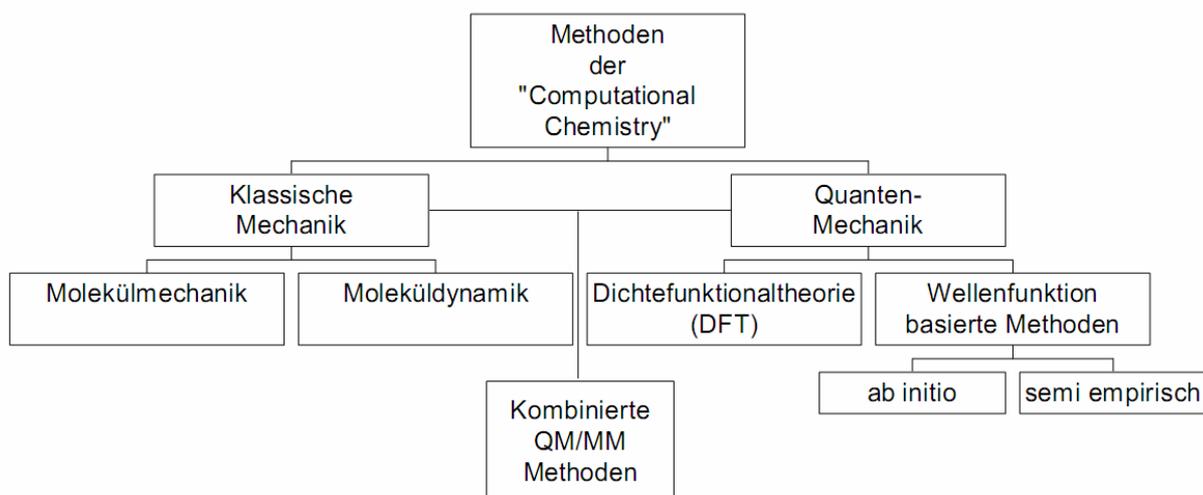


Abb. 76: Übersicht etablierter Methoden der Computerchemie.

Während die Methoden der klassischen Mechanik Molekülgeometrien, Konformationen und dazugehörige Energiewerte auf Basis empirisch erhaltener Parameter* ermitteln und somit auch große Moleküle in kurzer Zeit berechnet werden können (vgl. Abb. 76),¹³⁷ beziehen *ab initio*-Methoden die Energieeigenwerte und Moleküleigenschaften ausschließlich aus exakten oder genäherten Lösungen der SCHRÖDINGER-Gleichung¹⁴⁰:

$$H\Psi = E\Psi.$$

Diese geht von einer Wellenfunktion Ψ als mathematischem Ausdruck zur Beschreibung der Elektronen und der Existenz eines einer Observablen zugeordneten Operators aus. Beispielsweise kann über den HAMILTON-Operator H die Gesamtenergie des durch die Wellenfunktion Ψ abgebildeten Systems bestimmt werden.

$$H = T + V$$

Der HAMILTON-Operator enthält die kinetische (T) und die potentielle (V) Energie aller Teilchen des Systems. Allerdings ist eine exakte Berechnung nur für das Wasserstoffatom möglich. Erst die Reduktion auf ein rein elektronisches Problem durch die BORN-OPPENHEIMER-Näherung¹⁴¹, welche Elektronen- und Kernbewegung separiert, macht die Berechnung größerer Systeme ($\geq \text{H}_2^+$) möglich.¹⁴²

Grundlegend sind in diesem Zusammenhang der HARTREE^{143,144}-FOCK¹⁴⁵-Ansatz, basierend auf den drei Komponenten Wellenfunktion, Operator und numerischem Lösungsverfahren,¹³⁹ und die Arbeiten von ROOTHAAN¹⁴⁶ und HALL¹⁴⁷. Die benötigten orthonormierten Wellenfunktionen Ψ lassen sich gemäß dem LCAO-Ansatz (Linear Combination of Atomic

* aus spektroskopischen Daten oder *ab initio*-Berechnungen.

Orbitals) näherungsweise als Produkt von Ein-Elektronen-Funktionen oder aus anderen Basisfunktionen darstellen und in der SLATER-Determinante übersichtlich und unter Berücksichtigung der Antisymmetrie-Forderung mathematisch ausdrücken.¹⁴⁸

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \psi_1(1) & \psi_2(1) & \cdots & \psi_N(1) \\ \psi_1(2) & \psi_2(2) & \cdots & \psi_N(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \psi_1(N) & \psi_2(N) & \cdots & \psi_N(N) \end{vmatrix}$$

Desweiteren ist durch die Methode des selbstkonsistenten Feldes (SCF-Verfahren / self consistent field) ein Vielteilchenproblem in Form eines klassischen Einteilchen-Operator beschreibbar - dem sogenannten FOCK-Operator: Ein Elektron sieht immer nur das gemittelte Feld aller anderen Elektronen.¹³⁹

$$F = (T + V_{eK}) + V_{ee}$$

Folglich setzt sich dieser aus einem Ein-Elektronen-Term, bestehend aus der kinetischen Energie der Elektronen (T) und deren Wechselwirkungsenergie mit dem Kern (V_{eK}), und einem Zwei-Elektronen-Term (V_{ee}), der die Coulomb- und Austauschwechselwirkungen der Elektronen untereinander berücksichtigt, zusammen.

Die Lösung der bisher diskutierten Ansätze ist nach dem Variationsprinzip möglich: Die aus einer approximierten Wellenfunktion erhaltene Energie kann niemals niedriger als die tatsächliche sein, demzufolge ist eine Minimierung durch schrittweise Verbesserung der Wellenfunktion möglich. In der Praxis bedeutet dies eine systematische Optimierung der Koeffizienten der einzelnen Ein-Elektronen-Basisfunktionen von Ψ . Die Durchführung des Variationsverfahrens geschieht mittels der ROOTHAAN-HALL-Gleichungen, die das Integro-Differentialgleichungssystem in ein Matrixgleichungssystem überführen, die sogenannte Säkulärgleichung:¹³⁹

$$F C = S C \varepsilon$$

In der Gleichung ist F die FOCK-Matrix, die von den Orbitalkoeffizienten der Ein-Elektronen-Basisfunktionen abhängt. ε ist eine Diagonal-Matrix, deren Elemente die Orbitalenergien sind, und S stellt die Orbitalüberlappungs-Matrix dar. Gesucht ist eine nicht-triviale Lösung, bei der die Orbitalkoeffizienten nicht null sind, und die gesuchte Matrix C die FOCK-Matrix zu einer Diagonal-Matrix transformiert. Die Diagonal-Werte sind die gesuchten Eigenwerte der Energie.

$$[F - \varepsilon_i S] = 0$$

Die Matrix C enthält spaltenweise die gesuchten LCAO-Koeffizienten als Eigenvektoren, die in Verbindung mit den Basisfunktionen die Molekülorbitale ergeben. Zur Lösung werden die Integrale der Fock-Matrix F berechnet und die Orbitalüberlappungs-Matrix S ermittelt. Durch Diagonalisierung von S ist die Berechnung der Dichte-Matrix möglich und man erhält die Fock-Matrix F . Anschließend sind die Eigenwerte von ϵ zugänglich und durch die Eigenvektoren der Matrix C letztendlich die LCAO-Koeffizienten bestimmbar. Aus dem erhaltenen Datensatz wird erneut die Dichte-Matrix berechnet und je nach Konvergenzkriterien einer neuen Iteration unterworfen oder die Eigenschaften der optimierten Struktur berechnet (Abb. 77).¹⁴⁹

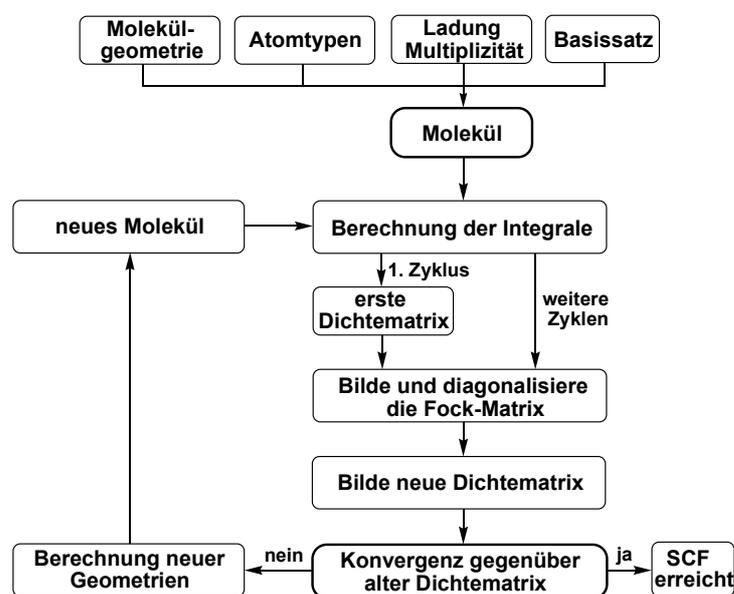


Abb. 77: Ablauf einer typischen HARTREE-FOCK-Rechnung.¹³⁹

Dieser Ansatz stellt die Grundlage aller *ab initio* Anwendungen bzw. Post-HARTREE-FOCK-Methoden wie zum Beispiel die MP2/MP4-Störungstheorie (**M**øller-**P**lesset)¹⁵⁰ dar. Solche Verfahren beinhalten im Gegensatz zur Hartree-Fock-Näherung Effekte der Elektronenkorrelation. Weitere Methoden sind beispielhaft CC (coupled cluster) und CI (configuration interaction). Allerdings erweist sich der Rechenaufwand dieser Methoden für die hier zu berechnenden Systeme als zu hoch.¹³⁷

3.2.2 Dichtefunktionaltheorie (DFT)

Die Dichtefunktionaltheorie¹³⁶⁻¹³⁸ (**D**ensity **F**unctional **T**heory) basiert auf dem von HOHENBERG und KOHN 1964 formulierten Theorem,¹⁵¹ das die Eigenschaften eines Systems vollständig durch die Elektronendichte beschrieben werden können. Nach dem Widerspruchsbeweis von KOHN und SHAM ist die Grundzustandsenergie als Funktional der Elektronendichte $\rho(r)$ vollständig definiert.¹⁵² Somit lassen sich die physikalischen

Observablen als Funktionale der Elektronendichte beschreiben. Da die Teilchendichte nur von einer Ortskoordinate abhängt, aber trotzdem sämtliche Informationen des Systems enthält, reduziert sich die Rechenzeit komplexerer Systeme bei qualitativ vergleichbarem Output deutlich, denn die Anzahl der Elektronen geht anstelle mit $\sim N^4$ nur mit dem Faktor N^3 in die Rechenzeit ein.¹³⁷

Die Grundzustandsenergie eines beliebigen Systems kann formal exakt formuliert werden und lässt sich als Summe verschiedener Energieterme darstellen.

$$E = E^T + E^V + E^J + E^{XC}$$

In der Gleichung ist E^T der kinetische Energieterm, E^V beschreibt die potentielle Energie der Kern-Elektron-Wechselwirkung und der Kern-Kern-Abstoßung, E^J gibt die COULOMB-Energie der Elektron-Elektron-Wechselwirkung an und E^{XC} ist die sogenannte Austausch-Korrelations-Energie. Für diesen Term ist kein exakter analytischer Ausdruck bekannt, folglich handelt sich bei der Dichtefunktionaltheorie um keine klassische *ab initio* Methode.

Es ist möglich diesen Term in die Austauschenergie E^X (exchange), resultierend aus der Abstoßung von Elektronen gleichen Spins gemäß dem PAULI-Prinzip, und die Korrelationsenergie (correlation) E^C als Ergebnis der gegenseitigen Attraktion der Elektronen mit gegensätzlichen Spins zu separieren. Die Ausdehnung des Problems, die Aufenthaltswahrscheinlichkeit eines Elektrons im Raum zu beschreiben, auf die Fragestellung nach der Wahrscheinlichkeit zwei Elektronen im selben Volumenelement anzutreffen, führte zur Idee der sogenannten Lochfunktion – oder auch Austausch-Korrelations-Loch genannt. Die exakte Form der Lochfunktion ist nicht bekannt, daher gibt es verschiedene Ansätze den Austausch-Korrelations-Term anzunähern. Hierfür stehen Methoden wie LDA bzw. LSDA (**L**ocal (**S**pin) **D**ensity **A**pproximation) und Gradientenkorrekturen (GGA / **G**eneralised **G**radient **A**pproximation) zur Verfügung.¹³⁸

Die LSDA-Näherungen gehen von einer lokal homogenen Elektronendichte aus, wobei das zugrunde liegende Modell auf der Theorie des uniformen Elektronengases beruht, welches durch die statistische Thermodynamik berechnet werden kann. Bei gleicher Anzahl von Elektronen mit α - und β -Spin („closed shell“) lässt sich die Methode zur LDA vereinfachen.¹⁵³ BECKE bezog nicht nur die örtliche Änderung der Dichte mit ein, so dass die lokale Dichte um Gradientenkorrektur-Funktionale (GGA) erweiterbar ist,¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ sondern schlug ebenfalls vor, die exakte Beschreibung der Austausch-Wechselwirkung (vgl. HARTREE-FOCK-Theorie) faktoriell zu berücksichtigen.¹⁵⁷ Die vorerst simple Verknüpfung der Austausch-Energie E^X_{HF} mit der LSDA-Austausch-Korrelationsenergie E^{XC}_{LSDA} führte durch Erweiterung und faktorielle Anpassung an den G2(Gaussian-2)-Referenzdatensatz¹⁵⁸ zu dem von BECKE

geprägten Drei-Parameter-Funktional (B3)¹⁵⁷. Funktionale dieser Art werden entweder ACM- (**A**diabatic **C**onnection **M**ethod) oder HF/DFT-Hybridfunktionale genannt, da sie Hybride zwischen reinen DFT-Austausch-Funktionalen und exakten HF-Austauschenergien darstellen.¹³⁸

$$E_{B3}^{XC} = E_{LSDA}^{XC} + a_0(E_{HF}^X - E_{LSDA}^X) + a_x \Delta E_{B88}^X + a_c \Delta E_{PW91}^X$$

Die B3PW91-Methode enthält neben den bereits erwähnten Termen die GGA-Funktionale von PERDEW und WANG aus dem Jahr 1991 (PW91)¹⁵⁹, sowie von BECKE (B88)¹⁵⁶. Aus diesem Ansatz ergeben sich weitere Kombinations- und Entwicklungsmöglichkeiten, wobei die B3LYP-Methode¹⁶⁰ (Lee, Yang und Parr) aufgrund ihrer häufigen Anwendung ebenfalls hervorzuheben ist.¹³⁸

3.2.3 Verwendete Methode und Basissätze

Im Hinblick auf die vorrangige Fragestellung nach der Struktur und relativen Stabilität der postulierten Chelat-Komplexe (vgl. II-2) boten sich die auf der Dichtefunktionaltheorie aufbauenden Hybrid-Funktionale als Methode der Wahl an. Fehlende Korrelationsbeiträge werden durch die DFT-Funktionale angenähert, wobei die Austauschenergie faktoriell durch HF-Terme beschrieben wird. Untersuchungen von REDFERN, BLAUDEAU und CURTISS zeigten bereits 1997, dass die B3PW91-Methode durchaus in der Lage ist, bessere Ergebnisse als die populäre B3LYP-Methode zu liefern, vor allem in Bezug auf Elemente höherer Periode.¹⁶¹ Auch wenn gegenwärtige Studien zur Vorsicht bei unkritischer Anwendung der Dichtefunktionaltheorie raten, scheint die B3PW91-Methode innerhalb der Hybridfunktionale die beste Wahl zu sein.¹⁶² Hochkorrelierte Post-HARTREE-FOCK-Methoden liefern in der Regel zwar bessere Ergebnisse, wurden aber in Anbetracht des extrem hohen Rechenaufwandes nicht angewendet.¹³⁸

Die verfügbaren Basissätze nutzen zwei Typen von Funktionen: STOs (**s**later **t**ype **o**rbitals) oder GTOs (**g**auss **t**ype **o**rbitals). Während STOs die Orbitale der exakten Lösung für das Wasserstoffatom sehr gut wiedergeben, werden sie in der Praxis durch mehrere Gauss-Funktionen angenähert, da sich deren Produkte günstiger berechnen lassen – also die benötigte Rechenzeit herabgesetzt werden kann.

Um dieselbe Genauigkeit zu erreichen sind pro STO wenigstens drei Gauss-Funktionen notwendig, was sich auch im minimalen Basissatz STO-3G¹⁶³ widerspiegelt: Zum Beispiel erzeugen für Elemente der 2. Periode drei Kontraktionen zu je drei Gauss-Funktionen fünf Basisfunktionen (2 s- und 3 p-Funktionen). Sogenannte DZ- (**d**ouble **z**eta) / TZ- (**t**riple **z**eta) Basissätze ersetzen eine Basisfunktion durch zwei (DZ) bzw. drei (TZ) neue Funktionen und werden häufig mit dem minimalen Basissatz zu den Split-Valence-Basissätzen, wie zum

Beispiel 6-31G oder 6-311G kombiniert: Hier werden die inneren Orbitale als Linearkombination durch beispielhaft sechs primitive Gauss-Funktionen beschrieben, die zu einer kontrahiert sind (CGTO / **contracted gauss type orbital**), während die Valenzorbitale durch zwei (DZ) bzw. drei (TZ) kontrahierte Gauss-Funktionen charakterisiert werden, die wiederum aus Linearkombinationen hervorgehen. Damit soll der besonderen Rolle von Valenzelektronen in chemischen Reaktionen Rechnung getragen werden.^{164,165}

Zudem besteht die Möglichkeit Polarisierungsfunktionen einzuführen. Hierbei werden Orbitale höherer Nebenquantenzahl (d-Funktionen bei Schweratomen und p-Funktionen bei Wasserstoff) hinzugefügt, die die Verformung von Orbitalen (z.B. Hybridisierungen) in Bindungen berücksichtigen, z.B. 6-31G*, bzw. 6-31G(d) oder 6-31G**, bzw. 6-31G(d,p).^{166,167} Die Beschreibung zwischenmolekularer Wechselwirkungen oder Anionen ist durch diffuse Funktionsanteile möglich, die Orbitale mit großer räumlicher Ausdehnung beinhalten. Dies ist beispielhaft in Basissätzen der Gestalt 6-31+G (für alle Elemente ab Lithium) oder 6-31++G (für alle Elemente) berücksichtigt.¹⁶⁸

In der Literatur finden zur Berechnung von GRIGNARD-Strukturen mindestens Split-Valence-Basissätze der Art 6-31G* Anwendung,^{75,169} auch höhere Basissätze wie 6-311+G* werden für die zuverlässige Beschreibung von Lithium-, Magnesium- und Zinkorganyle genutzt.¹⁷⁰ Dementsprechend wurden alle im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Strukturoptimierungen mit dem GAUSSIAN03-Programmpaket¹⁷¹ auf DFT-Niveau des Drei-Parameter-Funktional von BECKE¹⁵⁷ unter Verwendung des parameterfreien GGA-Funktional von PERDEW und WANG (PW91)¹⁵⁹ durchgeführt. Die Strukturen wurden sukzessive mit dem kleineren Basissatz 3-21G aufgebaut und der durch den Chelat-Komplex eingeschränkte Konformationsraum auf Minima geprüft. Letztendlich wurden alle Strukturen mit dem 6-311+G*-Basissatz optimiert. Für die Lithium- und Magnesiumorganyle wurden zum Vergleich single-point-Energierrechnungen mit dem größeren aug-cc-pVDZ-Basissatz^{172,174} vorgenommen.¹⁶² Für stationäre Punkte wurden zur Überprüfung die harmonischen Vibrationsfrequenzen (298 K / nicht skaliert) berechnet (NIMAG = 0 / Minima).

3.2.4 Ergebnisse

Für die Geometrieoptimierung war es zur Reduktion des Rechenaufwandes sinnvoll, die Chelat-Komplexe auf eine jeweils kleinste repräsentative Struktur zurückzuführen, die mit einer möglichst geringen Anzahl an Atomen auskommt. Folglich sollten beginnend mit dem aliphatischen Ausgangssystem (vgl. II-2.1 bis II-2.5) die unten abgebildeten Verbindungstypen für die Metalle Li, Mg und Zn berechnet werden. Der Substituent am

Donor wurde sowohl im Falle des Sauerstoffs als auch des Stickstoffs auf eine Methylgruppe reduziert (Abb. 78).



Abb. 78: Strukturell reduzierte Chelat-Komplexe für DFT-Optimierungen.

Ausgehend von einfachen Metallorgananylen, wie zum Beispiel MeMgBr , wurde das Kohlenstoffgerüst bis hin zu den Donorfunktionen sukzessive aufgebaut und mit dem 3-21G-Basissatz in Testrechnungen geprüft. Nach Erhalt von stabilen Minima erfolgten weitere Geometrieoptimierungen mit dem 6-311+G*-Basissatz. Die Ergebnisse sind im Folgenden tabellarisch zusammengefasst, wobei E_1 die jeweils energetisch günstigere Struktur anzeigt, im Vergleich zu E_2 als energetisch nächsthöhere Konformation der, bis auf wenige Ausnahmen, entsprechend anderen Konfiguration am Chiralitätszentrum (Tab. 10).

| M | E_1 | < | E_2 | ΔE (kcal/mol) |
|------|-------|---|-------|-----------------------|
| Li | | | | - 0.6 / - 0.4* |
| MgBr | | | | - 0.8 / - 0.7* |
| ZnBr | | | | - 0.9 |

Tab. 10: Für die DFT-Optimierung reduzierte Strukturen des aliphatischen Ausgangssystems (vgl. II-2.1 bis II-2.5) mit Methylsubstituenten am chiralen Kohlenstoff und am Sauerstoff-Donor.

* single-point-Rechnungen mit dem aug-cc-pVDZ-Basissatz (vgl. II-3.2.3).

Die gefundenen Geometrien schlagen in jedem Fall eine Envelope-Konformation E_1 als stabilste Form vor, wobei der Methylrest am Chiralitätszentrum in der pseudoäquatorialen Position am günstigsten ist. Die relative Stabilität nimmt in der Reihe $Zn > Mg > Li$ von -0.6 (-0.4^*) auf bis zu -0.9 (-0.7^*) kcal/mol zu, was im Einklang mit der gefundenen Zunahme der Diastereoselektivität aus Kapitel II-2.1 stehen würde. Allerdings finden in diesen Modellrechnungen generell keine Lösungsmittelleffekte Berücksichtigung bzw. die freien Koordinationstellen am Metallzentrum wurden nicht durch etherische Lösungsmittelmoleküle abgesättigt. Somit können die relativen Energien lediglich einen qualitativen Hinweis auf die Vorzugsgeometrien liefern. Eine differenziertere Betrachtung der metallabhängigen Eigenschaften der reaktiven Spezies erfolgt in Kapitel II-3.3.

Die Resultate der Geometrieoptimierungen mit Stickstoff als Donor sind ebenfalls tabellarisch zusammengefasst (Tab. 11).

| M | E_1 | < | E_2 | ΔE (kcal/mol) |
|------|-------|---|-------|-----------------------|
| Li | | | | $-3.0 / -2.9^*$ |
| MgBr | | | | $-3.0 / -2.7^*$ |
| ZnBr | | | | -3.0 |

Tab. 11: Für die DFT-Optimierung reduzierte Strukturen des aliphatischen Ausgangssystems (vgl. II-2.1 bis II-2.5) mit Methylsubstituenten am chiralen Kohlenstoff und am Stickstoff-Donor.

Auch für Stickstoff als Donor (vgl. II-2.5) ergeben sich analoge Vorzugskonformationen (E_1). Die zusätzliche Methylgruppe hat trotz höherem sterischen Anspruch keine bemerkenswerte

* single-point-Rechnungen mit dem aug-cc-pVDZ-Basissatz (vgl. II-3.2.3).

Auswirkung auf die Geometrie der restlichen Struktur des Reagenzes. Energetisch gesehen sorgt der zusätzliche pseudoaxiale Methylrest am Donor für eine Destabilisierung der E_2 -Struktur, welche sich in der höheren Energiedifferenz von $\Delta E = -3.0$ (-2.7 bis -2.9*) kcal/mol bemerkbar macht (vgl. Tab. 11). Der Substituent am Stereozentrum befindet sich nach wie vor in einer pseudoäquatorialen Position.

Folglich ist eine sterische Veränderung des Restes am Chiralitätszentrum nicht in der Lage, einen maßgeblichen Einfluss auf die Umgebung des reaktiven Kohlenstoffs auszuüben. Der räumliche Anspruch eines größeren Substituenten ist in diesen Strukturen vom Reaktionszentrum weg gerichtet und ist nahezu wirkungslos in Bezug auf einen abschirmenden Effekt am Reaktionszentrum. Dieses Ergebnis deckt sich mit den scheinbar gegen einen systembedingten Grenzwert laufenden Diastereoselektivitäten aus Kapitel **II-2.4.1.**, wo weder durch Einführung eines *iso*-Propylrestes noch durch einen Phenylsubstituenten eine Steigerung des *de*'s zu beobachten war (vgl. Tab. 6). Gleiches gilt für die Variation der Reste am Donoratom, sowohl für die Sauerstoff- (vgl. **II-2.4.2**) als auch für die Stickstoff-Derivate (vgl. **II-2.5**). Selbst die sterisch enorm anspruchsvollen Silylether-Derivate (vgl. Tab. 7) bleiben aufgrund der Entfernung zum reaktiven Organometallkohlenstoff ohne messbaren Einfluss auf die Diastereoselektivität. Folglich stützen die gefundenen Geometrien (vgl. Tab. 10 / Tab. 11) die eingangs geäußerte Vermutung eines systembedingten Grenzwertes der Selektivität, der auf der pseudoäquatorialen Position der variierten Reste sowohl am asymmetrisch substituierten Kohlenstoff als auch am Donoratom beruht.

Neben den aliphatischen Systemen (vgl. **II-2.1** bis **II-2.5**) sollten vor allem die in Kapitel **II-2.6.2** untersuchten Phenyl-Derivate (Abb. 79) berechnet werden, um die enormen Unterschiede in den erhaltenen Diastereoselektivitäten zwischen Sauerstoff (6 % *de*) und Stickstoff (75 % *de*) als Donor erklären zu können.

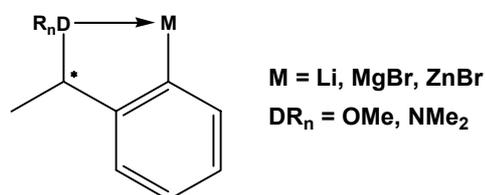
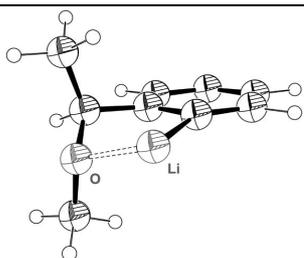
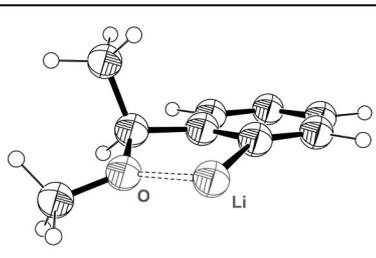
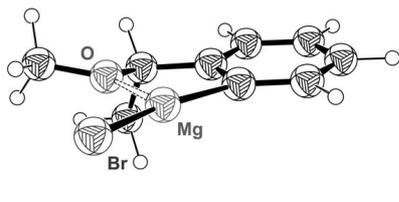
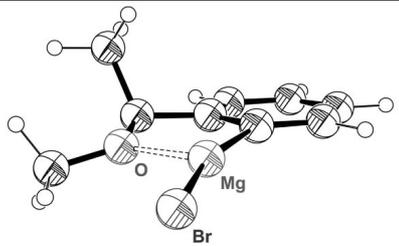
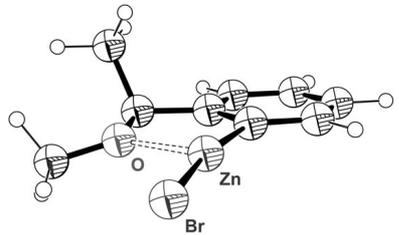
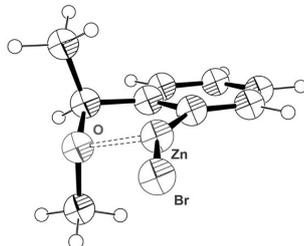


Abb. 79: Strukturell reduzierte Chelat-Komplexe für DFT-Optimierungen.

Die folgende Tabelle umfasst die Ergebnisse der Phenyl-Derivate mit Sauerstoff als Donor (Tab. 12).

* single-point-Rechnungen mit dem aug-cc-pVDZ-Basissatz (vgl. II-3.2.3).

| M | E_1 | < | E_2 | ΔE (kcal/mol) |
|------|--|---|---|-----------------------|
| Li |  | |  | - 0.4 / - 0.6* |
| MgBr |  | |  | 0.0 / 0.0* |
| ZnBr |  | |  | - 1.4 |

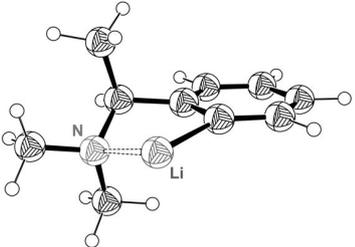
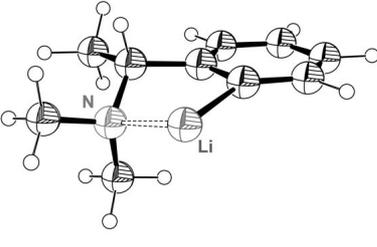
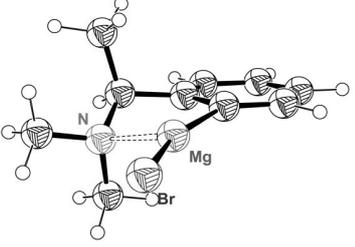
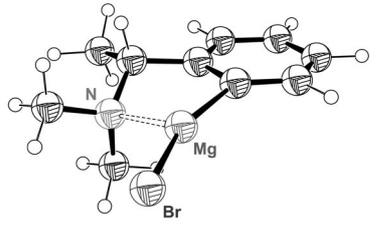
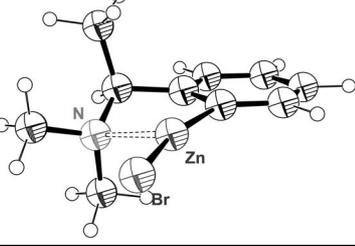
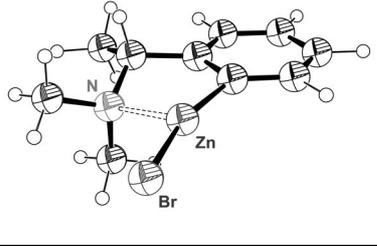
Tab. 12: Für die DFT-Optimierung reduzierte Strukturen der Phenyl-Derivate (vgl. II-2.6.2) mit Methylsubstituenten am chiralen Kohlenstoff und am Sauerstoff-Donor.

Die geringe Diastereoselektivität der Addition des entsprechenden GRIGNARD-Reagenzes an Benzaldehyd von 6 % *de* (vgl. Abb. 51) lässt erwarten, dass die optimierten Strukturen keine eindeutige Vorzugsgeometrie aufweisen. Betrachtet man hingegen die Geometrien der Organomagnesiumverbindung genauer, so ist die planare Konformation, in der die Methylgruppe am Stereozentrum aus der Ebene herausgedreht ist, für beide Konfigurationen am Chiralitätszentrum identisch, daher auch ein ΔE von 0 kcal/mol. Hierbei handelt es sich um Bild und Spiegelbild, also enantiomere Geometrien. Das durch die Koordination am Sauerstoff erzeugte zweite Stereozentrum ("chiraler Sauerstoff") wird in der Rechnung bei Konfigurationsänderung am Kohlenstoff invertiert (M = MgBr / Tab. 12). Konkurrierende Minimumsgeometrien wurden nur im Falle der Lithium- und der Zinkverbindung erhalten: Während sich für Zink (M = ZnBr / E_1) mit $\Delta E = -1.4$ kcal/mol deutlich die dem Magnesium (M = MgBr) analoge planare Vorzugsgeometrie ergibt, zeigt die Rechnung für Lithium (M = Li / E^1) eine mit $\Delta E = -0.4$ (-0.6*) kcal/mol leicht stabilere Struktur, in der beide Methylgruppen pseudoaxial positioniert sind (vgl. E^1 / Tab. 12). Doch auch für Lithium erhält man eine identische planare Geometrie (M = Li / E^2 / Tab. 12). Vermutlich sorgt bei der Lithiumverbindung ein im Vergleich zu den restlichen Strukturen (M = MgBr, ZnBr) fehlender

* single-point-Rechnungen mit dem aug-cc-pVDZ-Basissatz (vgl. II-3.2.3).

Donor am Lithiumatom für diese Beobachtung. Zudem ist durch den planaren aromatischen Strukturteil ein wesentlich rigideres System gegeben. Vor diesem Hintergrund ist die vergleichsweise schwache Metall-Sauerstoff-Bindung weniger flexibel und stünde in Lösung in stärkerer Konkurrenz zur Koordination von Donormolekülen des Lösungsmittels. Dies würde zur bevorzugten Abreaktion der acyclischen Form führen, die folglich keine chirale Induktion leisten kann.

Die Phenyl-Derivate mit Stickstoff als Donor brachten als GRIGNARD-Reagenz eine enorme Steigerung der Diastereoselektivität (vgl. II-2.6.2). Daher wurden auch diese Strukturen reduziert und in DFT-Rechnungen einer Geometrieoptimierung unterzogen (Tab. 13).

| M | E_1 | < | E_2 | ΔE (kcal/mol) |
|------|---|---|--|-----------------------|
| Li |  | |  | -2.4 / -2.3* |
| MgBr |  | |  | -1.8 / -1.7* |
| ZnBr |  | |  | -1.2 |

Tab. 13: Für die DFT-Optimierung reduzierte Strukturen der Phenyl-Derivate (vgl. II-2.6.2) mit Methylsubstituenten am chiralen Kohlenstoff und am Stickstoff-Donor.

Erfreulicherweise zeigen die Ergebnisse für die Strukturoptimierung der Phenyl-Derivate mit Stickstoff als Donor, unabhängig vom gewählten Metallzentrum, eine klare Vorzugsgeometrie (E^1 / Tab. 13), die den experimentellen Unterschied in der Diastereoselektivität von 6-75 % *de* (vgl. II-2.6.2) erklären könnte. Die Anwesenheit eines zweiten Substituenten am Donoratom sorgt für eine pseudoaxiale Anordnung des

* single-point-Rechnungen mit dem aug-cc-pVDZ-Basissatz (vgl. II-3.2.3).

Methylsubstituenten am Chiralitätszentrum und einer der Methylgruppen am Stickstoff, während der zweite *N*-Methylrest die Gesamtstruktur in pseudoäquatorialer Position stabilisiert. Zudem sorgt eine 1,3-Allylspannung zwischen der Methylgruppe am Stereozentrum und der aromatischen α -C-H-Bindung für die entsprechend energetisch ungünstigeren E^2 -Geometrien. Die Folge sind deutlich höhere Energiedifferenzen von - 1.2 bis - 2.4 (- 2.3^{*}) kcal/mol (Li > Mg > Zn). Erstaunlicherweise ergibt das Lithiumorganyl in Addition an Benzyldehyd eine deutlich geringere Diastereoselektivität von 19 % *de* im Vergleich zur Organomagnesiumverbindung mit 75 % *de* (vgl. Tab. 8). Dies ist aufgrund der nahezu identischen räumlichen Struktur vorerst verwunderlich, lässt sich aber über die unterschiedlich starke Ausbildung von Oligomeren bzw. der jeweiligen reaktiven Spezies der verwendeten Metallorganyle erklären (vgl. II-3.3).

Denn sowohl durch die pseudoaxialen Positionen der beiden Methylgruppen als auch die höhere Stabilität der berechneten E^1 -Geometrien (Tab. 13) ergibt sich ein anderes räumliches Bild als bei den Phenyl-Derivaten mit Sauerstoff als Donor (Tab. 12). Die pseudo-axiale Anordnung der Methylgruppe am Chiralitätszentrum der Stickstoff-Derivate scheint für die enorme Steigerung der Diastereoselektivität verantwortlich zu sein. Eine genauere stereochemische Betrachtung erfolgt in Kapitel II-3.3.

Weiterhin sollten die in Kapitel II-2.6.3 für die Piperidin-Derivate postulierten Chelat-Strukturen durch DFT-Rechnungen geprüft werden (Abb. 80).

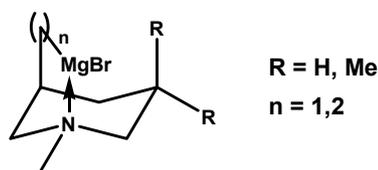


Abb. 80: Strukturell reduzierte Chelat-Komplexe der Piperidin-Derivate für DFT-Optimierungen.

Über die bisher experimentell untersuchten 5-Ring-Chelate hinaus wurden zusätzlich die im Falle eines 6-Ring-Chelates resultierenden Strukturen berechnet, um deren Potential zur chiralen Induktion zu beurteilen. Alle weiteren Rechnungen wurden zum Vergleich mit den in Kapitel II-2.6.3 verfügbaren experimentellen Daten mit den jeweiligen Organomagnesiumverbindungen durchgeführt (Abb. 81).

* single-point-Rechnungen mit dem aug-cc-pVDZ-Basissatz (vgl. II-3.2.3).

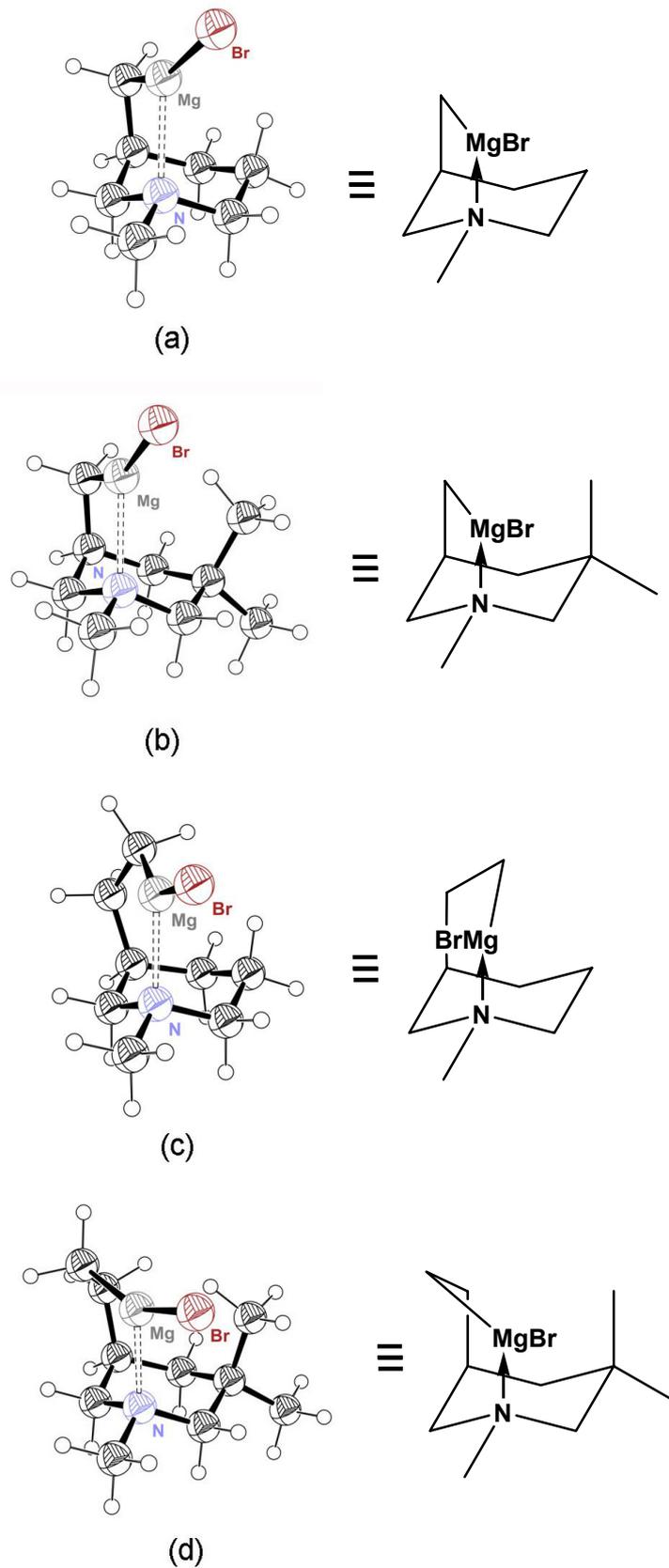


Abb. 81: Für die DFT-Optimierung reduzierte Strukturen der Piperidin-Derivate (vgl. II-2.6.3);
(a+b) 5-Ring-Chelat (c+d) 6-Ring-Chelat.

Alle in den obigen Abbildungen gezeigten Geometrien sind, unter der Prämisse der Bildung eines Chelat-Komplexes, die einzigen gefundenen stabilen Minimumskonformationen.

Für den 5-Ring-Chelat-Komplex findet nicht nur die in Kapitel **II-2.6.3** postulierte Struktur Bestätigung (vgl. a), auch die zunehmende 1,3-Wechselwirkung durch die beiden Methylsubstituenten ist anhand der Verformung des Piperidin-Gerüsts deutlich zu erkennen (vgl. b). Messbar wird dieser Effekt durch die Spreizung des N-C-C*-Bindungswinkels um ca. 4°. Folglich stützen diese Geometrien die beobachtete chirale Induktion von 58 % *de* und auch deren Abnahme auf 15 % *de* durch eine starke Gleichgewichtsverschiebung zur offenkettigen Spezies im Falle des Dimethylderivates (vgl. Abb. 68). Allerdings scheint die gefundene Selektivität gemessen an der einseitigen Abschirmung der beiden Halbräume am reaktiven Kohlenstoff (vgl. a) zwar höher als bei den aliphatischen Reagenzstrukturen (vgl. **II-2.1** bis **II-2.4**), aber in Summe relativ gering. Vermutlich ist der Chelat-Komplex auch ohne die zusätzlichen Methylsubstituenten im 1,3-Abstand sterisch problematisch.

Daher wurden ebenfalls die Strukturen der 6-Ring-Chelat-Komplexe berechnet, die die Flexibilität des Systems durch eine zusätzliche CH₂-Einheit erhöhen (vgl. Abb. 81). Während das Dimethyl-Derivat (vgl. d) den Chelat-Sechsring sterisch in die kontraproduktive Wannenkongformation zwingt, liegt beim unsubstituierten Piperidinring (vgl. c) die zu erwartende Sesselkongformation vor. Somit ist der reaktive Kohlenstoff zur ohnehin schon abgeschirmten Seite geneigt und sollte daher einen Angriff von dieser Seite zusätzlich erschweren.

Die experimentelle Bestätigung einer möglichen Steigerung der Diastereoselektivität durch diese Reagenzstruktur im Rahmen einer 1,4-Induktion konnte aus zeitlichen Gründen in dieser Arbeit nicht mehr erbracht werden. Die Diskussion der Stereochemie erfolgt ebenfalls im folgenden Kapitel **II-3.3**.

Alle Strukturen wurden im Grundzustand ohne Einfluss des Lösungsmittels und potentielle Ausbildung von Oligomeren berechnet, daher sind die Ergebnisse im Hinblick auf einen vermutlichen Übergangszustand nur eingeschränkt interpretierbar.

3.3 Stereochemische / Mechanistische Schlussfolgerungen

Im folgenden Kapitel sollen die in zahlreichen Experimenten gefundenen Diastereoselektivitäten der verschiedenen Grundstrukturen (vgl. **II-2.1** - **II-2.6**) auf Basis der in Kapitel **II-3.2.4** optimierten Geometrien diskutiert werden. Im Vordergrund soll hierbei die Beantwortung der Frage stehen, inwieweit die resultierende Stereochemie mechanistisch begründet werden kann und ob sich aus den mit der Dichtefunktionaltheorie ermittelten Geometrien die strukturellen Ursachen für eine chirale Induktion ableiten lassen.

Die mechanistischen Betrachtungen werden repräsentativ an den für Magnesium optimierten Strukturen vorgenommen, da sie strukturanalog zu den Lithium- und Zinkverbindungen (vgl. II-3.2.4) sind und daher identische stereochemische Schlussfolgerungen zulassen sollten. Abweichende Ergebnisse werden am jeweiligen Beispiel separat erörtert.

Obwohl die GRIGNARD-Reagenzien vor mehr als 100 Jahren entdeckt wurden,⁵⁴ sind sie immer noch Teil von strukturellen¹⁷⁵ und mechanistischen¹⁷⁶ Untersuchungen hinsichtlich der beiden möglichen Reaktionswege, polar oder SET (**s**ingle **e**lectron **t**ransfer), der Addition an Carbonylverbindungen (Abb. 82).^{92,176}

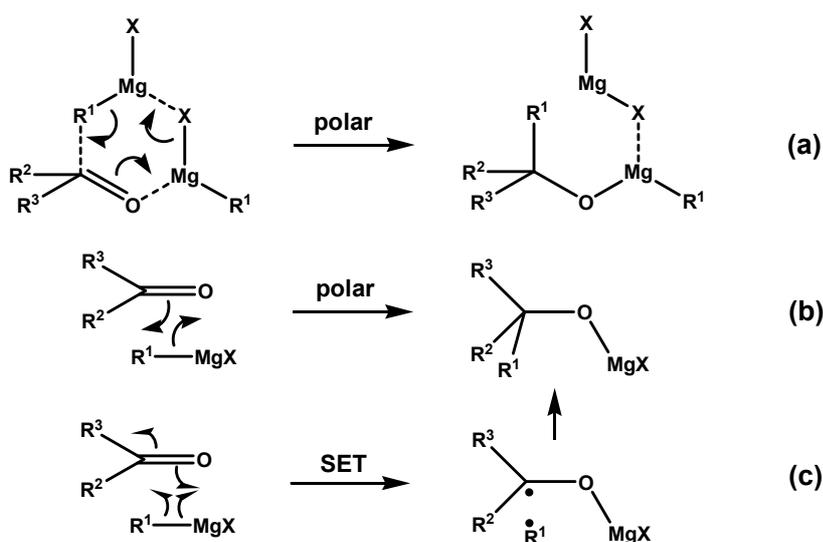


Abb. 82: GRIGNARD-Mechanismen, (a) polar über 6-gliedrigem ÜZ (b) polar über 4-gliedrigem ÜZ (c) SET über 4-gliedrigem ÜZ.

Hinzu kommt die Diskussion um einen 4- oder 6-gliedrigen Übergangszustand bzw. die Frage nach der Anzahl der mechanistisch beteiligten GRIGNARD-Moleküle.^{75,177} Die Beantwortung dieser Frage hängt unmittelbar mit dem Assoziationsgrad der jeweiligen Verbindung in Lösung zusammen, welcher maßgeblich durch die Lage des SCHLENK⁹⁴-Gleichgewichtes beeinflusst wird.^{92, 176} Die Bildung von halogenverbrückten Dimeren oder höheren Oligomeren hängt dabei von mehreren Faktoren ab: von der Art des Halogenids, des Alkylrestes, dem Lösungsmittel, sowie der Konzentration und Temperatur der Reaktionslösung.⁹³

Daher muss vorab erneut die Frage nach der reaktiven Spezies aufgegriffen werden. Die Ergebnisse aus Kapitel II-2.3 geben einen wichtigen Hinweis darauf, dass die resultierende Stereochemie von dimeren Strukturen oder höheren Aggregaten nicht beeinflusst wird bzw. unter den in Kapitel II-1.2 definierten Reaktionskonzentrationen (~0.1 M) das Reagenz vorwiegend als Monomer vorliegt. Während GRIGNARD-Verbindungen der Chloride unabhängig vom Lösungsmittel auch in sehr geringen Konzentrationen als Dimere existieren,

ergibt sich für die entsprechenden Bromide und Iodide bei Konzentrationen < 0.1 M in Diethylether vorwiegend die monomere Form (Abb. 83).¹⁷⁸ Zusätzlich sollte die intramolekulare Koordination eines Donors in Form des Chelat-Komplexes in Verbindung mit den in dieser Arbeit verwendeten sterisch anspruchsvollen Alkylresten die Bildung der Diorganometallverbindung über das Schlenk-Gleichgewicht reduzieren.¹⁷⁷ Zudem kann eine erhöhte Reaktivität und Selektivität durch die in Kapitel II-1.2 (vgl. H / Tab. 1) durchgeführte Addition der Diorganomagnesiumverbindung an Benzyldehyd (28 % *de*) ausgeschlossen werden.

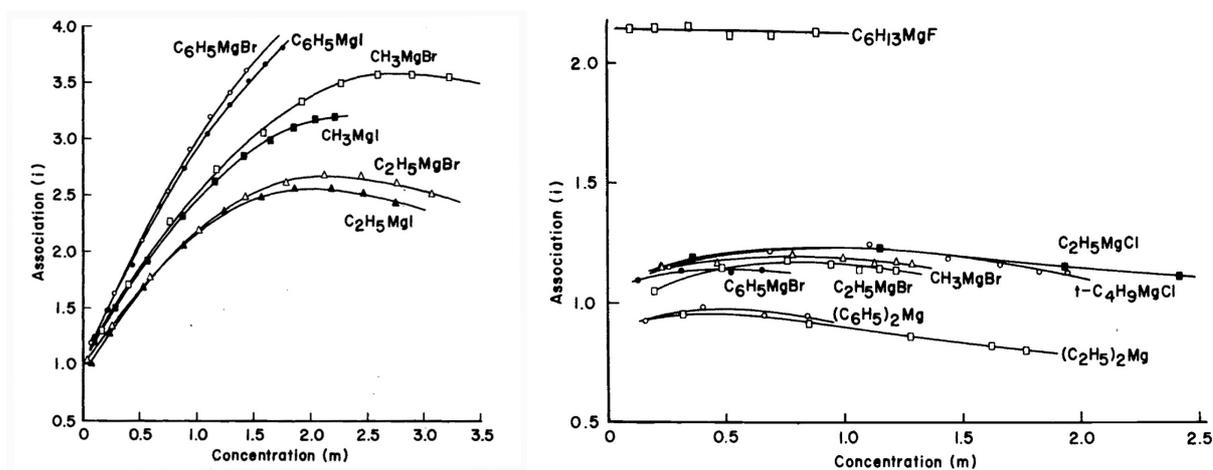


Abb. 83: Assoziation verschiedener Grignardverbindungen in Et₂O (*links*) und THF (*rechts*).⁹²

Auf Basis von DFT-Berechnungen wurde in der Literatur bereits ein stereoselektiver Übergangszustand unter Beteiligung einer chlorverbrückten Organomagnesium-Chelat-Verbindungen vorgeschlagen (Abb. 84).⁷⁵

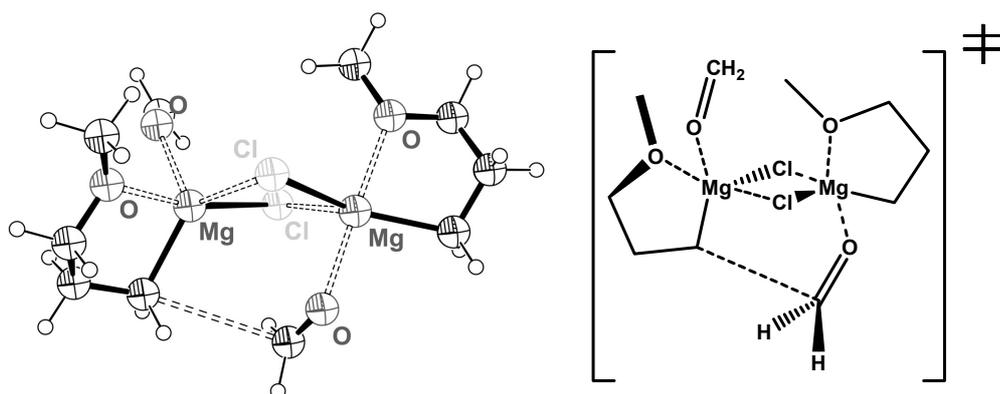


Abb. 84: Postulierter Übergangszustand von YAMABE⁷⁵.

Zwar enthält die Struktur die zwei zu erwartenden Chelat-Komplexe, allerdings ohne Chiralitätszentren, womit potentielle diastereomere Dimere unberücksichtigt bleiben. Zudem befinden sich in der obigen Abbildung die beiden Methoxyreste auf derselben Seite des chlorverbrückten Vierrings, was aus sterischer Sicht ungünstig sein sollte. Sowohl

quantenmechanische Berechnungen nicht chelatisierter Dimere¹⁷⁹ als auch Röntgenstrukturanalysen¹⁸⁰ deuten ebenfalls darauf hin.

Repräsentativ wurden folgende GRIGNARD-Verbindungen (Abb. 85) in ihrer günstigsten Konformation als dimere Strukturen optimiert und die resultierenden Energien verglichen.

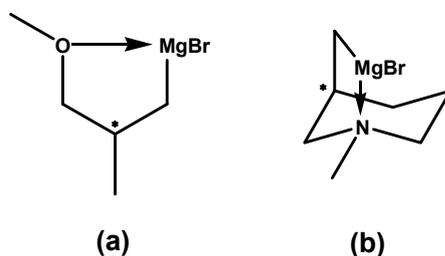


Abb. 85: GRIGNARD-Verbindungen mit unterschiedlichem sterischen Anspruch am Chiralitätszentrum.

Lösungsmittelleffekte bleiben auch hier unberücksichtigt, allerdings sollte eine zusätzliche Koordination des Magnesiums durch etherische Lösungsmittelmoleküle die Stellung beider Donorreste auf einer Seite des Dimers weiter destabilisieren (Abb. 86 / Abb. 87).

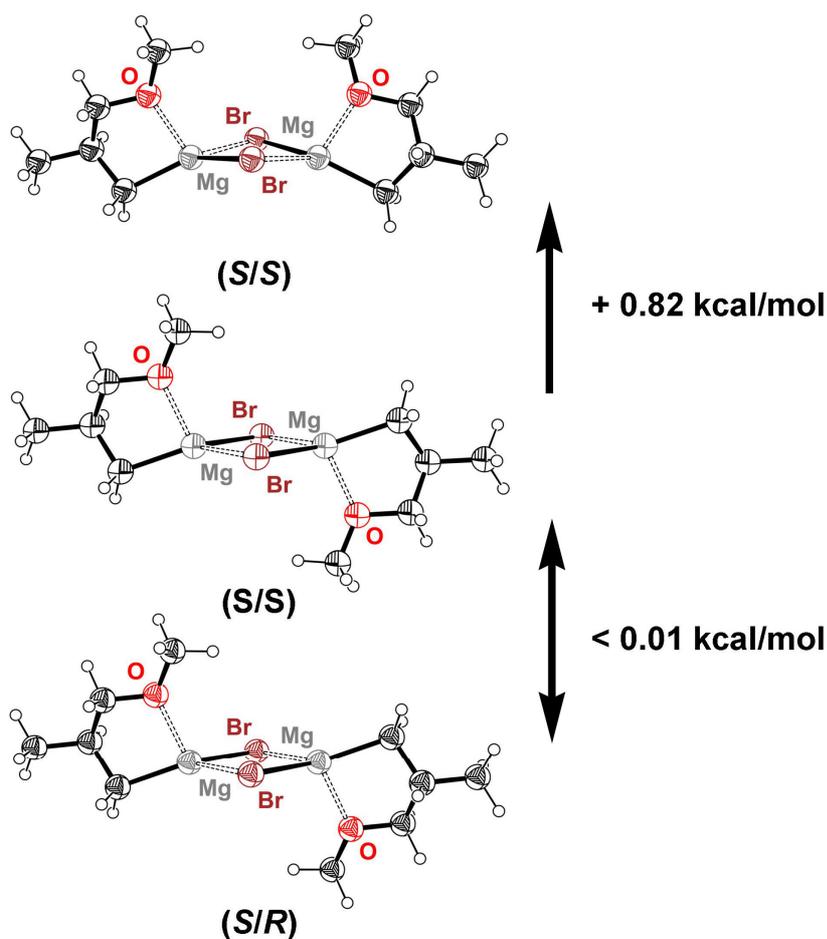


Abb. 86: Geometrie und relative Energien dimerer aliphatischer Derivate.

Eine Energiedifferenz von 0.8 kcal/mol bei den Sauerstoff-Derivaten (vgl. Abb. 86), bzw. 0.9 kcal/mol bei den Piperidin-Derivaten (vgl. Abb. 87) zum entsprechenden "anti"-Dimer darf in der mechanistischen Betrachtung von YAMABE nicht vernachlässigt werden und macht den postulierten Übergangszustand (vgl. Abb. 84) unwahrscheinlich.

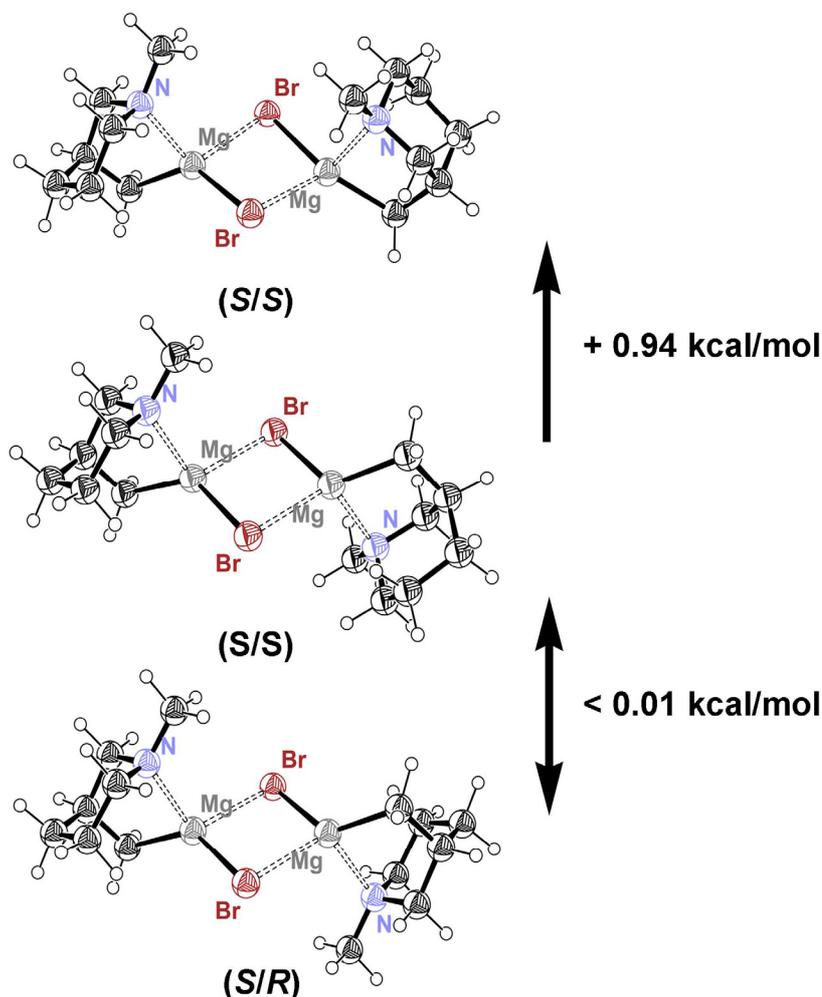


Abb. 87: Geometrie und relative Energien dimerer Piperidin-Derivate.

Sowohl der in beiden Beispielen verschwindend geringe Energieunterschied (< 0.01 kcal/mol) zwischen den diastereomeren Verbindungen als auch die höhere Stabilität der Dimere mit entgegengesetzter Orientierung der Donoratome sprechen für die bereits in Kapitel II-2.3 formulierte Annahme, dass die chirale Induktion mechanistisch ausschließlich auf der Struktur des Monomers basiert. Obwohl natürlich die relativen Reaktivitäten der einzelnen Spezies durch diese Betrachtung nicht wiedergegeben werden können.

Folglich wird für die stereochemische Betrachtung vorwiegend das Monomer RMBR (M = Zn, Mg) angenommen (vgl. Abb. 23), da auch bei Zinkorganyleen das Gleichgewicht in niedrig konzentrierten Lösungen auf Seiten des Monomers liegt.¹⁸¹⁻¹⁸³ Im Fall von dimeren Organozinkverbindungen gilt aufgrund der strukturellen Analogie dieser beiden

Verbindungsklassen ebenfalls die obige Argumentation.¹⁸⁴ Die Erklärung der zum Teil deutlich geringeren Stereoselektivität der Lithiumorganyle gestaltet sich aufgrund der höheren Tendenz zur Ausbildung von komplexeren Oligomeren schwieriger und wird am jeweiligen Beispiel separat diskutiert.

Bei den aliphatischen Reagenzstrukturen (vgl. Tab. 11 / Tab. 12) scheint die Diastereoselektivität gegen einen systembedingten Grenzwert zu streben, der bereits in Kapitel II-3.2.4 diskutiert und anhand der durchweg pseudoäquatorialen Positionen der Reste sowohl am Stereozentrum als auch am Donoratom erklärt werden konnte.

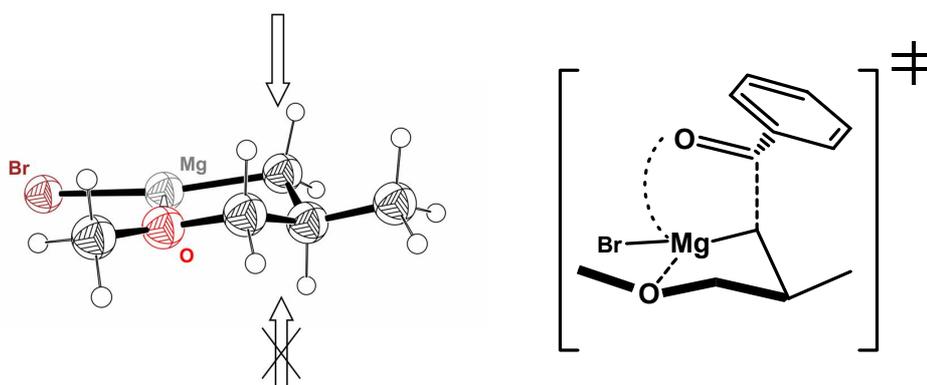


Abb. 88: Potentieller Übergangszustand der aliphatischen Reagenzstrukturen (rac.).

Durch die Konfiguration am asymmetrischen Kohlenstoff wird die Vorzugsgeometrie festgelegt, welche in der abgebildeten Envelope-Konformation die Annäherung des Elektrophils von oben präferiert (Abb. 88). Zugleich sollte sich im Falle von Benzaldehyd als Elektrophil der aromatische Rest von der Reagenzstruktur weg orientieren, um ungünstige sterische Wechselwirkungen mit dem Chelat-Komplex zu minimieren. Daraus ergibt sich unabhängig von der Größe des Übergangszustandes die unten gezeigte relative *syn*-Konfiguration (Abb. 89).

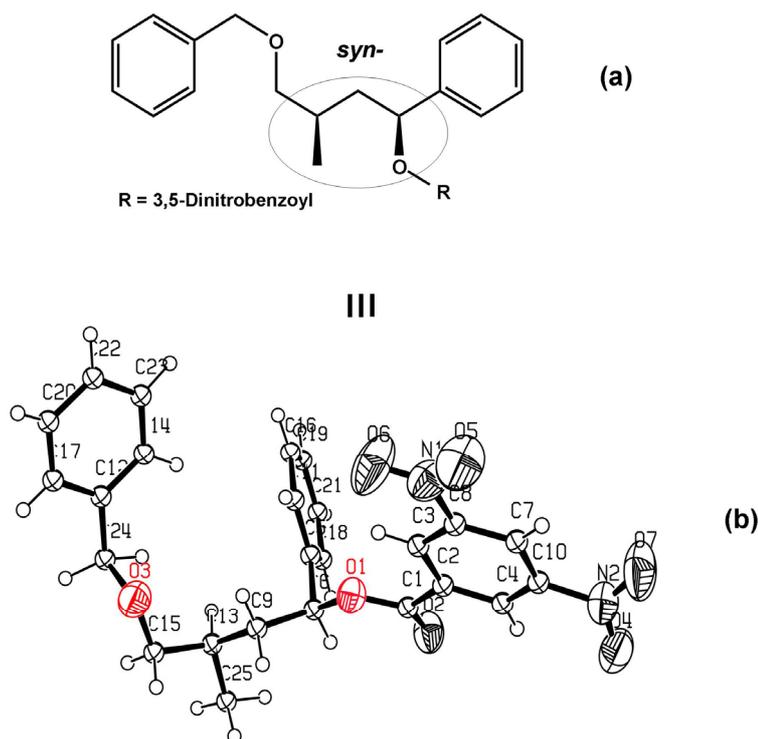


Abb. 89: Theoretisch abgeleitete relative Stereochemie (a) und Kristallstruktur (b).

Die Kristallstruktur des Dinitrobenzoyl-Derivates **6** wurde bereits in Kapitel II-1.3 beschrieben und bestätigt die aus den optimierten Geometrien abgeleitete *syn*-Stellung der Substituenten entlang der Kohlenstoffkette. Somit führen die berechneten DFT-Geometrien zu sinnvollen Übergangszuständen (vgl. Abb. 88). Auch das Ausmaß der chiralen Induktion lässt sich tendenziell anhand der Energiedifferenzen von maximal 0.9 kcal/mol (vgl. Tab. 10) ableiten: Generell dienen die optimierten Strukturen als Vorläufergeometrien zu den diastereotopen Übergangszuständen, welche energetisch und strukturell unbekannt bleiben. Doch trotz tiefer Temperatur von $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ sind bei Raumtemperatur theoretisch 2-3 kcal/mol nötig, um präparativ nutzbare Selektivitäten von $> 90\%$ zu erhalten. In Zusammenhang mit der lediglich partiellen Abschirmung des unteren Halbraumes durch die oben dargestellte Reagenzstruktur (vgl. Abb. 88) ist ein systembedingter Grenzwert der Diastereoselektivität von maximal 65 % *de* für die Organozinkverbindung mit Sauerstoff als Donor verständlich (vgl. Tab. 2). Einzig die Ergebnisse der am Chiralitätszentrum in α - und β -Position phenylsubstituierter Derivate sind auf struktureller Basis nicht zu erklären. Auch hier könnten aromatische Wechselwirkungen sowohl zwischen einzelnen Molekülen des GRIGNARD-Reagenz, als auch mit Benzaldehyd als Substrat, eine entscheidende Rolle spielen.¹¹²⁻¹¹⁴

Bei den berechneten Strukturen der Stickstoff-Derivate hingegen wäre aufgrund der relativen Stabilität von durchschnittlich 3 kcal/mol eine höhere Selektivität als 13 - 39 % *de* zu erwarten (vgl. II-2.5). Allerdings konnten für diese Derivate einzig die entsprechenden Lithiumorganyle präpariert werden. Vermutlich liegt in Abhängigkeit der Reste am Stickstoff eine mehr oder minder starke Bildung höherer Assoziate vor,¹⁸⁵ die nur bedingt stereochemisch gerichtet abreagieren können. Auch die Bildung von Heteroaggregaten könnte eine Rolle spielen.¹⁸⁶

Betrachtet man die Reaktionsmöglichkeiten der aromatischen Reagenzstruktur mit Stickstoff als Donor (vgl. II-3.2.4), ist durch die pseudoaxiale Anordnung der Substituenten am Chiralitätszentrum und am Donor eine deutliche Unterscheidung der Halbräume gegeben. Während der zusätzliche Rest am Stickstoff in seiner pseudoaxialen Stellung die Koordination des Magnesiums und somit die Annäherung des Elektrophils, von der Unterseite erschwert, trägt der Methylrest am Stereozentrum bei Abreaktion von oben zur Unterscheidung der *re*-/*si*-Seite des Aldehyds bei (Abb. 90).

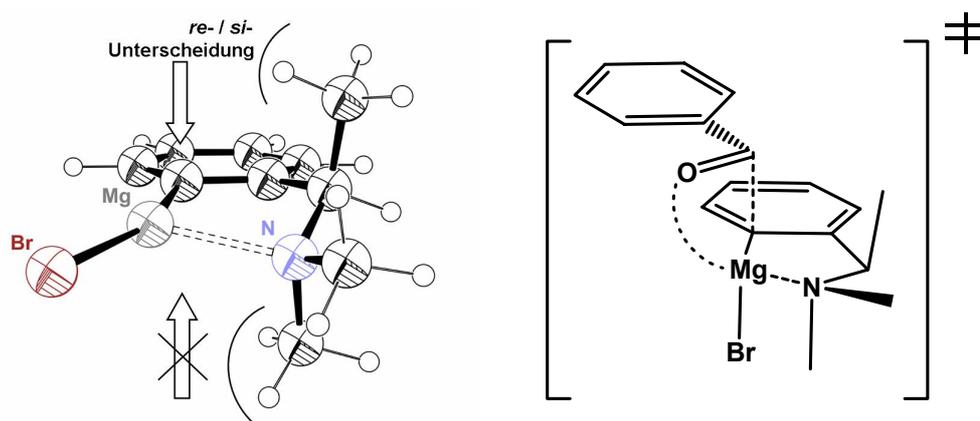


Abb. 90: Potentieller Übergangszustand der aromatischen Reagenzstrukturen (rac.).

Grundsätzlich sollte ein Angriff von oben begünstigt sein, wobei der Aldehydrest dem raumfüllenden aliphatischen Strukturteil abgewandt sein sollte. Allerdings zeigen die Ergebnisse aus Kapitel II-2.6.2 einen auffälligen Trend für die Derivate des Benzaldehydes (vgl. Tab. 9): Je elektronenärmer der Aromat, desto geringer die induzierte Diastereoselektivität. Folglich sind Effekte wie *pi*- und *T*-stacking nicht auszuschließen. Aus den DFT-Geometrien ergibt sich ebenfalls eine *syn*-Konfiguration gemäß der unten gewählten Darstellung (Abb. 91).

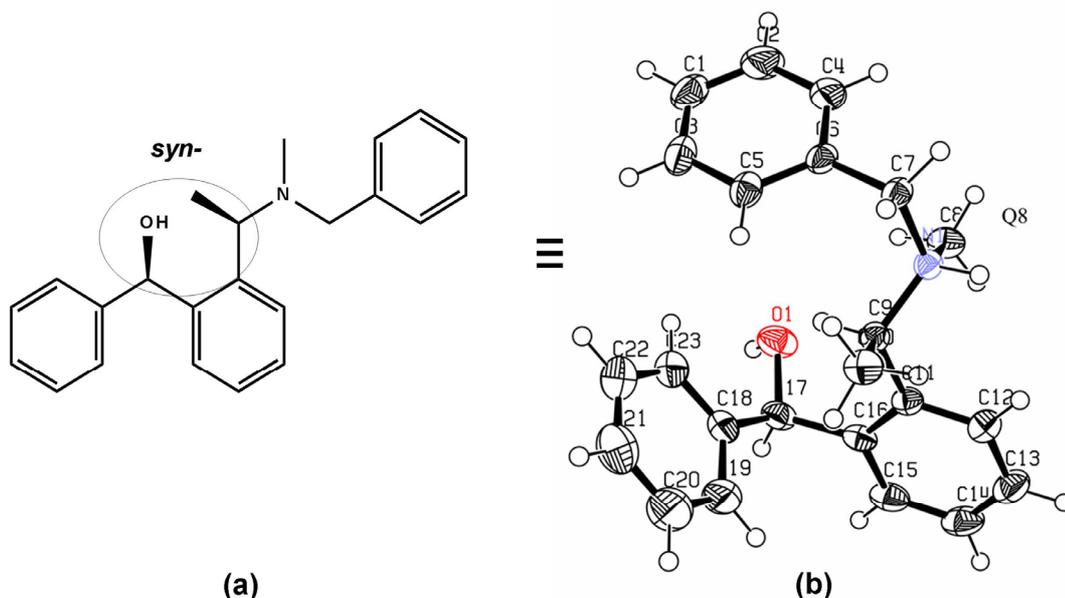


Abb. 91: (a) Theoretisch abgeleitete relative Stereochemie und (b) Kristallstruktur (ohne Cl^- Gegenion).

Die Kristallstruktur zeigt das Hydrochlorid von Verbindung **80**, welche mittels semipräparativer HPLC (NH_2 -Phase, 5 mL/min, 254 nm, Hexan/TBME 9:1) in die Diastereomere aufgetrennt werden konnte. Die Kristalle wurden nach Protonierung des *major*-Diastereomers mit etherischer HCl-Lösung aus einem Ethanol/Diethylether-Lösungsmittelgemisch (1:1) auskristallisiert. Wie erwartet zeigt die Kristallstruktur exakt die auf der Vorhersage beruhende relative Stereochemie (vgl. Abb. 91). Somit lassen sich auch für die Phenyl-Derivate sinnvolle Übergangszustände aus den DFT-Geometrien ableiten. Die höhere Diastereoselektivität von bis zu 78 % *de* ist generell auf die pseudoaxiale Anordnung der Substituenten zurückzuführen.

Allerdings liefert die entsprechende Lithiumverbindung eine Diastereoselektivität von nur 16 % *de* (vgl. Tab. 8). Diese muss wiederum getrennt betrachtet werden, da für achirale Aryllithiumverbindungen dieser Art selbst bei Temperaturen von $-135\text{ }^\circ\text{C}$ mehrere isomere Chelat-Komplexe mittels ^6Li -NMR-Spektroskopie nachgewiesen worden sind (Abb. 92).¹⁸⁷⁻¹⁸⁹

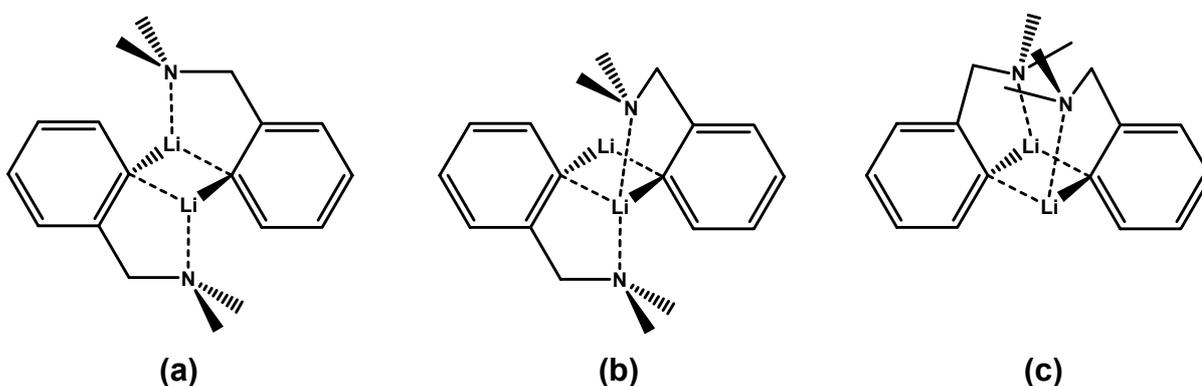


Abb. 92: Drei bei $-135\text{ }^\circ\text{C}$ identifizierte isomere Chelat-Komplexe achiraler Lithium-Derivate.

Aufgrund der Wertigkeit des Lithiums ist im Vergleich zu den Magnesium- bzw. Zinkverbindungen, die über Halogenide verbrückte Strukturen aufbauen können, eine direkte Dimerisierung möglich. Diese Strukturen lassen für das Lithiumorganyl eine alleinige stereochemische Betrachtung auf Basis der in **II-3.2.4** optimierten Monomergeometrien nicht zu, da der nucleophile Kohlenstoff direkt an der Ausbildung des Dimers beteiligt ist. Obwohl das Produkt laut NMR-Daten dieselbe relative Stereochemie zeigt, ist eine mechanistische Betrachtung wesentlich komplexer und in Anbetracht der bei $-135\text{ }^{\circ}\text{C}$ koexistierenden Isomere (**a:b:c / 38:54:8**)¹⁸⁷ nicht sinnvoll. Hinzu kommt die strukturbedingte Unterbindung der pyramidalen Inversion am Stickstoff, wodurch bei unterschiedlichen Substituenten (NRR') neue Chiralitätszentren entstehen können.¹⁹⁰

Die berechneten Strukturen der Piperidin-Derivate lassen im Vergleich zu den anderen Systemen keine alternativen Vorzugsgeometrien erkennen (vgl. Abb. 81). Durch die intramolekulare Koordination erfolgt die Bildung eines unsymmetrischen Chelat-Komplexes, der bevorzugt von einer Seite die Reaktion mit einem Elektrophil eingehen sollte (Abb. 93).

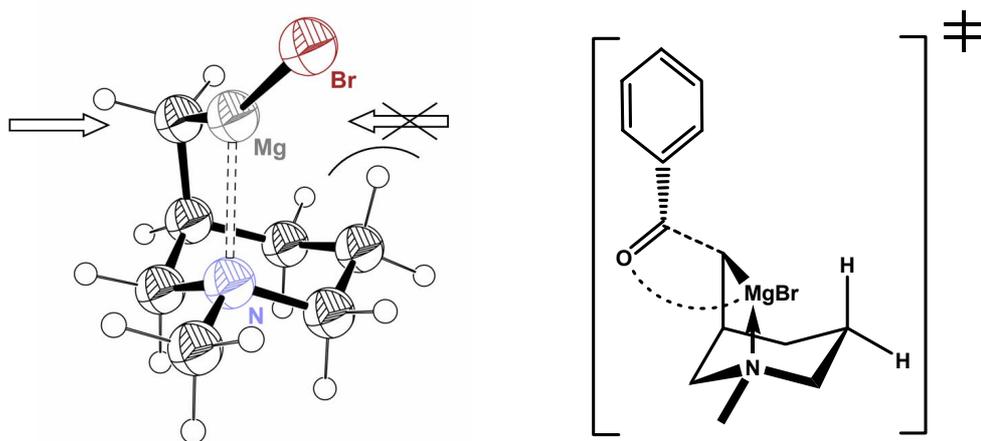


Abb. 93: Potentieller Übergangszustand der Piperidin-Derivate (rac.).

Der potentielle Übergangszustand zeigt die Annäherung des Benzaldehyds von der sterisch weniger abgeschirmten Seite der Chelat-Struktur, wobei unabhängig von 4- oder 6-Ring sich der Phenylring von der Struktur weg orientieren sollte. Somit würde entsprechend der folgenden Auftragung eine *syn*-Konfiguration erhalten werden (Abb. 94).

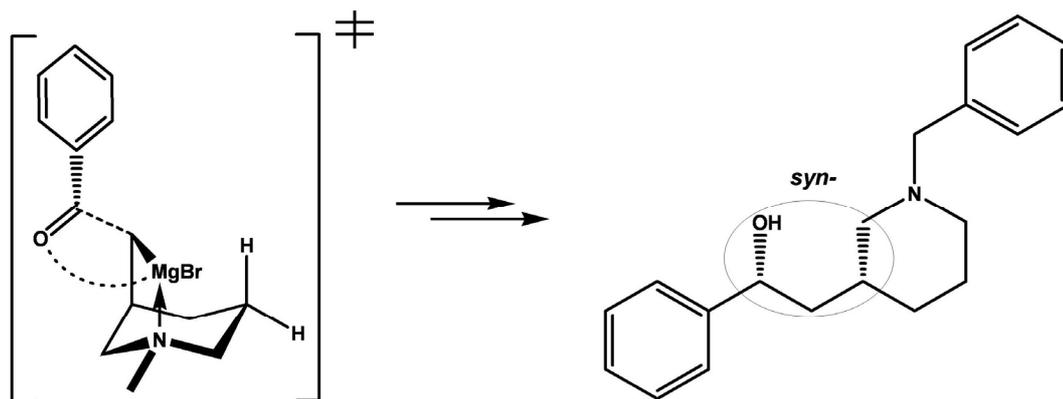


Abb. 94: Theoretisch abgeleitete relative Stereochemie (rac.) am Beispiel der Reaktion des *N*-Benzyl-Derivates mit Benzaldehyd (vgl. Abb. 59).

Allerdings ließen sich die Diastereomere weder flashchromatographisch noch via semipräparativer HPLC trennen, so dass bisher keine experimentelle Verifizierung der theoretisch abgeleiteten relativen Stereochemie vorliegt.

Abschließend kann man festhalten, dass die beiden experimentell erbrachten Kristallstrukturen die auf Basis der berechneten Strukturen vorgenommenen theoretischen Überlegungen bestätigen. Folglich sind die hier durchgeführten Geometrieoptimierungen mittels der Dichte-Funktional-Theorie nicht nur ein wertvolles Hilfsmittel bei den mechanistischen bzw. stereochemischen Fragestellungen, sondern könnten auch im Vorfeld wichtige Hinweise in Bezug auf die Stoßrichtung der Laborexperimente geben.

III Zusammenfassung & Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Vielzahl donorsubstituierter Organometallverbindungen erfolgreich synthetisiert und deren Nachbargruppeneffekt anhand der in Additionsreaktionen induzierten Diastereoselektivität von bis zu 78 % *de* untersucht. Mittels Röntgenstrukturanalyse der *major*-Diastereomere konnte die relative Stereochemie jeweils stellvertretender Produkte nahezu ausnahmslos geklärt, und zudem mechanistisch begründet werden. Hierzu wurden Geometrieoptimierungen auf Basis der Dichte-Funktional-Theorie an repräsentativen Reagenzstrukturen durchgeführt und wichtige Hinweise auf die Natur potentieller diastereotoper Übergangszustände erhalten.

Die in dieser Arbeit verwendeten donorsubstituierten Metallorganyle lassen sich prinzipiell in vier Klassen unterteilen (Abb. 95).

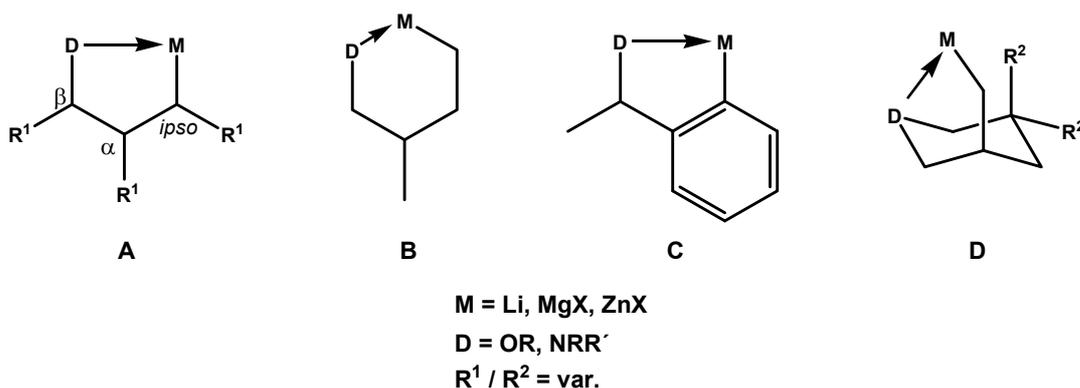
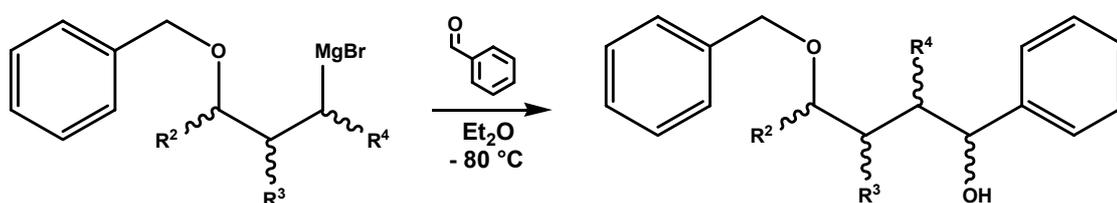


Abb. 95: Klassifizierung der untersuchten Systeme.

Zu Beginn wurde das Ausgangssystem **A** auf breiter Basis untersucht (vgl. **II-2.1 – II-2.5**): Entsprechende Metallorganyle (Li, Mg, Zn) der eingangs gewählten Reagenzstruktur (vgl. Abb. 14) sind im Rahmen eines Metall-Screenings unter den gefundenen Standardbedingungen (vgl. **II-1.2**) erfolgreich an Benzaldehyd addiert worden. Bis auf die Aluminium- und Titanverbindung gelingen die Umsetzungen in durchweg guten Ausbeuten von 77–88 %, wobei mit der Organozinkverbindung die vorerst höchste Diastereoselektivität von 65 % *de* erreicht werden konnte (vgl. Tab. 2). Die Abnahme der Selektivität in der Reihe Zn > Mg > Li wird durch die in Lösung vom Zink zum Lithium zunehmende Tendenz zur Ausbildung höherer Assoziate begründet. Durch Einsatz enantiomerenreiner Reagenzien konnte gezeigt werden (vgl. **II-2.3.1**), dass der stereochemische Verlauf der Addition maßgeblich durch die Struktur des Monomers bestimmt wird, bzw. unter den gewählten Reaktionsbedingungen das Gleichgewicht für die Magnesium- und Zinkorganyle weit auf der Seite des Monomers liegen sollte. Die Lithiumverbindungen hingegen müssen in

Abhängigkeit der organischen Reste entsprechend separat diskutiert werden (vgl. II-3.3). Zudem favorisieren laut NMR-Daten alle Organometallreagenzien unabhängig vom Metallzentrum dasselbe *major*-Diastereomer. Aus präparativen Gründen wurde das Gros der Experimente mit den entsprechenden Magnesiumverbindungen durchgeführt.

Es wurden diverse Synthesewege genutzt, entsprechende Substituenten ($R^1 = \text{Me}, i\text{-Pr}, \text{Ph}$) einzuführen, um sowohl den Einfluss des Stereozentrums in *ipso*-, α - und β -Position (vgl. II-2.2), als auch der Sterik des am Chiralitätszentrum vorhandenen Restes (vgl. II-2.4.1), zu prüfen. Eine Auswahl an wegweisenden Experimenten ist in folgender Darstellung zusammengefasst (Tab. 14).



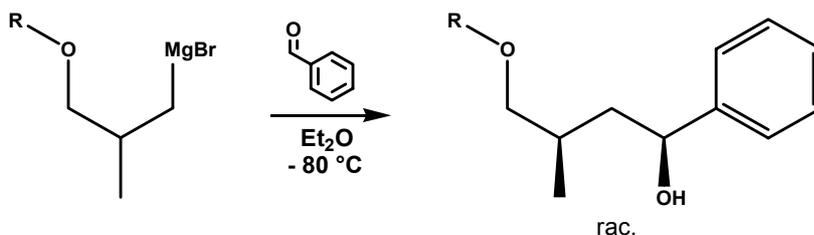
| | R^2 | R^3 | R^4 | Ausbeute | de^* |
|----------|--------------|--------------|-------|----------|--------|
| N | Me | H | H | 84 % | 27 % |
| O | H | Me | H | 77 % | 48 % |
| P | H | H | Me | 27 % | 46 % |
| Q | H | <i>i</i> -Pr | H | 27 % | 45 % |
| R | <i>i</i> -Pr | H | H | 67 % | 46 % |

Tab. 14: Abhängigkeit der Diastereoselektivität von der Position des Chiralitätszentrums und Sterik der dort gebundenen Reste (vgl. Abb. 22).

Erstaunlich ist hier die gegenüber der Veränderung des sterischen Anspruchs am Stereozentrum, und dessen Position selbst, nahezu konstante Diastereoselektivität von 45-48 % *de*. Lediglich in der β -Position sorgt ein zu geringer sterischer Anspruch für niedrigere Selektivitäten (vgl. **N** / Tab. 14).

Ferner wurde der bis dahin am Donor verwendete Benzylrest an der vielversprechendsten Struktur (vgl. **O** / Tab. 14) ausgiebig variiert, um weitere Einblicke in das System zu erhalten (vgl. II-2.4.2). Vom Alkoholat (vgl. **43** / Tab. 15) über verschiedene Alkylsubstituenten (vgl. **47/U**) bis hin zu gängigen Silylethern (vgl. **W**) wurde versucht das Zusammenspiel aus sterischem Anspruch und resultierender Ladung am Donor zu optimieren und ergab Diastereoselektivitäten von bis zu 42 % *de*.

* Bestimmung des *de* durch GC und/oder NMR.



| | R | Ausbeute | de* |
|-----------|-------|----------|------|
| 43 | (H) | 25 % | 16 % |
| 47 | Me | 91 % | 28 % |
| U | Trt | 50 % | 42 % |
| W | TBDMS | 57 % | 36 % |

Tab. 15: Ausgewählte Resultate des aliphatischen Systems (A / Abb. 95).

Neben der Variation der Reste am Donor, wurde der Donor selbst gegen Stickstoff substituiert, wobei für diese Derivate die präparativ leichter zugänglichen Lithiumreagenzien hergestellt werden konnten (vgl. II-2.5). Deren Addition an Benzaldehyd lieferte mit maximal 39 % *de* keine weitere Steigerung der Diastereoselektivität. Die bisher erbrachten Ergebnisse konnten mit Hilfe der berechneten DFT-Geometrien zu einer fundierten mechanistischen Betrachtung zusammengeführt werden (Abb. 96).

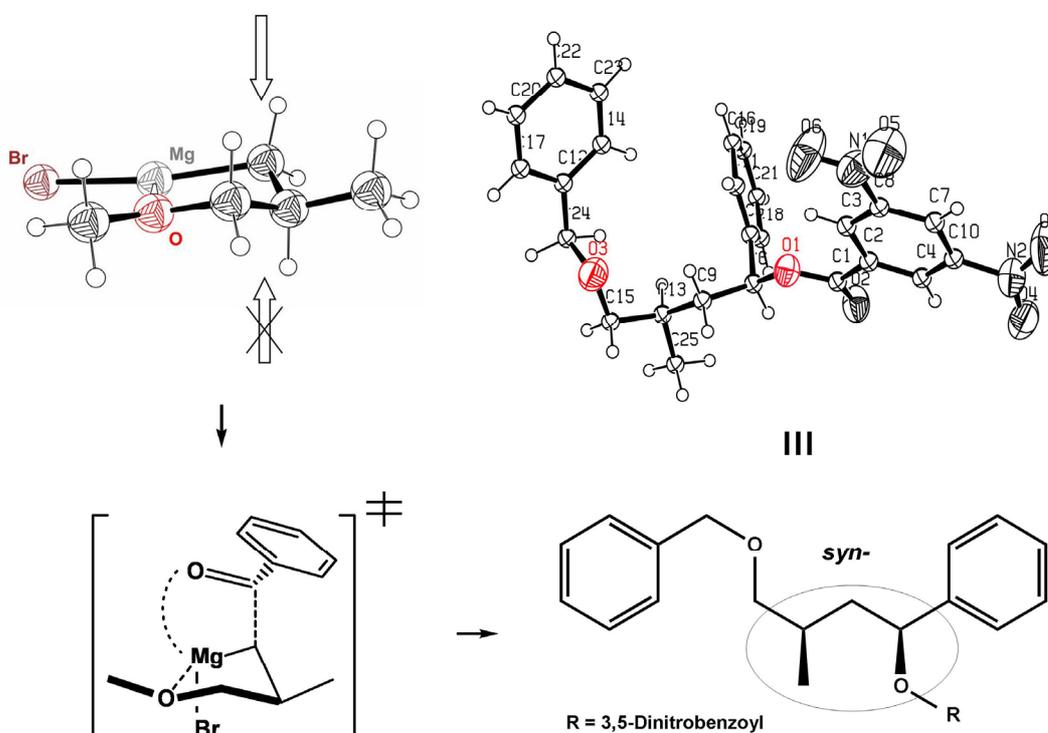


Abb. 96: Experimentelle Verifizierung der auf Basis der DFT-Struktur abgeleiteten relativen *syn*-Konfiguration (rac.) des aliphatischen Systems (A / Abb. 95).

* Bestimmung des *de* durch GC und/oder NMR.

Die durch die Konfiguration am Stereozentrum vorgegebene Envelope-Struktur prädestiniert den Angriff des Elektrophils von der Oberseite. Unabhängig von der Größe der unterschiedlichen Reste ergibt sich bevorzugt eine *syn*-Konfiguration, welche durch Derivatisierung und Kristallisation des *major*-Diastereomers experimentell bestätigt werden konnte (vgl. Abb. 96).

Außerdem verdeutlicht die berechnete Struktur, dass sich die durchgeführte sterische Variation der Reste - sowohl am Chiralitätszentrum, als auch am Donor – zwar auf die Stabilisierung der Minimumsgeometrie auswirkt, in Bezug auf eine Abschirmung des reaktiven Kohlenstoffs allerdings weitestgehend wirkungslos bleibt.

Folglich wurden grundlegende Konformationsänderungen an der Reagenzstruktur in Form der Systeme **B** bis **D** (vgl. Abb. 95) vorgenommen, um diesen systembedingten Grenzwert der Diastereoselektivität zu überwinden. Dies wurde auf verschiedenen Wegen erreicht.

Ein Ansatz wurde durch einen potentiellen Sechsring als Chelat-Komplex verfolgt, der im Gegensatz zur Envelope- aus der Sesselkonformation abreagieren sollte. Die auf unterschiedlichen Syntheserouten erzielte Homologisierung der Grundstruktur und die Addition dieser Reagenzien (vgl. **B** / Abb. 95) an Benzaldehyd gelingt zwar (vgl. II-2.6.1), allerdings verlaufen die Reaktionen ohne messbare chirale Induktion. Folglich ist der Sechsring als Chelat-Komplex entweder nicht in der Lage Diastereoselektivitäten zu generieren oder in Konkurrenz zu Lösungsmittelmolekülen zu instabil (Abb. 97).

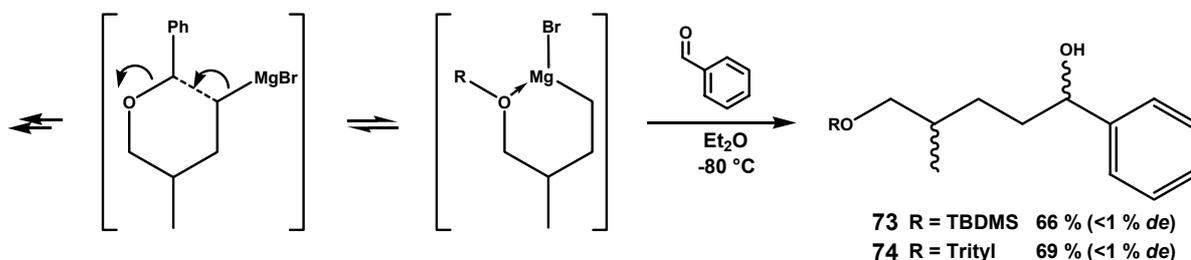
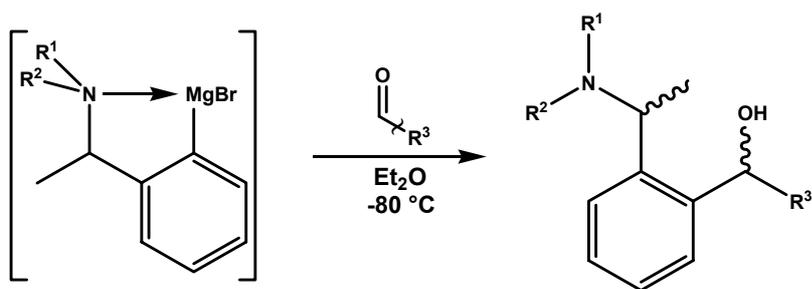


Abb. 97: Resultate der Addition homologer Reagenzstrukturen (**B** / Abb. 95).

Zudem sind sterisch abschirmende Reste (R = Trt, TBDMS) nötig, um eine ausreichende Stabilität der GRIGNARD-Verbindung zu gewährleisten (vgl. / Abb. 97). Die folgenden Optimierungsversuche konzentrierten sich daher auf den Fünfring als Chelat-Komplex.

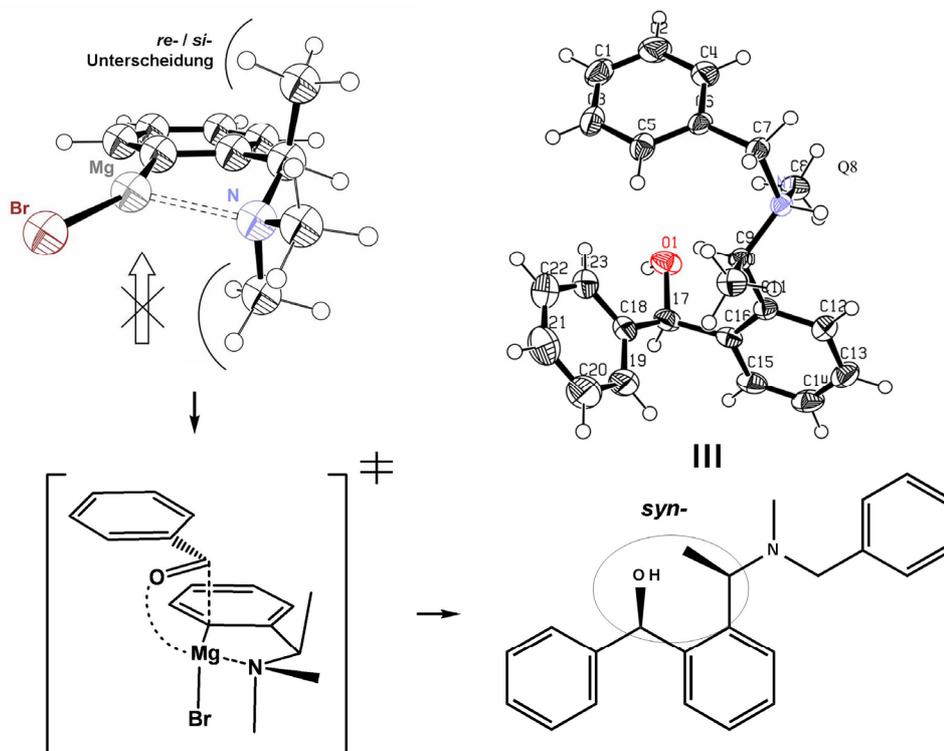
Als weitere konformative Veränderung wurde ein planarer Strukturteil in Form des Phenylrings implementiert (vgl. **C** / Abb. 95). Tatsächlich konnte in diesem System durch den Wechsel von Sauerstoff auf Stickstoff als Donor eine enorme Steigerung der Diastereoselektivität von 6 auf 75 % *de* realisiert werden (vgl. II-2.6.2).



| | R ¹ | R ² | Aldehyd / R ³ | de [*] |
|------|----------------|----------------|--------------------------|-----------------|
| I | Et | Et | | 67 % |
| III | Me | Me | | 78 % |
| VIII | Me | Me | | 47 % |
| IX | Me | Me | | 62 % |

Tab. 16: Ausgewählte Resultate der Phenyl-Derivate (C / Abb. 95).

Durch zwei Methylsubstituenten am Stickstoff-Donor wurde eine weitere Steigerung der Selektivität auf 78 % *de* erzielt. Die Ergebnisse des Aldehyd-Screenings (vgl. Tab. 9) legen Nahe, dass Effekte wie *pi*- und *T*-stacking in diesem System eine Rolle spielen (vgl. VIII / Tab. 16).


 Abb. 98: Experimentelle Verifizierung der auf Basis der DFT-Struktur abgeleiteten relativen *syn*-Konfiguration (*rac.*) der Phenyl-Derivate (C / Abb. 95); Kristallstruktur ohne Cl⁻-Gegenion.

* Bestimmung des *de* durch GC und/oder NMR.

Wie zuvor waren mechanistischen Betrachtungen durch die Ergebnisse der DFT-Rechnungen möglich (Abb. 98). Durch die pseudoaxiale Anordnung, sowohl der Methylgruppe am Chiralitätszentrum, als auch einer der Substituenten am Stickstoff-Donor, ist eine Koordination des Aldehyds, bzw. eine Annäherung des Elektrophils, von der Oberseite begünstigt und führt bevorzugt zu einer *syn*-Konfiguration im Produkt. Die relative Stereochemie konnte durch Kristallisation des *major*-Diastereomers als Hydrochlorid bewiesen werden (vgl. Abb. 98).

Zusätzlich konnte durch einen Ringschluss zwischen dem Rest am Donor und am Stereozentrum in β -Position ein weiteres System (vgl. **D** / Abb. 95) konzipiert werden, dass für das Magnesiumorganyl in Reaktion mit Benzaldehyd gesteigerte Diastereoselektivitäten von bis zu 58 % *de* liefert (vgl. II-2.6.3). Die aus der DFT-Geometrie abgeleitete *syn*-Konfiguration entsprechend der gewählten Darstellung sollte aus der deutlichen Unterscheidung der beiden Halbräume durch die Piperidinstruktur resultieren (Abb. 99).

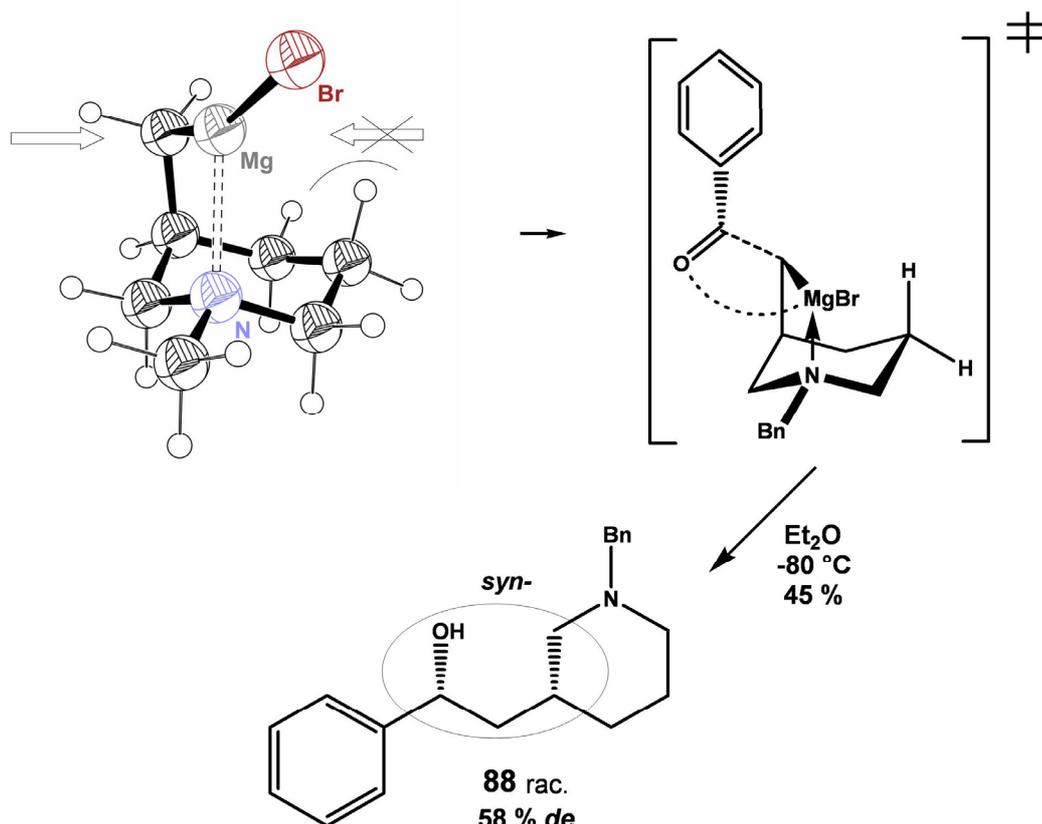


Abb. 99: Auf Basis der DFT-Struktur abgeleiteten relativen *syn*-Konfiguration (*rac.*) des Piperidin-Derivates (**D** / Abb. 95).

Andererseits ist vermutlich die 1,3-diaxiale-Wechselwirkung, zwischen der C-H-Bindung in 3-Stellung zum Stereozentrum, für eine partielle Abreaktion der unselektiven offenkettigen

Struktur verantwortlich. Allerdings ist aufgrund eines Trennungsproblems der Diastereomere bis dato keine Verifizierung durch eine Kristallstruktur möglich.

Nebenbei konnte gezeigt werden, dass die zur Synthese der Piperidin-Derivate **D** (vgl. Abb. 95) genutzten 3-Chlorpiperidine mit Lithium/DTBB zu stabilen Metallorganylen funktionalisiert werden können (Abb. 100).

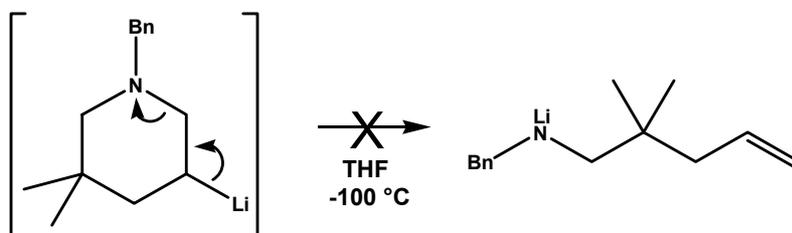


Abb. 100: Gegenüber Eliminierung stabile β -funktionalisierte Organolithiumverbindung.

Diese erweisen sich über mehrere Stunden bei $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ stabil (vgl. II-2.6.3) und könnten als wertvolle Ausgangsverbindungen beispielhaft in der Synthese komplexer Alkaloide eingesetzt werden.

Die aus den umfangreichen Synthesen erhaltenen Daten machen in Verbindung mit den berechneten DFT-Strukturen den enormen Anspruch deutlich, dem diese Systeme gerecht werden müssen, um eine synthetisch nutzbare Diastereoselektivität zu erzeugen.

Während die Grundstruktur **A**, von der 1,2- bis 1,4-Induktion, die stereoselektive Synthese einer breiten Palette von chiralen Produkten ermöglicht, lassen sich die Diastereoselektivitäten nicht über einen systembedingten Grenzwert hinaus steigern. Erst grundlegende strukturelle Veränderungen erhöhen die Selektivität (vgl. **C** und **D**), spezialisieren aber im Gegenzug die Anwendung. Folglich muss jedes System einzeln betrachtet optimiert werden. Das unerwartete Fehlen einer chiralen Induktion im Falle der aliphatischen Sechsring-Chelatstruktur (vgl. **B**) hingegen, könnte laut den in Kapitel II-3.2 berechneten Strukturen der Piperidin-Derivate (vgl. **D**) für einen gegenteiligen Effekt sorgen (Abb. 101).

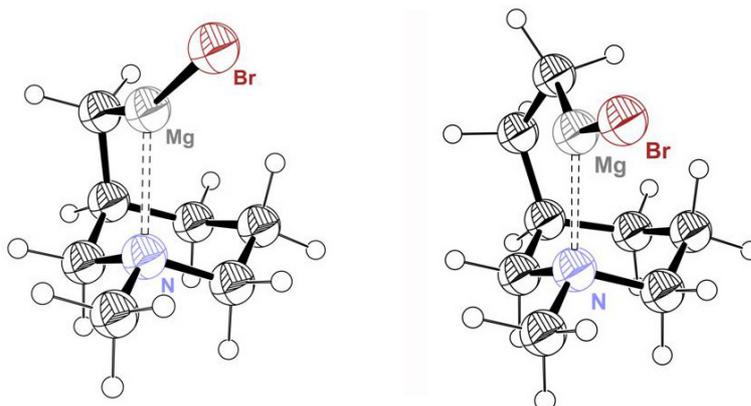


Abb. 101: Struktureller Vergleich des 5-/6-Ring-Chelat-Komplexes der Piperidin-Derivate (**D** / Abb. 95).

Durch den flexibleren Chelat-Komplex wird die 1,3-diaxiale Wechselwirkung verringert, dies könnte somit die Stabilität des Chelat-Komplexes in Lösung erhöhen. Durch die Neigung des reaktiven Kohlenstoffatoms zur bereits abgeschirmten Seite der Struktur könnte die Fähigkeit zur chiralen Induktion sogar gesteigert werden.

Generell ist mit der Dichte-Funktional-Theorie in dieser Arbeit nicht nur ein wichtiges Hilfsmittel zur Visualisierung struktureller Gegebenheiten gefunden worden, sondern auch ein Ideengeber für die Stoßrichtung der experimentellen Forschung. Alle erbrachten Ergebnisse lassen sich in einer schlüssigen mechanistischen Betrachtung zusammenfügen und stellen somit einen wichtigen Grundstein für das weitere Verständnis der Chemie dieser Reagenzien dar.

IV Experimenteller Teil

1. Allgemeines

1.1 Arbeitstechnik

In Versuchen bei denen unter Schutzgasatmosphäre gearbeitet wurde, wurden die Reaktionen grundsätzlich in ausgeheizten Reaktionsgefäßen unter Argon durchgeführt. Die Handhabung luft- und feuchtigkeitsempfindlicher Substanzen erfolgte in einer mit Argon gefluteten Glove-Box. Hierbei wurde Argon 4.8 der Firmen Air Liquide (JLU Giessen) und Messer-Griesheim (WWU Münster) verwendet.

1.2 Lösungsmittel und Reagenzien

Alle käuflichen Chemikalien wurden, soweit nicht anders beschrieben, ohne weitere Reinigung eingesetzt. Die Lösungsmittel für die flashchromatographische Aufreinigung wurden vor Verwendung einmalig destilliert. Alle anderen Lösungsmittel wurden ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

Die luft- und feuchtigkeitsfreien Lösungsmittel wurden durch Erhitzen unter Rückfluss in Gegenwart eines geeigneten Trocknungsmittels und anschließender Destillation unter Argonatmosphäre erhalten. Folgende Lösungs- und Trocknungsmittel wurden verwendet:

| | |
|------------------|---------------------------------|
| Diethylether: | Lithiumaluminiumhydrid |
| Tetrahydrofuran: | Lithiumaluminiumhydrid / Kalium |
| Dichlormethan: | Calciumhydrid |
| Toluol: | Lithiumaluminiumhydrid |

1.3 Chromatographie

Reinigung der Rohprodukte *via* Säulenchromatographie erfolgte unter Verwendung von Kieselgel 60, Korngröße 0.040-0.065 mm der Firma Merck. Bei dünnenschichtchromatographischen Untersuchungen wurden DC-Platten Kieselgel 60 F254 der Firma Merck genutzt. Die Detektion erfolgte hierbei mittels UV - Licht ($\lambda = 254/366$ nm) oder der Anfärbreagenzien:

Permanganat - Lösung (KMnO_4 und K_2CO_3 in H_2O)

Molybdatophosphorsäure - Lösung ($\text{MoO}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$ in Ethanol)

Vanillin - Lösung (Vanillin und konz. H_2SO_4 in Ethanol)

Ninhydrin - Lösung (Lösung von Ninhydrin in Ethanol)

Cer(IV)sulfattetrahydrat - Lösung (Lösung in verd. Schwefelsäure)

1.4 Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden im Organisch-Chemischen Institut der JLU Giessen mittels eines Carlo-Erba 1106 CHN durch Herrn R. Meurer ausgeführt, am Organisch-Chemischen Institut der WWU-Münster durch Frau Wingbermhöhe an einem Foss-Heraeus CHN-O-Rapid.

1.5 Massenspektrometrie

Alle hochaufgelösten massenspektrometrischen Untersuchungen erfolgten an einem Finnigan MAT95 Sektorfeld Spektrometer, die Electron-Spray-Ionisations-Messungen an einem Finnigan LCQDuo durch Herrn Dr. P. Reisenauer und Herrn Dr. E. Röcker an der JLU Giessen. Im Organisch-Chemischen Institut der WWU Münster wurden die massenspektrometrischen Untersuchungen durch Herrn Dr. H. Luftmann und Frau B. Wippich an einem Quadrupolmassenspektrometer Quattro LC der Firma Micromass vorgenommen

Massenspektren mit GC-Einlass und Elektronenstoßionisation wurden an einem Gaschromatographen Hewlett Packard 6890, verbunden mit einem HP MSD5973, durchgeführt. Die dabei verwendete Säule „Zebtron ZB 5“ hat die Maße $30\text{ m} * 250\ \mu\text{m} * 0.25\ \mu\text{m}$.

1.6 NMR-Spektroskopie

An der JLU Giessen wurden sämtliche Kernmagnetresonanz-Spektren mit den Geräten AV200 und AV400 der Firma Bruker durch Frau A. Pospiech und Frau G. Stammler bzw. auf einem AV600 durch Frau Dr. H. Hausmann aufgenommen.

Die an der WWU Münster durchgeführten Messungen erfolgten an den Geräten AC200, AV300, AV400 der Firma Bruker bzw. auf einem UNITY plus 600 der Firma Varian durch Frau K. Voß, Herrn I. Gutowski, Herrn Dr. K. Bergander oder selbständig.

Die Angaben der chemischen Verschiebung (δ - Skala) erfolgt in ppm. Als interne Referenz dienen bei der ^1H -NMR-Spektroskopie die Signale der Restprotonen der eingesetzten deuterierten Lösungsmittel.

| | |
|-----------------------|---------------------|
| [D1]-Chloroform: | $\delta = 7.23$ ppm |
| [D6]-Dimethylsulfoxid | $\delta = 2.50$ ppm |
| [D4]-Methanol | $\delta = 3.31$ ppm |
| [D2]-Wasser | $\delta = 4.63$ ppm |

Bei den ^{13}C -NMR-Spektren beziehen sich die Verschiebungen auf die Resonanzlage der Kohlenstoffatome der deuterierten Lösungsmittel.

| | |
|-----------------------|---------------------|
| [D1]-Chloroform: | $\delta = 77.0$ ppm |
| [D6]-Dimethylsulfoxid | $\delta = 39.5$ ppm |
| [D4]-Methanol | $\delta = 49.0$ ppm |

Die Spektren wurden bei einer Temperatur von 298 K aufgenommen. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit Hilfe des Programms MestReC Nova, wobei die Signale für die Protonenspektren in der Reihenfolge: Wert der chemischen Verschiebung (Multipizität, gegebenenfalls die Kopplungskonstante(n) in Hertz, Integral, Zuordnung) angegeben werden. Die Beschreibung der Signalformen erfolgt mit den üblichen Abkürzungen (s: Singulett, d: Dublett, t: Triplett, q: Quartett und m: Multipllett) und deren Kombinationen. Weiterhin wird das Aussehen der Signale gegebenenfalls durch ein Präfix br (breit) beschrieben. Die Verhältnisse von Diastereomergemischen werden anhand der Integration der ^1H -NMR-Spektren angegeben.

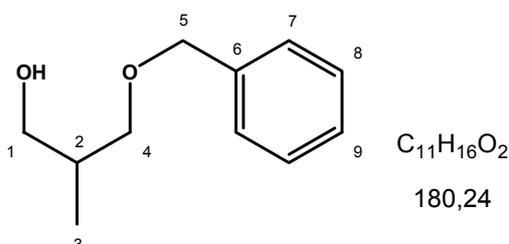
1.7 Kristallstrukturanalyse

Die Röntgenstrukturanalysen der dargestellten kristallinen Feststoffe wurden teilweise durch Herrn Dr. R. Fröhlich, Herrn F. Däbritz und Frau Bärbel Wippich an einem Nonius Kappa CCD Diffraktometer im Organisch-Chemischen Institut der WWU-Münster durchgeführt. Zur Auswertung der Daten wurden die folgenden Programme herangezogen: Datenerfassung mit COLLECT; Datenreduktion mit Denzo - SMN; Absorptionskorrektur mit SORTAV und Denzo; Strukturlösung mit SHELXS-97; Strukturverfeinerung mit SHELXL-97; Grafik mit SCHAKAL. Die an der JLU Giessen durchgeführten Messungen wurden im Anorganisch-Chemischen Institut von Herrn G. Koch oder Herrn Dr. M. Serafin an einem STOE-IPDS-Diffraktometer angefertigt. Die Auswertung wurde von Herrn C. Würtele aus der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. S. Schindler durchgeführt.

2. Vorschriften

2.1 Darstellung der 3-Benzoyloxy-2-methyl-1-propylhalogenide (2, 4)

2.1.1 Darstellung von 3-Benzoyloxy-2-methylpropan-1-ol (1)



Unter Schutzgas werden 10.0 g (111 mmol) 2-Methyl-1,3-propandiol in trockenem THF vorgelegt. 4.66 g (117 mmol) Natriumhydrid (60 %) werden in einem ausgeheizten Schlenkgefäß zweimal mit ca. 30 mL trockenem Pentan gewaschen und nach Absetzen des Natriumhydrids überstehendes Pentan abgehebert. Das so präparierte Natriumhydrid wird als THF-Suspension in das Reaktionsgefäß überführt. Via Spritze werden tropfenweise 19.9 g (117 mmol) Benzylbromid zugetropft und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Reste Natriumhydrid werden mit wenig Wasser hydrolysiert und der weiße Feststoff über eine Fritte abgetrennt. Nach Waschen des Feststoffs mit wenig THF wird das LM am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt im ÖPV destilliert. Das Produkt geht als klare Flüssigkeit bei 92 °C über.

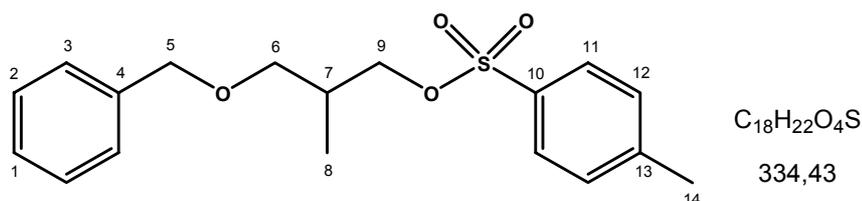
Ausbeute: 16.3 g (91.0 mmol / 82 %)

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.87 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H-3), 2.06 (m, J = 7.0 Hz, 1H, H-2), 2.63 (s, 1H, OH), 3.35-3.60 (m, 4H, H-1, H-4), 4.50 (s, 2H, H-5), 7.32 (s, 5H, H-Ar) ppm.

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.7 (C-3), 35.8 (C-2), 67.8 (C-1), 73.5 (C-5), 75.4 (C-4), 127.7 (C-7, C-7'), 127.8 (C-9), 128.6 (C-8, C-8'), 138.2 (C-6) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁷⁸

2.1.2 Darstellung von 3-Benzyloxy-2-methylpropyl-4-methylbenzylsulfonat (3)



Unter Eiskühlung werden 10.0 g (55.5 mmol) 3-Benzyloxy-2-methylpropan-1-ol, 11.20 mL (138.7 mmol) Pyridin und 11.1 g (58.3 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in 200 mL DCM zusammengegeben. Man lässt über Nacht unter Rühren auf RT kommen und gibt 200 mL Eiswasser / konz. Salzsäure (3:1) hinzu. Die organische Phase wird mit 50 mL Wasser gewaschen und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. entsäuert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufreinigung mit Pentan/TBME (10:1->3:1->1:1) des Rohprodukts ergibt ein farbloses Öl ($R_f[10:1] = 0.52$).

Ausbeute: 12.9 g (38.6 mmol / 70 %)

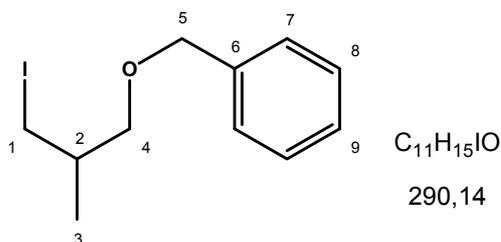
1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.94$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-8), 1.95-2.26 (m, $J = 5.6, 6.8$ Hz, 1H, H-7), 2.41 (s, 3H, H-14), 3.31-3.35 (m, $J = 5.6$ Hz, 2H, H-6), 3.89-4.15 (m, 2H, H-9), 4.39 (s, 2H, H-5), 7.12-7.48 (m, 7H, H-Ar), 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-11, H-11') ppm.

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 13.8$ (C-8), 21.8 (C-14), 33.8 (C-7), 71.2 (C-9), 72.4 (C-5), 73.2 (C-6), 127.6 (C-3, C-3'), 127.7 (C-1), 128.1 (C-2, C-2'), 128.5 (C-11, C-11'), 130.0 (C-12, C-12'), 133.1 (C-4), 138.4 (C-10), 144.8 (C-13) ppm.

HRMS-EI: $m/z = 334.1233$ [$M = 334.1239 / C_{18}H_{22}O_4S$]

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁸⁰

2.1.3 Darstellung von 3-Benzyloxy-2-methyl-1-propyliodid (4)



In einem 100 mL Rundkolben werden 2.34 g (17.5 mmol) wasserfreies Lithiumiodid in 30 mL THF (abs.) gelöst. Nach Zugabe von 5.00 g (15 mmol) 3-(Benzyloxy)-2-methylpropyl-4-toluylsulfonat wird die Reaktionslösung 30 min unter Rückfluss erhitzt. Das ausgefallene Lithiumtosylat wird als weißer Feststoff über eine Fritte abgetrennt und mit ca. 5 mL Diethylether nachgewaschen. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird gegebenenfalls flashchromatographisch mit Pentan/TBME (10:1) gereinigt. Man erhält das Produkt als farblose Flüssigkeit ($R_f[10:1] = 0.75$).

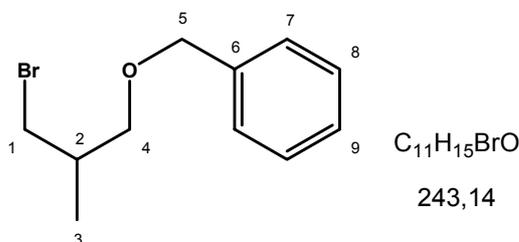
Ausbeute: 3.92 g (13.5 mmol / 90 %)

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.90$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-3), 1.54-1.81 (m, 1H, H-2), 2.97-3.46 (m, 4H, H-1, H-4), 7.25 (m, 5H, H-Ar) ppm.

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 14.2$ (C-1), 17.8 (C-3), 35.3 (C-2), 73.3 (C-5), 74.2 (C-4), 127.8 (C-7, C-7'), 127.8 (C-9), 128.5 (C-8, C-8'), 138.5 (C-6) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁹¹

2.1.4 Darstellung von 3-Benzyloxy-2-methyl-1-propylbromid (2)



A: In einem 100 mL Rundkolben werden 3.09 g (35.6 mmol) wasserfreies Lithiumbromid in 30 mL THF (abs.) gelöst. Nach Zugabe von 5.95 g (17.8 mmol) 3-Benzyloxy-2-methylpropyl-4-toluylsulfonat wird die Reaktionslösung 30 min unter Rückfluss erhitzt. Das LM wird am Rotationsverdampfer nahezu entfernt und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Das

ausgefallene Lithiumtosylat wird als weißer Feststoff über eine Fritte abgetrennt und mit ca. 5 mL Diethylether nachgewaschen. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird gegebenenfalls flashchromatographisch mit Pentan/TBME (10:1) gereinigt. Man erhält das Produkt als eine farblose Flüssigkeit mit $R_f[10:1] = 0.85$.

Ausbeute: 4.05 g (16.7 mmol / 94 %)

B: Bei 0 °C werden 10.00 g (55 mmol) 3-Benzyloxy-2-methylpropan-1-ol in 250 mL Dichlormethan vorgelegt und 15.28 g (58 mmol) Triphenylphosphin portionsweise zugegeben. Unter stetigem Rühren gibt man vorsichtig 10.37 g (58 mmol) *N*-Bromsuccinimid hinzu und lässt die Reaktionslösung über Nacht unter Rühren auf RT kommen. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und die leicht bräunliche Suspension bis zur vollständigen Fällung des Triphenylphosphinoxids mit *n*-Hexan versetzt. Man lässt 30 min rühren, filtriert den weißen Feststoff ab und wäscht den Filterkuchen 2 x mit je 50 mL *n*-Hexan. Nach Entfernen des LM am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt im ÖPVD destilliert. Das Produkt geht bei 70 °C als klare Flüssigkeit über.

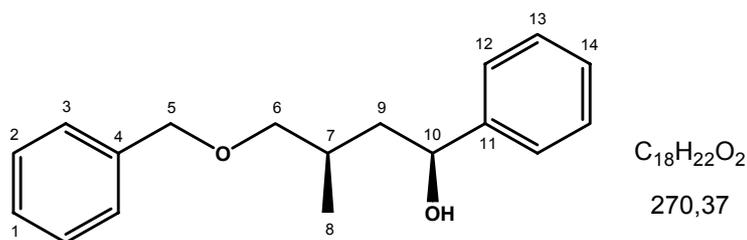
Ausbeute: 13.5 g (45.7 mmol / 83 %)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.03$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-3), 2.14 (m, $J = 5.3, 5.6, 6.7$ Hz, 1H, H-2), 3.39-3.52 (m, $J = 5.3, 5.6, 6.7$ Hz, 4H, H-1, H-4), 4.52 (s, 2H, H-5), 7.33 (s, 5H, H-Ar) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.9$ (C-3), 35.7 (C-2), 38.2 (C-1), 72.8 (C-5), 73.2 (C-4), 127.6 (C-7, C-7'), 127.6 (C-9), 128.4 (C-8, C-8'), 138.3 (C-6) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁷⁹

2.2 Darstellung von 4-(Benzyloxy)-3-methyl-1-phenylbutan-1-ol (5)



Lithium⁸³: Unter Schutzgas werden 486 mg (2.00 mmol) 3-Benzyloxy-2-methyl-1-propylbromid in 20 mL trockenem Lösungsmittelgemisch aus Pentan/Diethylether (3:2) vorgelegt. Bei -80 °C werden 2.80 mL (269 mg / 4.20 mmol) einer 1.5 molaren *tert.*-Butyllithium-Lsg. zugetropft. Die gelbliche Lösung wird 10 min bei -80 °C und anschließend 45 min bei RT gerührt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird die gelborange Lösung erneut auf -80 °C abgekühlt und tropfenweise mit 106 mg (1.00 mmol) Benzaldehyd versetzt. Man lässt die Suspension über Nacht unter Rühren auf RT kommen. Es werden 5 mL Wasser und 5 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. zugegeben und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird 3x mit 10 mL Diethylether gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufarbeitung mit Pentan/TBME (10:1 / 3:1) ergibt das Produkt als farbloses Öl (Rf[3:1] = 0.38). GC und NMR ergeben 42 % *de* (rac.).

Ausbeute: 237 mg (0.877 mmol / 88 %)

Magnesium: Unter Schutzgas werden 121 mg (5,00 mmol) Magnesiumspäne in 20 mL trockenem Diethylether vorgelegt. Tropfenweise werden 486 mg (2,00 mmol) 3-Benzyloxy-2-methyl-1-propylbromid zugegeben. Nach Einsetzen der GRIGNARD-Reaktion (~20min) lässt man 1 h rühren und tropft anschließend bei -80 °C langsam 106 mg (1,00 mmol) Benzaldehyd zu. Man lässt die Reaktionslösung über Nacht unter Rühren auf RT kommen. Es werden 5 mL Wasser und 5 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. zugegeben und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird 3x mit 10 mL Diethylether gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufarbeitung mit Pentan/TBME (10:1 / 3:1) ergibt das Produkt als farbloses Öl (Rf[3:1] = 0.42). GC und NMR ergeben 48 % *de* (rac.).

Ausbeute: 207 mg (0,766 mmol / 77 %)

Zink⁸⁴: Unter Schutzgas werden 1,67 g (12.2 mmol) wasserfreies Zink(II)chlorid etwa 5-10 min aufgeschmolzen (Vorsicht: Sublimation!). In einem weiteren ausgeheizten Schlenk-Gefäß werden 178 mg (25.7 mmol) Lithium-Granalien vorgelegt und 314 mg (2.45 mmol) Naphtalin zugegeben. Beides wird in 10 mL THF (abs.) aufgenommen. Über Nacht wird mittels einer Spritzenpumpe die Zink(II)chlorid-Lsg. zur dunkelgrünen Lithiumnaphtalid-Lsg. langsam zugetropft. Durch Abhebern der überstehenden Lösung und zweimaliges Waschen mit je 20 mL THF (abs.) erhält man nach Entfernen des restlichen Lösungsmittels im ÖPV aktiviertes Zinkpulver.

Ca. 700 mg (~10.7 mmol) Zink werden in 20 mL THF (abs.) aufgenommen und unter Rühren mit 1.161 g (4 mmol) 3-Benzoyloxy-2-methyl-1-propyliodid versetzt. Man lässt 2 h bei 50 °C rühren und die Suspension über Nacht unter Rühren auf RT abkühlen.

Bei -80 °C werden 106 mg (1 mmol) Benzaldehyd und 251 µL (284 mg, 2 mmol) Bortrifluorid-Etherat tropfenweise zugegeben. Man lässt die Reaktionslösung über 3-4 h unter Rühren auf RT kommen und hydrolysiert mit 5 mL Wasser und 5 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. Die Phasen werden im Scheidetrichter getrennt und die wässrige Phase 3 x mit 10 mL Diethylether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufarbeitung mit Pentan/TBME (10:1 / 3:1) ergibt das Produkt als farbloses Öl ($R_f[3:1] = 0.38$). GC und NMR ergeben 65 % *de* (rac.).

Ausbeute: 231 mg (0.854 mmol / 85 %)

Aluminium: Unter Schutzgas werden 121 mg (5,00 mmol) Magnesiumspäne in 20 mL trockenem Diethylether vorgelegt. Tropfenweise werden 486 mg (2,00 mmol) 3-Benzoyloxy-2-methyl-1-propylbromid zugegeben. Nach Einsetzen der GRIGNARD-Reaktion (~20min) wird weitere 40 min gerührt. In einem weiteren Schlenk-Gefäß werden 267 mg (2 mmol) Aluminium(III)chlorid ausgeheizt und in 10 mL Diethylether (abs.) aufgenommen. Bei 0 °C wird die Aluminium(III)chlorid-Lsg. langsam in die Grignard-Suspension gehebert und 1 h bei RT gerührt. Bei -80 °C tropft man langsam 106 mg (1,00 mmol) Benzaldehyd zu. Man lässt die Reaktionslösung über Nacht unter Rühren auf RT kommen. Es werden 5 mL Wasser und 5 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. zugegeben und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird 3 x mit 10 mL Diethylether gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. DC und GC-MS des Rohproduktes zeigen keine gewünschte Umsetzung.

Titan⁸⁶: Unter Schutzgas werden 121 mg (5,00 mmol) Magnesiumspäne in 20 mL trockenem Diethylether vorgelegt. Tropfenweise werden 486 mg (2,00 mmol) 3-Benzoyloxy-2-methyl-1-

propylbromid zugegeben. Nach Einsetzen der GRIGNARD-Reaktion (~20min) wird weitere 40 min gerührt. In einem weiteren Schlenk-Gefäß werden 379 mg (2 mmol) Titan(IV)chlorid in 10 mL Diethylether (abs.) vorgelegt. Bei -50 °C wird die GRIGNARD-Lsg. via Spritze langsam zugetropft. Die rotbraune Suspension wird 1 h bei -50 °C gerührt und anschließend bei -80 °C langsam 106 mg (1,00 mmol) Benzaldehyd zugetropft. Man lässt die Reaktionslösung über Nacht unter Rühren auf RT kommen. Es werden 5 mL Wasser und 5 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. zugegeben und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird 3 x mit 10 mL Diethylether gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. DC und GC-MS des Rohproduktes zeigen keine gewünschte Umsetzung.

Major:

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H-8), 1.45-2.10 (m, 3H, H-7, H-9), 2.97 (s, 1H, OH), 3.20-3.39 (m, 2H, H-6), 4.43 (s, 2H, H-5), 4.58-4.81 (m, 1H, H-10), 7.09-7.35 (m, 10H, H-Ar) ppm.

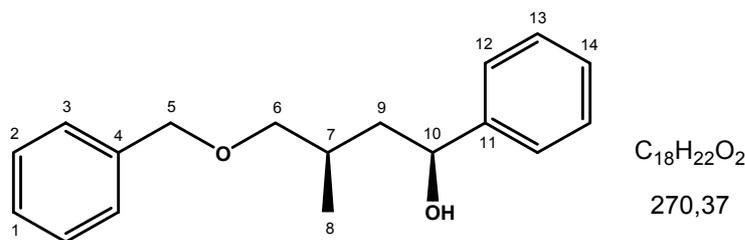
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 18.2 (C-8), 30.4 (C-7), 44.6 (C-9), 72.1 (C-10), 73.4 (C-5), 76.0 (C-6), 126.0 (C-3, C-3'), 127.3 (C-14), 127.8 (C-12, C-12'), 127.9 (C-1), 128.5 (C-13, C-13'), 128.6 (C-2, C-2'), 138.3 (C-4), 145.1 (C-11) ppm.

Minor:

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-8), 1.45-2.10 (m, 3H, H-7, H-9), 2.97 (s, 1H, OH), 3.20-3.39 (m, 2H, H-6), 4.46 (s, 2H, H-5), 4.58-4.81 (m, 1H, H-10), 7.09-7.35 (m, 10H, H-Ar) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 18.2 (C-8), 32.0 (C-7), 45.8 (C-9), 73.2 (C-10), 73.4 (C-5), 76.5 (C-6), 125.9 (C-3, C-3'), 127.4 (C-14), 127.8 (C-12, C-12'), 127.9 (C-1), 128.5 (C-13, C-13'), 128.6 (C-2, C-2'), 138.2 (C-4), 145.7 (C-11) ppm.

HRMS-EI: m/z = 270.1578 [M = 270.1620 / C₁₈H₂₂O₂]

2.2.1 Darstellung von (1*S*,3*R*)-4-(Benzyloxy)-3-methyl-1-phenylbutan-1-ol (5)

Lithium⁸³: analog 4-(Benzyloxy)-3-methyl-1-phenylbutan-1-ol. GC und NMR ergeben 38 % *de*.

Ausbeute: 198 mg (0,732 mmol / 73 %)

Magnesium: analog 4-(Benzyloxy)-3-methyl-1-phenylbutan-1-ol. GC und NMR ergeben 48 % *de*.

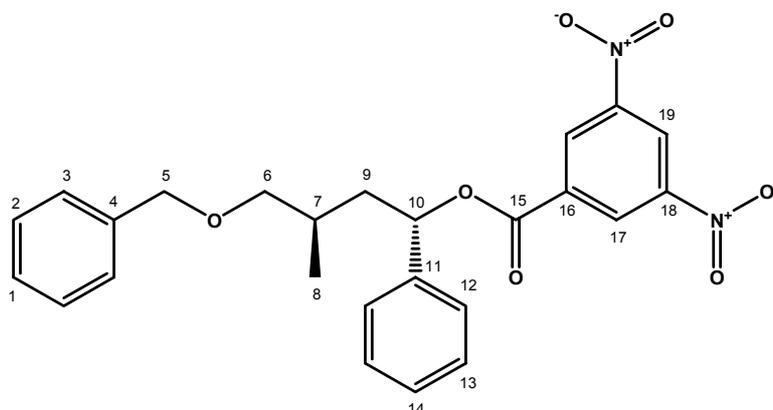
Ausbeute: 239 mg (0,884 mmol / 88 %)

Zink: Unter Schutzgas werden 486 mg (2,00 mmol) (*S*)-3-Benzyloxy-2-methyl-1-propylbromid in 20 mL trockenem Lösungsmittelgemisch aus Pentan/Diethylether (3:2) vorgelegt. Bei -80 °C werden 2,80 mL (269 mg / 4,20 mmol) einer 1,5 molaren *tert*-Butyllithium-Lsg. zugetropft. Die gelbliche Lösung wird 10 min bei -80 °C und anschließend 45 min bei RT gerührt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird die gelborange Lösung erneut auf -40 °C abgekühlt. In einem zweiten Schlenk-Gefäß werden 273 mg (2 mmol) Zink(II)chlorid ausgeheizt und in 10 mL trockenem Diethylether aufgenommen. Bei -40 °C wird das Lithiumorganyl via Spritze zur Zink(II)chlorid-Lsg. zugetropft. Man lässt 15 min rühren. Bei -80 °C werden 106 mg (1 mmol) Benzaldehyd und 251 µL (284 mg, 2 mmol) Bortrifluorid-Etherat tropfenweise zugegeben. Man lässt die Reaktionslösung über 3-4 h unter Rühren auf RT kommen und hydrolysiert mit 5 mL Wasser und 5 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. Die Phasen werden im Scheidetrichter getrennt und die wässrige Phase 3x mit 10 mL Diethylether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufarbeitung mit Pentan/TBME (10:1 / 3:1) ergibt ein farbloses Öl ($R_f[3:1] = 0,38$). GC und NMR ergeben 54 % *de*.

Ausbeute: 129 mg (0,477 mmol / 48 %)

Analytische Daten: vgl. 4-(Benzyloxy)-3-methyl-1-phenylbutan-1-ol.

2.3 Darstellung von 1-Phenyl-3-(benzyloxymethyl)butyl-3,5-dinitrobenzoat (6 rac.)



$$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7$$

464,47

Bei RT werden 682 mg (2.96 mmol) 3,5-Dinitrobenzoesäurechlorid und eine Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin in 5 mL trockenem Pyridin vorgelegt. Zur gelblichen Suspension werden 200 mg (0.740 mmol) 4-(Benzyloxy)-3-methyl-1-phenylbutan-1-ol (*major*-Diastereomer) zugegeben. Man lässt die Reaktionslösung über Nacht bei RT rühren, gibt ca. 10 mL Eis hinzu und extrahiert die wässrige Phase 3 x mit je 10 mL Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit verd. HCl-Lsg. gewaschen, mit ges. NaHCO_3 -Lsg. entsäuert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt flashchromatographisch mit Pentan/TBME (10:1/3:1) aufgereinigt (R_f [3:1] = 0.83). Man erhält das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute: 296 mg (0.616 mmol / 83 %)

Major:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-8), 1.71-1.81 (m, 1H, H-7), 1.97 (dt, J = 13.9, 7.8 Hz, 1H, H-9), 2.11 (ddd, J = 13.9, 7.1 Hz, 1H, H-9'), 3.29 (d, J = 6.0 Hz, 1H, H-6), 4.38 (s, 2H, H-5), 6.10 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H-10), 7.17-7.39 (m, 10H, H-Ar), 9.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-17, H-17'), 9.12 (t, J = 2.1 Hz, 1H, H-19) ppm.

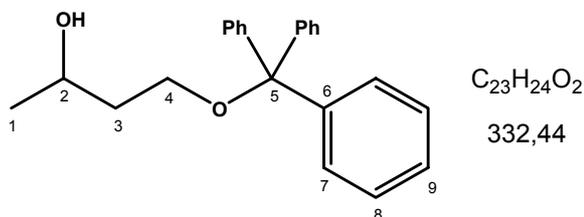
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 17.7 (C-8), 30.6 (C-7), 40.3 (C-9), 73.3 (C-5), 75.7 (C-10), 78.2 (C-6), 122.5 (C-19), 127.1 (C-12, C-12'), 127.8 (C-1, C-3, C-3'), 128.5 (C-2, C-2'), 128.9 (C-14), 129.0 (C-13, C-13'), 129.6 (C-17, C-17'), 134.4 (C-16), 138.6 (C-4), 139.4 (C-11), 148.8 (C-17, C-17'), 162.0 (C-15) ppm.

MS-EI: m/z (%) = 464 (1) [M^+], 301 (30) [$\text{M}-\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}^+$], 252 (100) [$\text{M}-\text{C}_7\text{H}_3\text{N}_2\text{O}_6^+$], 91 (100) [C_7H_7^+].

CHN: C, 64.31; H, 5.15; N, 5.68 (ber.); C, 64.65; H, 5.21; N, 6.03 (gef.).

2.4 Darstellung von 3-Benzoyloxy-1-butylbromid (10)

2.4.1 Darstellung von 4-(Trityloxy)butan-2-ol



Es werden 2.73 g (30.3 mmol) 1,3-Butandiol in 5.4 mL (3.93 g / 38.8 mmol) Triethylamin und 50 mL Dichlormethan vorgelegt. Bei 0°C werden 8.80 g (30.6 mmol) Tritylchlorid gelöst in 20 mL Dichlormethan zugetropft. Nach beendeter Zugabe lässt man das Reaktionsgemisch auf RT kommen und 6 h rühren. Das Reaktionsgemisch wird wässrig aufgearbeitet und die wässrige Phase 3 x mit je 20 mL Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird flashchromatographisch mit Hexan/Ether (5:1) aufgereinigt. Man erhält das Produkt als farbloses Öl.

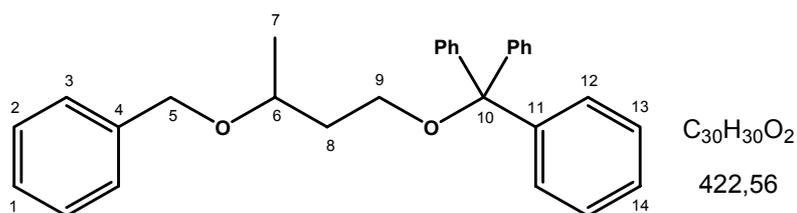
Ausbeute: 9.20 g (27.6 mmol / 91 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H, H-1), 1.55-1.80 (m, 2H, H-3), 2.78 (s, 1H, OH), 3.15 (m, 1H, H-4), 3.30 (m, 1H, H-4'), 3.90 (m, 1H, H-2), 7.14-7.38 (m, 15H, H-Ar) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 23.3 (C-1), 38.4 (C-3), 62.5 (C-4), 67.5 (C-2), 87.3 (C-5), 127.1 (C-9, C-9'), 127.9 (C-7, C-7'), 128.6 (C-8, C-8'), 143.9 (C-6's) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁸⁷

2.4.2 Darstellung von (3-(Benzyloxy)butoxy)triphenylmethan (8)



Es werden 9.20 g (27.6 mmol) 4-(Trityloxy)butan-2-ol in 50 mL trockenem DMF vorgelegt und eine 60%iger Öldispersion von 1.70 g (40 mmol) Natriumhydrid zugegeben. Man lässt 15 min rühren und tropft bei 0 °C 7 mL (10.0 g / 58.6 mmol) Benzylbromid gelöst in 15 mL trockenem DMF zu. Nach beendeter Zugabe lässt man das Reaktionsgemisch auf RT kommen und rührt über Nacht. Das Reaktionsgemisch wird wässrig aufgearbeitet und die wässrige Phase 3 x mit je 20 mL Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufreinigung mit Hexan/Ether (10:1) ergibt das Produkt als farblose Flüssigkeit.

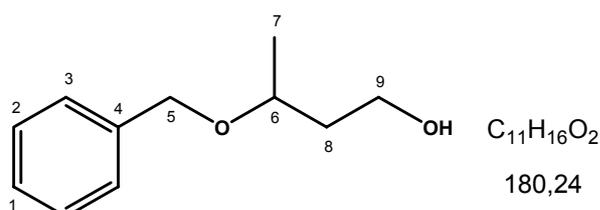
Ausbeute: 10.4 g (24.8 mmol / 90 %)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.09 (d, J = 6.1 Hz, 3H, H-7), 1.58-1.91 (m, 2H, H-8), 3.12 (m, 2H, H-9), 3.69 (m, J = 6.1 Hz, 1H, H-6), 4.30 (d, J = 11.7 Hz, 1H, H-5), 4.44 (d, J = 11.7 Hz, 1H, H-5'), 7.12-7.38 (m, 15H, H-Ar) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.1 (C-7), 37.5 (C-8), 60.5 (C-9), 70.7 (C-5), 72.5 (C-6), 86.6 (C-10), 127.0 (C-14), 127.4 (C-2, C-2'), 127.7 (C-3, C-3'), 127.8 (C-12, C-12'), 128.3 (C-1) 128.8 (C-13, C-13'), 139.0 (C-4), 143.9 (C-11, C-11') ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁸⁷

2.4.3 Darstellung von 3-(Benzyloxy)butan-1-ol (9)



Es werden 10.4 g (24.8 mmol) (3-(Benzyloxy)butoxy)triphenylmethan in 100 mL Wasser/Essigsäure/Methanol (3:4:3) gegeben und 12 h bei 50 °C erwärmt, wobei zur

Lösungsverbesserung in Summe weitere 100 mL Methanol zugegeben werden. Die Reaktionslösung wurde eingeeengt und 5 x mit je 50 mL Wasser co-distilliert. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit Hexan/Ether (5:1 -> 1:2) aufgereinigt. Man erhält das Produkt als farbloses Öl.

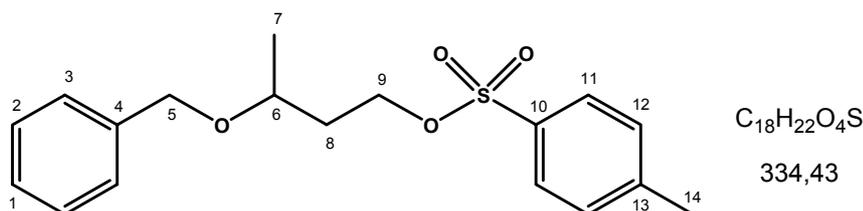
Ausbeute: 2.10 g (11.6 mmol / 47 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H-7), 1.71 (m, *J* = 5.4 Hz, 2H, H-8), 3.72 (m, 3H, H-6, H-9), 4.37 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, H-5), 4.58 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, H-5'), 7.21-7.30 (m, 5H, H-Ar) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.5 (C-7), 39.0 (C-8), 61.1 (C-9), 70.6 (C-5), 74.8 (C-8), 127.9 (C-1), 127.9 (C-3, C-3'), 128.7 (C-2, C-2'), 138.6 (C-4) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁸⁷

2.4.4 Darstellung von 3-(Benzyloxy)butyl-4-methylbenzylsulfonat



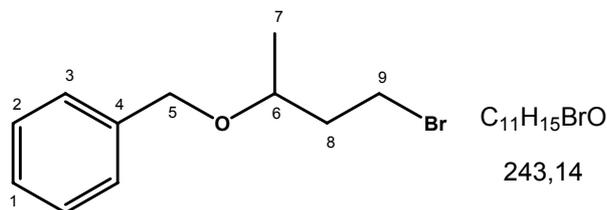
Es werden 2.10 g (11.6 mmol) 3-(Benzyloxy)butan-1-ol in 13 mL (12.7 g / 16 mmol) Pyridin vorgelegt und bei 0 °C 3.20 g (16 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 h bei 0 °C gerührt und anschließend ca. 10 mL Eiswasser zugegeben. Nach dreimaligem Extrahieren mit je 15 mL Diethylether werden die vereinigten organischen Phasen mit verd. HCl-Lsg., Wasser und ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und das Produkt flashchromatographisch mit Hexan/Ether (5:1) isoliert. Man erhält das Produkt als farbloses Öl, welches zusehends kristallisiert.

Ausbeute: 1.70 g (5.1 mmol / 44 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.11 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H-7), 1.70-1.81 (m, 2H, H-8), 2.35 (s, 3H, H-14), 3.52-3.62 (m, 1H, H-6), 3.99-4.16 (m, 2H, H-9), 4.19 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, H-5), 4.44 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, H-5'), 7.21-7.30 (m, 7H, H-Ar), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-11) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁷⁸

2.4.5 Darstellung von 3-Benzoyloxy-1-butylbromid (10)



In einem 50 mL Rundkolben werden 857 mg (9.87 mmol) wasserfreies Lithiumbromid in 10 mL THF (abs.) gelöst. Nach Zugabe von 1.65 g (5.93 mmol) 3-Benzoyloxybutyl-4-methylbenzolsulfonat wird die Reaktionslösung 30 min unter Rückfluss erhitzt. Das LM wird am Rotationsverdampfer nahezu entfernt und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Das ausgefallene Lithiumtosylat wird als weißer Feststoff über eine Fritte abgetrennt und mit ca. 5 mL Diethylether nachgewaschen. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird gegebenenfalls flashchromatographisch mit Pentan/TBME (10:1) gereinigt. Man erhält das Produkt als farblose Flüssigkeit mit $R_f[10:1] = 0.85$.

Ausbeute: 1.12 g (4.59 mmol / 93 %)

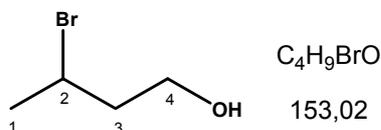
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.23$ (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H-7), 1.84-2.19 (m, 2H, H-8), 3.44-3.58 (m, 2H, H-9), 3.74 (ddq, 1H, $J = 4.1, 6.1, 8.3$ Hz, H-6), 4.44 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-5), 4.61 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-5'), 7.24-7.36 (m, 5H, H-Ar) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 19.5$ (C-7), 30.6 (C-8), 40.2 (C-9), 71.0 (C-6), 73.0 (C-5), 127.8 (C1), 127.9 (C-3, C-3'), 128.6 (C-2, C-2'), 138.8 (C-4) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁹²

2.5 Darstellung von 1-((3-Bromobutoxy)methyl)benzol (13)

2.5.1 Darstellung von 3-Bromobutan-1-ol (12)



In 20 mL trockenem Diethylether werden 1.78 g (46.8 mmol) Lithiumaluminiumhydrid vorgelegt und bei 0 °C 7.82 g (46.8 mmol) 3-Brombuttersäure vorsichtig zugetropft. Man lässt die Reaktionslösung über Nacht unter Rühren auf RT kommen und hydrolysiert langsam unter vereinzelter Zugabe von Diethylether mit 20%iger NaOH-Lsg. bis zur Bildung eines weißen Feststoffs. Man filtriert vom Feststoff ab und kocht selbigen mit 20 mL Diethylether kurz aus. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird im Membranpumpenvakuum destilliert. Bei 57 °C geht das Produkt als klare Flüssigkeit über.

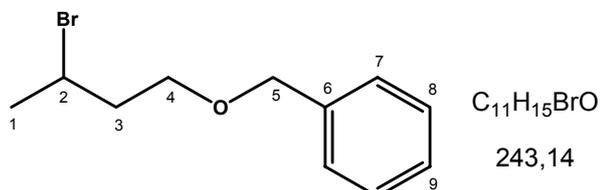
Ausbeute: 2.75 g (18.0 mmol / 38 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.69 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-1), 1.91-2.03 (m, 2H, H-3), 3.68-3.79 (m, 2H, H-4), 4.20-4.32 (m, 1H, H-2) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 26.8 (C-1), 43.5 (C-3), 48.3 (C-2), 60.9 (C-4) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁹³

2.5.2 Darstellung von 1-((3-Bromobutoxy)methyl)benzol (13)



Unter Schutzgas werden in einem Cyclohexan/Dichlormethan-Gemisch (2:1/abs.) 1.30 g (8.49 mmol) 3-Bromobutan-1-ol und 3.22 g (12.7 mmol) 2,2,2-Trichloracetimid-säurebenzylester vorgelegt. Man tropft vorsichtig (!) 50 µL (80 mg / 0.5 mmol) Trifluormethansulfonsäure zu und lässt 36 h bei RT rühren. Anschließend wird die Suspension filtriert und der weiße Feststoff mit wenig Cyclohexan gewaschen. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lsg. extrahiert und die wässrige Phase

3 x mit je 50 mL DCM gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographie mit Pentan/TBME (20:1/10:1) liefert das gewünschte Produkt als farblose Flüssigkeit ($R_f[3:1] = 0.67$).

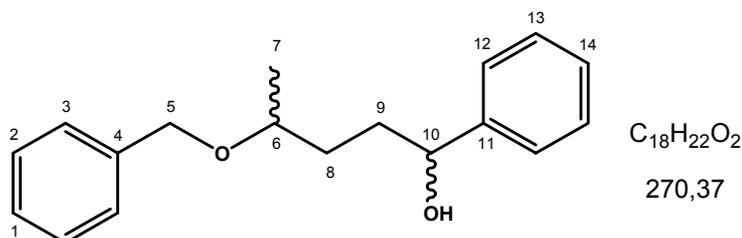
Ausbeute: 1.44 g (5.90 mmol / 69 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.65$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-1), 1.91-2.05 (m, 2H, H-3), 3.52-3.57 (m, 2H, H-4), 4.43 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H, H-5), 7.24-7.29 (m, 5H, H-Ar) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.8$ (C-1), 41.3 (C-3), 48.5 (C-2), 68.3 (C-4), 73.4 (C-5), 127.8 (C-7), 127.9 (C-9), 128.6 (C-7), 138.5 (C-6) ppm.

HRMS-EI: $m/z = 242.0300$ [$M = 242.0306 / \text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrO}$]

2.6 Darstellung von 4-(Benzyloxy)-1-phenylpentan-1-ol (24 rac.)



Unter Schutzgas werden 121 mg (5.00 mmol) Magnesiumspäne in 20 mL trockenem Diethylether vorgelegt. Tropfenweise werden 486 mg (2.00 mmol) 3-Benzyloxy-1-butylbromid zugegeben. Nach Einsetzen der GRIGNARD-Reaktion (~20min) lässt man 1 h rühren und tropft anschließend bei -80 °C langsam 106 mg (1.00 mmol) Benzaldehyd zu. Man lässt die Reaktionslösung über Nacht unter Rühren auf RT kommen. Es werden 5 mL Wasser und 5 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. zugegeben und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird 3x mit 10 mL Diethylether gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufreinigung des Rohproduktes mit Pentan/TBME (3:1) ergibt das Produkt als farbloses Öl ($R_f[3:1] = 0.28$).

Ausbeute: 229 mg (0.85 mmol / 85 %)

Major:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H-7), 1.48-1.73 (m, 2H, H-8), 1.81-1.92 (m, 2H, H-9), 2.53 (s, 1H, OH), 3.52-3.59 (m, 1H, H-6), 4.43 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, H-5), 4.57 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, H-5'), 4.66 (m, 1H, H-10), 7.24-7.35 (m, 10H, H-Ar) ppm.

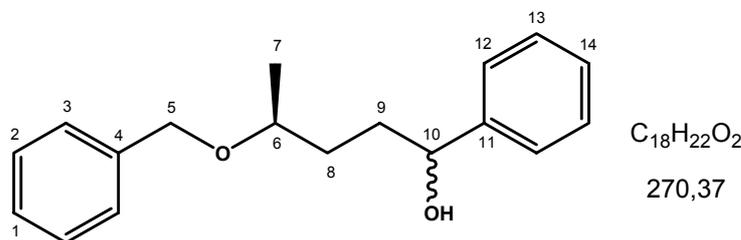
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.6 (C-7), 33.0 (C-8), 35.6 (C-9), 70.6 (C-5), 74.7 (C-10), 74.9 (C-9), 126.1 (C-3, C-3'), 127.6 (C-14), 127.7 (C-1), 128.0 (C-12, C-12'), 128.6 (C-2, C-2', C-13, C-13'), 138.9 (C-4), 145.1 (C-11) ppm.

Minor:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H-7), 2.48 (s, 1H, OH), 4.44 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, H-5) ppm. (ausgewählte Signale)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 35.3 (C-9), 74.6 (C-10), 75.0 (C-9) ppm. (ausgewählte Signale)

2.6.1 Darstellung von (S)-4-(Benzyloxy)-1-phenylpentan-1-ol (24A, 24B)



Durchführung: analog 4-(Benzyloxy)-1-phenylpentan-1-ol. Flashchromatographische Aufreinigung des Rohproduktes mit Pentan/TBME (3:1) ergibt das Produkt als farbloses Öl (R_f[3:1] = 0.28).

A / (S)-3-Benzyloxy-1-butylbromid ~78 % ee) -> NMR ergibt 29 % *de*.

B / (S)-3-Benzyloxy-1-butylbromid >95 % ee) -> NMR ergibt 27 % *de*.

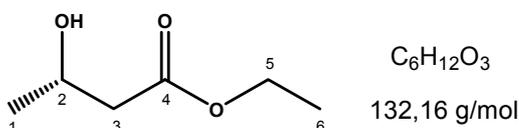
Ausbeute (A): 203 mg (0.75 mmol / 75 %)

Ausbeute (B): 211 mg (0.78 mmol / 78 %)

NMR-Daten: vgl. 4-(Benzyloxy)-1-phenylpentan-1-ol.

2.7 Darstellung von (S)-3-Benzoyloxy-1-butylbromid (18)

2.7.1 Darstellung von (S)-3-Hydroxybuttersäureethylester (14A)



Es werden 75 g Saccharose und 2 ½ Päckchen Dr. Oetker Trockenhefe unter gutem Rühren in 400 mL Leitungswasser 1 h auf 32 °C erwärmt. Zu der fermentierenden Reaktionsmischung werden 10.3 g (79.1 mmol) Ethylacetoacetat zugetropft und über Nacht bei 37 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch über reichlich Celite abgesaugt und 3 x mit je 50 mL Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Aufreinigung des Rohprodukts erfolgt durch Destillation im ÖPV. Das Produkt geht bei 38-45 °C als farblose Flüssigkeit über. Chirale GC ergibt 78 % ee.

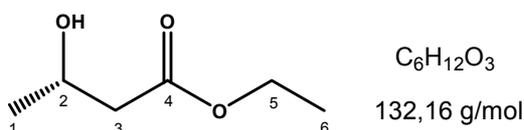
Ausbeute: 4.91 g (37.2 mmol / 47 %)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-1), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-6), 2.33-2.39 (m, 2H, H-3), 3.20 (s, 1H, OH), 4.08 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-5), 4.10 (m, 1H, H-2) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 14.2 (C-6), 22.6 (C-1), 43.0 (C-3), 60.7 (C-5), 64.3 (C-2), 172.9 (C-4) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁹⁶

2.7.2 Darstellung von (S)-3-Hydroxybuttersäureethylester (14B)



Unter Argon werden 10.85 g (83.37 mmol) frisch destilliertes Ethylacetoacetat in 10 mL trockenem MeOH vorgelegt und ca. 30 min im Ultraschallbad entgast. 48 mg (0.06 mmol) des (S)-BINAP-Ruthenium(II)chlorid-Komplexes werden ebenfalls unter Schutzgas (-> Glove-Box) direkt in den Autoklaveneinsatz eingewogen und gründlich mit Parafilm verschlossen. Anschließend spült man den Autoklaven mit Argon, setzt den Einsatz ein, gibt

via Spritze die entgaste Ethylacetoacetat-Lsg. hinzu und verschließt den Autoklaven. Man hydriert 26 h bei 100 bar und 40 °C. Nach anschließender DC-Kontrolle wird der Autoklaveneinsatz 3 x mit je 5 mL MeOH gespült und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Destillation bei 10 mbar liefert das Produkt bei 66-68 °C als farblose Flüssigkeit. Chirale GC ergibt >95 % ee.

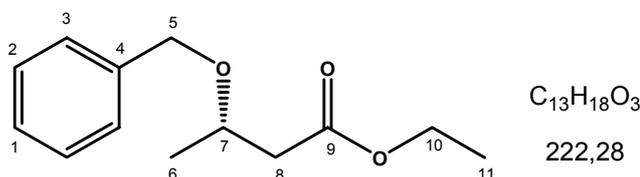
Ausbeute: 10.57 g (80 mmol / 96 %)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-1), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-6), 2.33-2.39 (m, 2H, H-3), 3.20 (s, 1H, OH), 4.08 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-5), 4.10 (m, 1H, H-2) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 14.2 (C-6), 22.6 (C-1), 43.0 (C-3), 60.7 (C-5), 64.3 (C-2), 172.9 (C-4) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁹⁴

2.7.3 Darstellung von (S)-3-Benzoyloxybuttersäureethylester (15)



Unter Schutzgas werden in einem Cyclohexan/Dichlormethan-Gemisch (2:1/abs.) 2.00 g (15.1 mmol) (S)-3-Hydroxybuttersäureethylester und 7.64 g (30.3 mmol) 2,2,2-Trichloracetimidssäurebenzylester vorgelegt. Man tropft vorsichtig (!) 0.1 mL (160 mg / 1 mmol) Trifluormethansulfonsäure zu und lässt 36 h bei RT rühren. Anschließend wird die Suspension filtriert und der weiße Feststoff mit Cyclohexan gespült. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lsg. extrahiert und die wässrige Phase 3 x mit je 50 mL DCM gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographie mit Pentan/TBME (20:1/10:1) liefert das gewünschte Produkt als farblose Flüssigkeit (R_f[3:1] = 0.67).

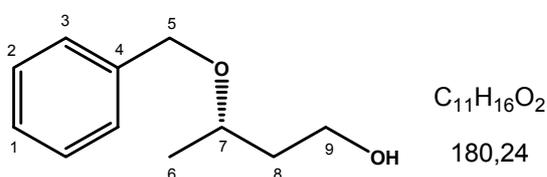
Ausbeute: 2.55 g (11.5 mmol / 76 %)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H-11), 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H-6), 2.46 (m, 2H, H-8), 3.86-4.04 (m, 1H, H-7), 4.07 (q, J = 7.2 Hz, 2H, H-10), 4.46 (m, 2H, H-5), 7.24 (m, 5H, H-Ar) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 14.1 (C-11), 20.0 (C-6), 42.3 (C-8), 60.6 (C-10), 71.1 (C-7), 72.2 (C-5), 127.7 (C-3, C-3'), 127.8 (C-1), 128.5 (C-2, C-2'), 138.7 (C-4), 171.7 (C-9) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁹¹

2.7.4 Darstellung von (S)-3-Benzoyloxybutan-1-ol (16)



Bei 0 °C werden 320 mg (8.44 mmol) LAH in 40 mL trockenem THF vorgelegt und anschließend 2.50 g (11.3 mmol) (S)-3-Benzoyloxybuttersäureethylester gelöst in 10 mL trockenem THF zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei 0 °C gerührt und mit 20 %iger NaOH-Lsg. bis zur Bildung eines weißen Feststoffs hydrolysiert, welcher nach Abdekantieren 2 x mit je 30 mL THF kurz ausgekocht wird. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingeengt. Man erhält das Produkt als farblose Flüssigkeit.

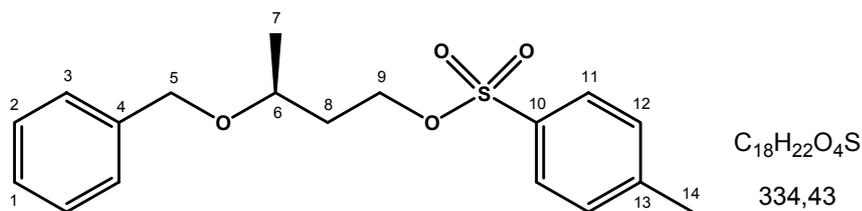
Ausbeute: 1.93 g (10.7 mmol / 95 %)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.30 (d, J = 6.1 Hz, 3H, H-6), 1.75-1.90 (m, 2H, H-8), 2.69 (s, 1H, OH), 3.84 (m, 3H, J = 6.1 Hz, H-7, H-9), 4.58 (dd, J = 11.6 Hz, 2H, H-5), 7.38 (m, 5H, H-Ar) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 19.5 (C-6), 40.0 (C-8), 60.9 (C-9), 70.6 (C-5), 74.7 (C-7), 127.8 (C-3, C-3'), 127.9 (C-1), 128.6 (C-2, C-2'), 138.6 (C-4) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁸⁸

2.7.5 Darstellung von (S)-3-Benzoyloxybutyl-4-methylbenzylsulfonat (17)



Unter Eiskühlung werden 1.88 g (10.4 mmol) (S)-3-Benzoyloxybutan-1-ol in 20 mL Pyridin vorgelegt. Portionsweise werden 2.98 g (15.6 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-chlorid zugegeben und die Reaktionslösung unter DC-Kontrolle ca. 3 h bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegeben und 3 x mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit verd. Salzsäure gewaschen und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. entsäuert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Reinigung mit Pentan/TBME (3:1) liefert das gewünschte Produkt als farblose Flüssigkeit (Rf[3:1] = 0.37).

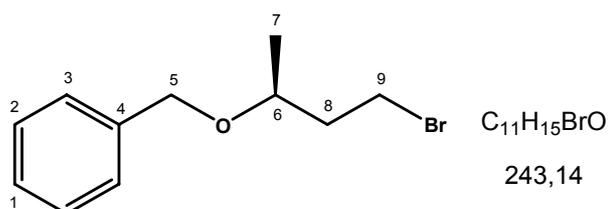
Ausbeute: 2.79 g (8.33 mmol / 80 %)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.10 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H-7), 1.75 (m, *J* = 5.6 Hz, 2H, H-8), 2.33 (s, 3H, H-14), 3.42-3.67 (m, *J* = 6.2 Hz, 1H, H-6), 3.97-4.20 (m, 2H, H-9), 4.16-4.47 (m, 2H, H-5), 7.09-7.33 (m, 7H, H-Ar), 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-11, H-11') ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 19.7 (C-7), 21.8 (C-14), 36.4 (C-8), 67.8 (C-9), 70.8 (C-5), 71.2 (C-6), 127.7 (C-3,C-3'), 127.8 (C-1), 128.1 (C-2,C-2'), 128.5 (C-11, C-11'), 130.0 (C-12, C-12'), 133.2 (C-4), 138.6 (C-10), 144.9 (C-13) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁸⁸

2.7.6 Darstellung von (S)-3-Benzoyloxy-1-butylbromid (18)



In einem 50 mL Rundkolben werden 868 mg (10.0 mmol) wasserfreies Lithiumbromid in 10 mL THF (abs.) gelöst. Nach Zugabe von 1.67 g (5.00 mmol) (S)-3-Benzoyloxybutyl-4-

methylbenzolsulfonat wird die Reaktionslösung 30 min unter Rückfluss erhitzt. Das LM wird am Rotationsverdampfer nahezu entfernt und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Das ausgefallene Lithiumtosylat wird als weißer Feststoff mittels Fritte abgetrennt und mit ca. 5 mL Diethylether nachgewaschen. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird gegebenenfalls flashchromatographisch mit Pentan/TBME (10:1) gereinigt. Man erhält das Produkt als farblose Flüssigkeit mit $R_f[10:1] = 0.71$.

Ausbeute: 1.16 g (4.75 mmol / 95 %)

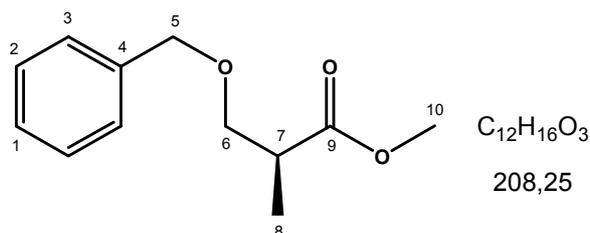
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.23$ (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H-7), 1.82-2.21 (m, 2H, H-8), 3.40-3.62 (m, 2H, H-9), 3.63-3.84 (m, 1H, H-6), 4.52 (dd, $J = 11.4$ Hz, 2H, H-5), 7.33 (m, 5H, H-Ar) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.1$ (C-7), 30.1 (C-9), 39.8 (C-8), 70.5 (C-5), 72.5 (C-6), 127.3 (C-1), 127.5 (C-3), 128.1 (C-2), 138.3 (C-4) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁷⁹

2.8 Darstellung von (S)-3-Benzyloxy-2-methyl-1-propylbromid (23)

2.8.1 Darstellung von (S)-3-Benzyloxy-2-methylpropionsäuremethylester (20)



Unter Schutzgas werden in einem Cyclohexan/Dichlormethan-Gemisch (2:1/abs.) 5.06 g (42.8 mmol) (S)-3-Hydroxy-2-methylpropionsäuremethylester und 19.34 g (76.6 mmol) 2,2,2-Trichloracetimidssäurebenzylester vorgelegt. Man tropft vorsichtig (!) 0.26 mL (436 mg / 2.9 mmol) Trifluormethansulfonsäure zu und lässt 36 h bei RT rühren. Anschließend wird die Suspension filtriert und der weiße Feststoff mit Cyclohexan gespült. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lsg. extrahiert und die wässrige Phase 3 x mit je 50 mL DCM gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographie mit

Pentan/TBME (20:1/10:1) liefert das gewünschte Produkt als farblose Flüssigkeit (Rf[3:1] = 0.63).

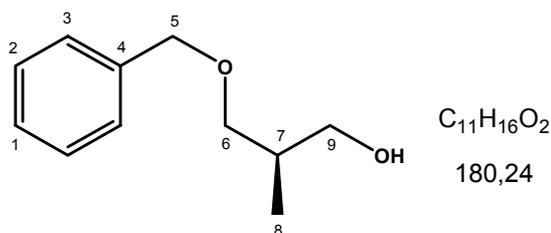
Ausbeute: 8.49 g (40.8 mmol / 95 %)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.08 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-8), 2.70 (m, 1H, H-7), 3.37-3.61 (m, 2H, H-6), 3.60 (s, 3H, H-10), 4.43 (s, 2H, H-5), 7.18-7.26 (m, 5H, H-Ar) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (C-8), 40.3 (C-7), 51.9 (C-10), 72.1 (C-5), 73.2 (C-6), 127.7 (C-3, C-3'), 127.7 (C-1), 128.5 (C-2, C-2'), 138.3 (C-4), 175.4 (C-9) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁹⁵

2.8.2 Darstellung von (*R*)-3-Benzyloxy-2-methylpropan-1-ol (21)



Bei 0 °C werden 1.14 g (29.9 mmol) LAH in 100 mL trockenem THF vorgelegt und anschließend 8.20 g (39.4 mmol) (*S*)-3-Benzyloxy-2-methylpropionsäuremethylester langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei 0 °C gerührt und mit 20%iger NaOH-Lsg. bis zur Bildung eines weißen Feststoffs hydrolysiert, welcher nach Abdekantieren 2 x mit je 30 mL THF kurz ausgekocht wird. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält das Produkt als farblose Flüssigkeit.

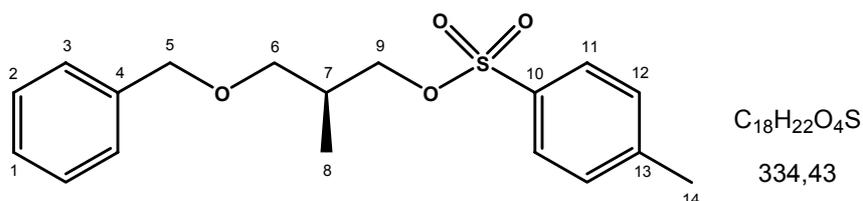
Ausbeute: 6.78 g (37.6 mmol / 96 %)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-3), 2.06 (m, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-2), 2.63 (s, 1H, OH), 3.35-3.60 (m, 4H, H-1, H-4), 4.50 (s, 2H, H-5), 7.32 (s, 5H, H-Ar) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 13.7 (C-3), 35.8 (C-2), 67.8 (C-1), 73.5 (C-5), 75.4 (C-4), 127.7 (C-7, C-7'), 127.8 (C-9), 128.6 (C-8, C-8'), 138.2 (C-6) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁷⁸

2.8.3 Darstellung von (S)-3-Benzyloxy-2-methylpropyl-4-methylbenzylsulfonat (22)



Unter Eiskühlung werden 6.74 g (37.4 mmol) (*R*)-3-Benzyloxy-2-methylpropan-1-ol, 11.20 mL (138.7 mmol) Pyridin und 10.7 g (56.1 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in 70 mL DCM zusammengegeben. Man lässt über 3 h unter Rühren auf RT kommen und gibt je 200 mL Diethylether und Eiswasser / konz. Salzsäure (3:1) hinzu. Die organische Phase wird mit 50 mL Wasser gewaschen und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. entsäuert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufreinigung mit Pentan/TBME (10:1) des Rohprodukts ergibt das Produkt als farbloses Öl (Rf[10:1] = 0.53).

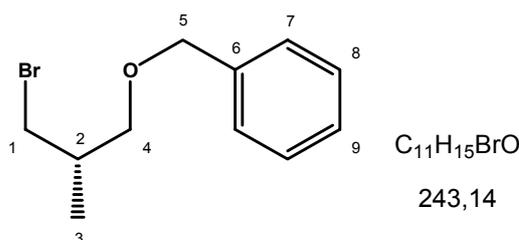
Ausbeute: 10.3 g (30.9 mmol / 83 %)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-8), 1.95-2.26 (m, *J* = 5.6 Hz, 6.8 Hz, 1H, H-7), 2.41 (s, 3H, H-14), 3.31-3.35 (m, *J* = 5.6 Hz, 2H, H-6), 3.89-4.15 (m, 2H, H-9), 4.39 (s, 2H, H-5), 7.12-7.48 (m, 7H, H-Ar), 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-11, H-11') ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 13.8 (C-8), 21.8 (C-14), 33.8 (C-7), 71.2 (C-9), 72.4 (C-5), 73.2 (C-6), 127.6 (C-3, C-3'), 127.7 (C-1), 128.1 (C-2, C-2'), 128.5 (C-11, C-11'), 130.0 (C-12, C-12'), 133.1 (C-4), 138.4 (C-10), 144.8 (C-13) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁸⁰

2.8.4 Darstellung von (S)-3-Benzyloxy-2-methyl-1-propylbromid (23)



In einem 100 mL Rundkolben werden 2.60 g (29.9 mmol) wasserfreies Lithiumbromid in 80 mL THF (abs.) gelöst. Nach Zugabe von 5.0 g (15 mmol) (*S*)-3-Benzyloxy-2-methylpropyl-

4-toluylsulfonat wird die Reaktionslösung 30 min unter Rückfluss erhitzt. Das LM wird am Rotationsverdampfer nahezu entfernt und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Das ausgefallene Lithiumtosylat wird als weißer Feststoff über eine Fritte abgetrennt und mit ca. 5 mL Diethylether nachgewaschen. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird flashchromatographisch mit Pentan/TBME (10:1) gereinigt. Man erhält das Produkt als farblose Flüssigkeit mit $R_f[10:1] = 0.85$.

Ausbeute: 3.51 g (14.4 mmol / 96 %)

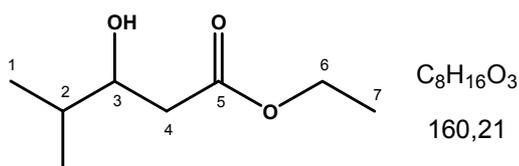
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.03$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-3), 2.14 (m, $J = 5.3$ Hz, 5.6 Hz, 6.7 Hz, 1H, H-2), 3.39-3.52 (m, $J = 5.3$ Hz, 5.6 Hz, 6.7 Hz, 4H, H-1, H-4), 4.52 (s, 2H, H-5), 7.33 (s, 5H, H-Ar) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.9$ (C-3), 35.7 (C-2), 38.2 (C-1), 72.8 (C-5), 73.2 (C-4), 127.6 (C-7, C-7'), 127.6 (C-9), 128.4 (C-8, C-8'), 138.3 (C-6) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁷⁹

2.9 Darstellung von 3-Benzyloxy-4-methylpentylbromid (30)

2.9.1 Darstellung von 3-Hydroxy-4-methylpentansäureethylester (26)



Unter Schutzgas werden 6.3 g (96 mmol) Zinkpulver in 150 mL Diethylether vorgelegt. Via Spritze gibt man 0.9 mL (7.2 mmol) Trimethylchlorsilan, rührt 15 min bei RT und erhitzt kurz bis zum Sieden. Über einen Tropftrichter wird eine Lösung aus 7.95 mL (12.0 g / 71.8 mmol) Ethylbromoacetat und 5.48 mL (4.33 g / 60.0 mmol) Isobutyraldehyd über einen Zeitraum ~20 min zugetropft, wobei das Reaktionsgemisch gelinde siedet. Anschließend wird 1 h unter Rückfluss erhitzt und mit verdünnter HCl-Lsg. vorsichtig hydrolysiert. Die Phasen werden im Scheidetrichter getrennt, die wässrige Phase 2x mit je 50 mL Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen erneut mit NaHCO_3 -Lsg. gewaschen. Man trocknet über K_2CO_3 und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das Rohprodukt wird im ÖPV destilliert. Man erhält das Produkt bei 50 °C als klare Flüssigkeit über.

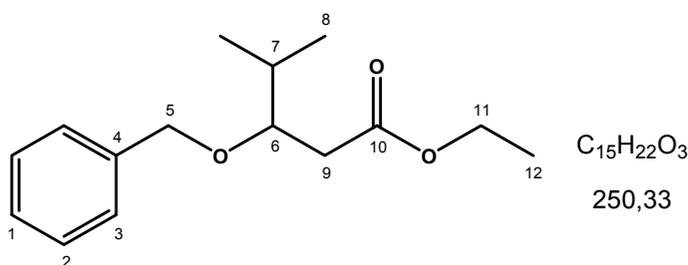
Ausbeute: 7.71 g (48.2 mmol / 80 %)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.89 (m, 6H, H-1, H-1'), 1.24 (m, 3H, H-7), 1.65 (m, 1H, H-2), 2.39 (m, 2H, H-4), 2.95 (s, 1H, OH) 3.74 (m, 1H, H-3), 4.12 (m, 2H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 14.3 (C-7), 17.9 (C-1 o C-1'), 18.5 (C-1 o C-1'), 33.3 (C-2), 38.7 (C-4), 60.9 (C-6), 72.9 (C-3), 173.7 (C-5) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁹⁶

2.9.2 Darstellung von 3-Benzoyloxy-4-methylpentansäureethylester



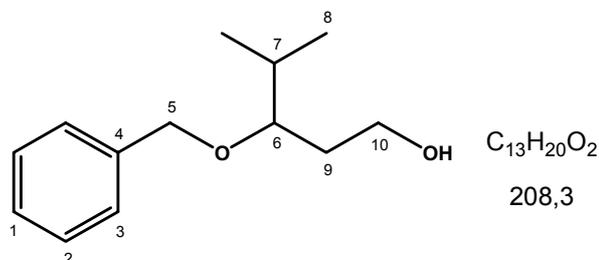
Unter Schutzgas werden in 110 mL eines Lösungsmittelgemisches aus Cyclohexan/Dichlormethan (2:1/abs.) 1.58 g (9.90 mmol) 3-Hydroxy-4-methylpentansäureethylester und 5.00 g (19.7 mmol) 2,2,2-Trichloracetimidssäurebenzylester vorgelegt. Man tropft vorsichtig (!) 0.2 mL (320 mg / 2 mmol) Trifluormethansulfonsäure zu und lässt 36 h bei RT rühren. Anschließend wird die Suspension filtriert und der weiße Feststoff mit Cyclohexan gespült. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lsg. extrahiert und die wässrige Phase 3 x mit je 50 mL DCM gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographie mit Pentan/TBME (20:1/10:1) liefert das gewünschte Produkt als farblose Flüssigkeit ($R_f[10:1] = 0.58$).

Ausbeute: 1.69 g (6.73 mmol / 64 %)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.90 (m, 6H, H-8, H-8'), 1.22 (m, 3H, H-12), 1.85-2.02 (m, 1H, H-7), 2.41-2.58 (m, 2H, H-9), 3.71-3.80 (m, 1H, H-6), 4.01-4.21 (m, 2H, H-11), 4.56 (s, 2H, H-5), 7.13-7.39 (m, 5H, H-Ar) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.4$ (C-12), 17.9 (C-1 o C-1'), 18.3 (C-1 o C-1'), 31.5 (C-7), 37.0 (C-9), 60.6 (C-11), 72.4 (C-5), 81.1 (C-6), 127.6 (C-1), 127.8 (C-3, C-3'), 128.4 (C-2, C-2'), 138.9 (C-4), 173.7 (C-5) ppm.

2.9.3 Darstellung von 3-Benzoyloxy-4-methylpentan-1-ol (28)



Bei 0 °C werden 194 mg (5.10 mmol) LAH in 20 mL trockenem THF vorgelegt und anschließend 1.69 g (6.73 mmol) 3-Benzoyloxy-4-methylpentansäureethylester gelöst in 10 mL trockenem THF zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei 0 °C gerührt und mit 20 %iger NaOH-Lsg. bis zur Bildung eines weißen Feststoffs hydrolysiert, welcher nach Abdekantieren 2 x mit je 30 mL THF kurz ausgekocht wird. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält das Produkt als farblose Flüssigkeit.

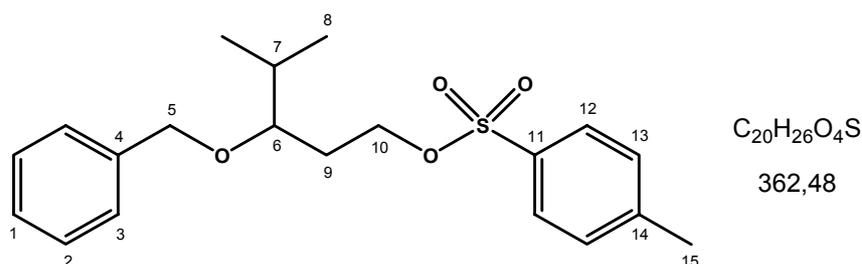
Ausbeute: 1.33 g (6.39 mmol / 95 %)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.85$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-8), 0.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-8'), 1.63 (dt, $J = 6.1, 5.7$ Hz, 2H, H-9), 1.89-2.07 (m, 1H, H-7), 2.37 (s, 1H, OH), 3.37 (dt, $J = 6.0, 5.4$ Hz, 1H, H-6), 3.68 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, H-10), 4.40 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-5), 4.54 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-5'), 7.15-7.30 (m, 5H, H-Ar) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.1$ (C-8 o C-8'), 18.9 (C-8 o C-8'), 30.0 (C-7), 31.8 (C-9), 61.3 (C-10), 71.7 (C-5), 83.6 (C-6), 127.9 (C-1), 128.1 (C-3, C-3'), 128.7 (C-2, C-2'), 138.6 (C-4) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁹⁷

2.9.4 Darstellung von 3-(Benzyloxy)-4-methylpentyl-4-methylbenzylsulfonat



Unter Eiskühlung werden 1.31 g (6.29 mmol) 3-Benzyloxy-4-methylpentan-1-ol und 1.26 g (6.61 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in 20 mL DCM zusammengegeben. Man lässt über Nacht unter Rühren auf RT kommen und gibt 200 mL Eiswasser / konz. Salzsäure (3:1) hinzu. Die organische Phase wird mit 10 mL Wasser gewaschen und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. entsäuert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufreinigung mit Pentan/TBME (10:1/3:1) des Rohprodukts ergibt ein farbloses Öl (Rf[10:1] = 0.63).

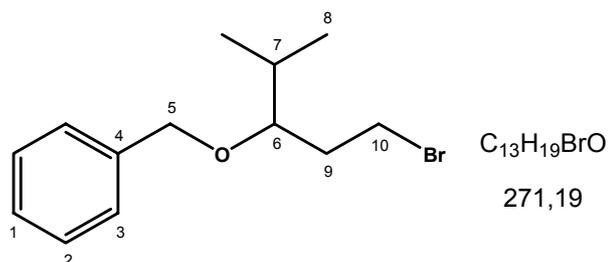
Ausbeute: 1.52 g (4.19 mmol / 67 %)

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.79 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-8), 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-8'), 1.54-1.93 (m, 3H, H-9, H-7), 2.33 (s, 3H, H-15), 3.23 (ddd, J = 8.8, 5.0, 3.4 Hz, 1H, H-6), 4.02-4.07 (m, 1H, H-10), 4.18 (d, J = 11.1 Hz, 1H, H-5), 4.41 (d, J = 11.1 Hz, 1H, H-5'), 7.10-7.27 (m, 7H, H-Ar), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-12) ppm.

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 17.2 (C-8 o C-8'), 18.5 (C-8 o C-8'), 21.8 (C-15), 29.9 (C-7), 30.5 (C-9), 68.3 (C-10), 72.2 (C-5), 80.0 (C-6), 127.7 (C-1), 127.8 (C-12, C-12'), 128.1 (C-3, C-3'), 128.5 (C-2, C-2'), 130.0 (C-13, C-13'), 133.2 (C-11), 138.6 (C-4), 144.9 (C-14) ppm.

MS-EI: m/z (%) = 229 (80) [$C_{10}H_{13}O_4S^+$], 91 (100) [$C_7H_7^+$].

2.9.5 Darstellung von 3-Benzyloxy-4-methylpentylbromid (30)



In einem 100 mL Rundkolben werden 678 mg (7.80 mmol) wasserfreies Lithiumbromid in 10 mL THF (abs.) gelöst. Nach Zugabe von 1.41 g (3.90 mmol) 3-Benzyloxy-4-methylpentyl-4-methylbenzylsulfonat wird die Reaktionslösung 30 min unter Rückfluss erhitzt. Das LM wird am Rotationsverdampfer nahezu entfernt und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Das ausgefallene Lithiumtosylat wird als weißer Feststoff über eine Fritte abgetrennt und mit ca. 5 mL Diethylether nachgewaschen. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird flashchromatographisch mit Pentan/TBME (10:1) gereinigt. Man erhält das Produkt farblose Flüssigkeit mit $R_f[10:1] = 0.87$.

Ausbeute: 916 mg (3.38 mmol / 87 %)

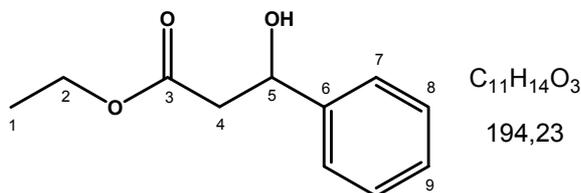
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.82-0.89$ (m, 6H, H-8, H-8'), 1.81-2.10 (m, 3H, H-9, H-7), 3.29-3.50 (m, 3H, H-6, H-10), 4.40 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-5), 4.54 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-5'), 7.12-7.30 (m, 5H, H-Ar) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.5$ (C-8 o C-8'), 18.6 (C-8 o C-8'), 30.4 (C-7), 31.4 (C-9), 33.9 (C-10), 72.5 (C-5), 82.0 (C-6), 127.8 (C-1), 128.0 (C-3, C-3'), 128.6 (C-2, C-2'), 138.9 (C-4) ppm.

MS-EI: m/z (%) = 270/72 (5) [M⁺], 227/29 (10) [M-C₃H₇⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺].

2.10 Darstellung von 3-Benzyloxy-3-phenylpropylbromid (31)

2.10.1 Darstellung von 3-Hydroxy-3-phenylpropansäureethylester (27)



Unter Schutzgas werden 5.1 g (78 mmol) Zinkpulver in 120 mL Diethylether vorgelegt. Via Spritze gibt man 710 μ L (614 mg / 5.7 mmol) Trimethylchlorsilan hinzu, rührt 15 min bei RT und erhitzt kurz bis zum Sieden. Über einen Tropftrichter wird eine Lösung aus 9.44 g (56.5 mmol) Ethylbromoacetat und 5.00 g (47.1 mmol) Benzaldehyd über einen Zeitraum von ~20 min zugetropft, wobei das Reaktionsgemisch gelinde siedet. Anschließend wird 1 h unter Rückfluss erhitzt und über Nacht bei RT gerührt. Man hydrolysiert langsam mit verdünnter HCl-Lsg. bis zur Bildung eines feinen Feststoffs, dekantiert ab und kocht den Rückstand 2 x mit je 50 mL Diethylether aus. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird im ÖPV destilliert. Das Produkt geht bei 93-95 °C als klare Flüssigkeit über.

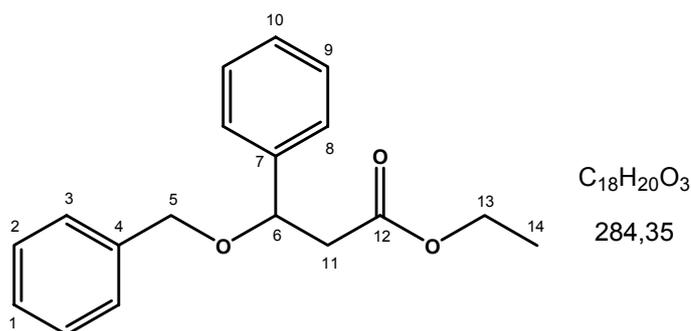
Ausbeute: 7.16 g (36.9 mmol / 78 %)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H-1), 2.69 (m, 2H, H-4), 3.36 (s, 1H, OH), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H, H-2), 1.23 (dd, J = 8.1, 4.9 Hz, 1H, H-5), 7.21-7.37 (m, 5H, H-Ar) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 14.3 (C-1), 43.5 (C-4), 61.0 (C-2), 70.5 (C-5), 125.8 (C-7, C-7'), 127.9 (C-9), 128.7 (C-8, C-8'), 142.7 (C-6), 172.5 (C-3) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁹⁸

2.10.2 Darstellung von 3-Benzyloxy-3-phenylpropansäureethylester



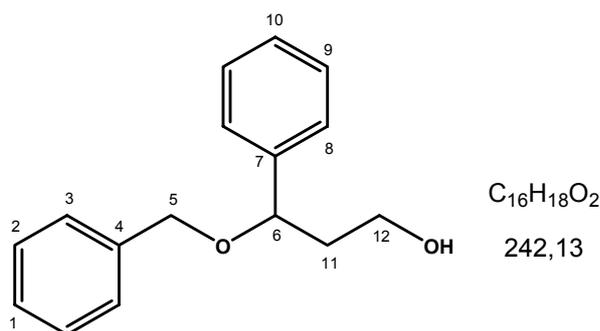
Unter Schutzgas werden in 100 mL eines Lösungsmittelgemisches aus Cyclohexan/Dichlormethan-Gemisch (2:1/abs.) 4.00 g (20.6 mmol) 3-Hydroxy-3-phenylpropansäureethylester und 5.45 g (21.6 mmol) 2,2,2-Trichloracetimidensäurebenzylester vorgelegt. Man tropft vorsichtig (!) 0.12 mL (210 mg / 1.40 mmol) Trifluormethansulfonsäure zu und lässt 36 h bei RT rühren. Anschließend wird die Suspension filtriert und der weiße Feststoff mit Cyclohexan gespült. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lsg. extrahiert und die wässrige Phase 3 x mit je 50 mL DCM gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographie mit Pentan/TBME (Pentan/20:1/10:1) liefert das gewünschte Produkt als farblose Flüssigkeit (Rf[3:1] = 0.69).

Ausbeute: 4.49 g (15.8 mmol / 77 %)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H-14), 2.61 (dd, J = 15.2, 9.2 Hz, 1H, H-11), 2.87 (dd, J = 15.2, 4.8 Hz, 1H, H-11'), 4.06-4.16 (m, 2H, H-13), 4.30 (d, J = 11.6 Hz, 1H, H-5), 4.44 (d, J = 11.6 Hz, 1H, H-5'), 4.85 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H, H-11'), 7.24-7.40 (m, 10H, H-Ar) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 14.3 (C-14), 43.9 (C-11), 60.7 (C-13), 70.9 (C-5), 78.1 (C-6), 127.0 (C-2, C-2'), 127.8 (C-10), 128.0 (C-9, C-9'), 128.3 (C-1), 128.5 (C-3, C-3'), 128.8 (C-8, C-8'), 138.3 (C-4), 141.0 (C-7), 171.1 (C-12) ppm.

MS-EI: m/z (%) = 207 (5) [M-C₆H₅⁺], 91 (20) [C₇H₇⁺], 77 (70) [C₆H₅⁺].

2.10.3 Darstellung von 3-Benzyloxy-3-phenylpropan-1-ol (29)

Bei 0 °C werden 429 mg (11.3 mmol) LAH in 100 mL trockenem THF vorgelegt und anschließend 4.23 g (14.9 mmol) 3-Benzyloxy-3-phenylpropansäureethylester gelöst in 10 mL trockenem THF zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei 0 °C gerührt und mit 20 %iger NaOH-Lsg. bis zur Bildung eines weißen Feststoffs hydrolysiert, welcher nach Abdekantieren 2 x mit je 30 mL THF kurz ausgekocht wird. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält das saubere Produkt als farblose Flüssigkeit.

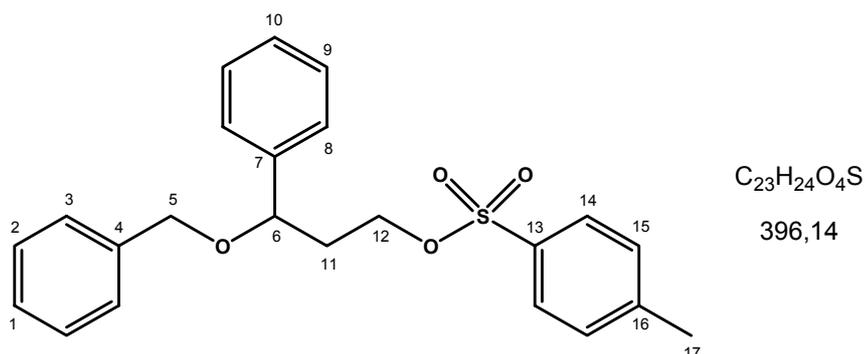
Ausbeute: 3.55 g (14.7 mmol / 99 %)

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.78-2.18 (m, 2H, H-11), 2.00 (s, 1H, OH), 3.67-3.79 (m, 2H, H-12), 4.25 (d, J = 11.8 Hz, 1H, H-5), 4.47 (d, J = 11.8 Hz, 1H, H-5'), 4.58 (dd, J = 8.9, 4.2 Hz, 1H, H-6), 7.25-7.38 (m, 10H, H-Ar) ppm.

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 40.7 (C-11), 61.0 (C-12), 70.7 (C-5), 80.9 (C-6), 126.8 (C-2, C-2'), 127.9 (C-10), 128.0 (C-9, C-9', C-1), 128.6 (C-3, C-3'), 128.8 (C-8, C-8'), 138.2 (C-4), 141.8 (C-7) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁹⁹

2.10.4 Darstellung von 3-Benzyloxy-3-phenylpropyl-4-methylbenzylsulfonat



Unter Eiskühlung werden 3.50 g (14.5 mmol) 3-Benzyloxy-3-phenylpropan-1-ol in 40 mL Pyridin vorgelegt. Portionsweise werden 4.14 g (21.7 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-chlorid zugegeben und die Reaktionslösung unter DC-Kontrolle 30 min bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegeben und 3 x mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit verd. Salzsäure gewaschen und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. entsäuert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Reinigung mit Pentan/TBME (10:1) liefert das gewünschte Produkt als farblose Flüssigkeit (Rf[3:1] = 0.48).

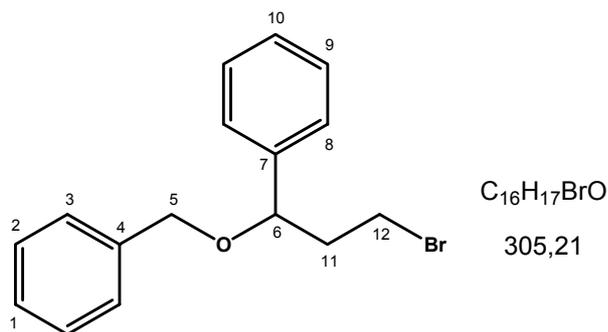
Ausbeute: 4.50 g (11.3 mmol / 78 %)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.89-2.20 (m, 2H, H-11), 2.41 (s, 3H, H-17), 3.67-3.96 (m, 2H, H-12), 4.14 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, H-5), 4.35 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, H-5'), 4.45 (dd, *J* = 8.9, 4.8 Hz, 1H, H-6), 7.16-7.36 (m, 12H, H-Ar), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-14, H-14') ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 21.8 (C-17), 37.8 (C-11), 67.6 (C-12), 70.8 (C-5), 77.4 (C-6), 126.8 (C-2, C-2'), 127.8 (C-10), 127.9 (C-14, C-14'), 128.1 (C-9, C-9'), 128.2 (C-1), 128.5 (C-3, C-3'), 128.9 (C-8, C-8'), 130.0 (C-15, C-15'), 133.2 (C-13), 138.3 (C-4), 141.3 (C-7), 144.9 (C-16) ppm.

MS-EI: *m/z* (%) = 305 (10) [M-C₇H₇⁺], 155 (70) [C₇H₇O₂S⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺].

2.10.5 Darstellung von 3-Benzyloxy-3-phenylpropylbromid (31)



In einem Rundkolben werden 876 mg (10.1 mmol) wasserfreies Lithiumbromid in 35 mL THF (abs.) gelöst. Nach Zugabe von 2.00 g (5.04 mmol) 3-Benzyloxy-3-phenylpropyl-4-methylbenzylsulfonat wird die Reaktionslösung 30 min unter Rückfluss erhitzt. Das LM wird am Rotationsverdampfer nahezu entfernt und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Das ausgefallene Lithiumtosylat wird als weißer Feststoff mittels Fritte abgetrennt und mit ca. 5 mL Diethylether nachgewaschen. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird gegebenenfalls flashchromatographisch mit Pentan/TBME (10:1) gereinigt. Man erhält das Produkt als farblose Flüssigkeit mit $R_f[10:1] = 0.81$.

Ausbeute: 1.46 g (4.80 mmol / 95 %)

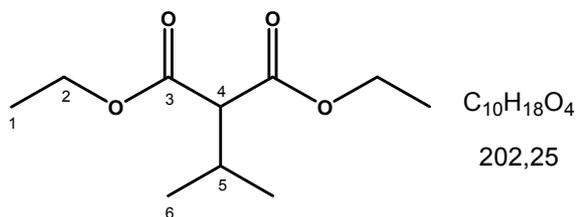
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.95\text{-}2.13$ (m, 1H, H-11), $2.22\text{-}2.39$ (m, 1H, H-11'), $3.28\text{-}3.39$ (m, 1H, H-12), $3.45\text{-}3.57$ (m, 1H, H-12'), 4.19 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H-5), 4.39 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H-5'), 4.50 (dd, $J = 8.7, 4.7$ Hz, 1H, H-6), $7.20\text{-}7.32$ (m, 10H, H-Ar) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): $\delta = 30.5$ (C-12), 41.4 (C-11), 71.0 (C-5), 79.4 (C-5), 126.8 (C-2, C-2'), 127.9 (C-10), 128.0 (C-9, C-9'), 128.2 (C-1), 128.6 (C-3, C-3'), 128.9 (C-8, C-8'), 138.4 (C-4), 141.5 (C-7) ppm.

MS-EI: m/z (%) = 304 (5) [M⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺], 77 (50) [C₆H₅⁺].

2.11 Darstellung von 2-Benzyloxymethyl-3-methyl-butylbromid (35)

2.11.1 Darstellung von 2-Isopropyldiethylmalonat (33)



In 300 mL DMSO werden 12.6 g (0.220 mol) KOH gelöst und anschließend 24.0 g (0.15 mol) Diethylmalonat zugetropft. Nach der Zugabe von 27.7 g (0.23 mol) Isopropylbromid lässt man das Reaktionsgemisch 2 h bei RT rühren. Nach beendeter Reaktion werden 100 mL Diethylether gegeben und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die organische Phase wird mit 50 mL Wasser und 50 mL NaCl-Lsg. gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufarbeitung direkt weiter umgesetzt.

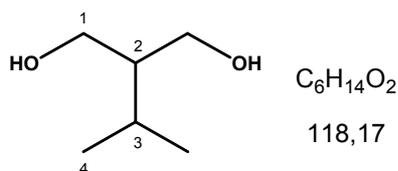
Ausbeute: 24.3 g (0.12 mmol / 80 %)

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 6H, H-6, H-6'), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H-1, H-1'), 2.21-2.47 (m, 1H, H-5), 3.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H-4), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 4H, H-2, H-2') ppm.

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.3 (C-1, C-1'), 20.5 (C-6, C-6'), 28.9 (C-5), 59.3 (C-4), 61.3 (C-2, C-2') ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁹⁹

2.11.2 Darstellung von 2-Isopropylpropan-1,3-diol



In 150 mL trockenem Diethylether werden 9.0 g (0.23 mol) Lithiumaluminiumhydrid vorgelegt und bei 0 °C 24.3 g (0.12 mol) 2-Isopropylpropan-1,3-diol vorsichtig zugetropft. Man lässt die Reaktionslösung über 3 h unter Rühren auf RT kommen und hydrolysiert langsam mit MeOH und gibt anschließend verd. HCl-Lsg. bis zur Bildung einer Lösung hinzu. Die Phasen

werden im Scheidetrichter getrennt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufarbeitung direkt weiter umgesetzt.

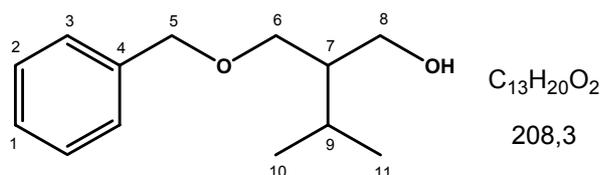
Ausbeute: 8.5 g (72 mmol / 60 %)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, H-4, H-4'), 1.44-1.58 (m, 1H, H-3), 1.69 (dq, *J* = 6.8, 6.6 Hz, 1H, H-2), 3.12 (s, 2H, OH), 3.70-3.88 (m, 4H, H-1, H-1') ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 20.5 (C-4, C-4'), 26.6 (C-3), 48.0 (C-2), 65.2 (C-1, C-1') ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁹⁹

2.11.3 Darstellung von 2-((Benzyloxy)methyl)-3-methylbutan-1-ol (34)



Unter Schutzgas werden 9.95 g (84 mmol) 2-Isopropylpropan-1,3-diol in 50 mL trockenem THF vorgelegt. 3.37 g (140 mmol) Natriumhydrid (60 %) werden in einem ausgeheizten Schlenckgefäß zweimal mit ca. 30 mL trockenem Pentan gewaschen und nach Absetzen des Natriumhydrids überstehendes Pentan abgehebert. Das so präparierte Natriumhydrid wird als THF-Suspension in das Reaktionsgefäß überführt. Via Spritze werden tropfenweise 15.1 g (88.0 mmol) Benzylbromid zugetropft und das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Reste Natriumhydrid werden mit wenig Wasser hydrolysiert und der weiße Feststoff mittels Fritte abgetrennt. Nach Waschen des Feststoffs mit wenig THF wird das LM am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt im ÖPV destilliert. Das Produkt geht als klare Flüssigkeit bei 115-118 °C über.

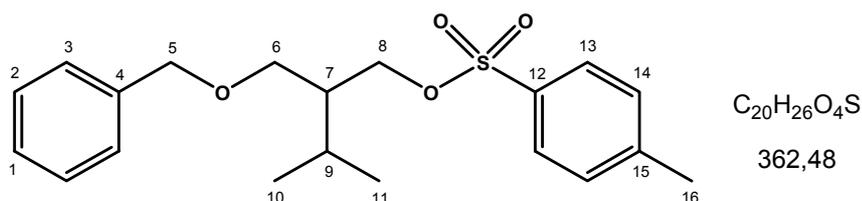
Ausbeute: 10.7 g (51.0 mmol / 61 %)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-10 o. H-11), 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-10 o. H-11), 1.58-1.86 (m, 2H, H-7, H-9), 2.56 (s, 1H, OH), 3.53-3.77 (m, 4H, H-6, H-8), 4.51 (s, 2H, H-5), 7.28-7.37 (m, 5H, H-Ar) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 20.4 (C-10 o. C-11), 20.5 (C-10 o. C11), 26.7 (C-9), 46.7 (C-7), 65.1 (C-8), 73.1 (C-6), 73.8 (C-5), 127.8 (C-3), 127.9 (C-1), 128.7 (C-2) , 138.2 (C-4) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁰⁰

2.11.4 Darstellung von 2-(Benzyloxymethyl)-3-methylbutyl-4-methylbenzylsulfonat



Unter Eiskühlung werden 10.6 g (50.0 mmol) 2-((Benzyloxy)methyl)-3-methylbutan-1-ol, 40.3 g (0.53 mmol) Pyridin und 10.2 g (53.0 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in 100 mL DCM zusammengegeben. Man lässt über Nacht unter Rühren auf RT kommen und gibt 200 mL Eiswasser / konz. Salzsäure (3:1) hinzu. Die organische Phase wird mit 50 mL Wasser gewaschen und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. entsäuert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufreinigung mit Pentan/TBME (10:1->3:1->1:1) ergibt das Produkt als farbloses Öl ($R_f[10:1] = 0.55$).

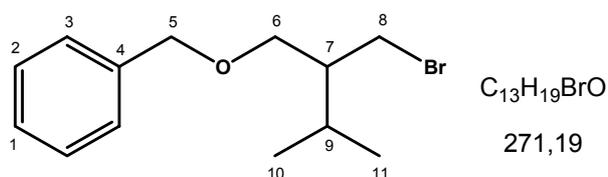
Ausbeute: 15.1 g (42.0 mmol / 84 %)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-10 o. H-11), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-10 o. H-11), 1.65-1.88 (m, 2H, H-7, H-9), 2.41 (s, 3H, H-16), 3.33-3.55 (m, 2H, H-6), 4.05-4.21 (m, 2H, H-8), 4.37 (s, 2H, H-5), 7.18-7.35 (m, 7H, H-Ar), 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-13, H-13') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 20.2 (C-10 o. C-11), 20.4 (C-10 o. C11), 21.8 (C-16), 26.4 (C-9), 44.7 (C-7), 68.0 (C-8), 69.6 (C-6), 73.3 (C-5), 127.6 (C-3, C-3'), 127.7 (C-1), 128.1 (C-14, C-14'), 128.5 (C-2, C-2'), 130.0 (C-13, C-13') 133.2 (C-15), 138.5 (C-4), 144.8 (C-12) ppm.

HRMS-EI: $m/z = 362.1541$ [$M = 362.1152 / \text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{S}$]

2.11.5 Darstellung von 2-Benzyloxymethyl-3-methyl-butylbromid (35)



In einem 100 mL Rundkolben werden 1.80 g (20.7 mmol) wasserfreies Lithiumbromid in 20 mL THF (abs.) gelöst. Nach Zugabe von 3.76 g (10.4 mmol) 2-(Benzyloxymethyl)-3-methylbutyl-4-methylbenzylsulfonat wird die Reaktionslösung 30 min unter Rückfluss erhitzt. Das LM wird am Rotationsverdampfer nahezu entfernt und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Das ausgefallene Lithiumtosylat wird als weißer Feststoff mittels Fritte abgetrennt und mit ca. 5 mL Diethylether nachgewaschen. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird gegebenenfalls flashchromatographisch mit Pentan/TBME (20:1) gereinigt. Man erhält das Produkt farblose Flüssigkeit mit $R_f[10:1] = 0.81$.

Ausbeute: 2.23 g (8.21 mmol / 79 %)

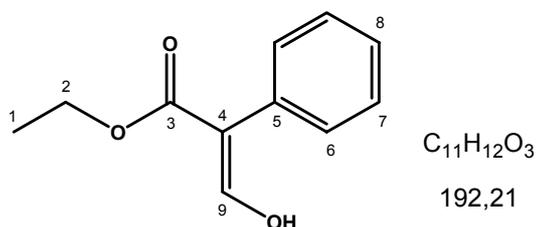
1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.92$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-10 o. H-11), 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-10 o. H-11), 1.62 - 1.92 (m, 2H, H-7, H-9), 3.44 - 3.72 (m, 4H, H-6, H-8), 4.48 (s, 2H, H-5), 7.26 - 7.37 (m, 5H, H-Ar) ppm.

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 20.1$ (C-10 o. C-11), 20.5 (C-10 o. C-11), 27.8 (C-9), 35.4 (C-8), 46.9 (C-7), 69.5 (C-6), 73.5 (C-5), 127.8 (C-3, C-3', C-1), 128.6 (C-2, C-2'), 138.6 (C-4) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁰¹

2.12 Darstellung von 3-Benzyloxy-2-phenylpropylbromid (40)

2.12.1 Darstellung von (E/Z)-3-Hydroxy-2-phenylacrylsäureethylester (37)



2.16 g (93.9 mmol) Natrium werden bei 0 °C zu einer Lösung aus 9.0 g (55 mmol) 2-Phenylacrylsäureethylester in 100 mL trockenem Diethylether gegeben. Man lässt 30 min rühren und tropft anschließend langsam 9.50 g (128 mmol) Ethylformiat zu. Es wird weitere 24 h bei RT gerührt. Die dunkelgelbe Lösung wird auf Eis gegeben und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird mit verd. HCl-Lsg. angesäuert (~pH 3-4), 2 x mit je 50 mL Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und man erhält das Produkt als gelbliches Öl.

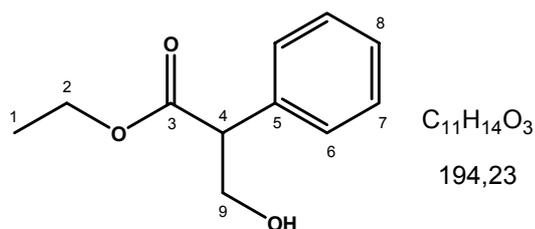
Ausbeute: 8.81 g (45.8 mmol / 83 %)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-1), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-2), 7.12-7.30 (m, 6H, H-9, H-Ar), 12.01-12.09 (2s, 1H, OH) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 14.3 (C-1), 61.1 (C-2), 108.8 (C-4), 127.1 (C-8), 128.3 (C-7, C-7'), 129.6 (C-6, C-6'), 134.3 (C-5), 163.6 (C-9), 171.8 (C-3) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁰²

2.12.2 Darstellung von 3-Hydroxy-2-phenylpropansäureethylester (38)



Es werden 15.6 g (81.2 mmol) (E/Z)-3-Hydroxy-2-phenylacrylsäureethylester in 80 mL Methanol vorgelegt. Bei 5-10 °C gibt man über einen Zeitraum von 20 min portionsweise 3.07 g (81.2 mmol) Natriumborhydrid zu. Man lässt 1 h rühren, versetzt die

Reaktionsmischung mit ca. 60 mL Wasser und extrahiert 3 x mit je 50 mL Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird im ÖPV destilliert und liefert das Produkt bei 110-114 °C als farblose Flüssigkeit.

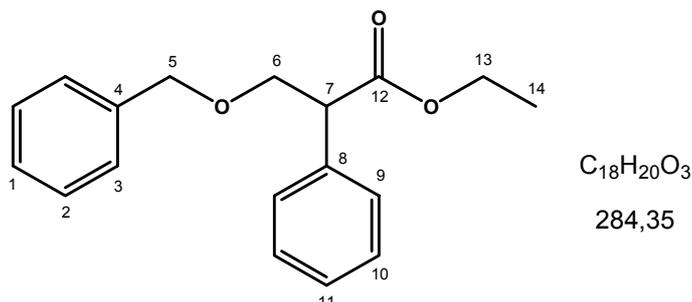
Ausbeute: 5.97 g (30.7 mmol / 38 %)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H-1), 2.57 (s, 1H, OH), 3.64-3.79 (m, 2H, H-2), 3.95-4.16 (m, 3H, H-4, H-9), 7.14-7.26 (m, 5H, H-Ar) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 14.2 (C-1), 54.2 (C-4), 61.2 (C-2), 64.7 (C-9), 127.8 (C-8), 128.3 (C-7, C-7'), 129.0 (C-6, C-6'), 135.9 (C-5), 173.3 (C-3) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁰³

2.12.3 Darstellung von 3-Benzyloxy-2-phenylpropansäureethylester



Unter Schutzgas werden in einem Cyclohexan/Dichlormethan-Gemisch (2:1/abs.) 4.47 g (23.0 mmol) 3-Hydroxy-2-phenylpropansäureethylester und 5.82 g (23.1 mmol) 2,2,2-Trichloracetimidensäurebenzylester vorgelegt. Man tropft vorsichtig (!) 0.1 mL (160 mg / 1 mmol) Trifluormethansulfonsäure zu und lässt 36 h bei RT rühren. Anschließend wird die Suspension filtriert und der weiße Feststoff mit wenig Cyclohexan gewaschen. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lsg. extrahiert und die wässrige Phase 3 x mit je 50 mL DCM gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographie mit Pentan/TBME (20:1/10:1) liefert das gewünschte Produkt als farblose Flüssigkeit (Rf[3:1] = 0.69).

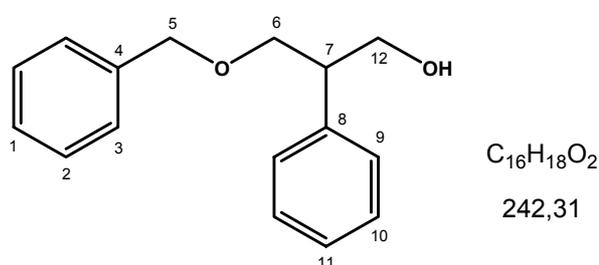
Ausbeute: 2.39 g (8.41 mmol / 37 %)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H-14), 3.53-4.16 (m, 5H, H-7, H-13, H-6), 4.43 (d, J = 12.0 Hz, 1H, H-5), 4.50 (d, J = 12.0 Hz, 1H, H-5'), 7.11-7.31 (m, 10H, H-Ar) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 14.3 (C-14), 52.4 (C-7), 61.1 (C-13), 72.0 (C-6), 73.4 (C-5), 127.8 (C-3, C-3', C-1, C-11), 128.3 (C-2, C-2'), 128.5 (C-10, C-10'), 128.8 (C-9, C-9'), 136.1 (C-8), 138.2 (C-4), 172.6 (C-12) ppm.

GC-MS (EI): m/z (%) = 284 (1) [M^+], 104 (10), 91 (100) [C_7H_7^+].

2.12.4 Darstellung von 3-Benzyloxy-2-phenylpropan-1-ol (39)



Bei 0 °C werden 224 mg (6.37 mmol) LAH in 40 mL trockenem THF vorgelegt und anschließend 2.39 g (8.41 mmol) 3-Benzyloxy-2-phenylpropansäureethylester gelöst in 10 mL trockenem THF zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei 0 °C gerührt und mit 20 %iger NaOH-Lsg. bis zur Bildung eines weißen Feststoffs hydrolysiert, welcher nach Abdekantieren 2 x mit je 20 mL THF kurz ausgekocht wird. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält das Produkt als farblose Flüssigkeit.

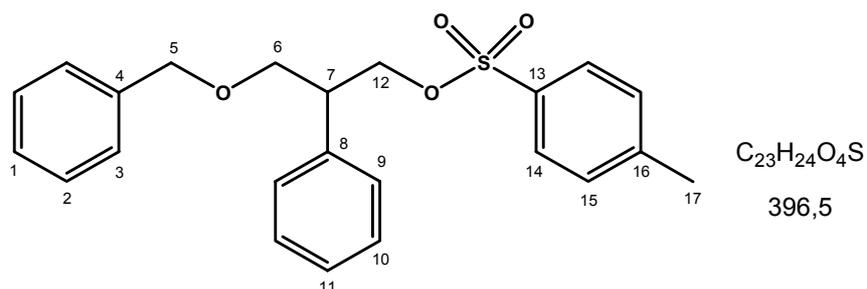
Ausbeute: 1.61 g (6.65 mmol / 79 %)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 3.12 (tt, J = 6.5, 5.5 Hz, 1H, H-7), 3.64-3.99 (m, 4H, H-6, H-12), 4.46 (s, 2H, H-5), 7.08-7.30 (m, 10H, H-Ar) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 48.0 (C-7), 66.6 (C-12), 73.6 (C-6), 73.8 (C-5), 127.2 (C-11), 127.8 (C-3, C-3'), 128.0 (C-1), 128.2 (C-2, C-2'), 128.7 (C-10, C-10'), 128.8 (C-9, C-9'), 138.0 (C-8), 139.8 (C-4) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten.²⁰⁴

2.12.5 Darstellung von 3-Benzyloxy-2-phenylpropyl-4-methylbenzylsulfonat



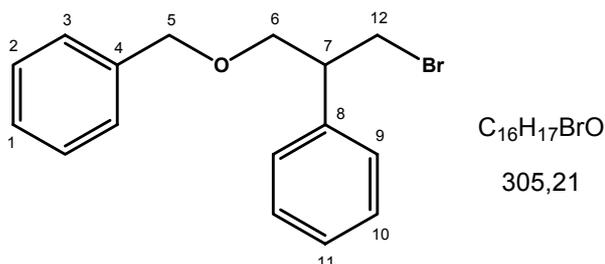
Unter Eiskühlung werden 1.61 g (6.65 mmol) 3-Benzyloxy-2-phenylpropan-1-ol in 20 mL Pyridin vorgelegt. Portionsweise werden 1.98 g (9.90 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid zugegeben und die Reaktionslösung unter DC-Kontrolle 30 min bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegeben und 3 x mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit verd. Salzsäure gewaschen und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. entsäuert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Reinigung mit Pentan/TBME (10:1/3:1) liefert das gewünschte Produkt als farblose Flüssigkeit ($R_f[3:1] = 0.41$).

Ausbeute: 2.33 g (5.88 mmol / 89 %)

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.32$ (s, 3H, H-17), 3.08-3.21 (m, 1H, H-7), 3.57 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, H-6), 4.19 (dd, $J = 9.6, 6.5$ Hz, 1H, H-12), 4.29 (dd, $J = 9.6, 6.2$ Hz, 1H, H-12'), 4.36 (s, 2H, H-5), 7.03-7.24 (m, 12H, H-Ar), 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H14, H-14') ppm.

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 21.8$ (C-17), 45.3 (C-7), 70.4 (C-12), 71.0 (C-6), 73.4 (C-5), 127.5 (C-11), 127.6 (C-14, C-14'), 127.8 (C-3, C-3'), 128.0 (C-1), 128.3 (C-2, C-2'), 128.5 (C-10, C-10'), 128.7 (C-9, C-9'), 129.9 (C-15, C-15'), 133.0 (C-4), 138.2 (C-13), 138.5 (C-16), 144.8 (C-8) ppm.

2.12.6 Darstellung von 3-Benzyloxy-2-phenylpropylbromid (40)



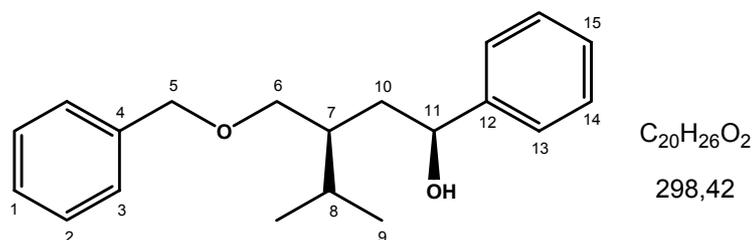
In einem 100 mL Rundkolben werden 1.02 g (11.8 mmol) wasserfreies Lithiumbromid in 40 mL THF (abs.) gelöst. Nach Zugabe von 2.33 g (5.88 mmol) 3-Benzyloxy-2-phenylpropyl-4-methylbenzylsulfonat wird die Reaktionslösung 1 h unter Rückfluss erhitzt. Das LM wird am Rotationsverdampfer nahezu entfernt und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Das ausgefallene Lithiumtosylat wird als weißer Feststoff mittels Fritte abgetrennt und mit ca. 5 mL Diethylether nachgewaschen. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird gegebenenfalls flashchromatographisch mit Pentan/TBME (3:1) gereinigt. Man erhält das Produkt als farblose Flüssigkeit mit R_f[3:1] = 0.48.

Ausbeute: 1.29 g (4.23 mmol / 72 %)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 3.20 (tt, *J* = 6.4, 6.4 Hz, 1H, H-7), 3.56 (dd, *J* = 9.9, 7.0 Hz, 1H, H-6), 3.64-3.70 (m, 2H, H-12), 3.75 (dd, *J* = 9.9, 6.5 Hz, 1H, H-6'), 4.44 (s, 2H, H-5), 7.11-7.26 (m, 10H, H-Ar) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 35.4 (C-7), 48.1 (C-12), 72.1 (C-6), 73.5 (C-5), 127.5 (C-11), 127.8 (C-1), 128.1 (C-3, C-3'), 128.6 (C-2, C-2'), 128.7 (C-10, C-10'), 128.7 (C-9, C-9'), 138.3 (C-4), 140.3 (C-8) ppm.

2.13 Darstellung von 3-Benzyloxymethyl-4-methyl-1-phenylpentan-1-ol (Q rac.)



Unter Schutzgas werden 121 mg (5.00 mmol) Magnesiumspäne in 20 mL trockenem Diethylether vorgelegt. Tropfenweise werden 542 mg (2.00 mmol) 3-Benzyloxy-4-methylpentylbromid zugegeben. Nach Einsetzen der GRIGNARD-Reaktion (heat gun) lässt man 90 min rühren und tropft anschließend bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam 106 mg (1.00 mmol) Benzaldehyd zu. Man lässt die Reaktionslösung über Nacht unter Rühren auf RT kommen. Es werden 5 mL Wasser und 5 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. zugegeben und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird 3 x mit 10 mL Diethylether gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufarbeitung mit Pentan/TBME (10:1/3:1) ergibt das Produkt als farbloses Öl ($R_f[3:1] = 0.41$). NMR ergibt ~45 % *de*.

Ausbeute: 82 mg (0.27 mmol / 27 %)

Major:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.72\text{-}0.78$ (m, 6H, H-9, H-9'), 1.57-1.76 (m, 4H, H-10, H-8, H-7), 3.31-3.52 (m, 2H, H-6), 3.44 (s, 1H, OH), 4.46 (s, 2H, H-5), 4.77 (m, 1H, H-11), 7.12-7.30 (m, 10H, H-Ar) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.9$ (C-8), 18.8 (C-8'), 26.2 (C-9), 30.4 (C-7), 35.3 (C-10), 71.2 (C-5), 74.8 (C-11), 84.2 (C-6), 126.1 (C-3, C-3'), 127.6 (C-15), 127.7 (C-1), 128.0 (C-13, C-13'), 128.5 (C-14, C-14'), 128.6 (C-2, C-2'), 139.0 (C-4), 145.1 (C-12) ppm.

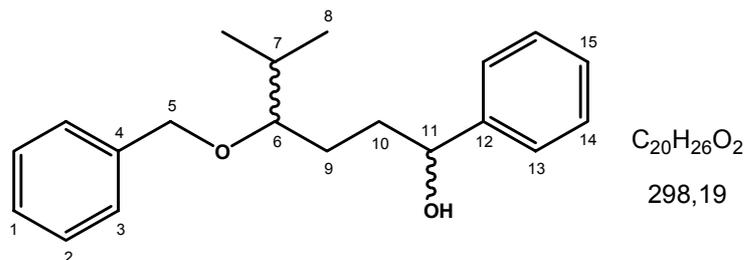
Minor:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.50$ (s, 2H, H-5), 4.56 (dd, $J = 9.4, 3.4$ Hz, 1H, H-11) ppm.
(ausgewählte Signale)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 17.9 (C-8), 18.9 (C-8'), 26.4 (C-9), 30.5 (C-7), 35.4 (C-10), 71.9 (C-5), 74.7 (C-11), 84.5 (C-6), 126.0 (C-3, C-3'), 127.5 (C-15), 127.7 (C-1), 128.1 (C-13, C-13'), 128.6 (C-14, C-14'), 128.6 (C-2, C-2'), 138.9 (C-4), 145.1 (C-12) ppm.

HRMS-EI: m/z = 298.1951 [M = 298.1933 / $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2$]

2.14 Darstellung von 4-Benzyloxy-5-methyl-1-phenylhexan-1-ol (R)



Unter Schutzgas werden 121 mg (5.00 mmol) Magnesiumspäne in 20 mL trockenem Diethylether vorgelegt. Tropfenweise werden 542 mg (2.00 mmol) 3-Benzyloxy-4-methylpentylbromid zugegeben. Nach Einsetzen der GRIGNARD-Reaktion (heat gun) lässt man 90 min rühren und tropft anschließend bei $-80\text{ }^\circ\text{C}$ langsam 106 mg (1.00 mmol) Benzaldehyd zu. Man lässt die Reaktionslösung über Nacht unter Rühren auf RT kommen. Es werden 5 mL Wasser und 5 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. zugegeben und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird 3 x mit 10 mL Diethylether gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufarbeitung mit Pentan/TBME (3:1) ergibt ein farbloses Öl ($R_f[3:1]$ = 0.49/0.42). NMR ergibt ~46 % *de* ($^{13}\text{C-NMR}$).

Ausbeute: 221 mg (0.74 mmol / 74 %)

Diastereomeregemisch:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.77-0.86 (m, 6H, H-8, H-8'), 1.38-1.91 (m, 4H, H-9, H-7, H-10), 2.40 (s, 1H, OH), 3.06-3.11 (m, 1H, H-6), 4.33-4.45 (m, 2H, H-5), 4.51-4.59 (m, 1H, H-11), 7.14-7.27 (m, 10H, H-Ar) ppm.

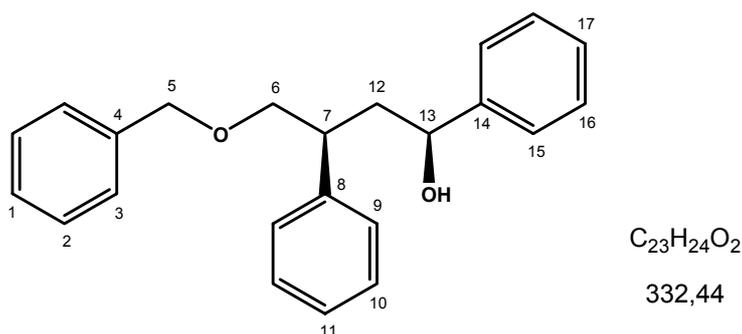
Major:

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 17.9 (C-8), 18.8 (C-8'), 26.2 (C-9), 30.4 (C-7), 35.3 (C-10), 71.2 (C-5), 74.8 (C-11), 84.2 (C-6), 126.1 (C-3, C-3'), 127.6 (C-15), 127.7 (C-1), 128.0 (C-13, C-13'), 128.5 (C-14, C-14'), 128.6 (C-2, C-2'), 139.0 (C-4), 145.1 (C-12) ppm.

Minor:

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.9 (C-8), 18.9 (C-8'), 26.4 (C-9), 30.5 (C-7), 35.4 (C-10), 71.9 (C-5), 74.7 (C-11), 84.5 (C-6), 126.0 (C-3, C-3'), 127.5 (C-15), 127.7 (C-1), 128.1 (C-13, C-13'), 128.6 (C-14, C-14'), 128.6 (C-2, C-2'), 138.9 (C-4), 145.1 (C-12) ppm.

HRMS-EI: m/z = 298.1920 [M = 298.1933 / C₂₀H₂₆O₂]

2.15 Darstellung von 4-Benzyloxy-1,3-diphenylbutan-1-ol (S rac.)

Unter Schutzgas werden 121 mg (5,00 mmol) Magnesiumspäne in 20 mL trockenem Diethylether vorgelegt. Tropfenweise werden 610 mg (2,00 mmol) 3-Benzyloxy-2-phenylpropylbromid zugegeben. Nach Einsetzen der GRIGNARD-Reaktion (heat gun) lässt man 90 min rühren und tropft anschließend bei -80 °C langsam 106 mg (1,00 mmol) Benzaldehyd zu. Man lässt die Reaktionslösung über Nacht unter Rühren auf RT kommen. Es werden 5 mL Wasser und 5 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. zugegeben und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird 3 x mit 10 mL Diethylether gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufarbeitung mit Pentan/TBME (10:1/3:1) ergibt das Produkt als farblose Substanz (Rf[3:1] = 0.39). NMR ergibt ≤5 % *de*.

Ausbeute: Spur

Major:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.46 (s, 2H, H-5), 7.09-7.29 (m, 15H, H-Ar) ppm. (ausgewählte Signale)

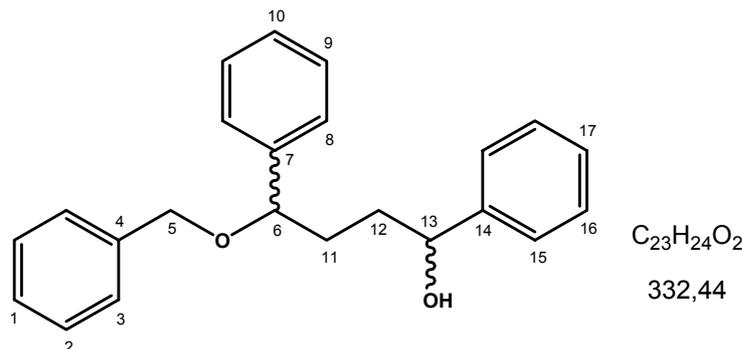
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 42.7 (C-7), 43.8 (C-12), 72.6 (C-6), 73.3 (C-13), 75.6 (C-5), 138.2 (C-4), 143.0 (C-8), 145.5 (C-14) ppm. (ausgewählte Signale)

Minor:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.40 (s, 2H, H-5) ppm. (ausgewählte Signale)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 42.9 (C-7), 44.0 (C-12), 72.7 (C-6), 73.4 (C-13), 75.2 (C-5), 138.2 (C-4), 143.0 (C-8), 145.5 (C-14) ppm. (ausgewählte Signale)

2.16 Darstellung von 4-Benzyloxy-1,4-diphenylbutan-1-ol (T)



Unter Schutzgas werden 121 mg (5,00 mmol) Magnesiumspäne in 20 mL trockenem Diethylether vorgelegt. Tropfenweise werden 610 mg (2,00 mmol) 3-Benzyloxy-3-phenylpropylbromid zugegeben. Nach Einsetzen der GRIGNARD-Reaktion (heat gun) lässt man 90 min rühren und tropft anschließend bei -80 °C langsam 106 mg (1,00 mmol) Benzaldehyd zu. Man lässt die Reaktionslösung über Nacht unter Rühren auf RT kommen. Es werden 5 mL Wasser und 5 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. zugegeben und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird 3 x mit 10 mL Diethylether gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufarbeitung mit Pentan/TBME (10:1/3:1) ergibt das Produkt als farbloses Öl (Rf[3:1] = 0.36). NMR ergibt 5 % de.

Ausbeute: 248 mg (0.75 mmol / 75 %)

Major:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.54-1.96 (m, 4H, H-11, H-12), 2.45 (s, 1H, OH), 4.16 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, H-5), 4.20-4.30 (m, 1H, H-13), 4.38 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, H-5'), 4.50-4.60 (m, 1H, H-6), 7.15-7.30 (m, 15H, H-Ar) ppm.

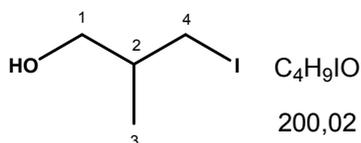
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 34.9 (C-11), 35.8 (C-12), 70.1 (C-5), 74.6 (C-13), 81.4 (C-6), 126.1 (C-15, C-15'), 127.0 (C-3, C-3'), 127.6 (C-17), 127.8 (C-1, C-10), 127.8 (C-8, C-8'), 128.6 (C-2, C-2', C-16, C-16'), 128.7 (C-9, C-9'), 138.4 (C-5), 142.3 (C-6), 144.9 (C-13) ppm.

Minor:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.36 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, H-5'), 2.26 (s, 1H, OH), ppm. (ausgewählte Signale)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 34.7 (C-11), 35.7 (C-12), 70.7 (C-5), 74.4 (C-13), 81.6 (C-6), 138.5 (C-5), 142.4 (C-6) ppm. (ausgewählte Signale)

HRMS-EI: *m/z* = 332 (5) [M⁺], 197 (20) [M-C₉H₁₁O⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺].

2.17 Darstellung von 3-Methyl-1-phenylbutan-1,4-diol (43 rac.)**2.17.1 Darstellung von 3-Iod-2-methylpropan-1-ol (41)**

Bei 0 °C werden 5.00 g (55.5 mmol) 1,2-Propandiol, 14.5 g (55.5 mmol) Triphenylphosphin und 3.97 g (58.3 mmol) Imidazol in 200 mL DCM vorgelegt. Anschließend werden vorsichtig 14.8 g (58.2 mmol) Iod in kleinen Portionen zugegeben. Man lässt das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rühren auf RT kommen, engt am Rotationsverdampfer ein und fällt das Triphenylphosphinoxid größtenteils mit *n*-Hexan. Nach Filtration wird das Rohprodukt am Rotationsverdampfer auf Kieselgel eingengt und flashchromatographisch mit Pentan/TBME (3:1) gereinigt. Man erhält das Produkt als farblose Flüssigkeit mit *R_f*[3:1] = 0.87.

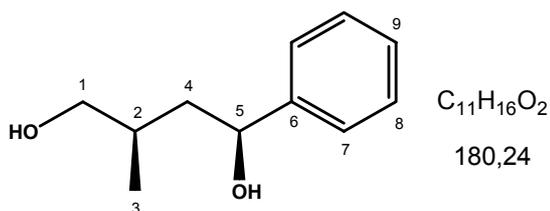
Ausbeute: 3.32 g (16.6 mmol / 30 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.92-0.99 (m, 3H, H-3), 1.62-1.74 (m, 1H, H-2), 3.22-3.30 (m, 2H, H-4), 3.40-3.58 (m, 2H, H-1) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.1 (C-4), 17.2 (C-3), 36.9 (C-2), 66.6 (C-1) ppm.

GC-MS (EI): *m/z* (%) = 200 (5) [M⁺], 183 (10) [M-OH⁺], 73 (100) [M-I⁺], 55 (100).

2.17.2 Darstellung von 3-Methyl-1-phenylbutan-1,4-diol (41 rac.)



Unter Schutzgas werden 121 mg (5.00 mmol) Magnesium in 20 mL trockenem Diethylether vorgelegt. Bei RT werden mittels einer Spritze 270 mg (1.90 mmol) Iodmethan langsam zugetropft. Nach Einsetzen der GRIGNARD-Reaktion wird noch weitere 20 min gerührt und anschließend tropfenweise 400 mg (2.00 mmol) 3-Iod-2-methylpropan-1-ol zugegeben. Das gebildete organische Zweiphasensystem wird bei -80 °C mit 106 mg (1.00 mmol) Benzaldehyd versetzt und über Nacht unter Rühren auf RT gebracht. Es wird mit gleicher Menge Wasser hydrolysiert und die wässrige Phase 3 x mit je 10 mL Diethylether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird flashchromatographisch mit Pentan/TBME (3:1) gereinigt. Man erhält das Produkt als farbloses Öl mit Rf[3:1] = 0.53. NMR und HPLC ergeben 16 % *de*.

Ausbeute: 40 mg (0.25 mmol / 25 %)

Major:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-3), 1.52-1.92 (m, 3H, H-2, H-4), 3.40-3.56 (m, 2H, H-1), 3.92 (bs, 1H, OH), 4.79-4.83 (m, 1H, H-5), 7.20-7.34 (m, 5H, H-Ar) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.2 (C-3), 32.1 (C-2), 43.6 (C-4), 67.7 (C-1) 73.4 (C-5), 125.7 (C-8), 127.2 (C-7), 128.3 (C-9), 144.8 (C-6) ppm.

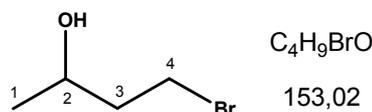
Minor:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H-3), 4.69 (dd, *J* = 2.6, 10.0 Hz, H-5) ppm. (ausgewählte Signale)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.0 (C-3), 34.7 (C-2), 45.6 (C-4), 68.4 (C-1), 71.6 (C-5), 72.9 (C-), 125.6 (C-8), 127.3 (C-7), 128.3 (C-9), 145.4 (C-6) ppm.

2.18 Darstellung von 1-Phenylpentan-1,4-diol (45 rac.)

2.18.1 Darstellung von 4-Brombutan-2-ol (44)



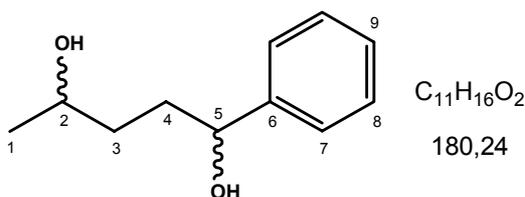
Bei 0 °C werden 10.0 g (111 mmol) 1,3-Butandiol und 29.1 g (111 mmol) Triphenylphosphin in 250 mL Dichlormethan vorgelegt. Anschließend werden vorsichtig 19.75 g (111 mmol) *N*-Bromsuccinimid zugegeben. Man lässt das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rühren auf RT kommen, engt am Rotationsverdampfer ein und fällt das Triphenylphosphinoxid größtenteils mit ~100 mL *n*-Hexan. Nach Filtration wird das Rohprodukt eingengt und im Ölpumpenvakuum vorsichtig unter zusätzlicher Kühlung bis zur Vorlage destilliert. Das Produkt geht bei 25-30 °C als farblose Flüssigkeit über.

Ausbeute: 6.07 g (39.7 mmol / 36 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H-1), 1.87-1.99 (m, 2H, H-2), 2.30 (s, 1H, OH), 3.44-3.54 (m, 2H, H-4), 3.90-4.05 (m, *J* = 6.2 Hz, 1H, H-2) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 23.3 (C-1), 30.3 (C-4), 41.4 (C-3), 65.8 (C-2) ppm.

2.18.2 Darstellung von 1-Phenylpentan-1,4-diol (45 rac.)



Unter Schutzgas werden 306 mg (2.00 mmol) 4-Brombutan-2-ol in 10 mL trockenem Diethylether vorgelegt. Bei -80 °C werden 4.07 ml (391 mg / 6.10 mmol) einer *tert*-Butyllithium-Lsg. (1.5M) langsam zugetropft. Man lässt 2 h bei -80 °C und 1 h bei RT rühren. Nach erneutem Abkühlen auf -80 °C werden 106 mg (1.00 mmol) Benzaldehyd zugetropft und das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rühren auf RT gebracht. Es wird mit 10 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. hydrolysiert und die wässrige Phase 3 x mit je 20 mL Diethylether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird

flashchromatographisch mit Pentan/TBME (10:1 / 3:1) gereinigt. Man erhält das Produkt als farbloses Öl mit $R_f[3:1] = 0.05$. Chirale HPLC ergibt 10 % *de*.

Ausbeute: 103 mg (0.57 mmol / 57 %)

Major:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.00$ (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, H-1), 1.23-1.46 (m, 2H, H-3), 1.60-1.76 (m, 2H, H-4), 3.54-3.73 (m, 1H, H-2), 4.43-4.57 (m, 1H, H-5), 7.07-7.22 (m, 5H, H-Ar) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.3$ (C-1), 34.8 (C-4), 35.1 (C-3), 67.6 (C-2), 74.0 (C-5), 126.0 (C-8), 127.3 (C-7), 128.4 (C-9), 144.8 (C-6) ppm.

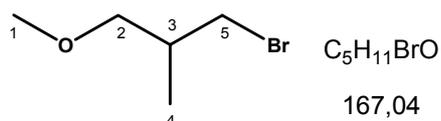
Minor:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.01$ (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, H-1) ppm. (ausgewähltes Signal)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.6$ (C-1), 36.0 (C-4), 36.3 (C-3), 68.1 (C-2), 74.6 (C-5), 125.9 (C-8), 127.3 (C-7), 128.4 (C-9), 145.0 (C-6) ppm.

2.19 Darstellung von 4-Methoxy-3-methoxy-1-phenylbutan-1-ol (47 rac.)

2.19.1 Darstellung von 1-Bromo-3-methoxy-2-methylpropan (46)



Bei 0 °C werden 2.55 g (24.5 mmol) 3-Methoxy-2-methylpropanol und 6.73 g (25.7 mmol) Triphenylphosphin in 80 mL Dichlormethan vorgelegt. Anschließend werden langsam 4.57 g (25.7 mmol) *N*-Bromsuccinimid zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 25 mL Cyclohexan aufgenommen. Ausgefallenes Triphenylphosphinoxid wird abfiltriert und das Cyclohexan am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird im Membranpumpenvakuum destilliert. Das Produkt geht bei 70 °C (200 mbar) als farblose Flüssigkeit über.

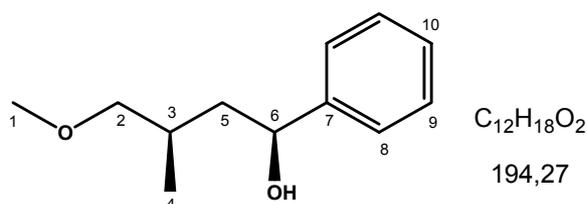
Ausbeute: 1.16 g (6.94 mmol / 28 %)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-4), 2.03 (m, 1H, H-3), 3.27 (m, 2H, H-2), 3.31 (s, 3H, H-1), 3.42 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 3H, H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 16.0 (C-4), 35.7 (C-3), 38.2 (C-5), 59.1 (C-1), 75.4 (C-2) ppm.

GC-MS (EI): m/z (%) = 134 (10) [$\text{M-CH}_3\text{O}^+$], 87 (80) [M-Br^+], 45 (100) [C_2H_5^+].

2.19.2 Darstellung von 4-Methoxy-3-methoxy-1-phenylbutan-1-ol (47 rac.)



Lithium⁸³: Unter Schutzgas werden 334 mg (2.00 mmol) 1-Bromo-3-methoxy-2-methylpropan in 20 mL trockenem Lösungsmittelgemisch aus Pentan/Diethylether (3:2) vorgelegt. Bei $-80\text{ }^\circ\text{C}$ werden 2.80 mL (269 mg / 4.20 mmol) einer 1.5 molaren *tert*-Butyllithium-Lsg. zugetropft. Die gelbliche Lösung wird 10 min bei $-80\text{ }^\circ\text{C}$ und anschließend 45 min bei RT gerührt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird die gelborange Lösung erneut auf $-80\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und tropfenweise mit 106 mg (1.00 mmol) Benzaldehyd versetzt. Man lässt die Suspension über Nacht unter Rühren auf RT kommen. Es werden 5 mL Wasser und 5 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. zugegeben und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird 3 x mit 10 mL Diethylether gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufarbeitung mit Pentan/TBME (10:1 / 3:1) ergibt das Produkt als farbloses Öl ($R_f[3:1] = 0.32$). NMR ergibt 23 % *de*.

Ausbeute: 157 mg (0.808 mmol / 81 %)

Magnesium: Unter Schutzgas werden 121 mg (5.00 mmol) Magnesiumspäne in 20 mL trockenem Diethylether vorgelegt. Tropfenweise werden 334 mg (2.00 mmol) 1-Bromo-3-methoxy-2-methylpropan zugegeben. Nach Einsetzen der GRIGNARD-Reaktion (~20min) lässt man 1 h rühren und tropft anschließend bei $-80\text{ }^\circ\text{C}$ langsam 106 mg (1.00 mmol) Benzaldehyd zu. Man lässt die Reaktionslösung über Nacht unter Rühren auf RT kommen. Es werden 5 mL Wasser und 5 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. zugegeben und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird 3 x mit 10 mL Diethylether gewaschen,

die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufarbeitung mit Pentan/TBME (10:1 / 3:1) ergibt ein farbloses Öl (Rf[3:1] = 0.30). NMR ergeben 28 % *de*.

Ausbeute: 176 mg (0.906 mmol / 91 %)

Major:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.86 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-4), 1.70 (dd, *J* = 6.4, 6.4 Hz, 2H, H-5), 1.80 (tt, *J* = 6.6, 6.2 Hz, 1H, H-3), 3.14-3.26 (m, 2H, H-2), 3.26 (s, 3H, H-1), 4.74 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-6), 7.14-7.30 (m, 5H, H-Ar) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.0 (C-4), 30.2 (C-3), 44.6 (C-5), 59.0 (C-1), 72.0 (C-6), 78.6 (C-2), 126.0 (C-8), 127.3 (C-10), 128.5 (C-9), 145.1 (C-7) ppm.

Minor:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-4), 1.95 (tt, *J* = 6.6, 6.2 Hz, 1H, H-3), 3.29 (s, 3H, H-1), 4.74 (dd, *J* = 9.8, 2.6 Hz, 1H, H-6) ppm. (ausgewählte Signale)

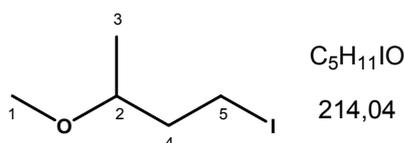
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.1 (C-4), 32.1 (C-3), 46.0 (C-5), 59.0 (C-1), 73.2 (C-6), 79.2 (C-2), 12125.9 (C-8), 127.4 (C-10), 128.5 (C-9), 145.7 (C-7) ppm.

HRMS-EI: *m/z* = 194.1313 [M = 194.1307 / C₁₂H₁₈O₂]

CHN: C, 73.73; H, 9.69 (ber.); C, 74.19; H, 9.34 (gef.).

2.20 Darstellung von 4-Methoxy-1-phenylpentan-1-ol (49 rac.)

2.20.1 Darstellung von 1-Iodo-3-methoxybutan (48)



Bei 0 °C werden 10.3 g (98.9 mmol) 3-Methoxybutan-1-ol in 400 mL eines Lösungsmittelgemisches aus Acetonitril/Diethylether (3:1) vorgelegt. Anschließend gibt man vorsichtig 33.7 g (128 mmol) Triphenylphosphin und 9.43 g (139 mmol) Imidazol hinzu. Zur Lösung werden langsam 36.4 g (143 mmol) Iod gegeben und man lässt die Reaktionslösung über 2 h auf RT kommen. Man wäscht mit 100 mL Natriumthiosulfat-Lsg., trocknet die

organische Phase über Natriumsulfat und engt am Rotationsverdampfer ein. Der Rückstand wird in Pentan aufgenommen und ausgefallenes Triphenylphosphinoxid abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt im ÖPV überführt (Sdp.-Erniedrigung zu stark -> s. Ausbeute). Man erhält das Produkt als farbloses Öl.

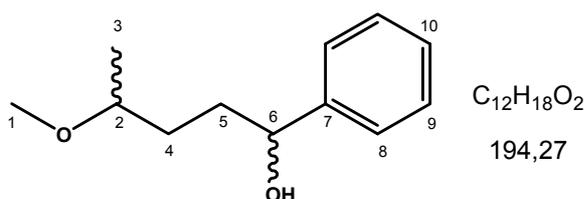
Ausbeute: 8.65 g (40.4 mmol / 41 %)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.11 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H-3), 1.79-2.01 (m, 2H, H-4), 3.16-3.42 (m, 3H, H-5, H-2), 3.30 (s, 3H, H-1) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 3.0 (C-5), 18.6 (C-3), 40.7 (C-4), 56.5 (C-1), 76.5 (C-2) ppm.

HRMS-EI: *m/z* = 213.9864 [*M* = 213.9854 / C₅H₁₁O]

2.20.2 Darstellung von 4-Methoxy-1-phenylpentan-1-ol (49 rac.)



Unter Schutzgas werden 121 mg (5,00 mmol) Magnesiumspäne in 5 mL trockenem Diethylether vorgelegt. Tropfenweise werden 428 mg (2,00 mmol) 1-Iodo-3-methoxybutan zugegeben. Nach Einsetzen der GRIGNARD-Reaktion (heat gun) lässt man 30 min rühren und tropft anschließend bei -78 °C langsam 106 mg (1,00 mmol) Benzaldehyd zu. Man lässt die Reaktionslösung über Nacht unter Rühren auf RT kommen. Es werden 5 mL Wasser und 5 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. zugegeben und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird 3x mit 10 mL Diethylether gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufarbeitung mit Pentan/TBME (10:1/3:1/1:1/TBME) ergibt das Produkt als farbloses Öl (*R_f*[3:1] = 0.27). NMR ergibt 40 % *de*. Die Diastereomerentrennung erfolgt via präp. HPLC (Hexan/TBME-> 77:33 / *M* = 16 / Fluss: 6 mL / SI-100 / *L* = 250 mm / ID = 8 mm).

Ausbeute: 158 mg (0.81 mmol / 81 %)

Major:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H-3), 1.40-1.62 (m, 2H, H-4), 1.72 (dt, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-5), 2.84 (s, 1H, OH), 3.23-3.31 (m, 1H, H-2), 3.25 (s, 3H, H-1), 4.60 (dd, *J* = 6.3, 4.7 Hz, 1H, H-6), 7.17-7.30 (m, 5H, H-Ar) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.1 (C-3), 33.2 (C-4), 35.7 (C-5), 56.2 (C-1), 74.8 (C-6), 77.2 (C-2), 126.0 (C-8), 127.5 (C-10), 128.6 (C-9), 145.2 (C-7) ppm.

Minor:

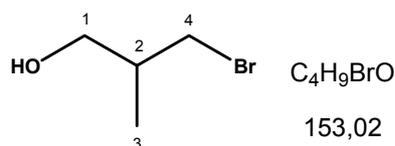
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.07 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H-3), 1.42-1.61 (m, 2H, H-4), 1.74-1.81 (m, 2H, H-5), 2.66 (s, 1H, OH), 3.25 (s, 3H, H-1), 3.25-3.31 (m, 1H, H-2), 4.63 (t, *J* = 6.3, 1H, H-6), 7.16-7.31 (m, 5H, H-Ar) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.0 (C-3), 32.8 (C-4), 35.4 (C-5), 56.2 (C-1), 74.5 (C-6), 77.0 (C-2), 126.0 (C-8), 127.5 (C-10), 128.6 (C-9), 145.1 (C-7) ppm.

HRMS-EI: *m/z* = 194.1307 [M = 194.1307 / C₁₂H₁₈O₂]

2.21 Darstellung von (3-Bromo-2-methylpropoxy)triphenylmethan (51)

2.21.1 Darstellung von 3-Bromo-2-methylpropan-1-ol (50)



In einem 250 mL Rundkolben werden 25.0 g (277 mmol) 1,2-Propandiol in 150 mL Toluol vorgelegt. Nach Zugabe von 8.78 mL (56.1 g / 333 mmol) 48 %iger HBr-Lsg. lässt man über Nacht am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzen, wobei sich ca. 40 mL Wasser abtrennen lassen. Das Toluol wird an der Apparatur weitestgehend abdestilliert und der Rückstand bei 10 mbar Membranpumpenvakuum destilliert. Das Produkt geht bei 68-77 °C als klare Flüssigkeit über.

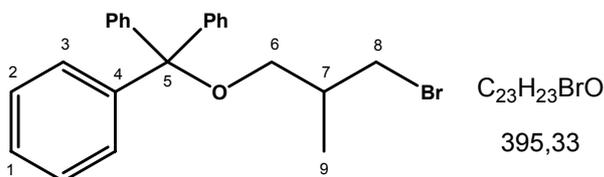
Ausbeute: 13.47 g (88.0 mmol / 32 %)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-3), 1.88-2.09 (m, 1H, H-2), 1.94 (s, 1H, OH), 3.46 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H, H-4), 3.54-3.59 (m, 2H, H-1) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.7$ (C-3), 37.6 (C-2 o. C-4), 37.9 (C-2 o. C-4), 65.5 (C-1) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁰⁵

2.21.2 Darstellung von (3-Bromo-2-methylpropoxy)triphenylmethan (51)



Es werden 1.50 g (9.80 mmol) 3-Bromo-2-methylpropan-1-ol und 2.48 g (24.5 mmol) Triethylamin in 50 mL Dichlormethan vorgelegt. Bei 0 °C werden 2.87 g (10.3 mmol) Tritylchlorid zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von 30 mL Wasser werden die Phasen im Scheidetrichter getrennt und die wässrige Phase 3 x mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufreinigung des Rohproduktes mit TBME/Pentan (10:1) liefert das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute: 3.49 g (8.83 mmol / 90 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.92$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-9), 1.96-2.07 (m, 1H, H-7), 2.95 (dd, $J = 9.1, 7.1$ Hz, 1H, H-8), 3.02 (dd, $J = 9.1, 5.0$ Hz, 1H, H-8'), 3.41 (dd, $J = 9.8, 6.3$ Hz, 1H, H-6), 3.51 (dd, $J = 9.8, 5.0$ Hz, 1H, H-6'), 7.13-7.37 (m, 15H, H-Ar), ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.4$ (C-9), 36.5 (C-8), 38.6 (C-7), 66.0 (C-6), 86.6 (C-5), 127.2 (C-1), 128.0 (C-3, C-3'), 128.9 (C-2, C-2'), 144.3 (C-4) ppm.

HRMS-EI: $m/z = 394.0924$ [$M = 394.0932$ / $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{BrO}$]

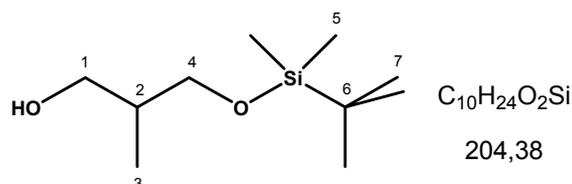
2.22 Darstellung der 3-Trialkylsilyloxy-2-methylpropylbromide (56-58)

2.22.1 Darstellung der 3-Trialkylsilyloxy-2-methylpropan-1-ol (generell)

Es werden 5.00 g (55.5 mmol) 2-Methylpropan-1,2-diol und 14.0 g (139 mmol) Triethylamin in 50 mL Dichlormethan vorgelegt. Bei 0 °C wird portionsweise das entsprechende Silylchlorid (55.5 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt.

Nach Zugabe von 30 mL Wasser werden die Phasen im Scheidetrichter getrennt und die wässrige Phase 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Destillation des Rohproduktes im ÖPV liefert das Produkt als farblose Flüssigkeit.

3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylpropan-1-ol (52)



Siedepunkt: 95-100 °C

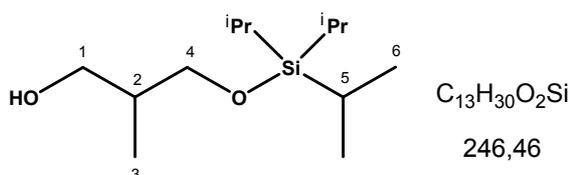
Ausbeute: 11.9 g (48.5 mmol / 87 %)

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.04 (s, 6H, H-5, H-5'), 0.81 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-3), 0.87 (s, 9H, H-7's), 1.82-1.99 (m, 1H, H-2), 2.86 (s, 1H, OH), 3.51 (dd, J = 9.9, 7.9 Hz, 1H, H-4), 3.56-3.61 (m, 2H, H-1), 3.70 (dd, J = 9.9, 4.5 Hz, 1H, H-4') ppm.

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = -5.4 (C-5, C-5'), 13.3 (C-3), 18.4 (C-6), 26.1 (C-7, C-7'), C-7''), 37.3 (C-2), 68.4 (C-1), 68.9 (C-4) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁰⁶

3-(Triisopropylsilyloxy)-2-methylpropan-1-ol (53)



Siedepunkt: 64-68 °C

Ausbeute: 9.37 g (45.8 mmol / 83 %)

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.81 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H-3), 1.03-1.05 (m, 21H, H-5's, H-6's), 1.88-2.04 (m, 1H, H-2), 3.01 (s, 1H, OH), 3.58-3.65 (m, 2H, H-1), 3.61 (dd, J = 9.7, 8.0 Hz, 1H, H-4), 3.81 (dd, J = 9.7, 4.4 Hz, 1H, H-4') ppm.

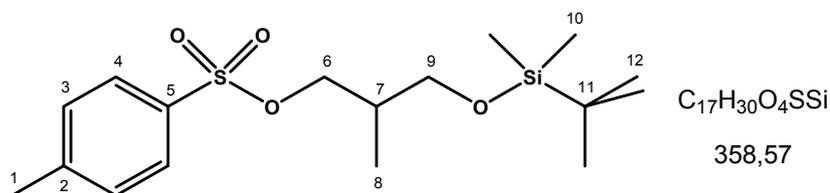
^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.0 (C-5's), 13.3 (C-3), 18.2 (C-6's), 37.3 (C-2), 68.8 (C-1), 69.7 (C-4) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁰⁷

2.22.2 Darstellung der 3-Trialkylsilyloxy-1-tosyloxy-2-methylpropane (generell)

Bei 0 °C werden 5.00 g des silylgeschützten Alkohols in 50 mL Pyridin vorgelegt und 1.5 eq. *p*-Toluolsulfonsäurechlorid portionsweise zugegeben. Man lässt das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rühren auf RT kommen, gibt ca. 40 mL Eis hinzu und extrahiert die wässrige Phase 3 x mit je 20 mL Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit verd. HCl-Lsg. gewaschen, mit ges. NaHCO₃-Lsg. entsäuert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt flashchromatographisch mit Pentan/TBME (3:1) aufgereinigt.

3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-tosyloxy-2-methylpropan (54)



R_f[3:1] = 0.77

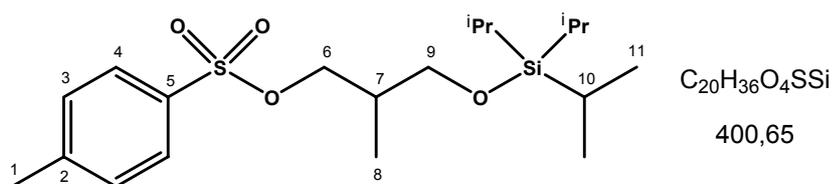
Ausbeute: 7.64 g (21.3 mmol / 87 %)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = -0.05 (s, 6H, H-10, H-10'), 0.79 (s, 9H, H-12's), 0.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-8), 1.81-2.02 (m, 1H, H-7), 2.42 (s, 3H, H-1), 3.37 (dd, *J* = 10.0, 6.4 Hz, 1H, H-9), 3.48 (dd, *J* = 10.0, 5.1 Hz, 1H, H-9'), 3.89 (dd, *J* = 9.2, 5.8 Hz, 1H, H-6), 4.00 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H, H-6'), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-3, H-3'), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-4, H-4') ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = -5.4 (C-10, C-10'), 13.4 (C-8), 18.4 (C-11), 21.8 (C-1), 26.0 (C-12's), 35.8 (C-7), 63.9 (C-9), 72.3 (C-6), 128.1 (C-2, C-2'), 130.0 (C-3, C-3'), 133.3 (C-5), 144.8 (C-2) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁰⁸

3-(Triisopropylsilyloxy)-1-tosyloxy-2-methylpropan (55)



Rf[3:1] = 0.77

Ausbeute: 7.69 g (19.2 mmol / 95 %)

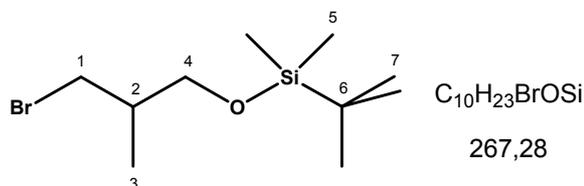
1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.88 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-8), 0.95 (s, 3H, H-10's), 0.96 (s, 18H, H-11's), 1.84-2.04 (m, 1H, H-7), 2.42 (s, 3H, H-1), 3.47 (dd, J = 9.9, 6.5 Hz, 1H, H-9), 3.57 (dd, J = 9.9, 5.0 Hz, 1H, H-9'), 3.92 (dd, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H, H-6), 4.05 (dd, J = 9.2, 5.8 Hz, 1H, H-6'), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-3, H-3'), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-4, H-4') ppm.

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.1 (C-10's), 13.5 (C-8), 18.1 (C-11's), 21.8 (C-1), 36.1 (C-7), 64.4 (C-9), 72.4 (C-4), 128.1 (C-2, C-2'), 130.0 (C-3, C-3'), 133.3 (C-5), 144.8 (C-2) ppm.

2.22.3 Darstellung der 3-Trialkylsilyloxy-2-methylpropylbromide (generell)

In einem 100 mL Rundkolben werden 1.94 g (22.3 mmol) wasserfreies Lithiumbromid in 50 mL THF (abs.) gelöst. Nach Zugabe von 11.2 mmol des entsprechenden 3-Trialkylsilyloxy-1-tosyloxy-2-methylpropans wird die Reaktionslösung 30 min unter Rückfluss erhitzt. Das LM wird am Rotationsverdampfer nahezu entfernt und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Das ausgefallene Lithiumtosylat wird als weißer Feststoff über eine Fritte abgetrennt und mit ca. 5 mL Diethylether nachgewaschen. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird flashchromatographisch mit Pentan/TBME (10:1) gereinigt.

3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylpropylbromid (56)



Rf[10:1] = 0.92

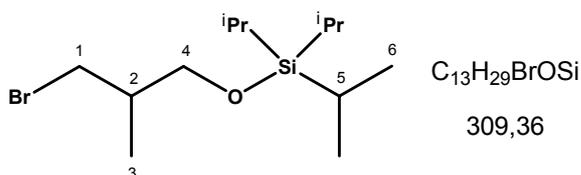
Ausbeute: 2.54 g (9.50 mmol / 85 %)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.04 (s, 6H, H-5, H-5'), 0.87 (s, 9H, H-7's), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-3), 1.89-2.00 (m, 1H, H-2), 3.41 (dd, J = 9.7, 5.5 Hz, 1H, H-1), 3.44-3.49 (m, 2H, H-1', H-4), 3.55 (dd, J = 9.9, 5.0 Hz, 1H, H-4') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = -5.2 (C-5, C-5'), 15.7 (C-3), 18.5 (C-6), 26.1 (C-7's), 38.0 (C-1 o. C-2), 38.2 (C-1 o. C-2), 65.5 (C-4) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁰⁹

3-(Triisopropylsilyloxy)-2-methylpropylbromid (57)



R_f[10:1] = 0.88

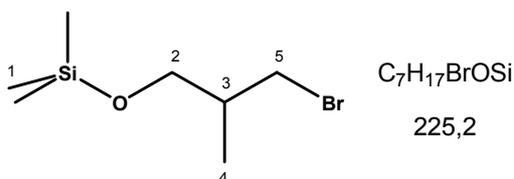
Ausbeute: 2.96 g (9.58 mmol / 86 %)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-3), 1.04 (s, 3H, H-5's), 1.05 (s, 18H, H-6's), 1.92-2.03 (m, 1H, H-2), 3.44 (dd, J = 9.7, 5.6 Hz, 1H, H-1), 3.52 (dd, J = 9.7, 5.5 Hz, 1H, H-1'), 3.57 (dd, J = 9.8, 6.7 Hz, 1H, H-4), 3.65 (dd, J = 9.8, 4.9 Hz, 1H, H-4') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 12.2 (C-5's), 15.8 (C-3), 18.2 (C-6's), 38.2 (C-1 o. C-2), 38.4 (C-1 o. C-2), 65.9 (C-4) ppm.

GC-MS (EI): m/z (%) = 265/67 (60) [$\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7^+$], 223/25 (60) [$\text{C}_7\text{H}_{16}\text{OSi}^+$], 181/183 (60) [$\text{C}_4\text{H}_{10}\text{OSi}^+$].

2.22.4 Darstellung von 3-Trimethylsilyloxy-2-methylpropylbromid (58)



Es werden 2.50 g (16.3 mmol) 3-Bromo-2-methylpropan-1-ol und 4.13 g (40.8 mmol) Triethylamin in 30 mL Dichlormethan vorgelegt. Bei 0 °C werden via Spritze 1.86 g (17.2 mmol) Trimethylsilylchlorid zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von 20 mL Wasser werden die Phasen im Scheidetrichter getrennt und die wässrige Phase 3 x mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen

Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Destillation des Rohproduktes im ÖPV liefert das Produkt bei 70 °C als farblose Flüssigkeit.

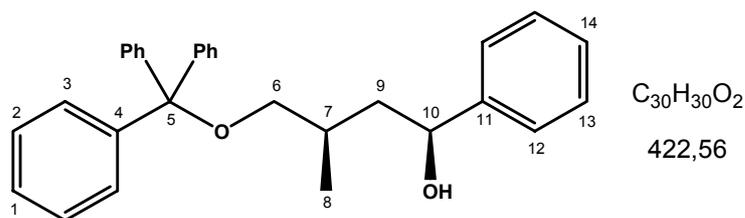
Ausbeute: 2.22 g (9.87 mmol / 60 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.08 (s, 9H, H-1's), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-4), 1.89-2.00 (m, 1H, H-3), 3.41 (dd, *J* = 9.8, 5.5 Hz, 2H, H-5), 3.43-3.46 (m, 2H, H-2, H-5'), 3.41 (dd, *J* = 10.2, 5.2 Hz, 2H, H-2')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 0.35 (C-1's), 15.7 (C-4), 37.8 (C-3 o. C-5), 38.3 (C-3 o. C-5), 65.1 (C-2) ppm.

GC-MS (EI): *m/z* (%) = 209/11 (35) [M-CH₃⁺], 103 (90) [C₄H₁₁OSi⁺], 73 (100) [C₃H₉Si⁺].

2.23 Darstellung von 3-Methyl-1-phenyl-4-(trityloxy)butan-1-ol (U rac.)



Unter Schutzgas werden 121 mg (5.00 mmol) Magnesiumspäne in 20 mL trockenem Diethylether vorgelegt. Tropfenweise werden 791 mg (2.00 mmol) (3-Bromo-2-methylpropoxy)triphenylmethan zugegeben. Nach Einsetzen der GRIGNARD-Reaktion (heat gun) lässt man 90 min rühren und tropft anschließend bei -80 °C langsam 106 mg (1.00 mmol) Benzaldehyd zu. Man lässt die Reaktionslösung über Nacht unter Rühren auf RT kommen. Es werden 5 mL Wasser und 5 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. zugegeben und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird 3 x mit 10 mL Diethylether gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufarbeitung mit Pentan/TBME (3:1) ergibt das Diastereomeregemisch als farbloses Öl (*R*_f[3:1] = 0.46). NMR ergibt 42 % *de*.

Ausbeute: 210 mg (0.50 mmol / 50 %)

Diastereomergemisch:

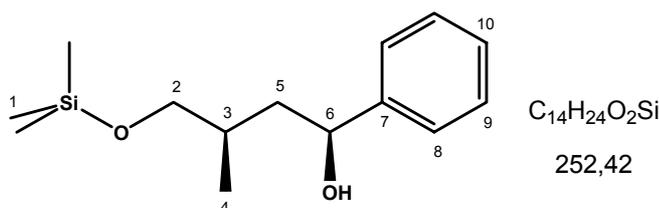
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-8), 1.38-1.90 (m, 3H, H-7, H-9), 2.27 (s, 1H, OH), 2.89-2.97 (m, 2H, H-6), 4.40-4.47 (m, 1H, H-10), 7.08-7.37 (m, 20H, H-Ar) ppm.

Major:

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 18.4 (C-8), 30.8 (C-7), 43.8 (C-9), 68.1 (C-6), 72.5 (10), 86.6 (C-5), 126.0 (C-13, C-13'), 127.1 (C-1's), 127.5 (C-14), 127.9 (C-2's), 128.5 (C-12, C-12'), 128.9 (C-3's), 144.4 (C-4), 145.1 (C-11) ppm.

Minor:

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 18.0 (C-8), 31.5 (C-7), 44.4 (C-9), 68.9 (C-6), 72.7 (10), 86.7 (C-5), 145.4 (C-11) ppm. (ausgewählte Signale)

2.24 Darstellung von 3-Methyl-1-phenyl-4-trimethylsilyloxybutan-1-ol (V rac.)

Unter Schutzgas werden 121 mg (5.00 mmol) Magnesiumspäne in 20 mL trockenem Diethylether vorgelegt. Tropfenweise werden 529 mg (2.35 mmol) 3-Trimethylsilyloxy-2-methylpropylbromid zugegeben. Nach Einsetzen der GRIGNARD-Reaktion (heat gun) lässt man 90 min rühren und tropft anschließend bei $-80\text{ }^\circ\text{C}$ langsam 106 mg (1.00 mmol) Benzaldehyd zu. Man lässt die Reaktionslösung über Nacht unter Rühren auf RT kommen. Es werden 5 mL Wasser und 5 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. zugegeben und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird 3 x mit 10 mL Diethylether gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufarbeitung mit Pentan/TBME (3:1) ergibt ein farbloses Öl ($R_f[3:1] = 0.43$ / unter partieller Zersetzung auf Säule!). NMR ergibt 35 % *de*.

Ausbeute: k.A. (partielle Zersetzung)

Major:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.00 (s, 9H, H-1's), 4.72-4.78 (m, 1H, H-6) ppm. (ausgewählte Signale)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 2.1 (C-1's), 16.9 (C-4), 30.5 (C-3), 35.9 (C-5), 67.9 (C-2 o. C-6), 68.0 (C-2 o. C-6), 126.0 (C-9, C-9'), 127.3 (C-10), 128.5 (C-8), 145.1 (C-7) ppm.

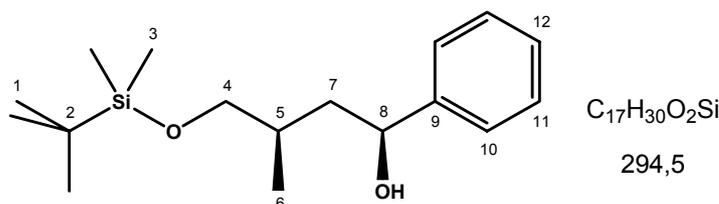
Minor:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.05 (s, 9H, H-1's), 4.61-4.66 (m, 1H, H-6) ppm.
(ausgewählte Signale)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 0.3 (C-1's), 125.8 (C-9, C-9'), 145.7 (C-7) ppm.
(ausgewählte Signale)

MS-EI: m/z (%) = 252 (50) [M⁺], 179 (20) [M-C₃H₉Si⁺], 107 (70) [C₇H₇O⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺].

2.25 Darstellung von 3-Methyl-1-phenyl-4-(tert-butylidimethylsilyloxy)-butan-1-ol (W rac.)



Unter Schutzgas werden 121 mg (5.00 mmol) Magnesiumspäne in 20 mL trockenem Diethylether vorgelegt. Tropfenweise werden 628 mg (2.35 mmol) 3-(tert-Butylidimethylsilyloxy)-2-methylpropylbromid zugegeben. Nach Einsetzen der GRIGNARD-Reaktion (heat gun) lässt man 90 min rühren und tropft anschließend bei -80 °C langsam 106 mg (1.00 mmol) Benzaldehyd zu. Man lässt die Reaktionslösung über Nacht unter Rühren auf RT kommen. Es werden 5 mL Wasser und 5 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. zugegeben und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird 3 x mit 10 mL Diethylether gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufarbeitung mit Pentan/TBME (3:1) ergibt das Produkt als farbloses Öl (R_f[3:1] = 0.62/0.55). NMR ergibt 36 % *de*.

Ausbeute: 168 mg (0.57 mmol / 57 %)

Major:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.00 (s, 6H, H-3's), 0.84 (s, 9H, H-1'), 0.85 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H-6), 1.64-1.91 (m, 3H, H-5, H-7), 3.31 (s, 1H, OH), 3.35-3.52 (m, 2H, H-4), 4.71-4.76 (m, 1H, H-8), 7.13-7.29 (m, 5H, H-Ar) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = -5.4 (C-3, C-3'), 17.5 (C-6), 18.3 (C-2), 26.0 (C-1's), 32.3 (C-5), 44.2 (C-7), 68.4 (C-4), 71.8 (C-8), 125.8 (C-10, C-10'), 127.1 (C-12), 128.3 (C-11, C-11'), 145.2 (C-9) ppm.

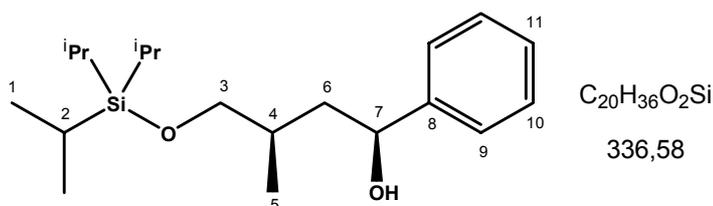
Minor:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.03 (s, 6H, H-3's), 0.86 (s, 9H, H-1'), 3.79 (s, 1H, OH), 4.62-4.67 (m, 1H, H-8) ppm. (ausgewählte Signale)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = -5.3 (C-3, C-3'), 17.9 (C-6), 18.4 (C-2), 26.0 (C-1's), 34.5 (C-5), 45.9 (C-7), 69.3 (C-4), 73.2 (C-8), 125.9 (C-10, C-10'), 127.1 (C-12), 128.3 (C-11, C-11'), 145.7 (C-9) ppm.

HRMS-EI: m/z = 294.1987 [M = 294.2015 / $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$]

2.26 Darstellung von 3-Methyl-1-phenyl-4-(triisopropylsilyloxy)-butan-1-ol (X rac.)



Unter Schutzgas werden 121 mg (5.00 mmol) Magnesiumspäne in 20 mL trockenem Diethylether vorgelegt. Tropfenweise werden 727 mg (2.35 mmol) 3-(Triisopropylsilyloxy)-2-methylpropylbromid zugegeben. Nach Einsetzen der GRIGNARD-Reaktion (heat gun) lässt man 90 min rühren und tropft anschließend bei $-80\text{ }^\circ\text{C}$ langsam 106 mg (1.00 mmol) Benzaldehyd zu. Man lässt die Reaktionslösung über Nacht unter Rühren auf RT kommen. Es werden 5 mL Wasser und 5 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. zugegeben und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird 3 x mit 10 mL Diethylether gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufarbeitung mit Pentan/TBME (3:1) ergibt die einzelnen Diastereomere als farblose Öle ($R_f[3:1]$ = 0.65/0.59). Auswaage ergibt 16 % *de*.

Ausbeute: 239 mg (0.71 mmol / 71 %)

Major:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.85 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H-5), 0.99 (s, 3H, H-2), 1.00 (s, 18H, H-1, H-1'), 1.65-1.78 (m, 3H, H-4, H-6), 3.13 (s, 1H, OH), 3.48 (dd, J = 9.7, 6.4 Hz, 1H, H-3), 3.56 (dd, J = 9.7, 4.2 Hz, 1H, H-3'), 4.74-4.79 (m, 1H, H-7), 7.12-7.29 (m, 5H, H-Ar) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 12.1 (C-2), 17.8 (C-5), 18.2 (C-1), 32.7 (C-4), 44.3 (C-6), 68.9 (C-3), 72.1 (C-7), 126.0 (C-9, C-9'), 127.3 (C-11), 128.5 (C-10, C-10'), 145.3 (C-8) ppm.

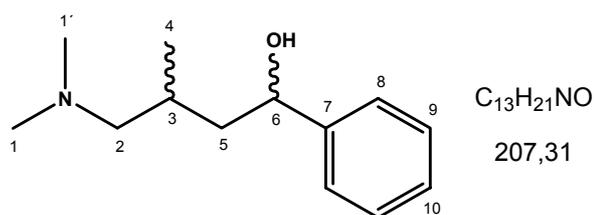
Minor:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.82 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-5), 0.98 (s, 3H, H-2), 0.99 (s, 18H, H-1), 1.55 (ddd, J = 14.3, 5.3, 3.0 Hz, 1H, H-6), 1.70 (ddd, J = 14.3, 9.8, 7.1 Hz, 1H, H-6'), 1.79-1.89 (m, 1H, H-4), 3.44 (dd, J = 9.8, 7.9 Hz, 1H, H-3), 3.56 (dd, J = 9.8, 4.6 Hz, 1H, H-3), 4.64 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H, H-7), 7.13-7.28 (m, 5H, H-Ar) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 12.1 (C-2), 18.2 (C-1, C-1'), 18.3 (C-5), 35.1 (C-4), 46.4 (C-6), 69.8 (C-3), 73.5 (C-7), 126.0 (C-9, C-9'), 127.3 (C-11), 128.5 (C-10, C-10'), 145.9 (C-8) ppm.

HRMS-EI: m/z = 336.2480 [M = 336.2485 / $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}$]

2.27 Darstellung von 4-Dimethylamino-3-methyl-1-phenylbutan-1-ol (59)



Unter Schutzgas werden in einem Schlenk-Gefäß 533 mg (2 mmol) 4,4'-Di-*tert*-butylbiphenyl (DTBB) und in einem weiteren 28 mg (4 mmol) Lithium vorsichtig ausgeheizt. Beide Substanzen werden in je 10 mL trockenem THF aufgenommen und die DTBB-Lösung bei 0 °C tropfenweise zum Lithium gegeben. Man lässt über Nacht bei 0 °C rühren, kühlt das dunkelgrüne Reaktionsgemisch auf -40 °C ab und tropft 170 mg (1.25 mmol) 3-Dimethylamino-2-methylpropylchlorid zu und kühlt die nun rote Lösung auf -80 °C ab. Man gibt 106 mg (1 mmol) Benzaldehyd tropfenweise zu und lässt das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rühren auf RT kommen. Es wird mit wenig Wasser hydrolysiert, mit 20%iger NaOH-Lsg. auf pH ~12 eingestellt und die wässrige Phase 3 x mit je 20 mL Diethylether

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufarbeitung (TBME + 1.5 % Et₃N) liefert das Diastereomeregemisch als zähflüssige Masse mit R_f[TBME+Et₃N] = 0.48/0.53]. NMR ergibt ~13 % *de*.

Ausbeute: 139 mg (0.67 mmol / 67 %)

Major:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.78 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-4), 1.60 (m, 1H, H-3), 1.69-1.75 (m, 1H, H-5), 1.92 (dd, *J* = 12.4, 2.8 Hz, 1H, H-2), 2.03 (ddd, *J* = 14.5, 5.7, 2.8 Hz, 1H, H-5'), 2.14 (s, 6H, H-1, H-1'), 2.21 (dd, *J* = 12.4, 11.1 Hz, 1H, H-2'), 4.80 (dd, *J* = 5.4, 3.7 Hz, 1H, H-6), 7.10-7.33 (m, 5H, H-Ar) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.2 (C-4), 27.6 (C-3), 45.6 (C-1, C-1'), 46.3 (C-5), 67.1 (C-2), 70.3 (C-6), 125.6 (C-8, C-8'), 126.3 (C-10), 128.2 (C-9, C-9'), 146.1 (C-7) ppm.

Minor:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.86 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-4), 1.46 (d, *J* = 14.6, 10.1 Hz, 1H, H-5), 1.75-1.80 (m, 1H, H-5'), 1.89-1.97 (m, 1H, H-3), 2.06-2.10 (m, 1H, H-2), 2.22-2.28 (m, 1H, H-2'), 2.26 (s, 6H, H-1, H-1'), 4.58 (m, 1H, H-6), 7.10-7.33 (m, 5H, H-Ar) ppm.

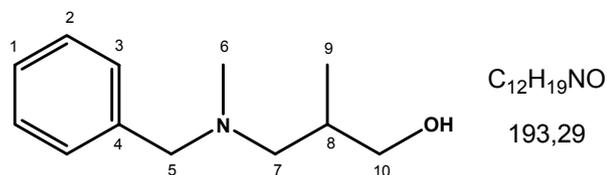
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.8 (C-4), 32.3 (C-3), 45.4 (C-1, C-1'), 50.6 (C-5), 67.9 (C-2), 74.2 (C-6), 125.8 (C-8, C-8'), 126.8 (C-10), 128.3 (C-9, C-9'), 146.6 (C-7) ppm.

CHN: C, 75.32; H, 10.21; N, 6.76 (ber.); C, 74.95; H, 10.51; N, 6.38 (gef.).

HRMS-EI: *m/z* = 207.1603 [*M* = 207.1623 / C₁₃H₂₁NO]

2.28 Darstellung von 4-(*N*-Benzyl-*N*-methylamino)-3-methyl-1-phenyl-butan-1-ol (62)

2.28.1 Darstellung von 3-(*N*-Benzyl-*N*-methylamino)-2-methylpropan-1-ol (60)



Bei 0 °C werden 3.63 g (23.7 mmol) 3-Bromo-2-methylpropan-1-ol vorgelegt und 6.32 g (52.2 mmol) *N*-Benzyl-*N*-methylamin zugetropft. Man lässt ca. 1 h bei 80 °C rühren bis zur Bildung einer weißen Suspension. Anschließend lässt man die Suspension über Nacht unter Rühren auf RT kommen, versetzt mit 50 mL Diethylether, löst mit 20%iger NaOH-Lsg. den Niederschlag auf und extrahiert die wässrige Phase 2 x mit je 20 mL Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird flashchromatographisch mit Pentan/TBME (1:1 + 1 % Et₃N) gereinigt. Man erhält das Produkt als farbloses Öl (Rf[1:1+Et₃N] = 0.17).

Ausbeute: 3.63 g (18.8 mmol / 79 %)

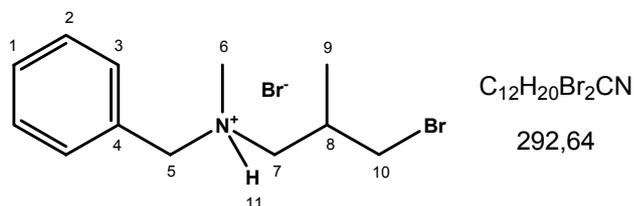
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.65 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-9), 2.07-2.15 (m, 1H, H-8), 2.16 (s, 3H, H-6), 2.31 (ddd, *J* = 12.3, 2.9, 2.8 Hz, 1H, H-7), 2.47 (dd, *J* = 12.0, 11.8 Hz, 1H, H-7'), 3.27 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, H-5), 3.37 (dd, *J* = 10.3, 10.2 Hz, 1H, H-10), 3.59 (ddd, *J* = 10.5, 3.5, 2.6 Hz, 1H, H-10'), 3.62 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, H-5'), 6.11 (s, 1H, OH), 7.17-7.27 (m, 5H, H-Ar) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.1 (C-9), 31.5 (C-8), 42.7 (C-6), 63.3 (C-7), 66.1 (C-5), 71.5 (C-10), 127.5 (C-1), 128.6 (C-2, C-2'), 129.3 (C-3, C-3'), 138.0 (C-4) ppm.

HRMS-EI: *m/z* = 193.1476 [*M* = 193.1467 / C₁₂H₁₉NO]

2.28.2 Darstellung von 3-(*N*-Benzyl-*N*-methylamino)-2-methylpropylbromid

Hydrobromid (61)



Bei 0 °C werden 2.00 g (10.4 mmol) 3-(*N*-Benzyl-*N*-methylamino)-2-methylpropan-1-ol in 4.71 mL (6.98 g / 41.4 mmol) 48%iger HBr-Lsg. gelöst und die Reaktionslösung 1 h unter Rückfluss erhitzt. Man engt die Lösung über 4 h ein und versetzt bei ~70 °C mit 6 mL Aceton und lässt über Nacht bei 0 °C auskristallisieren. Der leicht gelbliche Feststoff wird abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Das Produkt ist sauber und wird direkt weiter umgesetzt.

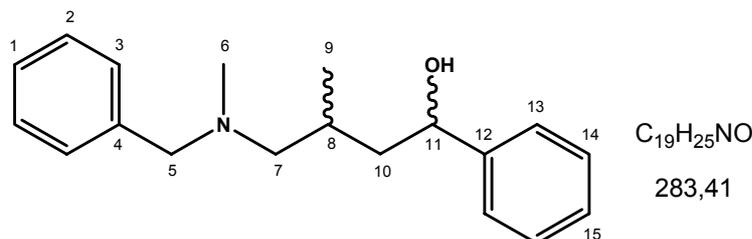
Ausbeute: 2.35 g (6.97 mmol / 67 %)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.00-1.08 (m, 3H, H-9), 2.34-2.51 (m, 1H, H-8), 2.73-2.82 (m, 3H, H-6), 2.93-3.01 (m, 1H, H-10), 3.07-3.17 (m, 1H, H-10'), 3.57-3.68 (m, 2H, H-7), 4.36-4.44 (m, 2H, H-5), 7.43-7.66 (m, 5H, H-Ar), 9.55 (s, 1H, H-11) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 17.1 & 17.4 (C-9), 29.8 & 30.2 (C-8), 39.4 (C-10), 40.2 & 40.6 (C-6), 58.1 & 58.8 (C-7), 59.2 & 59.5 (C-5), 128.8 (C-2, C-2'), 129.6 & 129.7 (C-1), 131.4 & 131.5 (C-3, C-3') ppm. (stereogener Stickstoff bildet Diastereomere)

GC-MS (EI): m/z (%) = 255 (1) [M⁺], 134 (80) [M-C₃H₆Br⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺].

HRMS-EI: m/z = 255.0633 [M = 255.0623 / C₁₂H₁₈BrN]

2.28.3 Darstellung von 4-(*N*-Benzyl-*N*-methyldamino)-3-methyl-1-phenyl-butan-1-ol (62)

Unter Schutzgas werden 674 mg (2.00 mmol) 3-(*N*-Benzyl-*N*-methyldamino)-2-methylpropylbromid Hydrobromid in 20 mL trockenem Lösungsmittelgemisch aus Pentan/Diethylether (3:2) vorgelegt. Bei -80 °C werden 4.13 mL (397 mg / 6.20 mmol) einer 1.5 molaren *tert*-Butyllithium-Lsg. zugetropft. Die gelbliche Lösung wird 10 min bei -80 °C und anschließend 45 min bei RT gerührt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird die gelborange Lösung erneut auf -80 °C abgekühlt und tropfenweise mit 106 mg (1.00 mmol) Benzaldehyd versetzt. Man lässt die Suspension über Nacht unter Rühren auf RT kommen. Es werden 5 mL Wasser und 5 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. zugegeben und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird 3 x mit 10 mL Diethylether gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufarbeitung mit Pentan/TBME (10:1 / 3:1) ergibt das Produkt als farbloses Öl (Rf[3:1] = 0.16). NMR ergibt 39 % *de*.

Ausbeute: 80 mg (0.28 mmol / 28 %)

Major:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-9), 1.64-1.67 (m, 1H, H-10), 1.73-1.79 (m, 1H, H-8), 1.96-2.02 (m, 2H, H-7, H-10'), 2.02 (s, 3H, H-6), 2.40 (dd, *J* = 12.3, 7.4 Hz, 1H, H-7'), 3.47 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H, H-5), 4.79 (dd, *J* = 6.3, 3.5 Hz, 1H, H-11), 7.07-7.35 (m, 10H, H-Ar) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.2 (C-9), 27.4 (C-8), 41.9 (C-6), 46.1 (C-10), 63.3 (C-5), 65.0 (C-7), 70.5 (C-11), 125.7 (C-13, C-13'), 126.5 (C-15), 127.6 (C-1), 128.3 (C-3, C-3'), 128.6 (C-14, C-14'), 129.8 (C-2, C-2'), 137.3 (C-4), 146.0 (C-12) ppm.

Minor:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-9), 1.44 (dt, *J* = 14.6, 10.0 Hz, 1H, H-10), 1.69-1.73 (m, 1H, H-10'). 2.02-2.04 (m, 1H, H-8), 2.14 (dd, *J* = 12.5, 2.3 Hz, 1H, H-7), 2.18 (s, 3H, H-6), 2.38 (dd, *J* = 12.3, 11.2 Hz, 1H, H-7'), 3.41 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H-5), 3.65 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, H-5'), 4.63 (m, 1H, H-11), 7.07-7.35 (m, 10H, H-Ar) ppm.

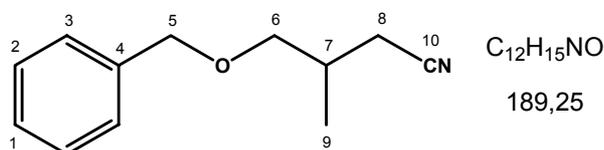
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.9 (C-9), 31.8 (C-8), 42.1 (C-6), 50.5 (C-10), 63.0 (C-5), 66.1 (C-7), 74.3 (C-11), 125.9 (C-13, C-13'), 126.9 (C-15), 127.7 (C-1), 128.3 (C-3, C-3'), 128.7 (C-14, C-14'), 129.8 (C-2, C-2'), 137.1 (C-4), 146.6 (C-12) ppm.

CHN (Hydrochlorid): C, 75.08; H, 7.12; N, 3.81 (ber.); C, 74.20; H, 7.02; N, 3.56 (gef.).

HRMS-EI: m/z = 283.1931 [M = 283.1936 / $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}$]

2.29 Darstellung der 4-Alkyloxy-3-methylbutylbromide (66, 71, 72)

2.29.1 Darstellung der 3-Benzoyloxy-2-methylpropylcyanid (63)



Es werden 2.30 g (6.88 mmol) 3-Benzoyloxy-2-methylpropyl-4-methylbenzylsulfonat in 8 mL DMSO vorgelegt und 404 mg (8.25 mmol) Natriumcyanid zugegeben. Man lässt 48 h bei RT rühren und versetzt die Reaktionslösung mit 5 mL Wasser und 20 mL Diethylether. Die Phasen werden im Scheidtrichter getrennt und die wässrige Phase 3 x mit je 15 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit je 5 mL Wasser und ges. NaCl-Lsg gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt direkt weiter umgesetzt.

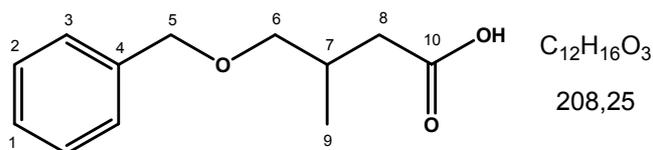
Ausbeute: 1.17 g (6.18 mmol / 90 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-9), 2.04-2.05 (m, 1H, H-7), 2.42 (d, J = 11.1, 6.1 Hz, 2H, H-8), 3.28 (dd, J = 9.4, 7.8 Hz, 1H, H-6), 3.44 (dd, J = 9.4, 4.8 Hz, 1H, H-6'), 4.49 (s, 2H, H-5), 7.26-7.35 (m, 5H, H-Ar) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 16.4 (C-9), 21.6 (C-8), 31.3 (C-7), 73.3 (C-5 o. C-6), 73.4 (C-5 o. C-6), 118.8 (C-10), 127.8 (C-3, C-3'), 127.9 (C-1), 128.6 (C-2, C-2'), 138.1 (C-4) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²¹⁰

2.29.2 Darstellung der 4-Benzyloxy-3-methylbutansäure (64)



Es werden 1.17 g (6.18 mmol) 3-Benzyloxy-2-methylpropylcyanid in einem Lösungsmittelgemisch aus 15 mL MeOH und 40 mL 25%ige NaOH-Lsg. 60 h unter Rückfluss erhitzt bis angefeuchtetes Indikatorpapier an der Kühleröffnung nicht mehr basisch reagiert. Es werden 50 mL Wasser zugegeben, mit konz. HCl-Lsg. auf pH ~5 eingestellt und 3 x mit je 50 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird flashchromatographisch mit Pentan/TBME (3:1) gereinigt und ergibt das Produkt als farbloses Öl (Rf[3:1] = 0.13).

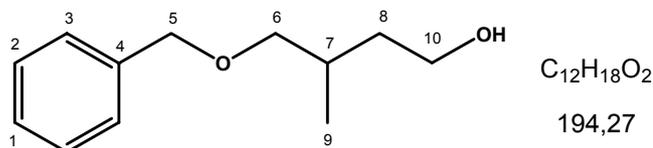
Ausbeute: 1.22 g (5.85 mmol / 95 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H-9), 2.19 (dd, *J* = 14.6, 7.6 Hz, 1H, H-8), 2.22-2.39 (m, 1H, H-7), 2.55 (dd, *J* = 14.6, 5.6 Hz, 1H, H-8'), 3.29 (dd, *J* = 9.2, 6.9 Hz, 1H, H-6), 3.40 (dd, *J* = 9.2, 5.3 Hz, 1H, H-6'), 4.50 (s, 3H, H-5), 7.25-7.34 (m, 5H, H-Ar), 10.3 (s, 1H, COOH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.1 (C-9), 30.8 (C-7), 38.7 (C-8), 73.2 (C-5), 74.9 (C-6), 127.7 (C-3, C-3', C-1), 128.6 (C-2, C-2'), 138.5 (C-4), 179.4 (C-10) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²¹¹

2.29.3 Darstellung der 4-Benzyloxy-3-methylbutan-1-ol (65)



Bei 0 °C werden 167 mg (4.4 mmol) LAH in 10 mL trockenem THF vorgelegt und anschließend 1.20 g (5.78 mmol) 4-Benzyloxy-3-methylbutansäure gelöst in 20 mL trockenem THF zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei 0 °C gerührt und mit 20%iger NaOH-Lsg. bis zur Bildung eines weißen Feststoffs hydrolysiert, welcher nach Abdekantieren

2 x mit je 20 mL THF kurz ausgekocht wird. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält das Produkt als farblose Flüssigkeit.

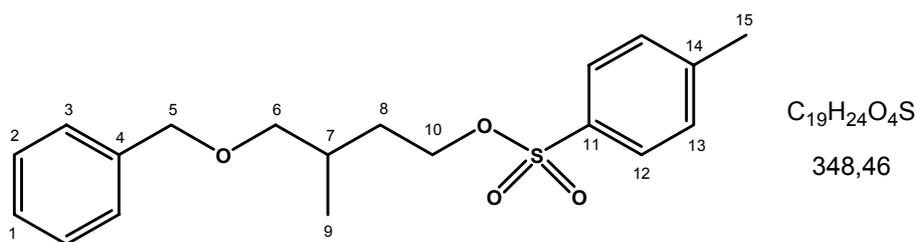
Ausbeute: 880 mg (4.53 mmol / 78 %)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.93 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-9), 1.41-1.71 (m, 2H, H-8), 1.82-2.02 (m, 1H, H-7), 2.66 (s, 1H, OH), 3.22-3.40 (m, 2H, H-6), 3.51-3.74 (m, 2H, H-10), 4.48 (s, 3H, H-5), 7.25-7.36 (m, 5H, H-Ar) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 17.8 (C-9), 31.5 (C-7), 38.1 (C-8), 61.2 (C-10), 73.4 (C-5), 76.2 (C-6), 127.8 (C-3, C-3', C-1), 128.6 (C-2, C-2'), 138.2 (C-4) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²¹²

2.29.4 Darstellung der 4-(Benzyloxy)-3-methylbutyl-4-methylbenzylsulfonat



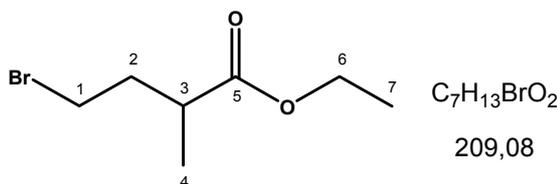
Unter Eiskühlung werden 862 mg (4.44 mmol) 4-Benzyloxy-3-methylbutan-1-ol und 1.27 g (6.66 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in 10 mL Pyridin zusammengegeben. Man lässt über 3 h unter Rühren auf RT kommen und gibt 30 mL Diethylether und 10 mL Eiswasser / konz. Salzsäure (3:1) hinzu. Die organische Phase wird mit 10 mL Wasser gewaschen und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. entsäuert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufreinigung mit Pentan/TBME (10:1) des Rohprodukts ergibt ein farbloses Öl ($R_f[10:1] = 0.25$).

Ausbeute: 616 mg (1.77 mmol / 40 %)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-9), 1.40-1.59 (m, 1H, H-7), 1.75-1.79 (m, 2H, H-8), 2.43 (s, 3H, H-15), 3.18-3.32 (m, 2H, H-6), 4.10 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H-10), 4.44 (s, 3H, H-5), 7.26-7.35 (m, 7H, H-Ar), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-12, H-12') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 17.0 (C-9), 21.8 (C-15), 30.3 (C-7), 33.1 (C-8), 69.3 (C-10), 73.2 (C-5), 75.3 (C-6), 127.7 (C-3, C-3'), 127.8 (C-1), 128.1 (C-13, C-13'), 128.6 (C-2, C-2'), 130.0 (C-12, C-12'), 133.4 (C-11), 138.2 (C-4), 144.8 (C-14) ppm.

2.29.5 Darstellung der 4-Bromo-2-methylbutansäureethylester (69)



Zu 125 mL einer frisch hergestellten HBr-Lsg. (~8N) werden bei RT tropfenweise 13.0 g (130 mmol) α -Methyl- γ -butyrolacton zugegeben und 2 h gerührt. Die Reaktionslösung wird auf ~1L Eiswasser gegeben und 3 x mit je 200 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird im ÖPV destilliert. Man erhält das Produkt bei 42 °C als farblose Flüssigkeit.

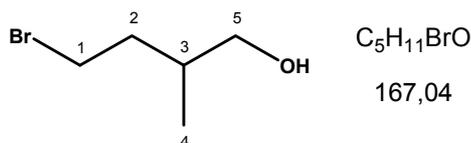
Ausbeute: 25.0 g (119 mmol / 92 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.12 (d, J = 7.1 Hz, 1H, H-4), 1.20 (d, J = 7.1 Hz, 1H, H-7), 1.80-1.89 (m, 1H, H-2), 2.15-2.24 (m, 1H, H-2'), 2.57-2.66 (m, 1H, H-3), 3.37 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H-1), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 14.3 (C-7), 16.9 (C-4), 31.1 (C-1), 36.3 (C-2), 38.1 (C-3), 60.6 (C-6), 175.6 (C-5) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²¹³

2.29.6 Darstellung der 4-Bromo-2-methylbutan-1-ol (70)



Unter Schutzgas werden bei 0 °C 8.67 g (41.5 mmol) 4-Bromo-2-methylbutansäureethylester zu 100 mL (14.2 g / 100 mmol) DIBAL-Lsg. zugetropft. Man lässt 3 h bei RT rühren und hydrolysiert mit Methanol bis zur Bildung einer gut rührbaren Lösung, welche auf ~100 mL

Eis gegeben wird. Man säuert mit verd. Schwefelsäure an (pH 3-4) und extrahiert 3 x mit je 100 mL Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird direkt weiter umgesetzt.

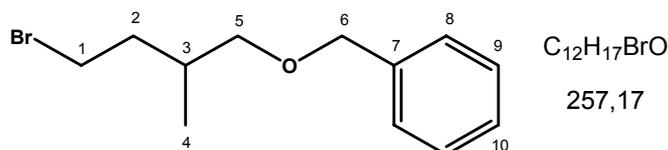
Ausbeute: 5.11 g (30.6 mmol / 73 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-4), 1.61-1.77 (m, 1H, H-3), 1.82-2.05 (m, 2H, H-2), 3.37-3.52 (m, 2H, H-1), 3.54 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, H-5) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.1 (C-4), 31.8 (C-1), 34.1 (C-3), 36.3 (C-2), 67.8 (C-5) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²¹³

2.29.7 Darstellung der 4-Benzyloxy-3-methylbutylbromid (66)



A: In einem 100 mL Rundkolben werden 296 mg (3.40 mmol) wasserfreies Lithiumbromid in 10 mL THF (abs.) gelöst. Nach Zugabe von 593 mg (1.70 mmol) 4-(Benzyloxy)-3-methylbutyl-4-methylbenzylsulfonat wird die Reaktionslösung 30 min unter Rückfluss erhitzt. Das LM wird am Rotationsverdampfer nahezu entfernt und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Das ausgefallene Lithiumtosylat wird als weißer Feststoff mittels Fritte abgetrennt und mit ca. 5 mL Diethylether nachgewaschen. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird flashchromatographisch mit Pentan/TBME (10:1) gereinigt. Man erhält das Produkt als farblose Flüssigkeit mit $R_f[10:1] = 0.86$.

Ausbeute: 411 mg (1.60 mmol / 94 %)

B: Unter Schutzgas werden in 60 mL eines Lösungsmittelgemisches aus Cyclohexan/Dichlormethan (2:1/abs.) 2.47 g (14.8 mmol) 4-Bromo-2-methylbutan-1-ol und 5.59 g (22.1 mmol) 2,2,2-Trichloracetimidäurebenzylester vorgelegt. Man tropft vorsichtig (!) 88 µL (150 mg / 1 mmol) Trifluormethansulfonsäure zu und lässt 36 h bei RT rühren. Anschließend wird die Suspension filtriert und der weiße Feststoff mit Cyclohexan

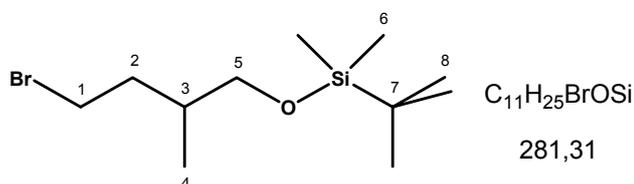
gewaschen. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lsg. extrahiert und die wässrige Phase 3 x mit je 50 mL DCM gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Fraktionierte Destillation im ÖPV (82 °C) und anschließende Flashchromatographie mit Pentan/TBME (40:1->10:1) liefern lediglich 3.53 g Rohprodukt mit einer Reinheit von ~80% (Rf[10:1] = 0.86).

Ausbeute (NMR): 2.82 g (11.0 mmol / 74 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-4), 1.64-1.80 (m, 1H, H-3), 1.87-2.13 (m, 2H, H-2), 3.31 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, H-5), 3.38-3.52 (m, 2H, H-1), 7.25-7.35 (m, 5H, H-Ar) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.8 (C-4), 32.2 (C-1), 32.6 (C-3), 37.3 (C-2), 73.2 (C-6), 75.2 (C-5), 127.7 (C-10, C-8, C-8'), 128.6 (C-9, C-9'), 138.7 (C-7) ppm.

2.29.8 Darstellung von 4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-methylbutylbromid (71)



Es werden 1.00 g (5.99 mmol) 4-Bromo-2-methylbutan-1-ol und 1.51 g (15.0 mmol) Triethylamin in 5 mL Dichlormethan vorgelegt. Bei 0 °C wird portionsweise 947 mg (6.29 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von 10 mL Wasser werden die Phasen im Scheidetrichter getrennt und die wässrige Phase 3 x mit je 15 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufreinigung mit Pentan/TBME (10:1) liefert das gewünschte Produkt als farbloses Öl mit Rf[10:1] = 0.79.

Ausbeute: 427 mg (1.52 mmol / 25 %)

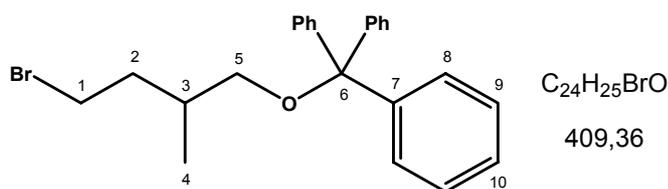
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.02 (s, 6H, H-6, H-6'), 0.87 (s, 9H, H-8's), 0.88 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H-4), 1.66 (ddt, *J* = 13.8, 7.7, 6.2 Hz, 1H, H-2), 1.75-1.85 (m, 1H, H-3), 1.98 (ddt, *J* = 13.8, 7.2, 6.0 Hz, 1H, H-2'), 3.38-3.51 (m, 4H, H-1, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.2$ (C-6, C-6'), 16.36 (C-4), 18.5 (C-7), 26.1 (C-8's), 32.4 (C-1), 34.7 (C-2), 36.9 (C-3), 67.8 (C-5) ppm.

GC-MS (EI): m/z (%) = 265/67 (1) $[\text{M}-\text{CH}_3^+]$, 223/25 (20) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9^+]$, 181/83 (20), 167/69 (85), 137/39 (65).

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²¹⁴

2.29.9 Darstellung von (4-Bromo-2-methylbutoxy)triphenylmethan (72)



Es werden 1.00 g (5.99 mmol) 4-Bromo-2-methylbutan-1-ol und 1.51 g (15.0 mmol) Triethylamin in 5 mL Dichlormethan vorgelegt. Bei 0 °C werden 1.75 g (6.29 mmol) Tritylchlorid zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von 30 mL Wasser werden die Phasen im Scheidetrichter getrennt und die wässrige Phase 3 x mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufreinigung des Rohproduktes mit TBME/Pentan (10:1) liefert das Produkt als farbloses Öl mit $R_f[10:1] = 0.75$.

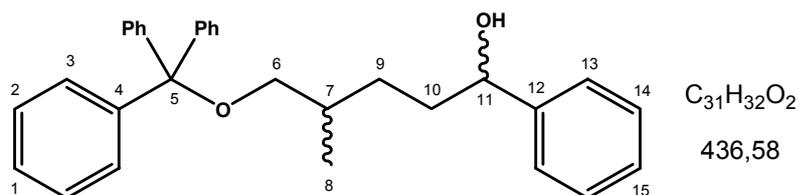
Ausbeute: 1.42 mg (3.47 mmol / 58 %)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-4), 1.60-1.70 (m, 1H, H-3), 1.84-2.00 (m, 2H, H-2), 2.89 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H, H-5), 3.26-3.30 (m, 2H, H-1), 7.13-7.24 (m, 9H, H-Ar), 7.34-7.37 (m, 6H, H-Ar) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.1$ (C-4), 32.3 (C-1), 33.0 (C-3), 37.3 (C-2), 67.7 (C-5), 86.5 (C-6), 127.1 (C-10's), 128.0 (C-8's), 128.9 (C-9's), 144.5 (C-7) ppm.

HRMS-EI: $m/z = 408.1087$ [$M = 408.1089$ / $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{BrO}$]

2.30 Darstellung von 4-Methyl-1-phenyl-5-(trityloxy)pentan-1-ol (74)



Unter Schutzgas werden 121 mg (5.00 mmol) Magnesiumspäne in 20 mL trockenem Diethylether vorgelegt. Tropfenweise werden 819 mg (2.00 mmol) (4-Bromo-2-methylbutoxy)triphenylmethan zugegeben. Nach Einsetzen der GRIGNARD-Reaktion (heat gun) lässt man 90 min rühren und tropft anschließend bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam 106 mg (1.00 mmol) Benzaldehyd zu. Man lässt die Reaktionslösung über Nacht unter Rühren auf RT kommen. Es werden 5 mL Wasser und 5 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. zugegeben und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird 3 x mit 10 mL Diethylether gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufarbeitung mit Pentan/TBME (3:1) ergibt das Diastereomerenmisch als farbloses Öl ($R_f[3:1] = 0.27$). NMR ergibt $<1\%$ *de*.

Ausbeute: 303 mg (0.69 mmol / 69 %)

Major:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.83$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-8), 0.94-1.03 (m, 1H, H-9), 1.40-1.51 (m, 2H, H-9', H-10), 1.59-1.69 (m, 2H, H-7, H-10'), 2.75-2.86 (m, 2H, H-6), 4.44 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, H-11), 7.07-7.21 (m, 14H, H-Ar), 7.30-7.34 (m, 6H, H-Ar) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.6$ (C-8), 30.0 (C-9), 33.9 (C-7), 36.6 (C-10), 68.2 (C-6), 74.9 (C-11), 86.2 (C-5), 126.0 (C-13, C-13'), 126.9 (C-1's), 127.6 (C-15), 127.8 (C-3's), 128.5 (C-14, C-14'), 128.9 (C-2's), 144.6 (C-4's), 145.0 (C-12) ppm.

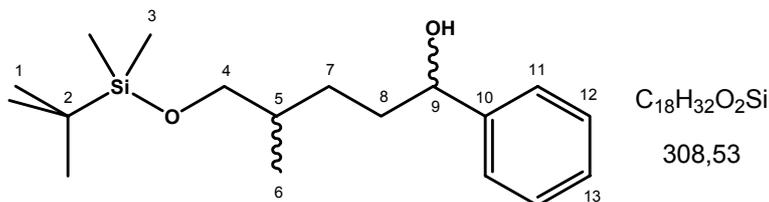
Minor:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.14$ -1.23 (m, 1H, H-9), 1.27-1.36 (m, 1H, H-9'), 1.53-1.58 (m, 2H, H-10), 1.59-1.69 (m, 1H, H-7) ppm. (ausgewählte Signale)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 29.8$ (C-9), 34.0 (C-7), 36.4 (C-10), 126.1 (C-15), 145.1 (C-12) ppm. (ausgewählte Signale)

MS (EI): m/z (%) = 359 (5) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5^+]$, 243 (70) $[\text{C}_{19}\text{H}_{15}^+]$, 77 (40) $[\text{C}_6\text{H}_5^+]$.

2.31 Darstellung von 5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-1-phenyl-pentan-1-ol (73)



Unter Schutzgas werden 121 mg (5.00 mmol) Magnesiumspäne in 20 mL trockenem Diethylether vorgelegt. Tropfenweise werden 366 mg (1.30 mmol) 4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-methylbutylbromid zugegeben. Nach Einsetzen der GRIGNARD-Reaktion (heat gun) lässt man 90 min rühren und tropft anschließend bei -80 °C langsam 106 mg (1.00 mmol) Benzaldehyd zu. Man lässt die Reaktionslösung über Nacht unter Rühren auf RT kommen. Es werden 5 mL Wasser und 5 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. zugegeben und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird 3x mit 10 mL Diethylether gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufarbeitung mit Pentan/TBME (3:1) ergibt das Diastereomergemisch als farbloses Öl (Rf[3:1] = 0.31). NMR ergibt <1 % *de*.

Ausbeute: 203 mg (0.66 mmol / 66 %)

Major:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.00-0.03 (m, 6H, H-3, H-3'), 0.83-0.88 (m, 12H, H-1, H-1', H-1'', H-6), 1.15-1.25 (m, 1H, H-7), 1.29-1.42 (m, 1H, H-7'), 1.54-1.63 (m, 1H, H-5), 1.63-1.71 (m, 1H, H-8), 1.79-1.88 (m, 1H, H-8'), 2.02 (s, 1H, OH), 3.31-3.43 (m, 2H, H-4), 4.59-4.63 (m, 1H, H-9), 7.22-7.34 (m, 5H, H-Ar) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.1 (C-3, C-3'), 16.9 (C-6), 18.5 (C-2), 26.1 (C-1), 29.6 (C-7), 35.9 (C-5), 36.8 (C-8), 68.4 (C-4), 75.1 (C-9), 126.1 (C-11, C-11'), 127.7 (C-13), 128.6 (C-12, C-12'), 145.1 (C-10) ppm.

Minor:

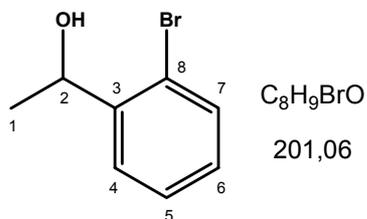
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.95-1.06 (m, 1H, H-7), 1.45-1.55 (m, 1H, H-7'), 1.72-1.78 (m, 2H, H-8) ppm. (ausgewählte Signale)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 29.6 (C-7), 35.8 (C-5), 36.6 (C-8), 68.4 (C-4), 75.2 (C-9) ppm. (ausgewählte Signale)

HRMS-EI: $m/z = 308.2202$ [$M = 308.2172 / C_{18}H_{32}O_2Si$]

2.32 Darstellung von (2-(1-Benzyloxy)ethyl)phenyl)phenylmethanol (78)

2.32.1 Darstellung von 1-(2-Bromophenyl)ethanol (76)



Es werden 2.50 g (12.6 mmol) Bromoacetophenon in 50 mL Ethanol vorgelegt. Nach Zugabe von 1.90 g (50.3 mmol) Natriumborhydrid lässt man über Nacht bei RT rühren. Nach beendeter Reaktion werden langsam 50 mL ges. NH_4Cl -Lsg. zugegeben, die Phasen im Scheidetrichter getrennt und die wässrige Phase 3 x mal mit je 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufreinigung mit Pentan/TBME (3:1) ergibt das Produkt als klare Flüssigkeit.

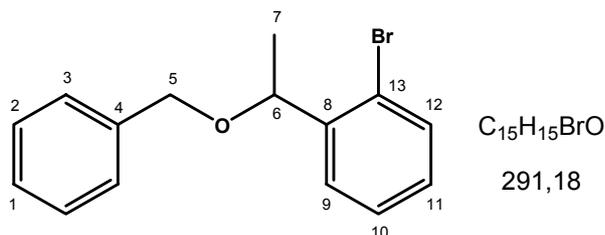
Ausbeute: 2.09 g (104 mmol / 83 %)

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.44$ (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-1), 2.34 (s, 1H, OH), 5.20 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-2), 7.09 (dt, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H, H-5), 7.31 (dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, H-6), 7.48 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H, H-4), 7.55 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H, H-7) ppm.

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 23.8$ (C-1), 69.3 (C-2), 121.9 (C-8), 126.9 (C-5), 128.0 (C-6), 128.9 (C-4), 132.8 (C-7), 144.8 (C-3) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²¹⁵

2.32.2 Darstellung von 1-(1-(Benzyloxy)ethyl)-2-brombenzol (77)



Unter Schutzgas werden in 20 mL eines Lösungsmittelgemisches aus Cyclohexan/Dichlormethan (2:1/abs.) 1.00 g (4.97 mmol) 1-(2-Bromophenyl)ethanol und 1.88 g (7.46 mmol) 2,2,2-Trichloracetimidäurebenzylester vorgelegt. Man tropft vorsichtig (!) 30 μ L (51 mg / 0.34 mmol) Trifluormethansulfonsäure zu und lässt 36 h bei RT rühren. Anschließend wird die Suspension filtriert und der weiße Feststoff mit Cyclohexan gespült. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lsg. extrahiert und die wässrige Phase 3 x mit je 50 mL DCM gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographie mit Pentan/TBME (10:1) liefert das gewünschte Produkt als farblose Flüssigkeit.

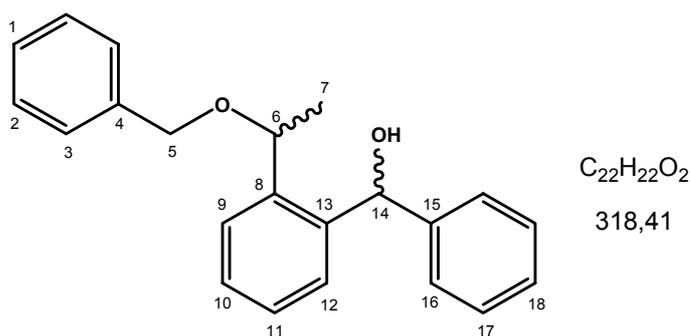
Ausbeute: 1.31g (4.49 mmol / 90 %)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.37 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H-7), 4.24 (d, J = 11.7 Hz, 1H, H-5), 4.37 (d, J = 11.7 Hz, 1H, H-5'), 4.85 (q, J = 6.5 Hz, 1H, H-6), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-10), 7.17-7.32 (m, 6H, H-Ar), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-12), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-11) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 23.0 (C-7), 71.0 (C-6), 76.3 (C-5), 122.9 (C-13), 127.4 (C-10), 127.8 (C-1), 128.0 (C-2, C-2'), 128.2 (C-9), 128.6 (C-3, C-3'), 129.0 (C-11), 132.9 (C-12), 138.5 (C-4), 143.1 (C-8) ppm.

GC-MS (EI): m/z (%) = 290 (5) $[M]^+$, 257/77 (80) $[M-CH_3]^+$, 183/185 (20) $[M-C_7H_7O]^+$, 91 (100) $[C_7H_7]^+$.

2.32.3 Darstellung von (2-(1-Benzyloxy)ethyl)phenyl)methanol (78)



Unter Schutzgas werden 121 mg (5.00 mmol) Magnesiumspäne in 20 mL trockenem Diethylether vorgelegt. Tropfenweise werden 582 mg (2.00 mmol) 1-(1-(Benzyloxy)ethyl)-2-brombenzol zugegeben. Nach Anspringen des Grignard (wenige Tropfen Dibrommethan & heat gun) lässt man 3 h rühren und tropft anschließend bei -80 °C langsam 106 mg (1.00 mmol) Benzaldehyd zu. Man lässt die Reaktionslösung über Nacht unter Rühren auf RT kommen. Es werden 5 mL Wasser und 5 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. zugegeben und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird 3 x mit 10 mL Diethylether gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufarbeitung mit Pentan/TBME (10:1/3:1) ergibt das Produkt als farblose Substanz (R_f[3:1] = 0.40). NMR ergibt 6 % *de*.

Ausbeute: 172 mg (0.54 mmol / 54 %)

Major:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.32 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-7), 3.88 (d, *J* = 11.8 Hz, 3H, H-5), 4.13 (d, *J* = 11.8 Hz, 3H, H-5'), 4.73 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, H-6), 5.92 (s, 1H, H14), 7.07-7.49 (m, 15H, H-Ar) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 23.8 (C-7), 70.3 (C-), 72.9 (C-), 73.8 (C-), 126.8, 127.1, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.4, 128.6, 138.6 (C-13), 140.7 (C-8), 141.5 (C-4), 143.4 (C-15) ppm.

Minor:

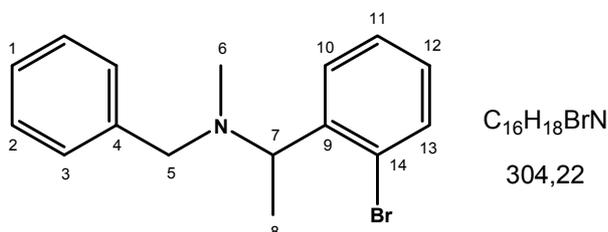
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.12 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-7), 3.96 (d, *J* = 11.8 Hz, 3H, H-5), 4.17 (d, *J* = 11.8 Hz, 3H, H-5'), 4.74 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, H-6), 5.87 (s, 1H, H14), 7.07-7.49 (m, 15H, H-Ar) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 23.4 (C-7), 70.2 (C-), 72.6 (C-), 73.0 (C-), 126.7, 127.3, 127.7, 128.5, 128.6, 138.7 (C-13), 140.9 (C-8), 141.6 (C-4), 143.5 (C-15) ppm. (ausgewählte Signale)

MS-EI: m/z (%) = 210 (25) [$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}^+$], 195 (10) [$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}^+$], 108 (85) [$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}^+$], 91 (100) [C_7H_7^+], 77 (50) [C_6H_5^+].

2.33 Darstellung von (2-(1-(*N*-Benzyl-*N*-methylamino)ethyl)phenyl)-phenylmethanol (80)

2.33.1 Darstellung von *N*-Benzyl-1-(2-bromophenyl)-*N*-methylethylamin (79)



Es werden 2.86 (14.4 mmol) 2'-Bromoacetophenon und 1.83 g (15.1 mmol) *N*-Methyl-*N*-phenylamin vorgelegt. Bei RT gibt man 5.10 g (17.9 mmol) frisch destilliertes Titan(IV)isopropoxid hinzu, wobei sich das Reaktionsgemisch leicht erwärmt, und lässt 1 h rühren. Anschließend verdünnt man die gelbrote Lösung mit 10 mL Ethanol und gibt portionsweise 6.08 g (28.7 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid hinzu. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt und anschließend mit ca. 50 mL 20%iger NaOH-Lsg. versetzt. Die Suspension wird 4 x mit je 50 mL Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird flashchromatographisch mit Pentan/TBME (10:1) gereinigt und liefert das Produkt als farbloses Öl mit $R_f[3:1] = 0.75$.

Ausbeute: 3.68 g (12.1 mmol / 84 %)

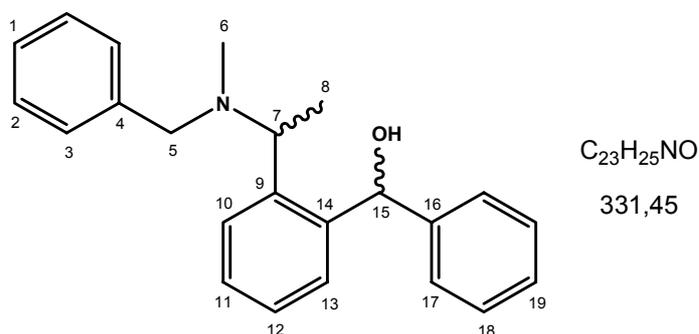
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.27 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-8), 2.07 (s, 3H, H-6), 3.24 (d, J = 13.3 Hz, 1H, H-5), 3.50 (d, J = 13.3 Hz, 1H, H-5'), 3.94 (d, J = 6.6 Hz, 1H, H-7), 6.98 (dd, J = 9.4, 7.7 Hz, 1H, H-12), 7.09-7.27 (m, 6H, H-Ar), 7.45 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H, H-10), 7.61 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H, H-13) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 19.6 (C-8), 38.8 (C-6), 59.5 (C-7), 63.0 (C-5), 124.5 (C-14), 126.9 (C-1), 127.8 (C-11), 128.3 (C-2, C-2', C-12), 128.8 (C-10), 128.9 (C-3, C-3'), 133.1 (C-13), 140.2 (C-4), 144.6 (C-9) ppm.

HRMS-EI: m/z = 303.0631 [M = 303.0623 / $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrN}$]

2.33.2 Darstellung von (2-(1-(*N*-Benzyl-*N*-methylethylamino)ethyl)phenyl)-phenylmethanol

(80)



Lithium⁸³: Unter Schutzgas werden 608 mg (2.00 mmol) *N*-Benzyl-1-(2-bromophenyl)-*N*-methylethylamin in 20 mL trockenem Lösungsmittelgemisch aus Pentan/Diethylether (3:2) vorgelegt. Bei $-80\text{ }^\circ\text{C}$ werden 2.80 mL (269 mg / 4.20 mmol) einer 1.5 molaren *tert*-Butyllithium-Lsg. zugetropft. Die gelbliche Lösung wird 10 min bei $-80\text{ }^\circ\text{C}$ und anschließend 45 min bei RT gerührt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird die leicht gelbliche Lösung erneut auf $-80\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und tropfenweise mit 106 mg (1.00 mmol) Benzaldehyd versetzt. Man lässt die Suspension über Nacht unter Rühren auf RT kommen. Es werden 5 mL Wasser und 5 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. zugegeben und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird 3 x mit 10 mL Diethylether gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufarbeitung mit Pentan/TBME (3:1) ergibt das Produkt als farbloses Öl. NMR ergibt 19 % *de*.

Ausbeute: 257 mg (0.78 mmol / 78 %)

Magnesium: Unter Schutzgas werden 121 mg (5.00 mmol) Magnesiumspäne in 20 mL trockenem Diethylether vorgelegt. Tropfenweise werden 608 mg (2.00 mmol) *N*-Benzyl-1-(2-bromophenyl)-*N*-methylethylamin zugegeben. Nach Anspringen des Grignard (wenige Tropfen Dibromethan & heat gun) lässt man 3 h rühren und tropft anschließend bei $-80\text{ }^\circ\text{C}$ langsam 106 mg (1.00 mmol) Benzaldehyd zu. Man lässt die Reaktionslösung über Nacht unter Rühren auf RT kommen. Es werden 5 mL Wasser und 5 mL ges. Ammoniumchlorid-

Lsg. zugegeben und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird 3 x mit 10 mL Diethylether gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufarbeitung mit Pentan/TBME (3:1) ergibt das Produkt farbloses Öl. NMR ergibt 75 % *de*.

Ausbeute: 287 mg (0.87 mmol / 87 %)

Major:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-8), 1.86 (s, 1H, H-6), 3.25 (d, J = 12.4 Hz, 1H, H-5), 3.36 (d, J = 12.4 Hz, 1H, H-5'), 3.81 (q, J = 6.9 Hz, 1H, H-7), 5.73 (s, 1H, H-15), 7.01-7.42 (m, 14H, H-Ar) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 8.7 (C-8), 35.8 (C-6), 56.1 (C-7), 58.3 (C-5), 77.9 (C-15), 125.6, 126.6, 127.4, 127.6, 127.8, 128.1, 128.5, 128.6, 129.4, 131.6, 137.8 (C-14), 140.2 (C-9), 144.0 (C-4), 145.7 (C-16) ppm.

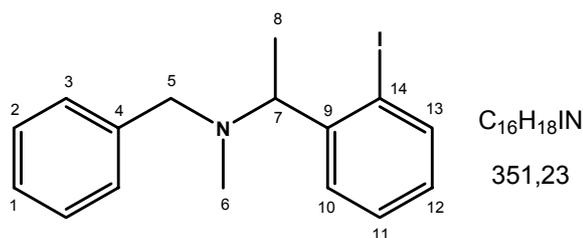
Minor:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-8), 2.00 (s, 1H, H-6), 3.47 (d, J = 12.4 Hz, 1H, H-5), 3.56 (d, J = 12.4 Hz, 1H, H-5'), 4.54 (q, J = 6.8 Hz, 1H, H-7), 6.10 (s, 1H, H-15), 7.01-7.42 (m, 14H, H-Ar) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 9.0 (C-8), 35.9 (C-6), 57.1 (C-7), 57.9 (C-5), 72.3 (C-15), 127.0, 127.1, 127.3, 127.7, 128.2, 129.6, 137.6 (C-14), 140.7 (C-9), 142.7 (C-4), 145.0 (C-16) ppm. (ausgewählte Signale)

CHN: C, 83.34; H, 7.60; N, 4.23 (ber.); C, 83.44; H, 7.77; N, 4.18 (gef.).

HRMS-EI: m/z = 331.1886 [M = 331.1936 / C₂₃H₂₅NO]

2.34 Darstellung von *N*-Benzyl-1-(2-iodophenyl)-*N*-methylethylamin (81)

In 100 mL DMF werden 1.00 g (3.29 mmol) *N*-Benzyl-1-(2-bromophenyl)-*N*-methylethylamin, 4.38 g (23.0 mmol) Kupfer(I)iodid und 16.37 g (98.6 mmol) Kaliumiodid über gepulvertem Molsieb (0.3 nm) 24 h unter Rückfluss erhitzt. Es wird mit 20%iger NaOH-Lsg. basisch aufgearbeitet und 3 x mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufreinigung mit Pentan/TBME (3:1) liefert das gewünschte Produkt als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 882 mg (2.51 mmol / 76 %)

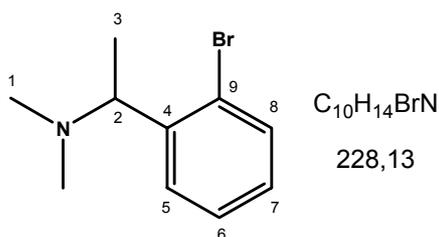
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-8), 2.15 (s, 3H, H-6), 3.33 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, H-5), 3.57 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, H-5'), 3.83 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-7), 6.92 (dt, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H, H-12), 7.25-7.32 (m, 5H, H-Ar), 7.34 (dt, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H-11), 7.63 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, H-10), 7.84 (d, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H-13) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.3 (C-8), 38.8 (C-6), 59.3 (C-5), 68.0 (C-7), 101.1 (C-14), 126.9 (C-1), 128.4 (C-3, C-3'), 128.5 (C-11), 128.6 (C-12), 128.8 (C-10), 128.9 (C-2, C-2'), 139.8 (C-4), 140.1 (C-13), 147.4 (C-9) ppm.

GC-MS (EI): *m/z* (%) = 351 (5) [M⁺], 336 (50) [M-CH₃⁺], 148 (15), [M-C₆H₄I⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺].

HRMS-EI: *m/z* = 351.0493 [M = 351.0484 / C₁₆H₁₈I]

2.35 Darstellung von 1-(2-Bromophenyl)-*N,N*-dimethylethylamin (83)



Es werden 2.50 (12.6 mmol) 2'-Bromoacetophenon und 2.36 mL (595 mg / 13.2 mmol) einer ~5.6 M *N,N*-Dimethylamin-Lsg. vorgelegt. Bei RT gibt man 4.46 g (15.7 mmol) frisch destilliertes Titan(IV)isopropoxid hinzu, wobei sich das Reaktionsgemisch leicht erwärmt, und lässt 1 h rühren. Anschließend verdünnt man die gelbrote Lösung mit 10 mL Ethanol und gibt portionsweise 5.32 g (25.1 mmol) Natriumtriaceoxyborhydrid hinzu. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt und anschließend mit ca. 50 mL 20%iger NaOH-Lsg. versetzt. Die Suspension wird 4 x mit je 50 mL Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird flashchromatographisch mit Pentan/TBME (10:1) gereinigt und liefert das Produkt als farbloses Öl mit $R_f[3:1] = 0.11$.

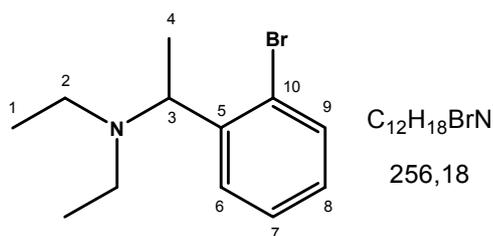
Ausbeute: 2.12 g (9.28 mmol / 74 %)

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.26$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-3), 2.21 (s, 6H, H-1, H-1'), 3.69 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-2), 7.04 (dt, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H, H-7), 7.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 7.48-7.51 (m, 2H, H-6, H-8) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 20.6$ (C-3), 43.8 (C-1, C-1'), 64.3 (C-2), 124.1 (C-9), 127.8 (C-6), 128.2 (C-7), 128.7 (C-5), 132.9 (C-8), 144.3 (C-4) ppm.

GC-MS (EI): m/z (%) = 227/29 (5) [M^+], 212/14 (100) [$M-CH_3^+$], 132 (25), 104 (25), 77 (25), [$C_6H_5^+$], 72 (80) [$C_4H_{10}N^+$].

HRMS-EI: $m/z = 227.0305$ [$M = 227.0310 / C_{10}H_{14}BrN$]

2.36 Darstellung von 1-(2-Bromophenyl)-*N,N*-diethylethylamin (84)

Es werden 1.00 (5.02 mmol) 2'-Bromoacetophenon und 367 mg (5,02 mmol) *N,N*-Diethylamin vorgelegt. Bei RT gibt man 1.79 g (6.28 mmol) frisch destilliertes Titan(IV)isopropoxid hinzu, wobei sich das Reaktionsgemisch leicht erwärmt, und lässt 1 h rühren. Anschließend verdünnt man die gelbrote Lösung mit 10 mL Ethanol und gibt portionsweise 2.13 g (10.1 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid hinzu. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt und anschließend mit ca. 20 mL 20%iger NaOH-Lsg. versetzt. Die Suspension wird 4 x mit je 30 mL Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird flashchromatographisch mit Pentan/TBME (3:1) gereinigt und liefert das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute: 733 mg (2.86 mmol / 57 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H-1, H-1'), 1.25 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-4), 2.54-2.68 (m, 4H, H-2, H-2'), 4.14 (q, J = 6.6 Hz, 1H, H-3), 7.04 (dt, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H, H-8), 7.26 (dt, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H, H-6), 7.48 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H, H-7), 7.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-9) ppm.

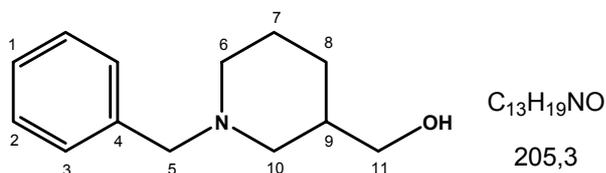
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.2 (C-1, C-1'), 20.7 (C-4), 42.7 (C-2, C-2'), 59.3 (C-3), 124.1 (C-10), 127.7 (C-7), 128.0 (C-8), 129.0 (C-6), 132.8 (C-9), 145.5 (C-5) ppm.

GC-MS (EI): m/z (%) = 255/57 (5) [M⁺], 240/42 (100) [M-CH₃⁺], 183/85 (50) [M-C₄H₁₀N⁺], 77 (40), [C₆H₅⁺].

HRMS-EI: m/z = 255.0631 [M = 255.0623 / C₁₈H₁₈BrN]

2.37 Darstellung von 2-(*N*-Benzylpiperidin-3-yl)-1-phenylethanol (88)

2.37.1 Darstellung von (*N*-Benzylpiperidin-3-yl)methanol (86)



Unter Eiskühlung werden 50 mL THF (p.a.) mit wenig Lithiumaluminiumhydrid in situ getrocknet. Weitere 573 mg (14.2 mmol) werden portionsweise unter gutem Rühren suspendiert. Bei 0 °C werden vorsichtig 1.0 g (4.0 mmol) *N*-Benzylpiperidin-3-carbonsäureethylester zugegeben. Man lässt das Reaktionsgemisch unter Rühren auf RT kommen und hydrolysiert langsam mit 20%iger NaOH-Lsg. bis sich ein weißer Feststoff bildet. Man filtriert ab und kocht den Feststoff mit 20 mL THF kurz aus. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingeeengt und anschließend das Rohprodukt im ÖPV getrocknet. Das Rohprodukt (~850 mg) wird direkt weiter umgesetzt.

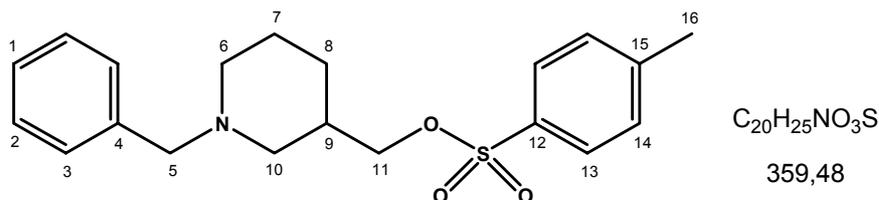
Ausbeute: quant.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.16 (m, 1H, H-8), 1.51 (m, 1H, H-8'), 1.61 (m, 1H, H-7), 1.72(m, 2H, H-7', H-6), 2.04 (m, 1H, H-9), 2.13 (m, 1H, H-10), 2.49 (m, 1H, H-10'), 2.69 (m, 1H, H-6'), 3.42 (s, 2H, H-5), 3.45-3.60 (m, 2H, H-11), 7.14-7.27 (m, 5H, H-Ar) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.7 (C-8), 27.8 (C-7), 37.8 (C-9), 54.3 (C-6), 57.6 (C-10), 63.9 (C-11), 67.7 (C-5), 127.2 (C-1), 128.4 (C-3, C-3'), 129.3 (C-2, C-2'), 138.3 (C-4) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²¹⁶

2.37.2 Darstellung von *N*-Benzyl-3-tosyloxymethylpiperidin



Unter Eiskühlung werden 1.55 g (7.57 mmol) (*N*-Benzylpiperidin-3-yl)methanol in 70 mL Pyridin vorgelegt. Es werden 2.16 g (11.4 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid portionsweise zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht gerührt. Nach Zugabe von ca. 50 mL Eis

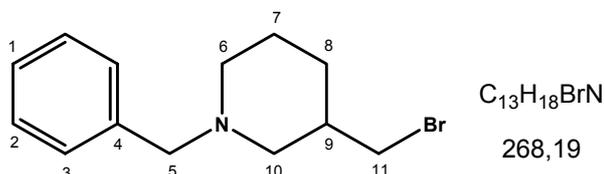
und 30 min rühren lassen wird mittel NaOH-Lsg. sukzessive basischer aufgearbeitet (bis pH 11-12) bei jeweiligem Extrahieren mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Reste Pyridin werden im ÖPV entfernt. Flashchromatographische Aufarbeitung mit TBME/Pentan (1:1 -> 1:0) ergibt das Produkt als farbloses Öl ($R_f[\text{TBME}] = 0.82$).

Ausbeute: 2.02 g (5.61 mmol / 74 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.98$ (m, 1H, H-8), 1.42 (m, 1H, H-7), 1.49 (m, 1H, H-7'), 1.53 (m, 1H, H-8'), 1.75 (m, 1H, H-6), 1.89 (m, 1H, H-9), 1.92 (m, 1H, H-10), 2.37 (s, 3H, H-16), 2.55 (m, 1H, H-10'), 2.62 (m, 1H, H-6'), 3.36 (s, 2H, H-5), 3.83 (m, 2H, H-11), 7.14-7.28 (m, 7H, H-Ar), 7.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-13, H-13') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.7$ (C-16), 24.1 (C-7), 26.5 (C-8), 35.6 (C-9), 53.7 (C-10), 56.1 (C-6), 63.3 (C-5), 72.9 (C-11), 127.0 (C-1), 127.9 (C-13, C-13'), 128.2 (C-3, C-3'), 129.0 (C-2, C-3'), 129.8 (C-14, C-14'), 133.0 (C-12), 138.2 (C-4), 144.7 (C-15) ppm.

2.37.3 Darstellung von *N*-Benzyl-3-bromomethylpiperidin (87)



Es werden 658 mg (7.58 mmol) wasserfreies Lithiumbromid in 30 mL THF (p.a.) vorgelegt. Nach Zugabe von 2.27 g (6.32 mmol) *N*-Benzyl-3-tosyloxymethylpiperidin erhitzt man 4 h unter Rückfluss. Das Reaktionsgemisch wird auf Kieselgel am Rotationsverdampfer eingeeengt. Flashchromatographische Aufarbeitung mit TBME/Pentan (1:1 -> TBME) ergibt das Produkt als farbloses Öl ($R_f[\text{TBME}] = 0.65$).

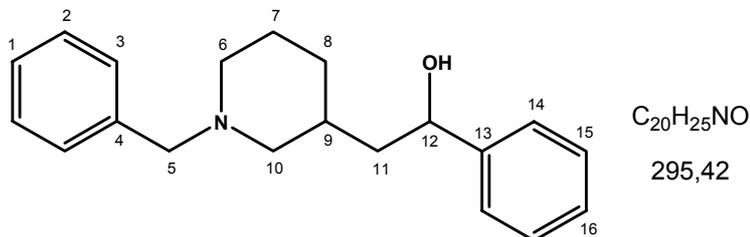
Ausbeute: 712 mg (2.66 mmol / 42 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.05$ (m, 1H, H-8), 1.54 (m, 2H, H-7, H-7'), 1.74 (m, 1H, H-8'), 1.81 (m, 1H, H-6), 1.91 (m, 2H, H-9, H-10), 2.63 (m, 1H, H-10'), 2.82 (m, 1H, H-6'), 3.25 (m, 2H, H-11), 3.43 (m, 2H, H-5), 7.15-7.27 (m, 5H, H-Ar) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.5$ (C-7), 29.4 (C-8), 37.4 (C-11), 38.4 (C-9), 53.8 (C-10), 58.3 (C-6), 63.3 (C-5), 127.0 (C-1), 128.2 (C-3, C-3'), 129.1 (C-2, C-2'), 138.4 (C-4) ppm.

GC-MS (EI): m/z (%) = 267/69 (1) [M^+], 188 (65) [$M-Br^+$], 91 (100) [$C_7H_7^+$].

2.37.4 Darstellung von 2-(*N*-Benzylpiperidin-3-yl)-1-phenylethanol (88)



Unter Schutzgas werden 121 mg (5.00 mmol) Magnesiumspäne in 20 mL trockenem Diethylether vorgelegt. Tropfenweise werden 536 mg (2.00 mmol) *N*-Benzyl-3-bromomethylpiperidin zugegeben. Nach Einsetzen der GRIGNARD-Reaktion durch Zugabe weniger Tropfen Dibromethan und kurzem Erhitzen lässt man 2h rühren und tropft anschließend bei $-80\text{ }^{\circ}C$ langsam 106 mg (1.00 mmol) Benzaldehyd zu. Man lässt die Reaktionslösung über Nacht unter Rühren auf RT kommen. Es werden 5 mL Wasser und 5 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. zugegeben und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird 3 x mit 10 mL Diethylether gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufarbeitung mit Pentan/TBME (1:1 + 1.5 % $Et_3N \rightarrow TBME + 1.5\%$ Et_3N) ergibt das Produkt als farbloses Öl ($R_f[TBME + 1.5\% Et_3N] = 0.45$). NMR ergibt 58 % *de*.

Ausbeute: 132 mg (0.45 mmol / 45 %)

Major:

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.03 (m, 1H, H-8), 1.45 (m, 1H, H-7), 1.58 (m, 1H, H-7'), 1.60 (m, 2H, H-11), 1.67 (m, 1H, H-8'), 1.69 (m, 1H, H-9), 1.86 (m, 1H, H-10), 2.01 (m, 1H, H-6), 2.48 (m, 1H, H-6'), 2.62 (m, 1H, H-10'), 3.35 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, H-5'), 3.41 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, H-5'), 4.63 (dd, $J = 8.2, 5.5$ Hz, 2H, H-12), 7.14-7.26 (m, 10H, H-Ar) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.8 (C-7), 30.6 (C-8), 32.6 (C-9), 44.6 (C-11), 53.8 (C-6), 59.8 (C-10), 63.6 (C-5), 71.9 (C-12), 125.9 (C-15, C-15'), 127.0 (C-1), 127.4 (C-16), 128.2 (C-3, C-3'), 128.4 (C-14, C-14'), 129.3 (C-2, C-2'), 138.0 (C-4), 145.3 (C-13) ppm.

Minor:

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.85 (m, 1H, H-8), 1.42 (m, 2H, H-11), 1.45 (m, 1H, H-7), 1.58 (m, 1H, H-7'), 1.60 (m, 1H, H-9), 1.68 (m, 1H, H-10), 1.89 (m, 1H, H-6), 2.07 (m, 1H,

H-8'), 2.63 (m, 1H, H-6'), 2.72 (m, 1H, H-10'), 3.35 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, H-5'), 3.41 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, H-5'), 4.62 (m, 1H, H-12), 7.14-7.26 (m, 10H, H-Ar) ppm.

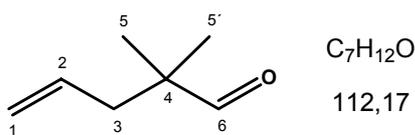
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.8$ (C-7), 31.0 (C-8), 32.9 (C-9), 44.0 (C-11), 54.1 (C-6), 60.1 (C-10), 63.5 (C-5), 72.1 (C-12), 125.8 (C-15, C-15'), 126.9 (C-1), 127.4 (C-16), 128.1 (C-3, C-3'), 128.5 (C-14, C-14'), 129.3 (C-2, C-2'), 138.2 (C-4), 145.3 (C-13) ppm.

HRMS-ESI: $m/z = 296.1993$ [$M = 296.2009 / \text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}$]

HRMS-EI: $m/z = 295.1949$ [$M = 295.1936 / \text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}$]

2.38 Darstellung von 2-(*N*-Benzyl-5,5-dimethylpiperidin-3-yl)-1-phenylethanol (99)

2.38.1 Darstellung von 2,2-Dimethyl-4-pentenal (89)



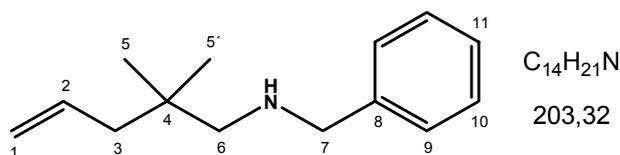
Es werden 108 g (1.50 mol) destillierter Isobutyraldehyd und 58.0 g (1.00 mol) destillierter Allylalkohol in 200 g *p*-Cymol vorgelegt und 0.25 g *p*-Toluolsulfonsäure zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für ca. 32 h unter Rückfluss am Wasserabscheider erhitzt. Die Reaktion ist beendet, sobald die Sumpftemperatur ca. 140°C beträgt und sich kein Wasser mehr abscheidet. Die Isolierung des Produkts erfolgt mittels Destillation im Membranpumpenvakuum bei 200 mbar. Das Produkt geht bei 76 °C als farblose Flüssigkeit über.

Ausbeute: 81.42 g (0.73 mol / 73 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.99$ (s, 6H, H-5, H-5'), 2.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-3), 5.01 (m, 2H, H-1), 5.63 (m, 1H, H-2), 9.41 (s, 1H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.0$ (C-5, C-5'), 41.3 (C-4), 45.5 (C-3), 118.2 (C-1), 132.9 (C-2), 205.3 (C-6) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^{217, 218}

2.38.2 Darstellung von *N*-Benzyl-2,2-dimethylpent-4-en-1-amin (90)

10.0 g (89.2 mmol) 2,2-Dimethyl-4-pentenal werden in 200 mL Dichlormethan vorgelegt. Bei 0 °C werden erst 9.55 g (89.2 mmol) Benzylamin und dann 30.2 g (143 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid portionsweise zugegeben. Man lässt die Suspension über Nacht unter Rühren auf RT kommen. Das Reaktionsgemisch wird mit 20%iger NaOH-Lsg. versetzt und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird 2 x mit je 100 mL Dichlormethan extrahiert. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt (~18.2 g) wird direkt weiter umgesetzt.

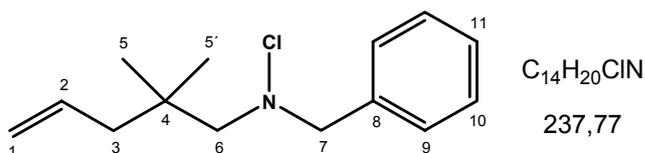
Ausbeute: quant.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.80 (s, 6H, H-5, H-5'), 1.15 (s, 1H, NH), 1.93 (ddd, J = 7.5, 1.1, 1.0 Hz, 2H, H-3), 2.27 (s, 2H, H-6), 3.69 (s, 1H, H-7), 4.83-4.95 (m, 2H, H-1), 5.62-5.77 (m, 1H, H-2), 7.17-7.27 (m, 5H, H-Ar) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 25.7 (C-5, C-5'), 34.5 (C-4), 44.8 (C-3), 54.8 (C-6), 59.2 (C-7), 116.9 (C-1), 126.8 (C-11), 128.0 (C-9, C-9'), 128.4 (C-10, C-10'), 135.7 (C-2), 141.2 (C-8) ppm.

GC-MS (EI): m/z (%) = 203 (1) [M^+], 188 (10) [$M-CH_3^+$], 120 (45) [$C_8H_{10}N^+$], 91 (100) [$C_7H_7^+$].

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²¹⁹

2.38.3 Darstellung von *N*-Benzyl-*N*-chloro-2,2-dimethylpent-4-en-1-amin (91)

7.55 g (37.1 mmol) *N*-Benzyl-2,2-dimethylpent-4-en-1-amine werden in 100 mL Dichlormethan vorgelegt. Bei 0 °C werden 4.96 g (37.1 mmol) *N*-Chlorsuccinimid portionsweise zugegeben. Man lässt über Nacht unter Rühren auf RT kommen und engt das

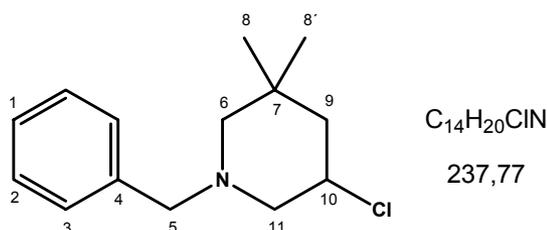
Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer ein. Der Rückstand wird in 50 mL Pentan aufgenommen. Der weiße Niederschlag wird über wenig Kieselgel abgefrittet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 7.50 g (31.5 mmol / 85 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.85 (s, 6H, H-5, H-5'), 1.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-3), 2.85 (s, 2H, H-6), 4.03 (s, 1H, H-7), 4.86-4.98 (m, 2H, H-1), 5.69 (m, 1H, H-2), 7.18-7.37 (m, 5H, H-Ar) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.8 (C-5, C-5'), 35.6 (C-4), 44.8 (C-3), 70.4 (C-6), 73.3 (C-7), 117.3 (C-1), 127.8 (C-11), 128.3 (C-9, C-9'), 129.1 (C-10, C-10'), 135.2 (C-2), 137.6 (C-8) ppm.

2.38.4 Darstellung von *N*-Benzyl-3-chlor-5,5-dimethylpiperidin (92)



5.00 g (21.0 mmol) *N*-Benzyl-*N*-chloro-2,2-dimethylpent-4-en-1-amin werden in 100 mL trockenem Chloroform vorgelegt. Bei RT werden 777 mg (2.10 mmol) Tetrabutylammoniumiodid zugegeben. Man lässt über Nacht rühren und engt das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer ein. Flashchromatographische Aufreinigung des Rückstandes mit Pentan/TBME (10:1) liefert das gewünschte Produkt als farblose Flüssigkeit (R_f[10:1] = 0.81).

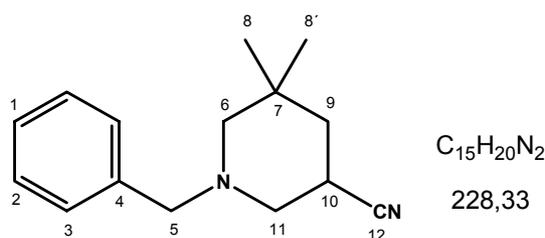
Ausbeute: 4.03 g (16.9 mmol / 81 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.80 (s, 3H, H-8 o. H-8'), 0.98 (s, 3H, H-8 o. H-8'), 1.27 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H, H-9), 1.67 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H-6), 1.83-1.89 (m, 1H, H-9'), 1.92 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H, H-11), 2.31 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H-6'), 3.08 (m, 1H, H-11'), 3.38 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, H-5), 3.47 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, H-5'), 4.03 (m, 1H, H-10), 7.13-7.25 (m, 5H, H-Ar) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 25.3 (C-8 o. C-8'), 29.5 (C-8 o. C-8'), 33.6 (C-7), 48.6 (C-9), 54.5 (C-10), 62.1 (C-11), 62.5 (C-5), 64.7 (C-6), 127.2 (C-1), 128.4 (C-3, C-3'), 128.9 (C-2, C-2'), 138.7 (C-4) ppm.

GC-MS (EI): m/z (%) = 237/39 (15) [M^+], 202 (10) [$\text{M}-\text{Cl}^+$], 146 (15) [$\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7^+$], 91 (100) [C_7H_7^+].

2.38.5 Darstellung von *N*-Benzyl-3-cyano-5,5-dimethylpiperidin (95)



3.34 g (14.0 mmol) *N*-Benzyl-3-chlor-5,5-dimethylpiperidin werden in 20 mL trockenem Methanol vorgelegt und mit 3.44 g (70.2 mmol) Natriumcyanid 48 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Methanol abdestilliert und der Rückstand in 50 mL Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit 20 mL 20%iger NaOH-Lsg. gewaschen und die wässrige Phase 3x mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufreinigung des Rohprodukts mit Pentan/TBME (10:1) liefert das gewünschte Produkt als farblose Flüssigkeit ($R_f[10:1] = 0.32$).

Ausbeute: 1.95 g (8.54 mmol / 61 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.87 (s, 3H, H-8 o. H-8'), 0.94 (s, 3H, H-8 o. H-8'), 1.32 (dd, $J = 12.4, 12.8$ Hz, 1H, H-9), 1.66 (m, 1H, H-9'), 1.75 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, H-6), 2.07 (m, 1H, H-11), 2.28 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, H-6'), 2.80 (m, 1H, H-10), 2.93 (m, 1H, H-11'), 3.43 (m, 2H, H-5, H-5'), 7.16-7.28 (m, 5H, H-Ar) ppm.

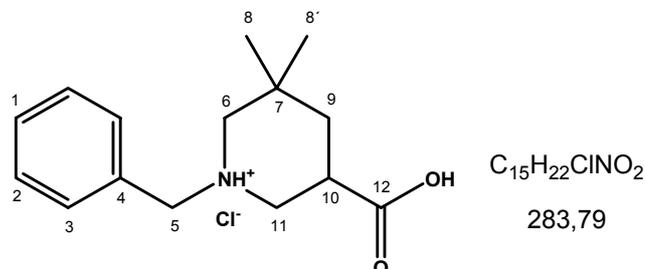
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 25.2 (C-8), 25.5 (C-10), 28.9 (C-8'), 31.1 (C-7), 40.8 (C-9), 55.7 (C-11), 62.6 (C-5), 64.8 (C-6), 121.6 (C-12), 127.4 (C-1), 128.5 (C-3, C-3'), 128.9 (C-2, C-2'), 138.3 (C-4) ppm.

GC-MS (EI): m/z (%) = 228 (15) [M^+], 171 (15), 137 (10) [$\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7^+$], 91 (100) [C_7H_7^+].

HRMS-EI: $m/z = 228.1628$ [$M = 228.1626 / C_{15}H_{20}N_2$]

2.38.6 Darstellung von *N*-Benzyl-5,5-dimethylpiperidin-3-carbonsäure Hydrochlorid

(96)



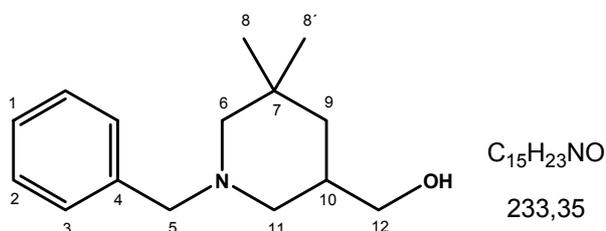
1.95 g (8.54 mmol) *N*-Benzyl-3-cyano-5,5-dimethylpiperidin werden in 100 mL konz. Salzsäure 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die HCl-Lsg vorsichtig abgedampft. Es bleibt ein weißer Feststoff zurück. Das Rohprodukt wird direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 2.19 g (7.70 mmol / 90 %)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.90$ (s, 3H, H-8 o. H-8'), 1.13 (s, 3H, H-8 o. H-8'), 1.37 (dd, $J = 13.1, 13.2$ Hz, 1H, H-9), 1.77 (m, 1H, H-9'), 2.71 (s, 2H, H-5), 2.85 (m, 1H, H-11), 3.10 (m, 1H, H-10), 3.51 (m, 1H, H-11'), 4.17 (m, $J = 12.7$ Hz, 1H, H-6), 4.43 (m, $J = 12.7$ Hz, 1H, H-6'), 7.44 (m, 3H, H-Ar), 7.69 (m, 2H, H-Ar) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 24.3$ (C-8), 28.7 (C-8'), 30.6 (C-7), 35.8 (C-10), 38.0 (C-9), 52.6 (C-11), 59.0 (C-5), 59.6 (C-6), 128.8 (C-3, C-3'), 129.5 (C-1), 129.6 (C-4), 131.5 (C-2, C-2') ppm.

2.38.7 Darstellung von (*N*-Benzyl-5,5-dimethylpiperidin-3-yl)methanol (97)



Unter Eiskühlung werden 50 mL THF (p.a.) mit wenig Lithiumaluminiumhydrid in situ getrocknet. Weitere 1.13 g (29.8 mmol) werden portionsweise unter gutem Rühren suspendiert. Bei 0 °C werden vorsichtig 2.41 g (8.5 mmol) *N*-Benzyl-5,5-dimethylpiperidin-3-carbonsäure Hydrochlorid zugegeben. Man lässt das Reaktionsgemisch unter Rühren auf

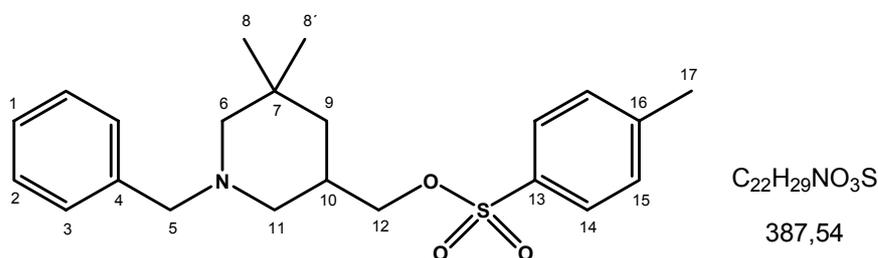
RT kommen und hydrolysiert langsam mit 20%iger NaOH-Lsg. bis sich ein weißer Feststoff bildet. Man filtriert ab und kocht den Feststoff mit 20 mL THF kurz aus. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingengt und anschließend das Rohprodukt im ÖPV getrocknet. Das Rohprodukt wird direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.97 g (8.44 mmol / 99 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.70 (t, J = 12.6 Hz, 12.6 Hz, 1H, H-9), 0.77 (s, 3H, H-8), 0.98 (s, 3H, H-8'), 1.34 (m, 1H, H-9'), 1.50 (m, 1H, H-11), 1.55 (m, 1H H-6), 1.96 (m, 1H, H-10), 2.34 (dt, J = 10.9, 1.7 Hz, 1H, H-6'), 2.94 (m, 1H, H-11'), 3.29-3.41 (m, 2H, H-12), 3.32 (d, J = 13.4 Hz, 1H, H-5), 3.49 (d, J = 13.4 Hz, 1H, H-5'), 7.13-7.29 (m, 5H, H-Ar) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 25.3 (C-8), 29.8 (C-8'), 31.0 (C-7), 36.0 (C-10), 40.8 (C-9), 57.7 (C-11), 63.1 (C-5), 65.6 (C-6), 66.8 (C-12), 126.8 (C-1), 128.1 (C-3), 128.7 (C-2), 139.1 (C-4) ppm.

2.38.8 Darstellung von *N*-Benzyl-3-tosyloxymethyl-5,5-dimethylpiperidin



Unter Eiskühlung werden 1.94 g (8.29 mmol) (*N*-Benzyl-5,5-dimethylpiperidin-3-yl)methanol in 70 mL Pyridin vorgelegt. Es werden 2.37 g (12.4 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid portionsweise zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht gerührt. Nach Zugabe von ca. 50 mL Eis und 30 min rühren lassen wird mittel NaOH-Lsg. sukzessive basischer aufgearbeitet (bis pH 11-12) bei jeweiligem Extrahieren mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Reste Pyridin werden im ÖPV entfernt. Flashchromatographische Aufarbeitung mit TBME/Pentan (1:1 -> 1:0) ergibt das Produkt als farbloses Öl ($R_f[\text{TBME}] = 0.88$).

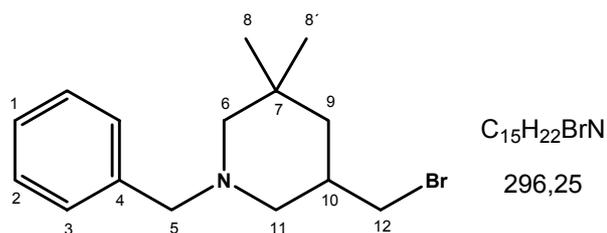
Ausbeute: 2.30 g (5.94 mmol / 72 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.70 (t, J = 12.6 Hz, 12.6 Hz, 1H, H-9), 0.73 (s, 3H, H-8), 0.91 (s, 3H, H-8'), 1.27 (m, 1H, H-9'), 1.42 (m, 1H, H-11), 1.49 (m, 1H H-6), 2.08 (m, 1H,

H-10), 2.28 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, H-6'), 2.37 (s, 3H, H-17), 2.77 (m, 1H, H-11'), 3.27 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, H-5), 3.41 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, H-5'), 3.67-3.78 (m, 2H, H-12), 7.13-7.28 (m, 7H, H-Ar), 7.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-14, H-14') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.8$ (C-17), 25.3 (C-8), 29.8 (C-8), 31.1 (C-7), 33.2 (C-10), 40.4 (C-9), 56.9 (C-11), 63.1 (C-5), 65.4 (C-6), 73.7 (C-12), 127.0 (C-1), 128.1 (C-14), 128.3 (C-3), 128.8 (C-2), 130.0 (C-15), 133.1 (C-13), 139.1 (C-4), 144.9 (C-16) ppm.

2.38.9 Darstellung von *N*-Benzyl-3-(bromomethyl)-5,5-dimethylpiperidin (98)



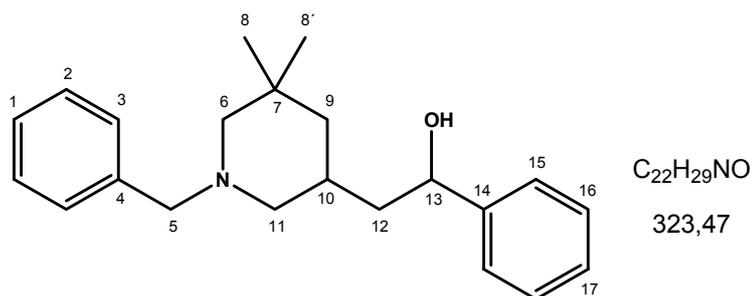
Es werden 600 mg (6.90 mmol) wasserfreies Lithiumbromid in 30 mL THF (p.a.) vorgelegt. Nach Zugabe von 2.23 g (5.75 mmol) *N*-Benzyl-3-tosyloxymethyl-5,5-dimethylpiperidin erhitzt man 4 h unter Rückfluss. Das Reaktionsgemisch wird auf Flashgel am Rotationsverdampfer eingengt. Flashchromatographische Aufarbeitung mit TBME/Pentan (1:1) ergibt das Produkt als farbloses Öl ($R_f[1:1] = 0.91$).

Ausbeute: 894 mg (3.02 mmol / 52 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.74$ (m, 1H, H-9), 0.77 (s, 3H, H-8), 0.97 (s, 3H, H-8'), 1.46 (m, 1H, H-9'), 1.49 (m, 1H, H-11), 1.53 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H-6), 2.10 (m, 1H, H-10), 2.32 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H-6'), 2.98 (m, 1H, H-11'), 3.15 (m, 2H, H-12), 3.34 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, H-5), 3.51 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, H-5'), 7.14-7.27 (m, 5H, H-Ar) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.5$ (C-8), 29.8 (C-8), 31.6 (C-7), 35.8 (C-10), 37.9 (C-12), 43.5 (C-9), 59.2 (C-11), 63.1 (C-5), 65.4 (C-6), 127.0 (C-1), 128.3 (C-3), 128.8 (C-2), 139.1 (C-4) ppm.

GC-MS (EI): m/z (%) = 295/97 (1) [M^+], 216 (55) [M-Br^+], 91 (100) [C_7H_7^+].

2.38.10 Darstellung von 2-(*N*-Benzyl-5,5-dimethylpiperidin-3-yl)-1-phenylethanol (99)

Magnesium: Unter Schutzgas werden 121 mg (5.00 mmol) Magnesiumspäne in 20 mL trockenem Diethylether vorgelegt. Tropfenweise werden 593 mg (2.00 mmol) *N*-Benzyl-3-(bromomethyl)-5,5-dimethylpiperidin zugegeben. Nach Anspringen des Grignard durch Zugabe weniger Tropfen Dibrommethan und kurzem Erhitzen lässt man 2 h rühren und tropft anschließend bei -80 °C langsam 106 mg (1.00 mmol) Benzaldehyd zu. Man lässt die Reaktionslösung über Nacht unter Rühren auf RT kommen. Es werden 5 mL Wasser und 5 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. zugegeben und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird 3 x mit 10 mL Diethylether gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufarbeitung mit DCM/MeOH (4:1) ergibt ein farbloses Öl (R_f[9:1] = 0.45). NMR ergibt 15 % *de*.

Ausbeute: 301 mg (0.93 mmol / 93 %)

Major:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.66 (m, 1H, H-9), 0.73 (s, 3H, H-8), 0.93 (s, 3H, H-8'), 1.33 (m, 2H, H-12), 1.44 (m, 1H, H-11), 1.56 (m, 1H, H-6), 1.57 (m, 1H, H-9'), 1.90 (m, 1H, H-10), 2.32 (dd, *J* = 10.9, 12.4 Hz, 1H, H-6'), 2.85 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-11'), 3.24 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, H-5), 3.50 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, H-5'), 4.63 (m, 1H, H-13), 7.13-7.27 (m, 10H, H-Ar) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.4 (C-8), 29.9 (C-10), 30.0 (C-8'), 31.5 (C-7), 44.6 (C-9), 45.5 (C-12), 60.8 (C-11), 63.2 (C-5), 65.5 (C-6), 72.3 (C-13), 126.0 (C-16), 127.0 (C-1), 127.7 (C-15), 128.3 (C-3), 128.8 (C-2), 128.9 (C-17), 139.1 (C-4), 145.3 (C-14) ppm.

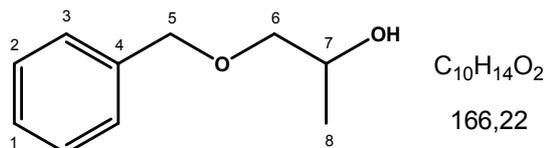
Minor:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.63 (m, 1H, H-9), 0.75 (s, 3H, H-8), 0.96 (s, 3H, H-8'), 1.42 (m, 2H, H-12), 1.44 (m, 1H, H-11), 1.54 (m, 1H, H-6), 1.57 (m, 1H, H-9'), 1.90 (m, 1H, H-10), 2.32 (dd, *J* = 10.9, 12.4 Hz, 1H, H-6'), 2.76 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-11'), 3.32 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, H-5), 3.45 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, H-5'), 4.63 (m, 1H, H-13), 7.13-7.27 (m, 10H, H-Ar) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 25.4 (C-8), 29.9 (C-10), 30.0 (C-8'), 31.5 (C-7), 44.6 (C-9), 45.5 (C-12), 60.8 (C-11), 63.2 (C-5), 65.5 (C-6), 72.3 (C-13), 126.0 (C-16), 127.0 (C-1), 127.7 (C-15), 128.3 (C-3), 128.8 (C-2), 128.9 (C-17), 139.1 (C-4), 145.3 (C-14) ppm.

HRMS-EI: m/z = 323.2237 [M = 323.2249 / $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BrN}$]

2.37 Darstellung von 1-(Benzyloxy)propan-2-ol (101)



Es werden 201 mg (5.02 mmol) Natriumhydroxid in 38.1 g (352 mmol) Benzylalkohol unter Erhitzen auf 125 °C gelöst. Anschließend werden über einen Zeitraum von 2 h tropfenweise 5.11 g (88 mmol) Propylenoxid zugetropft. Man erhitzt weitere 4 h bei 125 °C und lässt unter Rühren auf RT abkühlen. Aus dem Reaktionsgemisch wird durch Destillation im ÖPV das Produkt bei 107-109 °C als farblose Flüssigkeit erhalten.

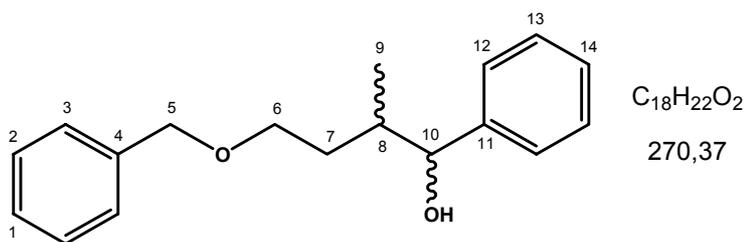
Ausbeute: 7.93 g (47.7 mmol / 54 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H-8), 2.51 (s, 1H, OH), 3.20 (dd, J = 8.0, 9.4 Hz, 1H, H-6), 3.36 (dd, J = 3.1, 9.4 Hz, 1H, H-6'), 3.90 (ddq, J = 3.1, 6.4, 9.4 Hz, 1H, H-7), 4.46 (s, 2H, H-5), 7.18-7.28 (m, 5H, H-Ar) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 18.6 (C-8), 66.4 (C-7), 73.2 (C-5), 75.7 (C-6), 127.6 (C-3, C-3), 127.7 (C-1), 128.3 (C-2, C-2'), 137.9 (C-4) ppm.

Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹³⁵

2.38 Darstellung von 4-(Benzyloxy)-2-methyl-1-phenylbutan-1-ol (P rac.)



Unter Schutzgas werden 121 mg (5.00 mmol) Magnesiumspäne in 20 mL trockenem Diethylether vorgelegt. Tropfenweise werden 486 mg (2.00 mmol) 1-((3-Bromobutoxy)methyl)benzol zugegeben. Nach Anspringen des Grignard (~20min) lässt man 1 h rühren und tropft anschließend bei -80 °C langsam 106 mg (1.00 mmol) Benzaldehyd zu. Man lässt die Reaktionslösung über Nacht rührend auf RT kommen. Es werden 5 mL Wasser und 5 mL ges. Ammoniumchlorid-Lsg. zugegeben und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird 3 x mit 10 mL Diethylether gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Flashchromatographische Aufreinigung mit Pentan/TBME (3:1) ergibt ein farbloses Öl (R_f[3:1] = 0.51). NMR ergibt 27 % de.

Ausbeute: 74 mg (0.27 mmol / 27 %)

Major:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.76 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, H-9), 1.28-2.05 (m, 3H, H-7, H-8), 2.66 (s, 1H, OH), 3.30-3.57 (m, 2H, H-6), 4.40 (s, 1H, H-5), 4.53 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-10), 7.06-7.34 (m, 10H, H-Ar) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (C-9), 33.4 (C-7), 38.0 (C-8), 68.5 (C-6), 73.2 (C-5), 77.3 (C-10), 126.5, 127.2, 128.0, 128.2, 128.6, 138.3 (C-4), 143.6 (C-11) ppm.

Minor:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.70 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-9), 1.28-2.05 (m, 3H, H-7, H-8), 3.07 (s, 1H, OH), 3.30-3.57 (m, 2H, H-6), 4.27-4.35 (m, 1H, H-10), 4.42 (s, 1H, H-5), 7.06-7.34 (m, 10H, H-Ar) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.8 (C-9), 32.7 (C-7), 38.5 (C-8), 68.5 (C-6), 73.2 (C-5), 79.0 (C-10), 126.9, 127.4, 127.8, 127.9, 128.3, 138.2 (C-4), 143.9 (C-11) ppm.

HRMS-EI: *m/z* = 270.1613 [M = 270.1620 / C₁₈H₂₂O₂]

V Literaturverzeichnis

1. Schultz, G., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1890**. 23(1): p. 1265.
2. Kekulé, A., *Ann. d. Pharm.*, **1858**. 106(2): p. 129.
3. Van 'T Hoff, J.H., *Chemisch Weekblad*, **1874**.
4. Le Bel, J.A., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1874**(22): p. 337.
5. Meyer, V., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1888**. 21(1): p. 784.
6. Derewenda, Z.S., *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **2008**. A64(1): p. 246.
7. Wislicenus, J., *Liebigs Ann. Chem.*, **1873**. 167(2): p. 302.
8. Lindner, H.J., *Naturwissenschaften*, **1974**. 61(5): p. 177.
9. Walden, P., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1925**. 58B: p. 237.
10. Kolbe, H., *J. Prakt. Chem.*, **1877**. 15: p. 473.
11. Cohen, E., *Die Naturwissenschaften*, **1924**. 14(4): p. 284.
12. Hantzsch, A., Werner, A., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1890**. 23: p. 11.
13. Wedekin, E., *Angew. Chem.*, **1930**. 43: p. 985.
14. Pope, W.J., Peachey, S.J., *J. Chem. Soc.*, **1899**. 75: p. 1127.
15. Werner, A., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1907**. 40: p. 15.
16. Cintas, P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**. 46(22): p. 4016.
17. Walden, P., *Die Naturwissenschaften*, **1925**. 16(4): p. 331.
18. Barnett, J.A., *Microbiology*, **2003**. 149(3): p. 557.
19. Fischer, E., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1894**. 27: p. 3189.
20. Fischer, E., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1894**. 27: p. 2985.
21. Enders, D., Hoffmann, R.W., *Chem. unserer Zeit*, **1985**. 19(6): p. 177.
22. Walden, P., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1896**. 29: p. 133.
23. Marckwald, W., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1904**. 37: p. 1368.
24. Marckwald, W., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1904**. 37: p. 349.
25. Kenyon, J., Ross, W.A., *J. Chem. Soc.*, **1952**: p. 2307.
26. Morrison, J.D., Mosher, H.S., *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey, 1971.
27. Sharpless, K.B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**. 41(12): p. 2024.
28. Knowles, W.S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**. 41(12): p. 1998.
29. Noyori, R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**. 41(12): p. 2008.
30. Kolodiaznyh, O.I., *Tetrahedron*, **2003**. 59(32): p. 5953.
31. Eames, J., *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**(3): p. 393.
32. Duhamel, L., Duhamel, P., Plaquevent, J.-C., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**. 15(23): p. 3653.
33. Arya, P., Qin, H., *Tetrahedron*, **2000**. 56(7): p. 917.
34. Eames, J., Suggate, M.J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**. 44(2): p. 186.
35. Mahrwald, R., *Chem. Rev.*, **1999**. 99(5): p. 1095.
36. Palomo, C., Oiarbide, M., Garcia, J.M., *Chem. Soc. Rev.*, **2004**. 33(2): p. 65.
37. List, B., et al., *Chem. Rev.*, **2007**. 107(12): p. 5471.
38. Gnas, Y., Glorius, F., *Synthesis*, **2006**(12): p. 1899.
39. Seyden-Penne, J., *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, John Wiley, New York, 1995.
40. Lebel, H., et al., *Chem. Rev.*, **2003**. 103(4): p. 977.
41. Hoffmann, R.W., *Chem. Soc. Rev.*, **2003**. 32(4): p. 225.
42. Doyle, A.G., Jacobsen, E.N., *Chem. Rev.*, **2007**. 107(12): p. 5713.
43. Taylor, M.S., Jacobsen, E.N., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**. 45(10): p. 1520.
44. Nakai, T., Mikami, K., *Chem. Rev.*, **1986**. 86(5): p. 885.
45. Nakai, T., Tomooka, K., *Pure Appl. Chem.*, **1997**. 69(3): p. 595.
46. Nubbemeyer, U., *Synthesis*, **2003**(7): p. 961.
47. Friestad, G.K., Mathies, A.K., *Tetrahedron*, **2007**. 63(12): p. 2541.
48. Yamamoto, Y., Ito, W., *Tetrahedron*, **1988**. 44(17): p. 5415.

49. Alexakis, A., Mangeney, P., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1990**, 1(8): p. 477.
50. Mengel, A., Reiser, O., *Chem. Rev.*, **1999**, 99(5): p. 1191.
51. Burgi, H.B., Dunitz, J.D., Shefter, E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95(15): p. 5065.
52. Prelog, V., et al., *Helv. Chim. Acta*, **1953**, 36: p. 308.
53. Whitesell, J.K., *Chem. Rev.*, **1992**, 92(5): p. 953.
54. Grignard, V., *Comptes Rendus de l'Academie des Sciences*, **1900**(130): p. 1322.
55. Cohen, H.L., Wright, G.F., *J. Org. Chem.*, **1953**, 18: p. 432.
56. Nozaki, H., Aratani, T., Toraya, T., *Tetrahedron Lett.*, **1968**(38): p. 4097.
57. Seebach, D., et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1969**, 8(12): p. 982.
58. Seebach, D., et al., *Helv. Chim. Acta*, **1979**, 62(8): p. 2695.
59. Mazaleyrat, J.P., Cram, D.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103(15): p. 4585.
60. Goldfuss, B., *Synthesis*, **2005**(14): p. 2271.
61. Pu, L., Yu, H.B., *Chem. Rev.*, **2001**, 101(3): p. 757.
62. Zweig, J.S., et al., *Tetrahedron Lett.*, **1975**(28): p. 2355.
63. Noyori, R., Kitamura, M., *Angew. Chem.*, **1991**, 103(1): p. 34.
64. Marshall, J.A., *Chem. Rev.*, **1996**, 96(1): p. 31.
65. Chan, T.H., Wang, D., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30(23): p. 3041.
66. Chinkov, N., et al., *Pure Appl. Chem.*, **2004**, 76(3): p. 517.
67. Hoffmann, R.W., et al., *Chem. Ber.*, **1989**, 122(9): p. 1777.
68. Hoffmann, R.W., Dahmann, G., *Liebigs Ann. Chem.*, **1994**(8): p. 837.
69. Hoffmann, R.W., Dahmann, G., Andersen, M.W., *Synthesis*, **1994**(6): p. 629.
70. Heathcock, C.H., et al., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56(7): p. 2499.
71. Asaoka, M., et al., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37(7): p. 1045.
72. Dieter Seebach, M.A.S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1984**, 23(3): p. 248.
73. Miles, W.H., Rivera, S.L., Del Rosario, J.D., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33(3): p. 305.
74. Seebach, D., et al., *J. Organomet. Chem.*, **1985**, 285(1-3): p. 1.
75. Yamazaki, S., Yamabe, S., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67(26): p. 9346.
76. Koert, U., Wagner, H., Pidun, U., *Chem. Ber.*, **1994**, 127(8): p. 1447.
77. Berninger, J., et al., *Chem. Ber.*, **1995**, 128(10): p. 1021.
78. Eliel, E.L., Clawson, L., Knox, D.E., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50(15): p. 2707.
79. White, J.D., Johnson, A.T., *J. Org. Chem.*, **1994**, 59(12): p. 3347.
80. Takle, A., Kocienski, P., *Tetrahedron*, **1990**, 46(13/14): p. 4503.
81. Hanekamp, J.C., et al., *Tetrahedron*, **1992**, 48(24): p. 5151.
82. Knochel, P., Kopp, F., *Handbook of Functionalized Organometallics*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
83. Bailey, W.F., Punzalan, E.R., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55(19): p. 5404.
84. Rieke, R.D., et al., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61(8): p. 2726.
85. Knochel, P., Singer, R.D., *Chem. Rev.*, **1993**, 93(6): p. 2117.
86. Reetz, M.T., Kyung, S.H., Huellmann, M., *Tetrahedron*, **1986**, 42(11): p. 2931.
87. Izquierdo, I., et al., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12(2): p. 293.
88. Takahashi, S., et al., *J. Org. Chem.*, **2004**, 69(13): p. 4509.
89. Frick, J.A., et al., *Synthesis*, **1992**(7): p. 621.
90. Wessel, H.-P., Iversen, T., Bundle, D.R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**: p. 2247.
91. Keck, G.E., Murry, J.A., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56(23): p. 6606.
92. Ashby, E.C., *Pure Appl. Chem.*, **1980**, 52: p. 545.
93. Axten, J., et al., *Struct. Chem.*, **1994**, 5(2): p. 99.
94. Schlenk, W., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1929**, 62(4): p. 920.
95. Mynott, R., et al., *Angew. Chem.*, **1985**, 97(4): p. 332.
96. Seuring, B., Seebach, D., *Helv. Chim. Acta*, **1977**, 60: p. 1175.
97. Noyori, R., et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110(2): p. 629.
98. Picotin, G., Miginiac, P., *J. Org. Chem.*, **1987**, 52(21): p. 4796.
99. Zhang, F., et al., *Synth. Commun.*, **2003**, 33(21): p. 3761.
100. Govindachari, T.R., Viswanathan, N., *Tetrahedron*, **1970**, 26(2): p. 715.
101. Cahiez, G., Alexakis, A., Normant, J.F., *Tetrahedron Lett.*, **1978**(33): p. 3013.
102. Evans, P.A., Manangan, T., *J. Org. Chem.*, **2000**, 65(15): p. 4523.

103. Freeman, P.K., Hutchinson, L.L., *Tetrahedron Lett.*, **1976**. 17(22): p. 1849.
104. Grob, C.A., Waldner, A., *Helv. Chim. Acta*, **1980**. 63(8): p. 2152.
105. Olah, G.A., Karpeles, R., Narang, S.C., *Synthesis*, **1982**. 11: p. 963.
106. Pemp, A., Seifert, K., *Tetrahedron Lett.*, **1997**. 38(12): p. 2081.
107. Nakamura, Y., Mori, K., *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**. 1999(9): p. 2175.
108. Udding, J.H., et al., *J. Org. Chem.*, **1994**. 59(22): p. 6671.
109. Schmid, M., Barner, R., *Helv. Chim. Acta*, **1979**. 62(2): p. 464.
110. Mattson, R.J., et al., *J. Org. Chem.*, **1990**. 55(8): p. 2552.
111. Farr, R.N., Kwok, D.I., Daves, G.D., *J. Org. Chem.*, **1992**. 57(7): p. 2093.
112. Neusser, H.J., Krause, H., *Chem. Rev.*, **1994**. 94(7): p. 1829.
113. Kim, K.S., Tarakeshwar, P., Lee, J.Y., *Chem. Rev.*, **2000**. 100(11): p. 4145.
114. Tsuzuki, S., et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**. 124(1): p. 104.
115. Reinhard, W.H., *Angew. Chem.*, **1992**. 104(9): p. 1147.
116. Göttlich, R., *Synthesis*, **2000**(11): p. 1561.
117. Göttlich, R., Noack, M., *Tetrahedron Lett.*, **2001**. 42(44): p. 7771.
118. Göttlich, R., Noack, M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**. 2002(18): p. 3171.
119. Göttlich, R., Heuger, G., Kalsow, S., *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**. 2002(11): p. 1848.
120. Göttlich, R., Helaja, J., *Chem. Commun.*, **2002**(7): p. 720.
121. Göttlich, R., Noack, M., *Chem. Commun.*, **2002**(5): p. 536.
122. Göttlich, R., Noack, M., Kalsow, S., *Synlett*, **2004**(6): p. 1110.
123. Brannock, K.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**. 81(13): p. 3379.
124. Abdel-Magid, A.F., et al., *J. Org. Chem.*, **1996**. 61(11): p. 3849.
125. Leferink, K., *Diplomarbeit*, Münster, **2004**.
126. Edgell, W.F., Lyford, J., *Inorg. Chem.*, **1970**. 9(8): p. 1932.
127. Collman, J.P., Winter, S.R., Clark, D.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**. 94(5): p. 1788.
128. Foubelo, F., Gutiérrez, A., Yus, M., *Tetrahedron Lett.*, **1997**. 38(27): p. 4837.
129. Barluenga, J., et al., *Tetrahedron Lett.*, **1988**. 29(23): p. 2859.
130. Kalsow, S., *Dissertation*, Münster **2004**.
131. Hammer, C.F., Heller, S.R., Craig, J.H., *Tetrahedron*, **1972**. 28(2): p. 239.
132. Fuson, R.C., Zirkle, C.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**. 70(8): p. 2760.
133. Loos, D., et al., *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **1995**. 621(9): p. 1582.
134. Boersma, J., Noltes, J.G., *Tetrahedron Lett.*, **1966**. 7(14): p. 1521.
135. Gonzalez-Bobes, F., Fu, G.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**. 128(16): p. 5360.
136. Ziegler, T., *Chem. Rev.*, **1991**. 91(5): p. 651.
137. Young, D.C., *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems*, Wiley-Interscience, New York, **2001**.
138. Koch, W., Holthausen, M.C., *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
139. Kunz, R.W., *Molecular Modelling für Anwender*, Teubner, Stuttgart, **1991**.
140. Schrödinger, E., *Ann. Phys.*, **1926**. 384(4): p. 361.
141. Born, M., Oppenheimer, R., *Ann. Phys.*, **1927**. 389(20): p. 457.
142. Grant, G.H., Richards, W.G., *Oxford Chemistry Primers "Computational Chemistry"*, Oxford Science Publications, **1995**.
143. Hartree, D.R., *Proc. Camb. Phil. Soc.*, **1928**. 24: p. 111.
144. Hartree, D.R., *Proc. Camb. Phil. Soc.*, **1928**. 24: p. 89.
145. Fock, V., *Z. Angew. Phys. A*, **1930**. 61(1): p. 126.
146. Roothaan, C.C.J., *Rev. Mod. Phys.*, **1951**. 23(2): p. 69.
147. Hall, G.G., *Proc. R. Soc. London Ser. A*, **1951**. 205: p. 541.
148. Slater, J.C., *Phys. Rev.*, **1929**. 34(10): p. 1293.
149. Rogers, D.W., *Computational Chemistry Using the PC*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, **1990**.
150. Møller, C., Plesset, M.S., *Phys. Rev.*, **1934**. 46(7): p. 618.
151. Hohenberg, P., Kohn, W., *Phys. Rev.*, **1964**. 136(3B): p. B864.
152. Kohn, W., Sham, L.J., *Phys. Rev.*, **1965**. 140(4A): p. A1133.
153. Ceperley, D.M., Alder, B.J., *Phys. Rev. Lett.*, **1980**. 45(7): p. 566.
154. Becke, A.D., *J. Chem. Phys.*, **1992**. 96(3): p. 2155.

155. Becke, A.D., *J. Chem. Phys.*, **1992**, 97(12): p. 9173.
156. Becke, A.D., *Phys. Rev. A*, **1988**, 38(6): p. 3098.
157. Becke, A.D., *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98(7): p. 5648.
158. Gill, P.M.W., et al., *Int. J. Quantum Chem.*, **1992**, 44(S26): p. 319.
159. Perdew, J.P., Wang, Y., *Phys. Rev. B*, **1992**, 45(23): p. 13244.
160. Stephens, P.J., et al., *J. Phys. Chem.*, **1994**, 98(45): p. 11623.
161. Redfern, P.C., Blaudeau, J.P., Curtiss, L.A., *J. Phys. Chem.*, **1997**, 101(46): p. 8701.
162. Schreiner, P., R., *Angew. Chem.*, **2007**, 119(23): p. 4295.
163. Hehre, W.J., Stewart, R.F., Pople, J.A., *J. Chem. Phys.*, **1969**, 51(6): p. 2657.
164. Mclean, A.D., Chandler, G.S., *J. Chem. Phys.*, **1980**, 72(10): p. 5639.
165. Binkley, J.S., Pople, J.A., Hehre, W.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102(3): p. 939.
166. Frisch, M.J., Pople, J.A., Binkley, J.S., *J. Chem. Phys.*, **1984**, 80(7): p. 3265.
167. Petersson, G.A., et al., *J. Chem. Phys.*, **1988**, 89(4): p. 2193.
168. Clark, T., et al., *J. Comput. Chem.*, **1983**, 4(3): p. 294.
169. Tammiku-Taul, J., Burk, P., Tuulmets, A., *J. Phys. Chem.*, **2004**, 108(1): p. 133.
170. Marek, I., Schreiner, P.R., Normant, J.F., *Org. Lett.*, **1999**, 1(6): p. 929.
171. Frisch, M.J.T., G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A. Jr.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C. And Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Wallingford Ct, 2004.
172. Woon, D.E., Dunning, J.T.H., *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98(2): p. 1358.
173. Kendall, R.A., Dunning, J.T.H., Harrison, R.J., *J. Chem. Phys.*, **1992**, 96(9): p. 6796.
174. Dunning, J.T.H., *J. Chem. Phys.*, **1989**, 90(2): p. 1007.
175. Holloway, C.E., Melnik, M., *Coord. Chem. Rev.*, **1994**, 135-136: p. 287.
176. Kazuhiro Maruyama, T.K., *J. Phys. Org. Chem.*, **1989**, 2(3): p. 205.
177. O'hair, R.A.J., Vrkic, A.K., James, P.F., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126(38): p. 12173.
178. Walker, F.W., Ashby, E.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91(14): p. 3845.
179. Mori, T., Kato, S., *Chem. Phys. Lett.*, **2007**, 437(1-3): p. 159.
180. Spek, A.L., et al., *J. Organomet. Chem.*, **1974**, 77(2): p. 147.
181. Shearer, H.M.M., Moseley, P.T., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1973**: p. 64.
182. Abraham, M.H., Rolfe, P.H., *J. Organomet. Chem.*, **1967**, 7(1): p. 35.
183. Dessy, R.E., Coe, G.R., *J. Org. Chem.*, **1963**, 28(12): p. 3592.
184. Eaborn, C., et al., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2002**(12): p. 2467.
185. Klumpp, G.W., et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107(26): p. 8292.
186. Robert A. Gossage, J.T.B.H.J.G.V.K., *Angew. Chem.*, **2005**, 117(10): p. 1472.
187. Reich, H.J., Gudmundsson, B.O., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118(25): p. 6074.
188. Reich, H.J., et al., *Org. Lett.*, **2001**, 3(1): p. 33.
189. Reich, H.J., et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123(33): p. 8067.
190. Arink, A.M., et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126(49): p. 16249.
191. Keck, G.E., Palani, A., Mchardy, S.F., *J. Org. Chem.*, **1994**, 59(11): p. 3113.
192. Beuerle, T., et al., *J. Nat. Prod.*, **1999**, 62(1): p. 35.
193. Searles, S., Jr., Pollart, K.A., Block, F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79: p. 952.
194. Kitamura, M., et al., *Org. Synth.*, **1993**, 71: p. 1.
195. Zampella, A., Sorgente, M., D'auria, M.V., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, 13(7): p. 681.
196. Parrish, J.D., Shelton, D.R., Little, R.D., *Org. Lett.*, **2003**, 5(20): p. 3615.

197. Ishiwata, H., et al., *Tetrahedron*, **1994**, 50(45): p. 12853.
198. Chen, X.A., et al., *Synthesis*, **2007**(20): p. 3233.
199. Nagashima, N., Ohno, M., *Chem. Pharm. Bull.*, **1991**, 39(8): p. 1972.
200. Boger, D.L., Hong, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123(35): p. 8515.
201. Kasturi, T.R., Sivaramakrishnan, R., *Indian J. Chem.*, **1975**, 13(7): p. 648.
202. Ang, K.H., Prager, R.H., *Aust. J. Chem.*, **1998**, 51(6): p. 483.
203. Atuu, M.R., et al., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, 15(19): p. 3091.
204. Gonzalez-Bello, C., Abell, C., Leeper, F.J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**(7): p. 1017.
205. Kozikowski, A.P., et al., *Tetrahedron*, **1984**, 40(12): p. 2345.
206. Kiyooka, S.-I., et al., *J. Org. Chem.*, **2003**, 68(21): p. 7967.
207. Stenkamp, D., Hoffmann, R.W., Gottlich, R., *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**(11): p. 2929.
208. Organ, M.G., Wang, J., *J. Org. Chem.*, **2003**, 68(14): p. 5568.
209. Jones, T.K., et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112(8): p. 2998.
210. Ghosh, A.K., Wang, Y., Kim, J.T., *J. Org. Chem.*, **2001**, 66(26): p. 8973.
211. Nelson, S.G., Wan, Z., Stan, M.A., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67(14): p. 4680.
212. Van Zijl, A.W., et al., *J. Org. Chem.*, **2007**, 72(7): p. 2558.
213. Collins, D.J., James, A.M., *Aust. J. Chem.*, **1989**, 42(1): p. 223.
214. Ziegler, F.E., Sobolov, S.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112(7): p. 2749.
215. Resnick, S.M., Torok, D.S., Gibson, D.T., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60(11): p. 3546.
216. Gilligan, P.J., et al., *J. Med. Chem.*, **1992**, 35(23): p. 4344.
217. House, H.O., *J. Org. Chem.*, **1974**, 39: p. 3102.
218. Noack, M., Goettlich, R., *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 18: p. 3171.
219. Bender, C.F., Widenhoefer, R.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127(4): p. 1070.

VI Datenanhang: Kristallstrukturen

1. 1-Phenyl-3-(benzyloxymethyl)butyl-3,5-dinitrobenzoat

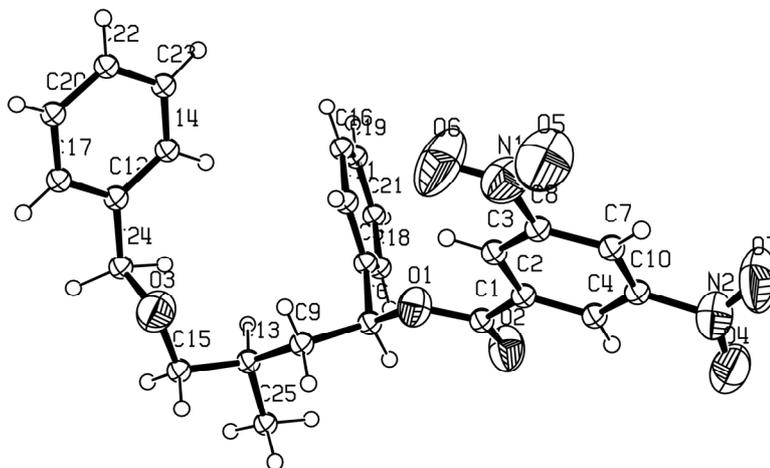


Table 1. Crystal data and structure refinement for goet008r.

| | | |
|-----------------------------------|---|----------------------|
| Identification code | goet008r | |
| Empirical formula | C ₂₅ H ₁₈ N ₂ O ₇ | |
| Formula weight | 458.41 | |
| Temperature | 293(2) K | |
| Wavelength | 0.71073 Å | |
| Crystal system, space group | Monoclinic, P2(1)/c | |
| Unit cell dimensions | a = 8.1364(15) Å | alpha = 90 deg. |
| | b = 24.140(5) Å | beta = 95.60(2) deg. |
| | c = 11.862(2) Å | gamma = 90 deg. |
| Volume | 2318.6(7) Å ³ | |
| Z, Calculated density | 4, 1.313 Mg/m ³ | |
| Absorption coefficient | 0.098 mm ⁻¹ | |
| F(000) | 952 | |
| Crystal size | 0.2 x 0.12 x 0.1 mm | |
| Theta range for data collection | 3.03 to 28.10 deg. | |
| Limiting indices | -10 ≤ h ≤ 10, -31 ≤ k ≤ 31, -15 ≤ l ≤ 15 | |
| Reflections collected / unique | 21220 / 5402 [R(int) = 0.0678] | |
| Completeness to theta = 28.10 | 95.6 % | |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F ² | |
| Data / restraints / parameters | 5402 / 0 / 403 | |
| Goodness-of-fit on F ² | 0.835 | |

| | |
|--------------------------------------|------------------------------------|
| Final R indices [$I > 2\sigma(I)$] | R1 = 0.0459, wR2 = 0.1256 |
| R indices (all data) | R1 = 0.0838, wR2 = 0.1456 |
| Largest diff. peak and hole | 0.262 and -0.155 e.Å ⁻³ |

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for goet008r. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

| | x | y | z | U(eq) |
|-------|----------|---------|----------|-------|
| C(1) | 3137(2) | 2357(1) | 886(2) | 45(1) |
| C(2) | 4058(2) | 1857(1) | 536(1) | 44(1) |
| C(3) | 4355(2) | 1769(1) | -582(2) | 47(1) |
| C(4) | 4605(2) | 1475(1) | 1360(2) | 48(1) |
| C(5) | 187(2) | 3106(1) | -212(2) | 47(1) |
| C(6) | 1952(2) | 3225(1) | 217(2) | 48(1) |
| C(7) | 5752(2) | 911(1) | -51(2) | 55(1) |
| C(8) | 5204(2) | 1300(1) | -847(2) | 51(1) |
| C(9) | 2745(2) | 3677(1) | -430(2) | 51(1) |
| C(10) | 5447(2) | 1012(1) | 1044(2) | 53(1) |
| C(11) | -211(2) | 2913(1) | -1299(2) | 56(1) |
| C(12) | 678(2) | 4239(1) | -4001(2) | 62(1) |
| C(13) | 1917(2) | 4243(1) | -393(2) | 54(1) |
| C(14) | -174(3) | 3745(1) | -3978(2) | 72(1) |
| C(15) | 2649(3) | 4630(1) | -1224(2) | 65(1) |
| C(16) | -1848(3) | 2816(1) | -1698(2) | 69(1) |
| C(17) | 1232(3) | 4401(1) | -4996(2) | 72(1) |
| C(18) | -1077(3) | 3195(1) | 465(2) | 69(1) |
| C(19) | -3081(3) | 2911(1) | -1013(2) | 78(1) |
| C(20) | 947(4) | 4082(1) | -5946(2) | 88(1) |
| C(21) | -2699(3) | 3099(1) | 53(3) | 85(1) |
| C(22) | 88(4) | 3589(1) | -5911(3) | 90(1) |
| C(23) | -465(3) | 3422(1) | -4918(3) | 83(1) |
| C(24) | 990(4) | 4594(1) | -2960(3) | 94(1) |
| C(25) | 2124(5) | 4503(1) | 783(2) | 91(1) |
| O(1) | 2935(1) | 2724(1) | 48(1) | 49(1) |

| | | | | |
|------|---------|---------|----------|--------|
| O(2) | 2677(2) | 2412(1) | 1808(1) | 67(1) |
| O(3) | 2472(2) | 4428(1) | -2354(1) | 66(1) |
| N(1) | 5559(2) | 1215(1) | -2019(2) | 69(1) |
| N(2) | 6066(2) | 615(1) | 1925(2) | 67(1) |
| O(4) | 6243(2) | 773(1) | 2890(1) | 87(1) |
| O(5) | 6364(3) | 816(1) | -2239(2) | 106(1) |
| O(6) | 5047(3) | 1551(1) | -2715(1) | 115(1) |
| O(7) | 6387(3) | 149(1) | 1620(2) | 107(1) |

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for goet008r.

| | |
|-------------|------------|
| C(1)-O(2) | 1.197(2) |
| C(1)-O(1) | 1.3299(19) |
| C(1)-C(2) | 1.500(2) |
| C(2)-C(4) | 1.385(2) |
| C(2)-C(3) | 1.387(2) |
| C(3)-C(8) | 1.380(2) |
| C(4)-C(10) | 1.383(3) |
| C(5)-C(11) | 1.379(3) |
| C(5)-C(18) | 1.382(3) |
| C(5)-C(6) | 1.503(2) |
| C(6)-O(1) | 1.4738(19) |
| C(6)-C(9) | 1.514(3) |
| C(7)-C(10) | 1.368(3) |
| C(7)-C(8) | 1.374(3) |
| C(8)-N(1) | 1.462(3) |
| C(9)-C(13) | 1.528(2) |
| C(10)-N(2) | 1.471(2) |
| C(11)-C(16) | 1.389(3) |
| C(12)-C(17) | 1.362(3) |
| C(12)-C(14) | 1.380(3) |
| C(12)-C(24) | 1.503(3) |
| C(13)-C(15) | 1.519(3) |
| C(13)-C(25) | 1.524(3) |
| C(14)-C(23) | 1.363(4) |

| | |
|-------------------|------------|
| C(15)-O(3) | 1.420(2) |
| C(16)-C(19) | 1.370(4) |
| C(17)-C(20) | 1.364(4) |
| C(18)-C(21) | 1.382(3) |
| C(19)-C(21) | 1.351(4) |
| C(20)-C(22) | 1.383(4) |
| C(22)-C(23) | 1.363(4) |
| C(24)-O(3) | 1.401(3) |
| N(1)-O(6) | 1.202(2) |
| N(1)-O(5) | 1.206(2) |
| N(2)-O(4) | 1.202(2) |
| N(2)-O(7) | 1.217(2) |
| | |
| O(2)-C(1)-O(1) | 125.58(15) |
| O(2)-C(1)-C(2) | 123.45(15) |
| O(1)-C(1)-C(2) | 110.96(15) |
| C(4)-C(2)-C(3) | 119.92(15) |
| C(4)-C(2)-C(1) | 118.34(16) |
| C(3)-C(2)-C(1) | 121.73(14) |
| C(8)-C(3)-C(2) | 118.75(15) |
| C(10)-C(4)-C(2) | 118.71(18) |
| C(11)-C(5)-C(18) | 118.41(18) |
| C(11)-C(5)-C(6) | 120.65(16) |
| C(18)-C(5)-C(6) | 120.93(18) |
| O(1)-C(6)-C(5) | 108.11(13) |
| O(1)-C(6)-C(9) | 104.93(13) |
| C(5)-C(6)-C(9) | 113.97(14) |
| C(10)-C(7)-C(8) | 116.90(16) |
| C(7)-C(8)-C(3) | 122.79(17) |
| C(7)-C(8)-N(1) | 118.45(16) |
| C(3)-C(8)-N(1) | 118.75(16) |
| C(6)-C(9)-C(13) | 114.81(15) |
| C(7)-C(10)-C(4) | 122.92(16) |
| C(7)-C(10)-N(2) | 118.43(16) |
| C(4)-C(10)-N(2) | 118.64(18) |
| C(5)-C(11)-C(16) | 120.3(2) |
| C(17)-C(12)-C(14) | 118.3(2) |

| | |
|-------------------|------------|
| C(17)-C(12)-C(24) | 120.3(2) |
| C(14)-C(12)-C(24) | 121.4(3) |
| C(15)-C(13)-C(25) | 108.99(18) |
| C(15)-C(13)-C(9) | 109.22(17) |
| C(25)-C(13)-C(9) | 112.67(18) |
| C(23)-C(14)-C(12) | 121.7(2) |
| O(3)-C(15)-C(13) | 113.04(15) |
| C(19)-C(16)-C(11) | 120.2(2) |
| C(20)-C(17)-C(12) | 120.7(2) |
| C(5)-C(18)-C(21) | 120.5(2) |
| C(21)-C(19)-C(16) | 119.7(2) |
| C(17)-C(20)-C(22) | 120.4(3) |
| C(19)-C(21)-C(18) | 120.8(2) |
| C(23)-C(22)-C(20) | 119.4(3) |
| C(14)-C(23)-C(22) | 119.4(3) |
| O(3)-C(24)-C(12) | 109.06(19) |
| C(1)-O(1)-C(6) | 118.28(14) |
| C(24)-O(3)-C(15) | 112.95(18) |
| O(6)-N(1)-O(5) | 123.3(2) |
| O(6)-N(1)-C(8) | 118.12(17) |
| O(5)-N(1)-C(8) | 118.60(18) |
| O(4)-N(2)-O(7) | 124.52(18) |
| O(4)-N(2)-C(10) | 118.06(16) |
| O(7)-N(2)-C(10) | 117.41(19) |

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goet008r. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

| | U11 | U22 | U33 | U23 | U13 | U12 |
|------|-------|-------|-------|------|------|-------|
| C(1) | 45(1) | 45(1) | 46(1) | 2(1) | 5(1) | -3(1) |
| C(2) | 41(1) | 43(1) | 47(1) | 1(1) | 3(1) | -4(1) |
| C(3) | 45(1) | 48(1) | 47(1) | 3(1) | 1(1) | 0(1) |
| C(4) | 50(1) | 48(1) | 47(1) | 3(1) | 4(1) | -2(1) |

Datenanhang: Kristallstrukturen

| | | | | | | |
|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| C(5) | 46(1) | 46(1) | 52(1) | 9(1) | 13(1) | 6(1) |
| C(6) | 53(1) | 45(1) | 47(1) | 0(1) | 9(1) | 9(1) |
| C(7) | 56(1) | 49(1) | 61(1) | -2(1) | 6(1) | 8(1) |
| C(8) | 49(1) | 55(1) | 48(1) | -5(1) | 6(1) | 1(1) |
| C(9) | 47(1) | 49(1) | 57(1) | -2(1) | 5(1) | 1(1) |
| C(10) | 54(1) | 47(1) | 57(1) | 8(1) | 3(1) | 2(1) |
| C(11) | 53(1) | 57(1) | 60(1) | 7(1) | 9(1) | -1(1) |
| C(12) | 62(1) | 57(1) | 64(1) | 10(1) | -7(1) | 13(1) |
| C(13) | 63(1) | 46(1) | 52(1) | -5(1) | 3(1) | 3(1) |
| C(14) | 65(1) | 71(1) | 80(2) | 22(1) | 12(1) | 10(1) |
| C(15) | 90(2) | 45(1) | 58(1) | -6(1) | 5(1) | -4(1) |
| C(16) | 65(1) | 67(1) | 73(2) | 15(1) | -6(1) | -10(1) |
| C(17) | 77(1) | 58(1) | 81(2) | 17(1) | 9(1) | 5(1) |
| C(18) | 62(1) | 82(1) | 67(1) | 9(1) | 21(1) | 14(1) |
| C(19) | 46(1) | 89(2) | 99(2) | 35(1) | 6(1) | -2(1) |
| C(20) | 107(2) | 92(2) | 66(2) | 24(1) | 22(2) | 34(2) |
| C(21) | 51(1) | 109(2) | 98(2) | 27(2) | 26(1) | 14(1) |
| C(22) | 97(2) | 84(2) | 83(2) | -19(2) | -17(2) | 28(1) |
| C(23) | 68(1) | 67(1) | 111(2) | -3(1) | -1(1) | -1(1) |
| C(24) | 108(2) | 84(2) | 82(2) | -8(1) | -27(2) | 33(2) |
| C(25) | 148(3) | 67(1) | 60(2) | -13(1) | 15(2) | 13(2) |
| O(1) | 50(1) | 50(1) | 49(1) | 6(1) | 11(1) | 11(1) |
| O(2) | 94(1) | 56(1) | 54(1) | 5(1) | 26(1) | 11(1) |
| O(3) | 78(1) | 61(1) | 57(1) | 1(1) | 2(1) | 9(1) |
| N(1) | 75(1) | 77(1) | 55(1) | -8(1) | 8(1) | 15(1) |
| N(2) | 75(1) | 58(1) | 67(1) | 15(1) | 7(1) | 12(1) |
| O(4) | 113(1) | 79(1) | 65(1) | 14(1) | -11(1) | 14(1) |
| O(5) | 139(2) | 105(1) | 76(1) | -15(1) | 28(1) | 50(1) |
| O(6) | 161(2) | 133(2) | 53(1) | 14(1) | 23(1) | 68(1) |
| O(7) | 166(2) | 66(1) | 92(1) | 20(1) | 25(1) | 49(1) |

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goet008r.

| | x | y | z | U(eq) |
|-------|-----------|----------|-----------|---------|
| H(1) | 4020(20) | 2015(8) | -1152(16) | 52(5) |
| H(2) | 3900(20) | 3713(7) | -130(15) | 51(5) |
| H(3) | 2070(20) | 3302(7) | 1000(17) | 45(4) |
| H(4) | 820(30) | 4172(7) | -639(17) | 57(5) |
| H(5) | 6270(30) | 605(9) | -244(18) | 67(6) |
| H(6) | 680(30) | 2860(9) | -1740(20) | 72(6) |
| H(7) | 2700(20) | 3567(7) | -1189(18) | 50(5) |
| H(8) | 3940(30) | 4648(10) | -1030(20) | 83(7) |
| H(9) | -780(30) | 3350(11) | 1210(20) | 89(8) |
| H(10) | -4220(40) | 2852(11) | -1270(20) | 97(8) |
| H(11) | 4430(20) | 1540(8) | 2094(19) | 61(6) |
| H(12) | 2150(30) | 4984(10) | -1188(19) | 73(6) |
| H(13) | 1780(40) | 4737(13) | -5010(20) | 106(9) |
| H(14) | 1610(40) | 4862(14) | 740(20) | 110(9) |
| H(15) | -170(40) | 3365(13) | -6570(30) | 114(9) |
| H(16) | -520(30) | 3621(12) | -3290(30) | 102(9) |
| H(17) | -2080(30) | 2694(10) | -2460(20) | 88(8) |
| H(18) | -1130(40) | 3078(13) | -4940(20) | 107(9) |
| H(19) | -3570(40) | 3151(12) | 490(30) | 111(9) |
| H(20) | 1650(40) | 4248(13) | 1380(30) | 115(10) |
| H(21) | 1360(40) | 4188(12) | -6530(30) | 107(10) |
| H(22) | 3410(40) | 4491(14) | 1050(30) | 126(11) |
| H(23) | 970(50) | 5032(17) | -3110(30) | 155(13) |
| H(24) | 620(30) | 4354(12) | -2440(20) | 93(9) |

2. (2-(1-(*N*-Benzyl-*N*-methylamino)ethyl)phenyl)-phenylmethanol
Hydrochlorid

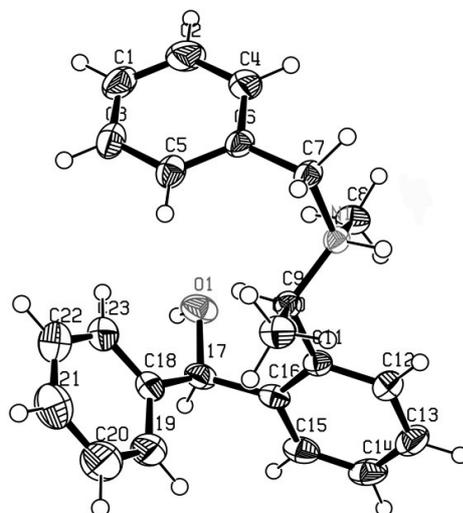


Table 1. Crystal data and structure refinement for goet012r.

| | | |
|---------------------------------|---|-----------------------|
| Identification code | goet012r | |
| Empirical formula | C ₂₃ H ₂₆ Cl N O | |
| Formula weight | 367.90 | |
| Temperature | 193(2) K | |
| Wavelength | 0.71073 Å | |
| Crystal system, space group | Monoclinic, P2(1)/c | |
| Unit cell dimensions | a = 11.535(2) Å | alpha = 90 deg. |
| | b = 10.251(2) Å | beta = 101.49(3) deg. |
| | c = 17.277(4) Å | gamma = 90 deg. |
| Volume | 2002.0(7) Å ³ | |
| Z, Calculated density | 4, 1.221 Mg/m ³ | |
| Absorption coefficient | 0.202 mm ⁻¹ | |
| F(000) | 784 | |
| Crystal size | 0.32 x 0.20 x 0.16 mm | |
| Theta range for data collection | 2.70 to 28.12 deg. | |
| Limiting indices | -15 ≤ h ≤ 14, -13 ≤ k ≤ 13, -22 ≤ l ≤ 22 | |
| Reflections collected / unique | 17745 / 4855 [R(int) = 0.0549] | |
| Completeness to theta = 28.12 | 99.1 % | |
| Absorption correction | None | |
| Max. and min. transmission | 0.9684 and 0.9382 | |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F ² | |
| Data / restraints / parameters | 4855 / 0 / 245 | |

| | |
|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Goodness-of-fit on F^2 | 0.964 |
| Final R indices [$I > 2\sigma(I)$] | R1 = 0.0401, wR2 = 0.0987 |
| R indices (all data) | R1 = 0.0656, wR2 = 0.1084 |
| Largest diff. peak and hole | 0.366 and -0.212 e. \AA^{-3} |

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goet012r. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

| | x | y | z | $U(\text{eq})$ |
|-------|----------|---------|---------|----------------|
| C(1) | 2820(2) | 4876(2) | 2974(1) | 49(1) |
| C(2) | 2535(2) | 6167(2) | 3036(1) | 61(1) |
| C(3) | 3856(2) | 4396(2) | 3411(1) | 41(1) |
| C(4) | 3280(2) | 6977(2) | 3553(1) | 51(1) |
| C(5) | 4607(1) | 5201(2) | 3922(1) | 34(1) |
| C(6) | 4326(1) | 6504(2) | 3997(1) | 31(1) |
| C(7) | 5105(1) | 7395(2) | 4570(1) | 30(1) |
| C(8) | 5749(1) | 8727(2) | 3543(1) | 35(1) |
| C(9) | 7068(1) | 6932(1) | 4169(1) | 26(1) |
| C(10) | 7557(2) | 6267(2) | 4958(1) | 37(1) |
| C(11) | 8074(1) | 7529(1) | 3843(1) | 27(1) |
| C(12) | 8667(1) | 8616(2) | 4207(1) | 34(1) |
| C(13) | 9646(2) | 9111(2) | 3960(1) | 42(1) |
| C(14) | 10053(1) | 8522(2) | 3355(1) | 45(1) |
| C(15) | 9466(1) | 7454(2) | 2984(1) | 40(1) |
| C(16) | 8474(1) | 6936(2) | 3214(1) | 30(1) |
| C(17) | 7887(1) | 5761(2) | 2775(1) | 35(1) |
| C(18) | 7950(2) | 4549(2) | 3286(1) | 38(1) |
| C(19) | 9010(2) | 4175(2) | 3761(2) | 58(1) |
| C(20) | 9069(2) | 3107(2) | 4252(2) | 76(1) |
| C(21) | 8073(2) | 2393(2) | 4278(2) | 73(1) |
| C(22) | 7025(2) | 2731(2) | 3802(2) | 63(1) |
| C(23) | 6961(2) | 3802(2) | 3301(1) | 48(1) |
| Cl(1) | 6952(1) | 5328(1) | 717(1) | 35(1) |
| N(1) | 6154(1) | 7945(1) | 4270(1) | 26(1) |
| O(1) | 6696(1) | 6069(1) | 2414(1) | 44(1) |

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for goet012r.

| | |
|----------------|------------|
| C(1)-C(3) | 1.372(3) |
| C(1)-C(2) | 1.373(3) |
| C(2)-C(4) | 1.385(3) |
| C(3)-C(5) | 1.382(2) |
| C(4)-C(6) | 1.383(3) |
| C(5)-C(6) | 1.386(2) |
| C(6)-C(7) | 1.505(2) |
| C(7)-N(1) | 1.5173(17) |
| C(8)-N(1) | 1.4852(19) |
| C(9)-N(1) | 1.5139(18) |
| C(9)-C(11) | 1.5168(19) |
| C(9)-C(10) | 1.528(2) |
| C(11)-C(12) | 1.390(2) |
| C(11)-C(16) | 1.401(2) |
| C(12)-C(13) | 1.381(2) |
| C(13)-C(14) | 1.369(3) |
| C(14)-C(15) | 1.376(3) |
| C(15)-C(16) | 1.390(2) |
| C(16)-C(17) | 1.511(2) |
| C(17)-O(1) | 1.426(2) |
| C(17)-C(18) | 1.518(2) |
| C(18)-C(23) | 1.378(3) |
| C(18)-C(19) | 1.385(3) |
| C(19)-C(20) | 1.377(3) |
| C(20)-C(21) | 1.371(4) |
| C(21)-C(22) | 1.365(3) |
| C(22)-C(23) | 1.391(3) |
| | |
| C(3)-C(1)-C(2) | 119.90(17) |
| C(1)-C(2)-C(4) | 120.1(2) |
| C(1)-C(3)-C(5) | 120.28(17) |
| C(6)-C(4)-C(2) | 120.58(19) |
| C(3)-C(5)-C(6) | 120.45(16) |
| C(4)-C(6)-C(5) | 118.71(15) |
| C(4)-C(6)-C(7) | 119.55(15) |

| | |
|-------------------|------------|
| C(5)-C(6)-C(7) | 121.69(15) |
| C(6)-C(7)-N(1) | 114.39(11) |
| N(1)-C(9)-C(11) | 111.55(11) |
| N(1)-C(9)-C(10) | 110.17(11) |
| C(11)-C(9)-C(10) | 109.69(12) |
| C(12)-C(11)-C(16) | 119.36(13) |
| C(12)-C(11)-C(9) | 120.01(12) |
| C(16)-C(11)-C(9) | 120.45(13) |
| C(13)-C(12)-C(11) | 120.92(15) |
| C(14)-C(13)-C(12) | 120.01(17) |
| C(13)-C(14)-C(15) | 119.63(15) |
| C(14)-C(15)-C(16) | 121.83(15) |
| C(15)-C(16)-C(11) | 118.24(15) |
| C(15)-C(16)-C(17) | 118.21(14) |
| C(11)-C(16)-C(17) | 123.55(13) |
| O(1)-C(17)-C(16) | 109.86(13) |
| O(1)-C(17)-C(18) | 111.46(14) |
| C(16)-C(17)-C(18) | 113.25(13) |
| C(23)-C(18)-C(19) | 118.16(18) |
| C(23)-C(18)-C(17) | 121.44(16) |
| C(19)-C(18)-C(17) | 120.39(16) |
| C(20)-C(19)-C(18) | 121.0(2) |
| C(21)-C(20)-C(19) | 120.4(2) |
| C(22)-C(21)-C(20) | 119.5(2) |
| C(21)-C(22)-C(23) | 120.4(2) |
| C(18)-C(23)-C(22) | 120.58(19) |
| C(8)-N(1)-C(9) | 112.47(11) |
| C(8)-N(1)-C(7) | 110.57(12) |
| C(9)-N(1)-C(7) | 113.88(11) |

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goet012r. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

| | U11 | U22 | U33 | U23 | U13 | U12 |
|-------|-------|-------|--------|--------|-------|--------|
| C(1) | 39(1) | 61(1) | 50(1) | -25(1) | 14(1) | -18(1) |
| C(2) | 29(1) | 76(2) | 73(1) | -29(1) | -3(1) | 0(1) |
| C(3) | 48(1) | 37(1) | 40(1) | -10(1) | 18(1) | -14(1) |
| C(4) | 31(1) | 52(1) | 67(1) | -23(1) | 2(1) | 1(1) |
| C(5) | 38(1) | 34(1) | 31(1) | -3(1) | 11(1) | -8(1) |
| C(6) | 28(1) | 36(1) | 32(1) | -9(1) | 12(1) | -7(1) |
| C(7) | 29(1) | 34(1) | 29(1) | -8(1) | 11(1) | -8(1) |
| C(8) | 33(1) | 40(1) | 33(1) | 8(1) | 6(1) | 5(1) |
| C(9) | 27(1) | 26(1) | 28(1) | 0(1) | 7(1) | -1(1) |
| C(10) | 36(1) | 38(1) | 36(1) | 10(1) | 9(1) | 1(1) |
| C(11) | 25(1) | 29(1) | 26(1) | 4(1) | 4(1) | 1(1) |
| C(12) | 32(1) | 35(1) | 35(1) | 1(1) | 6(1) | -4(1) |
| C(13) | 33(1) | 40(1) | 51(1) | 6(1) | 5(1) | -10(1) |
| C(14) | 28(1) | 51(1) | 58(1) | 15(1) | 16(1) | -2(1) |
| C(15) | 33(1) | 47(1) | 43(1) | 9(1) | 17(1) | 8(1) |
| C(16) | 26(1) | 34(1) | 32(1) | 6(1) | 7(1) | 8(1) |
| C(17) | 30(1) | 43(1) | 33(1) | -7(1) | 6(1) | 8(1) |
| C(18) | 35(1) | 32(1) | 46(1) | -9(1) | 7(1) | 6(1) |
| C(19) | 39(1) | 39(1) | 90(2) | 10(1) | 0(1) | 5(1) |
| C(20) | 56(1) | 47(1) | 115(2) | 25(1) | -9(1) | 9(1) |
| C(21) | 74(2) | 38(1) | 103(2) | 17(1) | 11(1) | 7(1) |
| C(22) | 58(1) | 38(1) | 93(2) | -2(1) | 16(1) | -6(1) |
| C(23) | 42(1) | 39(1) | 60(1) | -12(1) | 5(1) | 0(1) |
| Cl(1) | 45(1) | 37(1) | 24(1) | 10(1) | 6(1) | 5(1) |
| N(1) | 26(1) | 27(1) | 24(1) | -3(1) | 6(1) | -3(1) |
| O(1) | 36(1) | 58(1) | 34(1) | -8(1) | 0(1) | 11(1) |

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goet012r.

| | x | y | z | U(eq) |
|--------|----------|----------|----------|-------|
| H(1) | 2300 | 4316 | 2629 | 59 |
| H(2) | 1827 | 6505 | 2724 | 73 |
| H(3) | 4058 | 3505 | 3362 | 49 |
| H(4) | 3070 | 7864 | 3602 | 61 |
| H(5) | 5321 | 4860 | 4225 | 40 |
| H(7A) | 5402 | 6907 | 5064 | 36 |
| H(7B) | 4620 | 8129 | 4700 | 36 |
| H(8A) | 6406 | 9258 | 3436 | 53 |
| H(8B) | 5098 | 9298 | 3616 | 53 |
| H(8C) | 5475 | 8140 | 3096 | 53 |
| H(9) | 6674 | 6255 | 3788 | 32 |
| H(10A) | 8213 | 5692 | 4901 | 55 |
| H(10B) | 6930 | 5752 | 5120 | 55 |
| H(10C) | 7840 | 6931 | 5359 | 55 |
| H(12) | 8395 | 9024 | 4631 | 41 |
| H(13) | 10037 | 9860 | 4210 | 50 |
| H(14) | 10737 | 8848 | 3192 | 54 |
| H(15) | 9746 | 7061 | 2558 | 48 |
| H(17) | 8319 | 5564 | 2341 | 42 |
| H(19) | 9707 | 4662 | 3749 | 69 |
| H(20) | 9805 | 2864 | 4573 | 91 |
| H(21) | 8112 | 1669 | 4626 | 87 |
| H(22) | 6334 | 2231 | 3812 | 76 |
| H(23) | 6229 | 4021 | 2966 | 57 |
| H(111) | 6482(17) | 8544(19) | 4697(11) | 42(5) |
| H(112) | 6690(30) | 5850(30) | 1876(19) | 89(9) |

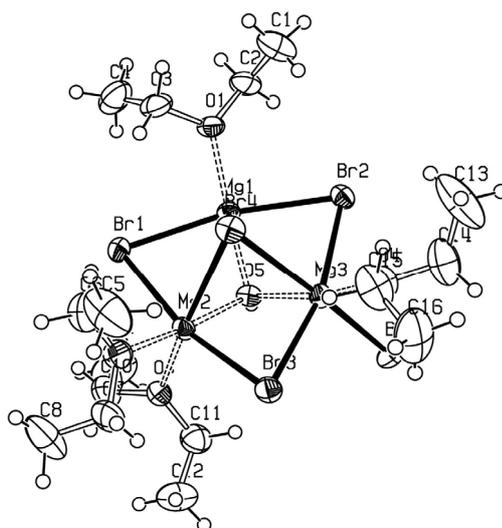
3. $[\text{Mg}_3\text{Br}_4\text{OH}(\text{Et}_2\text{O})_4]\text{Br}$


Table 1. Crystal data and structure refinement for goet007r.

| | | |
|-----------------------------------|--|--------------------------|
| Identification code | goet007r | |
| Empirical formula | C ₁₆ H ₄₁ Br ₅ Mg ₃ O ₅ | |
| Formula weight | 785.97 | |
| Temperature | 193(2) K | |
| Wavelength | 0.71073 Å | |
| Crystal system, space group | triclinic, P-1 | |
| Unit cell dimensions | a = 11.1917(11) Å | alpha = 104.415(13) deg. |
| | b = 12.0495(14) Å | beta = 95.811(13) deg. |
| | c = 13.0204(14) Å | gamma = 111.612(12) deg. |
| Volume | 1544.3(3) Å ³ | |
| Z, Calculated density | 2, 1.690 Mg/m ³ | |
| Absorption coefficient | 6.588 mm ⁻¹ | |
| F(000) | 776 | |
| Crystal size | 0.40 x 0.28 x 0.20 mm | |
| Theta range for data collection | 2.60 to 28.13 deg. | |
| Limiting indices | -14 ≤ h ≤ 14, -15 ≤ k ≤ 15, -17 ≤ l ≤ 17 | |
| Reflections collected / unique | 13949 / 6876 [R(int) = 0.0801] | |
| Completeness to theta = 28.13 | 91.1 % | |
| Max. and min. transmission | 0.3525 and 0.1781 | |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F ² | |
| Data / restraints / parameters | 6876 / 0 / 274 | |
| Goodness-of-fit on F ² | 0.873 | |
| Final R indices [I > 2σ(I)] | R ₁ = 0.0503, wR ₂ = 0.1043 | |

R indices (all data) R1 = 0.1109, wR2 = 0.1248
 Largest diff. peak and hole 0.815 and -1.097 e.A⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goet007r. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

| | x | y | z | U(eq) | |
|-------|---|-----------|-----------|----------|--------|
| Mg(1) | | 11208(2) | 8850(2) | 3620(2) | 28(1) |
| Mg(2) | | 8337(2) | 6709(2) | 2502(2) | 29(1) |
| Mg(3) | | 8865(2) | 9596(2) | 2878(2) | 28(1) |
| Br(1) | | 10453(1) | 6336(1) | 3087(1) | 36(1) |
| Br(2) | | 11364(1) | 11180(1) | 3839(1) | 34(1) |
| Br(3) | | 6634(1) | 7577(1) | 1805(1) | 37(1) |
| Br(4) | | 10051(1) | 8296(1) | 1453(1) | 36(1) |
| Br(8) | | 7827(1) | 10668(1) | 4317(1) | 36(1) |
| C(1) | | 14566(12) | 11189(10) | 3018(10) | 83(4) |
| C(2) | | 14146(8) | 10439(8) | 3758(7) | 49(2) |
| C(3) | | 13397(9) | 8321(8) | 2603(7) | 50(2) |
| C(4) | | 13985(11) | 7752(10) | 3294(9) | 71(3) |
| C(5) | | 7860(15) | 5070(11) | -642(9) | 99(5) |
| C(6) | | 8234(12) | 4803(10) | 355(8) | 70(3) |
| C(7) | | 6147(10) | 4329(8) | 879(8) | 58(3) |
| C(8) | | 5814(13) | 3005(9) | 835(10) | 92(5) |
| C(9) | | 8280(14) | 5297(13) | 4928(10) | 91(4) |
| C(10) | | 7476(11) | 4808(8) | 3816(9) | 65(3) |
| C(11) | | 6250(10) | 6103(8) | 3954(8) | 54(2) |
| C(12) | | 4883(11) | 5135(11) | 3504(10) | 80(3) |
| C(13) | | 10265(17) | 12688(11) | 1888(10) | 116(6) |
| C(14) | | 9138(14) | 11965(9) | 2263(9) | 79(4) |
| C(15) | | 8249(12) | 10107(9) | 716(7) | 70(3) |
| C(16) | | 7046(15) | 10243(12) | 288(11) | 105(5) |
| O(1) | | 13049(5) | 9266(4) | 3253(4) | 36(1) |
| O(2) | | 7527(6) | 5092(5) | 1182(4) | 45(2) |
| O(3) | | 7226(5) | 5772(5) | 3462(4) | 37(1) |

| | | | | |
|------|---------|----------|---------|-------|
| O(4) | 8706(6) | 10614(5) | 1853(4) | 41(1) |
| O(5) | 9261(6) | 8427(5) | 3594(5) | 27(1) |

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for goet007r.

| | |
|---------------|-----------|
| Mg(1)-O(5) | 2.042(7) |
| Mg(1)-O(1) | 2.070(6) |
| Mg(1)-Br(8)#1 | 2.626(2) |
| Mg(1)-Br(2) | 2.688(2) |
| Mg(1)-Br(1) | 2.705(2) |
| Mg(1)-Br(4) | 2.786(2) |
| Mg(1)-Mg(2) | 3.189(3) |
| Mg(1)-Mg(3) | 3.204(3) |
| Mg(2)-O(5) | 2.009(6) |
| Mg(2)-O(2) | 2.071(5) |
| Mg(2)-O(3) | 2.091(6) |
| Mg(2)-Br(1) | 2.642(3) |
| Mg(2)-Br(3) | 2.671(2) |
| Mg(2)-Br(4) | 2.885(3) |
| Mg(2)-Mg(3) | 3.204(3) |
| Mg(3)-O(5) | 2.020(6) |
| Mg(3)-O(4) | 2.061(5) |
| Mg(3)-Br(8) | 2.621(3) |
| Mg(3)-Br(2) | 2.683(3) |
| Mg(3)-Br(3) | 2.689(2) |
| Mg(3)-Br(4) | 2.870(3) |
| Br(8)-Mg(1)#1 | 2.626(2) |
| C(1)-C(2) | 1.475(13) |
| C(2)-O(1) | 1.426(9) |
| C(3)-O(1) | 1.441(10) |
| C(3)-C(4) | 1.494(13) |
| C(5)-C(6) | 1.469(15) |
| C(6)-O(2) | 1.448(12) |
| C(7)-O(2) | 1.426(11) |

| | |
|---------------------|------------|
| C(7)-C(8) | 1.483(12) |
| C(9)-C(10) | 1.474(14) |
| C(10)-O(3) | 1.455(9) |
| C(11)-O(3) | 1.448(11) |
| C(11)-C(12) | 1.486(14) |
| C(13)-C(14) | 1.455(19) |
| C(14)-O(4) | 1.451(11) |
| C(15)-O(4) | 1.411(10) |
| C(15)-C(16) | 1.485(16) |
| O(5)-Mg(1)-O(1) | 165.8(2) |
| O(5)-Mg(1)-Br(8)#1 | 102.14(19) |
| O(1)-Mg(1)-Br(8)#1 | 91.87(16) |
| O(5)-Mg(1)-Br(2) | 83.85(18) |
| O(1)-Mg(1)-Br(2) | 92.95(16) |
| Br(8)#1-Mg(1)-Br(2) | 94.58(8) |
| O(5)-Mg(1)-Br(1) | 84.30(18) |
| O(1)-Mg(1)-Br(1) | 96.57(16) |
| Br(8)#1-Mg(1)-Br(1) | 95.81(8) |
| Br(2)-Mg(1)-Br(1) | 165.64(10) |
| O(5)-Mg(1)-Br(4) | 74.87(17) |
| O(1)-Mg(1)-Br(4) | 91.13(16) |
| Br(8)#1-Mg(1)-Br(4) | 176.98(11) |
| Br(2)-Mg(1)-Br(4) | 85.55(7) |
| Br(1)-Mg(1)-Br(4) | 83.55(7) |
| O(5)-Mg(1)-Mg(2) | 37.70(17) |
| O(1)-Mg(1)-Mg(2) | 134.72(17) |
| Br(8)#1-Mg(1)-Mg(2) | 120.09(10) |
| Br(2)-Mg(1)-Mg(2) | 113.45(9) |
| Br(1)-Mg(1)-Mg(2) | 52.48(6) |
| Br(4)-Mg(1)-Mg(2) | 57.26(6) |
| O(5)-Mg(1)-Mg(3) | 37.67(17) |
| O(1)-Mg(1)-Mg(3) | 131.44(18) |
| Br(8)#1-Mg(1)-Mg(3) | 121.08(10) |
| Br(2)-Mg(1)-Mg(3) | 53.31(6) |
| Br(1)-Mg(1)-Mg(3) | 112.54(9) |
| Br(4)-Mg(1)-Mg(3) | 56.74(6) |

| | |
|-------------------|------------|
| Mg(2)-Mg(1)-Mg(3) | 60.14(7) |
| O(5)-Mg(2)-O(2) | 169.9(3) |
| O(5)-Mg(2)-O(3) | 99.1(2) |
| O(2)-Mg(2)-O(3) | 90.9(2) |
| O(5)-Mg(2)-Br(1) | 86.6(2) |
| O(2)-Mg(2)-Br(1) | 93.90(18) |
| O(3)-Mg(2)-Br(1) | 95.75(17) |
| O(5)-Mg(2)-Br(3) | 85.46(19) |
| O(2)-Mg(2)-Br(3) | 91.84(18) |
| O(3)-Mg(2)-Br(3) | 97.33(18) |
| Br(1)-Mg(2)-Br(3) | 165.62(10) |
| O(5)-Mg(2)-Br(4) | 72.96(19) |
| O(2)-Mg(2)-Br(4) | 97.1(2) |
| O(3)-Mg(2)-Br(4) | 171.93(18) |
| Br(1)-Mg(2)-Br(4) | 82.79(8) |
| Br(3)-Mg(2)-Br(4) | 83.43(7) |
| O(5)-Mg(2)-Mg(1) | 38.4(2) |
| O(2)-Mg(2)-Mg(1) | 136.3(2) |
| O(3)-Mg(2)-Mg(1) | 118.55(17) |
| Br(1)-Mg(2)-Mg(1) | 54.30(6) |
| Br(3)-Mg(2)-Mg(1) | 113.47(8) |
| Br(4)-Mg(2)-Mg(1) | 54.33(6) |
| O(5)-Mg(2)-Mg(3) | 37.45(17) |
| O(2)-Mg(2)-Mg(3) | 135.07(19) |
| O(3)-Mg(2)-Mg(3) | 118.26(18) |
| Br(1)-Mg(2)-Mg(3) | 114.38(9) |
| Br(3)-Mg(2)-Mg(3) | 53.55(6) |
| Br(4)-Mg(2)-Mg(3) | 55.96(7) |
| Mg(1)-Mg(2)-Mg(3) | 60.16(7) |
| O(5)-Mg(3)-O(4) | 165.0(3) |
| O(5)-Mg(3)-Br(8) | 101.1(2) |
| O(4)-Mg(3)-Br(8) | 93.89(18) |
| O(5)-Mg(3)-Br(2) | 84.38(19) |
| O(4)-Mg(3)-Br(2) | 93.23(18) |
| Br(8)-Mg(3)-Br(2) | 95.13(8) |
| O(5)-Mg(3)-Br(3) | 84.78(18) |
| O(4)-Mg(3)-Br(3) | 94.68(17) |

| | |
|---------------------|------------|
| Br(8)-Mg(3)-Br(3) | 96.66(9) |
| Br(2)-Mg(3)-Br(3) | 165.31(10) |
| O(5)-Mg(3)-Br(4) | 73.18(19) |
| O(4)-Mg(3)-Br(4) | 91.86(19) |
| Br(8)-Mg(3)-Br(4) | 174.23(9) |
| Br(2)-Mg(3)-Br(4) | 84.00(8) |
| Br(3)-Mg(3)-Br(4) | 83.40(7) |
| O(5)-Mg(3)-Mg(2) | 37.21(17) |
| O(4)-Mg(3)-Mg(2) | 133.72(17) |
| Br(8)-Mg(3)-Mg(2) | 119.20(10) |
| Br(2)-Mg(3)-Mg(2) | 113.14(9) |
| Br(3)-Mg(3)-Mg(2) | 53.04(6) |
| Br(4)-Mg(3)-Mg(2) | 56.40(6) |
| O(5)-Mg(3)-Mg(1) | 38.15(19) |
| O(4)-Mg(3)-Mg(1) | 130.9(2) |
| Br(8)-Mg(3)-Mg(1) | 120.83(9) |
| Br(2)-Mg(3)-Mg(1) | 53.44(6) |
| Br(3)-Mg(3)-Mg(1) | 112.51(8) |
| Br(4)-Mg(3)-Mg(1) | 54.27(6) |
| Mg(2)-Mg(3)-Mg(1) | 59.70(7) |
| Mg(2)-Br(1)-Mg(1) | 73.22(7) |
| Mg(3)-Br(2)-Mg(1) | 73.25(7) |
| Mg(2)-Br(3)-Mg(3) | 73.41(7) |
| Mg(1)-Br(4)-Mg(3) | 68.99(7) |
| Mg(1)-Br(4)-Mg(2) | 68.41(7) |
| Mg(3)-Br(4)-Mg(2) | 67.65(7) |
| Mg(3)-Br(8)-Mg(1)#1 | 118.08(8) |
| O(1)-C(2)-C(1) | 113.8(8) |
| O(1)-C(3)-C(4) | 111.2(7) |
| O(2)-C(6)-C(5) | 113.2(10) |
| O(2)-C(7)-C(8) | 113.3(9) |
| O(3)-C(10)-C(9) | 112.7(8) |
| O(3)-C(11)-C(12) | 113.7(8) |
| O(4)-C(14)-C(13) | 115.0(11) |
| O(4)-C(15)-C(16) | 115.0(11) |
| C(2)-O(1)-C(3) | 113.3(7) |
| C(2)-O(1)-Mg(1) | 123.6(5) |

| | |
|------------------|----------|
| C(3)-O(1)-Mg(1) | 122.3(5) |
| C(7)-O(2)-C(6) | 113.5(7) |
| C(7)-O(2)-Mg(2) | 122.0(6) |
| C(6)-O(2)-Mg(2) | 122.9(6) |
| C(11)-O(3)-C(10) | 112.6(7) |
| C(11)-O(3)-Mg(2) | 124.4(5) |
| C(10)-O(3)-Mg(2) | 122.6(6) |
| C(15)-O(4)-C(14) | 114.1(7) |
| C(15)-O(4)-Mg(3) | 124.9(5) |
| C(14)-O(4)-Mg(3) | 121.0(5) |
| Mg(2)-O(5)-Mg(3) | 105.3(3) |
| Mg(2)-O(5)-Mg(1) | 103.9(3) |
| Mg(3)-O(5)-Mg(1) | 104.2(3) |

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: #1 -x+2,-y+2,-z+1

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goet007r. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

| | U11 | U22 | U33 | U23 | U13 | U12 |
|-------|---------|-------|---------|--------|-------|-------|
| Mg(1) | 24(1) | 30(1) | 28(1) | 7(1) | 3(1) | 10(1) |
| Mg(2) | 26(1) | 24(1) | 29(1) | 4(1) | -1(1) | 6(1) |
| Mg(3) | 30(1) | 28(1) | 26(1) | 10(1) | 2(1) | 13(1) |
| Br(1) | 32(1) | 31(1) | 46(1) | 11(1) | 6(1) | 16(1) |
| Br(2) | 34(1) | 26(1) | 35(1) | 7(1) | 6(1) | 7(1) |
| Br(3) | 29(1) | 35(1) | 39(1) | 8(1) | -5(1) | 10(1) |
| Br(4) | 41(1) | 42(1) | 22(1) | 9(1) | 8(1) | 14(1) |
| Br(8) | 35(1) | 50(1) | 26(1) | 7(1) | 4(1) | 25(1) |
| C(1) | 73(9) | 68(7) | 110(10) | 46(7) | 42(8) | 11(6) |
| C(2) | 27(5) | 47(5) | 58(5) | 10(4) | 3(4) | 4(4) |
| C(3) | 36(5) | 56(5) | 51(5) | 5(4) | 19(4) | 18(4) |
| C(4) | 46(6) | 74(7) | 85(8) | 1(6) | 0(6) | 34(5) |
| C(5) | 131(13) | 70(7) | 50(6) | -4(5) | 33(7) | 3(7) |
| C(6) | 80(9) | 63(6) | 49(6) | -10(5) | 13(6) | 26(6) |

| | | | | | | |
|-------|---------|---------|---------|-------|--------|-------|
| C(7) | 46(6) | 42(5) | 62(6) | 4(4) | -6(5) | 4(4) |
| C(8) | 89(9) | 48(6) | 99(9) | 27(6) | -25(8) | -7(6) |
| C(9) | 85(10) | 151(12) | 82(8) | 77(9) | 29(8) | 67(9) |
| C(10) | 58(7) | 48(5) | 98(8) | 43(5) | 13(6) | 20(5) |
| C(11) | 53(6) | 54(5) | 56(6) | 24(4) | 17(5) | 19(5) |
| C(12) | 50(7) | 91(8) | 96(9) | 32(7) | 25(7) | 21(6) |
| C(13) | 160(16) | 61(7) | 79(9) | 36(7) | 5(9) | -9(8) |
| C(14) | 115(11) | 55(6) | 65(7) | 23(5) | 4(7) | 34(7) |
| C(15) | 100(10) | 55(6) | 41(5) | 18(4) | 0(6) | 20(6) |
| C(16) | 113(12) | 83(8) | 103(10) | 16(7) | -39(9) | 47(8) |
| O(1) | 24(3) | 38(3) | 36(3) | 4(2) | 8(2) | 8(2) |
| O(2) | 41(4) | 40(3) | 37(3) | -4(2) | 2(3) | 13(3) |
| O(3) | 37(3) | 33(3) | 44(3) | 17(2) | 12(3) | 13(2) |
| O(4) | 55(4) | 38(3) | 29(3) | 15(2) | 5(3) | 18(3) |
| O(5) | 26(3) | 33(3) | 19(3) | 8(3) | 4(3) | 8(2) |

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for goet007r.

| | x | y | z | U(eq) |
|-------|-------|-------|-------|-------|
| H(1A) | 14957 | 10782 | 2487 | 125 |
| H(1B) | 15219 | 12032 | 3438 | 125 |
| H(1C) | 13802 | 11251 | 2638 | 125 |
| H(2A) | 14895 | 10281 | 4058 | 59 |
| H(2B) | 13915 | 10934 | 4372 | 59 |
| H(3A) | 14036 | 8704 | 2186 | 60 |
| H(3B) | 12601 | 7656 | 2079 | 60 |
| H(4A) | 14878 | 8352 | 3679 | 107 |
| H(4B) | 14016 | 6988 | 2834 | 107 |
| H(4C) | 13445 | 7541 | 3822 | 107 |
| H(5A) | 6975 | 4450 | -1030 | 148 |
| H(5B) | 8488 | 5024 | -1107 | 148 |
| H(5C) | 7869 | 5913 | -454 | 148 |
| H(6A) | 8066 | 3903 | 172 | 84 |

| | | | | |
|--------|----------|----------|----------|-------|
| H(6B) | 9189 | 5298 | 651 | 84 |
| H(7A) | 5798 | 4348 | 157 | 70 |
| H(7B) | 5708 | 4689 | 1407 | 70 |
| H(8A) | 6138 | 2604 | 242 | 138 |
| H(8B) | 4857 | 2555 | 710 | 138 |
| H(8C) | 6227 | 2980 | 1525 | 138 |
| H(9A) | 9162 | 5899 | 4945 | 137 |
| H(9B) | 8348 | 4600 | 5153 | 137 |
| H(9C) | 7865 | 5715 | 5425 | 137 |
| H(10A) | 7935 | 4443 | 3310 | 78 |
| H(10B) | 6626 | 4128 | 3784 | 78 |
| H(11A) | 6296 | 6902 | 3848 | 64 |
| H(11B) | 6467 | 6244 | 4744 | 64 |
| H(12A) | 4656 | 4993 | 2722 | 119 |
| H(12B) | 4274 | 5425 | 3861 | 119 |
| H(12C) | 4817 | 4350 | 3634 | 119 |
| H(13A) | 11010 | 12487 | 2093 | 174 |
| H(13B) | 10505 | 13586 | 2221 | 174 |
| H(13C) | 10040 | 12477 | 1096 | 174 |
| H(14A) | 9361 | 12227 | 3066 | 95 |
| H(14B) | 8394 | 12177 | 2049 | 95 |
| H(15A) | 8068 | 9203 | 500 | 84 |
| H(15B) | 8959 | 10521 | 367 | 84 |
| H(16A) | 6421 | 10062 | 762 | 158 |
| H(16B) | 6641 | 9653 | -446 | 158 |
| H(16C) | 7281 | 11103 | 265 | 158 |
| H(111) | 9190(80) | 8460(70) | 4000(50) | 0(20) |

DANKSAGUNG

Letztlich möchte ich mich bei allen herzlich bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben...

Prof. Dr. Richard Göttlich sowohl für die Bereitstellung des Themas, die bei der Bearbeitung gewährten Freiheiten und die hervorragende Unterstützung als auch die Möglichkeit des Industrieaufenthaltes bei der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.

Prof. Dr. Peter R. Schreiner für die Unterstützung bei den DFT-Rechnungen.

Allen *Service-Abteilungen*, von der Analytik bis zur Chemikalienausgabe, für die stets schnelle und zuverlässige Hilfe. Ganz besonderer Dank gilt: Frau Dr. Hausmann, Frau Pospiech und Frau Stammeler für die NMR-/IR-Messungen. Herrn Dr. Röcker, Herrn Schmidt und Frau Toth für die tatkräftige Unterstützung bei massenspektrometrischen und chromatographischen Fragestellungen sowie zahlreichen Trennproblemen und an GC und HPLC. Herrn Dr. Koch, Herrn Dr. Serafin und Christian Würtele für die Messung und Lösung der Röntgenstrukturen. Herrn Meurer für die Anfertigung der CHN-Analysen. Herrn Reitz für die kreative Hilfe bei PC-Stress. Herrn Schardt, stellvertretend für die Hilfen der Werkstatt. Und nicht zu vergessen Herrn Erb für den „Ausschank“ an der Chemikalientheke. Zudem durfte ich innerhalb dieser Mauern das bis dato verbalste Urhessisch meines Lebens belauschen und bestaunen...Vielen Dank!!!

Der (Ex-)AK-Crew: Rolf, Magda, Franka, Samuel, Max, Udo, Steffen, Meikel und Gawas -> an euch ein dickes fettes „Danke“ für das Komplettpaket der letzten Jahre!!! ...vom klasse Arbeitsklima über diverse Ausflüge, gemütliche Grill-, Kino- und Kneipenabende, sowie Kanutour und Kloatscheeten bis hin zum (un)sinnigen Philosophieren – wo auch immer es euch hinträgt, lasst es mich wissen!!! Vor allem möchte ich Rolf für die Zeit des „hervorragenden“ Labors 333 in MS, des „Männerlabors“ in GI, und nicht zu vergessen den unverwundbaren Quell an Optimismus und guter Laune danken – Hau rein!!! Auch allen (Forschungs-)Praktikanten herzlichen Dank – vor allem Dave wünsche ich viel Erfolg für die Zukunft!!

Den Labornachbarn: Vorneweg den Pionieren der AG Maison (Nina, Nadine, Falk,...) und der AG Schreiner (vor allem Volker) für die Aushilfe bei Engpässen jeglicher Art und natürlich alles was über den wissenschaftlichen Austausch hinaus unternommen wurde.

Dinge8000: ...Besten Dank an alle Freunde und Bekannte – auch wenn die Distanzen zunehmen – für den Spaß und Ausgleich auf der anderen Seite des Daseins.

Meinen Eltern für die jahrelange Rückendeckung und den Zuspruch in jeder Hinsicht!

Steffi: ...für die Geduld mit mir, das Ohr auf Durchzug und vieles vieles mehr – für das Teil hier schulde ich dir Ausgleich!!!