

Synthese und Stabilität von Oxovanadium(V)-Komplexen mit zweibasischen Piperidinliganden und ihre Anwendung in der Oxidationskatalyse

Dissertation

Genehmigt vom Fachbereich Chemie
der Technischen Universität Kaiserslautern zur Verleihung
des akademischen Grades „Doktor der Naturwissenschaften“

D386



vorgelegt von
Georg Stapf

Betreuer: Prof. Dr. Ing. J. Hartung

Kaiserslautern 2010

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2006 bis Dezember 2010
in der Fachrichtung Organische Chemie des Fachbereiches Chemie
an der Technischen Universität Kaiserslautern angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Ing. J. Hartung danke ich sehr herzlich für die Überlassung
des interessanten und vielseitigen Themas, die freundliche und
stets hilfreiche Betreuung und die anregenden Diskussionen im Verlaufe dieser Arbeit.

Für die finanzielle Unterstützung durch ein Landesgraduiertenstipendium
danke ich dem Land Rheinland-Pfalz.

Prüfungskommission

Vorsitzender: Prof. Dr. Ing. S. Ernst

1. Gutachter: Prof. Dr. Ing. J. Hartung

2. Gutachter: Prof. Dr. L. Gooßen

Für Anki

*Ich bin bereit überall hinzugehen,
vorausgesetzt, der Weg führt vorwärts.*

(D. Livingstone)

Erläuterungen

Die vorliegende Arbeit besteht aus einer Zusammenfassung, einer Einleitung (Kapitel 1), einem Stand der Forschung mit Aufgabenstellung (Kapitel 2), fünf Hauptteilen mit eigenen Ergebnissen und Diskussionen (Kapitel 3 bis 7) sowie einem Anhang (Kapitel 8). Dabei wurden Moleküle, Schemata, Tabellen und Abbildungen chronologisch und für jedes Kapitel neu nummeriert. Darüber hinaus existieren separate Literaturverzeichnisse, welche dem theoretischen Teil des jeweiligen Kapitels direkt angefügt wurden. Mehrfach zitierte Referenzen wurden für jedes Kapitel neu berücksichtigt. Die in den Hauptteilen mittels Keilschreibweise in Formelbildern angezeigte Stereochemie bezieht sich – sofern nicht explizit durch Stereodeskriptoren gekennzeichnet – auf die relative und nicht auf die absolute Konfiguration der Moleküle. Alle angegebenen Reaktionsumsätze wurden durch Subtraktion des GC/MS-analytisch oder präparativ quantifizierten prozentualen Anteils nicht umgesetzten Substrats von 100 % berechnet. Die Nummerierungen der NMR-Daten müssen nicht mit der Nummerierung der IUPAC-Nomenklatur übereinstimmen, sind jedoch aus nummerierten Strukturen ersichtlich. Die allgemeinen experimentellen Methoden, inklusive der verwendeten Messgeräte, sind dem Anhang zu entnehmen.

Verzeichnis verwendeter Abkürzungen

Ac	Acetyl
acac	Monoanion von Acetylacetonat
An-Lipase	<i>Aspergillus-niger</i> -Lipase
Äquiv.	Äquivalent
ber.	berechnet
CBz	Carbonyloxybenzyl
CHP	Cumolhydroperoxid
DIBAL	Di- <i>iso</i> -butylaluminiumhydrid
DIPEA	Di- <i>iso</i> -propylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DPHP	(Diphenylmethyl)-hydroperoxid
<i>ee</i>	enantiomeric excess
<i>er</i>	enantiomeric ratio
gef.	gefunden
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
MS	Massenspektrometer
MPHP	Bis(trimethylsilyl)-hydroperoxid
MTBE	Methyl- <i>tertiär</i> -butylether
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidin
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle (10% Pd)
PEHP	(1-Phenyl-1-yl)-hydroperoxid
R	Alkyl-, Arylsubstituent, Wasserstoff
TBHP	<i>tertiär</i> -Butylhydroperoxid
<i>t</i> Bu	<i>tertiär</i> -Butyl
TP	Temperaturprogramm
TrHP	(3-Ethylpent-3-yl)-hydroperoxid

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
1 Einleitung	3
1.1 Literatur	6
2 Stand der Forschung und Aufgabenstellung	9
2.1 Literatur	12
3 Synthese von Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexen	15
3.1 Konzept und Strategie	15
3.2 2,6-Hydroxymethyl-substituierte Piperidine	16
3.2.1 Synthese von meso Aminodiolen	16
3.2.2 Synthese C ₁ -symmetrischer Piperidine	16
3.2.3 NMR-spektroskopische Eigenschaften	20
3.3 Synthese von Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexen	21
3.4 Stabilität dargestellter Komplexe	24
3.5 Peroxidbeladung von Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexen	26
3.6 Diskussion der Ergebnisse	28
3.6.1 Eigenschaften dargestellter Komplexe	28
3.6.2 Aktivität von Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexen	30
3.6.3 Eigenschaften synthetisierter Chelatliganden	31
3.7 Experimenteller Teil	32
3.7.1 Synthese 2,6-substituierter Piperidine	32
3.7.1.1 Synthese von 2,6-Bis(2-hydroxyprop-2-yl)-pyridin (4)	32
3.7.1.2 Synthese von <i>cis</i> -2,6-Bis(2-hydroxyprop-2-yl)-piperidin (1a)	33
3.7.1.3 Synthese von <i>cis</i> -2,6-Bis(1-hydroxy-1,1-diphenylmethyl)-piperidin (1b)	34
3.7.1.4 Synthese von <i>cis</i> -(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2-Acetyloxymethyl-1-carbonyloxybenzyl-6-hydroxymethyl-piperidin (2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-(8)	35
3.7.1.5 Synthese von <i>cis</i> -(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-1-Carbonyloxybenzyl-2-ethoxycarbonyl-6-hydroxymethyl-piperidin (2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-(11)	36
3.7.1.6 Synthese von <i>cis</i> -(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-Ethoxycarbonyl-6-hydroxymethyl-piperidin (2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-(12)	37

3.7.1.7	Synthese von <i>cis</i> -(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-Hydroxymethyl-2-(1-hydroxy-1,1-diphenylmethyl)-piperidin (1c)	38
3.7.1.8	Synthese von <i>cis</i> -(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-Hydroxymethyl-piperidin-2-carbonsäure Hydrochlorid (1d)	39
3.7.2	Darstellung von Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexen	40
3.7.2.1	Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Oxovanadium(V)-Komplexen	40
3.7.2.2	Synthese von { <i>cis</i> -2,6-Bis[1,1-dimethylmethanolato(-1)]-piperid-2,6-diyl}-(ethanolato)oxido-vanadium(V) (2a) [VOL ¹ (OEt)]	40
3.7.2.3	Synthese von { <i>cis</i> -2,6-Bis[1,1-diphenylmethanolato(-1)]-piperid-2,6-diyl}-(ethanolato)oxido-vanadium(V) (2b) [VOL ² (OEt)]	41
3.7.2.4	Synthese von { <i>cis</i> -(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-[1,1-diphenylmethanolato(-1)]-6-methanolato(-1)-piperid-2,6-diyl}(ethanolato)oxido-vanadium(V) (2c) [VOL ³ (OEt)]	42
3.7.3	Ligandenaustauschreaktionen	43
3.7.4	Untersuchung von Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexen in Lösung	44
3.7.5	Umsetzung von Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexen mit Alkylhydroperoxiden.....	44
3.7.6	Umsetzung des Komplexes 2a mit TBHP.....	44
3.8	Anhang	45
3.8.1	Kristallographische Daten von <i>cis</i> -(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-Hydroxymethyl-2-(1-hydroxy-1,1-diphenylmethyl)-piperidin (1c)	45
3.8.1.1	Kristalldaten und Strukturverfeinerung	45
3.8.1.2	Ortsparameter [$\times 10^4$] und isotrope Temperaturkoeffizienten $U(\text{eq})$ [$\text{\AA}^2 \times 10^3$]	46
3.8.2	Kristallographische Daten von (2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-Hydroxymethyl-piperidin-2-carbonsäure Hydrochlorid (1d)	46
3.8.2.1	Kristalldaten und Strukturverfeinerung	46
3.8.2.2	Ortsparameter [$\times 10^4$] und isotrope Temperaturkoeffizienten $U(\text{eq})$ [$\text{\AA}^2 \times 10^3$]	47
3.8.3	Kristallographische Daten von { <i>cis</i> -2,6-Bis[1,1-diphenylmethanolato(-1)]-piperid-2,6-diyl}(ethanolato)oxido-vanadium(V) (2b)	47
3.8.3.1	Kristalldaten und Strukturverfeinerung	47
3.8.3.2	Ortsparameter [$\times 10^4$] und isotrope Temperaturkoeffizienten $U(\text{eq})$ [$\text{\AA}^2 \times 10^3$]	48
3.8.4	Kristallographische Daten von { <i>cis</i> -(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-[1,1-diphenyl-methanolato(-1)]-6-methanolato(-1)-piperid-2,6-diyl}(ethanolato)oxido-vanadium(V) (2c)	49
3.8.4.1	Kristalldaten und Strukturverfeinerung	49
3.8.4.2	Ortsparameter [$\times 10^4$] und isotrope Temperaturkoeffizienten $U(\text{eq})$ [$\text{\AA}^2 \times 10^3$]	49
3.9	Literatur	50

4	Untersuchung von Regioselektivitäten bei der Sulfoxidation	53
4.1	Konzept und Strategie	53
4.2	Anwendung des Adam- x_{SO} -Testes	54
4.2.1	Synthese von Thianthrenverbindungen	54
4.2.2	HPLC-analytische Trennung	55
4.2.3	Kalibrierung und Methodevaluierung	55
4.2.4	x_{SO} -Werte von Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexen	60
4.3	Oxygenierung eines Dienols	60
4.3.1	Synthese des Dienols 9-Methyldeca-1,8-dien-5-ol (9)	60
4.3.2	Oxidation des Dienols 9-Methyldeca-1,8-dien-5-ol (9)	61
4.4	Diskussion der Ergebnisse	64
4.4.1	Einfluss von Reaktionsparametern auf die Regioselektivität	65
4.4.2	Einordnung untersuchter Komplexe	66
4.4.3	Korrelationen zwischen π -Bindungs- und Sulfoxidation	67
4.4.4	Selektivitätsunterschiede bei der π -Bindungsoxygenierung	67
4.5	Experimenteller Teil	68
4.5.1	Bestimmung des x_{SO} -Wertes	68
4.5.2	Synthese von 9-Methyldeca-1,8-dien-5-ol (9)	70
4.5.3	Oxidation von 9-Methyldeca-1,8-dien-5-ol (9) mit $VOL^7(OEt)$	71
4.5.4	Oxidation von 9-Methyldeca-1,8-dien-5-ol (9) mit MoO_2L^2	74
4.6	Anhang	75
4.6.1	Darstellung der Thianthrenderivate 2–6	75
4.6.1.1	Synthese von Thianthren-5,5-dioxid (2)	75
4.6.1.2	Synthese von <i>cis</i> - und <i>trans</i> -Thianthren-5,10-dioxid (3, 4)	76
4.6.1.3	Synthese von Thianthren-5,5,10-trioxid (5)	76
4.6.1.4	Synthese von Thianthren-5,5,10,10-tetroxid (6)	77
4.7	Literatur	77
5	Einsatz von Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexen zur	
	π-Bindungsoxygenierung	79
5.1	Konzept und Strategie	79
5.2	Oxidation unterschiedlich substituierter 4-Pentenole	80
5.2.1	Oxidation von 5-Methyl-1-phenylhex-4-en-1-ol (2)	80

5.2.2	Oxidation von 2,2,7-Trimethyloct-6-en-3-ol (3)	82
5.2.3	Oxidation von 1-Phenylpent-5-en-1-ol (4)	83
5.2.4	Oxidation von 6-Methyl-1-phenylhept-5-en-1-ol (5)	84
5.2.5	Oxidation von (<i>R</i>)-3,7-Dimethyl-1,6-octadien-3-ol (<i>R</i>)-(25)	86
5.3	Versuche zur enantioselektiven π -Bindungsoxygenierung	87
5.3.1	Epoxidierung von Allylalkoholen	87
5.3.2	Oxidation eines prochiralen Alkenols	89
5.4	Diskussion der Ergebnisse	89
5.4.1	Katalytische Eigenschaften von Piperidinkomplexen	89
5.4.2	Enantioselektive Oxygenierungen	91
5.5	Experimenteller Teil	92
5.5.1	Allgemeine Vorgehensweise bei der Oxidation von Alkenolen	93
5.5.1.1	5-Methyl-1-phenylhex-4-en-1-ol (2)	93
5.5.1.2	2,2,7-Trimethyloct-6-en-3-ol (3)	95
5.5.1.3	1-Phenylpent-4-en-1-ol (4)	96
5.5.1.4	6-Methyl-1-phenylhept-5-en-1-ol (5)	97
5.5.1.5	Synthese von 6-Methyl-1-phenylheptan-1,5,6-triol (22)	99
5.5.1.6	(<i>R</i>)-3,7-Dimethyl-1,6-octadien-3-ol (<i>R</i>)-(25)	100
5.5.1.7	(<i>2E</i>)-3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-ol (28)	100
5.5.1.8	(<i>2E</i>)-3-Phenylprop-2-en-1-ol (30)	101
5.5.1.9	5-Methylhex-4-en-1-ol (6)	101
5.6	Literatur	102
6	Untersuchungen zur Aufklärung der Lactonbildung	105
6.1	Konzept und Strategie	105
6.2	Synthese deuterierter 4-Pentenole	106
6.3	Oxidation deuterierter Alkenole	109
6.4	Untersuchung des Einflusses von Reaktionsparametern auf die Lactonbildung	113
6.4.1	Oxidation von 5-Methyl-1-phenylhex-4-en-1-ol (1)	113
6.4.2	Oxidation von <i>cis</i> -2-(2-Hydroxyprop-2-yl)-5-phenyltetrahydrofuran <i>cis</i> -(2)	115
6.4.3	Untersuchung möglicher Zwischenstufen bei der Lactonbildung	116
6.5	Diskussion der Ergebnisse	117
6.6	Experimenteller Teil	119
6.6.1	Synthese deuterierter Alkenole	120

6.6.1.1	5-Methyl-1-phenylhex-4-en-1- <i>d</i> -1-ol [1 _{d1(1)}]	120
6.6.1.2	5-Methyl-1-phenylhex-4-en-2,2- <i>d</i> ₂ -1-ol [1 _{d2(2)}]	121
6.6.1.3	5-Methyl-1-phenylhex-4-en-3,3- <i>d</i> ₂ -1-ol [1 _{d2(3)}]	122
6.6.1.4	5-Methyl-1-phenylhex-4-en-4- <i>d</i> -1-ol [1 _{d1(4)}]	124
6.6.2	Oxidation deuterierter Bishomoallylalkohole	125
6.6.2.1	Arbeitsvorschrift zur Oxidation deuterierter Alkenole	125
6.6.2.2	Oxidation von 5-Methyl-1-phenylhex-4-en-1- <i>d</i> -1-ol [1 _{d1(1)}]	125
6.6.2.3	Oxidation von 5-Methyl-1-phenylhex-4-en-2,2- <i>d</i> ₂ -1-ol [1 _{d2(2)}]	127
6.6.2.4	Oxidation von 5-Methyl-1-phenylhex-4-en-3,3- <i>d</i> ₂ -1-ol [1 _{d2(3)}]	129
6.6.3	Darstellung von 3-Benzoyloxy-4,4-dimethyl- γ -butyrolactol (9)	131
6.6.4	Synthese von 2-(2-Hydroxyprop-2-yl)-5-phenyl-2,3-dihydrofuran-4-carbonsäure (7)	132
6.6.5	Darstellung von 2-(2-Hydroxyprop-2-yl)-5-phenyl-2,3-dihydrofuran (8)	133
6.6.6	Oxidation von 5-Methyl-1-phenylhex-4-en-1-ol (1) und <i>cis</i> -2-(2-Hydroxyprop-2-yl)- 5-phenyltetrahydrofuran <i>cis</i> -(2)	134
6.7	Literatur	135

7 Enantiomerenbestimmung von Alkoholen mit chiralen Dioxaphospholanen 137

7.1	Syntheseplanung	137
7.2	C ₂ -symmetrische 2-Chlor-1,3,2-dioxaphospholane	138
7.2.1	Darstellung sterisch anspruchsvoller Weinsäureester	138
7.2.2	Synthese Dialkyltartrat-abgeleiteter Chlordioxaphospholane	139
7.2.3	Untersuchungen zur Konformation von Dioxaphospholanen	140
7.2.4	Hydrolysestabilität dargestellter Dioxaphospholane	142
7.3	Einsatz dargestellter Dioxaphospholane als Derivatisierungsreagenzien	143
7.3.1	Derivatisierung eines sekundären Alkohols	143
7.3.2	Untersuchungen zur Präzision der Derivatisierungsmethode	144
7.3.3	Einschätzung dargestellter Dioxaphospholane	145
7.3.4	Ausweitung der Methode	147
7.4	Diskussion der Ergebnisse	149
7.4.1	Anwendung und Präzision	150
7.4.2	Bewertung dargestellter Dioxaphospholane	151
7.4.3	Bewertung der verwendeten Hilfsbase	151
7.4.4	Vergleich mit Literaturmethoden	152

7.5	Experimenteller Teil	153
7.5.1	Darstellung der Chlordioxaphospholane 1a–f	154
7.5.1.1	Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 2-Chlor-1,3,2-dioxaphospholanen	154
7.5.1.2	2-Chlor-(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-bis{[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-methyl-2-(1-methylethyl)-cyclohex-1-yl]-oxycarbonyl}-1,3,2-dioxaphospholan (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-(1a)	154
7.5.1.3	2-Chlor-(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-bis{[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-methyl-2-(1-methylethyl)-cyclohex-1-yl]-oxycarbonyl}-1,3,2-dioxaphospholan (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-(1b)	155
7.5.1.4	2-Chlor-(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-bis{[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-methyl-2-(1-methylethyl)-cyclohex-1-yl]-oxycarbonyl}-1,3,2-dioxaphospholan (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-(1a)	156
7.5.1.5	2-Chlor-(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-bis{[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-methyl-2-(1-methylethyl)-cyclohex-1-yl]-oxycarbonyl}-1,3,2-dioxaphospholan (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-(1b)	158
7.5.1.6	2-Chlor-(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-bis{[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-oxycarbonyl}-1,3,2-dioxaphospholan (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-(1c)	159
7.5.1.7	2-Chlor-(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-bis{[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-oxycarbonyl}-1,3,2-dioxaphospholan (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-(1d)	160
7.5.1.8	2-Chlor-(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-dicyclohexyloxycarbonyl-1,3,2-dioxaphospholan (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-(1e)	161
7.5.1.9	2-Chlor-(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-dibenzoyloxycarbonyl-1,3,2-dioxaphospholan (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-(1f)	161
7.5.2	Untersuchung der Hydrolysestabilität	162
7.5.2.1	Untersuchung der Hydrolysestabilität unter Laboratmosphäre	162
7.5.2.2	Untersuchung der Hydrolysestabilität in THF	163
7.5.3	Derivatisierungsversuche	163
7.5.3.1	Darstellung von (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-Bis{[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-methyl-2-(1-methylethyl)-cyclohex-1-yl]-oxycarbonyl}-2-[(<i>R</i>)-1-phenylethoxy]-1,3,2-dioxaphospholan (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> , <i>R</i>)-(10a)	163
7.5.3.2	Derivatisierungsmethode	164
7.6	Anhang	164
7.6.1	Derivatisierungen	165
7.6.2	Ausgewählte NMR Daten	169
7.6.3	Kristallographische Daten von 2-Chlor-(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-bis{[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-methyl-5-(1-methylethyl)-cyclohex-1-yl]-oxycarbonyl}-1,3,2-dioxaphospholan (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-(1a)	169
7.6.3.1	Kristalldaten und Strukturverfeinerung	169
7.6.3.2	Ortsparameter [$\times 10^4$] und isotrope Temperaturkoeffizienten $U(\text{eq})$ [$\text{\AA}^2 \times 10^3$]	170
7.6.4	Kristallographische Daten von 2-Chlor-(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-bis{[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-oxycarbonyl}-1,3,2-dioxaphospholan (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-(1c)	171
7.6.4.1	Kristalldaten und Strukturverfeinerung	171

7.6.4.2	Ortsparameter [$\times 10^4$] und isotrope Temperaturkoeffizienten $U(\text{eq}) [\text{\AA}^2 \times 10^3]$	172
7.7	Literatur	172
8	Anhang	175
8.1	Verwendete Messgeräte	175
8.2	Chromatographische Methoden	176
8.3	Vorbereitung der Versuche	178
8.4	Literatur	178

Zusammenfassung

Neutrale Oxovanadium(V)-Komplexe mit einem zweibasischen ONO-Chelatliganden und einem monovalenten, kinetisch labilen Liganden wurden aus 2,6-cis-substituierten Piperidinen synthetisiert. Die Komplexe wurden strukturell charakterisiert und hinsichtlich ihrer Eignung zur Aktivierung von Peroxiden in mechanistischen und synthetischen Studien untersucht.

Die benötigten Auxiliare ließen sich ausgehend von Pyridin-2,6-dicarbonsäurederivaten sowohl in achiraler (meso) als auch in chiraler Form (C_1 -Symmetrie) in mehrstufigen Synthesen in ausreichender Menge darstellen. Die so gewonnenen heterocyclischen Aminodiole reagierten mit $VO(OEt)_3$ in Ausbeuten von 63–90 % zu Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexen.

Die Vanadiumkomplexe waren in Lösung sowohl in Abwesenheit als auch in Anwesenheit von TBHP über einen Zeitraum von drei Tagen (erwartete Maximaldauer von Oxidationsexperimenten) stabil, ließen sich aber von *N*-2-Hydroxybenzyliden-2-aminophenol quantitativ aus der Vanadiumverbindung verdrängen.

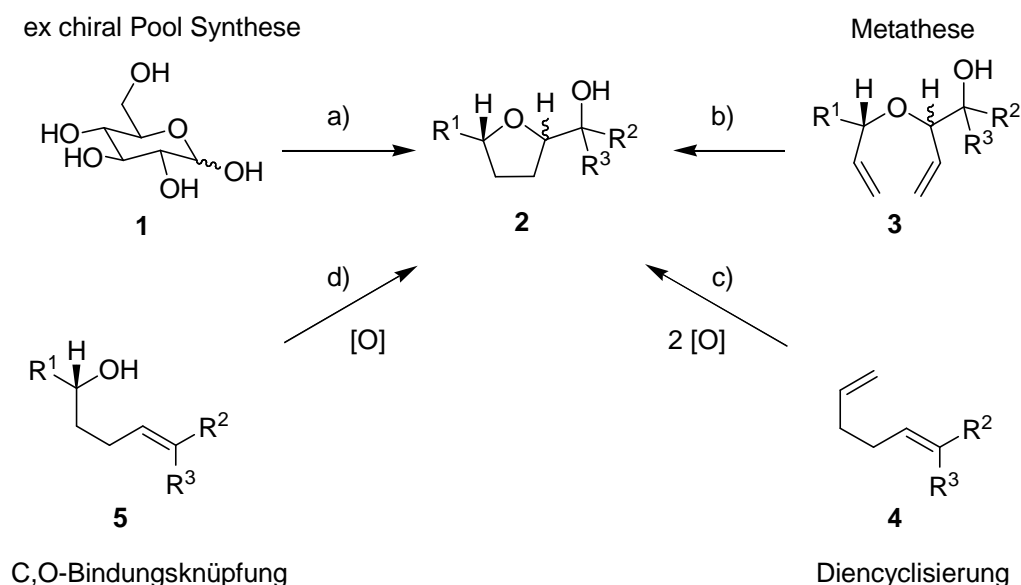
Die Eignung der Oxovanadium(V)-Komplexe als Oxidationskatalysatoren wurde mit Hilfe des Thianthren-5-oxid-Testes (x_{SO} -Test) untersucht. Dabei überwog die Oxygenierung am Thioether-Schwefel, so dass der Reagenzkombination aus Oxovanadium(V)-Piperidinkomplex und TBHP eher elektrophile als nucleophile Eigenschaften zugeordnet werden können. Die neuen Katalysatoren eigneten sich, um Tetrahydrofuranerivate teilweise hoch diastereoselektiv aus substituierten 4-Pentenolen aufzubauen. Die Ausbeuten an O-Heterocyclen lagen für das 5-exo-Produkt in einem Bereich von 76–82 % mit cis-Selektivitäten für an der Doppelbindung dimethyl-substituierte Substrate von 54:46 bis 95:5. Unter turnover Bedingungen erwies sich der Ligandentyp als hinreichend robust, um in 91%iger Ausbeute zurückgewonnen werden zu können. Bei vergleichbarer Selektivität gegenüber bisher verfügbaren Katalysatoren schienen Oxovanadiumpiperidinkomplexe eine deutlich höhere Standfestigkeit zu besitzen.

Alle in dieser Arbeit durchgeführten Vanadium-katalysierten Oxidationen von 5-Methyl-1-phenylhex-4-en-1-ol lieferten 3-Benzoyloxy-2,2-dimethyl-5- γ -butyrolacton als unerwünschtes Begleitprodukt. Je höher die Lactonausbeute war, desto weniger Zielmolekül *cis*-2-(2-Hydroxyprop-2-yl)-tetrahydrofuran ließ sich isolieren. In einer Begleitstudie unter Einbezug positionsselektiv deuterierter 5-Methyl-1-phenylhex-4-en-1-ole wurde offensichtlich, dass das Nebenprodukt aus einer aeroben Folgereaktion aus *cis*-2-(2-Hydroxyprop-2-yl)-tetrahydrofuran entsteht. Künftige V/TBHP-basierende Alkenoxygenierungen sollten daher unter anaeroben Bedingungen durchgeführt werden.

Versuche einen chiralen Oxovanadium(V)-Piperidinkomplex zur enantioselektiven Oxygenierung einzusetzen, lieferten nur racemische Produkte. Zur Enantiomerenanalytik wurde ein neues, weitgehend hydrolysestabiles Derivatisierungsreagenz entwickelt, das sich in allen Fällen als zuverlässige und preiswerte Alternative zu existierenden Verfahren zur Enantiomerenbestimmung primärer, sekundärer und tertiärer Alkohole bewährte.

1 Einleitung

In der modernen Synthesechemie sind katalytische Verfahren weit verbreitet, da sie gegenüber stöchiometrischen Prozessen Vorteile bezüglich Rohstoff- und Energieeffizienz aufweisen.^[1,2] Die Entwicklung von Katalysatoren zum stereoselektiven Aufbau cyclischer Ether gewinnt dabei zunehmend an Bedeutung, da sie Grundstrukturen einer Vielzahl pharmakologisch interessanter Naturstoffe bilden.^[3-5] Biosynthetisch werden Modellvorstellungen zufolge cyclische Ether meist aus Alkenolen acetogener^[6] oder terpenoider^[7] Herkunft über Enzymkatalysierte Epoxidierungen mit nachfolgender Ringschlussreaktion aufgebaut.^[8,9] Zur Schonung von Ressourcen bietet es sich an, O-heterocyclische Naturstoffe nicht aus natürlichen Quellen sondern synthetisch zu gewinnen. Hierfür wurden verschiedene Aufbaureaktionen entwickelt (Schema 1.1), wobei diese hoch regio- und stereoselektiv verlaufen sowie Toleranzen gegenüber vorhandenen bzw. einzuführenden funktionellen Gruppen aufweisen müssen.^[10]



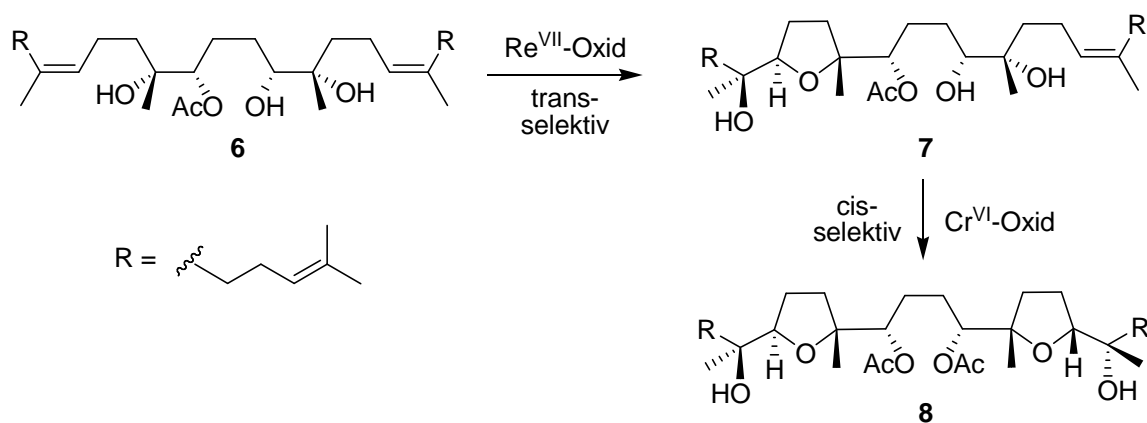
Schema 1.1 Ausgewählte Synthesemethoden β -hydroxylierter Tetrahydrofurane $\{[O] = \text{aktivierte Sauerstoffverbindung}; R^1 = \text{Aryl}; R^2-R^3 = \text{Alkyl}\}$.^[11-15]

Zu der Vielzahl entwickelter Verfahren gehören (Schema 1.1) a) Modifikation eines bereits vorhandenen Kohlenhydrats **1**,^[11] b) C,C-Bindungsknüpfung acyclischer Bisallylether **3** durch Ringschlussmetathese,^[12] c) C,O-Bindungsknüpfung durch beispielsweise OsO_4 -vermittelte oxidative Cyclisierung von 1,5-Dienen **4**^[13] und d) intramolekulare C,O-Bindungsknüpfungen

durch Übergangsmetall-katalysierte Oxidationen von 4-Pentenolen **5** unter Bildung eines neuen Stereozentrums in α -Position zur ringschließenden Hydroxylgruppe.^[14,15]

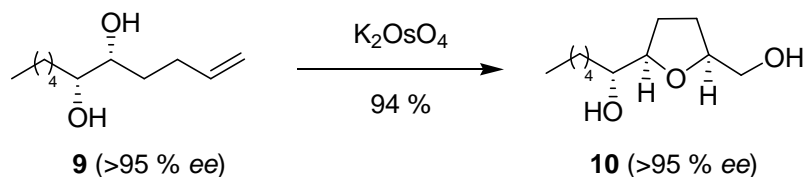
Selektivitäten zur facialem Unterscheidung prostereogener Seiten der Alkenoldoppelbindung fallen bei π -Bindungsoxygenierungen entlang der Reihe untersuchter Substrate von 2-Propenolen^[16–18] (Substratkontrolle,^[18] Reagenzkontrolle,^[19] Auxiliarkontrolle)^[16] über 3-Butenole^[16–18] hin zu 4-Pentenolen ab. Wirkungsvolle enantioselektive Oxygenierungen δ,ϵ -ungesättigter Alkenole sind bislang nicht bekannt.

Bei der oxidativen Ringschlussreaktion kann, wie beispielsweise bei der Synthese des Naturstoffes Eurylen (**6**) (Schema 1.2),^[20] durch die Wahl des Übergangsmetalls Einfluss auf den stereochemischen Verlauf der C,O-Bindungsknüpfung genommen werden.



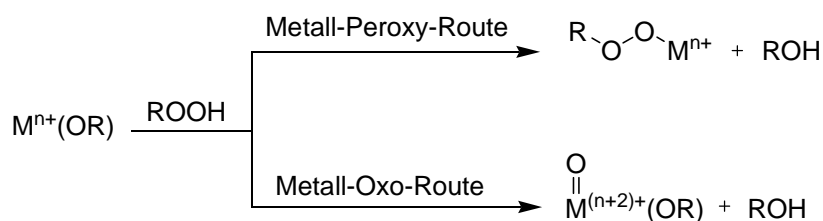
Schema 1.2 Steuerung der cis/trans-Selektivität der Ringschlussreaktion je nach Wahl des Metallkatalysators bei der Synthese von Eurylen (**6**).^[20]

Mit CrO_3 , KMnO_4 oder OsO_4 können bei unterschiedlichen Substratmustern selektiv 2,5-cis-konfigurierte, racemische Tetrahydrofurane aufgebaut werden.^[13,21,22] Bei der OsO_4 -vermittelten Oxidation ausgehend von enantiomerenangereicherten Diolen lassen sich cis-Tetrahydrofuranerivate mit hohen *ee*-Werten darstellen (Schema 1.3).^[23,24] Im Gegensatz dazu sind 2,5-trans-substituierte Oxolane durch $\text{Re}(\text{VII})$ -vermittelte Oxidationen (nicht katalytisch, H_5IO_6 als Oxidans)^[25] oder durch Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen von Arylbromiden mit 4-Pentenolen darstellbar.^[10,26–28]



Schema 1.3 OsO₄-katalysierte Oxidation des Diols **9**.^[23,24]

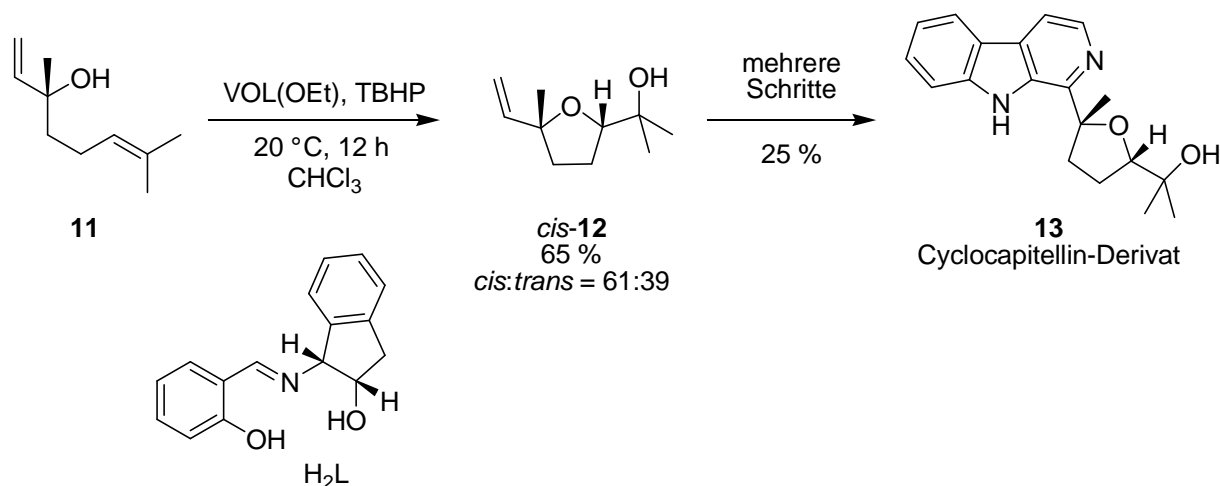
Obwohl sich aufgrund der großen strukturellen Vielfalt der Substrate kein Verfahren als generell anwendbare Methode durchgesetzt hat (Schema 1.1), erscheint die C,O-Ringschlussreaktion aufgrund des einfachen experimentellen Zugangs der Substrate und der Heteroatomfunktionalisierung ein vielversprechender Syntheseweg für cyclische Ether zu sein. Zur π -Bindungsoxygenierung werden Oxidationsmittel wie beispielsweise O₂, H₂O₂ oder *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) eingesetzt. Diese weisen geringe Reaktivitäten gegenüber organischen Substraten auf.^[29–32] Durch Reaktion des Oxidans mit einem Übergangmetall-Komplex kann eine Primäroxidans-Aktivierung unter Ausbildung einer aktivierten Sauerstoffverbindung erreicht werden (Schema 1.4).^[14,31,32]



Schema 1.4 Heterolytische Metall-Komplex vermittelte Peroxid-Aktivierung [R = z. B. *t*Bu, M = Übergangsmetall, n = 1–8].^[31,32]

Frühe Übergangsmetalle wie Ti⁴⁺, V⁵⁺ oder Mo⁶⁺ mit d⁰-Elektronenkonfiguration sind als starke Lewis-Säuren in der Lage Peroxide zu binden (Metall-Peroxy-Route) (Schema 1.4).^[31,32] Neuere Untersuchungen gehen vor allem in Lösung von einer end-on Koordination des Alkoxyrestes aus (Schema 1.4).^[33] Komplexe mit späten Übergangsmetallen wie Re⁷⁺ oder Os⁸⁺ reagieren mit Peroxiden bevorzugt unter zweifacher Oxidation des Metallzentrums (Metall-Oxo-Route) (Schema 1.4).^[15] Bei der homolytischen Aktivierung findet ein Elektronen-Transfer vom Metall-Ion auf das Hydroperoxid unter Freisetzung von Alkoxyradikalen statt.^[29] Diese Reaktionen führen oft zu einem größeren Nebenproduktspektrum und sind daher für Anwendungen in der Oxidationskatalyse im Allgemeinen nicht von weiterführendem Interesse.

Besonders günstige Reaktivitäten und Selektivitäten in der stereoselektiven Tetrahydrofuran-synthese werden mit Oxovanadium(V)-Schiffbasekomplexen als Katalysatoren erzielt (Metall-Peroxy-Route). Unter milden Reaktionsbedingungen lassen sich auf diese Weise diastereoselektiv Hydroxyl-substituierte cyclische Ether mittlerer Ringgröße aus Alkenolen aufbauen^[15,29,34] und als Bausteine in der Synthese von Naturstoffen bzw. Naturstoffderivaten nutzen (Schema 1.5).^[14,15,34,35]



Schema 1.5 Stereoselektive Synthese des Naturstoffderivates **13** durch Funktionalisierung der Schiffbasekomplex-katalysierten Tetrahydrofuranuntereinheit *cis*-**12**.^[35]

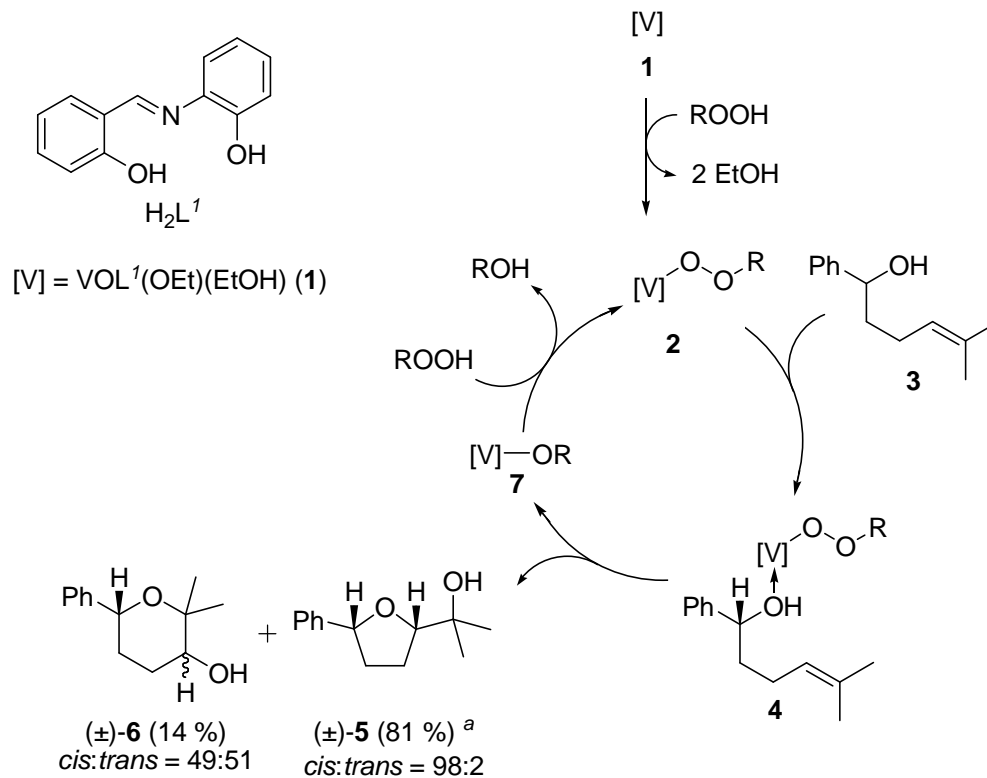
1.1 Literatur

- [1] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46–126.
- [2] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248–5286.
- [3] D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 155–198.
- [4] M. Saleem, H. J. Kim, M. S. Ali, Y. S. Lee, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 696–716.
- [5] M. M. Faul, B. E. Huff, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2407–2473.
- [6] A. R. Gallimore, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 266–280.
- [7] J. J. Fernández, M. L. Souto, M. Norte, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 235–246.
- [8] K. C. Nicolaou, M. O. Frederick, R. J. Aversa, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7292–7335.
- [9] I. Vilotijevic, T. F. Jamison, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5352–5385.
- [10] J. P. Wolfe, M. B. Hay, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 261–290.
- [11] T.-S. Hu, Q. Yu, Y.-L. Wu, Y. Wu, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 853–861.

- [12] M. T. Crimmins, Y. Zhang, F. A. Diaz, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2369–2372.
- [13] T. J. Donohoe, S. Butterworth, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 978–981.
- [14] J. Hartung, S. Drees, M. Greb, P. Schmidt, I. Svoboda, H. Fuess, A. Murso, D. Stalke, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2388–2408.
- [15] J. Hartung, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1559–1574.
- [16] W. Zhang, A. Basak, Y. Kosugi, Y. Hoshino, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4463–4465.
- [17] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976.
- [18] A. Blanc, F. D. Toste, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2150–2153.
- [19] W. Adam, P. L. Alsters, R. Neumann, C. R. Saha-Möller, D. Seebach, A. K. Beck, R. Zhang, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8222–8231.
- [20] Y. Morimoto, K. Muragaki, T. Iwai, Y. Morishita, T. Kinoshita, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4248–4250.
- [21] E. Klein, W. Rojahn, *Tetrahedron* **1965**, *21*, 2353–2358.
- [22] F. E. McDonald, T. B. Towne, C. C. Schultz, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 355–358.
- [23] T. J. Donohoe, P. C. M. Winship, D. S. Walter, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6394–6397.
- [24] T. J. Donohoe, S. Butterworth, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4844–4846.
- [25] S. C. Sinha, E. Keinan, S. C. Sinha, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9076–9077.
- [26] J. P. Wolfe, M. A. Rossi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1620–1621.
- [27] M. B. Hay, A. R. Hardin, J. P. Wolfe, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3099–3107.
- [28] A. F. Ward, J. P. Wolfe, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2209–2212.
- [29] J. Hartung, M. Greb, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *661*, 67–84.
- [30] C. O. Willits, C. Ricciuti, H. B. Knight, D. Swern, *Anal. Chem.* **1952**, *24*, 785–790.
- [31] R. A. Sheldon In *Aspects Homogeneous Catal.*; R. Ugo, (Hrsg.); Reidel Publishing: Dordrecht, **1981**; Band 4, S. 3–70.
- [32] R. A. Sheldon In *The Chemistry of Functional Groups, Peroxides*; S. Patai, (Hrsg.); John Wiley: Chichester, **1983**; Band 6, S. 161–200.
- [33] C. Wikete, P. Wu, G. Zampella, L. De Gioia, G. Licini, D. Rehder, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 196–207.
- [34] M. Greb, J. Hartung, F. Köhler, K. Spehar, R. Kluge, R. Csuk, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *18*, 3799–3812.
- [35] J. Hartung, S. Drees, B. Geiss, P. Schmidt, *Synlett* **2003**, *2*, 223–226.

2 Stand der Forschung und Aufgabenstellung

Reagenzkombinationen aus Oxovanadium(V)-Schiffbasekomplexen und TBHP sind in der Lage β -funktionalisierte Tetrahydrofurane durch Oxygenierungen δ,ϵ -ungesättigter Alkohole aufzubauen.



Schema 2.1 Modell der Schiffbasekomplex **1** katalysierten Oxidation des Alkenols **3** zu den O-Heterocyclen **5** und **6** ($[R = t\text{Bu}$; ^a γ -Butyrolacton als Nebenprodukt).^[1-3]

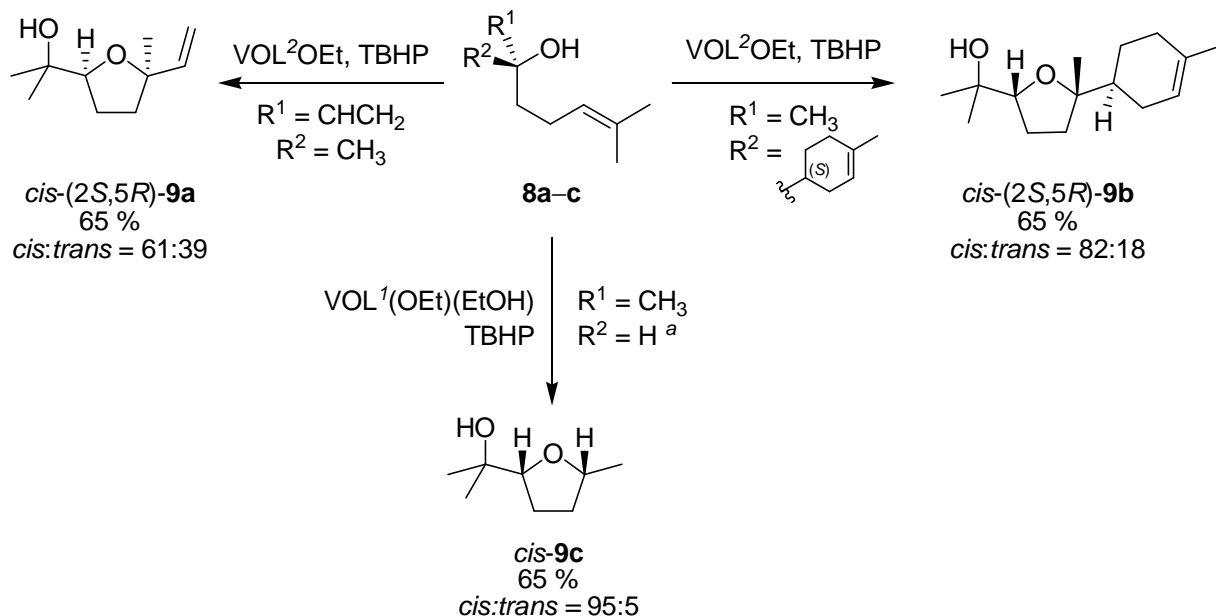
Das aus mechanistischen Studien abgeleitete Modell der Katalysereaktion^[1,2,4] verläuft über eine Metall-Peroxy-Route (Schema 2.1). Mit Hilfe von ⁵¹V-NMR- und ESI/MS-Messungen konnte der Peroxykomplex **2** nachgewiesen und auf eine Bindung des Primäroxidans (TBHP) an $\text{VOL}^1(\text{OEt})(\text{EtOH})$ (**1**) zurückgeführt werden. Das 4-Pentenol **3** cyclisiert bei Raumtemperatur 120 ± 20 Mal schneller als 5-Methyl-1-phenylhex-4-en epoxidiert wird.^[1] Daraus wird ein reaktionsbeschleunigender Effekt abgeleitet, der aus einer Koordinierung des Alkenols **3** an den Komplex **2** resultiert. Danach erfolgt eine intramolekulare syn-Oxygenierung zu den O-Heterocyclen 2-(2-Hydroxyprop-2-yl)-5-phenyltetrahydrofuran (**5**) und 3-Hydroxy-2,2-dimethyl-6-phenyltetrahydropyran (**6**) (Schema 2.1). Ergebnisse aus Studien

Diastereomeren-angereicherter Epoxyalkohole legen eine syn-selektive-Oxygenierung nahe.^[1] Nach Ablösen der Reaktionsprodukte **5** und **6** erfolgt eine Regeneration des *tert*-Butoxyvanadium(V)-Komplexes **7** mit TBHP.^[1] In der Praxis bewährten sich folgende Reaktionsbedingungen in Bezug auf Katalysatormenge (10 mol%), Lösungsmittel (CHCl₃), Reaktionstemperatur (23 °C) und Primäroxidationsmittel (TBHP), um maximale Ausbeuten an Cyclisierungsprodukten zu erhalten (Schema 2.1). Die Bildung von 3-Benzoyloxy-2,2-dimethyl-5- γ -butyrolacton als Nebenprodukt wird auf Folgereaktionen zurückgeführt, die bislang nicht eingehend untersucht wurden.^[1]

Die erreichbaren Stereoselektivitäten in der Oxygenierung 5,5-Dimethyl-substituierter 4-Pentenole hängen nach bisherigem Stand der Technik von den Substituenten in 1-, 2- und 3-Position ab. Alkenole mit Phenyl- oder Alkylgruppen in Position 2 und 3 führen zu trans- und mit Phenyl- oder Alkylgruppen in Position 1 zu cis-Tetrahydrofuranen.^[1]

Durch Funktionalisierungen des Schiffbasegerüsts mit elektronenziehenden, elektronenliefernden, polaren oder mit sterisch anspruchsvollen Substituenten konnten deren Einflüsse auf Reaktivität und Selektivität abgeleiteter Oxovanadium(V)-Komplexe untersucht werden.^[1,3-6] Die Ausbeuten und Stereoselektivitäten an Tetrahydrofuranderivat **5** sind weitestgehend unabhängig von diesen Faktoren.^[1]

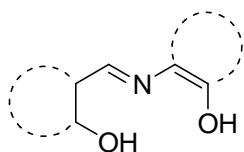
Oxovanadium(V)-Schiffbasekomplexe lassen sich auch nutzen, um regioselektiv mit TBHP zu oxygenieren. So liefern Umsetzungen von (*R*)-3,7-Dimethyl-1,6-octadien-3-ol (**8a**), (*R*)-6-Methyl-2-[(*S*)-4-methylcyclohex-3-enyl]-hept-5-en-2-ol (**8b**) und *rac*-6-Methylhept-5-en-2-ol (**8c**) selektiv die natürlich vorkommenden cis-konfigurierten Tetrahydrofuranerivate **9b** und **9c**.^[1,4,7,8]



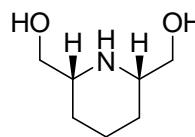
Schema 2.2 Oxovanadium(V)-Schiffbasekomplex katalysierter Aufbau von Tetrahydrofuran-derivaten $\{H_2L^2 = (1R,2S)\text{-}[N\text{-}(4'\text{-Hydroxysalicylid})\text{-}1\text{-amino-2-indanol};$ $^a \text{8c}$ als Racemat eingesetzt $\}.$ ^[4]

Defizite besitzen Oxovanadium(V)-Schiffbasekomplexe hinsichtlich Standfestigkeit in der Katalyse. Des Weiteren sind die eingeführten Stereozentren im Schiffbaseliganden zu weit vom Zentralatom entfernt.^[1] Neuentwicklungen auf dem Gebiet der Ligandensynthese für Oxovanadium(V)-Komplexe weisen auf einen Austausch der Iminfunktionalität durch ein Amin hin.^[9–12]

Zur Lösung der angesprochenen Defizite sollte in der vorliegenden Arbeit eine existierende Klasse von Liganden weiterentwickelt werden. In Analogie zu Schiffbaseliganden sollte das ONO-Donoratommotiv beibehalten jedoch davon abweichend hydrolysestabile Funktionalitäten berücksichtigt werden (Schema 2.3). Des Weiteren sollten chirale Elemente nah am Metallzentrum eingebaut werden können. Die gestellten Anforderungen lassen sich mit 2,6-cis-substituierten Piperidinen verwirklichen (Schema 2.3). Zur Ermittlung von Enantiomerenreinheiten chiraler Oxidationsprodukte wurde eine praktikable und preisgünstige Methode benötigt.

Schiffbase-Ligandensystem

- ONO–Donoratommotiv
- Stereozentren nicht in der Nähe des Metalls
- geringe Stabilität von Schiffbase-komplexen in der Katalyse
- hohe Reaktivitäten und Diastereoselektivitäten in der Katalyse

Piperidin-Ligandensystem

- ONO–Donoratommotiv
- Möglichkeit zum Einbau von Stereoelementen nahe am Metall
- hydrolyseinerte Funktionalitäten

Schema 2.3 Vergleich Schiffbase- und Piperidin-abgeleiteter Ligandensysteme.

Aus den angesprochenen Punkten leiten sich folgende Aufgabenstellungen ab:

- Aufbau achiraler und chiraler 2,6-cis-substituierter Piperidinliganden.
- Synthese von Oxovanadium(V)-Komplexen aus Piperidin-abgeleiteten Chelatliganden.
- Untersuchung der katalytischen Eigenschaften neu synthetisierter Oxovanadium(V)-Komplexe.
- Versuche zur enantioselektiven Tetrahydrofuransynthese aus Alkenolen.
- Untersuchung der Nebenproduktbildung aus Alkenol **3**.
- Entwicklung eines preiswerten Verfahrens zur Bestimmung von Enantiomerenreinheiten chiraler Alkohole.

2.1 Literatur

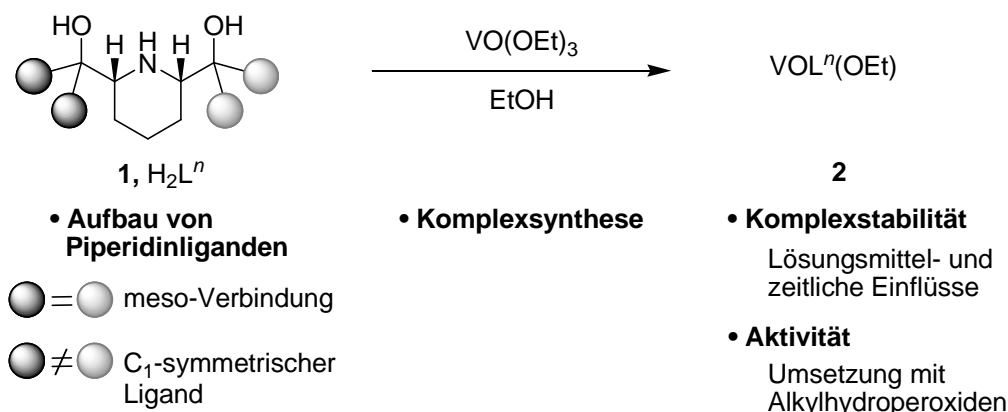
- [1] J. Hartung, S. Drees, M. Greb, P. Schmidt, I. Svoboda, H. Fuess, A. Murso, D. Stalke, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2388–2408.
- [2] J. Hartung, M. Greb, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 661, 67–84.
- [3] J. Hartung, P. Schmidt, *Synlett* **2000**, 367–370.
- [4] J. Hartung, *Pure Appl. Chem.* **2005**, 77, 1559–1574.

-
- [5] M. Greb, J. Hartung, F. Köhler, K. Spehar, R. Kluge, R. Csuk, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3977–3812.
- [6] H. Mimoun, M. Mignard, P. Brechot, L. Saussine, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3711–3718.
- [7] J. Hartung, S. Drees, B. Geiss, P. Schmidt, *Synlett* **2003**, 223–226.
- [8] A. Blanc, F. D. Toste, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2150–2153.
- [9] P. Adao, J. C. Pessoa, R. T. Henriques, M. L. Kuznetsov, F. Avecilla, M. R. Maurya, U. Kumar, I. Correia, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 3542–3561.
- [10] J. T. Sun, Z. Y. Dai, M. H. Yang, X. Pan, C. Zhu, *Synthesis* **2008**, 2100–2104.
- [11] Q.-X. Guo, Z.-J. Wu, Z.-B. Luo, Q.-Z. Liu, J.-L. Ye, S.-W. Luo, L.-F. Cun, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13927–13938.
- [12] M. R. Maurya, A. A. Khan, A. Azam, A. Kumar, S. Ranjan, N. Mondal, J. C. Pessoa, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 5377–5390.

3 Synthese von Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexen

3.1 Konzept und Strategie

Zur Weiterentwicklung der existierenden Klasse von Schiffbaseligenanden^[1,2] sollten 2,6-cis-substituierte Piperidine (**1**) mit hydrolysestabilen Funktionalitäten^[3,4] und einem ONO-Donoratommotiv^[1,2] aufgebaut und als Chelatliganden eingesetzt werden. Aufgrund günstiger Reaktivitäten^[1] von Oxovanadium(V)-Schiffbasekomplexen bei der Oxidation von 4-Pentenolen fand eine Beschränkung auf die Darstellung von Oxovanadium(V)-Komplexen statt. Ziel war es in Lösung stabile und gegenüber Alkylhydroperoxiden aktive Komplexe zu erhalten (Schema 3.1).



Schema 3.1 Aufbau Piperidin-abgeleiteter Vanadiumkomplexe (●/● = H, CH₃, Ph).

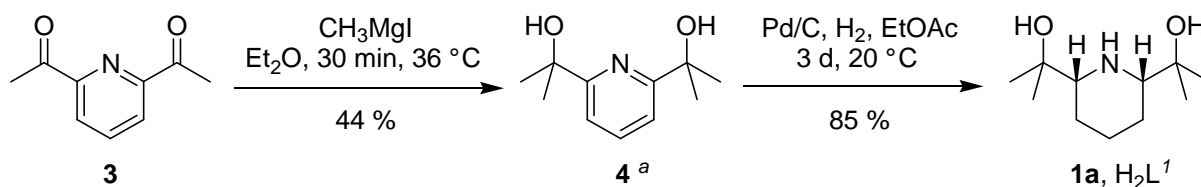
Bissubstituierte Piperidine (**1**, H₂L¹⁻⁴) sollten mittels Palladium-katalysierten (Pd/C) Hydrierungen von Pyridin-2,6-dicarbonsäurederivaten dargestellt werden. Verschiedene meso-Verbindungen und C₁-chirale Piperidine sollten durch Variation der Reste (Alkyl- und Arylreste) in den Hydroxymethyl-Seitenketten gewonnen werden (Schema 3.1).

Die Aminodiole H₂L¹⁻⁴ sollten mit VO(OEt)₃ umgesetzt und die erhaltenen Komplexe **2** [VOL¹⁻⁴(OEt)] bezüglich ihrer Stabilität in organischen Lösungsmitteln sowie ihrer Fähigkeit zur *in situ* Aktivierung von Alkylhydroperoxiden untersucht werden. Zudem war die Bindung an das Zentralatom zwischen Oxovanadium(V)-Piperidin- und Schiffbasekomplexen^[1] zu vergleichen.

3.2 2,6-Hydroxymethyl-substituierte Piperidine

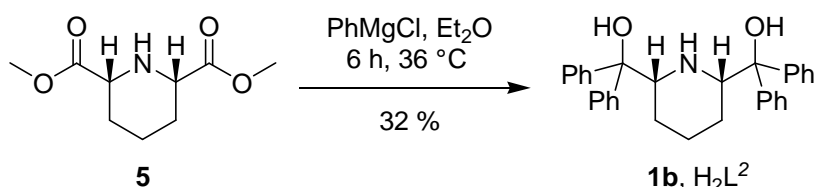
3.2.1 Synthese von meso Aminodiolen

Durch Reaktion eines vierfachen Überschusses an CH_3MgI mit 2,6-Diacetylpyridin (**3**)^[5] konnte das literaturbekannte^[6-9] Diol **4** synthetisiert werden (Ausbeute 44 %, Schema 3.2). Als Nebenprodukt ergab sich 2-Acetyl-6-(2-hydroxyprop-2-yl)-pyridin in einer Ausbeute von 24 % (nicht abgebildet). Nach Hydrierung des Pyridins **4** mit Pd/C konnte *cis*-2,6-Bis(2-hydroxyprop-2-yl)-piperidin (**1a**, H_2L^1) in einer Ausbeute von 85 % gewonnen werden (Schema 3.2).



Schema 3.2 Synthese von *cis*-2,6-Bis(2-hydroxyprop-2-yl)-piperidin (H_2L^1) (**1a**)
[^a Nebenprodukt: 2-Acetyl-6-(2-hydroxyprop-2-yl)-pyridin (24 %)].

Die Reaktion des Diesters **5**^[10] mit PhMgCl lieferte Aminodiol^[11] **1b** (H_2L^2) in einer Ausbeute von 32 % (Schema 3.3).

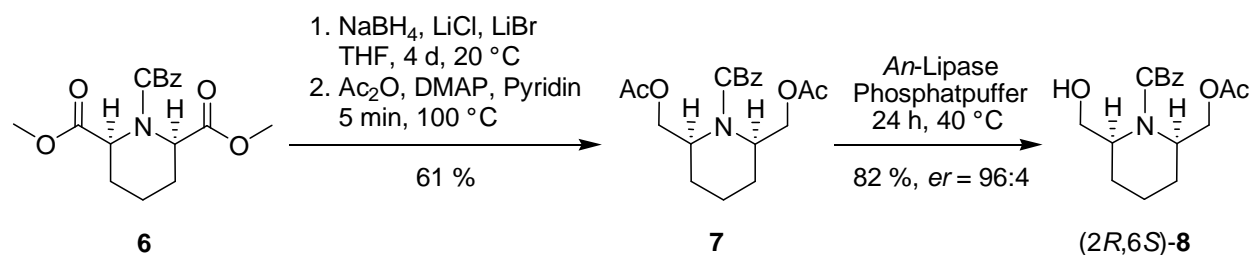


Schema 3.3 Synthese von *cis*-2,6-Bis(1-hydroxy-1,1-diphenylmethyl)-piperidin (H_2L^2) (**1b**).

3.2.2 Synthese C_1 -symmetrischer Piperidine

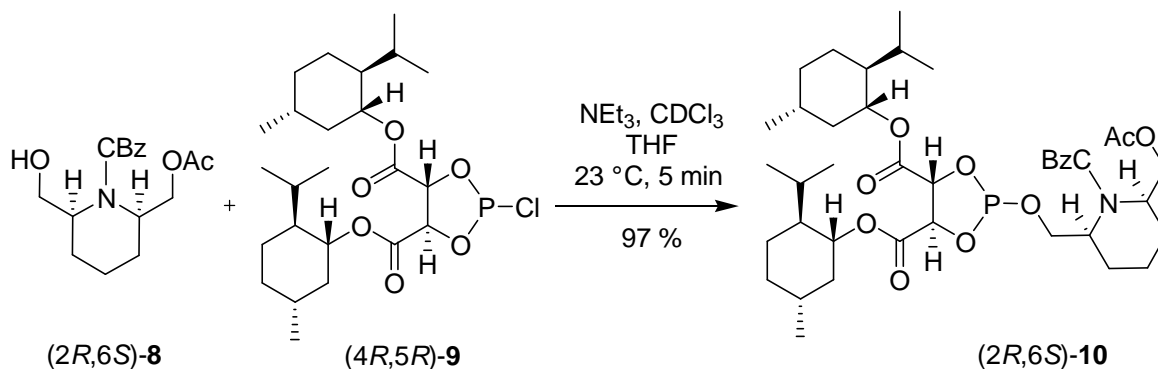
Als Ausgangsverbindung zur Synthese chiraler, 2,6-substituierter Piperidine wurde ausgehend von Pyridin-2,6-dicarbonsäure nach Chênevert^[10] *rel*-(2*R*,6*S*)-2,6-Bismethoxycarbonyl-1-carboxyloxybenzyl-piperidin (**6**) in einer dreistufigen Syntheseroute (Gesamtausbeute 84 %) dargestellt. Der Diester **6** wurde mit NaBH_4 , LiCl und LiBr reduziert und das erhaltene Diol acetyliert (Schema 3.4). Nach Umsetzung desamins **7** mit *Aspergillus-niger*-Lipase (*An*-Lipase) in einer wässrigen Phosphatpufferlösung (pH 7) ließ sich *cis*-(2*R*,6*S*)-2-Acetyloxymethyl-1-carboxyloxybenzyl-6-hydroxymethyl-piperidin (2*R*,6*S*)-(**8**) in einer

Ausbeute von 82 % (*er* = 96:4) darstellen. Abweichend zur Literaturvorschrift^[10] [*er* \geq 98:2 für (2*R*,6*S*)-**8**, ¹⁹F-NMR-analytisch bestimmt durch Derivatisierung von (2*R*,6*S*)-**8** mit Moshers Ester] wurden bei der durchgeführten Desymmetrisierung Überschüsse an Phosphatpuffer (8 fach) und *An*-Lipase (1.8 fach) verwendet. Es wurde kein Kosolvens (CH₃CN) eingesetzt, jedoch die Reaktionstemperatur von Raumtemperatur auf 40 °C erhöht. Mehrfache Versuche zur Reproduktion des in der Literatur^[10] angegebenen Enantiomerenverhältnisses scheiterten. Unter den bekannten Bedingungen^[10] wurden für (2*R*,6*S*)-**8** Werte von *er* <80:20 erreicht.



Schema 3.4 Stereoselektive Synthese von (2*R*,6*S*)-**8** (CBz = Carbonyloxybenzyl).^[10]

Zur Überprüfung des Enantiomerenverhältnisses wurde das Piperidin (2*R*,6*S*)-**8** mit 2-Chlor-(4*R*,5*R*)-bis{[(1*R*,2*S*,5*R*)-5-methyl-2-(1-methylethyl)-cyclohex-1-yl]-oxycarbonyl}-1,3,2-dioxaphospholan (4*R*,5*R*)-(**9**) umgesetzt und die Reaktionslösung ³¹P-NMR-analytisch untersucht (243 MHz, Details siehe Kapitel 7).^[12,13] Nach Integration auftretender Signale diastereomerer Alkoxyphosphite **10** ließ sich das Enantiomerenverhältnis von (2*R*,6*S*)-**8**:(2*S*,6*R*)-**8** (96:4) ermitteln (Schema 3.5, Abb. 3.1).



Schema 3.5 Umsetzung des chiralen Phosphorreagens (4*R*,5*R*)-**9**^[12,13] mit (2*R*,6*S*)-**8**.

Die Überprüfung der Signalzuordnung im ³¹P-NMR erfolgte mit Hilfe des synthetisierten Racemats *rel*-(2*R*,6*S*)-**8**. Nach Derivatisierung von *rel*-(2*R*,6*S*)-**8** mit (4*R*,5*R*)-**9**^[12,13] lagen die beiden detektierten Signale im ³¹P-NMR-Spektrum im Verhältnis 50:50 vor und wurden auf die Bildung der diastereomeren Phosphite (2*R*,6*S*)-**10** und (2*S*,6*R*)-**10** zurückgeführt (Abb. 3.1).

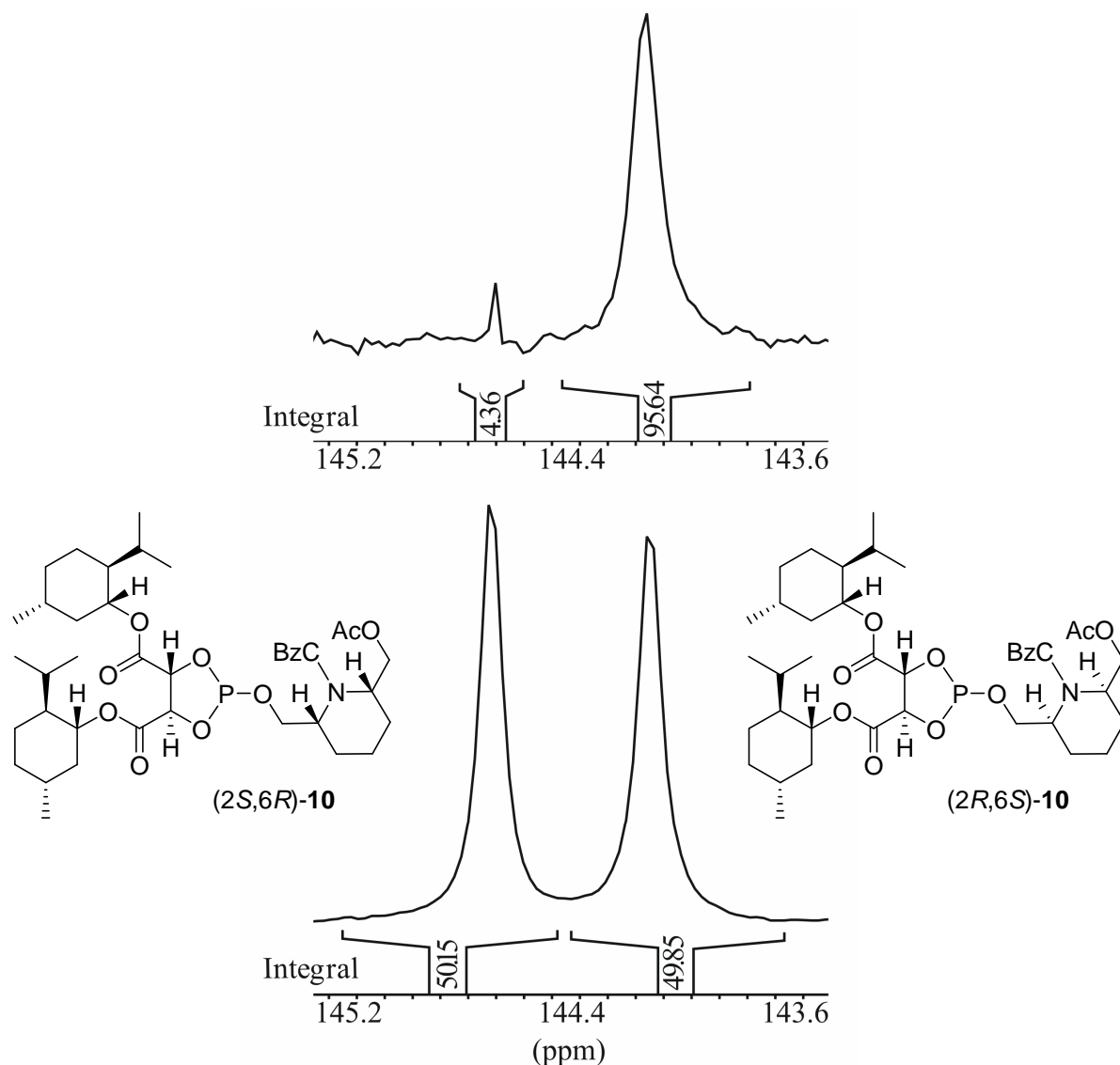
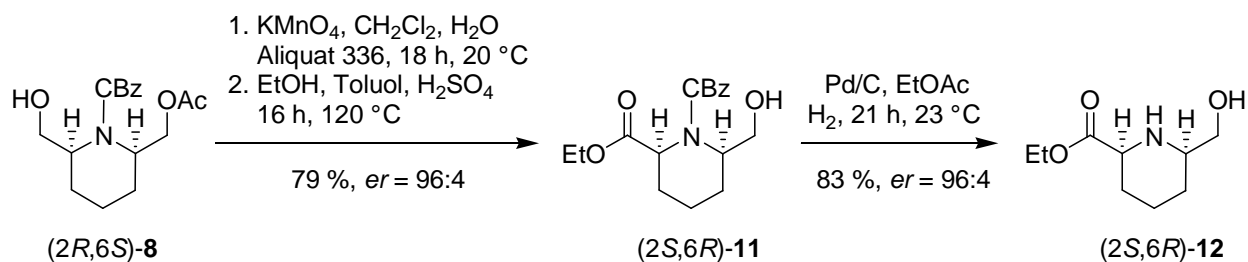


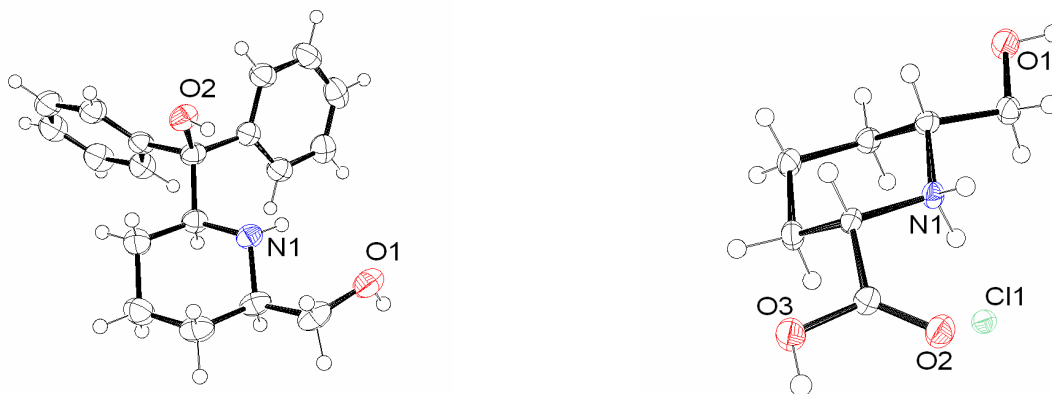
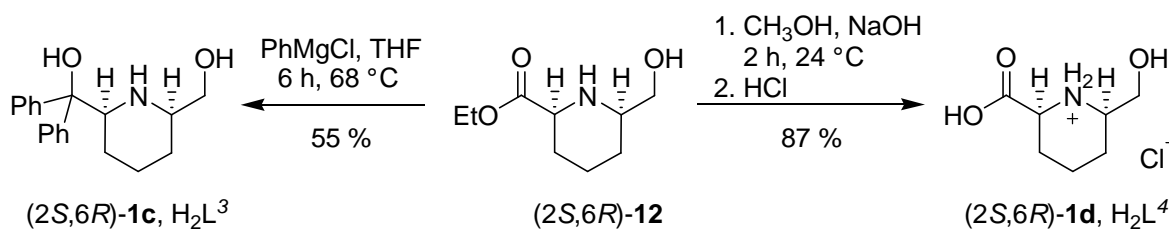
Abbildung 3.1 Ausschnitte aus den ^{31}P -NMR-Spektren der Derivatisierungen von (2*R*,6*S*)-**8** (oben) und *rel*-(2*R*,6*S*)-**8** (unten) mit (4*R*,5*R*)-**9**.^[12,13]

Der Alkohol (2*R*,6*S*)-**8** wurde mit Kaliumpermanganat zur entsprechenden Säure oxidiert und ohne weitere Aufreinigung oder Charakterisierung zu *cis*-(2*S*,6*R*)-1-Carboxybenzyl-2-ethoxycarbonyl-6-hydroxymethyl-piperidin (2*S*,6*R*)-(**11**) verestert. Dabei konnte die Acetyl-Schutzgruppe nach der Aufreinigung nicht nachgewiesen werden, weshalb vermutet wurde, dass diese im Verlauf der Synthese abgespalten wurde (Schema 3.6). Nach Entfernen der CBz-Gruppe wurde *cis*-(2*S*,6*R*)-2-Ethoxycarbonyl-6-hydroxymethyl-piperidin (2*S*,6*R*)-(**12**) in einer Ausbeute von 83 % gewonnen (Schema 3.6). Die Derivatisierung der Piperidine (2*S*,6*R*)-**11** und (2*S*,6*R*)-**12** mit (4*R*,5*R*)-**9**^[12,13] ergab in beiden Fällen ein *er* von 96:4. Die Racemate *rel*-(2*S*,6*R*)-**11** und *rel*-(2*S*,6*R*)-**12** konnten aus zeitlichen Gründen nicht dargestellt und derivatisiert werden.



Schema 3.6 Synthese des Esters (2*S*,6*R*)-**12**.

Die Umsetzung von (2*S*,6*R*)-**12** mit PhMgCl führte zu *cis*-(2*S*,6*R*)-6-Hydroxy-methyl-2-(1-hydroxy-1,1-diphenylmethyl)-piperidin (H_2L^3) (**1c**) als farbloser Feststoff (Ausbeute 55 %, Schema 3.7). Das Hydrochlorid **1d** ließ sich ausgehend von (2*S*,6*R*)-**12** durch Hydrolyse und HCl -saure Aufarbeitung darstellen (87 % Ausbeute). Im Festkörper lagen **1c** und **1d** in einer Sesselkonformation mit äquatorialer Stellung der beiden Seitenketten vor (Schema 3.7).



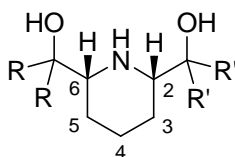
Schema 3.7 Synthese und Festkörperstrukturen [Ellipsoidgraphik (50 % Wahrscheinlichkeit), Messungen bei 150 K] von (2*S*,6*R*)-**1c** [$\text{CuK}\alpha$; Raumgruppe: $P2_12_12_1$; $Z = 4$; $R_1 = 0.0280$, $wR_2 = 0.0664$; Flack-Parameter: 0.0(2)] und (2*S*,6*R*)-**1d** [$\text{CuK}\alpha$; Raumgruppe: $P2_1$; $Z = 4$; $R_1 = 0.0413$, $wR_2 = 0.1100$; Flack-Parameter: 0.05(3)].

3.2.3 NMR-spektroskopische Eigenschaften

In den ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen **1a–d** gaben Kopplungsmuster und –konstanten Hinweise auf die Konformation des N-Heterocyclus in Lösung. Für die Wasserstoffatome in Position 2 der Piperidine **1a–d** wurde als Signalmultiplizität ein Doppeldublett mit Kopplungen zu den vicinalen H-Atomen in axialer Stellung von 12.5, 11.6, 10.2 und 8.6 Hz und in äquatorialer Stellung von 2.9, 2.4 und 1.5 Hz beobachtet (Ausnahme **1d**: 8 Hz). Das 6-H wies in **1a** und **1b** gleiche Kopplungsmuster wie für das Wasserstoffatom in Position 2 auf. Bei dem chiralen Aminodiol (2*S*,6*R*)-**1c** konnte für das 6-H ein Tripletts von Quartetts und für (2*S*,6*R*)-**1d** ein Multiplett ermittelt werden (Tab. 3.1).

In Verbindung **1a** wurde für die axialen Wasserstoffatome in Position 3 und 5 ein Quartett von Dubletts mit Kopplungen zu den vicinalen, axialen Wasserstoffatomen von 12.9 Hz und zu den vicinalen, äquatorialen Wasserstoffatomen von 4.0 Hz detektiert. Für das axiale 4-H ließ sich ein Quartett von Tripletts nachweisen.

Tabelle 3.1 ^1H -NMR-spektroskopische Daten der Piperidine **1a–d**:



Eintrag	1	2-H ^a	6-H ^a	4-H _{axial} ^a	3-H _{axial} ^a	5-H _{axial} ^a
1	1a ^{b,c}	2.43 (dd, 11.6, 2.4)		1.41 (qt, 13.2, 3.8)	1.02 (qd, 12.9, 4.0)	
2	1b ^{d,e}	3.66 (dd, 8.6, 1.5)		1.26–1.29 (m)	1.32 (q, 10.5)	
3	1c ^{b,f}	3.63 (dd, 10.2, 2.9)	2.87 (tq, 7.3, 3.2)	1.23–1.37 (m)		1.08 (qd, 11.8, 3.5)
4	1d ^{g,h}	3.59 (dd, 12.5, 7.5)	3.19–3.23 (m)	1.52–1.62 (m)		1.38 (qd, 12.7, 3.7)

^a ^1H -NMR: δ . Angabe der Multiplizität der Signale und der Kopplungskonstanten / Hz in Klammern. ^b In CDCl_3 (400 MHz). ^c R, R' = CH_3 . ^d In CDCl_3 (600 MHz). ^e R, R' = Ph. ^f R = H; R' = Ph. ^g In D_2O (600 MHz). ^h R = H; R' = OxO.

Ausgehend von Pyridin-2,6-dicarbonsäure konnten 2,6-hydroxymethyl-substituierte Piperidine cis-selektiv aufgebaut werden. Die dargestellten Aminodiole sollten als zweibasische Chelatliganden zur Synthese von Oxovanadium(V)-Komplexen eingesetzt werden.

3.3 Synthese von Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexen

Die im Arbeitskreis durchgeführte Methode^[1,2] zur Synthese von Oxovanadium(V)-Schiffbasekomplexen fand Anwendung bei der Darstellung von Piperidinkomplexen (Indizierung siehe Abb. 3.2).

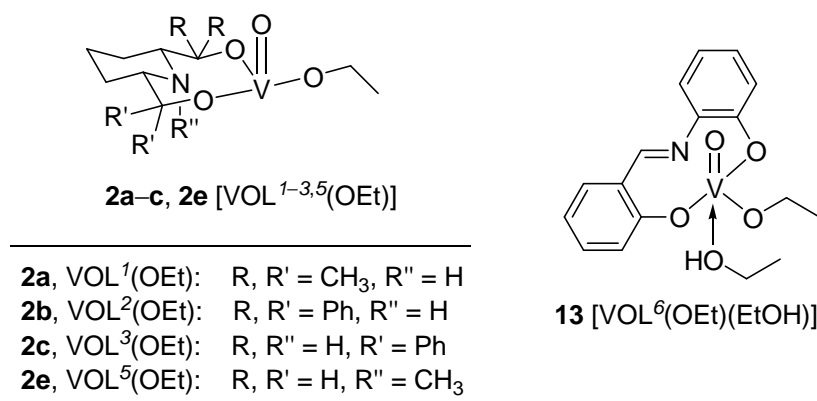


Abbildung 3.2 Indizierung dargestellter (**2a-c**) und untersuchter Komplexe (**2e**, **13**).^[1,14]

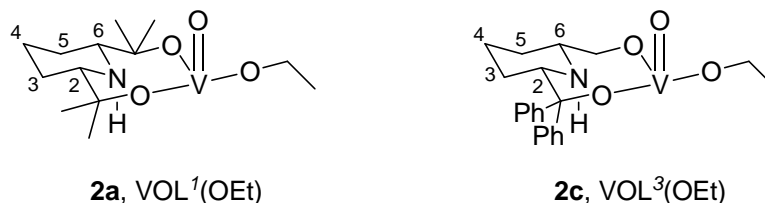
Triethylvanadat [VO(OEt)₃] wurde mit einem Moläquivalent des jeweiligen Aminodiols **1a-c** [H₂L¹⁻³] in EtOH bei 78 °C (1–2 h) gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden die Komplexe **2a-c** [VOL¹⁻³(OEt)] aus EtOH umkristallisiert und in Ausbeuten von 63–90 % als hellgelbe (**2c**), blassgelbe (**2b**) oder dunkelgelbe (**2a**) Feststoffe gewonnen und spektroskopisch (NMR, IR, UV/VIS) sowie elementaranalytisch charakterisiert. Bei der Umsetzung des Hydrochlorids **1d** (H₂L⁵) mit VO(OEt)₃ wurde keine Komplexbildung nachgewiesen und die Komplexierung nicht weiter untersucht.

Die chemischen Verschiebungen der als Singulett detektierten Vanadiumsignale (Skalierung gegen VOCl₃ = 0 ppm in CDCl₃) betragen –479 ppm (**2c**), –486 ppm (**2a**) und –512 ppm (**2b**) {in EtOH/CDCl₃ [2:1 (v/v)]}. ⁵¹V-NMR-Messungen von **2c** ergaben in CD₃OD ein Signal bei –467 ppm und in CD₃CN ein Signal bei –492 ppm. Der Drehwert {[α]_D²⁰} des Komplexes **2c** betrug –52.1 (*c* 0.70, EtOH) [° 10⁻¹ cm² g⁻¹].

Für **2b** ließen sich in CDCl₃ mehrere Signale (⁵¹V-NMR) mit unterschiedlichen relativen Verhältnissen nachweisen: –481 (0.07), –486 (0.14), –512 (1.00), –529 (0.20). Die elementaranalytische Analyse ergab eine Zusammensetzung gemäß der Formel VOL³(OEt). Aufgrund der geringen Löslichkeit von **2b** in CH₃OH wurden ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren in DMSO-*d*₆ und CDCl₃ aufgenommen. Diese wiesen mehrere Signale auf, denen keine Vanadiumverbindung zweifelsfrei zugeordnet werden konnte.

Die Verbindungen **2a** und **2c** konnten ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopisch charakterisiert und Signalmultiplizitäten für die axialen Wasserstoffatome im N-Heterocyclus detektiert werden (Tab. 3.2). Die H-Atome an den Positionen 3, 4 und 5 zeigten signifikante Kopplungskonstanten zu vicinalen H-Atomen in axialer (12–13 Hz) und äquatorialer Stellung (3.1 Hz) (Tab. 3.2). Im Komplex **2c** konnte für das 2-H ein Doppeldublett nachgewiesen werden.

Tabelle 3.2 ^1H -NMR-spektroskopische Daten der Oxovanadium(V)-Komplexe **2a** und **2c**:^a



Eintrag	2a, 2c	2-H	3-H _{axial}	4-H _{axial}	5-H _{axial}	6-H
1	2a	3.07 (d) ^b [0.64] ^c	1.62 (qd) ^d [0.60] ^c	1.66–1.47 (m) [0.06–0.25] ^c	1.62 (qd) ^d [0.60] ^c	3.07 (d) ^b [0.64] ^c
2	2c	4.61 (dd) ^e [0.98] ^f	1.09 (qd) ^g [0.14–0.28] ^f	1.32 (qt) ^h [–0.09–0.05] ^f	1.55 (qd) ⁱ [0.47] ^f	3.57–3.62 (m) [0.73] ^f

^a ^1H -NMR: δ (in CD_3OD). ^b $J = 10.2$ Hz. ^c Angabe in eckiger Klammer: $\Delta\delta$ -Wert der chemischen Verschiebung zur Verbindung **1a**. ^d $J_q = 11.7$ Hz, $J_d = 3.2$ Hz. ^e $J = 11.6, 4.1$ Hz. ^f Angabe in eckiger Klammer: $\Delta\delta$ -Wert der chemischen Verschiebung zur Verbindung **1c**. ^g $J_q = 13.6$ Hz, $J_d = 3.1$ Hz. ^h $J_q = 12.9, J_d = 3.1$ Hz. ⁱ $J_q = 13.3$ Hz, $J_d = 3.1$.

Signale für die OEt-Gruppe wurden in den ^1H -NMR-Spektren der Komplexe **2a** und **2c** bei 3.60 ppm (Quartett) und 1.17 ppm (Triplett) als auch in den ^{13}C -NMR-Spektren bei 58.3 ppm und 18.3 ppm detektiert. Freies Ethanol in CDCl_3 weist im ^1H -NMR-Spektrum Signale bei 3.72 und 1.25 ppm sowie im ^{13}C -NMR-Spektrum bei 58.3 und 18.4 ppm auf.^[15] Eine Messung von **2a** und **2c** in $\text{DMSO-}d_6$ war aufgrund der geringen Löslichkeit der Komplexe nicht möglich.

Von den Verbindungen $\text{VOL}^2(\text{OEt})$ (**2b**) und $\text{VOL}^3(\text{OEt})$ (**2c**) ließen sich, durch Kristallisation aus EtOH, blassgelbe (**2b**) und hellgelbe (**2c**) Kristalle ausreichender Qualität zur Durchführung einer Einkristallstrukturanalyse erhalten. In den Festkörperstrukturen (Abb. 3.3) lag die Vanadyeinheit in einem quadratisch pyramidalen Koordinationspolyeder mit Abständen des Vanadiumions zur NO_3 -Basisfläche von 0.54(2) Å (**2c**) und 0.49(2) Å (**2b**) vor. In beiden Strukturen war je ein Ethanolatligand gebunden. Der N-Heterocyclus nahm eine Sesselkonformation ein und das H-Atom am Stickstoff war in äquatorialer Stellung angeordnet.

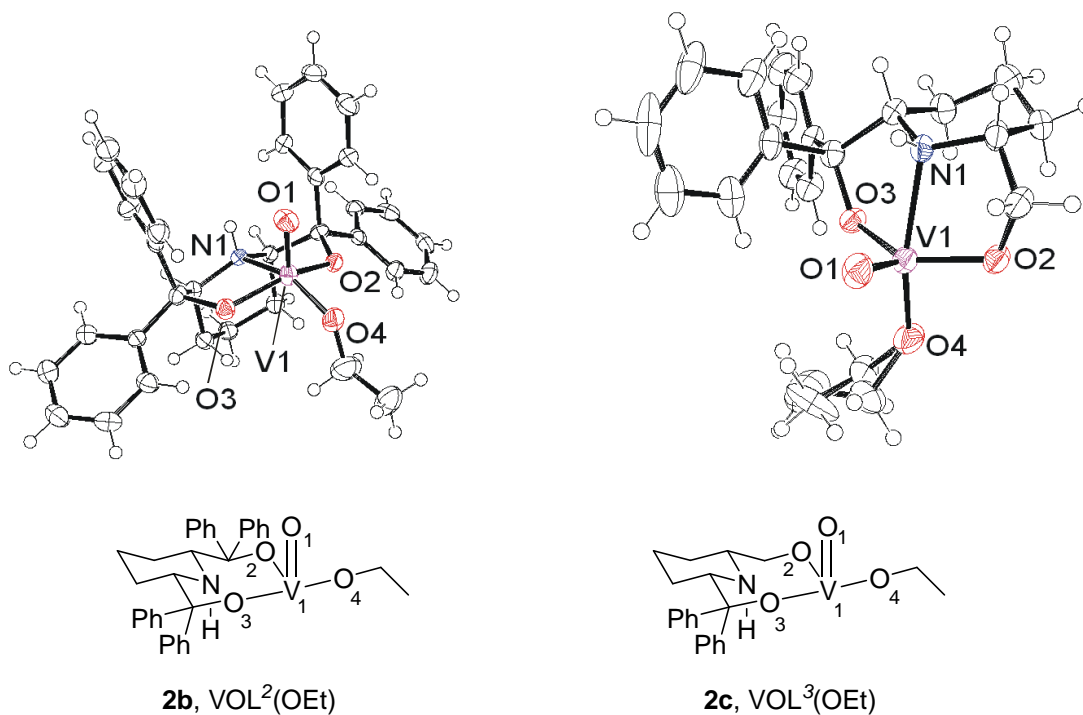


Abbildung 3.3 Ellipsoidgraphik (50 % Wahrscheinlichkeit) von **2b** [CuK α ; Raumgruppe: $P2_12_12_1$; $Z = 4$; $R_1 = 0.0252$, $wR_2 = 0.0527$; Flack-Parameter: $-0.008(5)$] und **2c** [CuK α ; Raumgruppe: $P3_2$; $Z = 3$; $R_1 = 0.0337$, $wR_2 = 0.0659$; Flack-Parameter: $0.003(8)$; der Ethanolatligand in Komplex **2c** weist eine Fehlordnung auf – zur Beschreibung wurden die *Restraints* DFIX und ISOR verwendet] im Festkörper (Messungen bei 150 K).

Tabelle 3.3 Ausgewählte geometrische Parameter der Festkörperstrukturen von **2b** und **2c**:

Eintrag	Parameter / Å	2b	2c
1	V1–O1	1.584(2)	1.592(3)
2	V1–N1	2.203(2)	2.204(3)
3	V1–O4	1.789(3)	1.788(3)
4	V1–O3	1.843(3)	1.828(2)
5	V1–O2	1.860(3)	1.838(3)

3.4 Stabilität dargestellter Komplexe

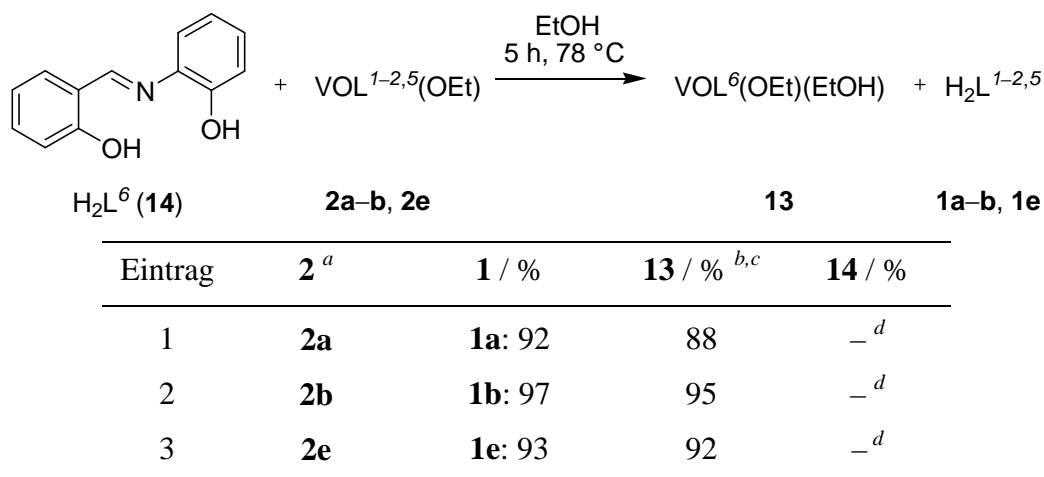
In Ligandenaustauschreaktionen wurden die Piperidin-abgeleiteten Oxovanadium(V)-Komplexe **2a–b** und [*cis*-2,6-Bismethanolato(–1)-1-methyl-piperid-1,2,6-triyl](ethanolato)-oxido-vanadium(V) (**2e**) [VOL⁵(OEt)]^[14] in voneinander unabhängigen Einzelexperimenten mit *N*-2-Hydroxybenzyliden-2-aminophenol (**14**) (H₂L⁶) in EtOH äquimolar (je 60 μmol) für 5 Stunden bei 78 °C umgesetzt (Tab. 3.4). Die Bestimmung der Ausbeute an Vanadiumverbindungen erfolgte ⁵¹V-NMR-spektroskopisch aus der Reaktionslösung mit Hilfe eines internen Standards (Tri-*tert*-butylvanadat)^[16] (Tab. 3.4).

Im Gegenexperiment (Tab. 3.5) wurde, bei gleicher Prozedur, in voneinander unabhängigen Einzelexperimenten [*N*-Oxidobenzyliden(–1)-2-aminophenolato(–1)](ethanol)-(ethanolato)-oxido-vanadium(V) (**13**) [VOL⁶(OEt)(EtOH)] mit den entsprechenden Aminodiolen **1a–b** und *cis*-2,6-Bishydroxymethyl-1-methyl-piperidin (**1e**)^[14,17] (H₂L⁵) umgesetzt (Tab. 3.5).

Nach den Austauschreaktionen wurde die Menge an unkomplexierten Liganden, nach Entfernung der Vanadiumkomplexe, ¹H-NMR-analytisch bestimmt.

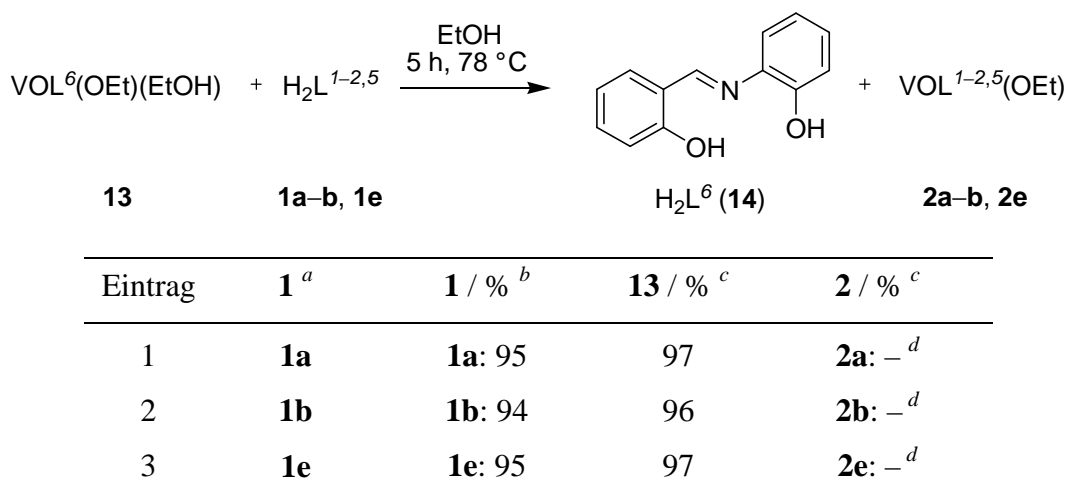
Bei den Ligandenaustauschreaktionen (Tab. 3.4 und 3.5) konnte in beiden experimentellen Ansätzen die Bildung des Schiffbase-abgeleiteten Komplexes **13** mit Ausbeuten von 88–97 % nachgewiesen werden. In keinem der untersuchten Fälle war der jeweilige Oxovanadium(V)-Piperidinkomplex **2a–b** bzw. **2e** innerhalb der Nachweisgrenzen zu ermitteln. Die Wiederfindungsrate der Aminodiole **1a–b**, **1e** nach den Austauschreaktionen lag zwischen 92–97 %.

Tabelle 3.4 Ergebnisse von Ligandenaustauschreaktionen:



^a $c_{2a}, c_{2b}, c_{2e}, c_{14} = 15 \text{ mM}$. ^b ⁵¹V-NMR-analytische Ausbeutebestimmung durch internen Standard (100 mM Lösung Tri-*tert*-butylvanadat in THF). Meßfehler: $\pm 5 \%$.^[16] ^c Im ⁵¹V-NMR konnte kein Komplex **2a–b, 2e** nachgewiesen werden. ^d Nicht nachweisbar (¹H-NMR).

Tabelle 3.5 Ergebnisse von Ligandenaustauschreaktionen:



^a $c_{1a}, c_{1b}, c_{1e}, c_{13} = 15 \text{ mM}$. ^b Verbindung **14** nicht nachweisbar (¹H-NMR). ^c ⁵¹V-NMR-analytische Ausbeutebestimmung durch internen Standard (100 mM Lösung Tri-*tert*-butylvanadat in THF). Meßfehler: $\pm 5 \%$.^[16] ^d Nicht nachweisbar (⁵¹V-NMR).

Zur Bestimmung der Stabilität der Piperidinkomplexe **2a** und **2c** in Lösung wurden beide Verbindungen jeweils in einem NMR-Röhrchen gelöst und über einen Zeitraum von 3 Tagen (erwartete Maximaldauer bei Oxidationsexperimenten) bei 23 °C gelagert. Die nach je 24 Stunden ⁵¹V-NMR-spektroskopisch bestimmten Ausbeuten an Vanadiumverbindungen lagen in einem Bereich von 93–97 % (Tab. 3.6).

Tabelle 3.6 Untersuchung der Stabilität der Komplexe **2a** und **2c** in Lösung:

Eintrag	2	Lösungsmittel ^a	c / mM ^b	2a, 2c		
				nach 1 d / % ^c	nach 2 d / % ^c	nach 3 d / % ^c
1	2a	EtOH / CDCl ₃ ^d	100	95	93	97
2	2a	CDCl ₃	100	94	95	95
3	2c	CD ₃ OD	200	95	94	93

^a 23 °C. ^b Konzentration an **2a**, **2c**. ^c Ausbeutebestimmung durch internen Standard (⁵¹V-NMR) (100 mM Lösung Tri-*tert*-butylvanadat in THF). Meßfehler: ± 5 %.^[16] ^d EtOH/CDCl₃ = 4:1 (v/v).

3.5 Peroxidbeladung von Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexen

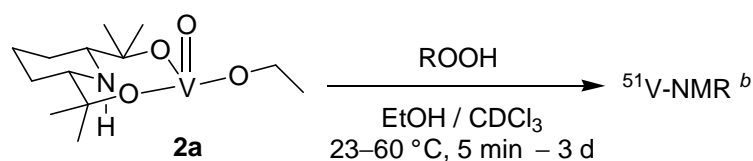
Nach Reaktion der Oxovanadium(V)-Komplexe **2a**, **2c** und **2e** [VOL^{1,3,5}(OEt)] mit TBHP für 2 min bei 60 °C konnten neue Signale im ⁵¹V-NMR-Spektrum der unaufgereinigten Proben im Bereich von –551 bis –553 ppm mit Hochfeldverschiebungen im Vergleich zum Komplex von 65 ppm (**2a**), 74 ppm (**2c**) und 106 ppm (**2d**) nachgewiesen werden. Eine Isolierung gebildeter Vanadiumverbindungen durch Kristallisationsversuche aus der Reaktionslösung blieb erfolglos.

Zur Untersuchung der Peroxidbeladung wurde der Komplex **2a** mit TBHP und (3-Ethylpent-3-yl)-hydroperoxid (TrHP)^[18,19] bei unterschiedlichen Temperaturen, Reaktionszeiten und Stoffzusammensetzungen umgesetzt (Tab. 3.7). In den aufgenommenen ⁵¹V-NMR-Spektren wurde ein Signal für den Komplex **2a** bei –487 bzw. –488 ppm und Signale bei –552 bzw. –553 ppm für die Umsetzung mit TBHP und –545 ppm für die Umsetzung mit TrHP detektiert. Die Ausbeuten an Vanadiumverbindungen wurden mit Hilfe eines internen Standards ⁵¹V-NMR-spektroskopisch^[16] bestimmt.

Bei einer Laufzeit von 5 min wurde eine Bildung der Vanadiumverbindung bei –553/–552 ppm von 2 % (Tab. 3.7, Einträge 1–3) und bei einer Laufzeit von 12 Stunden konzentrationsabhängig von bis zu 89 % festgestellt (Tab. 3.7, Einträge 4–6). Durch Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 60 °C konnte bei einer TBHP-Konzentration von 219 mM eine Ausbeute von 66 % der Verbindung bei –553 ppm ermittelt werden (Tab. 3.7, Eintrag 7). TrHP führte bei einer Konzentration von 482 mM zur Bildung der Vanadiumverbindung bei –545 ppm in einer Ausbeute von 43 % (Tab. 3.7, Eintrag 8).

Zur Untersuchung der Stabilität der Vanadiumverbindung bei -553 ppm in Lösung wurde der Oxovanadium(V)-Komplex **2a** mit TBHP umgesetzt (Tab. 3.7, Einträge 9–11) und die Ausbeute bestimmt.^[16] Nach 3 Tagen war die Verbindung bei -553 ppm in einer Ausbeute von 99 % nachzuweisen. Nach anschließender Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das Piperidin **1a** (H_2L^I) isoliert (Ausbeute 94 %).

Tabelle 3.7 Untersuchung der Reaktion des Oxovanadium(V)-Komplexes **2a** mit Alkylhydroperoxiden: ^a



Eintrag	ROOH	Äquiv.	mM ^c	2a / mM ^c	<i>T</i> / °C ^d	Zeit	$\delta^{51}\text{V}$ / ppm ^b (Ausbeute / %) ^e
1	TBHP ^f	1	11	11.0	23	5 min	-488 (95)
2	TBHP ^f	10	108	10.8	23	5 min	-488 (94)
3	TBHP ^f	50	500	10.0	23	5 min	-487 (87), -553 (2)
4	TBHP ^f	10	79	7.9	23	12 h	-487 (89), -552 (7)
5	TBHP ^f	25	196	7.9	23	12 h	-488 (63), -552 (36)
6	TBHP ^f	100	110	1.1	23	12 h	-553 (89)
7	TBHP ^g	66	219	3.3	60 ⁱ	15 min	-488 (24), -553 (66)
8	TrHP ^h	50	482	9.6	60 ⁱ	12 h	-488 (46), -545 (43)
9	TBHP ^j	30.5	1017	33.3	60 ⁱ	5 min	-488 (19), -553 (79)
10	TBHP ^j	30.5	1017	33.3	60 ⁱ	5 h	-488 (16), -553 (83)
11	TBHP ^j	30.5	1017	33.3	60 ⁱ	3 d	-553 (99)

^a R = *t*Bu für TBHP, R = 3-Ethylpent-3-yl für TrHP. TBHP: 5.5 M in Nonan. TrHP: Reinsubstanz. ^b Ausbeutebestimmung an Vanadiumverbindungen der untersuchten Reaktionslösung. ^c Anfangskonzentration. ^d Reaktionstemperatur. ^e Ausbeute an Vanadiumverbindung in Klammern. Ausbeutebestimmung durch internen Standard (⁵¹V-NMR) (100 mM Lösung Tri-*tert*-butylvanadat in THF). Meßfehler: ± 5 %.^[16] ^f In EtOH/CDCl₃ = 1:1 (v/v). ^g In EtOH/CDCl₃ = 7:1 (v/v). ^h In EtOH/CDCl₃ = 2.5:1 (v/v). ⁱ 2 min 60 °C. ^j In CDCl₃.

3.6 Diskussion der Ergebnisse

Oxovanadium(V)-Komplexe mit 2,6-cis-substituierten Piperidinen als Liganden konnten erfolgreich dargestellt werden und lagen in Lösung (CH_3OH , EtOH , CHCl_3) über einen Zeitraum von drei Tagen (erwartete Maximaldauer bei Oxidationsexperimenten) stabil vor. Die Komplexe waren in der Lage mit Alkylhydroperoxiden *in situ* Peroxyverbindungen zu bilden. Dabei erwiesen sich die Liganden als ausreichend hydrolysestabil, um nach Umsetzung mit TBHP nach drei Tagen in 94%iger Ausbeute zurückgewonnen zu werden.

3.6.1 Eigenschaften dargestellter Komplexe

In den Komplexen **2a** und **2c** ergaben sich signifikante Verschiebungsunterschiede in den aufgenommenen ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren zu den Piperidinen **1a** und **1c** (Abb. 3.4). Diese Unterschiede resultierten aus einer Bindung zwischen dem Liganden und dem Vanadiumzentrum. Verglichen mit dem ähnlichen Ligandensystem von Oxovanadium(V)-Komplex **15**^[3] (Abb. 3.4) wiesen die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren des Komplexes **2a** höhere Verschiebungsunterschiede auf. Dies schien ein Hinweis für eine stärkere Bindung zwischen Ligand und Metallzentrum in **2a** als bei Komplex **15** zu sein.^[3,20,21]

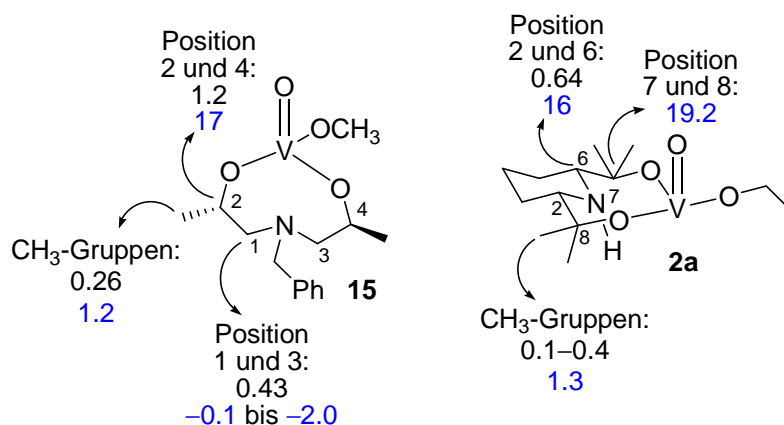


Abbildung 3.4 Verschiebungsunterschiede der Komplexe **15**^[3] und **2a** im Vergleich zum jeweiligen Liganden (schwarz: $\Delta\delta^1\text{H}$, blau: $\Delta\delta^{13}\text{C}$).

Signifikante, vicinale Kopplungen in den ^1H -NMR-Spektren der Komplexe **2a** und **2c** lieferten Hinweise auf eine Sesselkonformation des N-Heterocyclus in Lösung. Über die Bindung des Ethanolatliganden der beiden Komplexe **2a** und **2c** in CD_3OD ließ sich keine eindeutige Aussage treffen. Im Vergleich zu freiem Ethanol zeigten die Spektren für **2a** und **2c**

geringe Verschiebungsunterschiede im Bereich von 0.08–0.12 ppm im ^1H - und 0.1 ppm (Linienbreite ~ 0.1 ppm) im ^{13}C -NMR-Spektrum. Austauschreaktionen des Ethanolatliganden mit CD_3OD werden in der Literatur diskutiert^[22] und können in den vorliegenden Fällen weder ausgeschlossen noch eindeutig nachgewiesen werden.

Die erhaltenen ^{51}V -NMR-Werte der Komplexe **2a** und **2c** lagen im Bereich von Oxovanadium(V)-Komplexen mit Dihydroxyethyl-substituierten, tertiären Aminen als Liganden (Bereich von -450 bis -470 ppm).^[3,22] Auffällig war der Hochfeld-verschobene Wert für den Piperidinkomplex **2b** von -512 ppm, der im Bereich von Oxovanadium(V)-Schiffbase-komplexen (-520 bis -550 ppm) lag.^[1,2,23] Als Ursache wurden polare Substituenteneffekte der Phenylgruppen in der Hydroxymethyl-Seitenkette angenommen. Für den Komplex **2b** wurden im ^{51}V -NMR-Spektrum in CDCl_3 mehrere Signale und nach Zugabe von EtOH ein Signal detektiert. Die Tatsache, dass das Signal bei -512 ppm in EtOH auch bei den Signalen in CDCl_3 vorlag, führte zu der Annahme, dass der Komplex $\text{VOL}^2(\text{OEt})$ (**2b**) in beiden Lösungen enthalten war und in CDCl_3 einem Gleichgewicht unter Ausbildung weiterer Oxovanadium(V)-Verbindungen unterlag. Dabei wurde sowohl die Bildung verbrückter, dimerer oder oligomerer Vanadiumverbindungen als auch von Vanadiumverbindungen mit mehreren gebundenen Chelatliganden angenommen.^[22]

Der Komplex **2c** entstand nach Umsetzung mit dem chiralen Liganden H_2L^3 . Es existierten Hinweise (^{51}V -NMR, Einkristallstrukturanalyse) für die Bildung eines enantiomerenangereicherten, C_1 -symmetrischen Vanadiumkomplexes, dessen Enantiomerenverhältnis im Bereich des eingesetzten Liganden liegen müsste ($er = 96:4$). Für weiterführende Verifizierungen wäre das entsprechende Racemat herzustellen und mit dem Komplex **2c** zur Signalzuordnung zu vergleichen.

Einblicke in den räumlichen Aufbau der Oxovanadium(V)-Komplexe **2b** und **2c** konnten durch deren Festkörperstrukturen erhalten werden. Die V–N Abstände von $\sim 2.2 \text{ \AA}$ ^[1,3,20,21,24–26] bestätigten die bekanntermaßen geringe Bindungsaffinität neutraler Amine gegenüber Oxovanadium(V).^[27] Ein Halbraum des Komplexes wurde vom Auxiliar fast vollständig abgeschirmt, wohingegen der zweite Halbraum sterisch kaum belastet wurde, da hier einzig der Ethanolatligand gebunden wurde.

Das häufig^[1,2,28–30] gewählte Syntheseverfahren eignete sich zur Darstellung Vanadiumhaltiger Übergangsmetallkomplexe. Auf diese Weise konnten auch größere Ansätze im Maßstab von bis zu 5 mmol Ligand ohne Ausbeuteverluste durchgeführt werden. Das Verfahren wies gegenüber dem Einsatz von $\text{VO}(\text{acac})_2$ ^[25,31,32] den Vorteil auf, dass der Erhalt von Oxovanadium(V)-Verbindungen ohne anschließende Oxidation möglich war.

3.6.2 Aktivität von Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexen

Die Umsetzung der Oxovanadium(V)-Komplexe **2a**, **2c** und **2e** mit TBHP in Lösung führte zu einer Hochfeldverschiebung der ^{51}V -Resonanzen von 65 bis 106 ppm. Da die Bildung der Produktsignale gleichzeitig zu einem Rückgang des Signals für den Komplex führte und die detektierten Signale mit Werten von -551 bis -553 ppm im Bereich von Oxovanadium(V)-Peroxykomplexen^[1,2,33–35] lagen, wurde die Bildung von Oxovanadium(V)-Peroxyverbindungen angenommen.^[34,36] In Abbildung 3.5 ist ein Strukturvorschlag für den aus TBHP und Komplex **2a** gebildeten Peroxykomplex **I** dargestellt.

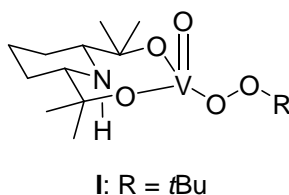


Abbildung 3.5 Strukturvorschlag für den Oxovanadium(V)-Peroxykomplex **I**.

In Experimenten zur Ermittlung günstiger Bedingungen zur Peroxidbeladung konnte festgestellt werden, dass eine längere Reaktionszeit (12 Stunden) oder kurzzeitiges Erwärmen ($60\text{ }^\circ\text{C}$) zu einer erhöhten Ausbeute an Peroxykomplex **I** führte.

Die Untersuchungen zur Peroxidbeladung und zur Rückgewinnung des Liganden erfolgten mit dem Komplex **2a**. Es wurde jedoch davon ausgegangen, dass, aufgrund der Ergebnisse der Umsetzung der Komplexe **2c**, **2e** mit TBHP und der strukturellen Ähnlichkeit der Piperidinliganden, die für **2a** erhaltenen Ergebnisse auch auf die Komplexe **2b–c**, **2e** übertragen werden können.

Bei den Untersuchungen zur Stabilität und Peroxidbeladung wichen die Werte der Anfangskonzentrationen an Alkylhydroperoxid und Vanadiumkomplex **2a** innerhalb der Messreihe stark voneinander ab. Daher waren diese Ergebnisse nicht miteinander vergleichbar und mussten am momentanen Punkt der Studie als orientierend eingestuft werden.

Die Ausbeutebestimmung mittels internen Vanadiumstandards lieferte Werte zwischen 88 und 99 % mit einem Meßfehler von $\pm 5\%$.^[16] Die Frage nach der zum Teil unvollständigen Massenbilanzierung könnte entweder durch einen Wechsel in der Oxidationszahl des Vanadiums oder durch Bildung feinsten Niederschläge vor der ^{51}V -NMR-Messung erklärt werden.

3.6.3 Eigenschaften synthetisierter Chelatliganden

Die dargestellten Piperidine H_2L^{1-3} mit einem ONO-Donoratommotiv konnten erfolgreich als zweibasische Chelatliganden zur Synthese von Oxovanadium(V)-Komplexen eingesetzt werden. Die Ergebnisse von Ligandenaustauschreaktionen belegten, dass die Piperidinliganden **1a–c** und **1e** schwächer an das Vanadiumzentrum koordinierten als *N*-2-Hydroxybenzyliden-2-aminophenol (**14**).

Die Hydrierung von Pyridin-2,6-dicarbonsäurederivaten mit Pd/C ermöglichte den Zugang zu cis-konfigurierten Piperidinen. Bei der Syntheseroute des chiralen Piperidins (*2S,6R*)-**1c** erfolgte die Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses mit dem chiralen Phosphorreagenz (*4R,5R*)-**9**.^[12,13] Da bei der Darstellung der beiden Aminodiole **1c** und **1d** die gewählte Methode nicht anzuwenden war, die Funktionalisierungen ausgehend vom Ester (*2S,6R*)-**12** (*er* = 96:4) durch eine Grignard-Reaktion und eine Hydrolyse in der Seitenkette und nicht an den chiralen Zentren erfolgten, wurde davon ausgegangen, dass das Enantiomerenverhältnis für **1c** und **1d** gleich blieb (*er* = 96:4).

Die Signalmultiplizitäten axialer Wasserstoffatome im Heterocyclus der Piperidine **1a–c** wurden als Hinweis für das Vorliegen einer Sesselkonformation in Lösung gewertet.^[37]

Mit der Synthese von Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexen wurden gegenüber TBHP reaktive und in Lösung stabile Verbindungen erhalten. In den dargestellten Komplexen wirkten sich unterschiedliche Substituenten in den Hydroxymethyl-Seitenketten nicht signifikant auf Stabilitäten bzw. Aktivitäten aus sondern beeinflussten eher spektroskopische Eigenschaften. Daher ist zu vermuten, dass weiterführende Funktionalisierungen unter Beibehalt des ONO-Donoratommotivs zu Liganden führen sollten, die zur Bildung von Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexen mit den in diesem Projekt ermittelten Eigenschaften geeignet sein sollten. In wie weit die erhaltenen Erkenntnisse auf die Komplexierung von trans-Piperidinliganden zur Darstellung C_2 -symmetrischer Komplexe übertragbar sind, sollten weiterführende Arbeiten aufzeigen.

3.7 Experimenteller Teil

Die Ausgangsverbindungen und Reagenzien Pd/C (10 % Palladium), TBHP (5.5 M in Nonan), *An*-Lipase (~200 U/g, Sigma-Aldrich, Produktnummer: 62301), PhMgCl-Lösung (1.8 M in THF) und VO(OEt)₃ wurden kommerziell erworben (Sigma-Aldrich, Acros Organics). Alle übrigen Chemikalien und Reagenzien wurden von der Chemikalienausgabe der TU Kaiserslautern bezogen und, falls nicht anders erwähnt, ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Die verwendeten Reagenzienmengen bezogen sich grundsätzlich auf eine Chemikalienreinheit >98 %. Eine Abweichung von dieser Reinheit wurde durch die Angabe des vorliegenden Reinheitsgrades und der darauf bezogenen Stoffmenge gekennzeichnet.

cis-2,6-Bishydroxymethyl-1-methyl-piperidin (**1e**) (H₂L⁵),^[14,17] [*cis*-2,6-Bismethanolato(-1)-1-methyl-piperid-1,2,6-triyl](ethanolato)oxido-vanadium(V) [**2e**, VOL⁵(OEt)],^[14] 2,6-Diacetylpyridin (**3**),^[5] *cis*-2,6-Bismethoxycarbonyl-piperidin (**5**),^[5] *rel*-(2*R*,6*S*)-2,6-Bis-acetyloxymethyl-1-carboxyloxybenzyl-piperidin (**7**),^[10] *N*-2-Hydroxybenzyliden-2-aminophenol (**14**),^[11] [*N*-Oxidobenzyliden(-1)-2-aminophenolato(-1)](ethanol)(ethanolato)oxido-vanadium(V) (**13**)^[11] und (3-Ethylpent-3-yl)-hydroperoxid (TrHP)^[18,19] wurden nach literaturbekannter Synthese hergestellt.

3.7.1 Synthese 2,6-substituierter Piperidine

3.7.1.1 Synthese von 2,6-Bis(2-hydroxyprop-2-yl)-pyridin (**4**)

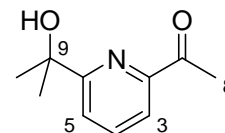
Unter N₂-Atmosphäre wurde Mg (700 mg, 28.2 mmol) vorgelegt und eine Lösung aus CH₃I (4.0 g, 28.2 mmol) und trockenem Et₂O (40 ml) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 20 min bei 20 °C gerührt und 30 min unter Rückfluss erhitzt. Bei 20 °C wurde 2,6-Diacetylpyridin (**3**)^[5] (1.18 g, 7.2 mmol) – gelöst in trockenem Et₂O (40 ml) – tropfenweise zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde die Lösung 2 h unter Rückfluss erhitzt (Heizpilz Stufe 1). Die abgekühlte (20 °C) Lösung wurde vorsichtig mit gesättigter, wässriger NH₄Cl-Lösung (200 ml) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (80 ml) gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter

vermindertem Druck (700 mbar / 40 °C) entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO₂, Et₂O).

1. Fraktion: $R_f = 0.63$ (Et₂O).

2-Acetyl-6-(2-hydroxyprop-2-yl)-pyridin.

Ausbeute: 311 mg (1.74 mmol, 24 %), braunes Öl.



¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): $\delta = 1.59$ (s, 6 H, CH₃), 2.75 (s, 3 H, 8-H), 4.72 (s, 1 H, OH), 7.58 (dd, 1 H, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 3 oder 5-H), 7.87 (t, 1 H, $J = 7.9$ Hz, 4-H), 7.95 (dd, 1 H, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 3 oder 5-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): $\delta = 25.82$ (C8), 30.62 (2 × CH₃), 71.95 (C9), 119.8 (C3), 122.4 (C5), 138.1 (C4), 151.4 (C2), 165.6 (C6), 199.5 (C7).

GC/MS ($t_r = 13.27$; TP 1; 70 eV, ED): m/z (%) = 179 (16) [M⁺], 164 (100).

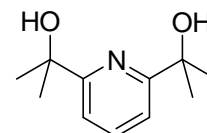
C ₁₀ H ₁₃ NO ₂ (179.22)	Ber.	C 67.02	H 7.31	N 7.82
	Gef.	C 67.08	H 7.28	N 7.69.

2. Fraktion: $R_f = 0.40$ (Et₂O).

2,6-Bis(2-hydroxyprop-2-yl)-pyridin (**4**).

Ausbeute: 621 mg (3.18 mmol, 44 %), hellgelber Feststoff.

Die erhaltenen Daten stimmten mit den Literaturdaten überein.^[9]



3.7.1.2 Synthese von *cis*-2,6-Bis(2-hydroxyprop-2-yl)-piperidin (**1a**)

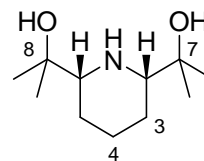
Zur Lösung des Pyridins **4** (128 mg, 0.66 mmol) in EtOAc (20 ml) wurde Pd/C (200 mg) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 3 d (H₂-Druck: 80 psi) bei 20 °C gerührt, über Celite (ca. 5 g) filtriert, getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck (200 mbar / 40 °C) entfernt.

Ausbeute: 112 mg (0.56 mmol, 85 %), farbloser Feststoff.

Schmp.: 48 °C.

$R_f = 0.81$ (Et₂O).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.02$ (qd, 2 H, $J_q = 12.9$ Hz, $J_d = 4.0$ Hz, 3, 5-H), 1.13 (s, 6 H, CH₃), 1.21 (s, 6 H, CH₃), 1.41 (qt, 1 H, $J_q = 13.2$ Hz, $J_t = 3.8$ Hz, 4-H), 1.68–1.72 (m, 2 H, 3, 5-H), 1.90–1.97 (m, 1 H, 4-H), 2.43 (dd, 2 H, $J = 11.6, 2.4$ Hz, 2, 6-H), 2.78 (br s, 3 H, OH, NH).



¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): $\delta = 24.11$ (2 × CH₃), 24.49 (C4), 26.58 (C3, C5), 27.33 (2 × CH₃), 65.33 (C2, C6), 71.53 (C7, C8).

GC/MS ($t_r = 14.51$; TP 1; 70 eV, ED): m/z (%) = 201 (1) [M⁺], 124 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3379, 2982, 2944, 2854, 2782, 1654, 1458, 1380, 1310, 1297, 1161, 1130$ cm⁻¹.

C ₁₁ H ₂₃ NO ₂ (201.31)	Ber.	C	65.63	H	11.52	N	6.96
	Gef.	C	65.71	H	11.62	N	7.05.

3.7.1.3 Synthese von *cis*-2,6-Bis(1-hydroxy-1,1-diphenylmethyl)-piperidin (1b)

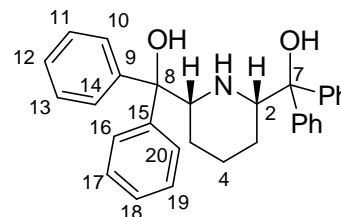
Unter N₂-Atmosphäre wurde zu einer eisgekühlten Lösung (4 °C) aus *cis*-2,6-Bismethoxycarbonyl-piperidin (**5**)^[10] (800 mg, 3.98 mmol) in trockenem Et₂O (40 ml) eine PhMgCl-Lösung (11.1 ml, 20 mmol) getropft (1.5 h). Nach beendeter Zugabe wurde 6 h unter Rückfluss erhitzt (36 °C) und 15 h bei 20 °C gerührt. Das Gemisch wurde auf 4 °C abgekühlt, vorsichtig mit gesättigter, wässriger NH₄Cl-Lösung (120 ml) versetzt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (4 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (2 × 50 ml) gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck (700 mbar / 40 °C) entfernt und das erhaltene Öl säulenchromatographisch aufgereinigt [SiO₂, Et₂O/Pentan = 1:1 (v/v)].

Ausbeute: 575 mg (1.28 mmol, 32 %), farbloser Feststoff.

Schmp.: 179 °C.

$R_f = 0.78$ [Et₂O/Pentan = 1:1 (v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): $\delta = 1.26$ – 1.29 (m, 3 H, 3, 4, 5-H), 1.32 (q, 2 H, $J = 10.5$ Hz, 3, 5-H), 1.75– 1.78 (m, 1 H, 4-H), 1.95 (br s, 1 H, NH), 3.47 (br s, 2 H, OH), 3.66 (dd, 2 H, $J = 8.6, 1.5$ Hz, 2, 6-H), 7.05 (t, 2 H, $J = 7.5$ Hz, 12-H), 7.13– 7.16 (m, 6 H, 11, 12, 13-H), 7.25 (t, 4 H, $J = 7.5$ Hz, 11, 13-H), 7.40 (d, 4 H, $J = 7.5$ Hz, 10, 14-H), 7.43 (d, 4 H, $J = 7.5$ Hz, 10, 14-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): $\delta = 23.82$ (C4), 24.82 (C3, C5), 62.15 (C2, C6), 78.60 (C7, C8), 125.4 (2 × C10, 2 × C14), 125.4 (2 × C16, 2 × C20), 126.5 (2 × C12), 126.8 (2 × C18), 128.0 (2 × C11, 2 × C13), 128.4 (2 × C17, 2 × C19), 143.8 (2 × C9), 145.1 (2 × C15).

C ₃₁ H ₃₁ NO ₂ (449.58)	Ber.	C 82.82	H 6.95	N 3.12
	Gef.	C 82.72	H 7.04	N 3.11.

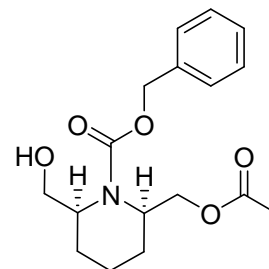
3.7.1.4 Synthese von *cis*-(2*R*,6*S*)-2-Acetyloxymethyl-1-carboxybenzyl-6-hydroxymethyl-piperidin (2*R*,6*S*)-(8)^[10]

rel-(2*R*,6*S*)-7^[10] (740 mg, 2.04 mmol) wurde mit Phosphatpuffer [0.1 M, wässrige NaH₂PO₄-Lösung (120 ml); 0.1 M, wässrige NaOH-Lösung (70 ml); H₂O (50 ml); pH = 7] und *An*-Lipase (333 mg) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei 40 °C (Ölbad) für 24 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit NaCl (ca. 20 g) versetzt und mit EtOAc (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (2 × 80 ml) gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt (200 mbar / 40 °C).

Ausbeute: 537 mg (1.67 mmol, 82 %), farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} +4.10$ (*c* 3.80, CHCl₃).

Die erhaltenen Daten stimmten mit den Literaturdaten^[10] überein.



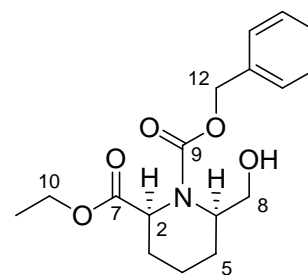
3.7.1.5 Synthese von *cis*-(2*S*,6*R*)-1-Carbonyloxybenzyl-2-ethoxycarbonyl-6-hydroxymethyl-piperidin (2*S*,6*R*)-(11)

Eine Lösung des Piperidins (2*R*,6*S*)-**8** (2.40 g, 7.47 mmol) und CH₂Cl₂ (50 ml) wurde mit H₂O (25 ml) und Methyltrioctylammoniumchlorid (Aliquat 336, 318 mg, 0.79 mmol, 0.36 ml) versetzt und auf 4 °C abgekühlt. KMnO₄ (2.38 g, 15.1 mmol) wurde portionsweise zugegeben (30 min). Nach vollständiger Zugabe wurde 30 min bei 4 °C und 18 h bei 20 °C gerührt. Es wurde 30–40%ige, wässrige NaHSO₃-Lösung (60 ml) zugegeben und 20 min bei 20 °C gerührt. Mit H₂SO₄ [95 %, wässrig (*w/w*)] wurde ein pH-Wert von 3–4 eingestellt. Nach Abtrennen der organischen Phase wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 × 60 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Das erhaltene Öl (2.18 g) wurde mit EtOH (120 ml), Toluol (50 ml) und H₂SO₄ [95 %, wässrig (*w/w*)] (1.5 ml) versetzt und 16 h unter Rückfluss (Ölbad, 120 °C) erhitzt. Nach Abkühlen auf 23 °C wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt (100 mbar / 40 °C). Der Rückstand wurde mit H₂O (50 ml) versetzt, der pH-Wert mit gesättigter, wässriger K₂CO₃-Lösung auf 7–8 eingestellt und mit Et₂O (4 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (50 ml), H₂O (50 ml) und gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (2 × 40 ml) gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt (650 mbar / 40 °C) und das erhaltene Öl säulenchromatographisch aufgereinigt [SiO₂, EtOAc/Pentan = 1:1 (*v/v*)].

Ausbeute: 1.89 g (5.90 mmol, 79 %), hellgelbes Öl.

$R_f = 0.44$ [EtOAc/Pentan = 1:1 (*v/v*)].

$[\alpha]_D^{20} -13.5$ (*c* 1.00, CHCl₃).



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.21$ – 1.33 (m, 3 H, CH₃), 1.42 – 1.81 (m, 6 H, 3, 4, 5-H), 2.15 (br s, 1 H, OH), 3.44 – 3.66 (m, 2 H, 8-H), 4.09 – 4.23 (m, 2 H, 10-H), 4.45 – 4.47 (m, 1 H, 6-H), 4.87 – 4.94 (m, 1 H, 2-H), 5.11 – 5.21 (m, 2 H, 12-H), 7.30 – 7.38 (m, 5 H, Ph-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): $\delta = 14.01$ (CH₃), 16.81 (C4), 24.77 (C5), 26.01 (C3), 51.92 (C6), 53.55 (C2), 60.82 (C10), 61.78 (C8), 67.62 (C12), 127.8 (Ph-C), 128.0 (Ph-C), 128.4 (Ph-C), 136.6 (Ph-C), 172.8 (C9), 174.3 (C7).

GC/MS ($t_r = 25.15$ min; TP 1; 70 eV, EI): m/z (%) = 321 (1) [M^+], 91 (100).

IR (NaCl): $\tilde{\nu} = 2941, 1744, 1702, 1498, 1446, 1408, 1321, 1294, 1265, 1212, 1094$ cm^{-1} .

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ (321.37)	Ber.	C 63.54	H 7.21	N 4.36
	Gef.	C 63.62	H 7.23	N 4.41.

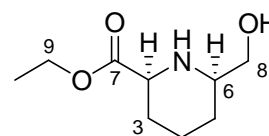
3.7.1.6 Synthese von *cis*-(2*S*,6*R*)-2-Ethoxycarbonyl-6-hydroxymethyl-piperidin (2*S*,6*R*)-(12)

Unter N_2 -Atmosphäre wurde (2*S*,6*R*)-**11** (298 mg, 0.93 mmol) – gelöst in EtOAc (30 ml) – vorgelegt, mit Pd/C (400 mg) versetzt und für 30 min H_2 eingeleitet. Es wurde 8 h bei 23 °C gerührt, erneut für 30 min H_2 eingeleitet und 13 h bei 23 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über Celite (ca. 3 g) filtriert und das Filtrat mit Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt (210 mbar / 40 °C) und das erhaltene Öl säulenchromatographisch aufgereinigt [SiO_2 , EtOAc/ CH_3OH /Pentan = 1:1:1 (v/v/v); Anfärben durch Ninhydrin-Lösung].

Ausbeute: 144 mg (0.77 mmol, 83 %), farbloser Feststoff.

Schmp.: 59 °C.

$R_f = 0.58$ [EtOAc/ CH_3OH /Pentan = 1:1:1 (v/v/v)].



$[\alpha]_D^{20} -41.7$ (c 1.20, Aceton).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 1.11$ (qd, 1 H, $J_q = 12.7$ Hz, $J_d = 3.9$ Hz, 5-H), 1.26 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 1.38 (qd, 1 H, $J_q = 12.9$ Hz, $J_d = 3.5$ Hz, 3-H), 1.44 (qt, 1 H, $J_q = 12.9$ Hz, $J_t = 3.7$ Hz, 4-H), 1.52–1.54 (m, 1 H, 5-H), 1.89–1.92 (m, 1 H, 4-H), 2.01–2.03 (m, 1 H, 3-H), 2.61 (br s, 1 H, OH), 2.70–2.74 (m, 1 H, 6-H), 3.34 (dd, 1 H, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 2-H), 3.47 (dd, 1 H, $J = 11.0, 7.9$ Hz, 8-H), 3.63 (dd, 1 H, $J = 11.0, 3.5$ Hz, 8-H), 4.17 (q, 1 H, $J = 7.2$ Hz, 9-H), 4.18 (q, 1 H, $J = 7.2$ Hz, 9-H). Das N–H-Proton konnte nicht nachgewiesen werden.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 151 MHz): $\delta = 14.15$ (CH_3), 23.99 (C4), 27.56 (C5), 29.15 (C3), 57.49 (C6), 58.73 (C2), 60.82 (C9), 66.51 (C8), 173.3 (C7).

GC/MS ($t_r = 16.48$ min; TP 1; 70 eV, EI): m/z (%) = 187 (1) [M^+], 114 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3313, 2946, 2861, 1754, 1483, 1456, 1385, 1326, 1295, 1202, 1160, 1125, 1099$ cm^{-1} .

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (187.24)	Ber.	C 57.73	H 9.15	N 7.48
	Gef.	C 57.46	H 9.22	N 7.51.

3.7.1.7 **Synthese** **von** ***cis*-(2*S*,6*R*)-6-Hydroxymethyl-2-(1-hydroxy-1,1-diphenylmethyl)-piperidin (1c)**

Unter N_2 -Atmosphäre wurde zu einer PhMgCl -Lösung (1.06 ml, 1.92 mmol, 3 Äquiv.) trockenes THF (5 ml) gegeben und 5 min bei 20 °C gerührt. Der Ester (2*S*,6*R*)-**12** (120 mg, 0.64 mmol) wurde in trockenem THF (10 ml) gelöst und tropfenweise zur Grignard-Lösung gegeben (ca. 20 min). Nach beendeter Zugabe wurde 14 h bei 20 °C gerührt und 6 h unter Rückfluss (Heizpilz Stufe 2) erhitzt. Nach Abkühlen auf 20 °C wurde 2 h nachgerührt und vorsichtig H_2O (4 ml) zugegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde mit gesättigter, wässriger NH_4Cl -Lösung (20 ml) gelöst. Nach Abtrennen der organischen Phase wurde die wässrige Phase mit Et_2O (4 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O (20 ml) und gesättigter, wässriger NaCl -Lösung (2 × 30 ml) gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt (670 mbar / 40 °C) und das erhaltene Öl säulenchromatographisch aufgereinigt [SiO_2 , $\text{EtOAc}/\text{Et}_2\text{O}/\text{Pentan} = 2:1:1$ (v/v/v); Anfärben durch Ninhydrin-Lösung].

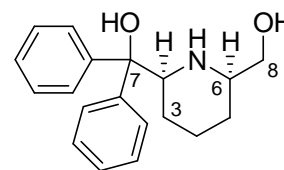
Ausbeute: 104 mg (0.35 mmol, 55 %), farbloser Feststoff.

Schmp.: 104 °C.

$R_f = 0.41$ [$\text{EtOAc}/\text{Et}_2\text{O}/\text{Pentan} = 2:1:1$ (v/v/v)].

$[\alpha]_D^{20} -103.6$ (c 0.70, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.08$ (qd, 1 H, $J_q = 11.8$ Hz, $J_d = 3.5$ Hz, 5-H), 1.23–1.37 (m, 4 H, 3, 4-H, N-H), 1.51–1.55 (m, 1 H, 5-H),



1.75–1.80 (m, 1 H, 4-H), 2.17 (br s, 2 H, OH), 2.87 (tq, 1 H, $J_t = 7.3$ Hz, $J_q = 3.2$ Hz, 6-H), 3.35 (dd, 1 H, $J = 10.5, 7.0$ Hz, 8-H), 3.54 (dd, 1 H, $J = 10.8, 3.8$ Hz, 8-H), 3.63 (dd, 1 H, $J = 10.2, 2.9$ Hz, 2-H), 7.15 (t, 1 H, $J = 7.3$ Hz, Ph-H), 7.21 (t, 1 H, $J = 7.3$ Hz, Ph-H), 7.24–7.28 (m, 2 H, Ph-H), 7.34 (t, 2 H, $J = 7.6$ Hz, Ph-H), 7.46 (d, 2 H, $J = 7.3$ Hz, Ph-H), 7.61 (d, 2 H, $J = 7.3$ Hz, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta = 23.79$ (C4), 25.43 (C3), 27.77 (C5), 57.85 (C6), 61.31 (C2), 67.27 (C8), 78.53 (C7), 125.6 (Ph-C), 126.1 (Ph-C), 126.4 (Ph-C), 127.0 (Ph-C), 128.0 (Ph-C), 128.6 (Ph-C), 144.4 (Ph-C), 146.1 (Ph-C).

GC/MS ($t_r = 20.72$ min; TP 1; 70 eV, EI): m/z (%) = 297 (1) [M^+], 105 (100).

IR (NaCl): $\tilde{\nu} = 3430, 3060, 2927, 2858, 1492, 1447, 1315, 1174, 1101, 1052$ cm^{-1} .

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (297.39)	Ber.	C	76.73	H	7.80	N	4.71
	Gef.	C	76.35	H	7.99	N	4.51.

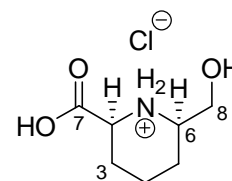
3.7.1.8 Synthese von *cis*-(2*S*,6*R*)-6-Hydroxymethyl-piperidin-2-carbonsäure Hydrochlorid (1d)

Zu einer Lösung des Esters (2*S*,6*R*)-**12** (100 mg, 0.53 mmol) in CH_3OH (2 ml) wurde 2 N, wässrige NaOH-Lösung (2.5 ml) gegeben. Das Gemisch wurde 2 h bei 24 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt (310 mbar / 40 °C). Der pH-Wert wurde mit wässriger HCl [37 % (w/w)] auf 1–2 eingestellt und die Lösung anschließend bei 4 °C gelagert. Nach 3 d hatte sich ein farbloser, kristalliner Feststoff abgesetzt, der isoliert und mit kaltem THF (–20 °C) gewaschen wurde.

Ausbeute: 89 mg (0.46 mmol, 87 %), farbloser Feststoff.

Schmp.: 239 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -27.0$ (*c* 0.50, H₂O).



¹H-NMR (D₂O, 600 MHz): $\delta = 1.38$ (qd, 1 H, $J_{\text{q}} = 12.7$ Hz, $J_{\text{d}} = 3.7$ Hz, 5-H), 1.52–1.62 (m, 2 H, 3, 4-H), 1.80 (d, 1 H, $J = 14.9$ Hz, 4-H), 1.89–1.95 (m, 1 H, 5-H), 2.20–2.25 (m, 1 H, 3-H), 3.19–3.23 (m, 1 H, 6-H), 3.59 (dd, 1 H, $J = 12.5, 7.5$ Hz, 2-H), 3.75 (dd, 2 H, $J = 12.5, 3.7$ Hz, 8-H). Die NH₂-, O-H- und CO₂-H-Protonen konnten nicht nachgewiesen werden.

¹³C-NMR (D₂O, Dioxan, 151 MHz): $\delta = 22.16$ (C4), 24.45 (C3), 26.47 (C5), 58.64 (C6), 58.85 (C2), 62.28 (C8), 172.8 (C7).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3401, 3019, 2823, 2279, 1769, 1628, 1559, 1537, 1491, 1464, 1403, 1331, 1312, 1274, 1204, 1153, 1100$ cm⁻¹.

3.7.2 Darstellung von Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexen

3.7.2.1 Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Oxovanadium(V)-Komplexen

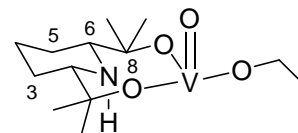
Der jeweilige Ligand **1a–c** (1 Moläquivalent) wurde in wasserfreiem EtOH (ca. 15 ml) gelöst, mit VO(OEt)₃ (1 Moläquivalent) versetzt, für 1–2 h bei 78 °C unter Rückfluss erhitzt (Heizpilz Stufe 2) und für 20–22 h bei 24 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck (150 mbar / 40 °C) entfernt und der erhaltene Feststoff aus EtOH umkristallisiert.

3.7.2.2 Synthese von *{cis-2,6-Bis[1,1-dimethylmethanolato(-1)]-piperid-2,6-diyl}-(ethanolato)oxido-vanadium(V)* (**2a**) [VOL^I(OEt)]

Gemäß der Arbeitsvorschrift 3.7.2.1 wurde **1a** (H₂L^I) (737 mg, 3.66 mmol) mit VO(OEt)₃ (740 mg, 3.66 mmol) und EtOH (50 ml) umgesetzt und aus EtOH (10 ml, -20 °C) umkristallisiert.

Ausbeute: 772 mg (2.48 mmol, 68 %), dunkelgelber Feststoff.

Schmp.: 134 °C.



$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): $\delta = 1.17$ (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3),

1.20 (s, 6 H, CH_3), 1.49 (s, 6 H, CH_3), 1.62 (qd, 2 H, $J_q = 11.7$ Hz, $J_d = 3.2$ Hz, 3, 5-H), 1.66–1.74 (m, 3 H, 3, 4, 5-H), 2.04–2.10 (m, 1 H, 4-H), 3.07 (d, 2 H, $J = 10.2$ Hz, 2, 6-H), 3.60 (q, 2 H, $J = 7.0$ Hz, OCH_2CH_3), 4.61 (s, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 101 MHz): $\delta = 18.33$ (OCH_2CH_3), 21.48 (C3, C5), 27.34 (C4), 28.63 (CH_3), 58.34 (OCH_2CH_3), 81.31 (C2, C6), 90.68 (C7, C8).

$^{51}\text{V-NMR}$ {EtOH, CDCl_3 [EtOH/ $\text{CDCl}_3 = 2:1$ (v/v)]; 105 MHz}: $\delta = -486$.

$^{51}\text{V-NMR}$ (CDCl_3 , 105 MHz): $\delta = -488$.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3406, 3166, 2968, 2934, 2860, 1647$ (N–H), 1451, 1382, 1362, 1206, 1164, 1141, 1105, 1050, 967 ($\text{V}=\text{O}$) cm^{-1} .

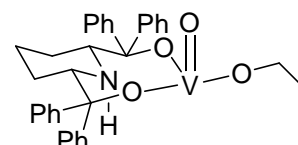
UV/Vis (EtOH): λ_{max} (ϵ) = 204 nm (1594), 275 (703), 313sh (469), 346sh (282).

$\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{V}$ (311.29)	Ber.	C 50.16	H 8.42	N 4.50
	Gef.	C 50.08	H 8.20	N 4.29.

3.7.2.3 Synthese von *{cis-2,6-Bis[1,1-diphenylmethanolato(-1)]-piperid-2,6-diyl}-(ethanolato)oxido-vanadium(V) (2b) [VOL²(OEt)]*

Analog der Arbeitsvorschrift 3.7.2.1 wurde **1b** (H_2L^2) (220 mg, 0.49 mmol) mit $\text{VO}(\text{OEt})_3$ (100 mg, 0.49 mmol) und EtOH (20 ml) umgesetzt und aus EtOH (5 ml, -20 °C) umkristallisiert.

Ausbeute: 176 mg (0.31 mmol, 63 %), blassgelber Feststoff.



Schmp.: 192 °C.

$^{51}\text{V-NMR}$ {EtOH, CDCl_3 [EtOH/ $\text{CDCl}_3 = 2:1$ (v/v)]; 105 MHz}: $\delta = -512$.

^{51}V -NMR (CDCl_3 , 105 MHz): $\delta = -481/-480/-512/-529$ (0.07/0.14/1.00/0.20).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3421, 3056, 3022, 2953, 2927, 2859, 1596$ (N–H), 1490, 1447, 1415, 969 (V=O) cm^{-1} .

UV/Vis (EtOH): λ_{max} (ϵ) = 203 nm (3064), 249 (1252).

$\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{NO}_4\text{V}$ (559.57)	Ber.	C 70.83	H 6.12	N 2.50
	Gef.	C 70.58	H 6.29	N 2.42.

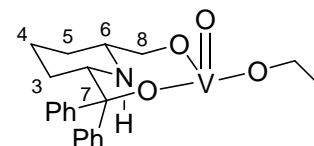
3.7.2.4 Synthese von $\{cis-(2S,6R)-2-[1,1\text{-diphenylmethanolato}(-1)]\text{-6-methanolato}(-1)\text{-piperid-2,6-diyl}\}$ (ethanolato)oxido-vanadium(V) (**2c**) [VOL³(OEt)]

Nach Arbeitsvorschrift 3.7.2.1 wurde **1c** (H_2L^3) (86.0 mg, 0.29 mmol) mit $\text{VO}(\text{OEt})_3$ (58.0 mg, 0.29 mmol) und EtOH (10 ml) umgesetzt und aus EtOH (5 ml, 23 °C) umkristallisiert.

Ausbeute: 106 mg (0.26 mmol, 90 %), hellgelber Feststoff.

Schmp.: 168 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -52.1$ (c 0.70, EtOH).



^1H -NMR (CD_3OD , 600 MHz): $\delta = 1.09$ (qd, 1 H, $J_{\text{q}} = 13.6$ Hz, $J_{\text{d}} = 3.1$ Hz, 3-H), 1.17 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3), 1.15–1.19 (m, 1 H, 3-H), 1.32 (qt, 1 H, $J_{\text{q}} = 12.9$ Hz, $J_{\text{t}} = 3.1$ Hz, 4-H), 1.55 (qd, 1 H, $J_{\text{q}} = 13.3$ Hz, $J_{\text{d}} = 3.1$ Hz, 5-H), 1.60–1.71 (m, 2 H, 4, 5-H), 3.57–3.62 (m, 1 H, 6-H), 3.60 (q, 2 H, $J = 6.8$ Hz, OCH_2CH_3), 3.99–4.08 (m, 1 H, 8-H), 4.61 (dd, 1 H, $J = 11.6, 4.1$ Hz, 2-H), 4.69 (dd, 1 H, $J = 9.9, 3.8$ Hz, 8-H), 7.09 (t, 1 H, $J = 7.5$ Hz, Ph-H), 7.18–7.23 (m, 3 H, Ph-H), 7.31–7.32 (m, 2 H, Ph-H), 7.36 (t, 2 H, $J = 7.8$ Hz, Ph-H), 7.81 (d, 2 H, $J = 7.5$ Hz, Ph-H). Das N–H-Proton konnte nicht nachgewiesen werden.

^{13}C -NMR (CD_3OD , 151 MHz): $\delta = 18.37$ (OCH_2CH_3), 22.12 (C4), 26.85 (C3), 27.57 (C5), 58.33 (OCH_2CH_3), 62.90 (C6), 67.86 (C2), 81.95 (C8), 97.85 (C7), 126.7 (Ph-C), 127.3 (Ph-C), 127.5 (Ph-C), 128.1 (Ph-C), 128.9 (Ph-C), 129.4 (Ph-C), 145.2 (Ph-C).

^{51}V -NMR {EtOH, CDCl_3 [EtOH/ $\text{CDCl}_3 = 2:1$ (v/v)]; 105 MHz}: $\delta = -479$.

^{51}V -NMR (CD_3OD , 105 MHz): $\delta = -467$.

^{51}V -NMR (CD_3CN , 105 MHz): $\delta = -492$.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3435, 2936, 2861, 2361, 1654$ (N-H), 1490, 1447, 1097, 1064, 978 ($\text{V}=\text{O}$) cm^{-1} .

UV/Vis (EtOH): λ_{max} (ϵ) = 204 nm (1170), 219sh (658), 246sh (291), 311sh (76).

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{V}$ (407.38)	Ber.	C 61.91	H 6.43	N 3.44
	Gef.	C 62.01	H 6.36	N 3.38.

3.7.3 Ligandenaustauschreaktionen

Zu einer Lösung des entsprechenden Komplexes (60 μmol) in trockenem EtOH (2 ml) wurde eine äquimolare Menge des entsprechenden Liganden (60 μmol) – gelöst in trockenem EtOH (2 ml) – gegeben und für 5 h bei 78 °C unter Rückfluss erhitzt (Heizpilz Stufe 2). Die Lösung wurde auf 21 °C abgekühlt und CDCl_3 zugegeben (250 μl). Nach Entnahme von 500 μl der Reaktionslösung und Zugabe einer in einer Ampulle abgeschmolzenen Probe $\text{VO}(t\text{Bu})_3$ ^[16] (100 mM Lösung in THF) wurde ein ^{51}V -NMR-Spektrum aufgenommen. Die Lösungen wurden vereint und zur Auskristallisation des Schiffbasekomplexes **13** für 24 h bei -20 °C gelagert. Der ausgefallene, schwarze Feststoff wurde isoliert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck (120 mbar / 40 °C) entfernt und der Rückstand ^1H -NMR-analytisch untersucht. Exakte Angaben für jedes Substrat sowie die Ergebnisse der Reaktionen sind den Tabellen 3.4 und 3.5 zu entnehmen.

3.7.4 Untersuchung von Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexen in Lösung

Der jeweilige Oxovanadium(V)-Komplex **2a** und **2c** (0.05 mmol) wurde gelöst [**2a**: EtOH (400 μ l) und CDCl_3 (100 μ l); **2a**: CDCl_3 (500 μ l); **2c**: CD_3OD (250 μ l)] und in ein NMR-Röhrchen gegeben. Nach Zugabe einer kalibrierten in einer Ampulle abgeschmolzenen Probe $\text{VO}(t\text{Bu})_3^{[16]}$ (100 mM Lösung in THF) erfolgte nach Zeitintervallen (1 d, 2 d, 3 d) die Aufnahme eines ^{51}V -NMR-Spektrums (Ergebnisse siehe Tabelle 3.6).

3.7.5 Umsetzung von Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexen mit Alkylhydroperoxiden

Zu einer Lösung des Komplexes **2a** im angegebenen Lösungsmittel wurde das entsprechende Alkylhydroperoxid (TBHP oder TrHP) zugegeben und bei 23 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit CDCl_3 versetzt und eine Probe entnommen. Nach Zugabe einer kalibrierten in einer Ampulle abgeschmolzenen Probe $\text{VO}(t\text{Bu})_3^{[16]}$ (100 mM Lösung in THF) erfolgte die Aufnahme eines ^{51}V -NMR Spektrums. Bei einer Reaktionsdurchführung bei 60 °C wurde die Reaktionsmischung nach Peroxidzugabe für 2 min auf 60 °C erwärmt. Exakte Angaben für die jeweilige Reaktion in Bezug auf Mengenangaben und Reaktionsdauer sowie die Ergebnisse der Untersuchungen sind Tabelle 3.7 zu entnehmen.

3.7.6 Umsetzung des Komplexes **2a** mit TBHP

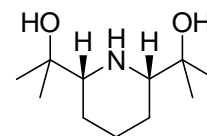
Der Oxovanadium(V)-Komplex **2a** (6.6 mg, 0.02 mmol) wurde in CDCl_3 (490 μ l) gelöst und mit TBHP (110 μ l, 0.61 mmol, 30 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 2 min auf 60 °C erwärmt und auf 23 °C abgekühlt. Nach Zugabe einer kalibrierten in einer Ampulle abgeschmolzenen Probe $\text{VO}(t\text{Bu})_3^{[16]}$ (100 mM Lösung in THF) erfolgte nach Zeitintervallen (5 min, 5 h, 3 d) die Aufnahme eines ^{51}V -NMR-Spektrums (Ergebnisse siehe Tabelle 3.7). Die Lösungen wurden vereint, mit H_2O (5 ml) versetzt und mit EtOAc (3 \times 5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O (5 ml) und gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (2 \times 5 ml) gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck (220 mbar / 40 °C) entfernt und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt [SiO_2 , EtOAc/ CH_3OH = 1:1 (v/v)].

cis-2,6-Bis(2-hydroxyprop-2-yl)-piperidin (**1a**).

Ausbeute: 4.0 mg (0.02 mmol, 94 %), farbloser Feststoff.

$R_f = 0.44$ [EtOAc/CH₃OH = 1:1 (v/v)].

Die erhaltenen spektroskopischen Daten (¹H-NMR) stimmten mit denen aus Versuch 3.7.1.2 überein.



3.8 Anhang

3.8.1 Kristallographische Daten von *cis*-(2*S*,6*R*)-6-Hydroxymethyl-2-(1-hydroxy-1,1-diphenylmethyl)-piperidin (**1c**)

Durch Kristallisation einer Lösung aus **1c** (68 mg, 0.23 mmol) und THF (0.5 ml) konnten innerhalb von 14 d bei 23 °C Kristalle erhalten werden.

3.8.1.1 Kristalldaten und Strukturverfeinerung

Summenformel	C ₁₉ H ₂₃ NO ₂	
Molekulargewicht	297.38	
Temperatur	150(2) K	
Wellenlänge	1.54184 Å	
Strahlung	CuK _α	
Kristallsystem	orthorhombisch	
Raumgruppe	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
Zelldimensionen	<i>a</i> = 6.25030(10) Å	α = 90 °
	<i>b</i> = 9.00740(10) Å	β = 90 °
	<i>c</i> = 29.8548(5) Å	γ = 90 °
Zellvolumen	1680.79(4) Å ³	
<i>Z</i>	4	
Berechnete Dichte	1.175 Mg/m ³	
Absorptionskoeffizient	0.596 mm ⁻¹	
<i>F</i> (000)	714	
Kristallgröße	0.32 × 0.19 × 0.17 mm ³	
Gemessener θ-Bereich	6.62 – 63.51 °	
Indexgrenzen	–11 ≤ <i>h</i> ≤ 11, –18 ≤ <i>k</i> ≤ 18, –23 ≤ <i>l</i> ≤ 21	
Anzahl der gemessenen Reflexe	4631	
Unabhängige Reflexe	2376 [<i>R</i> (int) = 0.0199]	
Completeness to θ = 32.43°	98.1 %	
Strukturverfeinerung	Vollmatrix Least-Squares auf <i>F</i> ²	
Daten / Restraints / Parameter	2376 / 1 / 204	
Goodness-of-fit auf <i>F</i> ²	1.048	
Endgültige <i>R</i> -Werte [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.0280, <i>wR</i> ₂ = 0.0664	
<i>R</i> -Werte (sämtliche Daten)	<i>R</i> ₁ = 0.0307, <i>wR</i> ₂ = 0.0670	
Flack-Parameter	0.0(2)	
Größtes Differenzen-Maximum und -Minimum	0.095 und –0.134 eÅ ⁻³	

3.8.1.2 Ortsparameter [$\times 10^4$] und isotrope Temperaturkoeffizienten $U(\text{eq})$ [$\text{\AA}^2 \times 10^3$]

	x	y	z	$U(\text{eq})$
N(1)	2092(2)	8872(1)	4530(1)	31(1)
O(1)	1124(2)	7070(1)	5261(1)	43(1)
O(2)	5428(2)	9001(1)	3828(1)	35(1)
C(1)	1900(3)	9720(2)	4107(1)	31(1)
C(2)	2670(3)	11305(2)	4185(1)	39(1)
C(3)	1359(3)	12040(2)	4551(1)	44(1)
C(4)	1542(3)	11129(2)	4979(1)	43(1)
C(5)	859(3)	9531(2)	4905(1)	36(1)
C(6)	1300(3)	8632(2)	5325(1)	43(1)
C(7)	3193(2)	8947(2)	3730(1)	31(1)
C(8)	2867(3)	9816(2)	3291(1)	34(1)
C(9)	4529(3)	10614(2)	3099(1)	40(1)
C(10)	4187(3)	11424(2)	2706(1)	47(1)
C(11)	2199(3)	11444(2)	2508(1)	50(1)
C(12)	536(3)	10649(2)	2695(1)	48(1)
C(13)	868(3)	9838(2)	3086(1)	41(1)
C(14)	2492(3)	7328(2)	3651(1)	32(1)
C(15)	3965(3)	6355(2)	3460(1)	39(1)
C(16)	3375(3)	4916(2)	3351(1)	47(1)
C(17)	1332(3)	4418(2)	3433(1)	46(1)
C(18)	-145(3)	5362(2)	3630(1)	42(1)
C(19)	439(3)	6817(2)	3734(1)	36(1)

3.8.2 Kristallographische Daten von (2*S*,6*R*)-6-Hydroxymethyl-piperidin-2-carbonsäure Hydrochlorid (1d)

Mit dem bei der Synthese (siehe 3.7.1.8) erhaltenen kristallinen Feststoff konnte eine Strukturanalyse durchgeführt werden.

3.8.2.1 Kristalldaten und Strukturverfeinerung

Summenformel	$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$	
Molekulargewicht	195.64	
Temperatur	150(2) K	
Wellenlänge	1.54184 \AA	
Strahlung	$\text{CuK}\alpha$	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	$P2_1$	
Zelldimensionen	$a = 5.87090(10) \text{\AA}$	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 11.8739(3) \text{\AA}$	$\beta = 90^\circ$.
	$c = 13.1998(3) \text{\AA}$	$\gamma = 90^\circ$.
Zellvolumen	$920.16(3) \text{\AA}^3$	
Z	4	
Berechnete Dichte	1.412 Mg/m^3	
Absorptionskoeffizient	3.462 mm^{-1}	
$F(000)$	416	

Kristallgröße	0.20 × 0.20 × 0.15 mm ³
Gemessener θ -Bereich	5.01 – 62.68 °
Indexgrenzen	$-6 \leq h \leq 6, -13 \leq k \leq 13, -15 \leq l \leq 11$
Anzahl der gemessenen Reflexe	2871
Unabhängige Reflexe	1326 [$R(\text{int}) = 0.0484$]
Completeness to $\theta = 32.43^\circ$	97.2 %
Strukturverfeinerung	Vollmatrix Least-Squares auf F^2
Daten / Restraints / Parameter	1326 / 0 / 125
Goodness-of-fit auf F^2	1.031
Endgültige R -Werte [$I > 2 \sigma(I)$]	$R_1 = 0.0413, wR_2 = 0.1100$
R -Werte (sämtliche Daten)	$R_1 = 0.0428, wR_2 = 0.1108$
Flack-Parameter	0.05(3)
Größtes Differenzen-Maximum und -Minimum	0.430 und $-0.386 \text{ e } \text{Å}^{-3}$

3.8.2.2 Ortsparameter [$\times 10^4$] und isotrope Temperaturkoeffizienten $U(\text{eq})$ [$\text{Å}^2 \times 10^3$]

	x	y	z	$U(\text{eq})$
Cl(1)	11837(1)	148(1)	4868(1)	20(1)
N(1)	6787(4)	-88(2)	3979(2)	17(1)
O(1)	6866(4)	-1952(2)	5072(1)	26(1)
O(2)	6654(5)	-3111(2)	3723(2)	26(1)
O(3)	6466(5)	2942(2)	3481(2)	31(1)
C(2)	6597(6)	-1169(2)	3400(2)	18(1)
C(3)	8425(6)	-1222(3)	2589(2)	22(1)
C(4)	8272(6)	-189(3)	1900(2)	23(1)
C(5)	8441(6)	904(3)	2505(2)	21(1)
C(6)	6619(6)	951(2)	3327(2)	19(1)
C(7)	6712(6)	-2118(2)	4173(2)	19(1)
C(8)	6874(6)	1956(3)	4040(2)	23(1)

3.8.3 Kristallographische Daten von {*cis*-2,6-Bis[1,1-diphenylmethanolato(-1)]-piperid-2,6-diyl}(ethanolato)oxido-vanadium(V) (2b)

Durch Kristallisation einer Lösung aus **2c** (25.0 mg, 0.04 mmol) und trockenem EtOH (3 ml) konnten innerhalb von 3 Wochen bei 23 °C Kristalle erhalten werden.

3.8.3.1 Kristalldaten und Strukturverfeinerung

Summenformel	C ₃₃ H ₃₄ NO ₄ V	
Molekulargewicht	559.55	
Temperatur	150(2) K	
Wellenlänge	1.54184 Å	
Strahlung	CuK α	
Kristallsystem	orthorhombisch	
Raumgruppe	$P2_12_12_1$	
Zelldimensionen	$a = 9.37040(10) \text{ Å}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 15.3661(2) \text{ Å}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 19.0007(3) \text{ Å}$	$\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen	2735.84(6) Å ³	

Z	4
Berechnete Dichte	1.358 Mg/m ³
Absorptionskoeffizient	3.345 mm ⁻¹
$F(000)$	1176
Kristallgröße	0.35 × 0.2 × 0.15 mm ³
Gemessener θ -Bereich	4.65 – 49.98 °
Indexgrenzen	-9 ≤ h ≤ 7, -15 ≤ k ≤ 15, -18 ≤ l ≤ 18
Anzahl der gemessenen Reflexe	9214
Unabhängige Reflexe	2699 [$R(\text{int}) = 0.0336$]
Completeness to $\theta = 49.98^\circ$	99.8 %
Strukturverfeinerung	Vollmatrix Least-Squares auf F^2
Daten / Restraints / Parameter	2699 / 0 / 357
Goodness-of-fit on F^2	0.996
Endgültige R -Werte [$I > 2 \sigma(I)$]	$R_1 = 0.0252$, $wR_2 = 0.0527$
R -Werte (sämtliche Daten)	$R_1 = 0.0287$, $wR_2 = 0.0541$
Flack-Parameter	-0.008(5)
Extinktionskoeffizient	0.00030(6)
Größtes Differenzen-Maximum und Minimum	0.160 und -0.141 e Å ⁻³

3.8.3.2 Ortsparameter [$\times 10^4$] und isotrope Temperaturkoeffizienten $U(\text{eq})$ [$\text{\AA}^2 \times 10^3$]

	x	y	z	$U(\text{eq})$
V(1)	5741(1)	5143(1)	7996(1)	25(1)
N(1)	4923(2)	6481(2)	8106(1)	22(1)
O(1)	4325(2)	4579(1)	7994(1)	36(1)
O(2)	6099(2)	5416(1)	8934(1)	24(1)
O(3)	5847(2)	5596(1)	7100(1)	27(1)
O(4)	7205(2)	4399(1)	7938(1)	35(1)
C(1)	3567(3)	4800(2)	9510(1)	30(1)
C(2)	5250(3)	7004(2)	7461(1)	25(1)
C(3)	5315(3)	6854(2)	8812(1)	22(1)
C(4)	5639(3)	6633(2)	6163(1)	24(1)
C(5)	5274(3)	6046(2)	9297(1)	22(1)
C(6)	3763(3)	5695(2)	9415(1)	24(1)
C(7)	5056(3)	6331(2)	6874(2)	24(1)
C(8)	3467(3)	6084(2)	6768(1)	25(1)
C(9)	6734(3)	7387(2)	7489(2)	28(1)
C(10)	6949(3)	7895(2)	8165(1)	29(1)
C(11)	2348(3)	6652(2)	6898(2)	34(1)
C(12)	6721(3)	6174(2)	5835(2)	31(1)
C(13)	1057(3)	4990(2)	9670(2)	38(1)
C(14)	5968(3)	6243(2)	10015(1)	23(1)
C(15)	2563(3)	6228(2)	9454(2)	29(1)
C(16)	7183(3)	6565(2)	11329(2)	35(1)
C(17)	5877(3)	6918(2)	11158(1)	34(1)
C(18)	7291(3)	5915(2)	10180(2)	30(1)
C(19)	1772(3)	5040(2)	6326(2)	44(1)
C(20)	7898(3)	6072(2)	10838(2)	35(1)
C(21)	6772(3)	7287(2)	8791(2)	27(1)
C(22)	6553(3)	7081(2)	4813(2)	38(1)
C(23)	2226(3)	4456(2)	9635(2)	38(1)
C(24)	5275(3)	6761(2)	10505(1)	27(1)
C(25)	937(3)	6409(3)	6745(2)	47(1)
C(26)	1212(3)	5876(2)	9581(2)	34(1)
C(27)	8621(3)	4738(2)	8003(2)	58(1)
C(28)	5490(3)	7558(2)	5141(2)	38(1)

C(29)	3159(3)	5276(2)	6486(2)	35(1)
C(30)	5041(3)	7338(2)	5809(2)	33(1)
C(31)	7169(3)	6391(2)	5162(2)	38(1)
C(32)	9709(3)	4047(2)	8016(2)	51(1)
C(33)	679(4)	5595(2)	6456(2)	49(1)

3.8.4 Kristallographische Daten von {*cis*-(2*S*,6*R*)-2-[1,1-diphenylmethanolato(-1)]-6-methanolato(-1)-piperid-2,6-diyl}(ethanolato)-oxido-vanadium(V) (2c)

Durch Kristallisation einer Lösung aus **2c** (106 mg, 0.26 mmol) und trockenem EtOH (4 ml) konnten innerhalb von 1 Woche bei 23 °C Kristalle erhalten werden.

3.8.4.1 Kristalldaten und Strukturverfeinerung

Summenformel	C ₂₁ H ₂₆ NO ₄ V		
Molmasse	407.37		
Temperatur	150 K		
Wellenlänge	1.54184 Å		
Strahlung	CuK _α		
Kristallsystem	hexagonal		
Raumgruppe	P3 ₂		
Zelldimensionen	<i>a</i> = 11.39050(10) Å	α = 90 °	
	<i>b</i> = 11.39050(10) Å	β = 90 °	
	<i>c</i> = 13.2941(2) Å	γ = 120 °	
Zellvolumen	1493.74(3) Å ³		
<i>Z</i>	3		
Berechnete Dichte	1.359 Mg/m ³		
Absorptionskoeffizient	4.377 mm ⁻¹		
<i>F</i> (000)	983		
Kristallgröße	0.15 × 0.06 × 0.06 mm		
Gemessener θ-Bereich	7.78 – 62.58 °		
Anzahl der gemessenen Reflexe	4864		
Unabhängige Reflexe	2400 [<i>R</i> (int) = 0.0438]		
Max. und min. Transmission	0.7792 und 0.5597		
Strukturverfeinerung	Vollmatrix Least-Squares auf <i>F</i> ²		
Daten / Restraints / Parameter	2400 / 12 / 268		
Endgültige <i>R</i> -Werte [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.0337, <i>wR</i> ₂ = 0.0659		
<i>R</i> -Werte (sämtliche Daten)	<i>R</i> ₁ = 0.0462, <i>wR</i> ₂ = 0.0707		
Flack-Parameter	0.003(8)		
Größtes Differenzen-Maximum und Minimum	0.198 und -0.195 eÅ ⁻³		

3.8.4.2 Ortsparameter [$\times 10^4$] und isotrope Temperaturkoeffizienten *U*(eq) [$\text{Å}^2 \times 10^3$]

	x	y	z	<i>U</i> (eq)
V(1)	4335(1)	12143(1)	5142(1)	29(1)
N(1)	5765(3)	11579(3)	4493(2)	25(1)

O(1)	4252(3)	12884(3)	4151(2)	42(1)
O(2)	5923(3)	13325(3)	5783(2)	31(1)
O(3)	3290(2)	10318(2)	4928(2)	28(1)
O(4)	3222(3)	12199(3)	6064(2)	51(1)
C(1)	5175(4)	10080(4)	4473(3)	28(1)
C(2)	5424(4)	9558(4)	5452(3)	35(1)
C(3)	6930(5)	10311(5)	5712(3)	43(1)
C(4)	7375(4)	11789(4)	5865(3)	37(1)
C(5)	7144(4)	12447(4)	4940(3)	32(1)
C(6)	7139(4)	13723(4)	5240(3)	35(1)
C(7)	3633(4)	9552(4)	4283(3)	28(1)
C(8)	2748(4)	8046(4)	4548(3)	28(1)
C(9)	2959(5)	7056(4)	4120(3)	40(1)
C(10)	2158(5)	5701(5)	4376(4)	46(1)
C(11)	1143(5)	5348(5)	5085(3)	49(1)
C(12)	898(5)	6291(5)	5508(3)	46(1)
C(13)	1712(4)	7653(5)	5249(3)	38(1)
C(14)	3352(4)	9760(4)	3172(3)	32(1)
C(15)	3966(5)	9501(5)	2377(3)	44(1)
C(16)	3651(5)	9684(6)	1387(3)	63(2)
C(17)	2730(6)	10087(6)	1214(4)	68(2)
C(18)	2129(6)	10366(5)	1998(4)	58(1)
C(19)	2435(5)	10175(5)	2976(3)	47(1)
C(20)	2213(8)	12572(9)	5881(8)	64(3)
C(21)	883(11)	11345(15)	5608(13)	103(5)
C(20A)	1790(6)	11488(12)	6183(7)	43(3)
C(21A)	1313(19)	12090(20)	5382(13)	75(6)

3.9 Literatur

- [1] J. Hartung, S. Drees, M. Greb, P. Schmidt, A. Murso, D. Stalke, I. Svoboda, H. Fuess, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2388–2408.
- [2] M. Greb, J. Hartung, F. Köhler, K. Spehar, R. Kluge, R. Csuk, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3799–3812.
- [3] G. Santoni, G. Licini, D. Rehder, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4700–4708.
- [4] C. Bolm, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 237, 2301–2317.
- [5] B. Su, J. Zhao, Y. Cui, Y. Liang, W. Sun, *Synth. Commun.* **2005**, 35, 2325–2331.
- [6] R. Lukes, M. Pergál, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1959**, 24, 36–45.
- [7] S. Shimada, M. Rao, M. Tanaka, *Organometallics* **2000**, 16, 931–936.
- [8] E. Gómez, R. Flores, G. Huerta, C. Alvarez-Toledano, R. A. Toscano, V. Santes, N. Nava, P. Sharma, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 672, 115–122.
- [9] A. Klein, S. Elmas, K. Butsch, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 15, 2271–2281.
- [10] R. Chênevert, M. Dickman, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3332–3341.

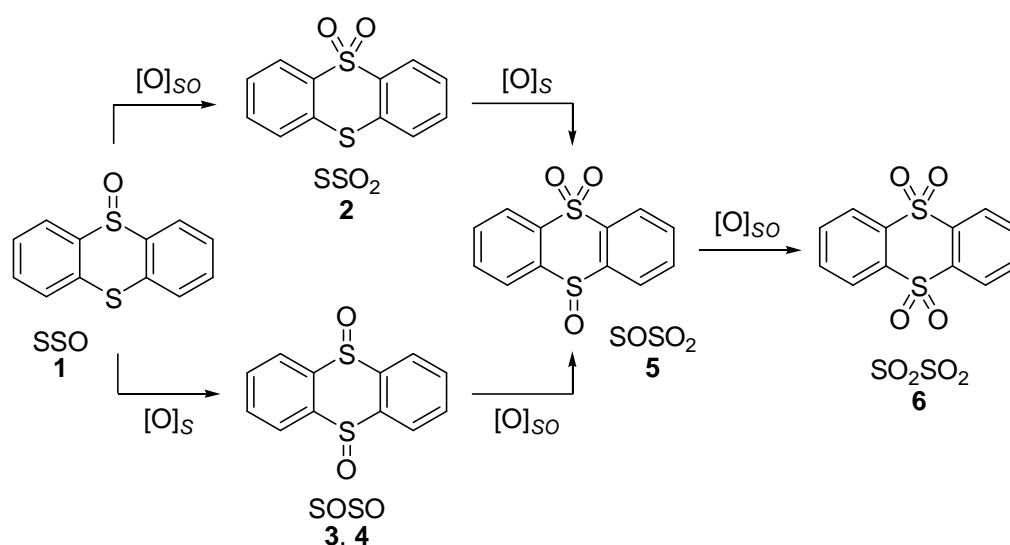
- [11] L. Kuczynski, M. Wilimowski, M. Baginska, J. Soloducho, *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **1975**, *27*, 549–553.
- [12] M. Amberg, U. Bergsträßer, G. Stapf, J. Hartung, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6052.
- [13] M. Amberg, U. Bergsträßer, G. Stapf, J. Hartung, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3907–3910.
- [14] G. Stapf, *Diplomarbeit, TU Kaiserslautern* **2006**, 34–58.
- [15] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.
- [16] M. Demary, J. Hartung, *Manuskript in Vorbereitung*.
- [17] N. Henderson, J. Plumb, D. Robins, P. Workman, *Anti-Cancer Drug Design* **1996**, *11*, 421–438.
- [18] J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1193–1197.
- [19] E. Montaudon, X. Lubeigt, B. Maillard, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 1531–1538.
- [20] D. C. Crans, H. Chen, O. P. Anderson, M. M. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6769–6776.
- [21] D. C. Crans, P. K. Shin, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1305–1315.
- [22] C. Wikete, P. Wu, G. Zampella, L. de Gioia, G. Licini, D. Rehder, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 196–207.
- [23] G. Asgedom, A. Sreedhara, J. Kivikoski, J. Valkonen, E. Kolehmainen, C. P. Rao, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 5674–5683.
- [24] J. Hartung, A. Ludwig, I. Svoboda, H. Fuess, *Acta Cryst.* **2007**, *E63*, 1422–1423.
- [25] C. P. Rao, A. Sreedhara, P. V. Rao, M. B. Verghese, K. Rissanen, E. Kolehmainen, N. K. Lokanath, M. A. Sridhar, J. S. Prasad, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 2383–2393.
- [26] V. Vergopoulos, H. Schmidt, W. Pribsch, M. Fritzsche, D. Rehder, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 1844–1849.
- [27] W. R. Scheidt, M. D. Collins, J. L. Hoard, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3873–3882.
- [28] A. Blanc, F. D. Toste, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2150–2153.
- [29] S.-H. Hsieh, Y.-P. Kuo, H.-M. Gau, *Dalton Trans.* **2007**, 97–106.
- [30] N. Makita, Y. Hoshino, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 971–973.
- [31] S. Bhattacharya, T. Ghosh, *Trans. Met. Chem.* **2002**, *27*, 89–94.
- [32] J. L. Sessler, W. E. Tomat, V. M. Lynch, *Chem. Commun.* **2006**, 4486–4488.
- [33] J. Hartung, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1559–1574.
- [34] J. Hartung, P. Schmidt, *Synlett* **2000**, 367–370.
- [35] M. Casný, D. Rehder, *Dalton Trans.* **2004**, 839–846.

- [36] H. Mimoun, M. Mignard, P. Brechot, L. Saussine, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3711–3718.
- [37] A. Petric, J. R. Barrio, *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 545–548.

4 Untersuchung von Regioselektivitäten bei der Sulfoxidation

4.1 Konzept und Strategie

Durch Anwendung des Adam- x_{SO} -Testes^[1-4] (Schema 4.1) sollten katalytische Eigenschaften von Oxidationssystemen aus Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexen und Alkylhydroperoxiden bei der Oxidation von Thianthren-5-oxid (**1**) geprüft werden. Gleichzeitig war das Verfahren zur Bestimmung elektrophiler bzw. nucleophiler Eigenschaften verwendeter Reagenzkombinationen einzusetzen (Schema 4.1). Zur Gegenprüfung der Ergebnisse aus dem x_{SO} -Test und zur Prüfung möglicher Korrelationen von Selektivitäten zwischen Thianthren-5-oxid- und Alkenloxygenierung sollten Regioselektivitäten bei der Oxidation eines Dienols mit unterschiedlich elektronenreichen Doppelbindungen untersucht werden.



$$x_{SO} = \frac{[O]_{SO}}{[O]_{SO} + [O]_S} = \frac{(n_{SSO_2} + n_{SOSO_2} + n_{SO_2SO_2})}{(n_{SSO_2} + n_{SOSO_2} + n_{SO_2SO_2}) + (n_{SOSO}^a + n_{SOSO_2})}$$

Schema 4.1 Strukturformeln und Indizierung Thianthren-5-oxid (SSO, **1**) abgeleiteter Oxidationsprodukte **2–6** und Berechnungsformel des Adam- x_{SO} -Wertes^[1-4] $\{[O]_S$ Oxidation am Schwefel (Sulfoxidation). $[O]_{SO}$ Oxidation am sulfoxidischen Schwefel. ^a Summe der Stereoisomere *cis*-SOSO (**3**) und *trans*-SOSO (**4**) $\}$.

Der Adam- x_{SO} -Test beruht auf der quantitativen Analyse der Oxidationsprodukte von Thianthren-5-oxid [SSO (**1**)] (Schema 4.1). Oxygenierungen von SSO (**1**) unter Zuhilfenahme elektrophiler Oxidantien verlaufen bevorzugt am Thioether-Schwefel, während nucleophile Reagenzien einen Sauerstoffatomtransfer auf den sulfoxidischen Schwefel favorisieren. Aus dem Quotienten von Sulfoxid-Oxygenierung zur Gesamtsulfoxidation lässt sich der x_{SO} -Faktor berechnen (Formel in Schema 4.1). Rechnerisch sollte bei x_{SO} -Werten >0.5 der nucleophile und bei Werten <0.5 der elektrophile Charakter des eingesetzten Oxygenierungsreagenzes überwiegen. In der Literatur werden elektrophile Eigenschaften eher Oxidationssystemen mit niedrigen (<0.3) und nucleophile Eigenschaften eher Systemen mit hohen (>0.7) x_{SO} -Werten zugewiesen.^[3,5]

Die Trennung der Thianthrenderivate **1–6** erfolgte mittels analytischer HPLC,^[6] da die Messungen innerhalb von 30 Minuten durchführbar und die Verbindungen quantitativ nachweisbar waren. Für diesen Zweck mussten die Thianthren-Oxidationsprodukte {Thianthren-5,5-dioxid [SSO₂ (**2**)], *cis*-Thianthren-5,10-dioxid [*cis*-SOSO (**3**)], *trans*-Thianthren-5,10-dioxid [*trans*-SOSO (**4**)], Thianthren-5,5,10-trioxid [SOSO₂ (**5**)] und Thianthren-5,5,10,10-tetraoxid [SO₂SO₂ (**6**)] (Schema 4.1)} als Referenzen für die HPLC-Analytik synthetisiert und die Methode kalibriert^[3] werden. Nach Evaluierung waren x_{SO} -Werte der präferentiell interessierenden Substanzklasse der Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexe zu untersuchen.

4.2 Anwendung des Adam- x_{SO} -Testes

4.2.1 Synthese von Thianthrenverbindungen

Die Thianthrene **2–6** wurden literaturbekannten Vorschriften^[7] folgend synthetisiert und NMR-spektroskopisch nachgewiesen (Kapitel 4.6). SSO₂ (**2**) konnte durch Umsetzung von SSO (**1**) mit KMnO₄ in einer Ausbeute von 29 % gewonnen werden. Durch Reaktion von SSO (**1**) mit H₂O₂ ließen sich *cis*-**3** (13 % Ausbeute) und *trans*-**4** (7 % Ausbeute) darstellen. Deren Trennung und Zuordnung erfolgte säulenchromatographisch und durch Vergleiche mit ¹H- und ¹³C-NMR-Daten.^[7] SOSO₂ (**5**) wurde durch Oxidation von SSO (**1**) mit einem dreifachen Überschuss *m*CPBA synthetisiert (Ausbeute 4 %). Durch Oxidation von SSO (**1**) mit einem fünffachen Überschuss *m*CPBA konnte SO₂SO₂ (**6**) in einer Ausbeute von 43 % hergestellt werden.

4.2.2 HPLC-analytische Trennung

Zur quantitativen HPLC-Trennung der Verbindungen **1–6** wurde ein Gradientenprogramm unter Verwendung einer RP18-Säule und den Lösungsmitteln CH₃CN, CH₃OH und H₂O ausgearbeitet (Kapitel 4.6, Abb. 4.3). Die Methode gewährleistete Basislinientrennung aller Thianthrene **1–6**. Die Retentionszeiten betragen: *trans*-SOSO (**4**) (7.4 min), *cis*-SOSO (**3**) (14.9 min), SO₂SO₂ (**6**) (15.9 min), SSO₂ (**2**) (16.5 min), SOSO₂ (**5**) (21.3 min) und SSO (**1**) (23.6 min). Die Wiederfindungsrate wurde durch dreimalige Trennung einer Lösung der Thianthrenverbindungen **1–6** in CH₃CN untersucht und betrug 98 bis >99 %.

Von den Thianthrenderivaten **1–6** wurden Verdünnungsreihen (Kapitel 4.6, Tab. 4.5) erstellt und nach HPLC-analytischer Vermessung für die einzelnen Verbindungen Ausgleichsgeraden ermittelt.

4.2.3 Kalibrierung und Methodenevaluierung

Für einen Abgleich^[3] des Verfahrens wurden Mischungen aus HClO₄/TBHP in wässrigem CH₂Cl₂ ($x_{SO} < 0.01$) sowie KO₂ in wässrigem Toluol (18-Krone-6 als Phasentransferkatalysator) ($x_{SO} = 1.00$) untersucht (Tabelle 4.1, Einträge 1 und 12). Die Referenzdaten^[3] konnten im Rahmen der Fehlerbetrachtung (absoluter Fehler: ± 0.01 , resultierend aus der Abweichung zweier Messreihen für HClO₄/TBHP mit je drei Messungen; bei der Oxidation mit KO₂ wurde in allen Messungen der Wert 1.00 erzielt) reproduziert und das Verfahren somit gegen zwei Literaturwerte^[3] kalibriert werden.

In der Folge resultierte jeder x_{SO} -Wert aus einer Serie von drei unabhängig voneinander durchgeführten Oxidationsexperimenten. Für das Messverfahren wurden Umsätze zwischen 3 und 15 % angestrebt. SSO (**1**) wurde in dreifachem Überschuss (zum Alkylhydroperoxid) eingesetzt, um die Bildung der Überoxidationsprodukte SOSO₂ (**5**) und SO₂SO₂ (**6**) zu minimieren.^[7–9] Die gewählte Ansatzgröße nach Greb^[10] [SSO (**1**) ($c_0 = 25.0$ mM, $n_0 = 100$ μ mol), TBHP ($c_0 = 8.24$ mM, $n_0 = 33$ μ mol), Komplex ($c_0 = 6.24$ mM, $n_0 = 25$ μ mol), 4 ml Lösungsmittel (>99.8 % für HPLC), 24 °C, 24 Stunden] wurde aus Gründen der Vergleichbarkeit übernommen. Der aus der Abweichung einer Messreihe von 7 unabhängigen Einzelexperimenten resultierende absolute Fehler betrug ± 0.005 . Die verwendeten Peroxide wurden entweder synthetisiert oder käuflich erworben (TBHP und Cumolhydroperoxid wurden

ohne weitere Aufarbeitung verwendet). Die Auxiliare H_mL^n eingesetzter Auxiliar/Metall-Kombinationen sind in Abbildung 4.1 aufgeführt.

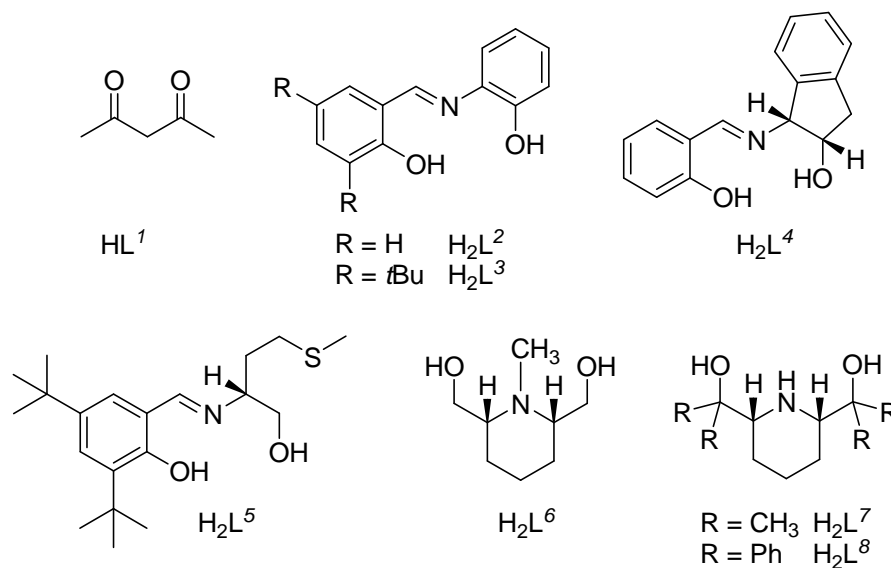


Abbildung 4.1 Strukturformeln und Indizierung der Auxiliare H_mL^n ($m = 1-2$, $n = 1-8$).

Zur Untersuchung des Einflusses von Reaktionsparametern (Lösungsmittel, Peroxid, Reaktionszeit) wurde $VO(L^1)_2$ als gut zugänglicher und in der Oxidationskatalyse von Bishomoallylkohlen verwendeter Komplex eingesetzt.^[11,12] Mischungen aus TBHP und $VO(L^1)_2$ wurden in CH_2Cl_2 mit SSO (**1**) zur Reaktion gebracht und 24 Stunden gerührt. Dabei wurde ein x_{SO} -Wert von 0.16 erhalten, der mit dem Literaturwert^[10] übereinstimmte (Tab. 4.1, Eintrag 2). Die Durchführungen in CH_2Cl_2 und CH_3CN (Tab. 4.1, Einträge 2 und 13) ergaben im Bereich der Fehlerbetrachtung einen Wert von 0.16 (CH_3CN : 0.155 ± 0.005 ; CH_2Cl_2 : 0.165 ± 0.005). Da CH_3CN Bestandteil des HPLC-analytischen Lösungsmittelgemisches war, wurde es als Standardlösungsmittel in der Oxidationsreaktion verwendet und nur bei Löslichkeitsproblemen untersuchter Komplexe variiert. So wurde bei der Reaktion von $VOL^4(OEt)$ CH_2Cl_2 benutzt, da der Komplex in CH_3CN nicht vollständig gelöst werden konnte.

Gemessene x_{SO} -Werte sanken bei der Oxidation von SSO (**1**) mit $VO(L^1)_2$ und TBHP in voneinander unabhängigen Einzelexperimenten mit zunehmender Reaktionszeit auf den Wert von 0.16: 0.21 (1 h) \rightarrow 0.19 (4 h) \rightarrow 0.18 (6 h) \rightarrow 0.16 (24 h, 72 h) (Tab. 4.1, Einträge, 2, 19–22).

Variation des Lösungsmittels führte bei der Oxidation von SSO (**1**) mit $VO(L^1)_2$ und TBHP zu x_{SO} -Werten von 0.19–0.21 (Et_2O , α,α,α -Trifluortoluol) und 0.39–0.45 (CH_3OH , $EtOH$, $iPrOH$) (Tab. 4.1, Einträge 13–18). Die Reaktion in $iPrOH$ lieferte SO_2SO_2 (**6**) in einer Ausbeute von 24 %.

Bei der Oxidation von SSO (**1**) mit $\text{VO}(\text{L}^f)_2$ und unterschiedlichen Peroxiden variierte der x_{SO} -Wert von 0.12–0.45 (Tab. 4.1, Einträge 23–27). Hierbei sank mit zunehmendem x_{SO} -Wert das Verhältnis von *cis:trans*-SOSO (**3:4**). Bei der Reaktion mit (Diphenylmethyl)-hydroperoxid (DPHP) wurde das Tetroxid **6** nachgewiesen (Ausbeute: 9 %).

Als letzten Schritt der Methodenevaluierung wurde der Thianthren-5-oxid-Test mit weiteren Übergangsmetallkomplexen dem bisher beschriebenen Verfahren folgend durchgeführt. In der Reihe der Vanadiumkomplexe variierte der x_{SO} -Wert zwischen 0.14 für $\text{VO}(\text{OEt})_3$ und 0.31–0.40 für Oxovanadium(V)-Schiffbasekomplexe (Tab. 4.1, Einträge 3–7). Zum Vergleich mit dem Literaturwert^[10] von $\text{VOL}^2(\text{OEt})(\text{EtOH})$ wurde bei dieser Umsetzung CH_2Cl_2 als Lösungsmittel verwendet. Der so bestimmte x_{SO} -Wert von 0.35 für $\text{VOL}^2(\text{OEt})(\text{EtOH})$ wich um 43 % vom beschriebenen Wert ab ($x_{\text{SO}} = 0.20$).^[10] Variation des Metallzentrums [$\text{Nb}(\text{OEt})_5$, $\text{Ta}(\text{OEt})_5$, $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$] führte zu x_{SO} -Werten von 0.30–0.34 (Tabelle 4.1, Einträge 8–10). Bei der Untersuchung der Niob- und Tantalverbindungen wurde EtOH als Lösungsmittel verwendet. Der Wert für die Kombination aus TBHP und [*N*-Oxidobenzyliden(–1)-2-aminophenolato(–1)]-dioxo-molybdän(VI) (MoO_2L^2) betrug 0.02 und wies ein *cis:trans*-SOSO-Verhältnis von 99:1 auf (Tab. 4.1, Eintrag 11).

Tabelle 4.1 Umsätze und Ausbeuten gebildeter Sulfoxidationsprodukte bei der Oxidation von SSO (**1**) und berechnete x_{SO} -Werte:

Eintrag	Oxidans	Bedingungen ^a		Umsatz / %	Ausbeuten ^{c,d} / %					x_{SO} ^e
		Solvens, ^b t / h			SSO ₂ (2)	cis-SOSO (3)	trans-SOSO (4)	SOSO ₂ (5)	SO ₂ SO ₂ (6)	
1	TBHP, HClO ₄	H ₂ O, CH ₂ Cl ₂ ^f , 24		43	2	92	6	– ^g	– ^g	0.02
2	TBHP, VO(L ¹) ₂	CH ₂ Cl ₂ , 24		6	17	33	50	– ^g	– ^g	0.165
3	TBHP, VO(OEt) ₃	CH ₃ CN, 24		32	15	25	55	5	– ^g	0.143
4	TBHP, VOL ² (OEt)(EtOH)	CH ₂ Cl ₂ , 24		13	30	9	52	9	– ^g	0.341
5	TBHP, VOL ³ (OEt)	CH ₃ CN, 24		11	22	22	39	17	– ^g	0.312
6	TBHP, VOL ⁴ (OEt)	CH ₂ Cl ₂ , 24		25	30	20	34	16	– ^g	0.402
7	TBHP, VOL ⁵ (OEt)	CH ₃ CN, 24		6	16	32	50	2	– ^g	0.397
8	TBHP, Nb(OEt) ₅	EtOH, 24		23	26	18	48	8	– ^g	0.315
9	TBHP, Ta(OEt) ₅	EtOH, 24		4	18	40	24	18	– ^g	0.302
10	TBHP, MoO ₂ (L ¹) ₂	CH ₃ CN, 24		30	32	10	55	3	– ^g	0.338
11	TBHP, MoO ₂ L ²	CH ₃ CN, 24		59	2	98	– ^g	– ^g	– ^g	0.015
12	KO ₂	H ₂ O, Toluol ^f , 24		24	55	– ^g	– ^g	45	– ^g	1.00
13	TBHP, VO(L ¹) ₂	CH ₃ OH, 24		8	35	6	54	5	– ^g	0.385
14	TBHP, VO(L ¹) ₂	EtOH, 24		11	37	14	42	7	– ^g	0.407

^a T 24 °C, SSO (**1**) ($n_0 = 100 \mu\text{mol}$, $c_0 = 25.0 \text{ mM}$), Metallkomplex ($n_0 = 25 \mu\text{mol}$, $c_0 = 6.24 \text{ mM}$), Peroxid ($n_0 = 33 \mu\text{mol}$, $c_0 = 8.24 \text{ mM}$). ^b >99.8 % für HPLC. ^c HPLC-Analyse, absoluter Fehler ± 0.005 (für Eintrag 1/12 ± 0.01), Mittelwert aus drei unabhängigen Versuchen. ^d Relative Ausbeute. ^e Berechnung siehe Schema 4.1. ^f Zweiphasensystem. ^g Nicht nachgewiesen (HPLC).

Tabelle 4.1 Umsätze und Ausbeuten gebildeter Sulfoxidationsprodukte bei der Oxidation von SSO (**1**) und berechnete x_{SO} -Werte:

Eintrag	Oxidans	Bedingungen ^a Solvens, ^b t / h	Umsatz		Ausbeuten ^{c,d} / %				x_{SO} ^e
			/ %	SSO ₂ (2)	cis-SOSO (3)	trans-SOSO (4)	SOSO ₂ (5)	SO ₂ SO ₂ (6)	
15	TBHP, VO(L ^l) ₂	<i>i</i> PrOH, 24	6	29	7	31	9	24	0.445 (0.471) ^h
16	TBHP, VO(L ^l) ₂	Et ₂ O, 24	5	16	37	40	7	– ^g	0.214
17	TBHP, VO(L ^l) ₂	CH ₃ CN, 24	7	12	49	34	5	– ^g	0.155
18	TBHP, VO(L ^l) ₂	CF ₃ C ₆ H ₅ , 24	7	15	46	33	6	– ^g	0.193
19	TBHP, VO(L ^l) ₂	CH ₃ CN, 1	5	15	39	39	7	– ^g	0.210
20	TBHP, VO(L ^l) ₂	CH ₃ CN, 4	5	14	47	33	6	– ^g	0.190
21	TBHP, VO(L ^l) ₂	CH ₃ CN, 6	6	12	36	48	4	– ^g	0.184
22	TBHP, VO(L ^l) ₂	CH ₃ CN, 72	8	11	47	36	6	– ^g	0.159
23	CHP, ⁱ VO(L ^l) ₂	CH ₃ CN, 24	11	9	54	34	3	– ^g	0.116
24	DPHP, ^j VO(L ^l) ₂	CH ₃ CN, 24	4	23	24	35	9	9	0.325 (0.352) ^h
25	MPHP, ^k VO(L ^l) ₂	CH ₃ CN, 24	4	39	24	27	10	– ^g	0.446
26	PEHP, ^l VO(L ^l) ₂	CH ₃ CN, 24	4	25	25	50	– ^g	– ^g	0.210
27	TrHP, ^m VO(L ^l) ₂	CH ₃ CN, 24	13	10	55	32	3	– ^g	0.133

^a T 24 °C, SSO (**1**) ($n_0 = 100 \mu\text{mol}$, $c_0 = 25.0 \text{ mM}$), Metallkomplex ($n_0 = 25 \mu\text{mol}$, $c_0 = 6.24 \text{ mM}$), Peroxid ($n_0 = 33 \mu\text{mol}$, $c_0 = 8.24 \text{ mM}$). ^b >99.8 % für HPLC.

^c HPLC-Analyse, absoluter Fehler ± 0.005 , Mittelwert aus drei unabhängigen Versuchen. ^d Relative Ausbeute. ^e Berechnung siehe Schema 4.1. ^g Nicht nachgewiesen (HPLC). ^h Wert in Klammern bei Berücksichtigung von SO₂SO₂ (**6**). ⁱ Cumolhydroperoxid. ^j (Diphenylmethyl)-hydroperoxid. ^k Bis-(trimethylsilyl)-peroxid. ^l (1-Phenyleth-1-yl)-hydroperoxid. ^m (3-Ethylpent-3-yl)-hydroperoxid.

4.2.4 x_{SO} -Werte von Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexen

Die Komplexe $VOL^{6-8}(OEt)$ wurden mit TBHP und SSO (**1**) den Standardbedingungen folgend umgesetzt und x_{SO} -Werte von 0.23–0.54 ermittelt (Tab. 4.2, Einträge 1–3). Die Oxovanadium(V)-Komplexe $VOL^7(OEt)$ und $VOL^8(OEt)$ bildeten vorzugsweise *trans*-SOSO (**4**), während bei Komplex $VOL^6(OEt)$ die Bildung von *cis*-SOSO (**3**) überwog.

Tabelle 4.2 Umsätze und Ausbeuten gebildeter Sulfoxidationsprodukte bei der Oxidation von SSO (**1**) mit $VOL^{6-8}(OEt)$ und TBHP sowie berechnete x_{SO} -Werte: ^a

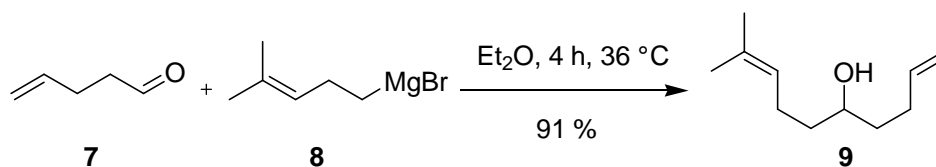
Eintrag	Oxidans	Umsatz / %	Ausbeuten ^{b,c,d} / %				x_{SO} ^e
			SSO ₂ (2)	<i>cis</i> -SOSO (3)	<i>trans</i> -SOSO (4)	SOSO ₂ (5)	
1	TBHP, $VOL^6(OEt)^f$	4	24	43	24	9	0.302
2	TBHP, $VOL^7(OEt)^f$	15	50	10	33	7	0.535
3	TBHP, $VOL^8(OEt)^f$	27	17	25	49	9	0.226

^a T 24 °C, SSO (**1**) (100 μ mol, $c_0 = 25.0$ mM), $VOL^{6-8}(OEt)$ (25 μ mol, $c_0 = 6.24$ mM), TBHP (33 μ mol, $c_0 = 8.24$ mM), CH_3CN (>99.8 %, für HPLC), 24 h. ^b Relative Ausbeute. ^c HPLC-Analyse; absoluter Fehler ± 0.005 ; Mittelwert aus drei unabhängigen Versuchen. ^d SO_2SO_2 (**5**) nicht nachweisbar (HPLC). ^e Berechnung siehe Schema 4.1. ^f $H_2L^6-H_2L^8$ siehe Abb. 4.1.

4.3 Oxygenierung eines Dienols

4.3.1 Synthese des Dienols 9-Methyldeca-1,8-dien-5-ol (**9**)

Zur Synthese eines Dienols mit verschiedenen elektronenreichen Doppelbindungen wurde ein System aus einer unsubstituierten und einer Dimethyl-substituierten Doppelbindung gewählt. Durch Umsetzung von 4-Methylpent-3-en-1-ylmagnesiumbromid (**8**) mit 4-Pentenal (**7**) ließ sich das Dienol **9** nach säulenchromatographischer Aufreinigung in einer Ausbeute von 91 % (Schema 4.2) darstellen. Das Grignard-Reagenz **8** wurde *in situ* aus Magnesium und 1-Brom-4-methylpent-3-en^[13] generiert.

Schema 4.2 Darstellung von 9-Methyldeca-1,8-dien-5-ol (**9**).

4.3.2 Oxidation des Dienols 9-Methyldeca-1,8-dien-5-ol (**9**)

Das Dienol **9** wurde mit den Vanadiumkomplexen $\text{VOL}^2(\text{OEt})(\text{EtOH})$, $\text{VOL}^{3,6-7}(\text{OEt})$ (5–10 mol%) und TBHP (150 mol%) in CHCl_3 bei 24 °C für 24 Stunden gerührt. Für die beiden Oxovanadium(V)-Schiffbasekomplexe $\text{VOL}^2(\text{OEt})(\text{EtOH})$ und $\text{VOL}^3(\text{OEt})$ wurden in Anlehnung^[14] 10 mol% Komplex eingesetzt. In allen Oxidationsreaktionen wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit den 2,5-substituierten Tetrahydrofuranen *cis/trans*-**10** und den 3,6-substituierten Tetrahydropyranen *cis/trans*-**11** Cyclisierungsprodukte gewonnen, die aus der Oxygenierung der Dimethyl-substituierten π -Bindung resultierten (Tab. 4.3). Andere Produkte konnten nicht nachgewiesen werden.

Bei der Oxidation von **9** mit MoO_2L^2 (10 mol%) wurde nach 24 und 48 Stunden erneut TBHP (150 mol%) zugegeben und die Reaktionszeit auf insgesamt 120 Stunden verlängert, um einen vollständigen Umsatz zu erhalten. Als Oxidationsprodukte wurden ebenfalls die Heterocyklen *cis/trans*-**10** und *cis/trans*-**11** nachgewiesen (Tab. 4.3).

Hauptprodukt aller Reaktionen war *cis*-**10**. Die *cis*-Diastereoselektivität war für die Oxovanadium(V)-Komplexe >90:10 und sank für MoO_2L^2 auf 60:40. Der Komplex MoO_2L^2 führte zu einer erhöhten Bildung des Tetrahydropyranderivates **11** (**10:11** = 56:44) (Tab. 4.3). Das *exo/endo*-Verhältnis **10:11** lag bei den Oxidationen mit den Oxovanadium(V)-Komplexen in einem Bereich von 8:1.

Tabelle 4.3 Oxidation von 9-Methyldeca-1,8-dien-5-ol (**9**) mit unterschiedlichen Reagenzkombinationen:

Eintrag	Katalysator	t / h^a	10 / % (<i>cis:trans</i>)	11 / % (<i>cis:trans</i>)	x_{SO} -Wert ^b
1	MoO ₂ L ² ^{c,d,e}	120	36 (64:36) ^f	29 (27:73) ^f	0.015
2	VOL ⁶ (OEt) ^{g,h,i}	24	60 (95:5) ^j	14 (46:54) ^j	0.302
3	VOL ³ (OEt) ^{g,k,i}	24	61 (90:10) ^j	9 (41:59) ^j	0.312
4	VOL ² (OEt)(EtOH) ^{g,k,i}	24	70 (89:11) ^j	10 (39:61) ^j	0.411
5	VOL ⁷ (OEt) ^{c,l,m}	24	75 (93:7) ^f	21 (17:83) ^f	0.535

^a Kein **9** nachweisbar (¹H-NMR: Eintrag 1; GC/MS: Einträge 2–5). ^b HPLC-Analyse, absoluter Fehler ± 0.005, Mittelwert aus drei unabhängigen Versuchen (siehe Tab. 4.1 und 4.2). ^c 1 mmol **9** ($c_0 = 95.8$ mM). ^d 10 mol% MoO₂L² (0.1 mmol, $c_0 = 9.58$ mM). ^e 450 mol% TBHP (4.5 mmol, $c_0 = 144$ mM). ^f Bestimmung von Ausbeute und Selektivität durch ¹H-NMR. ^g 0.5 mmol **9** ($c_0 = 95.8$ mM). ^h 5 mol% VOL⁶(OEt) (0.025 mmol, $c_0 = 4.79$ mM). ⁱ 150 mol% TBHP (0.75 mmol, $c_0 = 144$ mM). ^j Bestimmung von Ausbeute und Selektivität durch GC/MS. ^k 10 mol% Katalysator (0.05 mmol, $c_0 = 9.58$ mM). ^l 5 mol% VOL⁷(OEt) (0.05 mmol, $c_0 = 4.79$ mM). ^m 150 mol% TBHP (1.5 mmol, $c_0 = 144$ mM).

Die als farblose Öle isolierten Diastereomerenmischungen der O-Heterocyclen *cis/trans*-**10** und *cis/trans*-**11** ließen sich NMR-spektroskopisch (¹H- und ¹³C-NMR) sowie elementaranalytisch charakterisieren. Nach stereochemischer Analyse (NOESY-Spektrum) erfolgte die Zuordnung der Diastereoisomere.

Eine Wechselwirkung des 2-Protons zu den Methyleinheiten der Seitenkette in Position 5 begründete die Zuordnung der *trans*-Konfiguration in *trans*-**10** (Abb. 4.2). Für *cis*-**10** konnte keine eindeutige Wechselwirkung zwischen dem 2-H und dem 5-H im NOESY-Spektrum festgestellt werden.

Eintrag	10–14	R	2-H / 3-H	5-H / 6-H	C2 / C3	C5 / C6
1	<i>cis</i> - 10	Pent-3-enyl	3.68 (t)	3.89 (quint)	85.7	79.1
2	<i>trans</i> - 10	Pent-3-enyl	3.76 (dd)	3.92–3.69 (m)	–	–
3	<i>cis</i> - 12	Ph	3.87 (t)	4.86 (dd)	86.0	81.0
4	<i>trans</i> - 12	Ph	4.04 (dd)	5.00 (dd)	–	–
5	<i>cis</i> -(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- 14	CH ₃	3.37 (dd)	3.78 (ddq)	69.8	66.1
6	<i>trans</i> -(3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)- 14	CH ₃	3.45 (ddd)	3.65 (ddq)	74.3	65.7
7	<i>cis</i> - 11	Pent-3-enyl	3.38 (br s)	3.57–3.62 (m)	70.1	69.1
8	<i>trans</i> - 11	Pent-3-enyl	3.41 (dd)	3.44–3.48 (m)	74.5	68.7
9	<i>cis</i> - 13	Ph	3.48 (t)	4.70 (dd)	69.7	72.3
10	<i>trans</i> - 13	Ph	3.56 (dd)	4.57 (dd)	74.1	72.0

Abbildung 4.2 Ausgewählte ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten der O-Heterocyclen **10–14** [$\text{R}' = \text{Pent-3-enyl}$; $\delta^1\text{H}$ (Multiplizität), $\delta^{13}\text{C}$ (in blau)].^[15,16]

Vergleiche mit den strukturanalogen Verbindungen *cis*- und *trans*-**12**^[16] ergaben weitere Hinweise für die Zuordnung von *cis*- und *trans*-**10**. In beiden Tetrahydrofurylmethanolen **10** und **12** konnte eine Tieffeldverschiebung von *cis*- zu *trans*-Isomer in den ^1H -NMR-Spektren für die Protonen in Position 3 und 5 festgestellt werden (0.08 ppm für 3-H in Verbindung **10**; 0.2 ppm für 3-H und 0.14 ppm für 5-H in Verbindung **12**) (Abb. 4.2). Des Weiteren wurden gleiche Signalmultiplizitäten in Position 2 im *cis*-Isomer (Triplet) und *trans*-Isomer (Doppeldublett) nachgewiesen.

Die axiale Stellung des 3-Protons in *trans*-**11** wurde durch die Kopplung (Doppeldublett) und die Kopplungskonstanten ($^3J_{\text{ax}} = 11.6 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{eq}} = 4.6 \text{ Hz}$) zu den vicinalen H-Atomen angenommen (Abb. 4.2). In der Sesselkonformation sollte die Pent-3-enyl-Gruppe in einer energetisch günstigen äquatorialen Stellung vorliegen. Aufgrund der Wechselwirkung mit je einer Methylgruppe für die H-Atome in Position 3 und 6 im NOESY wurde die *trans*-Konfiguration in *trans*-**11** zugewiesen (Abb. 4.2). Die *cis*-Konfiguration begründete sich durch Wechselwirkung des 3-Protons in äquatorialer Stellung mit beiden Methylgruppen und des 6-Protons mit einer Methylgruppe (Abb. 4.2).

Vergleiche zwischen den 3,6-substituierten Tetrahydropyranen *cis*-/*trans*-**11** und den Tetrahydropyranderivaten *cis*-/*trans*-**13**^[16] und *cis*-(3*S*,6*R*)-**14**/*trans*-(3*R*,6*R*)-**14**^[15] wurden als

weitere Hinweise für die Zuordnung von *cis/trans*-**10** gewertet. Position C3 wies in den Verbindungen **10**, **13** und **14** Werte im Bereich von 74.1–74.5 ppm (*trans*-Isomer) und 69.7–70.1 ppm (*cis*-Isomer) auf. Für die Werte in Position C3 und C6 (Ausnahme Position C3 der *trans*-Isomere) konnte ein Anstieg je nach Rest in Position 6 von Methyl über Pent-3-enyl nach Phenyl festgestellt werden [als Beispiel für Position C6 der *cis*-Isomere: 66.1 ppm (R = CH₃) → 69.1 ppm (R = Pent-3-enyl) → 72.3 ppm (R = Ph)] (Abb. 4.2). In den ¹H-NMR-Spektren der Verbindungen **11**, **13** und **14** ergaben sich für die H-Atome in Position 3 Werte, die sich um 0.01–0.18 ppm unterschieden. Der Übergang von *cis* zu *trans*-Isomer führte bei den Tetrahydropyranderivaten **11**, **13** und **14** zu tieffeldverschobenen Werten für die H-Atome in Position 3 (0.08 ppm für **14**, 0.03 ppm für **11**, 0.03 ppm für **13**) und hochfeldverschobenen Werten für die H-Atome in Position 6 (0.07 ppm für **14**, 0.09–0.18 ppm für **11**, 0.13 ppm für **13**).

4.4 Diskussion der Ergebnisse

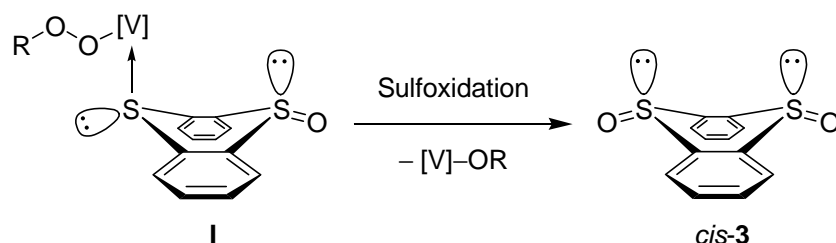
Die Reagenzkombinationen aus Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexen und TBHP eigneten sich zur Oxidation von Thianthren-5-oxid (**1**) und zwar bevorzugt am Thioether-Schwefel, so dass dem System eher elektrophile als nucleophile Eigenschaften zugewiesen werden könnten. Bei der Oxygenierung eines Dienols wurde selektiv der Angriff auf die elektronenreichere Doppelbindung nachgewiesen. Am momentanen Punkt der Studie war keine Korrelationen in Bezug auf Produkt- und Regioselektivitäten zwischen Thianthren-5-oxid- und π -Bindungsoxygenierung bei Variation untersuchter Oxidationssysteme feststellbar. Aufgrund fehlender Möglichkeiten zur Gegenprüfung ermittelter x_{SO} -Werte waren genaue Aussagen zur Polarität auf Basis ermittelter Zahlenwerte nicht zweifelsfrei möglich.

In der Literatur existieren Hinweise, die Anwendbarkeit des Adam- x_{SO} -Testes zur Polaritätsbestimmung in Frage zu stellen.^[4,17,18] So könnte eine erhöhte Bildung von *cis*-SOSO (**3**) aus einer Präkoordination des Komplexes an SSO (**1**) resultieren, wodurch erhaltene x_{SO} -Werte nicht allein auf polare Eigenschaften eingesetzter Reagenzkombination zurückgeführt werden könnten. Daher wurden die erhaltenen x_{SO} -Werte hauptsächlich zur Beschreibung von Regioselektivitäten bei der Thianthren-5-oxid-Oxygenierung verwendet.

4.4.1 Einfluss von Reaktionsparametern auf die Regioselektivität

Die Ergebnisse der Parametervariationen zeigten, dass durch Einsatz der Alkylhydroperoxide (3-Ethylpent-3-yl)-hydroperoxid, Cumolhydroperoxid oder TBHP in den Lösungsmitteln CH_3CN oder CH_2Cl_2 bei einer Laufzeit von 24 Stunden die Regioselektivität in Bezug auf die Oxidation am Thioether-Schwefel erhöht werden konnte.

Die Abnahme des x_{SO} -Wertes bei Variation des Lösungsmittels, des Peroxides und der Reaktionszeit wurde als Hinweis für eine Zunahme der SSO-Präkoordination an einen intermediären Alkylperoxy-Oxovanadium(V)-Komplex gewertet (Schema 4.3).^[1,5,18,19] Im Falle sterisch anspruchsvoller Alkylhydroperoxide könnte eine Präkoordination erschwert und dadurch höhere x_{SO} -Werte erzielt werden. Der zeitliche Faktor sollte zur Ermittlung vergleichbarer Ergebnisse berücksichtigt werden. Der Wert blieb nach 24 Stunden innerhalb der Fehlertoleranzen gleich, weswegen diese Reaktionsdauer bei allen Umsetzungen gewählt wurde.



Schema 4.3 Modellvorstellung der Präkoordination eines Komplexes an SSO (**1**) {[V] = monovalenter, koordinativ gesättigter Oxovanadium(V)-Komplex; R = *t*Bu}.

Bei der Bildung von SO_2SO_2 (**6**) handelte es sich formal um einen nucleophilen SO-Angriff (Schema 4.1). Zur Ermittlung des x_{SO} -Wertes wurde SO_2SO_2 (**6**) mit aufgenommen und eine im Vergleich zu Adam^[3] erweiterte Berechnungsformel benutzt (Schema 4.1). SO_2SO_2 (**6**) konnte in zwei Experimenten nachgewiesen werden. Da in beiden Fällen der x_{SO} -Wert unter Berücksichtigung von SO_2SO_2 (**6**) nur geringfügig (6 % bzw. 8 %) vom ursprünglichen Wert abwich, wurde die Auswirkung des Überoxidationsproduktes **6** auf den x_{SO} -Wert als gering eingestuft. Zum Zeitpunkt der Studie wurde SO_2SO_2 (**6**) in der Literatur zur Berechnung des x_{SO} -Wertes nicht berücksichtigt.

4.4.2 Einordnung untersuchter Komplexe

Die Ergebnisse durchgeführter Thianthren-5-oxid-Oxygenierungen belegten eine Gruppierung der Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexe $\text{VOL}^{6,8}(\text{OEt})$ im Bereich von $0.2 < x_{\text{SO}} < 0.3$ und damit eine bevorzugte Oxidation am Thioether-Schwefel. Für die Reagenzkombination aus $\text{VOL}^7(\text{OEt})$ und TBHP ließ sich ein Wert von 0.53 ermitteln.

Zur Einordnung erhaltener Werte wurden weitere Oxovanadium(V)-Komplexe untersucht. Die Oxovanadium(V)-Schiffbasekomplexe oxidierten nach Reaktion mit TBHP ebenfalls selektiv am Thioether-Schwefel ($0.3 < x_{\text{SO}} < 0.4$). Die Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexe $\text{VOL}^6(\text{OEt})$ und $\text{VOL}^8(\text{OEt})$ glichen in dieser Reihe den Werten für Schiffbasekomplexe. Für $\text{VOL}^7(\text{OEt})$ konnte keine Korrelationen mit den untersuchten Vanadiumverbindungen festgestellt werden, weswegen der erhaltene Wert als orientierend eingestuft wurde. Zu dessen Gegenprüfung müssten Untersuchungen mit weiteren Vanadiumkomplexen durchgeführt werden.

Die erhöhte Ausbeute von *cis*-SOSO (**3**) bei der Oxidation mit $\text{VOL}^6(\text{OEt})$ im Vergleich zu $\text{VOL}^{7-8}(\text{OEt})$ könnte durch eine gesteigerte Präkoordinierung von $\text{VOL}^6(\text{OEt})$ an SSO (**1**) erklärt werden (Schema 4.3). Da der Ligand H_2L^6 im Vergleich zu H_2L^7 und H_2L^8 weniger sterisch anspruchsvoll ist, sollte eine Präkoordinierung des Komplexes $\text{VOL}^6(\text{OEt})$ an SSO (**1**) leichter erfolgen. Die Oxovanadium(V)-Schiffbasekomplexe $\text{VOL}^2(\text{OEt})(\text{EtOH})$, $\text{VOL}^{3-5}(\text{OEt})$ zeigten keine erhöhte Bildung von *cis*-SOSO (**3**). Grund hierfür könnten repulsive Wechselwirkungen^[20] zwischen parallel angeordneten Arylresten des Thianthrenderivates **1** und des entsprechenden Schiffbaseliganden sein.

Neben Oxovanadium(V)-Komplexen wurden auch Molybdän-abgeleitete Komplexe als weitere Vertreter in der Alkenolcyclisierung aktiver Komplexe^[11] untersucht. Dabei wies $\text{MoO}_2\text{L}^2/\text{TBHP}$ das in Bezug auf die Thioetheroxygenierung selektivste System auf ($x_{\text{SO}} = 0.02$). Da bei dieser Umsetzung in 98 % (relative Ausbeute) *cis*-SOSO (**3**) gebildet wurde, sollte eine Präkoordinierung des Komplexes an SSO (**1**) nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der begrenzten Anzahl von Niob- und Tantalkomplexen wurden deren Ergebnisse als orientierend eingestuft.

4.4.3 Korrelationen zwischen π -Bindungs- und Sulfoxidation

Korrelationen zwischen den Ergebnissen der π -Bindungsoxygenierung des Dienols 9-Methyldeca-1,8-dien-5-ol (**9**) und der Oxidation von Thianthren-5-oxid [SSO (**1**)] konnten nicht festgestellt werden. Es zeigte sich, dass bei der Oxidation des Dienols **9** trotz Variation des x_{SO} -Wertes eingesetzter Oxidationssysteme selektiv die elektronenreichere Doppelbindung oxygeniert wurde. Zudem konnte keine eindeutige Aussage zur Abhängigkeit des Verhältnisses von Tetrahydropyranderivat **11** (Produkt des 6-*endo*-Ringschlusses) zu Tetrahydrofuranderivat **10** (Produkt des 5-*exo*-Ringschlusses) vom x_{SO} -Wert eingesetzter Reagenzkombinationen getroffen werden. Die bislang nicht erfolgte Korrelation würde die Perspektive der Erweiterung des x_{SO} -Werts hin zu einem Leitfaden für die Syntheseplanung bieten, weswegen weiterführende Untersuchungen im Blickpunkt des Interesses stehen sollten.

Die Oxygenierung eines Dienols mit unterschiedlich elektronenreichen Doppelbindungen könnte zur Ermittlung polarer Eigenschaften von Oxidationssystemen genutzt werden. Hierfür müsste ein System gefunden werden, dessen Doppelbindungen sich in elektronischer Hinsicht weniger stark voneinander unterscheiden. Hierzu könnten beispielsweise elektronenziehende- bzw. elektronenliefernde Substituenten an der Doppelbindung eingefügt werden. Durch die Bestimmung von Regioselektivitäten bei der Oxygenierung eines Dienols würde sich die Möglichkeit ergeben, Rückschlüsse auf polare Eigenschaften der verwendeten Reagenzkombination zu ziehen.

4.4.4 Selektivitätsunterschiede bei der π -Bindungsoxygenierung

Der Unterschied in der Selektivität von Tetrahydrofuran- zu Tetrahydropyran-Ringschluß bei der Oxygenierung des Dienols **9** beim Übergang von Vanadium- zu Molybdän-Katalysatoren war von Interesse, da dies eine Möglichkeit zur Selektivitätssteuerung in der Alkenolcyclisierung darstellen könnte. Dieser Selektivitätswechsel wurde auf die starke Lewis-Acidität des eingesetzten cis-Dioxomolybdän(VI)-Komplexes zurückgeführt.^[11]

Die Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexe konnten erfolgreich zur Sulfoxidation eingesetzt werden und weisen das Potential auf, beispielsweise in der enantioselektiven Synthese von Sulfoxiden eingesetzt zu werden.^[21,22] Der Adam- x_{SO} -Test konnte zur standardisierten Ermittlung von Regioselektivitäten bei der Thianthren-5-oxid-Oxidation angewandt werden, wobei polare Eigenschaften erst nach Gegenprüfung mit anderen Verfahren zweifelsfrei abgeleitet werden sollten.

4.5 Experimenteller Teil

Die Ausgangsverbindungen und Reagenzien *m*CPBA (70–75 %), TBHP (5.5 M in Nonan), KO₂, VO(L¹)₂, VO(OEt)₃, Nb(OEt)₅, Ta(OEt)₅, MoO₂(L¹)₂ und Cumolhydroperoxid wurden kommerziell erworben (Sigma-Aldrich, Acros Organics). Alle übrigen Chemikalien und Reagenzien wurden von der Chemikalienausgabe der TU Kaiserslautern bezogen und, falls nicht anders erwähnt, ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Die verwendeten Reagenzienmengen bezogen sich grundsätzlich auf eine Chemikalienreinheit >98 %. Eine Abweichung von dieser Reinheit wurde durch die Angabe des vorliegenden Reinheitsgrades und der darauf bezogenen Stoffmenge gekennzeichnet. Das in den Cyclisierungsreaktionen eingesetzte CHCl₃ wurde unmittelbar vor Beginn der Reaktion über basisches Al₂O₃ filtriert. Bei allen *x*_{SO}-Oxidationsreaktionen wurden Lösungsmittel mit einem Reinheitsgrad >99.8 % ohne weitere Aufreinigung verwendet. Die Lösungsmittel zum Betreiben der HPLC wurden vor Benutzung entgast (15 Minuten im Ultraschallbad). Eine Messung zur Ermittlung des *x*_{SO}-Wertes erfolgte nach Einspritzen von 20 µl der zu untersuchenden Reaktionslösung (bei 20 °C) in die HPLC-Anlage. Nach Auswertung der Messergebnisse wurde der *x*_{SO}-Wert gemäß der angegebenen Formel (Schema 4.1) errechnet.

4-Pentenal (7),^[23] 1-Brom-4-methylpent-3-en,^[13] (1-Phenyleth-1-yl)-hydroperoxid (PEHP),^[24] Bis(trimethylsilyl)-peroxid (MPHP),^[25] (3-Ethylpent-3-yl)-hydroperoxid (TrHP),^[26] (Diphenylmethyl)-hydroperoxid (DPHP)^[27] und Thianthren-5-oxid [SSO (1)]^[28] wurden in Anlehnung an literaturbekannte Vorschriften hergestellt. DPHP wurde mit einer Reinheit von 84 % eingesetzt (Rest: Diphenylmethanol).

4.5.1 Bestimmung des *x*_{SO}-Wertes

Eine Lösung des Komplexes (25 µmol) in 5 ml Lösungsmittel wurde mit Thianthren-5-Oxid (1) (23.2 mg, 0.1 mmol) versetzt. Dazu wurde das Peroxid (33 µmol) gegeben und bei 24 °C für 24 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck (40 °C) entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde in CH₃CN (15 ml) gelöst und HPLC-analytisch vermessen. Exakte Angaben der ermittelten Ausbeuten an Thianthrenverbindungen 1–6 sowie der Reaktionsparameter sind den Tabellen 4.1, 4.2 und 4.4 zu entnehmen.

Tabelle 4.4 Eingesetzte Mengen an Reaktanden bei den Bestimmungen der x_{SO} -Werte:

Eintrag	Oxidationssystem	Solvens	t / h	Komplex / mg ^a	Peroxid ^b
1	TBHP/VO(L ^I) ₂	CH ₂ Cl ₂	24	6.6	TBHP: 6.0 µl
2	TBHP/VO(L ^I) ₂	CH ₃ CN	24	6.6	TBHP: 6.0 µl
3	TBHP/VO(L ^I) ₂	CH ₃ OH	24	6.6	TBHP: 6.0 µl
4	TBHP/VO(L ^I) ₂	EtOH	24	6.6	TBHP: 6.0 µl
5	TBHP/VO(L ^I) ₂	<i>i</i> PrOH	24	6.6	TBHP: 6.0 µl
6	TBHP/VO(L ^I) ₂	Et ₂ O	24	6.6	TBHP: 6.0 µl
7	TBHP/VO(L ^I) ₂	TFT ^c	24	6.6	TBHP: 6.0 µl
8	TBHP/VO(L ^I) ₂	CH ₃ CN	1	6.6	TBHP: 6.0 µl
9	TBHP/VO(L ^I) ₂	CH ₃ CN	4	6.6	TBHP: 6.0 µl
10	TBHP/VO(L ^I) ₂	CH ₃ CN	6	6.6	TBHP: 6.0 µl
11	TBHP/VO(L ^I) ₂	CH ₃ CN	72	6.6	TBHP: 6.0 µl
12	TrHP/VO(L ^I) ₂	CH ₃ CN	24	6.6	TrHP: ^d 4.4 mg
13	PEHP/VO(L ^I) ₂	CH ₃ CN	24	6.6	PEHP: ^e 4.6 mg
14	CHP/VO(L ^I) ₂	CH ₃ CN	24	6.6	CHP: ^f 5.0 mg
15	DPHP/VO(L ^I) ₂	CH ₃ CN	24	6.6	DPHP: ^g 6.7 µl
16	MPHP/VO(L ^I) ₂	CH ₃ CN	24	6.6	MPHP: ^h 5.9 mg
17	TBHP/VOL ² (OEt)(EtOH)	CH ₂ Cl ₂	24	9.2	TBHP: 6.0 µl
18	TBHP/VOL ³ (OEt)	CH ₃ CN	24	10.9	TBHP: 6.0 µl
19	TBHP/VOL ⁴ (OEt)	CH ₂ Cl ₂	24	9.1	TBHP: 6.0 µl
20	TBHP/VOL ⁵ (OEt)	CH ₃ CN	24	11.5	TBHP: 6.0 µl
21	TBHP/VOL ⁶ (OEt)	CH ₃ CN	24	6.7	TBHP: 6.0 µl
22	TBHP/VOL ⁷ (OEt)	CH ₃ CN	24	7.8	TBHP: 6.0 µl
23	TBHP/VOL ⁸ (OEt)	CH ₃ CN	24	13.9	TBHP: 6.0 µl
24	TBHP/VO(OEt) ₃	CH ₃ CN	24	5.1	TBHP: 6.0 µl
25	TBHP/Nb(OEt) ₅	EtOH	24	7.9	TBHP: 6.0 µl
26	TBHP/Ta(OEt) ₅	EtOH	24	10.2	TBHP: 6.0 µl
27	TBHP/MoO ₂ (L ^I) ₂	CH ₃ CN	24	8.2	TBHP: 6.0 µl
28	TBHP/MoO ₂ L ²	CH ₃ CN	24	8.5	TBHP: 6.0 µl

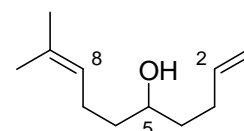
^a 25 µmol. ^b 33 µmol. ^c α,α,α -Trifluortoluol. ^d (3-Ethylpent-3-yl)-hydroperoxid. ^e (1-Phenylethyl)-hydroperoxid. ^f Cumolhydroperoxid. ^g (Diphenylmethyl)-hydroperoxid. ^h Bis(trimethylsilyl)-hydroperoxid.

4.5.2 Synthese von 9-Methyldeca-1,8-dien-5-ol (9)

Unter N₂-Atmosphäre wurde zu einer Suspension aus Magnesiumpulver (162 mg, 6.65 mmol) und trockenem Et₂O (10 ml) eine Lösung aus 1-Brom-4-methylpent-3-en^[13] (1.08 g, 6.65 mmol) und trockenem Et₂O (10 ml) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 3 h unter Rückfluss erhitzt (Heizpilz Stufe 1). Nach Abkühlen auf 23 °C wurde 4-Pentalenol (7)^[23] (447 mg, 5.32 mmol) – gelöst in trockenem Et₂O (10 ml) – zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 30 min bei 23 °C gerührt, 4 h unter Rückfluss erhitzt (Heizpilz Stufe 1) und 9 h bei 23 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde vorsichtig mit 40 g Eis versetzt und der entstandene Feststoff mit 2 N, wässriger HCl (ca. 15 ml) gelöst. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 60 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger NaHSO₃-Lösung (60 ml), gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (60 ml), H₂O (60 ml) und gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (2 × 40 ml) gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck (40 °C / 700 mbar) entfernt und die erhaltene Flüssigkeit säulenchromatographisch aufgereinigt [SiO₂, Et₂O/Pentan = 1:1 (v/v)].

Ausbeute: 815 mg (4.85 mmol, 91 %), farbloses Öl.

*R*_f = 0.64 [Et₂O/Pentan = 1:1 (v/v)].



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.45–1.59 (m, 5 H, 4-H, 6-H, OH), 1.62 (s, 3 H, CH₃), 1.69 (s, 3 H, CH₃), 2.01–2.26 (m, 4 H, 3-H, 7-H), 3.59–3.67 (m, 1 H, 5-H), 4.95–4.98 (m, 1 H, 1-H), 5.04 (ddd, 1 H, *J* = 17.0, 3.2, 1.5 Hz, 1-H), 5.11–5.15 (m, 1 H, 8-H), 5.86 (ddt, 1 H, *J*_d = 17.0, 10.0 Hz, *J*_t = 6.8 Hz, 2-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 17.65 (CH₃), 24.37 (C7), 25.67 (CH₃), 30.05 (C3), 36.57 (C4 oder C6), 37.40 (C4 oder C6), 71.33 (C5), 114.7 (C1), 124.1 (C8), 132.1 (C9), 138.6 (C2).

GC/MS (*t*_r = 11.61 min; TP1; 70 eV, ED): *m/z* (%) = 168 (1) [M⁺], 55 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3361, 2967, 2926, 2865, 2352, 1641, 1448, 1417, 1376, 1110, 1079 cm⁻¹.

C ₁₁ H ₂₀ O (168.28)	Ber.	C 78.51	H 11.98
	Gef.	C 78.39	H 12.08.

4.5.3 Oxidation von 9-Methyldeca-1,8-dien-5-ol (**9**) mit VOL⁷(OEt)

Eine Lösung aus VOL⁷(OEt) (15.6 mg, 0.05 mmol, 5 mol%) in CHCl₃ (5 ml) wurde mit TBHP (269 μ l, 1.5 mmol, 150 mol%) versetzt und für 2 min auf 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf 24 °C wurde eine Lösung aus 9-Methyldeca-1,8-dien-5-ol (**9**) (168 mg, 1 mmol) in CHCl₃ (5 ml) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 24 h bei 24 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck (320 mbar / 40 °C) entfernt und das erhaltene Öl säulenchromatographisch aufgereinigt [SiO₂, Et₂O/Pentan = 1:1 (v/v)]. Die Oxidationsprodukte wurden zum Teil in Mischfraktionen erhalten.

1. Fraktion: $R_f = 0.53$ [Et₂O/Pentan = 1:1 (v/v)].

cis-5-(But-1-en-4-yl)-2-(2-hydroxyprop-2-yl)-tetrahydrofuran *cis*-(**10**).

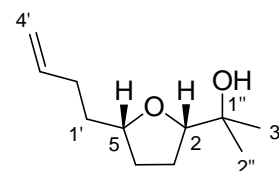
Ausbeute: 36 mg (0.20 mmol, 20 %), farbloses Öl.

2. Fraktion: Mischfraktion der beiden Isomere *cis*-**10** und *trans*-**10**.

Ausbeute: 102 mg (0.55 mmol, 55 %, *cis:trans* = 91:9), als Isomerengemisch, farbloses Öl.

$R_f = 0.53$ [Et₂O/Pentan = 1:1 (v/v)].

cis-5-(But-1-en-4-yl)-2-(2-hydroxyprop-2-yl)-tetrahydrofuran *cis*-(**10**).



¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): $\delta = 1.12$ (s, 3 H, CH₃), 1.22 (s, 3 H, CH₃), 1.46–1.51 (m, 1 H, 1'-H), 1.52–1.58 (m, 1 H, 3- oder 4-H), 1.65–1.71 (m, 1 H, 3- oder 4-H), 1.75–1.81 (m, 2 H, 3- oder 4-H), 1.94–1.99 (m, 1 H, 1'-H), 2.07–2.19 (m, 2 H, 2'-H), 3.68 (t, 1 H, $J = 7.7$ Hz, 2-H), 3.89 (quint, 1 H, $J = 6.6$ Hz, 5-H), 4.94–4.96 (m, 1 H, 4'-H), 5.02 (ddd, 1 H, $J = 17.3, 3.5, 1.8$ Hz, 4'-H), 5.83 (ddt, 1 H, $J_d = 17.0, 10.3$ Hz, $J_t = 6.5$ Hz, 3'-H). Das O–H-Proton konnte nicht nachgewiesen werden.

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): $\delta = 24.26$ (CH₃), 25.71 (C3 oder C4), 27.35 (CH₃), 30.39 (C2'), 31.30 (C1'), 34.96 (C3 oder C4), 71.02 (C1''), 79.05 (C5), 85.74 (C2), 114.5 (C4'), 138.4 (C3').

GC/MS ($t_r = 11.37$ min; TP1; 70 eV, EI): m/z (%) = 184 (1) [M^+], 59 (100).

signifikante NOESY-Wechselwirkungen

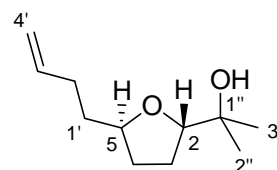
2-H–3-H
2-H–2 × CH_3

Die CHN-Analyse des Isomerengemischs *cis*-**10**/*trans*-**10** ergab folgende Werte:

$C_{11}H_{20}O_2$ (184.28)	Ber.	C 71.70	H 10.94
	Gef.	C 71.38	H 11.16.

$R_f = 0.52$ [Et_2O /Pentan = 1:1 (v/v)].

trans-5-(But-1-en-4-yl)-2-(2-hydroxyprop-2-yl)-tetrahydrofuran *trans*-**(10)**.



1H -NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): $\delta = 1.11$ (s, 3 H, CH_3), 1.22 (s, 3 H, CH_3), 1.47–1.56 (m, 2 H, 3- oder 4-H), 1.64–1.71 (m, 2 H, 3- oder 4-H), 1.85–1.91 (m, 2 H, 1'- oder 2'-H), 2.02–2.06 (m, 2 H, 1'- oder 2'-H), 3.76 (dd, 1 H, $J = 9.4, 6.1$ Hz, 2-H), 3.92–3.96 (m, 1 H, 5-H), 4.94–4.96 (m, 1 H, 4'-H), 5.02 (ddd, 1 H, $J = 17.3, 3.5, 1.8$ Hz, 4'-H), 5.83 (ddt, 1 H, $J_d = 17.0, 10.3$ Hz, $J_t = 6.5$ Hz, 3'-H). Das O–H-Proton konnte nicht nachgewiesen werden.

GC/MS ($t_r = 11.49$ min; TP1; 70 eV, EI): m/z (%) = 184 (1) [M^+], 55 (100).

signifikante NOESY-Wechselwirkungen

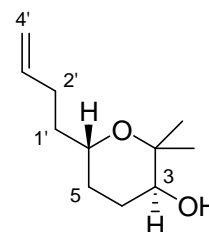
2-H–1'- oder 2'-H
2-H–3-H
2-H–2 × CH_3

3. Fraktion: Mischfraktion aus *cis*-**11** und *trans*-**11**.

Ausbeute: 38 mg (0.21 mmol, 21 %, *cis:trans* = 17:83), als Isomerengemisch, farbloses Öl.

trans-6-(But-1-en-4-yl)-3-hydroxy-2,2-dimethyltetrahydropyran *trans*-**(11)**.

$R_f = 0.42$ [Et_2O /Pentan = 1:1 (v/v)].



1H -NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): $\delta = 1.15$ (s, 3 H, CH_3), 1.23 (s, 3 H, CH_3), 1.26–1.34 (m, 1 H, 5-H), 1.38–1.47 (m, 1 H, 1'-H), 1.50–1.58 (m, 2 H, 4-H, 1'-H), 1.65–1.69 (m, 1 H, 5-H), 1.80–1.84 (m, 1 H, 4-H), 2.04–2.17 (m, 2 H, 2'-H), 3.41 (dd, 1 H, $J = 11.6, 4.6$ Hz, 3-H), 3.44–3.48 (m, 1 H, 6-H), 4.92–4.95 (m, 1 H, 4'-H), 5.01 (ddd, 1 H, $J = 17.3,$

3.7, 1.8 Hz, 4'-H), 5.80 (ddt, 1 H, $J_d = 17.1$, 10.1 Hz, $J_t = 6.6$ Hz, 3'-H). Das O-H-Proton konnte nicht nachgewiesen werden.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 151 MHz): $\delta = 16.45$ (CH_3), 28.34 (CH_3), 28.59 (C4), 29.89 (C2'), 31.60 (C5), 35.07 (C1'), 68.70 (C6), 74.49 (C3), 74.88 (C2), 114.5 (C4'), 138.6 (C3').

GC/MS ($t_r = 12.64$ min; 70 eV, EI): m/z (%) = 184 (1) [M^+], 59 (100).

signifikante NOESY-Wechselwirkungen

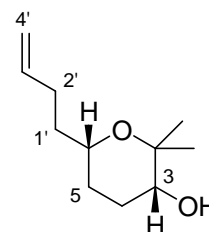
6-H- CH_3
 6-H-3'-H
 6-H-2'-H
 3-H-4-H
 3-H- CH_3

Die CHN-Analyse des Isomerengemischs *cis*-**11**/*trans*-**11** ergab folgende Werte:

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (184.28)	Ber.	C 71.70	H 10.94
	Gef.	C 71.55	H 10.83.

$R_f = 0.38$ [$\text{Et}_2\text{O}/\text{Pentan} = 1:1$ (v/v)].

cis-6-(But-1-en-4-yl)-3-hydroxy-2,2-dimethyltetrahydropyran *cis*-(**11**).



^1H -NMR (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 1.22$ (s, 3 H, CH_3), 1.23 (s, 3 H, CH_3), 1.26–1.34 (m, 1 H, 5-H), 1.38–1.47 (m, 1 H, 1'-H), 1.50–1.58 (m, 1 H, 1'- oder 4- oder 5-H), 1.65–1.69 (m, 1 H, 1'- oder 4- oder 5-H), 1.93–1.98 (m, 2 H, 1'- oder 4- oder 5-H), 2.14–2.17 (m, 2 H, 2'-H), 3.38 (br s, 1 H, 3-H), 3.57–3.62 (m, 1 H, 6-H), 4.92–4.95 (m, 1 H, 4'-H), 4.98–5.03 (m, 1 H, 4'-H), 5.76–5.84 (m, 1 H, 3'-H). Das O-H-Proton konnte nicht nachgewiesen werden.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 151 MHz): $\delta = 22.27$ (CH_3), 24.99 (C4), 26.68 (CH_3), 29.62 (C5 oder C2'), 29.67 (C5 oder C2'), 35.58 (C1'), 69.11 (C6), 70.07 (C3), 74.52 (C2), 114.5 (C4'), 138.6 (C3').

GC/MS ($t_r = 12.49$ min; 70 eV, EI): m/z (%) = 184 (1) [M^+], 59 (100).

signifikante NOESY-Wechselwirkungen

6-H- CH_3

3-H- $2 \times CH_3$

4.5.4 Oxidation von 9-Methyldeca-1,8-dien-5-ol (**9**) mit MoO_2L^2

Eine Lösung aus MoO_2L^2 (33.9 mg, 0.10 mmol, 10 mol%) in $CHCl_3$ (5 ml) wurde mit TBHP (269 μ l, 1.5 mmol, 150 mol%) versetzt und für 2 min auf 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf 24 °C wurde eine Lösung aus **9** (168 mg, 1 mmol) in $CHCl_3$ (5 ml) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 5 d bei 24 °C gerührt. Nach 24 h und 48 h wurde erneut TBHP (je 269 μ l, 1.5 mmol, 150 mol%) zugegeben und weitergerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck (320 mbar / 40 °C) entfernt und das erhaltene Öl säulenchromatographisch aufgereinigt [SiO_2 , Et_2O /Pentan = 1:1 (v/v)]. Die Oxidationsprodukte wurden zum Teil in Mischfraktionen erhalten.

1. Fraktion: Mischfraktion aus *cis*-**10** und *trans*-**10**.

Ausbeute: 67 mg (0.36 mmol, 36 %, *cis:trans* = 64:36), als Isomerengemisch, farbloses Öl.
Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus Versuch 4.5.3 überein.

2. Fraktion: *trans*-**11**.

Ausbeute: 20 mg (0.11 mmol, 11 %), farbloses Öl.

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus Versuch 4.5.3 überein.

3. Fraktion: Mischfraktion aus *trans*-**11** und *cis*-**11**.

Ausbeute: 33 mg (0.18 mmol, 18 %, *cis:trans* = 44:56), als Isomerengemisch, farbloses Öl.
Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus Versuch 4.5.3 überein.

4.6 Anhang

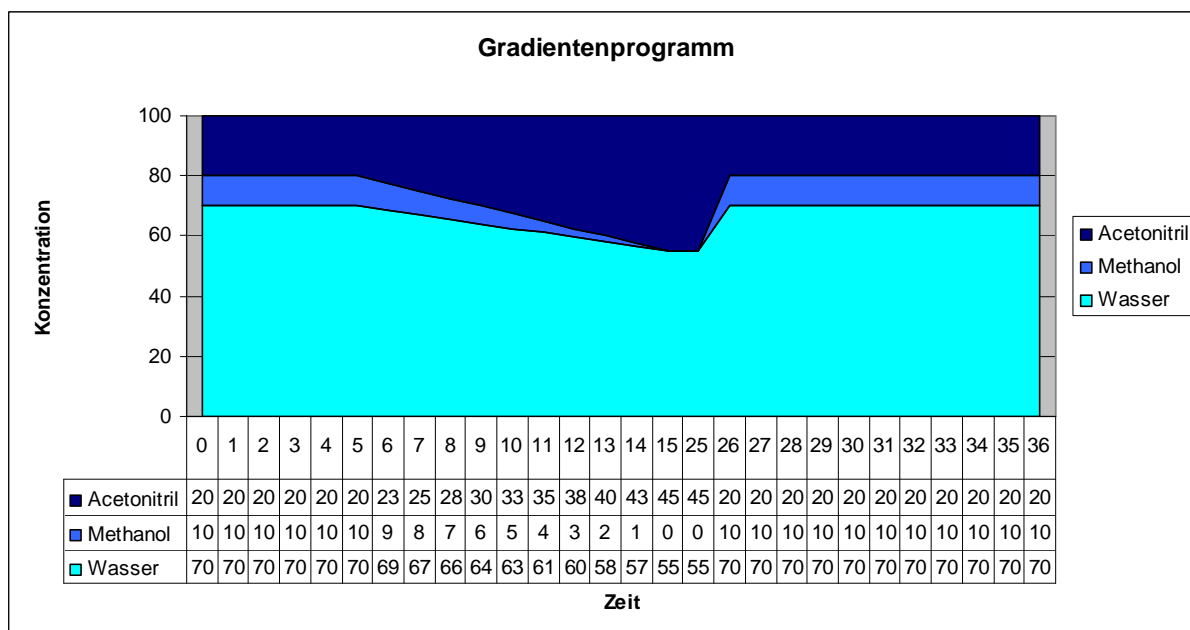


Abbildung 4.3 Gradientenprogramm.

Tabelle 4.5 Konzentrationen der Verdünnungsreihe und Gleichungen der Ausgleichsgeraden:

Eintrag	1–6	A / mol/l ^a	B / mol/l ^a	C / mol/l ^a	D / mol/l ^a	E / mol/l ^a	Gleichung der Ausgleichsgeraden
1	1	1.10×10^{-3}	2.76×10^{-3}	5.52×10^{-3}	8.28×10^{-3}	1.10×10^{-2}	$y = 6 \times 10^{-6} x + 5.67$
2	2	1.05×10^{-3}	2.61×10^{-3}	5.23×10^{-3}	7.84×10^{-3}	1.05×10^{-2}	$y = 7 \times 10^{-6} x + 6.05$
3	3	1.03×10^{-3}	2.44×10^{-3}	5.14×10^{-3}	7.71×10^{-3}	1.03×10^{-2}	$y = 1 \times 10^{-6} x + 3.16$
4	4	1.03×10^{-3}	2.57×10^{-3}	5.13×10^{-3}	7.70×10^{-3}	1.03×10^{-2}	$y = 1 \times 10^{-6} x + 3.97$
5	5	1.04×10^{-3}	2.60×10^{-3}	5.20×10^{-3}	7.80×10^{-3}	1.04×10^{-2}	$y = 1 \times 10^{-6} x + 5.55$
6	6	1.06×10^{-3}	2.65×10^{-3}	5.30×10^{-3}	7.95×10^{-3}	1.14×10^{-2}	$y = 3 \times 10^{-6} x + 1.50$

^a Gibt die Konzentration der jeweiligen Verdünnung A–E an.

4.6.1 Darstellung der Thianthren-derivate 2–6

4.6.1.1 Synthese von Thianthren-5,5-dioxid (2)^[7]

Thianthren-5-oxid (1) (1.50 g, 6.46 mmol) wurde in Aceton (10 ml) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde KMnO₄ (675 mg) – gelöst in Aceton (40 ml) – innerhalb von 3 h zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde auf 25 °C erwärmt und über Celite (ca. 15 g)

filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt (500 mbar / 40 °C). Der Feststoff wurde säulenchromatographisch aufgereinigt [SiO₂, CH₂Cl₂/Pentan = 7:3 (v/v)]. Ausbeute: 460 mg (1.85 mmol, 29 %), farbloser Feststoff. $R_f = 0.28$ [EtOAc/Pentan = 1:7 (v/v)]. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): $\delta = 7.52\text{--}7.56$ (m, 4 H, Ph-H), 7.63–7.68 (m, 2 H, Ph-H), 8.19–8.23 (m, 2 H, Ph-H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): $\delta = 125.4$ (Ph-C), 127.7 (Ph-C), 128.7 (Ph-C), 132.0 (Ph-C), 135.0 (Ph-C), 135.2 (Ph-C). C₁₂H₈S₂O₂ (248.32): Ber.: C, 58.04; H, 3.25. Gef.: C, 57.94; H, 3.30.

4.6.1.2 Synthese von *cis*- und *trans*-Thianthren-5,10-dioxid (**3**, **4**)^[7]

Zu einer Lösung von Thianthren-5-oxid (**1**) (5.00 g, 21.5 mmol) in CH₃OH (150 ml) wurde H₂O₂ (10 M, 2 ml) und HCl [37 % wässrig (w:w), 10 ml] gegeben und 20 h bei 25 °C gerührt. Anschließend wurde 10%ige, wässrige NaHCO₃-Lösung (50 ml) zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit CHCl₃ (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt (300 mbar / 40 °C). Der erhaltene Feststoffe wurde säulenchromatographisch aufgereinigt [SiO₂, EtOAc/Toluol = 1:1 (v/v)]. *cis*-Thianthren-5,10-dioxid (**3**): Ausbeute: 665 mg (2.68 mmol, 13 %), farbloser Feststoff. $R_f = 0.63$ [EtOAc/Toluol = 1:1 (v/v)]. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): $\delta = 7.69\text{--}7.72$ (m, 4 H, Ph-H), 8.04–8.07 (m, 4 H, Ph-H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): $\delta = 123.6$ (Ph-C), 130.7 (Ph-C), 138.3 (Ph-C). C₁₂H₈S₂O₂ (248.32): Ber.: C, 58.04; H, 3.25. Gef.: C, 58.11; H, 3.36. *trans*-Thianthren-5,10-dioxid (**4**): Ausbeute: 396 mg (1.60 mmol, 7 %), farbloser Feststoff. $R_f = 0.15$ [EtOAc/Toluol = 1:1 (v/v)]. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): $\delta = 7.64\text{--}7.67$ (m, 4 H, Ph-H), 8.08–8.11 (m, 4 H, Ph-H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): $\delta = 127.7$ (Ph-C), 131.4 (Ph-C), 142.8 (Ph-C). C₁₂H₈S₂O₂ (248.32): Ber.: C, 58.04; H, 3.25. Gef.: C, 58.02; H, 3.30.

4.6.1.3 Synthese von Thianthren-5,5,10-trioxid (**5**)^[7]

Zu einer Lösung aus Thianthren-5-oxid (**1**) (5.00 g, 21.5 mmol) in CHCl₃ (150 ml) wurde *m*CPBA (14.5 g, 64.5 mmol) gegeben und 6 h bei 25 °C gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt (700 mbar / 40 °C) und der Rückstand säulenchromatographisch [SiO₂, CH₂Cl₂/Hexan = 7:3 (v/v)] aufgereinigt. Ausbeute: 243 mg (0.92 mmol, 4 %), farbloser Feststoff. $R_f = 0.35$ [CH₂Cl₂/Hexan = 7:3 (v/v)]. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): $\delta = 7.71$ (td, 2 H, $J_t = 7.6$ Hz, $J_d = 1.2$ Hz, Ph-H), 7.77 (td, 2 H, $J_t = 7.6$ Hz, $J_d = 1.2$ Hz, Ph-H), 8.14 (dd, 2 H, $J = 7.8, 1.0$ Hz, Ph-H),

8.15 (dd, 2 H, $J = 7.6, 1.0$ Hz, Ph-H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 151 MHz): $\delta = 125.0$ (Ph-C), 126.0 (Ph-C), 130.7 (Ph-C), 133.0 (Ph-C), 134.0 (Ph-C), 147.7 (Ph-C). $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{S}_2\text{O}_3$ (264.32): Ber.: C, 54.52; H, 3.05. Gef.: C, 54.52; H, 2.97.

4.6.1.4 Synthese von Thianthren-5,5,10,10-tetroxid (6)

Zu einer Lösung aus Thianthren-5-oxid (1) (2.50 g, 10.8 mmol) in CH_2Cl_2 (75 ml) wurde *m*CPBA (10.0 g, 58.0 mmol) gegeben und bei 25 °C 24 h gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat mit 2 N, wässriger NaOH-Lösung (150 ml) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt (700 mbar / 40 °C) und der erhaltene Feststoff aus CHCl_3 (20 ml) umkristallisiert (−20 °C). Ausbeute: 1.29 g (4.60 mmol, 43 %), farbloser Feststoff. ^1H -NMR (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 7.43$ –7.46 (m, 4 H, Ph-H), 8.03–8.08 (m, 4 H, Ph-H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 151 MHz): $\delta = 126.0$ (Ph-C), 133.7 (Ph-C), 139.6 (Ph-C). $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{S}_2\text{O}_4$ (280.32): Ber.: C, 51.42; H, 2.88. Gef.: C, 51.40; H, 2.88.

4.7 Literatur

- [1] W. Adam, W. Haas, G. Sieker, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5020–5022.
- [2] W. Adam, B. B. Lohray, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 101–103.
- [3] W. Adam, W. Haas, B. B. Lohray, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6202–6208.
- [4] D. V. Deubel, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2686–2691.
- [5] W. Adam, D. Golsch, J. Sundermeyer, G. Wahl, *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 1177–1182.
- [6] W. Adam, D. Golsch, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 115–119.
- [7] M. Bonchio, V. Conte, M. Assunta de Concillis, F. di Furia, F. Ballisteri, G. Tomaselli, R. Toscano, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4475–4480.
- [8] E. Erzen, J. Koller, B. Plesnicar, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5155–5162.
- [9] W. Adam, C. M. Mitchell, C. R. Saha-Möller, T. Selvam, O. Weichold, *J. Mol. Cat. A* **2000**, *154*, 251–255.
- [10] M. Greb, J. Hartung, F. Köhler, K. Spehar, R. Kluge, R. Csuk, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3799–3812.
- [11] J. Hartung, M. Greb, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *661*, 67–84.
- [12] M. M. Faul, B. E. Huff, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2407–2473.

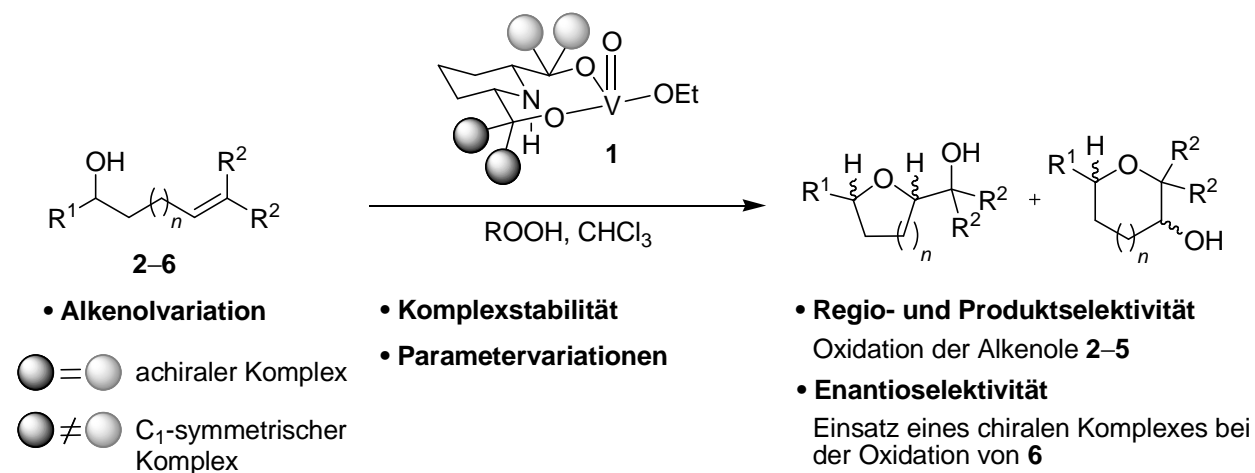
- [13] L.-F. Tietze, T. Eicher In *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum*; Georg Thieme Verlag: Stuttgart-New York, **1981**, S. 224–225.
- [14] J. Hartung, S. Drees, M. Greb, P. Schmidt, I. Svoboda, H. Fuess, A. Murso, D. Stalke, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2388–2408.
- [15] K. Mori, P. Puapoomchareon, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 175–177.
- [16] J. P. Michael, M. M. Nkwelo, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2549–2560.
- [17] M. E. González-Núñez, R. Mello, J. Royo, G. Asensio, I. Monzó, F. Tomás, J. García López, F. López Ortiz, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9090–9099.
- [18] M. E. González-Núñez, R. Mello, J. Royo, G. Asensio, I. Monzó, F. Tomás, J. García López, F. López Ortiz, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3450–3457.
- [19] W. Adam, W. Malisch, K. J. Roschmann, C. R. Saha-Möller, W. A. Schenk, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *661*, 9–16.
- [20] C. A. Hunter, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525–5534.
- [21] H. B. ten Brink, H. E. Schoemaker, R. Wever, *Eur. J. Biochem.* **2001**, *268*, 132–138.
- [22] E. Wojaczynska, J. Wojaczynski, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4303–4356.
- [23] E. Teoh, E. M. Campi, W. R. Jackson, A. J. Robinson, *New J. Chem.* **2003**, *27*, 387–394.
- [24] T. G. Driver, J. R. Harris, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3836–3837.
- [25] W. P. Jackson, *Synlett* **1990**, *9*, 536–539.
- [26] J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1193–1197.
- [27] J. I. G. Cadogan, D. H. Hey, W. A. Sanderson, *J. Chem. Soc.* **1958**, 4498–4503.
- [28] H. Gilman, D. R. Swayampati, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3387–3389.

5 Einsatz von Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexen zur π -Bindungsoxygenierung

5.1 Konzept und Strategie

Mit Hilfe Piperidin-abgeleiteter Oxovanadium(V)-Komplexe **1** (Schema 5.1) sollten Hydroxyl-substituierte, cyclische Ether aus 4-Pentenolen unterschiedlicher Kettenlänge aufgebaut und dabei die Stabilität und Aktivität eingesetzter Komplexe anhand erreichter Produkt- und Stereoselektivitäten untersucht werden.

Als Testsubstrat zur Untersuchung von Reaktionsbedingungen sollte das leicht zugängliche 5-Methyl-1-phenylhex-4-en-1-ol (**2**) eingesetzt werden. Bei dessen Oxidation sollten verschiedene Alkylhydroperoxide sowie die Katalysatormenge variiert werden. Zudem war die Rückgewinnung des Liganden zu untersuchen. Die ermittelten Bedingungen sollten auf unterschiedliche Substrate (Alkenole **3–5**) angewandt und der C_1 -symmetrische Oxovanadium(V)-Piperidinkomplex **1d** (Abb. 5.1) in orientierenden Voruntersuchungen zur enantioselektiven Tetrahydrofuran- und Tetrahydropyransynthese ausgehend von 5-Methylhex-4-en-1-ol (**6**) eingesetzt werden (Schema 5.1).



Schema 5.1 Untersuchung katalytischer Eigenschaften der Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexe **1** [**2**: R¹ = Ph, R² = CH₃, n = 1; **3**: R¹ = *t*Bu, R² = CH₃, n = 1; **4**: R¹ = Ph, R² = H, n = 1; **5**: R¹ = Ph, R² = CH₃, n = 2; **6**: R¹ = H, R² = CH₃, n = 1; R = *t*Bu; ●/● = H, CH₃, Ph].

5.2 Oxidation unterschiedlich substituierter 4-Pentenole

Zur Einstufung der katalytischen Aktivität der Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexe **1a–d** (Abb. 5.1) wurden Alkenole mit elektronenreichen (**2**) und elektronenarmen (**4**) Doppelbindungen, aber mit **3** auch ein sterisch anspruchsvolles (C1) Substrat untersucht. Als Grundlage dienten die aus Oxovanadium(V)-Schiffbasekomplexen bekannten Bedingungen^[1] (1 mmol Substrat, 1.5 mmol TBHP, 10 mol% Katalysator), die in Bezug auf Lösungsmittelmenge (10 ml CHCl₃ aus Gründen der Löslichkeit des Katalysators) variiert wurden. Mit 6-Methyl-1-phenylhept-5-en-1-ol (**5**) wurde die Anwendbarkeit auf höhere Homologe studiert.

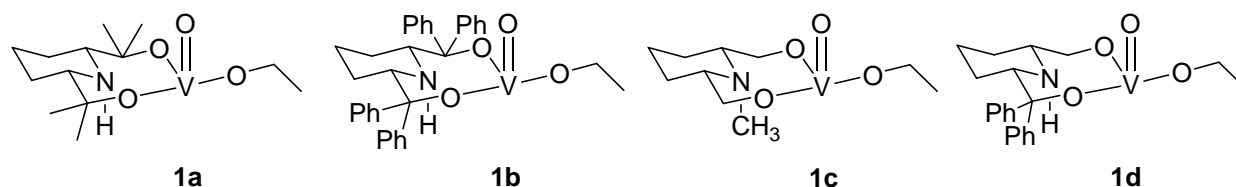


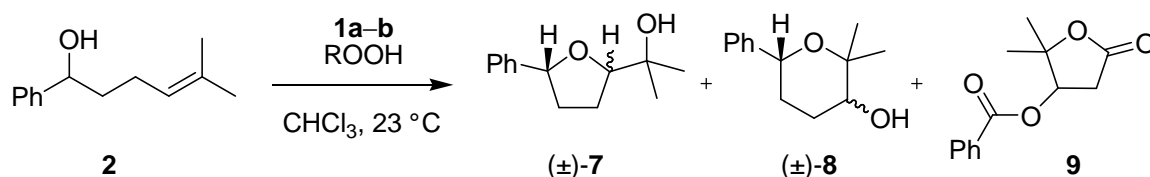
Abbildung 5.1 Verwendete Oxovanadium(V)-Komplexe **1a–d**.

Die Ausbeuten aller Oxidationsprodukte wurden GC/MS-analytisch über unabhängig bestimmte Flächenfaktoren mit Hilfe eines internen Standards (*n*-Decan) oder nach präparativer Aufarbeitung ¹H-NMR-spektroskopisch ermittelt. Der Umsatz wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und die Reaktionszeiten bei Bedarf verlängert oder weiteres Alkylhydroperoxid zugegeben, um einen vollständigen Umsatz zu erreichen.

5.2.1 Oxidation von 5-Methyl-1-phenylhex-4-en-1-ol (**2**)

Die Oxovanadium(V)-Komplexe **1a** und **1b** wurden in CHCl₃ mit TBHP (*c*₀ = 143 mM) bei 60 °C für 2 Minuten zur Reaktion gebracht. Alkenol **2** wurde zugegeben und die Reaktionslösung für 24 Stunden bei 23 °C gerührt. Die Oxidationsprodukte **7**, **8** und **9** konnten in Gesamtausbeuten von 94–96 % gewonnen werden.

2-(2-Hydroxyprop-2-yl)-5-phenyltetrahydrofuran (**7**) wurde als Hauptprodukt mit einer cis-Selektivität >95 % nachgewiesen. Das exo/endo-Verhältnis von **7** zu **8** betrug mit dem Katalysator **1a** 89:11 und mit **1b** 85:15. Neben den Cyclisierungsprodukten fiel bei der Oxidation mit **1a** Butyrolacton **9** (4 %) auf, dessen Bildung bei der Umsetzung mit **1b** nicht beobachtet wurde (Tab. 5.1, Einträge 1 und 4).

Tabelle 5.1 Oxidation von 5-Methyl-1-phenylhex-4-en-1-ol (**2**): ^{a,b}

Eintrag	1a-b / mol%	ROOH	t / h	Umsatz / %	7 / %		8 / %		9 / %
					(cis:trans)		(cis:trans)		
1	1a / 5 ^c	TBHP ^d	24	>99	82 (95:5)		10 (41:59)		4
2	1a / 0.1 ^e	TBHP ^f	48	>99	60 (98:2)		15 (48:52)		19
3	1a / 0.05 ^g	TBHP ^f	168	>99	60 (99:1)		14 (50:50)		17
4	1b / 5 ^c	TBHP ^d	24	>99	80 (>99:1)		14 (31:69)		– ^h
5	1b / 0.1 ^e	TBHP ^f	48	>99	62 (98:2)		14 (50:50)		17
6	1b / 0.05 ^g	TBHP ^f	168	>99	62 (99:1)		13 (48:52)		15
7	1a / 5 ^c	TBHP ⁱ	24	>99	20 (>99:1)		20 (24:76)		30
8	1a / 5 ^c	10 ^j	24	98	78 (>99:1)		8 (40:60)		– ^h
9	1a / 5 ^c	11 ^d	24	99	77 (95:5)		6 (37:63)		– ^h
10	1a / 5 ^c	12 ^j	24	98	78 (95:5)		8 (44:56)		– ^h
11	1a / 5 ^k	13 ^l	24	79	43 (>99:1)		5 (50:50)		– ^h

^a Bestimmung von Umsatz, Ausbeute und Selektivität mittels GC/MS. ^b 1 mmol **2** ($c_0 = 95.6$ mM für Einträge 1–10; $c_0 = 89.2$ mM für Eintrag 11. ^c 0.05 mmol, $c_0 = 4.78$ mM. ^d 150 mol%, 1.5 mmol, $c_0 = 143$ mM. ^e 1.0 μ mol, $c_0 = 95.6$ μ M. ^f 150 mol%, 1.5 mmol, $c_0 = 35.9$ mM. ^g 0.5 μ mol, $c_0 = 47.8$ μ M. ^h Nicht nachweisbar (GC/MS). ⁱ 250 mol%, 2.5 mmol, $c_0 = 239$ mM. ^j 150 mol%, 1.5 mmol, $c_0 = 144$ mM. ^k 0.05 mmol, $c_0 = 4.46$ mM. ^l 150 mol%, 1.5 mmol, $c_0 = 134$ mM.

Zur Überprüfung der Stabilität des Liganden wurde die Reaktionslösung der **1a**-katalysierten Oxidation säulenchromatographisch aufgereinigt und *cis*-2,6-Bis(2-hydroxyprop-2-yl)-piperidin in einer Ausbeute von 91 % erhalten (Tab. 5.1, Eintrag 1). In einem Kristallisationsversuch wurde, nach der Oxidation von **2** mit dem Komplex **1a**, das Reaktionsgemisch mit EtOH (2 ml) versetzt und bei -20 °C für 14 Tage gelagert. Dabei konnten keine Vanadiumverbindungen isoliert und der Komplex **1a** nicht aus der Oxidationslösung zurückgewonnen werden.

Reduktion der Katalysatormenge von 5 auf 0.05 mol% führte zu einer Verringerung der Gesamtausbeute um 4–5 % (Tab. 5.1, Einträge 1–6). Gleichzeitig musste zur Erreichung eines vollständigen Umsatzes die Reaktionszeit verlängert werden (24 h \rightarrow 168 h). Die Menge an

γ -Butyrolacton stieg auf 15–17 % an, wobei gleichzeitig die Menge an 2,5-substituiertem Oxolan **7** auf 60–62 % sank. Die Reduktion der Katalysatormenge wurde aufgrund des zeitlichen Fortschritts des Projektes nicht mit den Katalysatoren **1c–d** durchgeführt.

Die in Kapitel 3 beschriebenen Bedingungen zur Peroxidbeladung [$c_0(\text{TBHP}) = 219 \text{ mM}$] wurden in der Oxidationskatalyse angewandt und lieferten bei der Umsetzung von **2** mit dem Oxovanadium(V)-Komplex **1a** 70 % an Cyclisierungsprodukten, wobei das Lacton **9** mit einer Ausbeute von 30 % als Hauptprodukt gebildet wurde (Tab. 5.1, Eintrag 7).

Neben TBHP wurden weitere Primäroxidationsmittel **10–13** (Abb. 5.2) bei der Oxidation von **2** eingesetzt (Tab. 5.1, Einträge 8–11). Im Falle von **13** konnte das Peroxid in kristalliner Form verwendet werden. Die erzielten Ausbeuten an Oxidationsprodukten betragen bei den Alkylhydroperoxiden **10–12** 83–86 % und fielen auf 48 % bei Peroxid **13**.

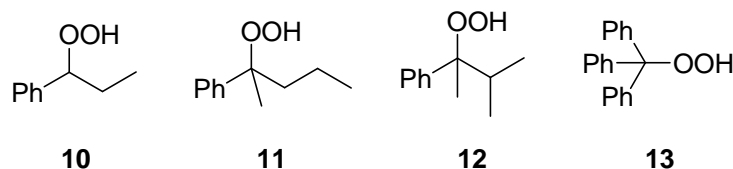
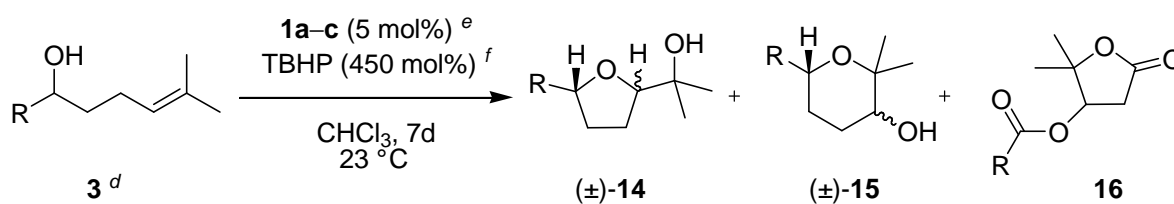


Abbildung 5.2 Primäroxidationsmittel **10–13** (Tab. 5.1, Einträge 8–11).

Die höchste Gesamtausbeute an Cyclisierungsprodukten **7** und **8** (Tabelle 5.1, Eintrag 4) ließ sich bei der **1b**-katalysierten (5 mol%) Oxidation mit TBHP (150 mol%, $c_0 = 143 \text{ mM}$) erreichen. In den folgenden Umsetzungen wurden daher 5 mol% Komplex eingesetzt und die Reaktionszeit sowie die TBHP-Menge bei Bedarf variiert.

5.2.2 Oxidation von 2,2,7-Trimethyloct-6-en-3-ol (**3**)

Bei der Umsetzung des Alkenols **3** mit den Oxovanadium(V)-Komplexen **1a–c** wurden die Reaktionszeiten auf 7 Tage verlängert und die eingesetzte Menge an TBHP auf 450 mol% erhöht (Tab. 5.2). Die Oxidationsprodukte **14–16** wurden in Gesamtausbeuten von 90–95 % gewonnen, wobei Oxolan **14** stereo- (>93 % cis) und regioselektiv (>87 % exo) als Hauptprodukt (70–76 %) der Reaktion hervorging. Endo-Produkt **15** und γ -Butyrolacton **16** wurden in 9–11 % nachgewiesen.

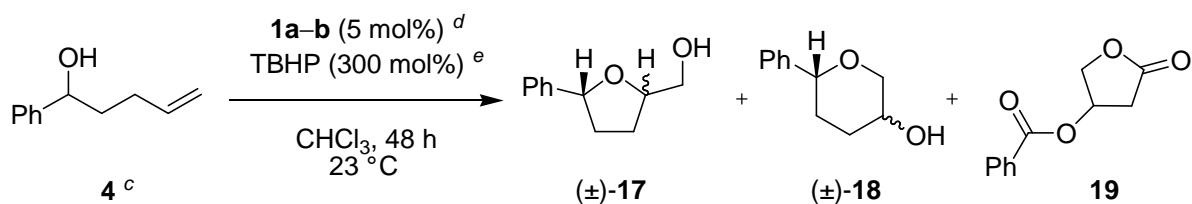
Tabelle 5.2 Oxidation von 2,2,7-Trimethyloct-6-en-3-ol (**3**): ^{a,b,c}

Eintrag	1a-c	14 / % (<i>cis:trans</i>)	15 / % (<i>cis:trans</i>)	16 / %
1	1a	74 (95:5)	11 (49:51)	9
2	1b	76 (96:4)	9 (50:50)	10
3	1c	70 (93:7)	9 (50:50)	11

^a Bestimmung von Umsatz, Ausbeute und Selektivität mittels ¹H-NMR. ^b R = *t*Bu. ^c Umsatz >99 %. ^d 0.5 mmol Substrat, $c_0 = 95.6\text{ mM}$. ^e 25 μmol , $c_0 = 4.78\text{ mM}$. ^f 2.25 mmol, $c_0 = 143\text{ mM}$.

5.2.3 Oxidation von 1-Phenylpent-5-en-1-ol (**4**)

Für die Oxidation von **4** musste die Reaktionszeit und die TBHP-Menge für einen quantitativen Umsatz, im Vergleich zum Standardverfahren, verdoppelt werden (Tab. 5.3). Die Gesamtausbeute an Oxidationsprodukten betrug 73–75 %. 2-Hydroxymethyl-5-phenyltetrahydrofuran (**17**) wurde als Hauptprodukt (60–62 %) erhalten. Die Bildung des Tetrahydropyranderivates **18** konnte nicht beobachtet werden. Lacton **19** entstand in einer Ausbeute von 13 %.

Tabelle 5.3 Oxidation von 1-Phenylpent-4-en-1-ol (**4**): ^{a,b}

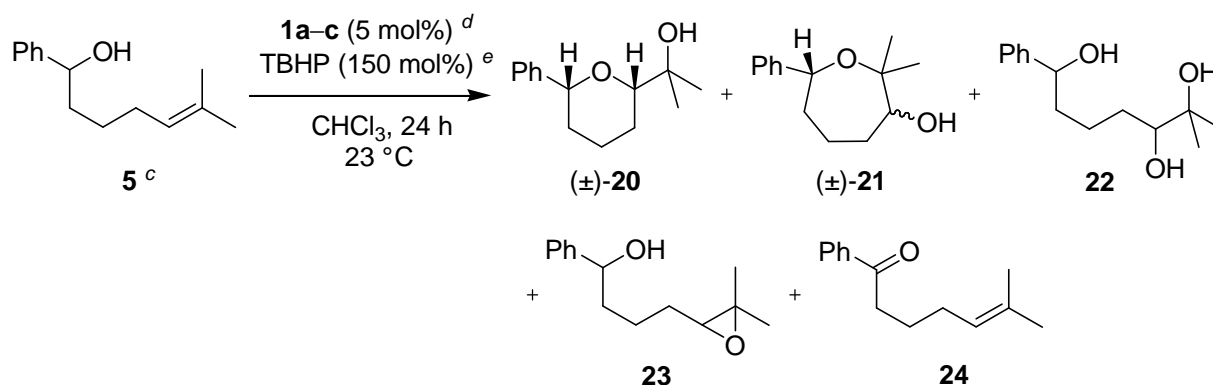
Eintrag	1a-b	17 / %	18 / %	19 / %
		(<i>cis:trans</i>)		
1	1a	60 (40:60)	– ^f	13
2	1b	62 (41:59)	– ^f	13

^a Bestimmung von Umsatz, Ausbeute und Selektivität mittels ¹H-NMR. ^b Umsatz >99 %.

^c 1 mmol Substrat, *c*₀ = 95.6 mM. ^d 0.05 mmol, *c*₀ = 4.79 mM. ^e 3 mmol, *c*₀ = 144 mM. ^f nicht nachweisbar (¹H-NMR).

5.2.4 Oxidation von 6-Methyl-1-phenylhept-5-en-1-ol (**5**)

Die Oxidation des Alkenols **5** mit den Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexen **1a-c** lieferte die Produkte *cis*-2-(2-Hydroxyprop-2-yl)-6-phenyltetrahydropyran (**20**) (*cis:trans* >96:4) (39–43 %), *cis*- und *trans*-3-Hydroxy-2,2-dimethyl-7-phenyloxepan (**21**) (14–21 %), 6-Methyl-1-phenylheptan-1,5,6-triol (**22**) (1–3 %), 4-(3,3-Dimethyloxiran-2-yl)-1-phenylbutan-1-ol (**23**) (13–23 %) und 6-Methyl-1-phenylhept-5-en-1-on (**24**) (12–24 %) in Gesamtausbeuten >98 % (Tab. 5.4).

Tabelle 5.4 Oxidation von **5** mit den Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexen **1a–c**: ^{a,b}

Eintrag	1a–c	20 / % (<i>cis:trans</i>)	21 / %	22 / % ^f	23 / % ^g	24 / %
1	1a ^h	42 (98:2)	14 (50:50) ⁱ	1	23	19
2	1b	43 (99:1)	21 (50:50) ⁱ	2	21	12
3	1c	39 (96:4)	19 (48:52) ⁱ	3	13	24

^a Bestimmung von Umsatz, Ausbeute und Selektivität durch ¹H-NMR. ^b Umsatz >99 %.

^c 0.25 mmol, $c_0 = 95.4$ mM. ^d 12.5 μ mol, $c_0 = 4.78$ mM. ^e 0.38 mmol, $c_0 = 143$ mM.

^f Diastereomerenmisch aus (1*R*,5*R*)-**22** / (1*S*,5*S*)-**22** und (1*R*,5*S*)-**22** / (1*S*,5*R*)-**22**.

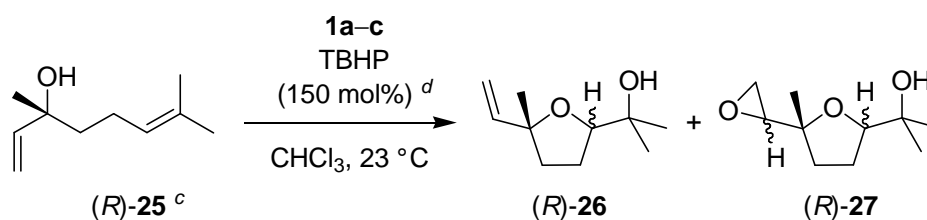
^g Diastereomerenmisch aus (1*R*,5*R*)-**23** / (1*S*,5*S*)-**23** und (1*R*,5*S*)-**23** / (1*S*,5*R*)-**23**. ^h Doppelter Ansatz. ⁱ Diastereomerenverhältnis (genaue Zuordnung der *cis/trans*-Isomere nicht möglich).

Tetrahydropyran **20** ist eine im Arbeitskreis Hartung bekannte Verbindung und konnte anhand authentischer Proben zweifelsfrei zugeordnet werden.^[1,2] Die Verbindungen **21–23** wurden NMR-spektroskopisch sowie mittels hochauflösender Massenspektrometrie charakterisiert. Die Diastereomere *cis*-**21** und *trans*-**21** konnten aufgrund fehlender signifikanter NOESY-Wechselwirkungen nicht eindeutig zugeordnet werden. **22** und **23** wurden als Diastereomerenmische [(1*R*,5*R*)-**22** / (1*S*,5*S*)-**22** und (1*R*,5*S*)-**22** / (1*S*,5*R*)-**22** bzw. (1*R*,5*R*)-**23** / (1*S*,5*S*)-**23** und (1*R*,5*S*)-**23** / (1*S*,5*R*)-**23**] erhalten, wobei das Verhältnis der Diastereomere aufgrund geringer Verschiebungsunterschiede im ¹H-NMR-Spektrum nicht ermittelt werden konnte. Triol **22** wurde auf alternativem Wege, durch Umsetzung von **5** mit H₂O₂ in 25 % Ausbeute dargestellt. Mit Hilfe der Reinsubstanz konnte die Bildung von **22** aus den geschilderten Oxidationsreaktionen bestätigt werden.

5.2.5 Oxidation von (*R*)-3,7-Dimethyl-1,6-octadien-3-ol (*R*)-(25)

Bei der Oxidation von (*R*)-25 mit den Komplexen **1a–c** wurde ausschließlich die Doppelbindung in Position 6 nicht aber die allylische π -Bindung oxygeniert (Tab. 5.5). Als Hauptprodukt wurde (*2R*)-*cis*-5-(2-Hydroxyprop-2-yl)-2-methyl-2-vinyltetrahydrofuran (*R*)-(26) (52–77 %) erhalten. Für das gebildete 5-(2-Hydroxyprop-2-yl)-2-methyl-2-oxiranyltetrahydrofuran (*R*)-(27) konnte das *cis*:*trans*-Verhältnis aufgrund von Überlagerungen der Signale im ¹H-NMR-Spektrum nicht bestimmt werden. Die Oxidationsprodukte **26** und **27** wurden bei Verwendung von 5 mol% Katalysator in einer Gesamtausbeute von 88–91 % gebildet. Die Katalysatormenge von **1b** konnte auf 0.5 mol% bei Verlängerung der Reaktionsdauer um 20 Stunden reduziert werden (Tab. 5.5, Einträge 1–3). Dabei sank die Gesamtausbeute von 90 auf 85 %.

Tabelle 5.5 Oxidation von (*R*)-25: ^{a,b}



Eintrag	1a–c / mol%	<i>t</i> / h	(<i>R</i>)- 26 / % (<i>cis:trans</i>)	(<i>R</i>)- 27 / % ^e
1	1a / 5 ^f	4	52 (65:35)	38
2	1a / 1 ^g	24	62 (56:44)	34
3	1a / 0.5 ^h	24	77 (54:46)	8
4	1b / 5 ^f	4	52 (67:33)	39
5	1c / 5 ^f	4	71 (58:42)	17

^a Bestimmung von Umsatz, Ausbeute und Selektivität durch ¹H-NMR. ^b Umsatz >99 %.

^c 1 mmol, *c*₀ = 95.9 mM. ^d 1.5 mmol, *c*₀ = 144 mM. ^e *cis:trans*-Verhältnis nicht nachweisbar (¹H-NMR). ^f 0.05 mmol, *c*₀ = 4.79 mM. ^g 0.01 mmol, *c*₀ = 0.96 mM. ^h 0.005 mmol, *c*₀ = 0.48 mM.

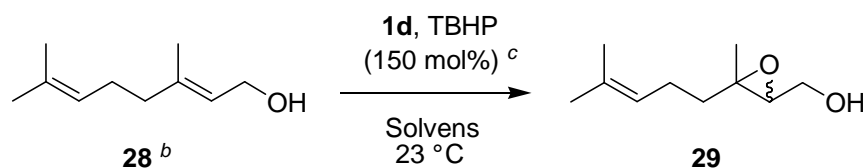
5.3 Versuche zur enantioselektiven π -Bindungsoxygenierung

Der Oxovanadium(V)-Piperidinkomplex **1d** (Abb. 5.1) sollte in ersten Versuchen zur enantioselektiven Oxygenierung eingesetzt werden. Zu Beginn der Studie wurden 2-Propenole umgesetzt, um die Ergebnisse mit der Literatur vergleichen und gezielt Parametervariationen vornehmen zu können. Dabei war der Einfluss des Lösungsmittels, der Reaktionszeit und der Katalysatormenge auf die Selektivität der Oxygenierung zu untersuchen.

Die Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses erhaltener Oxygenierungsprodukte erfolgte ^{31}P -NMR-spektroskopisch mit Hilfe des Derivatisierungsreagenzes 2-Chlor-(4*R*,5*R*)-bis{[(1*R*,2*S*,5*R*)-5-methyl-2-(1-methylethyl)-cyclo-hex-1-yl]-oxycarbonyl}-1,3,2-dioxaphospholan (Ausbeuten >95 %; absoluter Fehler: ± 1 %; Details siehe Kapitel 7).^[3,4] Als Referenz wurde von den zu untersuchenden Substraten das entsprechende Racemat hergestellt und mit dem Phosphorreagenz umgesetzt.

5.3.1 Epoxidierung von Allylalkoholen

2,6-Dimethyl-*trans*-2,6-octadien-8-ol (**28**) wurde mit **1d** und TBHP oxidiert und das Epoxid **29** in Ausbeuten von 70–93 % erhalten. Dabei wurde das Lösungsmittel, die Katalysatormenge und die Reaktionszeit verändert (Tab. 5.6), wobei die ermittelten *er*-Verhältnisse von 49:51 zu 39:61 variierten. Das beste Resultat ließ sich in Benzol (*er* = 39:61) erreichen (Tab. 5.6, Eintrag 6). Eine Verringerung der Katalysatormenge von 5 mol% auf 1.5 mol% sowie die Verkürzung der Reaktionsdauer um 16 Stunden führte zu keiner signifikanten Änderung des Enantiomerenverhältnisses bei Verwendung von CHCl_3 (Tab. 5.6, Einträge 1, 4 und 9).

Tabelle 5.6 Epoxidierung von 2,6-Dimethyl-*trans*-2,6-octadien-8-ol (**28**): ^a

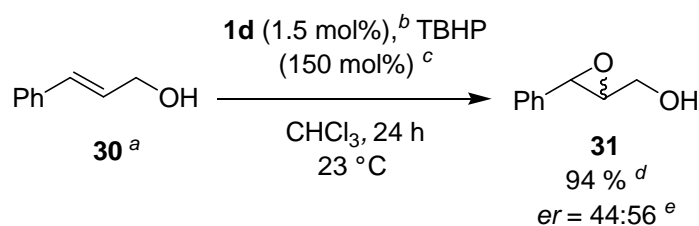
Eintrag	1d / mol%	<i>t</i> / h	Solvens	Umsatz / % ^a	29 / %	<i>er</i> ^d
1	5 ^e	24	CHCl ₃	92	89	46:54
2	5 ^e	24	CH ₃ CN	>99	93	51:49
3	5 ^e	24	C ₆ H ₆	>99	82	43:57
4	1.5 ^f	24	CHCl ₃	>99	91	49:51
5	1.5 ^f	24	CH ₂ Cl ₂	>99	87	51:49
6	1.5 ^f	24	C ₆ H ₆	>99	80	39:61
7	1.5 ^f	24	Toluol	>99	78	43:57
8	1.5 ^f	24	TFT ^g	>99	70	44:56
9	1.5 ^f	8	CHCl ₃	>99	92	48:52

^a Bestimmung von Umsatz und Ausbeute durch ¹H-NMR. ^b 0.5 mmol, *c*₀ = 95.9 mM.

^c 0.75 mmol, *c*₀ = 144 mM. ^d Ermittelt durch Derivatisierung mit einem chiralen Phosphorreagenz (absoluter Fehler: ± 1 %).^[3,4] ^e 25 μmol, *c*₀ = 4.79 mM. ^f 7.5 μmol, *c*₀ = 1.44 mM.

^g α,α,α-Trifluortoluol.

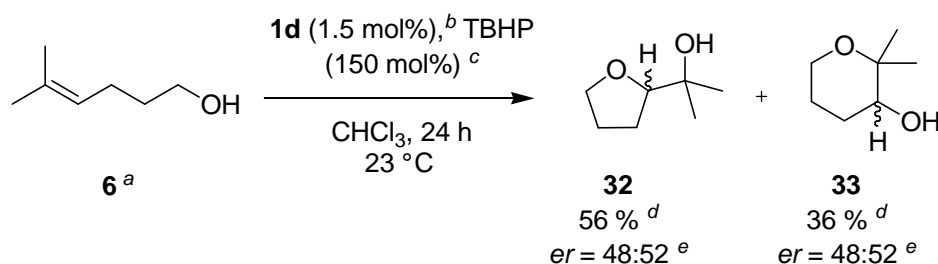
Als weiterer Allylalkohol wurde (*2E*)-3-Phenylprop-2-en-1-ol (**30**) umgesetzt. Dabei konnte Epoxid **31** in einer Ausbeute von 94 % gewonnen werden (*er* = 44:56, Schema 5.2).



Schema 5.2 Epoxidierung von (*2E*)-3-Phenylprop-2-en-1-ol (**30**) mit **1d** [^a 0.5 mmol, *c*₀ = 96.1 mM; ^b 7.5 μmol, *c*₀ = 1.4 mM; ^c 0.75 mmol, *c*₀ = 144 mM; ^d ¹H-NMR-spektroskopisch; ^e Ermittelt durch Umsetzung mit einem chiralen Phosphorreagenz (absoluter Fehler: ± 1 %)].^[3]

5.3.2 Oxidation eines prochiralen Alkenols

Bishomoallylalkohol **6** wurde mit Oxovanadium(V)-Komplex **1d** und TBHP oxidiert und die Produkte **32** und **33** in einer Gesamtausbeute von 92 % erhalten (Schema 5.3). Das Enantiomerenverhältnis betrug für beide O-Heterocyclen 48:52.



Schema 5.3 Oxygenierung von **6** mit **1d** [^a 0.5 mmol, 95.9 mM; ^b 7.5 μ mol, c_0 = 1.4 mM; ^c 0.75 mmol, c_0 = 144 mM; ^d ¹H-NMR-spektroskopisch; ^e Ermittelt durch Umsetzung mit einem chiralen Phosphorreagenz (absoluter Fehler: ± 1 %)].^[3]

5.4 Diskussion der Ergebnisse

Mit Hilfe von Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexen konnten cyclische Ether zum Teil cis-selektiv aus Alkenolen unterschiedlicher Kettenlänge aufgebaut werden. Bei vergleichbarer Selektivität gegenüber bisher eingesetzter Oxovanadium(V)-Schiffbasekomplexe^[1] erwiesen sich die Piperidinkomplexe im Verlauf der Katalyse als stabil, langlebig und aktiv.

5.4.1 Katalytische Eigenschaften von Piperidinkomplexen

Für die oxidative Umsetzung der Alkenole **2–6** mit TBHP und den Komplexen **1a–d** wurden am Beispiel von 5-Methyl-1-phenylhex-4-en-1-ol (**2**) geeignete Reaktionsbedingungen ermittelt (Tab. 5.1). Dabei wurde exo-Produkt **7** in allen Fällen cis-selektiv und in nahezu allen Fällen als Hauptprodukt gebildet. Mit 5 mol% Katalysator wurden die besten Ausbeuten erzielt und aus einer solchen Reaktion das Ligandengerüst nach Oxidation in 91%iger Ausbeute wiedergewonnen. Die Reduktion der Katalysatormenge auf 0.05 mol% bzw. 0.1 mol% hatte, bei gleich bleibender Selektivität, Ausbeuteeinbußen (4–5 %) und verlängerte Reaktionszeiten (1 Tag \rightarrow 7 Tage) zur Folge. Da bei 0.1 mol% Katalysator (Reduktion um den Faktor 50) die

Reaktionszeit im Vergleich zum Einsatz von 5 mol% nur verdoppelt wurde, sollte in zukünftigen Arbeiten der Bereich von 0.2–1.0 mol% Katalysatormenge näher untersucht werden und gegebenenfalls zu einem mit 5 mol% vergleichbaren Resultat führen.

Neben TBHP wurden die Peroxide **10–13**, im Rahmen der Untersuchung von Reaktionsbedingungen mit dem 4-Pentenol **2**, eingesetzt. Der direkte Vergleich zwischen TBHP und den Alkylhydroperoxiden **10–12** zeigte, dass ähnliche Stereo- und Regioselektivitäten erreicht wurden. Mit höheren Ausbeuten im Bereich von 10 % schien TBHP das beste Oxidationsmittel zu sein. In weiteren Arbeiten sollten die durchaus konkurrenzfähigen Peroxide **10–12** weiter untersucht werden. Im Gegensatz zu TBHP können diese als Reinsubstanzen eingesetzt und somit eine höhere Alkylhydroperoxidkonzentration zu Beginn der Reaktion gewählt werden, die bei TBHP zu Ausbeuteeinbrüchen führte. Lediglich Peroxid **13** schien unter den gegebenen Bedingungen nicht mit TBHP konkurrieren zu können.

Die Ausbeute des Nebenproduktes **9** schien mit der Ausbeute an 2-(2-Hydroxyprop-2-yl)-5-phenyltetrahydrofuran (**7**) zu korrelieren. Ähnliche Erkenntnisse finden sich in der Literatur (Kapitel 2)^[1] und sollten in weiterführenden Arbeiten eingehender untersucht werden (Kapitel 6).

Diastereoselektivitäten erhaltener Cyclisierungsprodukte sanken von 5-Methyl-1-phenylhex-4-en-1-ol (**2**) (98 % *de*) über 1-*t*Bu-Derivat **3** (92 % *de*) zu (*R*)-Linalool (*R*)-(**25**) (34 % *de*) und lagen im Bereich derer von Oxovanadium(V)-Schiffbasekomplexen.^[1,5] Teilweise wurden niedrigere Diastereoselektivitäten (Oxidation des 1-*t*Bu-derivatisierten Alkenols **3**) bzw. abweichende Produktselektivitäten [(i) bei der Oxidation von (*R*)-**25** konnte kein substituiertes Tetrahydropyran und (ii) bei der Oxidation von **3** konnte das Lacton **19** nachgewiesen werden] im Vergleich zur Literatur erzielt.^[1,5] Aufgrund der für Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexe erhaltenen Produkt- und Diastereoselektivitäten und der Ergebnisse aus Kapitel 3 (Peroxidbelastung) wurde für Piperidinkomplexe, in Analogie zu Oxovanadium(V)-Schiffbasekomplexen, der gleiche Verlauf der Katalysereaktion über eine Metall-Peroxy-Route angenommen (siehe Kapitel 2).^[1,5] Aufgrund parametrischer Unterschiede in den Oxidationsreaktionen ist jedoch ein direkter Vergleich zwischen Oxovanadium(V)-Schiffbase- und Piperidinkomplexen momentan nicht möglich.

5.4.2 Enantioselektive Oxygenierungen

In ersten Versuchen zur Lösung des Problems der enantioselektiven Tetrahydrofuran- und pyransynthese ausgehend von δ,ϵ -ungesättigten Alkoholen wurde der in Kapitel 3 dargestellte C_1 -symmetrische (Enantiomerenreinheit nicht vollständig bewiesen) Oxovanadium(V)-Piperidinkomplex **1d** bei der Oxidation von 2-Propenolen und 4-Pentenolen eingesetzt.

Unter Berücksichtigung des absoluten Fehlers der Derivatisierungsmethode zur Bestimmung des *ee*-Wertes ($\pm 1\%$)^[3,4] konnten sehr geringe bzw. keine Enantiomerenüberschüsse nachgewiesen werden. Da keine genauen Kenntnisse über stattfindende Prozesse während der **1d**-katalysierten Oxygenierung vorlagen, blieb die Ursache für das Ausbleiben höherer Enantiomerenreinheiten ungeklärt. Anhand der Ergebnisse aus Kapitel 3 wurde eine *in situ* Aktivierung von TBHP durch **1d** angenommen. Ob es dabei zur Ausbildung diastereomerer Vanadiumverbindungen kam oder ob sich der Ligand vom Zentralatom löste und monomeres Vanadium als aktive Spezies vorlag, blieb ungeklärt. Würde man den für Oxovanadium(V)-Schiffbasekomplexe untersuchten Reaktionsverlauf für die **1d**-katalysierte Oxygenierung zu Grunde legen (siehe Kapitel 2), würde der Bildung eines Peroxykomplexes die Koordinierung des Alkenols und eine *syn*-Oxygenierung folgen. Hierbei könnte es im beladenen Komplex zur Bildung enantiomerenangereicherter Produkte kommen, sofern eine Vorzugsrichtung für die Koordinierung des Alkenols ausgebildet werden könnte.

Durch Wechselwirkungen des gebundenen Alkenols und Alkylhydroperoxids mit dem Ligandengerüst könnte eine enantioselektive Oxygenierung begünstigt werden. Beispiele aus den Arbeiten von Sharpless, Yamamoto und weiteren Gruppen belegen, dass die Ausbildung einer Vorzugsrichtung zu hohen Enantioselektivitäten bei der Oxygenierung von Allylalkoholen führt.^[6-14]

Parametervariationen könnten ebenfalls eine Steigerung von Enantioselektivitäten bewirken. Die Arbeiten von Bolm zeigen, dass bei der Oxidation von 2-Propenolen mit Vanadiumkomplexen nach einer Absenkung der Temperatur von Raumtemperatur auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ der *ee*-Wert um 23 % ansteigt.^[15] Durch Variation des Ligand zu Vanadium-Verhältnisses und damit der Konzentration an Ligand werden weiterhin Verbesserungen des *ee*-Wertes um bis zu 10 % nachgewiesen.^[16]

In weiterführenden Arbeiten sollte damit begonnen werden für C_1 -symmetrische Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexe einen Bereich für die *ee*-Sättigung zu ermitteln, indem erreichte *ee*-Werte in Abhängigkeit vom Ligand zu Vanadium-Verhältnis untersucht werden.

Ausbleibende Enantioselektivitäten könnten darauf zurückzuführen sein, dass beispielsweise im Komplex **1d** die chiralen Einheiten zu weit vom katalytischen Zentrum entfernt oder die Möglichkeiten zur Ausbildung einer Vorzugsrichtung zu gering sind. In diesem Fall sollten in weiterführenden Ligandsynthesen chirale Elemente am N-Heteroatom eingeführt werden, um näher an das Vanadiumzentrum heranzurücken. Zudem könnte das Ligandensystem in Hinblick auf Alkyl- oder Arylreste in der Hydroxymethyl-Seitenkette variiert werden.

Die in diesen Arbeiten untersuchten Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexe erwiesen sich als nützliche und stabile Reagenzien zur Darstellung funktionalisierter, cyclischer Ether. Aufgrund der katalytischen Aktivität der Piperidinkomplexe sollten auch andere, beispielsweise in Position 2 und 3 substituierte Alkenole, oxidiert werden können. In weiterführenden Arbeiten sollten grundlegende Studien zum Vergleich mit Oxovanadium(V)-Schiffbasekomplexen durchgeführt werden.

5.5 Experimenteller Teil

Die Ausgangsverbindungen und Reagenzien (*R*)-3,7-Dimethyl-1,6-octadien-3-ol (*R*)-(25) und TBHP (5.5 M in Nonan) wurden kommerziell erworben (Sigma-Aldrich, Acros Organics). Alle übrigen Chemikalien und Reagenzien wurden von der Chemikalienausgabe der TU Kaiserslautern bezogen und, falls nicht anders erwähnt, ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Die verwendeten Reagenzienmengen bezogen sich grundsätzlich auf eine Chemikalienreinheit >98 %. Eine Abweichung von dieser Reinheit wurde durch die Angabe des vorliegenden Reinheitsgrades und der darauf bezogenen Stoffmenge gekennzeichnet. Der verwendete Petrolether bezog sich auf die Fraktion, die im Bereich von 30–75 °C siedete. Das in den Oxidationsreaktionen als Lösungsmittel verwendete CHCl₃ wurde unmittelbar vor Reaktionsdurchführung über basisches Al₂O₃ filtriert.

Die Verbindungen 5-Methyl-1-phenyl-hex-4-en-1-ol (**2**),^[17] 2,2,7-Trimethyloct-5-en-3-ol (**3**),^[1] 1-Phenylpent-4-en-1-ol (**4**),^[18] 6-Methyl-1-phenylhept-5-en-1-ol (**5**),^[1] 5-Methylhex-4-en-1-ol (**6**),^[19] (1-Phenylprop-1-yl)-hydroperoxid (**10**),^[20] (1-Methyl-1-phenylbut-1-yl)-hydroperoxid (**11**),^[20] (1,2-Dimethyl-1-phenylprop-1-yl)-hydroperoxid (**12**)^[20] und (Triphenylmethyl)-hydroperoxid (**13**)^[21] wurden nach literaturbekannter Synthese hergestellt.

5.5.1 Allgemeine Vorgehensweise bei der Oxidation von Alkenolen

Eine Lösung des Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexes **1a–d** in 5 ml Lösungsmittel wurde mit TBHP (150 mol%) versetzt, 2 Minuten auf 60 °C erhitzt und nach Erreichen von 23 °C zu einer Lösung des Substrates [**2–6**, (*R*)-**25**, **28** und **30**] (1 mmol) in 5 ml Lösungsmittel gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 23 °C gerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck (40 °C) entfernt. Die Ausbeute wurde entweder durch GC/MS über unabhängig bestimmte Flächenfaktoren (*n*-Decan als interner Standard) oder nach säulenchromatographischer Aufreinigung ¹H-NMR-analytisch bestimmt (Exakte Angaben für jeweiliges Substrat sind den Tabellen 5.1–5.6 sowie den Schemata 5.2 und 5.3 zu entnehmen).

Alle angegebenen Enantiomerenverhältnisse resultierten aus der Derivatisierung entsprechender Alkohole mit 2-Chlor-(4*R*,5*R*)-bis{[(1*R*,2*S*,5*R*)-5-methyl-2-(1-methylethyl)-cyclohex-1-yl]-oxycarbonyl}-1,3,2-dioxaphospholan und NEt₃ in CDCl₃ und anschließender Aufnahme eines ³¹P-NMR-Spektrums (Ausbeuten >95 %) (siehe Kapitel 7).^[3] Die Ergebnisse sind den Schemata 5.2 und 5.3 sowie Tab. 5.4 zu entnehmen.

5.5.1.1 5-Methyl-1-phenylhex-4-en-1-ol (**2**)

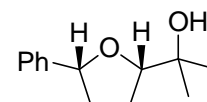
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5.5.1 wurde 5-Methyl-1-phenylhex-4-en-1-ol (**2**) (190 mg, 1 mmol, *c*₀ = 95.6 mM) mit **1a** (15.6 mg, 0.05 mmol, 5 mol%, *c*₀ = 4.78 mM) und TBHP (269 μ l, 150 mol% 1.5 mmol, *c*₀ = 143 mM) in CHCl₃ (5 ml für die Lösung des Alkenols, 5 ml für die Lösung des Katalysators) umgesetzt und für 24 h bei 23 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über SiO₂ filtriert und das Filtrat nach Zugabe von *n*-Decan gaschromatographisch analysiert.

cis-2-(2-Hydroxyprop-2-yl)-5-phenyltetrahydrofuran *cis*-(**7**).^[1,22,23]

Ausbeute: 161 mg (0.78 mmol, 78 %).

GC/MS (*t*_r = 16.24; TP1; 70 eV, EI): *m/z* (%) = 206 (1) [M⁺], 104 (100).

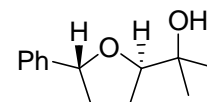
Summenformel: C₁₃H₁₈O₂ (206.13).



trans-2-(2-Hydroxyprop-2-yl)-5-phenyltetrahydrofuran *trans*-(**7**).^[1,22,23]

Ausbeute: 8.2 mg (0.04 mmol, 4 %).

GC/MS (*t*_r = 16.30; TP1; 70 eV, EI): *m/z* (%) = 206 (1) [M⁺], 104 (100).



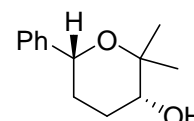
Summenformel: C₁₃H₁₈O₂ (206.13).

cis-3-Hydroxy-2,2-dimethyl-6-phenyltetrahydropyran *cis*-(**8**).^[1,22,23]

Ausbeute: 8.2 mg (0.04 mmol, 4 %).

GC/MS (*t_r* = 16.85; TP1; 70 eV, EI): *m/z* (%) = 206 (1) [M⁺], 104 (100).

Summenformel: C₁₃H₁₈O₂ (206.13).

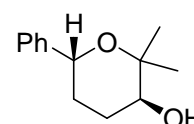


trans-3-Hydroxy-2,2-dimethyl-6-phenyltetrahydropyran *trans*-(**8**).^[1,22,23]

Ausbeute: 12.4 mg (0.04 mmol, 6 %).

GC/MS (*t_r* = 16.92; TP1; 70 eV, EI): *m/z* (%) = 206 (1) [M⁺], 104 (100).

Summenformel: C₁₃H₁₈O₂ (206.13).



3-Benzoyloxy-2,2-dimethyl-5- γ -butyrolacton (**9**).^[1]

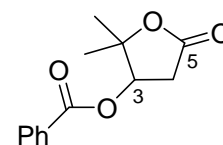
Ausbeute: 9.4 mg (0.04 mmol, 4 %).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.51 (s, 3 H, CH₃), 1.52 (s, 3 H, CH₃), 2.71 (dd, 1 H, *J* = 18.7, 2.0 Hz, 4-H), 3.18 (dd, 1 H, *J* = 18.7, 6.8 Hz, 4-H), 5.45 (dd, 1 H, *J* = 6.5, 2.0 Hz, 3-H), 7.48 (t, 2 H, *J* = 8.2 Hz, Ph-H), 7.62 (t, 1 H, *J* = 7.2 Hz, Ph-H), 8.04 (d, 2 H, *J* = 7.5 Hz, Ph-H).

GC/MS (*t_r* = 19.20; TP1; 70 eV, EI): *m/z* (%) = 234 (3) [M⁺], 105 (100).

Summenformel: C₁₃H₁₄O₄ (234.08).

Die erhaltenen Daten stimmten mit der Literatur überein.^[1]



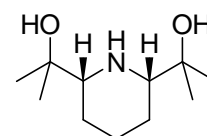
Zur Rückgewinnung des Liganden wurde die Reaktionslösung nach der Ausbeutebestimmung mit H₂O (3 ml) versetzt und mit EtOAc (3 × 6 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (5 ml) und gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (2 × 5 ml) gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck (220 mbar / 40 °C) entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt [SiO₂, EtOAc/CH₃OH = 1:1 (v/v)].

cis-2,6-Bis(2-hydroxyprop-2-yl)-piperidin.

Ausbeute: 9.2 mg (45.4 μ mol, 91 %), farbloser Feststoff.

R_f = 0.43 [EtOAc/CH₃OH = 1:1 (v/v)].

Die spektroskopischen Daten (¹H-NMR) stimmten mit denen aus Versuch 3.7.1.2 überein.



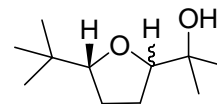
5.5.1.2 2,2,7-Trimethyloct-6-en-3-ol (**3**)

In Anlehnung an die Arbeitsvorschrift 5.5.1 wurde **3** (85 mg, 0.5 mmol, $c_0 = 95.6$ mM) mit **1a** (7.8 mg, 25 μ mol, 5 mol%, $c_0 = 4.78$ mM) und TBHP (135 μ l, 0.75 mmol, $c_0 = 143$ mM) in CHCl_3 (2.5 ml für die Lösung des Alkenols, 2.5 ml für die Lösung des Katalysators) umgesetzt und für 7 d bei 23 °C gerührt. Nach 24 h und 48 h wurde erneut TBHP (je 135 μ l, 0.75 mmol) zugegeben und weitergerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck (40 °C / 350 mbar) entfernt und das Produktgemisch säulenchromatographisch [SiO_2 , Et_2O /Pentan = 1:1 (v/v)] aufgereinigt.

1. Fraktion: $R_f = 0.50$ und 0.51 [Et_2O /Pentan = 1:1 (v/v)]. Die R_f -Werte konnten dem entsprechenden Isomer nicht zugeordnet werden.

2-(2-Hydroxyprop-2-yl)-5-*tert*-butyltetrahydrofuran (**14**).

Ausbeute: 68.8 mg (0.37 mmol, 74 %, *cis:trans* = 95:5), als Isomerengemisch, farbloses Öl.

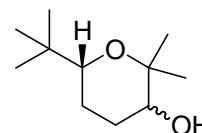


Die erhaltenen Daten stimmten mit der Literatur überein.^[1]

2. Fraktion: $R_f = 0.37$ und 0.38 [Et_2O /Pentan = 1:1 (v/v)]. Die R_f -Werte konnten dem entsprechenden Isomer nicht zugeordnet werden.

3-Hydroxy-2,2-dimethyl-6-*tert*-butyltetrahydropyran (**15**).

Ausbeute: 10.2 mg (0.06 mmol, 11 %, *cis:trans* = 49:51), als Isomerengemisch, farbloses Öl.

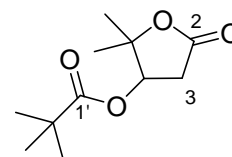


Die erhaltenen Daten stimmten mit der Literatur überein.^[1]

3. Fraktion: $R_f = 0.28$ [Et_2O /Pentan = 1:1 (v/v)].

(Tetrahydro-2,2-dimethyl-5-oxofuran-3-yl)-pivalat (**16**).

Ausbeute: 9.6 mg (0.05 mmol, 9 %), farbloses Öl.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.22$ [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.41 (s, 3 H, CH_3), 1.44 (s, 3 H, CH_3), 2.50 (dd, 1 H, $J = 18.5, 2.1$ Hz, 3-H), 3.06 (dd, 1 H, $J = 18.5, 6.7$ Hz, 3-H), 5.16 (dd, 1 H, $J = 6.7, 2.1$ Hz, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): $\delta = 21.60$ (CH_3), 26.38 (CH_3), 27.01 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 36.01 (C3), 38.92 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 74.33 (C5), 86.39 (C4), 173.6 (C1'), 177.5 (C2).

GC/MS ($t_r = 13.80$ min; 70 eV, EI): m/z (%) = 214 (1) [M^+], 57 (100).

$C_{11}H_{18}O_4$ (214.26)	Ber.	C	61.66	H	8.47
	Gef.	C	61.60	H	8.39.

5.5.1.3 1-Phenylpent-4-en-1-ol (**4**)

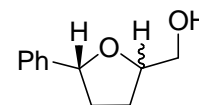
Analog der Arbeitsvorschrift 5.5.1 wurde 1-Phenylpent-4-en-1-ol (**4**) (162 mg, 1 mmol, $c_0 = 95.6$ mM) mit **1a** (15.6 mg, 0.05 mmol, 5 mol%, $c_0 = 4.79$ mM) und TBHP (269 μ l, 1.5 mmol, $c_0 = 144$ mM) in $CHCl_3$ (5 ml für die Lösung des Alkenols, 5 ml für die Lösung des Katalysators) umgesetzt und für 48 h bei 23 °C gerührt. Nach 24 h wurde erneut TBHP (269 μ l, 1.5 mmol) zugegeben und weitergerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck (40 °C / 350 mbar) entfernt. Das Produktgemisch wurde säulenchromatographisch [SiO_2 , Et_2O /Pentan = 1:1 (v/v)] aufgereinigt, wobei die Produkte in Mischfraktionen erhalten wurden.

1. Fraktion: $R_f = 0.41$ [Et_2O /Pentan = 1:1 (v/v)].

2-Hydroxymethyl-5-phenyltetrahydrofuran (**17**).

Ausbeute: 107 mg (0.60 mmol, 60 %, *cis:trans* = 40:60), als Isomerengemisch, gelbes Öl.

Die spektroskopischen Daten stimmten mit der Literatur überein.^[24]

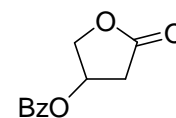


2. Fraktion: $R_f = 0.31$ [Et_2O /Pentan = 1:1 (v/v)].

3-Benzoyloxy-5- γ -butyrolacton (**18**).

Ausbeute: 26.0 mg (0.13 mmol, 13 %), gelbes Öl.

Die spektroskopischen Daten stimmten mit der Literatur überein.^[24]



5.5.1.4 6-Methyl-1-phenylhept-5-en-1-ol (5)

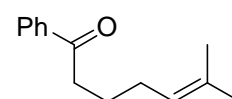
Analog der Arbeitsvorschrift 5.5.1 wurde 6-Methyl-1-phenylhept-5-en-1-ol (**5**) (102 mg, 0.5 mmol, $c_0 = 95.4$ mM) mit **1a** (7.8 mg, 25 μ mol, 5 mol%, $c_0 = 4.78$ mM) und TBHP (135 μ l, 0.75 mmol, $c_0 = 143$ mM) in CHCl_3 (2.5 ml für die Lösung des Alkenols, 2.5 ml für die Lösung des Katalysators) umgesetzt und für 48 h bei 23 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck (40 °C / 350 mbar) entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch [SiO_2 , Petrolether/Aceton = 3:1 (v/v)] aufgereinigt.

1. Fraktion: $R_f = 0.82$ [Petrolether/Aceton = 3:1 (v/v)].

6-Methyl-1-phenylhept-5-en-1-on (**24**).

Ausbeute: 19.4 mg (95 μ mol, 19 %), farbloses Öl.

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmten mit der Literatur überein.^[23,25]

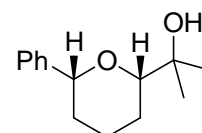


2. Fraktion: $R_f = 0.52$ und 0.54 [Petrolether/Aceton = 3:1 (v/v)]. Die R_f -Werte konnten dem entsprechenden Isomer nicht zugeordnet werden.

cis/trans-2-(2-Hydroxyprop-2-yl)-6-phenyltetrahydropyran (**20**).

Ausbeute: 45.9 mg (0.21 mmol, 42 %, *cis:trans* = 98:2), als Isomerengemisch, farbloses Öl.

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmten mit der Literatur überein.^[1,2]

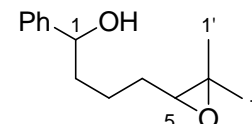


3. Fraktion: $R_f = 0.50$ [Petrolether/Aceton = 3:1 (v/v)].

4-(3,3-Dimethyloxiran-2-yl)-1-phenylbutan-1-ol (**23**).

Ausbeute: 25.0 mg (114 μ mol, 23 %), als Diastereomerengemisch aus (1*R*,5*R*)-**23** / (1*S*,5*S*)-**23** und (1*R*,5*S*)-**23** / (1*S*,5*R*)-**23**, farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 1.23$ (s, 3 H, CH_3), 1.24 (s, 3 H, CH_3), 1.28 (s, 6 H, CH_3), 1.38–1.44 (m, 2 H, 3-H), 1.53–1.56 (m, 4 H, 4-H), 1.58–1.65 (m, 2 H, 3-H), 1.73–1.79 (m, 2 H, 2-H), 1.82–1.88 (m, 2 H, 2-H), 2.12 (br s, 2 H, OH), 2.68 (t, 2 H, $J = 6.2$ Hz, 5-H), 4.65–4.69 (m, 2 H, 1-H), 7.25–7.29 (m, 2 H, Ph-H), 7.33–7.34 (m, 8 H, Ph-H).



^{13}C -NMR (CDCl_3 , 151 MHz): $\delta = 18.66$ ($2 \times \text{CH}_3$), 22.70 ($2 \times \text{C}_3$), 24.81 ($2 \times \text{CH}_3$), 28.55 (C_4), 28.58 (C_4), 38.61 (C_2), 38.72 (C_2), 58.28 (C_6), 58.35 (C_6), 64.29 (C_5), 64.35 (C_5), 74.29 (C_1), 74.45 (C_1), 125.8 ($2 \times \text{Ph-C}$), 127.5 ($2 \times \text{Ph-C}$), 128.4 ($2 \times \text{Ph-C}$), 144.6 (Ph-C), 144.7 (Ph-C).

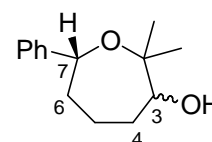
HRMS ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ 220.1463, gef. 220.1503.

4. Fraktion: $R_f = 0.20$ und 0.21 [Petrolether/Aceton = 3:1 (v/v)]. Die R_f -Werte konnten dem entsprechenden Isomer nicht zugeordnet werden.

Ausbeute: 15.5 mg (70.5 μmol , 14 %), als Isomerengemisch (50:50), farbloses Öl.

cis/trans-3-Hydroxy-2,2-dimethyl-7-phenyloxepan *cis/trans*-(**21**).

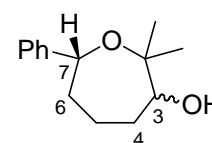
Isomer 1:



^1H -NMR (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 1.25$ (s, 3 H, CH_3), 1.27 (s, 3 H, CH_3), 1.38 –
 1.43 (m, 2 H, 5-H), 1.57 – 1.64 (m, 2 H, 4-H), 1.80 – 1.85 (m, 2 H, 6-H), 2.68 (br s, 1 H, OH), 3.80
(dd, 1 H, $J = 11.0, 2.0$ Hz, 3-H), 4.65 – 4.67 (m, 1 H, 7-H), 7.25 – 7.28 (m, 1 H, Ph-H), 7.31 – 7.35
(m, 4 H, Ph-H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 151 MHz): $\delta = 23.81$ (C_5), 25.11 (CH_3), 26.21 (CH_3), 32.73 (C_4), 38.28 (C_6),
 73.96 (C_3), 74.23 (C_7), 76.00 (C_2), 125.7 (Ph-C), 127.5 (Ph-C), 128.4 (Ph-C), 144.6 (Ph-C).

Isomer 2:



^1H -NMR (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 1.31$ – 1.37 (m, 2 H, 4-H), 1.51 (s, 3 H, CH_3),
 1.55 (s, 3 H, CH_3), 1.65 – 1.72 (m, 2 H, 5-H), 1.73 – 1.79 (m, 2 H, 6-H), 2.68 (br s, 1 H, OH), 3.45
(dd, 1 H, $J = 10.2, 1.8$ Hz, 3-H), 4.65 – 4.67 (m, 1 H, 7-H), 7.25 – 7.28 (m, 1 H, Ph-H), 7.31 – 7.35
(m, 4 H, Ph-H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 151 MHz): $\delta = 22.77$ (C_5), 27.13 (CH_3), 29.07 (CH_3), 31.17 (C_4), 38.71 (C_6),
 72.75 (C_2), 74.44 (C_7), 78.68 (C_3), 125.8 (Ph-C), 127.4 (Ph-C), 128.3 (Ph-C), 144.6 (Ph-C).

Massenfeinbestimmung des Diastereomerengemisches:

Verbindung 1^{*}: HRMS ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ 220.1463, gef. 220.1478.

Verbindung 2^{*}: [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$]: HRMS ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}$ 202.1358, gef. 202.1356.

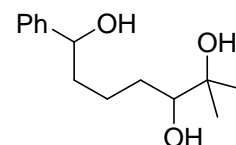
* Die Verbindungen konnten weder Isomer 1 noch Isomer 2 zweifelsfrei zugeordnet werden.

5. Fraktion: $R_f = 0.06$ [Petrolether/Aceton = 3:1 (v/v)].

6-Methyl-1-phenylheptan-1,5,6-triol (**22**).

Ausbeute: 2.0 mg (8.39 μ mol, 1 %), als farbloses Öl.

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus Versuch 5.5.1.5 überein.

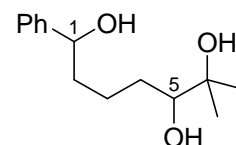


5.5.1.5 Synthese von 6-Methyl-1-phenylheptan-1,5,6-triol (**22**)

Eine Lösung aus Ameisensäure [wässrig, 98 % (w/w)] (25 ml) und H_2O_2 [wässrig, 30 % (w/w)] (5 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt. Hierzu wurde eine Lösung aus 6-Methyl-1-phenylhept-5-en-1-ol (**5**) (300 mg, 1.47 mmol) und Aceton (5 ml) tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei 0 °C und 24 h bei 23 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck (20 mbar / 40 °C) entfernt. Der ölige Rückstand wurde mit H_2O (10 ml) und 2 N, wässriger NaOH (20 ml) versetzt und 20 min bei 23 °C gerührt. Nach Zugabe von EtOAc (50 ml) wurde 1 h bei 23 °C gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck (200 mbar / 40 °C) entfernt und das erhaltene Öl säulenchromatographisch [SiO_2 , Petrolether/Aceton = 3:1 (v/v)] aufgereinigt.

Ausbeute: 89 mg (0.37 mmol, 25 %), als Diastereomerenmischung aus (1*R*,5*R*)-**22** / (1*S*,5*S*)-**22** und (1*R*,5*S*)-**22** / (1*S*,5*R*)-**22**, farbloses Öl.

$R_f = 0.06$ [Petrolether/Aceton = 3:1 (v/v)].



1H -NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): $\delta = 1.11$ (s, 6 H, CH_3), 1.16 (s, 3 H, CH_3), 1.16 (s, 3 H, CH_3), 1.30–1.40 (m, 4 H, 4-H), 1.41–1.47 (m, 2 H, 3-H), 1.51–1.58 (m, 1 H, 3-H), 1.60–1.64 (m, 1 H, 3-H), 1.67–1.74 (m, 1 H, 2-H), 1.76–1.80 (m, 2 H, 2-H), 1.81–1.88 (m, 1 H, 2-H), 2.72 (br s, 6 H, OH), 3.31–3.36 (m, 2 H, 5-H), 4.67 (t, 2 H, $J = 7.5$ Hz, 1-H), 7.25–7.27 (m, 2 H, Ph-H), 7.32–7.33 (m, 8 H, Ph-H).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 151 MHz): $\delta = 22.88$ (C3), 22.92 (C3), 23.06 (CH_3), 23.10 (CH_3), 26.36 ($2 \times CH_3$), 30.97 (C4), 31.37 (C4), 38.68 (C2), 38.86 (C2), 73.09 (C6), 73.11 (C6), 74.19 (C1), 74.51

(C1), 78.08 (C5), 78.36 (C5), 125.8 (Ph-C), 125.8 (Ph-C), 127.4 (Ph-C), 127.5 (Ph-C), 128.4 (2 \times Ph-C), 144.7 (Ph-C), 144.8 (Ph-C).

HRMS ber. für $C_{14}H_{22}O_3$ 238.1569, gef. 238.1570.

GC/MS (t_r = 20.45 min; 70 eV, EI): m/z (%) = 238 (1) [M^+], 107 (100).

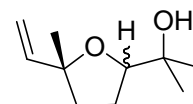
5.5.1.6 (R)-3,7-Dimethyl-1,6-octadien-3-ol (R)-(25)

Gemäß der Arbeitsvorschrift 5.5.1 wurde (R)-**25** (154 mg, 1.0 mmol, c_0 = 95.9 mM) mit **1a** (15.6 mg, 0.05 mmol, 5 mol%, c_0 = 4.79 mM) und TBHP (269 μ l, 1.5 mmol, c_0 = 144 mM) in $CHCl_3$ (5 ml für die Lösung des Alkenols, 5 ml für die Lösung des Katalysators) umgesetzt und für 4 h bei 23 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck (40 °C / 350 mbar) entfernt und das Produktgemisch säulenchromatographisch [SiO_2 , Et_2O /Pentan = 1:1 (v/v)] aufgereinigt.

1. Fraktion: R_f = 0.32 und 0.34 [Et_2O /Pentan = 1:1 (v/v)]. Die R_f -Werte konnten dem entsprechenden Isomer nicht zugeordnet werden.

(2R)-5-(2-Hydroxyprop-2-yl)-5-methyl-5-vinyltetrahydrofuran (R)-(26).

Ausbeute: 88.4 mg (0.52 mmol, 52 %, *cis:trans* = 65:35), als Isomerengemisch, gelbes Öl.

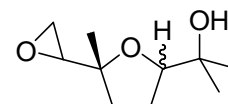


Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmten mit der Literatur überein.^[26,27]

2. Fraktion: R_f = 0.15 [Et_2O /Pentan = 1:1 (v/v)].

(2R)-5-(1-Hydroxyprop-2-yl)-2-methyl-2-oxiranyltetrahydrofuran (R)-(27).

Ausbeute: 70.7 mg (0.38 mmol, 38 %), als Isomerengemisch, gelbes Öl.



Das *cis:trans*-Verhältnis konnte nicht bestimmt werden.

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmten mit der Literatur überein.^[26,27]

5.5.1.7 (2E)-3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-ol (28)

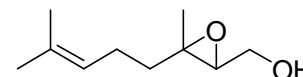
Analog der Arbeitsvorschrift 5.5.1 wurde **28** (77 mg, 0.5 mmol, c_0 = 95.9 mM) mit **1d** (10.1 mg, 25 μ mol, 5 mol%, c_0 = 4.79 mM) und TBHP (135 μ l, 0.75 mmol, c_0 = 144 mM) in

CHCl₃ (2.5 ml für die Lösung des Alkenols, 2.5 ml für die Lösung des Katalysators) umgesetzt und für 24 h bei 23 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck (40 °C / 350 mbar) entfernt und das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch [SiO₂, Et₂O/Pentan = 1:2 (v/v)] aufgereinigt.

$R_f = 0.14$ [Et₂O/Pentan = 1:2 (v/v)].

{3-Methyl-3-[(3*E*)-4-methylpent-3-enyl]-oxiran-2-yl}-methanol (**29**).

Ausbeute: 75.7 mg (0.45 mmol, 89 %, *er* = 46:54), farbloses Öl.



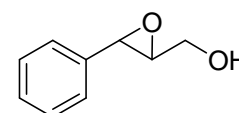
Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmten mit der Literatur überein.^[28]

5.5.1.8 (2*E*)-3-Phenylprop-2-en-1-ol (**30**)

Nach Arbeitsvorschrift 5.5.1 wurde **30** (67 mg, 0.5 mmol, $c_0 = 96.1$ mM) mit **1d** (3.0 mg, 7.5 μ mol, 1.5 mol%, $c_0 = 1.44$ mM) und TBHP (135 μ l, 0.75 mmol, $c_0 = 144$ mM) in CHCl₃ (2.5 ml für die Lösung des Alkenols, 2.5 ml für die Lösung des Katalysators) umgesetzt und für 24 h bei 23 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck (40 °C / 350 mbar) entfernt und das Produktgemisch säulenchromatographisch [SiO₂, Et₂O/Pentan = 1:2 (v/v)] aufgereinigt.

$R_f = 0.16$ [Et₂O/Pentan = 1:2 (v/v)].

(3-Phenyloxiran-2-yl)-methanol (**31**).



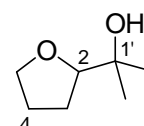
Ausbeute: 70 mg (0.47 mmol, 94 %, *er* = 44:56), farbloses Öl.

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmten mit der Literatur überein.^[29]

5.5.1.9 5-Methylhex-4-en-1-ol (**6**)

Analog der Arbeitsvorschrift 5.5.1 wurde **6** (57 mg, 0.5 mmol, $c_0 = 95.9$ mM) mit **1d** (3.0 mg, 7.5 μ mol, 1.5 mol%, $c_0 = 1.44$ mM) und TBHP (135 μ l, 0.75 mmol, $c_0 = 144$ mM) in CHCl₃ (2.5 ml für die Lösung des Alkenols, 2.5 ml für die Lösung des Katalysators) umgesetzt und für 24 h bei 23 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck (40 °C / 350 mbar) entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch [SiO₂, Et₂O/Pentan = 1:2 (v/v)] aufgereinigt.

1. Fraktion: $R_f = 0.14$ [Et₂O/Pentan = 1:2 (v/v)].



2-(2-Hydroxyprop-2-yl)-tetrahydrofuran (**32**).

Ausbeute: 33 mg (0.25 mmol, 50 %, *er* = 48:52), farbloses Öl.

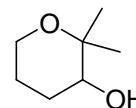
Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmten mit der Literatur überein.^[30]

2. Fraktion: $R_f = 0.10$ [Et₂O/Pentan = 1:2 (v/v)].

3-Hydroxy-2,2-dimethyl-tetrahydropyran (**33**).

Ausbeute: 23 mg (0.18 mmol, 36 %, *er* = 48:52), farbloses Öl.

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmten mit der Literatur überein.^[31,32]



5.6 Literatur

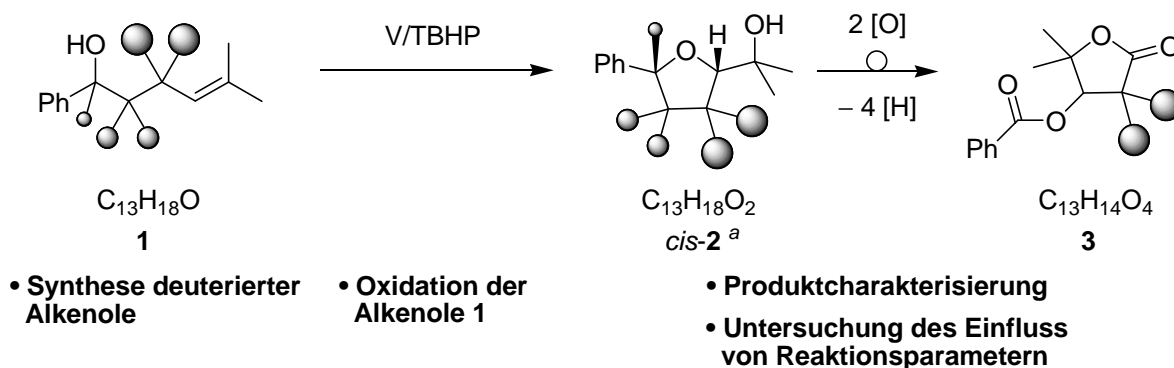
- [1] J. Hartung, S. Drees, M. Greb, P. Schmidt, I. Svoboda, H. Fuess, A. Murso, D. Stalke, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2388–2408.
- [2] N. Schneiders, T. Gottwald, J. Hartung, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 797–800.
- [3] M. Amberg, U. Bergsträßer, G. Stapf, J. Hartung, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3907–3910.
- [4] M. Amberg, U. Bergsträßer, G. Stapf, J. Hartung, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6052.
- [5] J. Hartung, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1559–1574.
- [6] K. B. Sharpless, K. C. Michaelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136–6137.
- [7] K. B. Sharpless, T. R. Verhoeven, *Aldrichim. Acta* **1979**, *12*, 63–74.
- [8] D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1159–1171.
- [9] Y. Hoshino, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10452–10453.
- [10] Z. Bourhani, A. V. Malkov, *Chem. Commun.* **2005**, 4592–4594.
- [11] Z. Bourhani, A. V. Malkov, P. Kocovský, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3194–3200.
- [12] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5976–5978.
- [13] W. Zhang, A. Basak, Y. Kosugi, Y. Hoshino, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 463–4465.
- [14] W. Zhang, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 286–287.
- [15] C. Bolm, T. Kühn, *Synlett* **2000**, 899–901.
- [16] H.-L. Wu, B.-J. Uang, *Tetrahedron:Asymmetry* **2002**, *13*, 2625–2628.
- [17] J. Hartung, M. Hiller, P. Schmidt, *Liebigs Ann.* **1996**, 1425–1436.
- [18] V. H. Raul, S. P. Singh, C. Dufour, C. Michoud, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7718–7727.
- [19] D. E. Cane, M. Tandon, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5355–5358.

- [20] W. P. Jackson, *Synlett* **1990**, 9, 536–539.
- [21] D. E. Bissing, C. A. Matuszak, W. E. McEwen, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3824–3828.
- [22] J. Hartung, P. Schmidt, *Synlett* **2000**, 3, 367–370.
- [23] J. P. Michael, M. M. Nkwelo, *Tetrahedron* **1990**, 46, 2549–2560.
- [24] J. Hartung, M. Greb, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 661, 67–84.
- [25] K. Itoh, S. Nakanishi, Y. Otsuji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 2965–2977.
- [26] C. Fournier-Nguefack, P. Lhoste, D. Sinou, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 53, 4353–4362.
- [27] R. Amouroux, G. Folefoc, F. Chastrette, M. Chastrette, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2259–2262.
- [28] D. K. Mohapatra, C. Pramanik, M. S. Chorghade, M. K. Gurjar, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5059–5063.
- [29] Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5765–5780.
- [30] G. Descortes, J.-C. Martin, G. Labrit, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 4151–4154.
- [31] Y. Masaki, T. Miura, I. Mukai, A. Itoh, H. Oda, *Chem. Lett.* **1991**, 11, 1937–1940.
- [32] S. R. Shenoy, F. R. P. Crisóstomo, T. Iwasawa, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5658–5659.

6 Untersuchungen zur Aufklärung der Lactonbildung

6.1 Konzept und Strategie

Bei der Oxidation des Alkenols **1** mit Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexen wiesen die Ergebnisse auf eine Korrelation gefundener Mengen an γ -Butyrolacton **3** und Tetrahydrofurylmethanol *cis*-**2** hin, was auf eine Bildung von **3** ausgehend von *cis*-**2** hindeutete (Schema 6.1).^[1] Die Lactonbildung sollte aufgeklärt und Reaktionsparameter zu deren Vermeidung gefunden werden, um so das Oxidationsverfahren *in punkto* Tetrahydrofuran-Synthese effektiver zu gestalten.



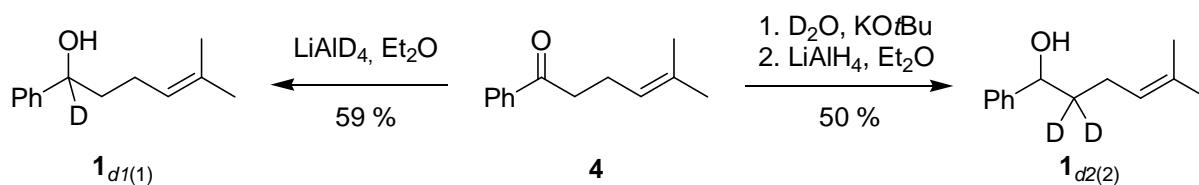
Schema 6.1 Konzept zur Aufklärung der Lactonbildung (● = D) [^a (\pm)-**2** (*cis:trans* >98:2)].

Die Summenformel des Lactons **3** zeigt im Vergleich zu der des Tetrahydrofuran-derivates *cis*-**2** formal eine Zunahme des Sauerstoffanteils um zwei und eine Abnahme des Wasserstoffanteils um vier Atome (Schema 6.1). Zur Lokalisierung der Orte stattfindender Dehydrierungen sollten deuterierte Derivate des 4-Pentenols **1** synthetisiert werden. Nach Oxygenierung dargestellter Alkenole sollten die markierten Positionen ¹H-NMR-spektroskopisch verfolgt werden. Abhängigkeiten von Reaktionsparametern waren durch Oxidation der Verbindungen **1** und *cis*-**2** zu untersuchen. Zur Vergleichbarkeit^[1,2] sollten die Reaktionen mit VOL(OEt)(EtOH) ($H_2L = N$ -2-Hydroxybenzyliden-2-aminophenol) durchgeführt werden.

6.2 Synthese deuterierter 4-Pentenole

Das in Position 1 deuterierte Alkenol $\mathbf{1}_{d1(1)}$ wurde durch Reduktion von 5-Methyl-1-phenylhex-4-en-1-on ($\mathbf{4}$) mit LiAlD_4 in einer Ausbeute von 59 % dargestellt (Schema 6.2, Abb. 6.1). Der Index $dx(y)$ spezifiziert die Anzahl vorhandener Deuteriumatome x und ihre Position (y) in den markierten Substraten. Der Anteil an deuterierter Verbindung (D:H >96:4) wurde $^1\text{H-NMR}$ -analytisch bestimmt. Das Verhältnis ergab sich nach Integration des Restprotonensignals bzw. anhand der $^1\text{H-NMR}$ -analytischen Nachweisgrenze (<4 %).

H/D-Austausch in Position 2 des Ketons $\mathbf{4}$ und anschließende Reduktion mit LiAlH_4 lieferte $\mathbf{1}_{d2(2)}$ in einer Ausbeute von 50 % (Schema 6.2, Abb. 6.2).



Schema 6.2 Synthese von $\mathbf{1}_{d1(1)}$ und $\mathbf{1}_{d2(2)}$ (D:H >96:4).

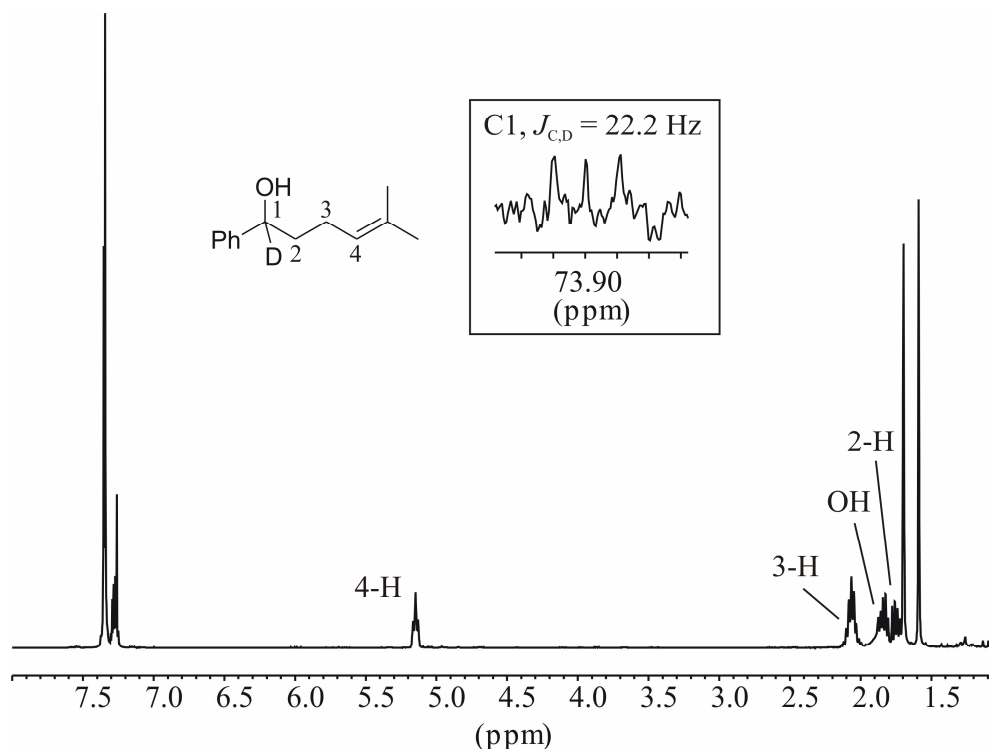


Abbildung 6.1 $^1\text{H-NMR}$ - (CDCl_3 , 400 MHz) und Ausschnitt aus dem $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von $\mathbf{1}_{d1(1)}$.

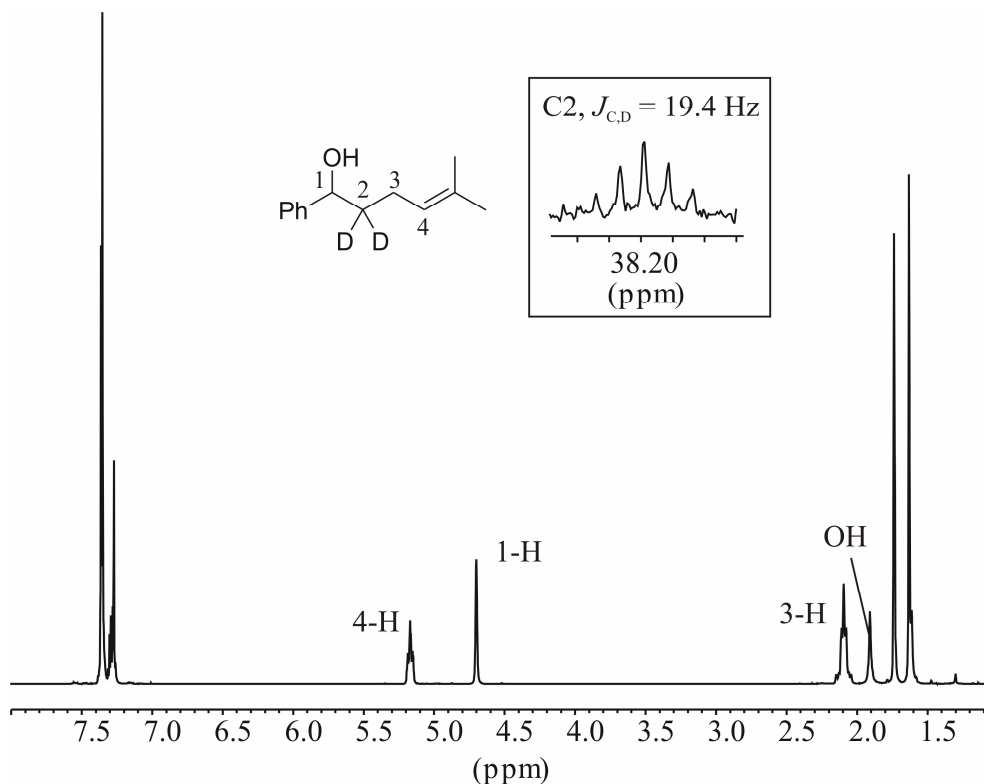
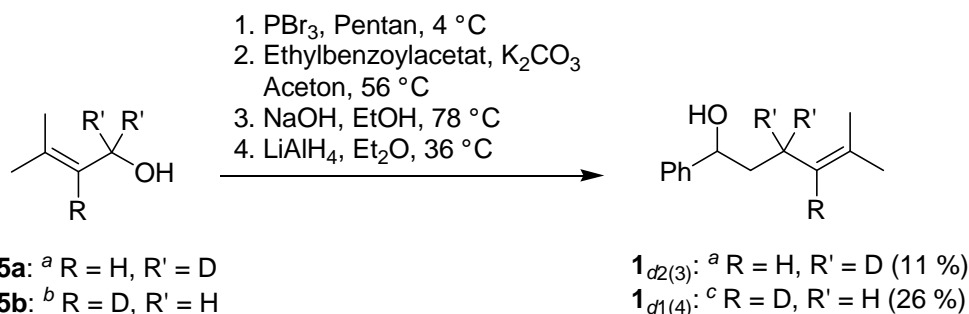


Abbildung 6.2 ^1H -NMR- (CDCl_3 , 400 MHz) und Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 151 MHz) von $\mathbf{1}_{d2(2)}$.

Zur Synthese der Verbindungen $\mathbf{1}_{d2(3)}$ und $\mathbf{1}_{d1(4)}$ wurden 3-Methylbut-2-en-2-*d*-1-ol [$\mathbf{5}_{d1(2)}$]^[3] und 3-Methylbut-2-en-1,1-*d*₂-1-ol [$\mathbf{5}_{d2(1)}$]^[4] α -bromiert (Schema 6.3) und die erhaltenen Produkte direkt weiter umgesetzt. Nach C,C-Bindungsknüpfung mit Ethylbenzoylacetat, Decarboxylierung und Reduktion mit LiAlH_4 konnten die Alkohole $\mathbf{1}_{d2(3)}$ und $\mathbf{1}_{d1(4)}$ gewonnen werden (Schema 6.3). Der Restprotonengehalt der Produkte $\mathbf{1}_{d2(3)}$ und $\mathbf{1}_{d1(4)}$ lag im Bereich eingesetzter Alkohole $\mathbf{5}_{d1(2)}$ und $\mathbf{5}_{d2(1)}$ (Schema 6.3, Abb. 6.3 und 6.4).



Schema 6.3 Synthese von 5-Methyl-1-phenylhex-4-en-3,3-*d*₂-1-ol [$\mathbf{1}_{d2(3)}$] und 5-Methyl-1-phenylhex-4-en-4-*d*-1-ol [$\mathbf{1}_{d1(4)}$] (^a D:H >96:4, ^b D:H = 86:14, ^c D:H = 84:16).

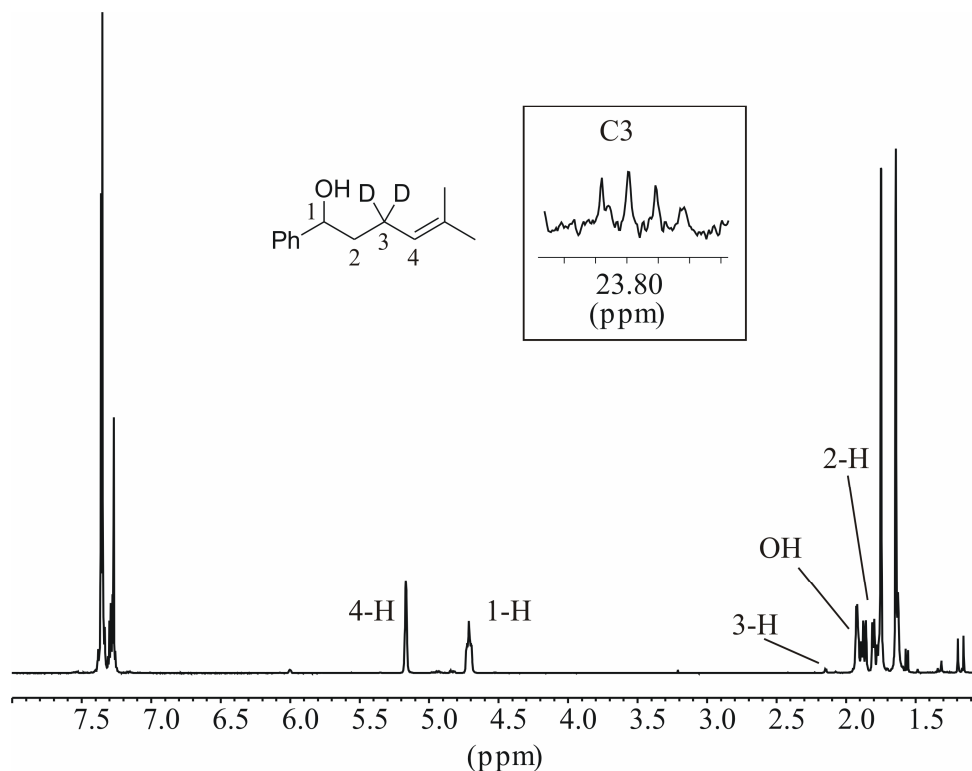


Abbildung 6.3 $^1\text{H-NMR}$ - (CDCl_3 , 400 MHz) [Restprotonensignal für 3-H bei 2.09–2.10 ppm (m)] und Ausschnitt aus dem $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von $\mathbf{1}_{d2(3)}$.

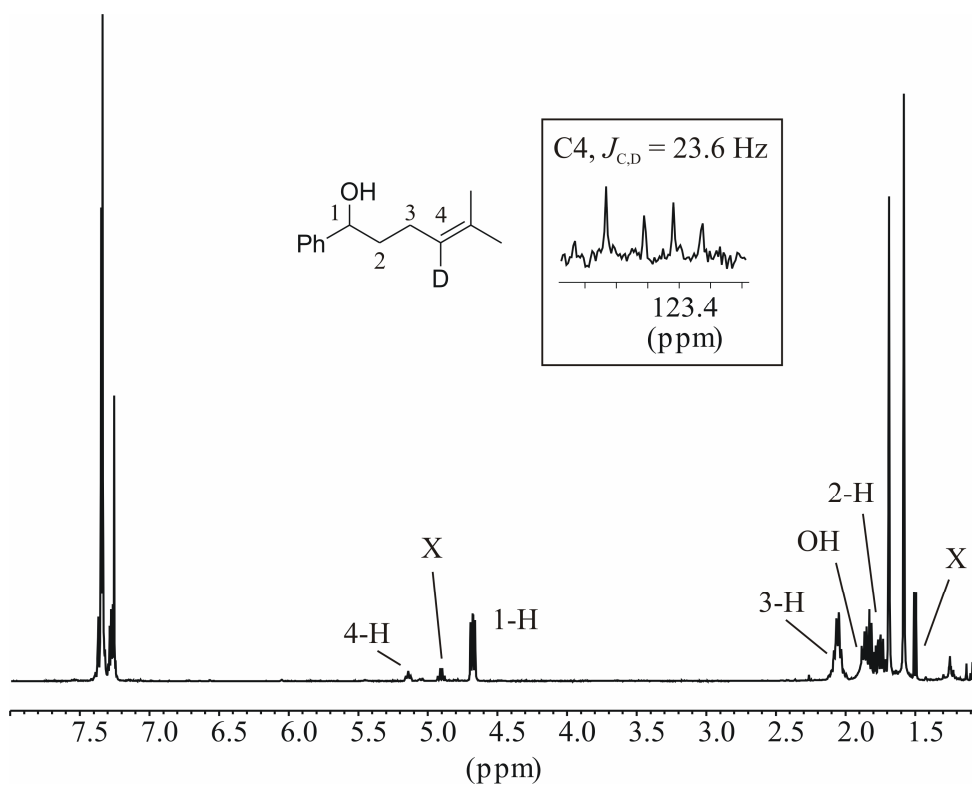


Abbildung 6.4 $^1\text{H-NMR}$ - (CDCl_3 , 400 MHz) [Restprotonensignal für 4-H bei 5.13–5.16 ppm (m)] und Ausschnitt aus dem $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 151 MHz) von $\mathbf{1}_{d1(4)}$ [X = Phenylethanol (Nebenprodukt)].

Für die deuterierten Positionen der Verbindungen $\mathbf{1}_{d1(1)}$, $\mathbf{1}_{d2(2)}$, $\mathbf{1}_{d2(3)}$ und $\mathbf{1}_{d1(4)}$ konnte in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren entweder innerhalb der Nachweisgrenzen kein Signal [$\mathbf{1}_{d1(1)}$, $\mathbf{1}_{d2(2)}$] oder ein Restprotonensignal detektiert werden [$\mathbf{1}_{d2(3)}$ (2 %), $\mathbf{1}_{d1(4)}$ (16 %)] (Tab. 6.1). In den $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren wurden für die markierten Positionen Signale mit unterschiedlichen Aufspaltungsmustern [$\mathbf{1}_{d1(1)}$: Triplett, $\mathbf{1}_{d2(2)}$: Quintett, $\mathbf{1}_{d2(3)}$: Multiplett, $\mathbf{1}_{d1(4)}$: Triplett] und Kopplungskonstanten (19–24 Hz) nachgewiesen (Tab. 6.1).

Tabelle 6.1 NMR-spektroskopische Daten deuterierter Alkohole $\mathbf{1}_{d1-4}$: ^a

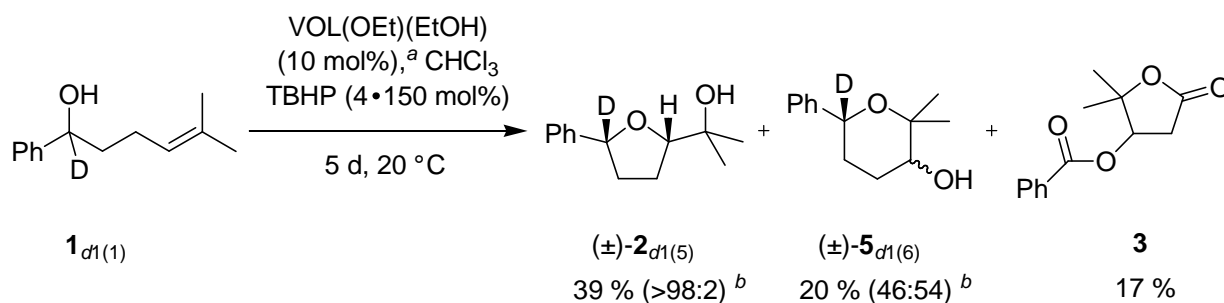
Eintrag	$\mathbf{1}_{d1-4}$ ^b	$\delta^1\text{H}$ / ppm ^c				$\delta^{13}\text{C}$ /ppm ^c
		1-H	2-H	3-H	4-H	C1–C4
1	$\mathbf{1}_{d1(1)}$	–	1.72–1.78 (m), 1.80–1.88 (m)	2.01–2.12 (m)	5.15 (tt)	C1: 73.9 (t) ^d
2	$\mathbf{1}_{d2(2)}$	4.67 (s)	–	2.00–2.11 (m)	5.15 (tt)	C2: 38.2 (quint) ^e
3	$\mathbf{1}_{d2(3)}$	4.66–4.70 (m)	1.74–1.84 (m)	–	5.14 (s)	C3: 23.4–24.0 (m)
4	$\mathbf{1}_{d1(4)}$	4.68 (dd)	1.72–1.79 (m), 1.80–1.89 (m)	2.00–2.12 (m)	–	C4: 123.4 (t) ^f

^a $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz. $^{13}\text{C-NMR}$: $\mathbf{1}_{d1(1)}$, $\mathbf{1}_{d2(3)}$: 101 MHz; $\mathbf{1}_{d2(2)}$, $\mathbf{1}_{d1(4)}$: 151 MHz. ^b Spektren siehe Abb. 6.1–6.4. ^c Angabe in Klammern bezieht sich auf die Multiplizität. ^d $J_{\text{C,D}} = 22.2$ Hz. ^e $J_{\text{C,D}} = 19.4$ Hz. ^f $J_{\text{C,D}} = 23.6$ Hz.

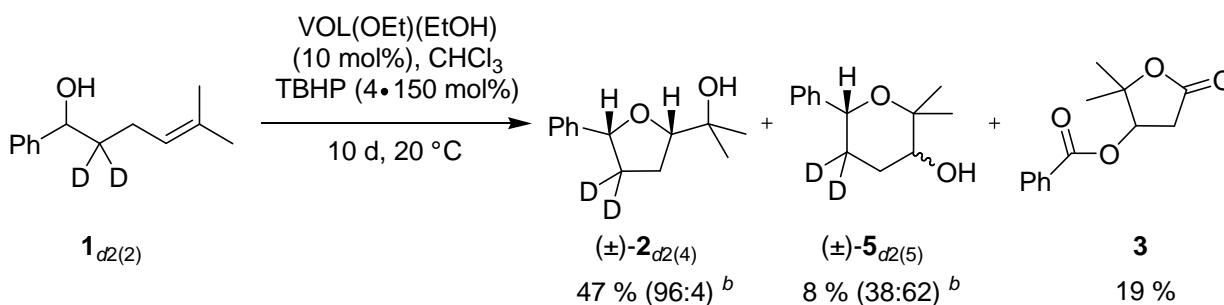
6.3 Oxidation deuterierter Alkenole

Um die Deuteriummarkierungen während Oxidationsreaktionen zu verfolgen, wurden die 4-Pentenole $\mathbf{1}_{d1(1)}$, $\mathbf{1}_{d2(2)}$, $\mathbf{1}_{d2(3)}$ und $\mathbf{1}_{d1(4)}$ mit VOL(OEt)(EtOH) ($\text{H}_2\text{L} = N$ -2-Hydroxybenzyliden-2-aminophenol) und TBHP umgesetzt (Schemata 6.4–6.6). Dabei wurde die Gesamtmenge an Peroxid (300–600 mol%) und die Reaktionszeit (5–10 d) variiert, um nach DC-Kontrolle einen vollständigen Umsatz und eine hohe Ausbeute an Lactonen zu erreichen. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurden Mischfraktionen erhalten, aus denen anhand unterschiedlicher Aufspaltungsmuster in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren und durch Vergleiche mit Referenzdaten (für die undeuterierten Verbindungen)^[1,5] die jeweiligen Cyclisierungsprodukte zugeordnet und charakterisiert werden konnten (Tab. 6.2). Der Anteil an deuterierten Verbindungen wurde $^1\text{H-NMR}$ -analytisch bestimmt und war in allen Fällen >96:4.

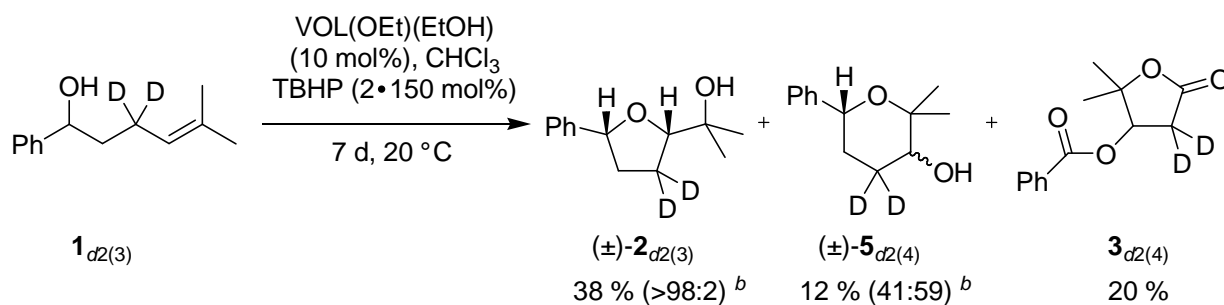
Als Hauptprodukte (38–47 %) wurden die substituierten Tetrahydrofurane **2** mit cis:trans-Selektivitäten >96:4 gewonnen. Für die in Ausbeuten von 8–20 % gebildeten Tetrahydropyranerivate **5** überwog das trans-Isomer (*cis:trans* = 46:54 → 38:62). Die Lactone **3** wurden in Ausbeuten von 17–20 % erhalten (Schemata 6.4–6.6).



Schema 6.4 Oxovanadium(V)/TBHP-katalysierte Oxidation des Alkenols **1**_{d1(1)} [^a H₂L = *N*-2-Hydroxybenzyliden-2-aminophenol; ^b cis:trans-Verhältnis (¹H-NMR)].



Schema 6.5 Oxovanadium(V)/TBHP-katalysierte Oxidation des Alkenols **1**_{d2(2)} [^a H₂L = *N*-2-Hydroxybenzyliden-2-aminophenol; ^b cis:trans-Verhältnis (¹H-NMR)].



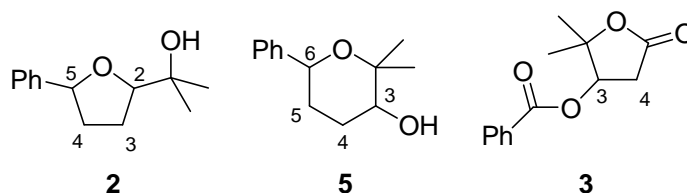
Schema 6.6 Oxovanadium(V)/TBHP-katalysierte Oxidation des Alkenols **1**_{d2(3)} [^a H₂L = *N*-2-Hydroxybenzyliden-2-aminophenol; ^b cis:trans-Verhältnis (¹H-NMR)].

Bei der Oxidation von **1**_{d1(4)} wurde ebenfalls die Bildung substituierter Tetrahydrofurane und -pyrane wie auch eines Butyrolactons ¹H-NMR-spektroskopisch nachgewiesen. Die Produkte konnten säulenchromatographisch nicht aufgetrennt werden. Durch Überlagerungen

konnte im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum keine eindeutige Charakterisierung und aufgrund geringer Mengen keine weiteren Aufreinigungen durchgeführt werden. Daher wurden die Ergebnisse als nicht aussagekräftig eingestuft.

Innerhalb der Nachweisgrenzen konnten für die Cyclisierungsprodukte **2** und **5** in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren keine Signale für die Positionen ermittelt werden, die der deuterierten Position des eingesetzten, markierten Alkenols entsprachen (Tab. 6.2). In Nachbarschaft zu diesen Positionen wurden vereinfachende Kopplungsmuster im Vergleich zu den nichtdeuterierten Verbindungen festgestellt.^[1,5] So ließ sich für die Verbindungen *cis*-**2**_{d2(4)}, *trans*-**2**_{d2(4)} und *cis*-**2**_{d2(3)} je ein Singulett für die H-Atome in Position 5 bzw. 2 nachweisen (Tab. 6.2, Einträge 2–4). Bei den Tetrahydropyranderivaten *cis*-**5**_{d2(5)}, *trans*-**5**_{d2(5)} wurde für die H-Atome in Position 6 und bei *cis*-**5**_{d2(4)}, *trans*-**5**_{d2(4)} für die H-Atome in Position 3 je ein Singulett detektiert (Tab. 6.2, Einträge 7–10).

Bei der Oxidation von **1**_{d1(1)} und **1**_{d2(2)} konnten in Verbindung **3** keine Deuteriumatome nachgewiesen werden ($^1\text{H-NMR}$). Im Falle der Oxidation des Alkenols **1**_{d2(3)} wurden in Position 3 des Lactons **3**_{d2(4)} keine H-Atome innerhalb der Nachweisgrenzen detektiert ($^1\text{H-NMR}$) (Schemata 6.4–6.6). **3**_{d2(4)} wies im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in Position 3 ein Singulett auf (Tab. 6.2, Eintrag 11).

Tabelle 6.2 ¹H-NMR-spektroskopische Daten der O-Heterocyclen **2**, **3** und **5**: ^a

Eintrag	2, 3, 5	$\delta^1\text{H}$ / ppm ^b			
		5-H (für 2) 6-H (für 5)	4-H (für 2) 5-H (für 5) 3-H (für 3)	3-H (für 2) 4-H (für 5 und 3)	2-H (für 2) 3-H (für 5)
1	<i>cis</i> - 2 _{d1(5)}	– ^c	1.96–1.98 (m), 2.27–2.34 (m)	1.26–1.29 (m)	3.87 (t)
2	<i>cis</i> - 2 _{d2(4)}	4.87 (s)	– ^c	1.96 (d)	3.87 (t)
3	<i>trans</i> - 2 _{d2(4)}	4.98 (s)	– ^c	1.89–1.92 (m)	4.02–4.04 (m)
4	<i>cis</i> - 2 _{d2(3)}	4.88 (dd)	1.81–1.82 (m), 2.29–2.32 (m)	– ^c	3.87 (s)
5	<i>cis</i> - 5 _{d1(6)}	– ^c	1.75–1.85 (m) ^d		3.48 (t)
6	<i>trans</i> - 5 _{d1(6)}	– ^c	1.66–1.74 (m)	1.87–1.97 (m)	3.55 (dd)
7	<i>cis</i> - 5 _{d2(5)}	4.69 (s)	– ^c	1.86–1.87 (m)	3.49–3.50 (m)
8	<i>trans</i> - 5 _{d2(5)}	4.56 (s)	– ^c	1.89–1.90 (m)	3.56 (dd)
9	<i>cis</i> - 5 _{d2(4)}	4.70 (dd)	1.75–1.82 (m), 1.92 (dd)	– ^c	3.48 (s)
10	<i>trans</i> - 5 _{d2(4)}	4.57 (dd)	1.60–1.77 (m)	– ^c	3.56 (s)
11	3 _{d2(4)}		5.45 (s)	– ^c	

^a 400 MHz. ^b Angabe in Klammern bezieht sich auf die Multiplizität. ^c Nicht nachweisbar (¹H-NMR). ^d 1 Signal für H-Atome in Position 4 und 5.

In den ¹³C-NMR-Spektren wurde bei *cis*-**2**_{d1(5)} ein Triplett (C5, $J_{C,D} = 22.2$ Hz), bei *cis*-**2**_{d2(3)} ein Multiplett (C3) und bei **3**_{d2(4)} ein Quintett (C4, $J_{C,D} = 20.8$ Hz) nachgewiesen (Abb. 6.5). Für die cyclischen Ether *trans*-**2**_{d2(4)}, *cis*-**5**_{d2(5)} und *trans*-**5**_{d2(5)} konnten aufgrund geringer Mengen keine ¹³C-NMR-Spektren aufgenommen werden. In den übrigen Fällen [*cis*-**2**_{d2(4)}, *cis*-**5**_{d1(6)}, *trans*-**5**_{d1(6)}, *cis*-**5**_{d2(4)}, *trans*-**5**_{d2(4)}] konnten die Signale für die deuterierten Positionen in den aufgenommenen ¹³C-NMR-Spektren aufgrund des verstärkten Signal-Rauschen-Verhältnisses nicht eindeutig zugeordnet werden.

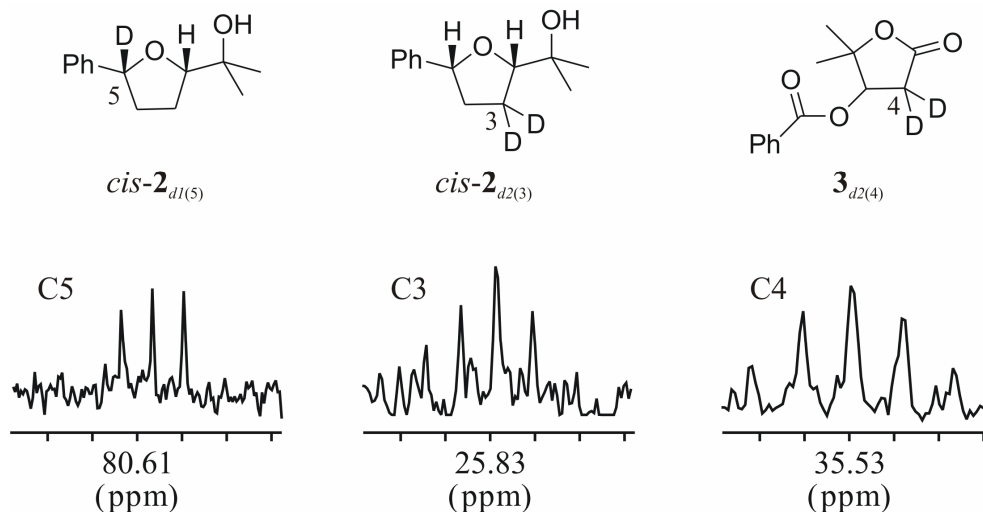


Abbildung 6.5 Ausschnitte aus den ^{13}C -NMR-Spektren (CDCl_3 , 151 MHz) der Verbindungen $cis\text{-}2_{d1(5)}$, $cis\text{-}2_{d2(3)}$ (je nur ein Enantiomer abgebildet) und $3_{d2(4)}$.

6.4 Untersuchung des Einflusses von Reaktionsparametern auf die Lactonbildung

6.4.1 Oxidation von 5-Methyl-1-phenylhex-4-en-1-ol (**1**)

Zur Bestimmung von Parametern, die eine γ -Butyrolactonbildung bei der Oxidation von 5-Methyl-1-phenylhex-4-en-1-ol (**1**) beeinflussten, wurden Experimente zur Umwandlung des 4-Pentenols **1** ($c_0 = 95.6 \text{ mM}$) durchgeführt (Tab. 6.3). Dabei wurden die Reaktionsbedingungen [VOL(OEt)(EtOH) ($\text{H}_2\text{L} = N\text{-}2\text{-Hydroxybenzyliden-}2\text{-aminophenol}$) (10 mol%), TBHP (150 mol%, $c_0 = 143 \text{ mM}$), 72 h, 20 °C] bezüglich Licht, Sauerstoff und Oxidationsmittel variiert. Im Vergleich zur Literatur^[1] wurde eine um 24 Stunden längere Laufzeit gewählt, um eine erhöhte Ausbeute an Lacton **3** zu erreichen.

Die für die Oxidationsprodukte nachgewiesenen Diastereoselektivitäten lagen mit Werten von $cis:trans >99:1$ für **2** und $cis:trans = 40:60$ für **5** im Bereich literaturbekannter Reaktionen.^[1] Die Ausbeuten an Oxidationsprodukten waren um mehr als 20 % unter denen beschriebener Werte.^[1] Ausbeuten, Umsätze und Diastereomerenverhältnisse wurden GC-analytisch mit Hilfe unabhängiger bestimmter Flächenfaktoren ermittelt (*n*-Decan als interner Standard).

Eine erhöhte Ausbeute an Tetrahydrofurylmethanol **2** korrelierte mit einer erniedrigten Ausbeute an Lacton **3** (Tabelle 6.3, Einträge 1/3 und 2/4). Im Falle der Umsetzung unter

Ausschluss von Sauerstoff (Tabelle 6.3, Eintrag 5) ließ sich innerhalb der Nachweisgrenzen kein Lacton **3** nachweisen und mit 60 % die höchste Ausbeute an 2,5-substituiertem Tetrahydrofuran **2** erzielen.

Unter gesättigter O₂-Atmosphäre wurde im Vergleich zur Reaktionsdurchführung unter Raumluft die doppelte Menge an Lacton **3** gebildet (Tab. 6.3, Einträge 1 und 2). Durch Lichtausschluss wurde das Butyrolacton **3** in nahezu gleichen Ausbeuten gebildet wie unter Tageslichteinfluss (Tab. 6.3, Einträge 3 und 4). Ohne Zugabe von TBHP bzw. der Kombination aus TBHP und VOL(OEt)(EtOH) (*N*-2-Hydroxybenzyliden-2-aminophenol) konnten in voneinander unabhängigen Experimenten innerhalb der Nachweisgrenzen keine Oxidationsprodukte ermittelt werden (Tab. 6.3, Einträge 6 und 7).

Tabelle 6.3 Umsetzung des Alkenols **1** unter Variation der Oxidationsbedingungen:

Eintrag	Oxidans	Atmos- phäre	Bestrah- lung	Umsatz / %	2 / % (<i>cis:trans</i>) ^a	5 / % (<i>cis:trans</i>) ^a	3 / % ^a
1	[V], ^b TBHP ^{c,d}	Luft ^e	Licht ^f	>99 ^g	59 (>99:1)	17 (38:62)	7
2	[V], ^b TBHP ^{c,d}	O ₂ ^h	Licht ^f	>99 ^g	47 (>99:1)	17 (36:64)	14
3	[V], ^b TBHP ^{c,d}	Luft ^e	– ⁱ	>99 ^g	59 (>99:1)	18 (39:61)	3
4	[V], ^b TBHP ^{c,d}	O ₂ ^h	– ⁱ	>99 ^g	47 (>99:1)	15 (35:65)	14
5	[V], ^b TBHP ^{c,d}	N ₂ ^j	Licht ^f	>99 ^g	60 (>99:1)	17 (37:63)	– ^k
6	[V] ^{l,m}	O ₂ ^h	– ⁱ	22	– ^k	– ^k	– ^k
7	– ^m	O ₂ ^h	– ⁱ	7	– ^k	– ^k	– ^k

^a Bestimmung der Ausbeute und der *cis:trans*-Selektivitäten durch GC/MS.

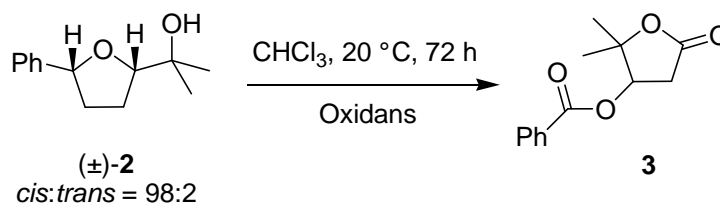
^b [V] = VOL(OEt)(EtOH) (H₂L = *N*-2-Hydroxybenzyliden-2-aminophenol), 10 mol% (0.1 mmol, *c*₀ = 9.56 mM). ^c TBHP: 150 mol% (1.5 mmol, *c*₀ = 143 mM). ^d 1 mmol **1** (*c*₀ = 95.6 mM). ^e Raumluft. ^f Tageslichteinfluss. ^g Kein **1** nachweisbar (GC/MS). ^h Gesättigte O₂-Atmosphäre. ⁱ Kolben durch Aluminiumfolie vor Lichteinfluss geschützt. ^j N₂-Atmosphäre. ^k Nicht nachweisbar (GC/MS). ^l 10 mol% (0.1 mmol, *c*₀ = 9.81 mM). ^m 1 mmol **1** (*c*₀ = 98.1 mM).

6.4.2 Oxidation von *cis*-2-(2-Hydroxyprop-2-yl)-5-phenyltetrahydrofuran *cis*-(2)

Um eine Bildung des Lactons **3** aus *cis*-**2** zu überprüfen, wurde *cis*-**2** mit VOL(OEt)(EtOH) ($H_2L = N$ -2-Hydroxybenzyliden-2-aminophenol) und TBHP umgesetzt (Tab. 6.4). Die Ausbeuten, Umsätze und Selektivitäten wurden GC-analytisch mit Hilfe unabhängig bestimmter Flächenfaktoren ermittelt (*n*-Decan als interner Standard).

Unter den in Tabelle 6.3, Eintrag 1 angegebenen Bedingungen wurde das Lacton **3** in einer Ausbeute von 19 % gebildet (Tab. 6.4). Die Reaktion unter N_2 -Atmosphäre führte innerhalb der Nachweisgrenzen zu keiner Bildung von **3** (Tab. 6.4, Eintrag 2). Unter Lichtausschluss und gesättigter O_2 -Atmosphäre konnte das Butyrolacton **3** in einer Ausbeute von 31 % erhalten werden (Tabelle 6.4, Eintrag 3).

Tabelle 6.4 Oxidation von *cis*-2-(2-Hydroxyprop-2-yl)-5-phenyltetrahydrofuran *cis*-(2):

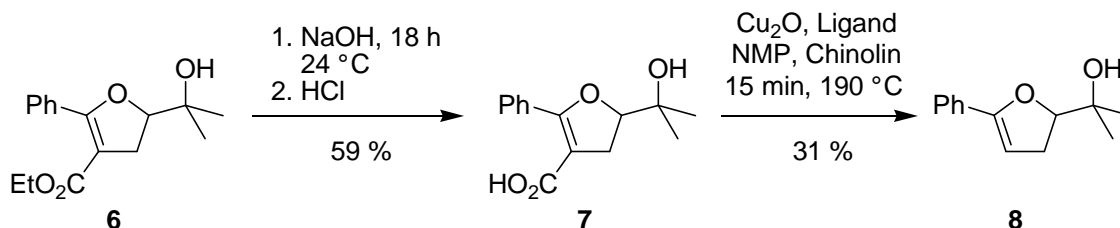


Eintrag	Oxidans ^{a,b,c}	Atmosphäre	Bestrahlung	Umsatz / % ^d	3 / % ^d
1	[V], TBHP	Luft ^e	Licht ^f	21	19
2	[V], TBHP	N_2 ^g	Licht ^f	14	– ^h
3	[V], TBHP	O_2 ⁱ	– ^j	36	31

^a [V] = VOL(OEt)(EtOH) ($H_2L = N$ -2-Hydroxybenzyliden-2-aminophenol). 10 mol% (0.03 mmol, $c_0 = 10.4$ mM). ^b TBHP: 150 mol% (0.50 mmol, $c_0 = 157$ mM). ^c Substrat **2**: 0.33 mmol ($c_0 = 104$ mM). ^d GC/MS. ^e Raumluft. ^f Tageslichteinfluss. ^g N_2 -Atmosphäre. ^h Nicht nachweisbar (GC/MS). ⁱ Gesättigte O_2 -Atmosphäre. ^j Kolben durch Aluminiumfolie vor Lichteinfluss geschützt.

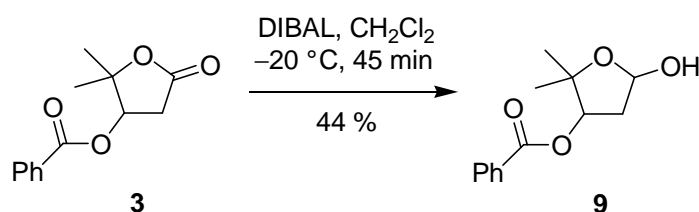
6.4.3 Untersuchung möglicher Zwischenstufen bei der Lactonbildung

Zur Untersuchung möglicher Zwischenstufen, die bei der Bildung des Lactons **3** eine Rolle spielen könnten, wurde 2-(2-Hydroxyprop-2-yl)-5-phenyl-2,3-dihydrofuran (**8**) (Schema 6.7) ausgehend von 3-Carboethoxy-2-(2-hydroxyprop-2-yl)-2,3-dihydrofuran (**6**)^[6] dargestellt. Der Ester **6** wurde zur Säure **7** hydrolysiert^[7] (Ausbeute 59 %) und mit Cu₂O^[8] zum Dihydrofuranderivat **8** decarboxyliert (Ausbeute 31 %, Schema 6.7).



Schema 6.7 Synthese des Dihydrofuranderivates **8** (NMP = *N*-Methylpyrrolidin, Ligand = 4,7-Diphenyl-1,10-phenanthrolin).

Reduktion des Lactons **3** mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL)^[9,10] lieferte das Lactol **9** in einer Ausbeute von 44 % (Schema 6.8).



Schema 6.8 Synthese des Lactols **9**.

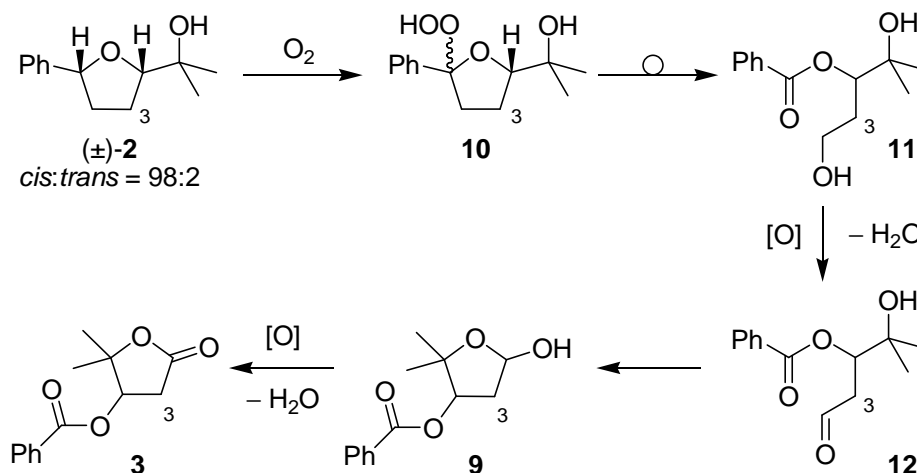
cis-2-(2-Hydroxyprop-2-yl)-5-phenyltetrahydrofuran *cis*-**(2)** wurde 140 Tage bei 20 °C in CDCl₃ gerührt und ¹H-NMR-analytisch untersucht. Dabei ließen sich folgende Ausbeuten an Lacton **3** nachweisen (der Rest entsprach dem Edukt *cis*-**2**): 7 d (0.4 %), 14 d (0.7 %), 28 d (2.5 %), 70 d (6.8 %), 98 d (8.5 %), 140 d (10.3 %). Es konnte weder das Lactol **9** noch das Dihydrofuranderivat **8** ¹H-NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden. Ein nach jedem Zeitintervall durchgeführter Hydroperoxid-Test (Hubert-Fröhlke-Test)^[11] verlief negativ. Die gleiche Reaktion unter gesättigter O₂-Atmosphäre wurde nicht durchgeführt.

6.5 Diskussion der Ergebnisse

Die erhaltenen Ergebnisse wurden als Hinweise gewertet, dass das γ -Butyrolacton **3** hauptsächlich aus einer aeroben Folgereaktion des 2,5-substituierten Tetrahydrofurans *cis*-**2** hervorgeht. Diese Schlussfolgerung resultierte aus den Oxidationsexperimenten deuterierter Alkenole und Parametervariationen bei Oxidationsreaktionen. Unter Ausschluss von Sauerstoff konnte die Lactonbildung vermieden und die Ausbeute an substituiertem Tetrahydrofuran gesteigert werden.

Durch Oxovanadium(V)-Schiffbasekomplex-katalysierte Umsetzungen deuterierter Alkenole wurden neben substituierten Tetrahydrofuranen und -pyranen auch Butyrolactone als Begleitprodukte gewonnen und die markierten Positionen $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch ermittelt. Dabei wurden nicht vorhandene Signale und vereinfachende Kopplungsmuster als Hinweise für die Position der Deuterierung gewertet. Bei der Oxidation der beiden Alkenole mit Markierungen in Position 1 und 2 verlief die Lactonbildung unter vollständigem Verlust der Deuteriummarkierung. Aus dem in Position 3 deuterierten Substrat **1**_{d2(3)} ging das zweifach deuterierte Lacton **3**_{d2(4)} hervor. Demzufolge schien das Tetrahydrofuranerivat *cis*-**2** im Verlauf der Umwandlung ein H-Atom an Position 5 und zwei H-Atome an Position 4 zu verlieren.

Ausgehend von *cis*-**2** wurde für die Bildung des Lactons **3** ein Reaktionsverlauf postuliert (Schema 6.9). Unter autoxidativen Bedingungen könnte *cis*-**2** in α -Stellung zum Ringsauerstoff oxidiert und 5-Hydroperoxy-2-(2-hydroxyprop-2-yl)-5-phenyltetrahydrofuran (**10**)^[12,13] erhalten werden. Die Bildung einer radikalischen Zwischenstufe sollte aufgrund der Stabilisierung durch das benachbarte Heteroatom erleichtert werden.^[12] Im nächsten Schritt könnte sich das Hydroperoxid **10** zu (1,4-Dihydroxy-4-methylpent-3-yl)-benzoat (**11**) umlagern.^[12,14,15] Anschließend würde die primäre Alkoholfunktion in Verbindung **11** durch die Reagenzkombination aus Vanadiumkatalysator und TBHP zu (1-Formyl-3-hydroxy-3-methylbut-2-yl)-benzoat (**12**) oxidiert werden.^[16] Lactolisierung^[17-19] mit anschließender Dehydrierung würde die Sequenz unter Bildung des Butyrolactons **3** abschließen.



Schema 6.9 Vorschlag für die Bildung des γ -Butyrolactons **3** aus *cis*-**2**.

Der vorgeschlagene Reaktionsverlauf setzt die Anwesenheit von Sauerstoff voraus. Dies wurde durch die Ergebnisse der Oxidationsreaktionen bestätigt, bei denen keine Lactonbildung unter Ausschluss von Sauerstoff jedoch eine erhöhte Lactonbildung unter gesättigter Sauerstoffatmosphäre nachgewiesen wurde.

Für die in Schema 6.9 postulierten Reaktionsschritte konnten neben den ermittelten Orten stattfindender Dehydrierungen keine weiteren Beweise erbracht werden, da die Zwischenverbindungen **9–12** bislang im Verlauf von Oxidationsreaktionen nicht nachweisbar waren. Die Reagenzkombination aus TBHP und Vanadiumkomplex schien jedoch einen Einfluss auf die Bildung von Zwischenverbindungen auszuüben (Oxidation von **11** zum Aldehyd **12**, Schema 6.9), da ohne die Kombination aus V/TBHP bei der Oxidation von **1** und *cis*-**2** innerhalb von 72 Stunden keine Lactonbildung festgestellt wurde. Laborlicht zeigte, wenn überhaupt, nur einen geringen Einfluss auf die Lactonbildung, da das Lacton **3** auch unter Lichtausschluss nachzuweisen war.

Zur Verifizierung des vorgeschlagenen Reaktionsverlaufes bedarf es weiterführender Studien, wie beispielsweise der Verwendung von AIBN als Radikalstarter, um den Bildungsweg über das Hydroperoxid **10** zu belegen. Zudem sollte die Möglichkeit der Lactonbildung aus dem in der Reaktionslösung von Oxidationsreaktionen vorhandenen Tetrahydropyranderivat **5** untersucht werden. Zur Aufklärung des Verlaufes der Markierung in Position 4 sollte das Alkenol **1_{d1(4)}** in einem größeren Maßstab dargestellt und oxidiert werden. Des Weiteren könnte die Oxidation von 5-(1-Methyleth-1-yl)-5-phenyltetrahydrofuran und die Untersuchung der dabei gebildeten Produkte Erkenntnisse darüber liefern, ob die Lactonbildung bei Abwesenheit einer Hydroxylgruppe in 2-Position und damit ohne die Möglichkeit zur Lactolisierung auf der Stufe des Diketons stehen bleiben würde.

Die in dieser Studie durchgeführten Oxidationsreaktionen konnten aufgrund des zeitlichen Fortschritts nicht mit Oxovanadium(V)-Piperidinkomplexen wiederholt werden. Da bei der Oxidation von 5-Methyl-1-phenylhex-4-en-1-ol (**1**) mit Piperidinkomplexen (Kapitel 5) signifikante Mengen an Lacton **3** (4–30 %) nachgewiesen wurden, wurde davon ausgegangen, dass die hier getroffenen Vorhersagen zur Vermeidung der Lactonbildung auch auf diese Komplexe übertragen werden können.

Die Ergebnisse der Oxidationsreaktionen deuterierter Alkenole wurden als orientierend eingestuft, da aufgrund parametrischer Abweichungen die Ergebnisse weder untereinander noch mit anderen Oxidationsexperimenten verglichen werden konnten. Zudem konnten die deuterierten Positionen der Oxidationsprodukte aus stofflichen Gründen teilweise nur ¹H-NMR-spektroskopisch und nicht mittels ¹³C-NMR belegt werden. In weiterführenden Arbeiten sollten die Katalysebedingungen zur Vergleichbarkeit vereinheitlicht, erhaltene Cyclisierungsprodukte vollständig charakterisiert und Oxidationsexperimente zur Untersuchung von Parametervariationen zur vollständigen Massenbilanzierung teilweise wiederholt werden.

Der vorgestellte Verlauf der Lactonbildung stellte für zukünftige Arbeiten eine grundsätzliche Änderung in der Reaktionsführung Oxovanadium(V)-katalysierter Alkenoloxidationen zur Diskussion. Folgeprojekte sollten unter weitestgehendem Ausschluss von molekularem Sauerstoff erfolgen, um so eine maximale Ausbeute an 5-substituierten Tetrahydrofuran-2-ylmethanolen zu gewährleisten. Zudem sollte der postulierte Reaktionsverlauf die Bildung anderer, bei Alkenoloxidationen gefundener γ -Butyrolactone (Kapitel 5), erklären. Des Weiteren ist aus Schema 6.9 ableitbar, dass bei der Oxidation tertiärer Bishomoallylkohole keine Lactonbildung auftreten sollte.

6.6 Experimenteller Teil

Die Ausgangsverbindungen und Reagenzien LiAlD₄, Ethylbenzoylacetat, TBHP (5.5 M in Nonan) und DIBAL (1.0 M Lösung in CH₂Cl₂) wurden kommerziell erworben (Sigma-Aldrich, Acros Organics). Alle übrigen Chemikalien und Reagenzien wurden von der Chemikalienausgabe der TU Kaiserslautern bezogen und, falls nicht anders erwähnt, ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Die verwendeten Reagenzienmengen bezogen sich grundsätzlich auf eine Chemikalienreinheit >98 %. Eine Abweichung von dieser Reinheit wurde durch die Angabe des vorliegenden Reinheitsgrades und der darauf bezogenen Stoffmenge

gekennzeichnet. Das in den Oxidationsreaktionen als Lösungsmittel verwendete CHCl_3 wurde unmittelbar vor Reaktionsdurchführung über basisches Al_2O_3 filtriert und im Falle sauerstofffreier Reaktionen vorher mit N_2 gespült und unter N_2 -Atmosphäre aufbewahrt.

3,3-Dimethylacrylsäureethylester,^[20] $[N\text{-Oxidobenzyliden(-1)-2-aminophenolato(-1)]\text{-}(\text{ethanol})(\text{ethanolato})\text{oxido-vanadium(V)}$ $[\text{VOL}(\text{OEt})(\text{EtOH})]$,^[1] *cis*-2-(2-Hydroxyprop-2-yl)-5-phenyltetrahydrofuran (*cis*)-(2),^[1] 5-Methyl-1-phenylhex-4-en-1-on (4),^[5,21] 5-Methyl-1-phenylhex-4-en-1-ol (1),^[22] 3-Methylbut-2-en-2-*d*-1-ol [$\mathbf{5}_{dI(2)}$],^[4] 4-Carboethoxy-2-(2-hydroxyprop-2-yl)-5-phenyl-2,3-dihydrofuran (6)^[6] wurden nach literaturbekannter Synthese hergestellt. 3-Methylbut-2-en-1,1-*d*₂-1-ol^[4] [$\mathbf{5}_{d2(1)}$] wurde durch Reduktion von 3,3-Dimethylacrylsäureethylester mit LiAlD_4 synthetisiert.

6.6.1 Synthese deuterierter Alkenole

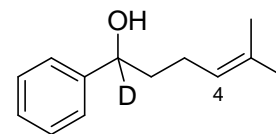
6.6.1.1 5-Methyl-1-phenylhex-4-en-1-*d*-1-ol [$\mathbf{1}_{dI(1)}$]

5-Methyl-1-phenylhex-4-en-1-on (4) (940 mg, 5.00 mmol) wurde in trockenem Et_2O (5 ml) gelöst und bei 4 °C unter N_2 -Atmosphäre zu einer Suspension aus LiAlD_4 (96 mg, 2.52 mmol) und trockenem Et_2O (40 ml) tropfenweise zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde 1 h bei 4 °C und 30 min bei 23 °C gerührt und anschließend für 4 h unter Rückfluss erhitzt (Heizpilz Stufe 1). Nach Abkühlen auf 23 °C wurde 18 h gerührt. Zur Reaktionsmischung wurde bei 4 °C vorsichtig gesättigte, wässrige NH_4Cl -Lösung (10 ml) und 10%ige, wässrige HCl -Lösung (10 ml) gegeben und 30 min gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit Et_2O (3×30 ml) wurden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (2×30 ml), H_2O (50 ml) und gesättigter, wässriger NaCl -Lösung (50 ml) gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt (700 mbar / 40 °C) und die erhaltene Lösung destillativ aufgereinigt. Der Anteil an deuterierter Verbindung (>96:4) wurde $^1\text{H-NMR}$ -analytisch bestimmt.

Ausbeute: 568 mg (2.97 mmol, 59 %), farblose Flüssigkeit.

Sdp.: 104 °C (1.4×10^{-1} mbar).

$R_f = 0.69$ [Et₂O/Pentan = 1:1 (v/v)].



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.59$ (s, 3 H, CH₃), 1.69 (s, 3 H, CH₃), 1.72–1.78 (m, 1 H, 2-H), 1.80–1.88 (m, 1 H, 2-H), 1.86 (br s, 1 H, OH), 2.01–2.12 (m, 2 H, 3-H), 5.15 (tt, 1 H, $J = 7.3, 1.6$ Hz, 4-H), 7.27–7.30 (m, 1 H, Ph-H), 7.34–7.35 (m, 4 H, Ph-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): $\delta = 17.69$ (CH₃), 24.46 (C3), 25.68 (CH₃), 38.94 (C2), 73.85 (t, $J_{C,D} = 22.2$ Hz, C1), 123.8 (C4), 125.9 (Ph-C), 127.5 (Ph-C), 128.4 (Ph-C), 132.3 (C5), 144.8 (Ph-C).

GC/MS ($t_r = 15.26$; TP1; 70 eV, EI): m/z (%) = 192 (1), 191 (9) [M⁺], 130 (100).

IR (CaF₂): $\tilde{\nu} = 2966, 2925, 2856, 2360, 2130$ (C1–D), 1603, 1493, 1448, 1376 cm⁻¹.

C ₁₃ H ₁₇ DO (191.29)	Ber.	C	81.63	H/D _{eff} ^[23]	9.48
	Gef.	C	81.31	H/D _{eff} ^[23]	9.32.

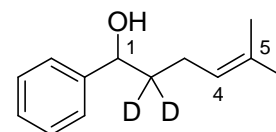
Die Berechnung von H/D_{eff} erfolgte unter Aufnahme der Summenformel C₁₃H₁₈O (190.29).^[23]

6.6.1.2 5-Methyl-1-phenylhex-4-en-2,2-d₂-1-ol [1_{d2(2)}]

5-Methyl-1-phenylhex-4-en-1-on (**4**) (1.91 g, 10.2 mmol) wurde mit KO^tBu (1.59 g, 14.2 mmol, 1.4 Äquiv.) in D₂O (10 ml) für 96 h bei 24 °C gerührt. Nach Extraktion mit Et₂O (3 × 20 ml) wurden die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt (700 mbar / 40 °C). Die beschriebene Prozedur wurde ein zweites Mal wiederholt. Das farblose Öl wurde in trockenem Et₂O (10 ml) gelöst und unter N₂-Atmosphäre bei 4 °C zu einer Suspension aus LiAlH₄ (179 mg, 4.72 mmol) und trockenem Et₂O (10 ml) tropfenweise zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde 1.5 h unter Rückfluss erhitzt (Heizpilz Stufe 1). Bei 4 °C wurde vorsichtig gesättigte, wässrige NH₄Cl-Lösung (15 ml) zugegeben. Mittels 10%iger, wässriger HCl-Lösung wurde ein pH-Wert von 4–5 eingestellt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit MTBE (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (80 ml) und gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt (700 mbar / 40 °C). Das erhaltene Öl

wurde säulenchromatographisch aufgereinigt [SiO₂, Et₂O/Pentan = 1:1 (v/v)]. Der Anteil an deuterierter Verbindung (>96:4) wurde ¹H-NMR-analytisch bestimmt.

Ausbeute: 990 mg (5.15 mmol, 50 %), farblose Flüssigkeit.



$R_f = 0.74$ [Et₂O/Pentan = 1:1 (v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.59$ (s, 3 H, CH₃), 1.69 (s, 3 H, CH₃), 1.87 (s, 1 H, OH), 2.00–2.11 (m, 2 H, 3-H), 4.67 (s, 1 H, 1-H), 5.15 (tt, 1 H, $J = 7.2, 1.3$ Hz, 4-H), 7.27–7.30 (m, 1 H, Ph-H), 7.34–7.35 (m, 4 H, Ph-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): $\delta = 17.70$ (CH₃), 24.27 (C3), 25.72 (CH₃), 38.20 (quint, $J_{C,D} = 19.4$ Hz, C2), 74.15 (C1), 123.7 (C4), 125.9 (Ph-C), 127.5 (Ph-C), 128.4 (Ph-C), 132.2 (C5), 144.7 (Ph-C).

GC/MS ($t_r = 15.62$; TP1; 70 eV, EI): m/z (%) = 193 (4), 192 (11) [M⁺], 79 (100).

C ₁₃ H ₁₆ D ₂ O (192.29)	Ber.	C	81.20	H/D _{eff} ^[23]	9.43
	Gef.	C	80.87	H/D _{eff} ^[23]	9.29.

Die Berechnung von H/D_{eff} erfolgte unter Aufnahme der Summenformel C₁₃H₁₈O (190.29).^[23]

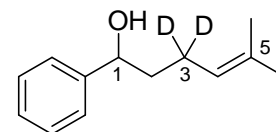
6.6.1.3 5-Methyl-1-phenylhex-4-en-3,3-d₂-1-ol [1_{d2(3)}]

3-Methylbut-2-en-1,1-d₂-1-ol [5_{d2(1)}] (4.40 g, 49.4 mmol) wurde in Pentan (15 ml) gelöst und bei –40 °C zu einer Lösung aus PBr₃ (1.60 g, 17.8 mmol) in Pentan (80 ml) getropft. Nach beendeter Zugabe wurde 1 h bei –40 °C gerührt. Weiteres PBr₃ (1.60 g, 17.8 mmol) wurde zugegeben und 1 h bei –4 °C und 2 h bei 0 °C gerührt. CH₃OH (10 ml) wurde zugegeben und 30 min bei 0 °C gerührt. Die obere Phase wurde abgetrennt und über Celite (ca. 5 g) filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt (300 mbar / 4 °C). Das erhaltene, farblose Öl wurde in Aceton (100 ml) gelöst, mit Ethylbenzoylacetat (6.38 g, 33.2 mmol) und K₂CO₃ (5.05 g, 36.6 mmol) versetzt und 24 h unter Rückfluss erhitzt (Heizpilz Stufe 2). Im Anschluss wurde der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt (550 mbar / 40 °C). Die erhaltene Flüssigkeit wurde in EtOH (50 ml) und 2 N, wässriger NaOH-Lösung (112 ml) gelöst und 24 h unter Rückfluss erhitzt (Heizpilz Stufe 3). Nach

Extraktion mit CH_2Cl_2 (3×150 ml) wurden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger NaCl -Lösung (100 ml) gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt (700 mbar / 40°C). Die erhaltene, farblose Flüssigkeit wurde in trockenem Et_2O (5 ml) gelöst und unter N_2 -Atmosphäre bei 4°C zu einer Suspension aus LiAlH_4 (375 mg, 9.90 mmol) und trockenem Et_2O (10 ml) tropfenweise zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde 1.5 h unter Rückfluss erhitzt (Heizpilz Stufe 2). Bei 4°C wurde vorsichtig H_2O (10 ml) und 10%ige, wässrige NaHCO_3 -Lösung (5 ml) zugegeben. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (2×70 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt (700 mbar / 40°C) und die erhaltene Lösung destillativ aufgereinigt. Der Anteil an deuterierter Verbindung (>96:4) wurde $^1\text{H-NMR}$ -analytisch bestimmt.

Ausbeute: 1.03 g (5.36 mmol, 11 %), farblose Flüssigkeit.

Sdp.: $117\text{--}120^\circ\text{C}$ (1.3×10^{-1} mbar).



$R_f = 0.71$ [$\text{Et}_2\text{O}/\text{Pentan} = 1:1$ (v/v)].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.59$ (d, 3 H, $J = 1.0$ Hz, CH_3), 1.67 (d, 3 H, $J = 1.0$ Hz, CH_3), 1.74–1.84 (m, 2 H, 2-H), 1.86–1.87 (m, 1 H, OH), 4.66–4.70 (m, 1 H, 1-H), 5.14 (s, 1 H, 4-H), 7.27–7.30 (m, 1 H, Ph-H), 7.33–7.35 (m, 4 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta = 17.69$ (CH_3), 23.42–24.00 (m, C3), 25.68 (CH_3), 38.89 (C2), 74.28 (C1), 123.7 (C4), 125.9 (Ph-C), 127.4 (Ph-C), 128.4 (Ph-C), 132.3 (C5), 144.8 (Ph-C).

GC/MS ($t_r = 15.51$; TP1; 70 eV, EI): m/z (%) = 194 (3), 192 (21) [M^+], 79 (100).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{D}_2\text{O}$ (192.29)	Ber.	C	81.20	$\text{H}/\text{D}_{\text{eff}}^{[23]}$	9.43
	Gef.	C	80.90	$\text{H}/\text{D}_{\text{eff}}^{[23]}$	9.80.

Die Berechnung von $\text{H}/\text{D}_{\text{eff}}$ erfolgte unter Aufnahme der Summenformel $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}$ (190.29).^[23]

6.6.1.4 5-Methyl-1-phenylhex-4-en-4-d-1-ol [$1_{d1(4)}$]

Zu einer Lösung aus 3-Methylbut-2-en-2-d-1-ol [$5_{d1(2)}$]^[4] (1.64 g, 18.7 mmol) und Pentan (230 ml) wurde bei 4 °C PBr_3 (5.40 g, 19.9 mmol) gegeben und 35 min gerührt. CH_3OH (1.6 ml) wurde zugegeben und 10 min bei 0 °C gerührt. Die obere Phase wurde abgetrennt und über Celite (ca. 5 g) filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt (200 mbar / 4 °C). Das erhaltene Öl wurde in Aceton (60 ml) gelöst, mit K_2CO_3 (1.30 g) und Ethylbenzoylacetat (2.18 g, 11.3 mmol) versetzt und 24 h unter Rückfluss erhitzt (Heizpilz Stufe 2). Nach Abkühlen auf 21 °C wurde der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt (530 mbar / 40 °C). Das erhaltene Öl wurde in EtOH (60 ml) gelöst, mit 2 N, wässriger NaOH-Lösung (150 ml) versetzt und für 24 h unter Rückfluss erhitzt (Heizpilz Stufe 3). Nach Abkühlen auf 21 °C wurde die Lösung mit CH_2Cl_2 (4 × 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O (20 ml) und gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (2 × 30 ml) gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt (680 mbar / 40 °C). Das erhaltene Öl wurde in trockenem Et_2O (10 ml) gelöst und unter N_2 -Atmosphäre zu einer Suspension aus LiAlH_4 (101 mg, 2.66 mmol) und trockenem Et_2O (20 ml) bei 4 °C getropft. Nach beendeter Zugabe wurde 30 min bei 21 °C gerührt. Es wurde für 5 h unter Rückfluss erhitzt (Heizpilz Stufe 2) und 16 h bei 21 °C gerührt. Anschließend wurde vorsichtig gesättigte, wässrige NH_4Cl -Lösung (10 ml) und 10%ige, wässrige HCl-Lösung (10 ml) zugegeben. Nach Extraktion mit Et_2O (3 × 60 ml) wurden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (50 ml), H_2O (50 ml) und gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt (680 mbar / 40 °C) und das erhaltene Öl destillativ aufgereinigt. Der Anteil an deuterierter Verbindung (84:16) wurde ^1H -NMR-analytisch bestimmt. Als Nebenprodukt wurde 1-Phenylethanol (15 %) erhalten.

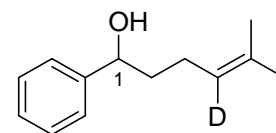
Ausbeute: 939 mg (4.92 mmol, 26 %), farblose Flüssigkeit.

Sdp.: 98–101 °C (1.2×10^{-2} mbar).

$R_f = 0.72$ [$\text{Et}_2\text{O}/\text{Pentan} = 1:1$ (v/v)].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.59$ (s, 3 H, CH_3), 1.69 (s, 3 H, CH_3), 1.72–1.79 (m, 1 H, 2-H), 1.80–1.89 (m, 1 H, 2-H), 1.87 (br s, 1 H, OH), 2.00–2.12 (m, 2 H, 3-H), 4.68 (dd, 1 H, $J = 7.6, 2.1$ Hz, 1-H), 7.24–7.30 (m, 1 H, Ph-H), 7.34–7.35 (m, 4 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): $\delta = 17.69$ (CH_3), 24.36 (C3), 25.65 (CH_3), 38.99 (C2), 74.27 (C1), 123.4 (t, $J_{\text{C,D}} = 23.6$ Hz, C4), 125.9 (Ph-C), 127.5 (Ph-C), 128.4 (Ph-C), 132.2 (C5), 144.7 (Ph-C).



GC/MS ($t_r = 15.26$; TP1; 70 eV, EI): m/z (%) = 192 (1), 191 (4) [M^+], 129 (100).

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{DO}$ (191.29)	Ber.	C 81.63	H/ $\text{D}_{\text{eff}}^{[23]}$ 9.50
	Gef.	C 81.77	H/ $\text{D}_{\text{eff}}^{[23]}$ 9.58.

Die Berechnung von $\text{H}/\text{D}_{\text{eff}}$ erfolgte unter Aufnahme der Summenformel $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}$ (190.29).^[23]

6.6.2 Oxidation deuterierter Bishomoallylalkohole

6.6.2.1 Arbeitsvorschrift zur Oxidation deuterierter Alkenole

Eine Lösung aus $\text{VOL}(\text{OEt})(\text{EtOH})$ ($\text{H}_2\text{L} = N$ -2-Hydroxybenzyliden-2-aminophenol) (10 mol%) in CHCl_3 wurde mit TBHP versetzt und 2 min erhitzt (60 °C). Nach Abkühlen auf 20 °C wurde diese Lösung zu einer Lösung des Bishomoallylalkohols $\mathbf{1}_{d1-3}$ in CHCl_3 gegeben und für die angegebene Zeit gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt (450 mbar / 40 °C) und das erhaltene Öl säulenchromatographisch aufgereinigt. Die Charakterisierung der Oxidationsprodukte erfolgte durch Vergleiche mit literaturbekannten Daten entsprechender, undeuterierter Verbindungen.^[1,5,21,24]

6.6.2.2 Oxidation von 5-Methyl-1-phenylhex-4-en-1-d-1-ol [$\mathbf{1}_{d1(1)}$]

Gemäß der Arbeitsvorschrift 6.5.2.1 wurde $\mathbf{1}_{d1(1)}$ (248 mg, 1.3 mmol, $c_0 = 69.9$ mM) und $\text{VOL}(\text{OEt})(\text{EtOH})$ ($\text{H}_2\text{L} = N$ -2-Hydroxybenzyliden-2-aminophenol) (48 mg, 0.13 mmol, 10 mol%, $c_0 = 6.9$ mM) in CHCl_3 (9 ml für die Lösung des Katalysators, 9 ml für die Lösung des

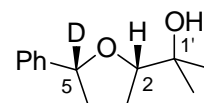
Alkenols) mit TBHP (1.40 ml, 7.8 mmol, 600 mol%, $c_0 = 105$ mM) über einen Zeitraum von 5 d bei 20 °C umgesetzt. TBHP wurde portionsweise zu je 349 μ l (150 mol%) (1. Zugabe zu Beginn, 2.–4. Zugabe nach jeweils 24 h) zugegeben. Das erhaltene Öl wurde säulenchromatographisch aufgereinigt [SiO₂, EtOAc/Et₂O/Pentan = 1:1:2 (v/v/v)]. Der Anteil an deuterierter Verbindung (>96:4) wurde ¹H-NMR-analytisch bestimmt. Die Produkte wurden in Mischfraktionen erhalten.

1. Fraktion: $R_f = 0.67$ [EtOAc/Et₂O/Pentan = 1:1:2 (v/v/v)].

cis-2-(2-Hydroxyprop-2-yl)-tetrahydrofuran-5-*d* *cis*-[**2**_{d1(5)}].

Das *trans*-Isomer konnte aufgrund geringer Signalstärken und damit verbundenen Überlagerungen nicht charakterisiert werden.

Ausbeute: 106 mg (0.51 mmol, 39 %, *cis:trans* >98:2), gelbes Öl.



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.23$ (s, 3 H, CH₃), 1.29 (s, 3 H, CH₃), 1.26–1.29 (m, 2 H, 3-H), 1.96–1.98 (m, 1 H, 4-H), 2.27–2.34 (m, 1 H, 4-H), 3.87 (t, 1 H, $J = 7.5$ Hz, 2-H), 7.34–7.39 (m, 5 H, Ph-H). Das O–H-Proton konnte nicht nachgewiesen werden.

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): $\delta = 24.51$ (CH₃), 26.41 (C3), 27.13 (CH₃), 34.07 (C4), 71.52 (C1'), 80.61 (t, $J_{C,D} = 22.2$ Hz, C5), 86.06 (C2), 125.9 (Ph-C), 127.5 (Ph-C), 128.4 (Ph-C), 142.3 (Ph-C).

GC/MS ($t_r = 15.47$; TP1; 70 eV, EI): m/z (%) = 208 (1), 207 (1) [M⁺], 105 (100).

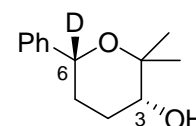
Summenformel: C₁₃H₁₇DO₂ (207.29).

2. Fraktion: $R_f = 0.59$ und 0.61 [EtOAc/Et₂O/Pentan = 1:1:2 (v/v/v)]. Die R_f -Werte konnten dem entsprechenden Isomer nicht zugeordnet werden.

cis-3-Hydroxy-2,2-dimethyl-6-phenyltetrahydropyran-6-*d* *cis*-[**5**_{d1(6)}].

Ausbeute: 53.8 mg (0.26 mmol, 20 %, *cis:trans* = 46:54), als Isomerengemisch, gelbes Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.34$ (s, 3 H, CH₃), 1.38 (s, 3 H, CH₃), 1.75–1.85 (m, 4 H, 4-, 5-H), 3.48 (t, 1 H, $J = 2.9$ Hz, 3-H), 7.23–7.24 (m, 5 H, Ph-H). Das O–H-Proton konnte nicht nachgewiesen werden.



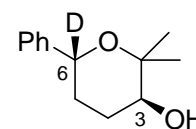
^{13}C -NMR (CDCl_3 , 151 MHz): $\delta = 22.24$ (CH_3), 26.72 (CH_3), 27.02 (C4), 27.04 (C5), 69.69 (C3), 75.31 (C2), 125.9 (Ph-C), 127.3 (Ph-C), 128.3 (Ph-C), 142.9 (Ph-C). Signal für C6 konnte nicht nachgewiesen bzw. zugeordnet werden.

GC/MS ($t_r = 16.06$; TP1; 70 eV, EI): m/z (%) = 208 (1), 207 (1) [M^+], 105 (100).

Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{DO}_2$ (207.29).

trans-3-Hydroxy-2,2-dimethyl-6-phenyltetrahydropyran-6-*d trans*-[**5** $_{d1(6)}$].

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.33$ (s, 3 H, CH_3), 1.36 (s, 3 H, CH_3), 1.66–1.74 (m, 2 H, 5-H), 1.87–1.97 (m, 2 H, 4-H), 3.55 (dd, 1 H, $J = 11.4, 4.4$ Hz, 3-H), 7.25–7.26 (m, 5 H, Ph-H). Das O–H-Proton konnte nicht nachgewiesen werden.



^{13}C -NMR (CDCl_3 , 151 MHz): $\delta = 16.33$ (CH_3), 28.31 (CH_3), 28.79 (C4), 34.01 (C5), 74.11 (C3), 75.66 (C2), 126.0 (Ph-C), 127.3 (Ph-C), 128.3 (Ph-C), 143.1 (Ph-C). Signal für C6 konnte nicht nachgewiesen bzw. zugeordnet werden.

GC/MS ($t_r = 16.13$; TP1; 70 eV, EI): m/z (%) = 208 (1), 207 (1) [M^+], 105 (100).

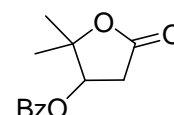
Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{DO}_2$ (207.29).

3. Fraktion: $R_f = 0.51$ [EtOAc/Et₂O/Pentan = 1:1:2 (v/v/v)].

3-Benzoyloxy-2,2-dimethyl-5- γ -butyrolacton (**3**).

Ausbeute: 51.7 mg (0.22 mmol, 17 %), gelbes Öl.

Die erhaltenen Daten stimmten mit denen aus Versuch 5.5.1.1 überein.^[1]



6.6.2.3 Oxidation von 5-Methyl-1-phenylhex-4-en-2,2- d_2 -1-ol [**1** $_{d2(2)}$]

Nach Arbeitsvorschrift 6.5.2.1 wurde **1** $_{d2(2)}$ (519 mg, 2.70 mmol, $c_0 = 127$ mM) und VOL(OEt)(EtOH) ($\text{H}_2\text{L} = N$ -2-Hydroxybenzyliden-2-aminophenol) (87 mg, 0.27 mmol, 10 mol%, $c_0 = 12.7$ mM) in CHCl_3 (10 ml für die Lösung des Katalysators, 10 ml für die Lösung des Alkenols) mit TBHP (2.90 ml, 16.2 mmol, 600 mol%, $c_0 = 191$ mM) über einen Zeitraum von 10 d bei 20 °C umgesetzt. TBHP wurde portionsweise zu je 726 μl (150 mol%) (1. Zugabe zu Beginn, 2. Zugabe nach 3 d, 3. Zugabe nach 7 d, 4. Zugabe nach 9 d) zugegeben. Das

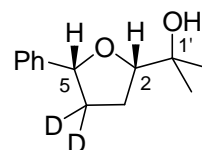
erhaltene Öl wurde säulenchromatographisch aufgereinigt [SiO₂, EtOAc/Et₂O/Pentan = 1:1:2 (v/v/v)]. Der Anteil an deuterierter Verbindung (>96:4) wurde ¹H-NMR-analytisch bestimmt. Die Produkte wurden in Mischfraktionen erhalten.

1. Fraktion: $R_f = 0.68$ und 0.69 [EtOAc/Et₂O/Pentan = 1:1:2 (v/v/v)]. Die R_f -Werte konnten dem entsprechenden Isomer nicht zugeordnet werden.

cis-2-(2-Hydroxyprop-2-yl)-tetrahydrofuran-4,4-*d*₂ *cis*-[**2**_{d2(4)}].

Ausbeute: 262 mg (1.26 mmol, 47 %, *cis:trans* = 96:4), als Isomerengemisch, gelbes Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.22$ (s, 3 H, CH₃), 1.30 (s, 3 H, CH₃), 1.96 (d, 2 H, $J = 7.5$ Hz, 3-H), 3.87 (t, 1 H, $J = 7.5$ Hz, 2-H), 4.87 (s, 1 H, 5-H), 7.27–7.30 (m, 1 H, Ph-H), 7.33–7.38 (m, 4 H, Ph-H). Das O–H-Proton konnte nicht nachgewiesen werden.



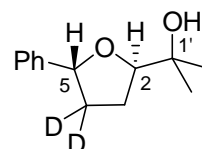
¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): $\delta = 24.55$ (CH₃), 26.24 (C3), 27.20 (CH₃), 71.48 (C1'), 80.94 (C5), 86.11 (C2), 125.9 (Ph-C), 127.5 (Ph-C), 128.4 (Ph-C), 142.4 (Ph-C). Signal für C4 konnte nicht nachgewiesen bzw. zugeordnet werden.

GC/MS ($t_r = 16.03$; TP1; 70 eV, EI): m/z (%) = 209 (1), 208 (1) [M⁺], 106 (100).

Summenformel: C₁₃H₁₆D₂O₂ (208.29).

trans-2-(2-Hydroxyprop-2-yl)-tetrahydrofuran-4,4-*d*₂ *trans*-[**2**_{d2(4)}].

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.17$ (s, 3 H, CH₃), 1.24 (s, 3 H, CH₃), 1.89–1.92 (m, 2 H, 3-H), 4.02–4.04 (m, 1 H, 2-H), 4.98 (s, 1 H, 5-H), 7.29–7.32 (m, 5 H, Ph-H). Das O–H-Proton konnte nicht nachgewiesen werden.



GC/MS ($t_r = 15.78$; TP1; 70 eV, EI): m/z (%) = 209 (1), 208 (1) [M⁺], 106 (100).

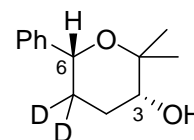
Summenformel: C₁₃H₁₆D₂O₂ (208.29).

2. Fraktion: $R_f = 0.60$ und 0.62 [EtOAc/Et₂O/Pentan = 1:1:2 (v/v/v)]. Die R_f -Werte konnten dem entsprechenden Isomer nicht zugeordnet werden.

cis-3-Hydroxy-2,2-dimethyl-6-phenyltetrahydropyran-5,5-*d*₂ *cis*-[**5**_{d2(5)}].

Ausbeute: 44.5 mg (0.21 mmol, 8 %, *cis:trans* = 38:62), als Isomerengemisch, gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.30$ (s, 3 H, CH_3), 1.36 (s, 3 H, CH_3), 1.86–1.87 (m, 2 H, 4-H), 3.49–3.50 (m, 1 H, 3-H), 4.69 (s, 1 H, 6-H), 7.21–7.24 (m, 5 H, Ph-H). Das O–H-Proton konnte nicht nachgewiesen werden.

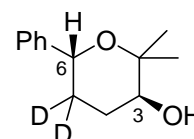


GC/MS ($t_r = 16.38$; TP1; 70 eV, EI): m/z (%) = 209 (2), 208 (9) [M^+], 106 (100).

Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{D}_2\text{O}_2$ (208.29).

trans-3-Hydroxy-2,2-dimethyl-6-phenyltetrahydropyran-5,5- d_2 *trans*-[$\mathbf{5}_{d2(5)}$].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.30$ (s, 3 H, CH_3), 1.38 (s, 3 H, CH_3), 1.89–1.90 (m, 2 H, 4-H), 3.56 (dd, 1 H, $J = 11.6$, 4.7 Hz, 3-H), 4.56 (s, 1 H, 6-H), 7.20–7.21 (m, 5 H, Ph-H). Das O–H-Proton konnte nicht nachgewiesen werden.



GC/MS ($t_r = 16.49$; TP1; 70 eV, EI): m/z (%) = 209 (1), 208 (5) [M^+], 106 (100).

Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{D}_2\text{O}_2$ (208.29).

3. Fraktion: $R_f = 0.51$ [EtOAc/Et₂O/Pentan = 1:1:2 (v/v/v)].

3-Benzoyloxy-2,2-dimethyl-5- γ -butyrolacton ($\mathbf{3}$).

Ausbeute: 120 mg (0.51 mmol, 19 %), gelbes Öl.

Die erhaltenen Daten stimmten mit denen aus der Literatur überein.^[1]

6.6.2.4 Oxidation von 5-Methyl-1-phenylhex-4-en-3,3- d_2 -1-ol [$\mathbf{1}_{d2(3)}$]

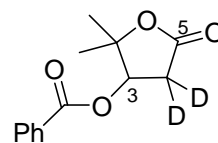
Analog der Arbeitsvorschrift 6.5.2.1 wurde $\mathbf{1}_{d2(3)}$ (519 mg, 2.70 mmol, $c_0 = 127$ mM) und VOL(OEt)(EtOH) ($\text{H}_2\text{L} = N$ -2-Hydroxybenzyliden-2-aminophenol) (87 mg, 0.269 mmol, 10 mol%, $c_0 = 12.7$ mM) in CHCl_3 (10 ml für die Lösung des Katalysators, 10 ml für die Lösung des Alkenols) mit TBHP (1.45 ml, 8.1 mmol, 300 mol%, $c_0 = 191$ mM) über einen Zeitraum von 7 d bei 20 °C umgesetzt. TBHP wurde portionsweise zu je 726 μl (150 mol%) (1. Zugabe zu Beginn, 2. Zugabe nach 3 d) zugegeben. Das erhaltene Öl wurde säulenchromatographisch aufgereinigt [SiO_2 , Et₂O/Pentan = 1:1 (v/v)]. Der Anteil an deuterierter Verbindung (>96:4) wurde $^1\text{H-NMR}$ -analytisch bestimmt. Die Produkte wurden in Mischfraktionen erhalten.

1. Fraktion: $R_f = 0.35$ [Et₂O/Pentan = 1:1 (v/v)].

3-Benzoyloxy-2,2-dimethyl-5- γ -butyrolacton-4,4- d_2 [$\mathbf{3}_{d2(4)}$].

Ausbeute: 129 mg (0.55 mmol, 20 %), gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.51$ (s, 3 H, CH_3), 1.52 (s, 3 H, CH_3), 5.45 (s, 1 H, 3-H), 7.45–7.46 (m, 2 H, Ph-H), 7.59–7.64 (m, 1 H, Ph-H), 8.03–8.05 (m, 2 H, Ph-H).



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): $\delta = 21.81$ (CH_3), 26.39 (CH_3), 35.53 (quint., $J_{\text{C,D}} = 20.8$ Hz, C4), 75.00 (C3), 86.50 (C2), 128.6 (Ph-C), 128.9 (Ph-C), 129.7 (Ph-C), 133.8 (Ph-C), 165.5 (Bz-C), 173.6 (C5).

GC/MS ($t_r = 18.72$; TP1; 70 eV, EI): m/z (%) = 237 (1), 236 (1) [M^+], 105 (100).

Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{D}_2\text{O}_4$ (236.23).

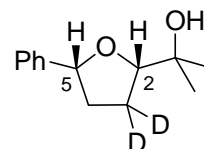
2. Fraktion: $R_f = 0.25$ [Et_2O /Pentan = 1:1 (v/v)].

cis-2-(2-Hydroxyprop-2-yl)-tetrahydrofuran-3,3- d_2 *cis*-[**2** $_{d2(3)}$].

Das *trans*-Isomer konnte aufgrund geringer Signalstärken und damit verbundenen Überlagerungen nicht charakterisiert werden.

Ausbeute: 160 mg (0.78 mmol, 38 %, *cis:trans* >98:2), als Isomerengemisch, gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.23$ (s, 3 H, CH_3), 1.30 (s, 3 H, CH_3), 1.81–1.82 (m, 1 H, 4-H), 2.29–2.32 (m, 1 H, 4-H), 3.87 (s, 1 H, 2-H), 4.88 (dd, 1 H, $J = 8.3, 6.9$ Hz, 5-H), 7.28–7.29 (m, 1 H, Ph-H), 7.35–7.37 (m, 4 H, Ph-H).



Das O–H-Proton konnte nicht nachgewiesen werden.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): $\delta = 24.54$ (CH_3), 25.69–26.08 (m, C3), 27.20 (CH_3), 34.06 (C4), 71.51 (C1'), 81.07 (C5), 85.97 (C2), 125.9 (Ph-C), 127.5 (Ph-C), 128.4 (Ph-C), 142.4 (Ph-C).

GC/MS ($t_r = 15.77$; TP1; 70 eV, EI): m/z (%) = 209 (1), 208 (1) [M^+], 104 (100).

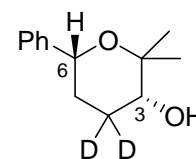
Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{D}_2\text{O}_2$ (208.29).

3. Fraktion: $R_f = 0.14$ und 0.15 [Et_2O /Pentan = 1:1 (v/v)]. Die R_f -Werte konnten dem entsprechenden Isomer nicht zugeordnet werden.

cis-3-Hydroxy-2,2-dimethyl-6-phenyltetrahydropyran-4,4- d_2 *cis*-[**5** $_{d2(4)}$].

Ausbeute: 65.9 mg (0.60 mmol, 12 %, *cis:trans* = 41:59), als Isomerengemisch, gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.30$ (s, 3 H, CH_3), 1.38 (s, 3 H, CH_3), 1.75–1.82 (m, 1 H, 5-H), 1.92 (dd, 1 H, $J = 13.5, 2.4$ Hz, 5-H), 3.48 (s, 1 H 3-H), 4.70 (dd, 1 H, $J = 11.8, 2.8$ Hz, 6-H), 7.19–7.23 (m, 5 H, Ph-H). Das O–H-Proton konnte nicht nachgewiesen werden.



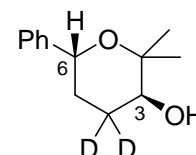
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): $\delta = 22.21$ (CH_3), 26.73 (CH_3), 27.01 (C5), 69.63 (C3), 72.29 (C6), 75.33 (C2), 125.9 (Ph-C), 127.4 (Ph-C), 128.4 (Ph-C), 143.2 (Ph-C). Signal für C4 konnte nicht nachgewiesen bzw. zugeordnet werden.

GC/MS ($t_r = 16.40$; TP1; 70 eV, EI): m/z (%) = 209 (1), 208 (1) [M^+], 104 (100).

Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{D}_2\text{O}_2$ (208.29).

trans-3-Hydroxy-2,2-dimethyl-6-phenyltetrahydropyran-4,4- d_2 *trans*-[**5** $_{d2(4)}$].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.30$ (s, 3 H, CH_3), 1.36 (s, 3 H, CH_3), 1.60–1.77 (m, 2 H, 5-H), 3.56 (s, 1 H, 3-H), 4.57 (dd, 1 H, $J = 11.7, 2.5$ Hz, 6-H), 7.23–7.25 (m, 5 H, Ph-H). Das O–H-Proton konnte nicht nachgewiesen werden.



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): $\delta = 16.35$ (CH_3), 28.32 (CH_3), 33.95 (C5), 71.94 (C6), 74.10 (C3), 75.67 (C2), 126.0 (Ph-C), 127.3 (Ph-C), 128.3 (Ph-C), 143.0 (Ph-C). Signal für C4 konnte nicht nachgewiesen bzw. zugeordnet werden.

GC/MS ($t_r = 16.47$; TP1; 70 eV, EI): m/z (%) = 209 (1), 208 (1) [M^+], 104 (100).

Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{D}_2\text{O}_2$ (208.29).

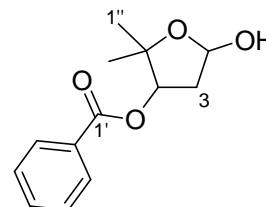
6.6.3 Darstellung von 3-Benzoyloxy-4,4-dimethyl- γ -butyrolactol (**9**)^[9,10]

Unter N_2 -Atmosphäre wurde das Lacton **3** (229 mg, 0.99 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (15 ml) gelöst und auf -20 °C abgekühlt. Hierzu wurde DIBAL (1.09 ml, 1.09 mmol, 1.1 Äquiv.) – gelöst in trockenem CH_2Cl_2 (5 ml) – zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde 45 min bei -20 °C gerührt. Die Kühlung wurde entfernt und das Reaktionsgemisch vorsichtig mit H_2O (5 ml) versetzt. Nach Erwärmen auf 23 °C wurde NaHCO_3 (2.00 g), Na_2SO_4 (2.00 g) und Et_2O (50 ml) zugegeben und 3 h gerührt. Die Feststoffe wurden abfiltriert und das

Lösungsmittel unter vermindertem Druck (700 mbar / 40 °C) entfernt. Das erhaltene Öl wurde säulenchromatographisch [SiO_2 , Et_2O /Pentan = 1:1 (v/v)] aufgereinigt.

Ausbeute: 104 mg (0.44 mmol, 44 %, *cis:trans* = 50:50), als Isomerengemisch, farbloses Öl.

R_f = 0.24 [Et_2O /Pentan = 1:1 (v/v)].



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.30 (s, 3 H, CH_3), 1.31 (s, 3 H, CH_3), 1.45 (s, 3 H, CH_3), 1.49 (s, 3 H, CH_3), 2.18 (d, 1 H, J = 14.7 Hz, 3-H), 2.38 (ddd, 1 H, J = 14.6, 5.7, 3.7 Hz, 3-H), 2.53 (ddd, 1 H, J = 14.5, 6.4, 3.5 Hz, 3-H), 2.67 (dt, 1 H, J_d = 14.6 Hz, J_t = 5.9 Hz, 3-H), 2.90 (d, 1 H, J = 6.8 Hz, OH), 3.00 (d, 1 H, J = 3.1 Hz, OH), 5.31 (dd, 1 H, J = 6.3, 2.2 Hz, 4-H), 5.43 (dd, 1 H, J = 6.3, 3.7 Hz, 4-H), 5.53 (t, 1 H, J = 6.3 Hz, 2-H), 6.69–6.72 (m, 1 H, 2-H), 7.43–7.48 (m, 4 H, Ph-H), 7.56–7.61 (m, 2 H, Ph-H), 8.03–8.06 (m, 4 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 23.07 (CH_3), 23.96 (CH_3), 27.69 (CH_3), 28.55 (CH_3), 40.18 (C3), 40.78 (C3), 78.70 (C4), 79.67 (C4), 83.83 (C5), 84.28 (C5), 97.56 (C2), 97.80 (C2), 125.3 (Ph-C), 128.5 (Ph-C), 128.6 (Ph-C), 128.8 (Ph-C), 129.7 (Ph-C), 130.0 (Ph-C), 130.1 (Ph-C), 133.2 (Ph-C), 133.3 (Ph-C), 165.8 (C1'), 165.9 (C1').

GC/MS (t_r = 18.21; TP1; 70 eV, EI): m/z (%) = 235 (1) [M^+], 105 (100).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (236.26)	Ber.	C 66.09	H 6.83
	Gef.	C 67.72	H 7.35.

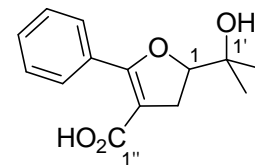
6.6.4 Synthese von 2-(2-Hydroxyprop-2-yl)-5-phenyl-2,3-dihydrofuran-4-carbonsäure (7)^[7]

4-Carboethoxy-2-(2-hydroxyprop-2-yl)-5-phenyl-2,3-dihydrofuran (6)^[6] (276 mg, 1.00 mmol) wurde mit 0.5 N, wässriger NaOH-Lösung (50 ml) versetzt, bei 24 °C für 18 h gerührt und für 2 d stehen gelassen. Mit 10%iger, wässriger HCl-Lösung wurde ein pH-Wert von 2–3 eingestellt und mit Et_2O (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O (50 ml) und gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen und mit

Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt (700 mbar / 40 °C). Das erhaltene, farblose Öl wurde mit Et₂O (2 ml) und Pentan (2 ml) versetzt und bei –20 °C gelagert, wobei ein farbloser Feststoff ausfiel.

Ausbeute: 146 mg (0.59 mmol, 59 %), farbloser Feststoff.

Schmp.: 130 °C.



¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ = 1.25 (s, 3 H, CH₃), 1.32 (s, 3 H, CH₃), 3.02–3.11 (m, 2 H, 2-H), 4.60 (dd, 1 H, *J* = 10.8, 9.7 Hz, 1-H), 7.37–7.40 (m, 2 H, Ph-H), 7.42–7.45 (m, 1 H, Ph-H), 7.76–7.77 (m, 2 H, Ph-H). Das O–H- und das CO₂–H-Proton konnten nicht nachgewiesen werden.

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ = 23.72 (CH₃), 25.53 (CH₃), 32.33 (C2), 71.92 (C1'), 88.12 (C1), 102.2 (C3), 127.8 (Ph-C), 129.4 (Ph-C), 129.5 (Ph-C), 130.7 (Ph-C), 166.8 (C4), 169.2 (C1'').

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3311, 2984, 2627, 1667, 1636, 1593, 1570, 1493, 1446, 1380, 1347, 1324, 1273, 1232, 1174, 1106, 1071 cm⁻¹.

C ₁₄ H ₁₆ O ₄ (248.27)	Ber.	C 67.73	H 6.50
	Gef.	C 68.17	H 6.84.

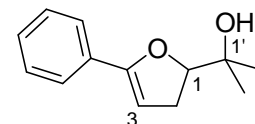
6.6.5 Darstellung von 2-(2-Hydroxyprop-2-yl)-5-phenyl-2,3-dihydrofuran (8)

Die Säure **7** (248 mg, 1 mmol) wurde in trockenem *N*-Methylpyrrolidin (1.5 ml) und trockenem Chinolin (0.5 ml) gelöst und mit Cu₂O (7.15 mg, 0.05 mmol, 5 mol%) und 4,7-Diphenyl-1,10-phenanthrolin (33.2 mg, 0.10 mmol, 10 mol%) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde in einer Labormikrowelle mit dem Programm Standard-Time umgesetzt (Ramp: 5 min, Hold: 15 min, 190 °C, 12 bar, 300 W). Das erhaltene Gemisch wurde säulenchromatographisch [SiO₂, Et₂O/Pentan = 1:1 (v/v)] aufgereinigt.

Ausbeute: 63 mg (0.31 mmol, 31 %), farbloses Öl.

$R_f = 0.51$ [Et₂O/Pentan = 1:1 (v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.32$ (s, 3 H, CH₃), 1.38 (s, 3 H, CH₃), 1.83 (br s, 1 H, OH), 2.23 (dt, 1 H, $J_d = 18.1$ Hz, $J_t = 4.5$ Hz, 2-H), 2.53 (ddd, 1 H, $J = 17.8$, 4.8, 3.5 Hz, 2-H), 3.68 (t, 1 H, $J = 4.7$ Hz, 1-H), 5.23 (t, 1 H, $J = 4.1$ Hz, 3-H), 7.28–7.35 (m, 3 H, Ph-H), 7.57–7.59 (m, 2 H, Ph-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): $\delta = 22.09$ (CH₃), 24.15 (CH₃), 28.33 (C2), 69.67 (C1), 77.29 (C1'), 93.16 (C3), 124.7 (Ph-C), 128.0 (Ph-C), 128.1 (Ph-C), 136.1 (Ph-C), 149.6 (C4).

GC/MS ($t_r = 18.40$; TP1; 70 eV, EI): m/z (%) = 204 (5) [M⁺], 105 (100).

IR (NaCl): $\tilde{\nu} = 3428, 2974, 2926, 2853, 1719, 1684, 1652, 1599, 1494, 1448, 1380, 1367, 1324, 1154, 1073, 1028$ cm⁻¹.

UV/VIS (CH₃OH): λ_{max} (ϵ) = 202 nm (1996), 216sh (1314), 244sh (742), 286 (931).

C ₁₃ H ₁₆ O ₂ (204.26)	Ber.	C 76.44	H 7.90
	Gef.	C 76.43	H 8.17.

6.6.6 Oxidation von 5-Methyl-1-phenylhex-4-en-1-ol (1) und *cis*-2-(2-Hydroxyprop-2-yl)-5-phenyltetrahydrofuran *cis*-(2)

5-Methyl-1-phenylhex-4-en-1-ol (1) (190 mg, 1 mmol) bzw. *cis*-2-(2-Hydroxyprop-2-yl)-5-phenyltetrahydrofuran *cis*-(2) (*cis:trans* >98:2) (206 mg, 1 mmol) wurde in CHCl₃ (5 ml) gelöst. Bei einer Reaktionsdurchführung unter N₂-Atmosphäre wurde der Reaktionskolben evakuiert und mit N₂ begast. Bei einer Reaktionsdurchführung unter gesättigter O₂-Atmosphäre wurde der Reaktionskolben evakuiert und mit O₂ begast. Bei einer Reaktionsdurchführung unter Ausschluss von Licht wurde der Reaktionskolben mit Aluminiumfolie umwickelt. VOL(OEt)(EtOH) (H₂L = *N*-Hydroxy-benzyliden-2-aminophenol) (37 mg, 10 mol%) wurde in CHCl₃ (5 ml) gelöst, mit TBHP (150 mol%, 1.5 mmol, 269 μ l) versetzt und für 2 min auf 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf 20 °C wurde die Katalysator/TBHP-Lösung zur Lösung des Alkenols 1 bzw. des Tetrahydrofurerivates *cis*-2 gegeben und für 72 h bei 20 °C gerührt. Das

Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck (440 mbar / 40 °C) entfernt und die Ausbeute GC/MS analytisch über unabhängig bestimmte Flächenfaktoren mittels *n*-Decan als internem Standard ermittelt. Die veränderten Reaktionsansätze bei den Oxidationen sowie die erhaltenen Ergebnisse sind den Tab. 6.3 und 6.4 zu entnehmen.

6.7 Literatur

- [1] J. Hartung, S. Drees, M. Greb, P. Schmidt, I. Svoboda, H. Fuess, A. Murso, D. Stalke, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2388–2408.
- [2] J. Hartung, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1559–1574.
- [3] G. Vassilikogiannikis, N. Chronakis, M. Orfanopoulos, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9911–9920.
- [4] H. V. Thulasiram, R. M. Phan, S. B. Rivera, C. D. Poulter, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1739–1741.
- [5] J. Michael, M. Nkwelo, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2549–2560.
- [6] R. Antonioletti, G. Righi, L. Oliveri, P. Bovicelli, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10127–10130.
- [7] A. C. Campbell, M. S. Maidment, J. H. Pick, D. F. M. Stevenson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 1567–1576.
- [8] L. J. Gooßen, F. Manjolinho, B. A. Khan, N. Rodríguez, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2620–2623.
- [9] D. Díez Martín, I. Marcos, P. Basabe, R. E. Romero, R. F. Moro, W. Lumeras, L. Rodríguez, J. G. Urones, *Synthesis* **2001**, *7*, 1013–1022.
- [10] A. Schmitt, H.-U. Reißig, *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 871–876.
- [11] W. Huber, E. Fröhlke, *Chromatographia* **1972**, *5*, 256–257.
- [12] R. Brückner In *Reaktionsmechanismen: organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*; Spektrum, Akad. Verlag: Heidelberg, Berlin, **2003**, S. 42, S. 617.
- [13] H. Hock, H. Kropf, *Angew. Chem.* **1957**, *69*, 313–340.
- [14] E. Farmer, A. Sundralingam, *J. Chem. Soc.* **1942**, 121–139.
- [15] K. Gollnick, K. Knutzen-Mies, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4017–4027.
- [16] L. Rout, P. Nath, T. Punniyamurthy, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 846–848.

-
- [17] T. S. Chou, P. C. Heath, L. E. Patterson, L. M. Poteet, R. E. Lakin, A. H. Hunt, *Synthesis* **1992**, 6, 565–570.
- [18] R. Ballini, E. Marcantoni, S. Perella, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2954–2957.
- [19] R. R. A. Kitson, A. Millemaggi, R. J. K. Taylor, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 9590–9615.
- [20] T. K. Chattapadhyay, P. Dureia, *J. Agric. Food Chem.* **2006**, 54, 2129–2133.
- [21] V. J. Davisson, A. B. Woodside, T. R. Neal, K. E. Stremmer, M. Muehlbacher, C. D. Poulter, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4768–4779.
- [22] J. Hartung, M. Hiller, P. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 1425–1436.
- [23] G. Voss, W. Schramm, *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 2884–2892.
- [24] S. Inoki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1990**, 67–70.

7 Enantiomerenbestimmung von Alkoholen mit chiralen Dioxaphospholanen

7.1 Syntheseplanung

Als Ausgangsverbindungen zur Synthese von 2-Chlor-1,3,2-dioxaphospholanen **1** wurden die C₂-chiralen Tartrate **2a-f**^[1-5] gewählt (Abb. 7.1). Sterisch anspruchsvolle Alkohole in den Weinsäureuntereinheiten sollten die Kristallisationsneigung gebildeter Chlordioxaphospholane und damit deren Hydrolysestabilität steigern. Bei der von Buono^[6] entwickelten Methode zur Enantiomerenbestimmung von primären, sekundären und tertiären Alkoholen wird ein Weinsäureester-abgeleitetes Dioxaphospholan hergestellt und mit dem Substrat derivatisiert. Dieses Verfahren findet aufgrund mangelnder Hydrolysestabilitäten der Reagenzien **1g** und **1h** (Abb. 7.1) und des damit verbundenen synthetischen Aufwandes bislang nur wenig Anwendung.

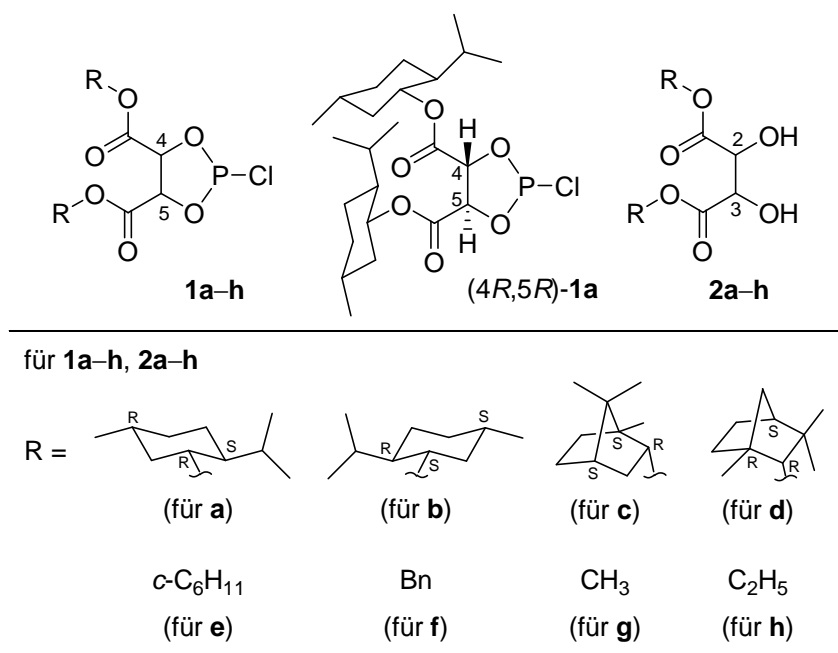


Abbildung 7.1 Strukturformeln und Indizierung dargestellter Chlordioxaphospholane **1a-f** und literaturbekannter Dialkyltartrate **2a-h**^[1-5] und Dioxaphospholane **1g-h**.^[6,7]

7.2 C₂-symmetrische 2-Chlor-1,3,2-dioxaphospholane

7.2.1 Darstellung sterisch anspruchsvoller Weinsäureester

Die Tartrate **2a–f** wurden gemäß literaturbekannten Vorschriften^[1,4,5] durch Umsetzung von Weinsäure (**3**) mit den Alkoholen **4–8** in siedendem Toluol unter Verwendung von *p*-TsOH • H₂O synthetisiert (Tab. 7.1).^[2,3] Die Weinsäureester **2a–f** konnten durch Kristallisation aus Hexan [(2*R*,3*R*)-**2f** aus Toluol] als farblose Feststoffe gewonnen werden. Je nach Ansatzgröße konnten 26 g bis hin zu 85 g [(2*R*,3*R*)-**2a**] des entsprechenden Dialkyltartrats dargestellt werden.

Tabelle 7.1 Darstellung der Weinsäureester **2a–f**:

$$\text{HOOC-CH(OH)-CH(OH)-COOH} + \text{ROH} \xrightarrow[\text{72-90 \%}]{\text{p-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O, Toluol, 120 } ^\circ\text{C, 20-40 h}}$$

$$\text{ROOC-CH(OH)-CH(OH)-COOR}$$

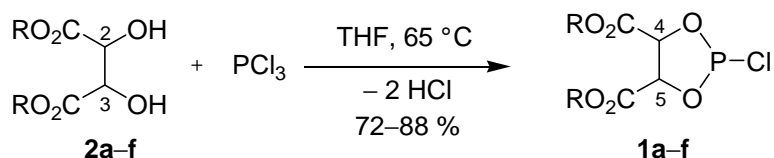
Eintrag	3	4–8 ^a	2a–f ^b	Ausbeute / %
1	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 3	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- 4	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 2a	73
2	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 3	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- 4	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 2b	90
3	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 3	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- 4	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 2a	85
4	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 3	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- 4	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 2b	82
5	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 3	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 5	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 2c	78
6	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 3	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 6	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 2d	72
7	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 3	7	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 2e	84
8	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 3	8	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 2f	87

^a (1*R*,2*S*,5*R*)-**4**: (1*R*,2*S*,5*R*)-Menthol, (1*S*,2*R*,5*S*)-**4**: (1*S*,2*R*,5*S*)-Menthol, **5**: (1*S*,2*R*,4*S*)-Borneol, **6**: (1*R*,2*R*,4*S*)-Fenchol, **7**: Cyclohexanol, **8**: Benzylalkohol. ^b Strukturformeln siehe Abb. 7.1.

7.2.2 Synthese Dialkyltartrat-abgeleiteter Chlordioxaphospholane

Umsetzung der Tartrate **2a–f** mit PCl_3 unter N_2 -Atmosphäre in trockenem THF lieferte die 2-Chlor-1,3,2-dioxaphospholane **1a–f** nach Kristallisation aus Pentan (**1a–d**) oder Petrolether (**1e–f**) in Ausbeuten von 72–88 % (Tab. 7.2).^[2,3] Im Gegensatz zur Synthesemethode von Buono und Selke^[6,7] war es vorteilhaft auf eine Hilfsbase (z. B. NEt_3) zu verzichten und dafür PCl_3 im Überschuss (~ 8 Äquivalente) einzusetzen. Filtrationen unter Feuchtigkeitsausschluss konnten so vermieden und die Arbeitstechniken auf Destillation und Kristallisation der Zielverbindungen beschränkt werden. Überschüssiges PCl_3 wurde im Fall der Synthese von (4*R*,5*R*)-**1a** in Ausbeuten von 40–45 % destillativ zurückgewonnen. Die Versuchsdurchführung gewährleistete den Erhalt von 4–8 g an Dioxaphospholanen **1a–f**. Bei proportionaler Vergrößerung eingesetzter Lösungsmittelvolumina und Massen an Reaktanden konnten 25 g (4*R*,5*R*)-**1a** gewonnen werden.

Tabelle 7.2 Synthese der 2-Chlor-1,3,2-dioxaphospholane **1a–f**:^a



Eintrag	2a–f	1a–f / Ausbeute / %	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ^{b,c}	Schmp. / °C	$\delta^{31}\text{P}$ / ppm ^d
1	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 2a	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 1a : 87	–43.5	72	175.6
2	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 2b	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 1b : 78	–20.6	68	175.5
3	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 2a	(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- 1a : 72	+21.3	69	175.5
4	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 2b	(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- 1b : 88	+44.1	71	175.6
5	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 2c	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 1c : 81	–105	82	175.2
6	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 2d	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 1d : 84	–17.0	80	175.3
7	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 2e	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 1e : 80	+28.0	– ^e	175.8
8	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 2f	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 1f : 80	+13.8	– ^e	175.4

^a Strukturformeln siehe Abb. 7.1. ^b ^c 1.00, THF. ^c [$^\circ$ 10^{-1} cm^2 g^{-1}]. ^d C_6D_6 (**1a–e**) bzw. CDCl_3 (**1f**) bei 23 °C (kalibriert gegen 85 % wässrige H_3PO_4). ^e Lag bei 23 °C als Öl vor.

Die Dioxaphospholane **1a–f** wurden NMR-spektroskopisch sowie elementaranalytisch charakterisiert. Kalibriert wurden die ^{31}P -NMR-Verschiebungen gegen eine Lösung aus H_3PO_4 (85 % wässrig, $\delta = 0$ ppm), welche in einer abgeschmolzenen Kapillare mit in das

NMR-Röhrchen gegeben wurde.^[8] Die spezifischen Drehwerte $\{[\alpha]_D^{20}\}$ der enantiomeren Dioxaphospholane (4*R*,5*R*)-**1a** / (4*S*,5*S*)-**1b** und (4*R*,5*R*)-**1b** / (4*S*,5*S*)-**1a** zeigten im Betrag Differenzen von 1 % bzw. 3 % und waren im Vorzeichen einander entgegengesetzt (Tab. 7.2). Die Chlordioxaphospholane **1a–d** ließen sich als farblose, kristalline Feststoffe isolieren. Die beiden Verbindungen **1e** und **1f** lagen bei 23 °C als Öle vor, weswegen sie bei den Untersuchungen zur Eignung der Dioxaphospholane als Derivatisierungsreagenzien nicht berücksichtigt wurden.

Das ¹³C-NMR-Spektrum des Borneol-abgeleiteten Dioxaphospholans (4*R*,5*R*)-**1c** wies für die beiden quarternären C-Atome in der Brücke der Borneyl-Reste (Abb. 7.1) nur ein Signal auf. Durch Aufnahme eines ¹³C-DEPT-Spektrums schien eine Überlagerung bestätigt zu werden, weswegen die beiden quarternären C-Atome dem Signal zugeordnet wurden. Gleiches wurde für die beiden Brückenkopf-atome im Fenchyl-Esterrest (Abb. 7.1) des Dioxaphospholans (4*R*,5*R*)-**1d** festgestellt.

7.2.3 Untersuchungen zur Konformation von Dioxaphospholanen

Die Festkörperstrukturen der Verbindungen (4*R*,5*R*)-**1a** [(1*R*,2*S*,5*R*)-Menthyl substituiert] und (4*R*,5*R*)-**1c** [(1*S*,2*R*,4*S*)-Borneyl substituiert] konnten röntgenographisch untersucht werden. In beiden Strukturen (Abb. 7.2) lag jeweils eine ²T³-Konformation vor, d. h. die Atome P2 und O3 waren in entgegengesetzter Richtung aus der Ebene der Atome O1, C4 und C5 versetzt. Die Abstände der Atome zur Ebene betragen bei (4*R*,5*R*)-**1a** für P2 0.16(2) Å und O3 0.20(1) Å bzw. bei (4*R*,5*R*)-**1c** für P2 0.04(4) Å und O3 0.41(4) Å. Aus den Festkörperstrukturen wurden für die Diederwinkel zwischen O1–C5–C4–O3 und P1–O1–C5–C4 Werte von –8.3(4) ° / –6.2(4) ° für (4*R*,5*R*)-**1a** und 16.8(2) ° / 1.3(3) ° für (4*R*,5*R*)-**1c** ermittelt. Das Chloratom war in beiden Strukturen axial positioniert. Die Diederwinkel zwischen den Ester-Kohlenstoffatomen betragen 129.1(3) ° für (4*R*,5*R*)-**1a** und 104.9(4) ° für (4*R*,5*R*)-**1c**.

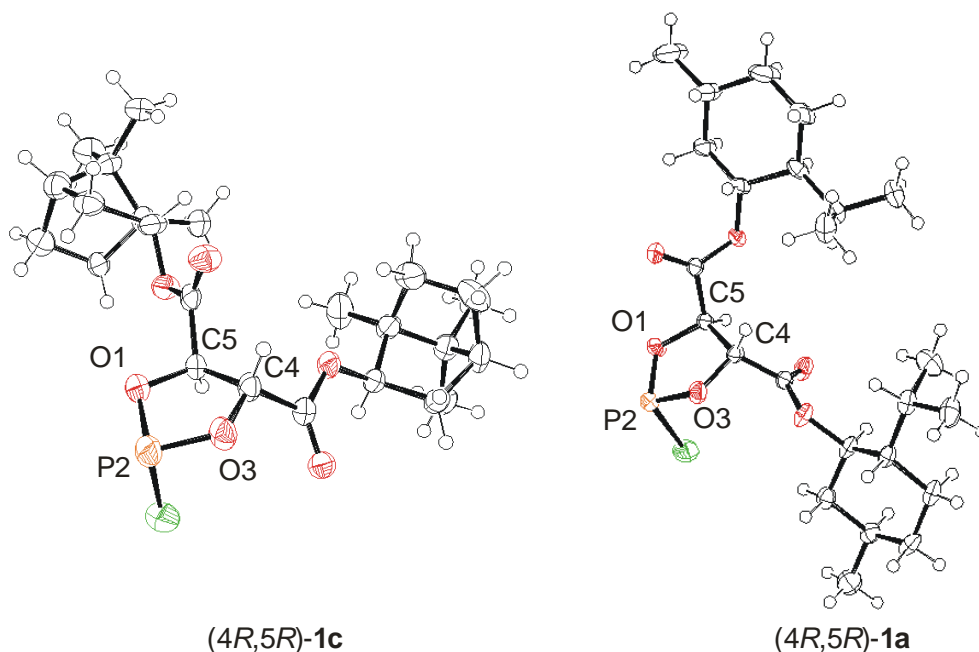


Abbildung 7.2 Ellipsoidgraphik (50 % Wahrscheinlichkeit) von (4*R*,5*R*)-**1a** [MoK α ; Raumgruppe: $P2_1$; $Z = 2$; $R_1 = 0.0389$, $wR_2 = 0.0832$; Flack-Parameter: 0.002(3)] und (4*R*,5*R*)-**1c** [CuK α ; Raumgruppe: $P2_12_12_1$; $Z = 4$; $R_1 = 0.0578$, $wR_2 = 0.1244$; Flack-Parameter: 0.01(4)] im Festkörper (Messungen bei 150 K).

Die Stellung der Estergruppen und der H-Atome der Verbindungen **1a–f** an Position 4 und 5 zum Phosphor-Atom wurde durch Analyse der $^3J_{\text{H,H}}$ -, $^3J_{\text{P,H}}$ - und $^3J_{\text{P,C}}$ -Kopplungen ermittelt (Abb. 7.3).

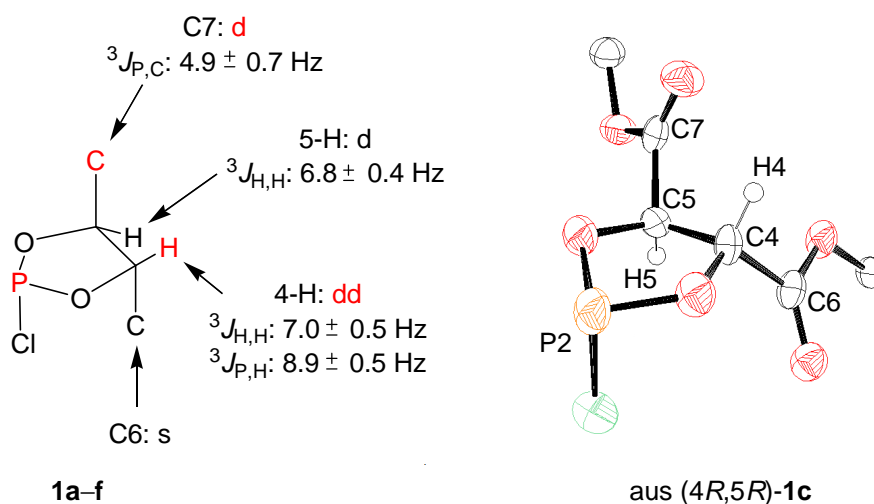


Abbildung 7.3 3J -Kopplungen der Dioxaphospholane **1a–f** [rote Markierungen symbolisieren P,H- und P,C-Kopplungen; Teilstruktur aus Festkörperstruktur von (4*R*,5*R*)-**1c**].

7.2.4 Hydrolysestabilität dargestellter Dioxaphospholane

Zur Untersuchung der Hydrolysestabilität wurden nach verschiedenen Zeitintervallen (0.5 h, 1 h, 4 h, 9 h und 24.5 h) Proben der unter Standardlaborbedingungen gelagerten Phosphor-Verbindungen (*4R,5R*-**1a**, **1c–f**) entnommen und ^{31}P -NMR-spektroskopisch untersucht. Abbildung 7.4 zeigt den Verlauf der NMR-Messungen für (*4R,5R*-**1a**) (schwarze Linie, keine Abnahme des Signals bei 175.6 ppm) und für 2-Chlor-(*4R,5R*)-bismethoxycarbonyl-1,3,2-dioxaphospholan (**1g**)^[6] (rote Linie, Abnahme des Signals bei 176.1 ppm nach 24.5 h; Zunahme von Signalen bei 22.3, 18.1, 15.3, 9.6, 4.4 und -20.8 ppm).^[2,3,6] In der Zeit der Messreihe ließ sich bei den Verbindungen (*4R,5R*-**1a**, **1c–f**) keine Änderung in Bezug auf Farbigkeit und Beschaffenheit des Feststoffes feststellen. Der Zustand der Probe des Dioxaphospholans **1g** änderte sich von einem dünnflüssigen (zu Beginn) über ein viskoses (nach 4 h) zu einem zähen Öl (nach 24 h).

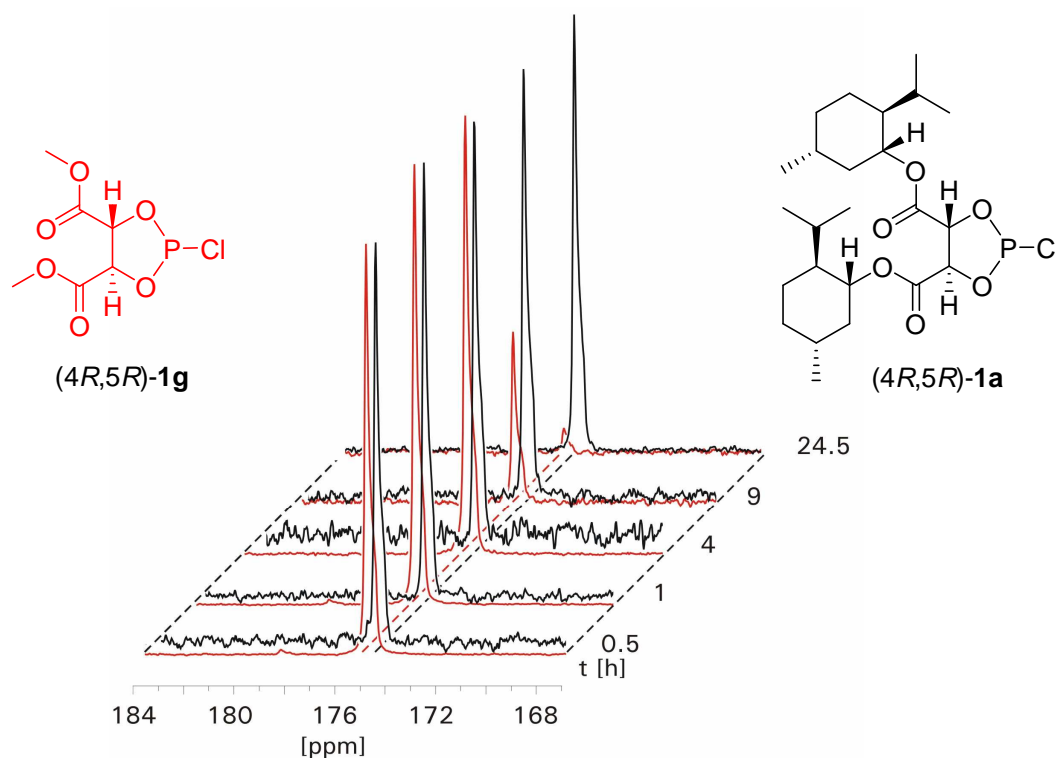


Abbildung 7.4 Relative Signalintensitäten (^{31}P -NMR, 162 MHz, CDCl_3) von (*4R,5R*-**1g**)^[6] (rote Linie) und (*4R,5R*-**1a**) (schwarze Linie) nach Lagerung unter Laboratmosphäre über mehrere Stunden (~ 23 °C, ~ 50 – 80 % relative Luftfeuchtigkeit).^[2,3,6]

Zur Prüfung der Stabilität in Lösung wurde (*4R,5R*-**1a**) unter N_2 -Atmosphäre in trockenem THF gelöst. Nach verschiedenen Zeitintervallen (1 h, 17.5 h, 2 d, 7 d, 21 d, 36 d, 61 d) wurden Proben entnommen und ^{31}P -NMR-analytisch untersucht. Das Signal für (*4R,5R*-**1a**) bei

175.6 ppm konnte über den gesamten Zeitraum nachgewiesen werden. Erst nach 61 d wurden Signale bei 50.3, 22.8, 15.4 und –20.6 ppm detektiert. Durch Integration konnte ein relatives Verhältnis von (4*R*,5*R*)-**1a** (175.6 ppm) zu den Signalen im Bereich von 50 bis –20 ppm von 1.00 zu 0.08 bestimmt werden.

7.3 Einsatz dargestellter Dioxaphospholane als Derivatisierungsreagenzien

7.3.1 Derivatisierung eines sekundären Alkohols

Durch Umsetzung äquimolarer Mengen von (4*R*,5*R*)-**1a**, (*R*)-Phenylethanol (*R*)-(**9**) und NEt₃ in trockenem THF unter N₂-Atmosphäre konnte (4*R*,5*R*)-Bis{[(1*R*,2*S*,5*R*)-5-methyl-2-(1-methylethyl)-cyclohex-1-yl]-oxycarbonyl}-2-[(*R*)-1-phenylethoxy]-1,3,2-dioxaphospholan (4*R*,5*R*,*R*)-(**10a**)^[2,3] als farbloser Feststoff isoliert sowie ¹H-NMR- und ³¹P-NMR-spektroskopisch untersucht werden. Das ¹H-NMR-Spektrum (Kapitel 7.6, Abb. 7.9) wies überlagerte Signale in den Bereichen von 0.7–2.2 und 4.7–5.4 ppm sowie Reste von THF auf. Im ³¹P-NMR-Spektrum konnte kein Signal im Bereich von 176 ppm jedoch ein Signal bei 145.4 ppm nachgewiesen werden. Die Ausbeute an (4*R*,5*R*,*R*)-**10a** betrug 95 %, wobei die Reinheit aufgrund der unvollständigen Charakterisierung als nicht geklärt eingestuft wurde. Versuche zur Entfernung des Lösungsmittels und zur Aufreinigung führten zur Zersetzung, weswegen keine weiteren Charakterisierungen (¹³C-NMR, CHN-Analyse, Messung des Drehwertes) vorgenommen werden konnten. Bei mehrmaliger Wiederholung des Versuches wurde bei gleichem Reaktionsablauf jeweils ein Produktgemisch erhalten (³¹P-NMR-Spektrum), das nicht weiter aufgereinigt werden konnte.

In Anlehnung an die Synthese von (4*R*,5*R*,*R*)-**10a** wurden (*S*)-Phenylethanol (*S*)-(**9**) und *rac*-Phenylethanol (\pm)-(**9**) mit (4*R*,5*R*)-**1a** umgesetzt. Von den unaufgereinigten Reaktionsmischungen wurden ³¹P-NMR-Spektren aufgenommen. Die Umsetzung von (*S*)-**5** lieferte ein Signal bei 144.0 ppm und die Umsetzung von (\pm)-**5** zwei Basislinien-getrennte Signale bei 145.4 und 144.0 ppm. Das Signal bei 145.4 ppm wurde dem Phosphit (4*R*,5*R*,*R*)-**10a** und das Signal bei 144.0 ppm dem diastereomeren Phosphit (4*R*,5*R*,*S*)-**10a** zugeordnet.

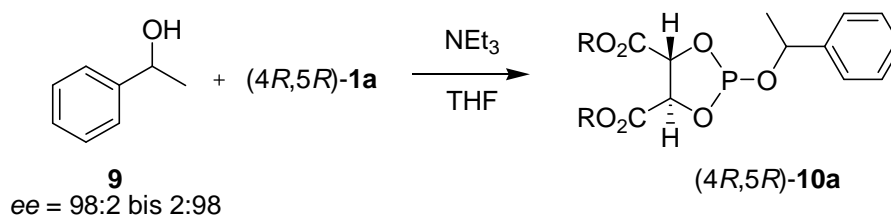
Für weitere Derivatisierungen wurde eine Methode ausgearbeitet, die im NMR-Röhrchen unter Laboratmosphäre durchführbar war. Dabei wurden die Reaktionspartner – das

entsprechende Chlordioxaphospholan, NEt_3 , Ph_3PO (als interner Standard zur Ausbeutebestimmung) und der zu untersuchende Alkohol – in trockenem THF gelöst und in äquimolaren Mengen miteinander zur Reaktion gebracht (fünfminütiges Schütteln). Die Aufnahme der ^{31}P -NMR-Spektren erfolgte direkt ohne weitere Reinigungs- oder Aufarbeitungsschritte.

7.3.2 Untersuchungen zur Präzision der Derivatisierungsmethode

Die Genauigkeit, mit der sich Enantiomerenreinheiten chiraler Alkohole als Diastereomerenzusammensetzungen abgeleiteter 2-Alkoxy-1,3,2-dioxaphospholane abbilden ließen, wurde durch Umsetzung von Mischungen der Alkohole (*R*)-**9** und (*S*)-**9** mit (*4R,5R*)-**1a** untersucht [Tab. 7.3, weitere Messpunkte siehe Anhang (Tab. 7.7), Messreihe für (*1R,2S,5R*)-**4** und (*1S,2R,5S*)-**4** siehe Literatur].^[2,3] Die ^{31}P -NMR-spektroskopisch bestimmten Diastereomerenverhältnisse zeigten bis auf Eintrag 2 (Abweichung um 1 %, Tab. 7.3) eine Übereinstimmung mit den Enantiomerenreinheiten eingesetzter α -Phenylethanolmischungen. Die Messwerte ließen sich in voneinander unabhängigen Einzelnexperimenten mit einem absoluten Fehler von ± 1 % reproduzieren.

Tabelle 7.3 Synthese der 2-(1-Phenylethyl-1-oxy)-1,3,2-dioxaphospholane (*4R,5R*)-**10a**:



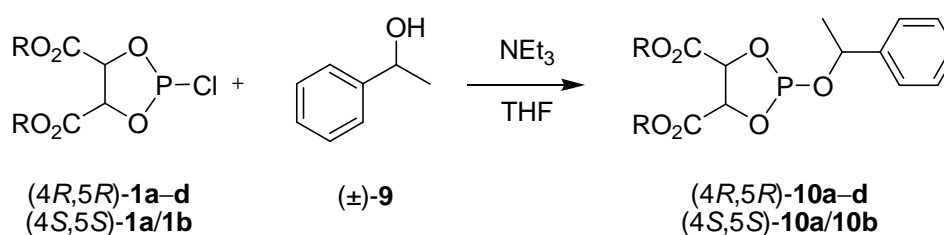
Eintrag	(<i>R</i>)- 9 :(<i>S</i>)- 9 ^a	Ausbeute 10a / % ^b	(<i>4R,5R,R</i>)- 10a :(<i>4R,5R,S</i>)- 10a ^{c,d,e}
1	98 : 2	97	98 : 2
2	95 : 5	98	96 : 4
3	5 : 95	96	5 : 95
4	2 : 98	96	2 : 98

^a Durch Einwaage der Enantiomere [Reinheit (*R*)-**9** und (*S*)-**9** ≥ 98.5 %]. ^b Ph_3PO als interner Standard. ^c Integration diastereomerer Signale der Phosphorverbindungen in Lösung [$\text{CDCl}_3/\text{THF} = 1:3$ (v/v)]. ^d Unterstrichene Stereodeskriptoren symbolisieren derivatisierte Alkyleinheit in **10a**. ^e Charakterisierung von (*4R,5R,R*)-**10a** und (*4R,5R,S*)-**10a**: ^{31}P -NMR.

7.3.3 Einschätzung dargestellter Dioxaphospholane

Zur Einschätzung dargestellter Reagenzien wurden die Chlordioxaphospholane (4*S*,5*S*)-**1a** und **1b–d** mit dem Alkohol (±)-**9** dem gleichen Verlauf wie für (4*R*,5*R*)-**1a** folgend derivatisiert (Tab. 7.4).

Tabelle 7.4 Bildung der 2-Alkoxy-1,3,2-dioxaphospholane **10a–d**: ^{a,b}



Eintrag	1	Ausbeute 10 / % ^c	$\delta^{31}\text{P}$ / ppm ^d	$\Delta\delta^e$	dr^f 10a–d
1	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 1a	98	145.4 / 144.0	1.4	50 : 50
2	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 1b	97	145.2 / 142.9	2.3	50 : 50
3	(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- 1a	98	145.2 / 142.9	2.3	50 : 50
4	(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- 1b	97	145.4 / 144.1	1.3	50 : 50
5	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 1c	96	145.8 / 143.8	2.0	50 : 50
6	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 1d	95	146.4 / 144.4	2.0	50 : 50

^a R siehe Abb. 7.1. ^b Charakterisierung mittels ³¹P-NMR. ^c Mittels Ph₃PO als interner Standard.

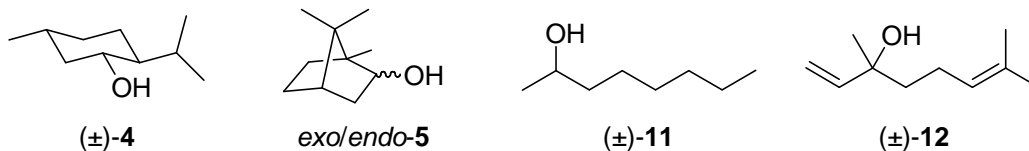
^d Kalibriert gegen Ph₃PO als interner Standard. ^e 242.9 MHz ³¹P-NMR. ^f Über Integration der Signale (³¹P-NMR) der Diastereoisomere **10a–d** in Lösung [CDCl₃/THF = 1:3 (v/v)].

Die Shift-Dispersionen, die aus Reaktionen enantiomerer Chlordioxaphospholane mit (±)-**9** hervorgingen (vgl. Tab. 7.4, Eintrag 1 gegenüber 4 und 2 gegenüber 3), entsprachen sich für (4*R*,5*R*)-**1b** / (4*S*,5*S*)-**1a** und wiesen für (4*R*,5*R*)-**1a** / (4*S*,5*S*)-**1b** eine Differenz von 0.1 ppm auf. Strukturelle Änderungen in der Alkylkomponente des Derivatisierungsreagenzes unter Beibehalt der Konfiguration in der Weinsäureuntereinheit führten zu Verschiebungsdifferenzen im Bereich von 0.6–1.0 ppm. Die Derivatisierungen führten zu Basislinien-getrennten Signalen der diastereomeren Phosphite **10a–d** (Tab. 7.4).

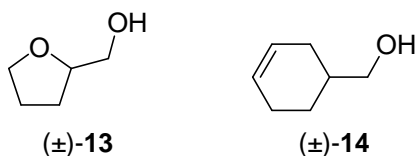
Zur Bestimmung der Fähigkeit der Reagenzien **1a–d** zur Signaltrennung diastereomerer Phosphite interessierte die Abhängigkeit der ³¹P-NMR Verschiebung vom Substitutionsgrad am Hydroxylgruppen-tragenden C-Atom des eingesetzten Alkohols. Hierzu wurde ein

repräsentativer Satz primärer (Stereozentrum in β - und γ -Position), sekundärer (bicyclisch, monocyclisch, offenkettig) und tertiärer Alkohole gewählt (Abb. 7.5). Die zusammengestellten Daten (Tab. 7.5) zeigten, dass die größten ^{31}P -NMR-Verschiebungsdifferenzen bei Verwendung des Menthyl-abgeleiteten Chlordioxaphospholans ($4R,5R$)-**1a** [und entsprechend des Enantiomers ($4S,5S$)-**1b**] für das gewählte Ensemble von Alkoholen zu erreichen war.

• Stereozentrum in α -Position



• Stereozentrum in β -Position



• Stereozentrum in γ -Position

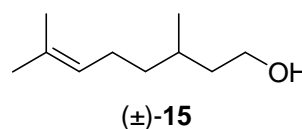


Abbildung 7.5 Zur Bestimmung von Verschiebungsdifferenzen diastereomerer 2-Alkoxy-1,3,2-dioxaphospholane eingesetzte racemische Alkohole **4–5**, **11–15**.

Im Falle der Derivatisierung des Alkohols (\pm)-**13** (Abb. 7.5, Tab. 7.5) konnte ein Tetrahydrofurylmethanol derivatisiert und ^{31}P -NMR-spektroskopisch Baslinien-getrennte Signale [Ausnahme ($4R,5R$)-**1b** und ($4S,5S$)-**1a**] mit $\Delta\delta$ -Werten von 0.2–0.3 ppm detektiert werden.

Tabelle 7.5 Aufnahme von Verschiebungsdifferenzen Chlordioxaphospholan-abgeleiteter 2-Alkoxy-1,3,2-dioxaphospholane: ^{a,b,c}

Eintrag	1	$\Delta\delta^{31}\text{P} / \text{ppm}^b$						
		(±)- 4	<i>exo/endo</i> - 5 ^d	(±)- 11	(±)- 12	(±)- 13	(±)- 14	(±)- 15
1	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 1a	0.7 ^e	1.7 ^e	0.2 ^f	0.1 ^f	0.2 ^e	0.1 ^f	0.2 ^f
2	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 1b	0.1 ^f	1.8 ^e	– ^g	0.2 ^e	0.1 ^f	0.2 ^f	0.1 ^f
3	(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- 1a	– ^g	1.9 ^e	– ^g	0.2 ^e	0.1 ^f	0.1 ^f	0.1 ^f
4	(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- 1b	0.4 ^e	1.6 ^e	0.2 ^f	0.1 ^f	0.3 ^e	0.1 ^f	0.2 ^f
5	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 1c	0.6 ^e	1.3 ^e	0.1 ^f	0.1 ^e	0.3 ^e	0.1 ^f	0.1 ^e
6	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 1d	0.8 ^e	1.0 ^e	0.1 ^f	0.1 ^f	0.2 ^e	0.1 ^f	0.1 ^f

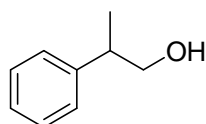
^a Ausbeuten (POPh₃ als interner Standard): 95–99 %. ^b In CDCl₃/THF = 1:3 (v/v); Werte der Signale im ³¹P-NMR siehe Anhang (Tab. 7.6); 242.9 MHz. ^c Charakterisierung durch ³¹P-NMR. ^d Racemisches Gemisch. ^e Basislinientrennung. ^f Keine Basislinientrennung. ^g Keine Signaltrennung im ³¹P-NMR.

7.3.4 Ausweitung der Methode

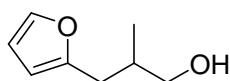
Unter Berücksichtigung erreichter Verschiebungsdifferenzen bei diastereomeren Phosphiten (Tab. 7.5) und eines Preisvergleichs (mit zum Zeitpunkt der Studie aktuellen Preisen) für die Einzelkomponenten wurde das Chlordioxaphospholan (4*R*,5*R*)-**1a** ausgewählt, um dessen Anwendbarkeit in der Derivatisierung weiterer primärer, sekundärer und tertiärer Alkohole zu hinterfragen.

In Analogie zur Struktur von Tetrahydrofurylmethanolen wurden primäre Alkohole ausgewählt, bei denen ein Stereozentrum in β-Position vorlag. Bei sekundären Substraten stand die Derivatisierung δ,ε-ungesättigter Alkohole, die als Ausgangsverbindungen in der Synthese substituierter Tetrahydrofurane eingesetzt werden könnten, im Vordergrund des Interesses. Die gewählten tertiären Alkohole unterschieden sich in der Positionierung des Stereozentrums, das in α- und β-Position angeordnet war (Abb. 7.6).

• Primäre Alkohole

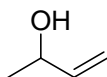


98 % (141.0 / 140.9)

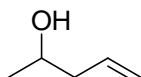


>99 % (144.7 / 144.5)

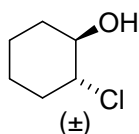
• Sekundäre Alkohole



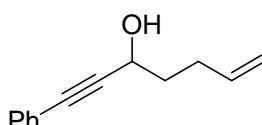
99 % (144.1 / 142.9)



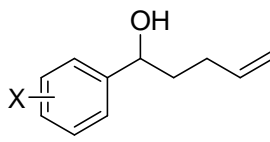
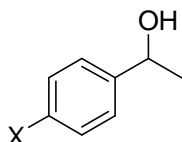
97 % (143.2 / 143.1)



99 % (144.2 / 143.7)



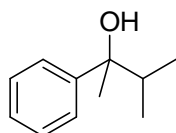
97 % (146.9 / 141.7)



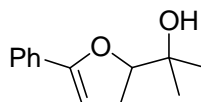
X	Ausbeute / %	$\delta^{31}\text{P}$
CH ₃	98	144.1 / 143.6
Cl	98	145.3 / 144.7
OCH ₃	95	144.1 / 143.0

X	Ausbeute / %	$\delta^{31}\text{P}$
H	96	147.4 / 144.9
4-CF ₃	98	147.4 / 145.9
2-CH ₃	94	148.3 / 146.0

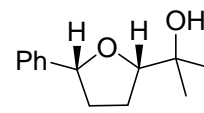
• Tertiäre Alkohole



92 % (145.0 / 144.7)



94 % (147.2 / 145.2)



(±)-**16**
cis:trans = 99:1
 94 % (145.7 / 145.1)

Abbildung 7.6 Untersuchung chemischer Verschiebungsunterschiede diastereomerer Phosphite aus racemischen Alkoholen und (4*R*,5*R*)-**1a** [Prozentangaben beziehen sich auf Ausbeuten (³¹P-NMR, Ph₃PO als interner Standard); Angaben in Klammern beziehen sich auf ³¹P-NMR-Signale derivatisierter Phosphite in ppm].

Mit $\Delta\delta$ -Werten von 0.1–0.2 ppm bei primären, 0.1–5.2 ppm bei sekundären und 0.3–2.0 ppm bei tertiären Alkoholen wurden für die diastereomeren Alkoxyphosphite Basislinien-getrennte Signale nachgewiesen. Die Enantiomerenverhältnisse wurden mit einem

absoluten Fehler von ± 1 % bestimmt.

Durch Umsetzung des Alkohols **16** mit dem Dioxaphospholan (*4R,5R*)-**1a** wurde ein weiteres Tetrahydrofurylmethanol derivatisiert (Abb. 7.6). Die gebildeten, diastereomeren Phosphite ergaben im ^{31}P -NMR-Spektrum zwei Basislinien-getrennte Signale mit einer Verschiebungsdifferenz von 0.6 ppm im Verhältnis von 50:50.

Neben den in Abbildung 7.6 derivatisierten Substraten wurden weitere Alkohole mit (*4R,5R*)-**1a** umgesetzt und ^{31}P -NMR-analytisch vermessen. Die Ergebnisse dieser Messreihen, bei denen die Ausbeute nicht in allen Fällen bestimmt wurde, dienten der Abschätzung von $\Delta\delta$ -Werten (Kapitel 7.6, Abb. 7.7 und 7.8).

7.4 Diskussion der Ergebnisse

Mit der Synthese von (*4R,5R*)-**1a** aus Komponenten des chiral Pools und PCl_3 wurde ein hydrolyseinertes Derivatisierungsreagenz zur Umwandlung sekundärer δ,ϵ -ungesättigter Alkohole in diastereomere Phosphite dargestellt. ^{31}P -NMR-spektroskopisch konnten die relativen Verhältnisse gebildeter Alkoxyphosphite dank ausreichender Shift-Dispersionen in der Vielzahl untersuchter Fälle bestimmt werden. Die Anzahl derivatisierter Tetrahydrofurylmethanole blieb in der Chronologie der Gesamtarbeit auf zwei Beispiele beschränkt. In beiden Fällen bewährte sich die Methode zur Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses. Da die Enantiomerenbestimmung 2,5-substituierter Tetrahydrofurane bislang nur in geringer Anzahl in der Literatur untersucht wurde,^[6,9–12] wurden Vergleiche mit anderen Methoden anhand des Alkohols α -Phenylethanol (**9**) angestellt und dieser Alkohol zur Ermittlung der Präzision eingesetzt. Zudem eignete sich α -Phenylethanol (**9**), da hier im Vergleich zu 5-Methyl-1-phenylhex-4-en-1-ol das Grundgerüst eines 4-Pentenols enthalten war. Bei der Auswahl weiterer Alkohole wurden zum Teil strukturanaloge Verbindungen zu den in der Oxidationskatalyse eingesetzten Bishomoallylalkoholen berücksichtigt.

7.4.1 Anwendung und Präzision

Bei allen Derivatisierungen wurden ^{31}P -NMR-spektroskopische Veränderungen (neue Signale im Bereich von 140–147 ppm) nach Reaktion eingesetzter Chlordioxaphospholane mit Alkoholen als Hinweise für eine 2-Alkoxy-1,3,2-dioxaphospholan-Bildung gewertet. Die NMR-Verschiebungen lagen im Bereich strukturanaloger Phosphite^[6,13–24] deren Nachweis durch eingetretene Änderungen im ^{31}P -NMR erbracht wird. Dabei erfolgen in Einzelfällen weitere ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopische Charakterisierungen gebildeter Alkoxyphosphite nach Oxidation mit elementarem Schwefel.^[25]

Durch den Einsatz des Dioxaphospholans (4*R*,5*R*)-**1a** konnten Ausbeuten an Alkoxyphosphiten von 92 % bis hin zu >99 % erzielt werden. Nicht quantitative Umsetzungen wurden auf die Bildung von Hydrolyseprodukten zurückgeführt, deren Ausbeuten aufgrund des Signal-Rauschen-Verhältnisses nicht genau bestimmbar waren und mit Werten unter 4 % angenommen wurden.

Ermittelte Enantiomerenverhältnisse nach Derivatisierung racemischer und enantiomerenangereicherter Alkohole stimmten entweder mit der eingesetzten Zusammensetzung überein oder wichen um ± 1 % davon ab. Höhere Abweichungen wurden ab einem Verhältnis >98:2 bzw. <2:98 festgestellt (± 1 % bis ± 2 %). Aufgrund des im Bereich von enantiomerenreinen Alkoholen verstärkt auftretenden Signal-Rauschen-Verhältnisses wurde die Reproduzierbarkeit ab einem Enantiomerenverhältnis >98:2 bzw. <2:98 als zweifelhaft eingestuft. Enantiomerenverhältnisse unterhalb dieser Obergrenze konnten mit einem absoluten Fehler von ± 1 % reproduziert werden.

Eine Voraussetzung für die Derivatisierungsmethode waren ausreichende Shift-Dispersionen^[26–28] gebildeter Alkoxyphosphite. Bei einer Spektrometerfrequenz von 243 MHz konnten ab einer Verschiebungsdifferenz ≥ 0.2 ppm Basislinien-getrennte Signale gemessen werden. Unterhalb von 0.2 ppm wurde in den meisten Fällen keine Basislinientrennung festgestellt. Alle ^{31}P -NMR-Messungen wurden daher bei einer Spektrometerfrequenz von 243 MHz durchgeführt und sollten bei zukünftigen Derivatisierungen bei dieser oder einer höheren Frequenz vorgenommen werden. Es ist davon auszugehen, dass Messungen bei höherer Feldstärke diese Grenze weiter sinken lassen könnten. Vorhersagen zur Größe von Verschiebungsdifferenzen anhand zusammengestellter Daten für primäre, sekundäre und tertiäre Alkohole konnten bislang nicht getroffen werden und wurden in der Literatur zum Zeitpunkt der Studie nicht diskutiert.

7.4.2 Bewertung dargestellter Dioxaphospholane

Aus (1*S*,2*R*,5*S*)-Menthol (**4**), (1*S*,2*R*,4*S*)-Borneol (**5**), (1*R*,2*R*,4*S*)-Fenchol (**6**), Cyclohexanol (**7**), Benzylalkohol (**8**), Weinsäure [(2*S*,3*S*)-**3**, (2*R*,3*R*)-**3**] und PCl_3 wurden weitere Chlordioxaphospholane dargestellt, die aufgrund geringerer Verschiebungsunterschiede gebildeter Alkoxyphosphite, des höheren Preises der Ausgangskomponenten und der schlechteren Handhabung (bei öligen Substanzen) nicht mit der ausgewählten Verbindung (4*R*,5*R*)-**1a** konkurrieren konnten. Die gleichbleibende Präzision bei Derivatisierung einer Reihe racemischer Alkohole unter Verwendung der Chlordioxaphospholane (4*S*,5*S*)-**1a**, **1b–d** sowie die gleichen Shift-Dispersionen, die aus Reaktionen enantiomerer Chlordioxaphospholane hervorgingen, wurden als Qualitätskontrolle für die Reproduzierbarkeit der Methode gewertet.

Die Hydrolysestabilität dargestellter Chlordioxaphospholane wurde auf eine gesteigerte Kristallisationsneigung nach Einbau sterisch anspruchsvoller Alkylreste in der Weinsäure-Untereinheit zurückgeführt.

7.4.3 Bewertung der verwendeten Hilfsbase

Bei der routinemäßigen Enantiomerenbestimmung bewährte sich NEt_3 als Hilfsbase. Diese wurde zur Reaktion mit dem in der Derivatisierung freigesetzten HCl eingesetzt, um die Ausbeute an gebildeten Alkoxyphosphiten zu steigern. Tatsächlich wurden bei Umsetzungen ohne NEt_3 , bei gleichbleibendem Enantiomerenverhältnis, geringere Ausbeuten an Alkoxyphosphiten nachgewiesen. Ein Vergleich der Bindungsdissoziationsenergien der gespaltenen P–Cl [326 kJ/mol (PCl_3)]^[29] und der gebildeten P–OR [377 kJ/mol (P–OAlkyl)]^[29] Bindungen deuteten auf einen geringen Energiegewinn (51 kJ/mol) hin, der durch Reaktion von HCl mit NEt_3 noch gesteigert werden könnte. Durch Entfernen von HCl sollte im Falle säurelabiler Alkohole (allylische oder benzyllische Alkohole) die Racemisierung verhindert werden.^[26] Bei allen Derivatisierungen ließ sich keine Salzbildung in Form eines Niederschlages beobachten.

7.4.4 Vergleich mit Literaturmethoden

Das entwickelte Verfahren unterschied sich in der Umsetzung eines Säurechlorids mit einem zu derivatisierenden Alkohol nicht von bekannten Methoden nach Buono^[6] oder Mosher.^[11,12] Nach Buonos Verfahren^[6] kann sowohl die Enantiomerenreinheit von α -Phenylethanol (\pm)-**9** als auch die von racemischen, primären Tetrahydrofurylmethanolen mit einem absoluten Fehler von $\pm 2\%$ nachgewiesen werden.^[30] Auch andere Phosphor(III)- oder Phosphor(V)-abgeleitete Reagenzien werden in der Derivatisierung von (\pm)-**9** mit einer Abweichung $\leq 3.25\%$ eingesetzt, weisen jedoch eine Reaktionsdurchführung unter N_2 -Atmosphäre auf.^[18,23,25] Mit der Methode nach Alexakis können Enantiomerenüberschüsse $\geq 98\%$ *ee* ermittelt werden.^[25] Die Derivatisierung von α -Phenylethanol (\pm)-**9** nach Mosher^[11] weist den Vorteil auf, dass Enantiomerenüberschüsse bis zu 99% *ee* mit einem absoluten Fehler $< 2\%$ nachgewiesen werden können.^[11,31] Nachteilig ist jedoch der Preis für das Derivatisierungsreagenz. Mit dem Verfahren nach Mosher hat Borhan 2,3-substituierte, sekundäre Tetrahydrofurylmethanole derivatisiert ($90\text{--}97\%$ *ee*).^[9]

Mit der Enantiomerenbestimmung von Alkoholen durch chirale GC kann der *ee*-Wert von (\pm)-**9** mit einem absoluten Fehler $\leq 0.5\%$ ermittelt werden.^[32] Yamamoto bestimmt Enantiomerenreinheiten (99% *ee*) dargestellter 2,3-substituierter Tetrahydrofurane HPLC-analytisch.^[10] Nachteile liegen bei beiden Verfahren in den zum Teil hohen Anschaffungskosten für chirale, stationäre Säulen und deren häufig sehr spezifischen Einsatzmöglichkeiten.

Die hier angewandte Methode verglich sich mit alternativen Möglichkeiten zur Bestimmung von Enantiomerenreinheiten von α -Phenylethanol (\pm)-**9** und der präferentiell interessierenden Substanzklasse der Tetrahydrofurylmethanole. Das Verfahren zeichnete sich durch geringe Kosten bei der Messung als auch bei der Darstellung des eingesetzten Derivatisierungsreagenzes (*4R,5R*)-**1a** aus. Des Weiteren bot es eine breite Anwendbarkeit bei primären, sekundären und tertiären Alkoholen und eine einfache Durchführung. Der absolute Fehler von $\pm 1\%$ stellte zu anderen Phosphor-abgeleiteten Derivatisierungsreagenzien eine Verbesserung um bis zu 2.25% dar, war jedoch im Vergleich zu HPLC- oder GC-analytischen Verfahren doppelt so hoch. Nachteile des Verfahrens lagen in der Hydrolyselabilität der Derivatisierungsprodukte und in den durch NMR-technische Auflösungsprobleme auftretenden Grenzen in der Bestimmung von Enantiomerenreinheiten.

Aufgrund der Anzahl untersuchter Systeme und der erreichten Verschiebungsdifferenzen sollte mit der vorgestellten Methode die Enantiomerenbestimmung weiterer Alkohole und insbesondere 2,5-substituierter Tetrahydrofurane möglich und das Verfahren für eine breite Anwendung geeignet sein. Eine Erhöhung der Hydrolysestabilität gebildeter Phosphite könnte bei Bedarf durch Oxidation der P(III)-Alkoxyphosphite zu P(V)-Verbindungen mit Schwefel erreicht werden.^[25] Des Weiteren ist davon auszugehen, dass auch Amine und Carbonsäuren derivatisiert werden könnten.

7.5 Experimenteller Teil

Die Ausgangsverbindungen und Reagenzien (2*S*,3*S*)-Weinsäure (2*S*,3*S*)-(3), (1*S*,2*R*,5*S*)-5-Methyl-2-(1-methylethyl)-cyclohexanol (1*S*,2*R*,5*S*)-(4), (1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (5), (1*R*,2*R*,4*S*)-1,3,3-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (6), *rac*-Phenylethanol (±)-(9), (*R*)-Phenylethanol (*R*)-(9), (*S*)-Phenylethanol (*S*)-(9), Ph₃PO, 2-Octanol (±)-(11), 3,7-Dimethyl-1,6-octadien-3-ol (±)-(12), 2-(Tetrahydrofuryl)methanol (±)-(13), 4-(Hydroxy-methyl)-cyclohexen (±)-(14), 3,7-Dimethyloct-6-en-1-ol (±)-(15), 2-Phenyl-1-propanol, 2-Isopropenyl-5-methyl-4-hexen-1-ol, (1*R*)-6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-2-methanol, 3-Octanol, (1*S*,2*S*)-4,6,6-Trimethylbicyclo[3.1.1]hept-3-en-2-ol, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthol, 6-Methyl-2-(4-methyl-3-cyclohexen-1-yl)-5-hepten-2-ol und 3,7,11-Trimethyl-1,6,10-dodecatrien-3-ol wurden kommerziell erworben (Sigma-Aldrich, Fluka, Acros Organics, ABCR). Alle übrigen Chemikalien und Reagenzien wurden von der Chemikalienausgabe der TU Kaiserslautern bezogen und, falls nicht anders erwähnt, ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Der benutzte Petrolether bezog sich auf die Fraktion, die im Bereich von 30–75 °C siedete. Die verwendeten Reagenzienmengen bezogen sich grundsätzlich auf eine Chemikalienreinheit >98.5 %. Eine Abweichung von dieser Reinheit wurde durch die Angabe des vorliegenden Reinheitsgrades und der darauf bezogenen Stoffmenge gekennzeichnet.

Die Alkohole 1-Cyclopropylethanol, 1-Cyclohexyl-1-phenylmethanol, 1-(4-Methylphenyl)-ethanol, 1-(4-Chlorphenyl)-ethanol, 1-(4-Methoxyphenyl)-ethanol, 2-(1-Hydroxyeth-1-yl)-pyridin und 4-(1-Hydroxyeth-1-yl)-pyridin wurden nach literaturbekannter Vorschrift^[33] dargestellt. 1-Cyclohexylpent-4-en-1-ol,^[34] 1-[4-(Trifluoromethyl)-phenyl]pent-4-en-1-ol,^[35] 1-(2-Methylbenzol)-pent-4-en-1-ol,^[36] 1-Phenylhept-6-en-1-in-3-ol^[37] und 2,2,7-Trimethyl-6-octen-3-ol^[38] wurden in Anlehnung synthetisiert.

7.5.1 Darstellung der Chlordioxaphospholane 1a–f

Bei allen Reaktionen wurde mit im Trockenschrank ausgeheizten Reaktionsgefäßen unter N₂-Atmosphäre gearbeitet. Alle Lösungsmittel und Reagenzien wurden nach Standardmethoden getrocknet. Das Abfüllen der NMR-Proben erfolgte unter N₂-Atmosphäre unter Verwendung von trockenen, deuterierten Lösungsmitteln. Kalibriert wurden die Chlordioxaphospholane **1a–f** gegen H₃PO₄ als wässrige Lösung (85 %, $\delta = 0$ ppm).^[8]

7.5.1.1 Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 2-Chlor-1,3,2-dioxaphospholanen

Der entsprechende Weinsäureester **2a–f** (14.6 mmol) wurde in THF (10 ml) gelöst und zu einer Lösung aus PCl₃ (114 mmol) und THF (10 ml) getropft. Die Reaktionslösung wurde 1 h unter Rückfluss erhitzt (Heizpilz Stufe 2). Nach Abkühlen auf 24 °C wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck (2×10^{-3} mbar) entfernt und der entstandene Rückstand durch Kristallisation aus Pentan (bei **1e** und **1f** aus Petrolether) aufgereinigt. Das Produkt wurde isoliert und unter vermindertem Druck (2×10^{-3} mbar) getrocknet.

7.5.1.2 2-Chlor-(4*R*,5*R*)-bis{[(1*R*,2*S*,5*R*)-5-methyl-2-(1-methylethyl)-cyclohex-1-yl]-oxycarbonyl}-1,3,2-dioxaphospholan (4*R*,5*R*)-(1a)

Analog der Arbeitsvorschrift 7.5.1.1 wurde (2*R*,3*R*)-**2a** (25.2 g, 59.3 mmol) mit PCl₃ (63.3 g, 461 mmol, 40 ml) in THF (40 ml für die Lösung des Weinsäureesters, 40 ml für die PCl₃-Lösung) umgesetzt. Kristallisation des gelblichen Rückstandes aus Pentan (35 ml) bei –20 °C lieferte Kristalle, die mit kaltem (–20 °C) Pentan (2 × 15 ml) gewaschen wurden.

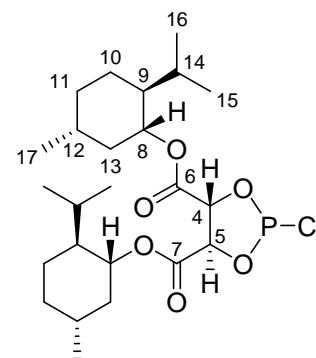
Ausbeute: 25.3 g (51.6 mmol, 87 %), farbloser, kristalliner Feststoff.

Schmp.: 72 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -43.5$ (*c* 1.00, THF).

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 600 MHz): $\delta = 0.59$ (qd, 1 H, $J_q = 9.7$ Hz, $J_d = 3.5$ Hz, 11-H), 0.59 (qd, 1 H, $J_q = 9.9$ Hz, $J_d = 2.9$ Hz, 11-H), 0.71 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, CH_3), 0.71 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, CH_3), 0.70 – 0.77 (m, 2 H, 10-H), 0.75 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 0.78 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 0.82 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 0.83 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 0.89 (q, 1 H, $J = 11.2$ Hz, 13-H), 1.02 (q, 1 H, $J = 11.0$ Hz, 13-H), 1.05 – 1.11 (m, 2 H, 12-H), 1.33 – 1.42 (m, 6 H, 9, 10, 11-H), 1.90 – 1.94 (m, 2 H, 13, 14-H), 1.95 – 2.00 (m, 1 H, 14-H), 2.02 – 2.04 (m, 1 H, 13-H), 4.86 (td, 1 H, $J_t = 11.0$ Hz, $J_d = 4.4$ Hz, 8-H), 4.95 (td, 1 H, $J_t = 10.7$ Hz, $J_d = 4.6$ Hz, 8-H), 5.07 (dd, 1 H, $J = 8.6, 7.0$ Hz, 4-H), 5.70 (d, 1 H, $J = 7.0$ Hz, 5-H).

$^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ -NMR (C_6D_6 , 600 MHz): $\delta = 4.90$ (d, $J = 7.0$ Hz, 4-H).



$^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6 , 151 MHz): $\delta = 16.24$ (s, CH_3), 16.30 (s, CH_3), 20.82 (s, CH_3), 20.83 (s, CH_3), 21.95 (s, $2 \times \text{CH}_3$), 23.39 (s, C10), 23.45 (s, C10), 26.49 (s, C14), 26.59 (s, C14), 31.32 (s, C12), 31.34 (s, C12), 34.09 (s, C11), 34.14 (s, C11), 40.53 (s, C13), 40.62 (s, C13), 46.98 (s, C9), 47.10 (s, C9), 76.98 (s, C8), 77.03 (s, C8), 77.73 (d, $J_{\text{P,C}} = 8.3$ Hz, C5), 78.89 (d, $J_{\text{P,C}} = 9.7$ Hz, C4), 166.7 (d, $J_{\text{P,C}} = 5.6$ Hz, C7), 167.1 (s, C6).

$^{31}\text{P-NMR}$ (C_6D_6 , 162 MHz): $\delta = 175.6$.

$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{ClO}_6\text{P}$ (491.00)	Ber.	C 58.71	H 8.21
	Gef.	C 58.55	H 8.26.

7.5.1.3 2-Chlor-(4*R*,5*R*)-bis{[(1*S*,2*R*,5*S*)-5-methyl-2-(1-methylethyl)-cyclohex-1-yl]-oxycarbonyl}-1,3,2-dioxaphospholan (4*R*,5*R*)-(1b)

Analog der Arbeitsvorschrift 7.5.1.1 wurde (2*R*,3*R*)-**2b** (9.20 g, 21.6 mmol) mit PCl_3 (23.1 g, 168 mmol, 14.7 ml) in THF (15 ml für die Lösung des Weinsäureesters, 15 ml für die PCl_3 -Lösung) umgesetzt. Kristallisation des gelben Öls aus Pentan (20 ml) bei -20 °C lieferte einen farblosen, kristallinen Feststoff.

Ausbeute: 8.25 g (16.8 mmol, 78 %), farbloser, kristalliner Feststoff.

Schmp.: 68 °C.

$[\alpha]_D^{20} -20.6$ (c 1.00, THF).

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 600 MHz): $\delta = 0.59$ (qd, 1 H, $J_q = 13.2$ Hz, $J_d = 3.5$ Hz, 11-H), 0.59 (qd, 1 H, $J_q = 12.9$ Hz, $J_d = 3.5$ Hz, 11-H), 0.70 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, CH_3), 0.72 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, CH_3), 0.74 – 0.78 (m, 2 H, 10-H), 0.76 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 0.78 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 0.80 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 0.84 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 0.89 (q, 1 H, $J = 12.5$ Hz, 13-H), 0.90 (q, 1 H, $J = 11.8$ Hz, 13-H), 1.04 – 1.12 (m, 2 H, 12-H), 1.29 – 1.44 (m, 6 H, 9, 10, 11-H), 1.88 – 1.99 (m, 3 H, 13, 14-H), 2.12 (septd, 1 H, $J_{\text{sept}} = 7.0$ Hz, $J_d = 2.9$ Hz, 14-H), 4.86 (td, 1 H, $J_t = 11.0$ Hz, $J_d = 4.4$ Hz, 8-H), 4.86 (td, 1 H, $J_t = 10.7$ Hz, $J_d = 4.4$ Hz, 8-H), 5.04 (dd, 1 H, $J = 8.3, 7.5$ Hz, 4-H), 5.66 (d, 1 H, $J = 7.2$ Hz, 5-H).

$^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ -NMR (C_6D_6 , 600 MHz): $\delta = 5.12$ (d, $J = 7.3$ Hz, 4-H).

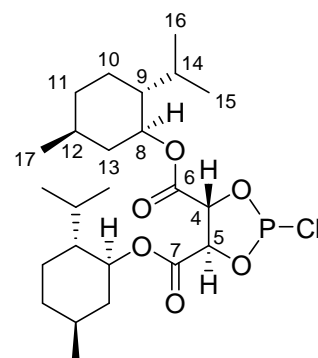
$^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6 , 151 MHz): $\delta = 16.19$ (s, CH_3), 16.39 (s, CH_3), 20.75 (s, CH_3), 20.91 (s, CH_3), 21.99 (s, $2 \times \text{CH}_3$), 23.28 (s, C10), 23.53 (s, C10), 26.09 (s, C14), 26.51 (s, C14), 31.36 (s, $2 \times \text{C12}$), 34.15 (s, C11), 34.19 (s, C11), 40.64 (s, C13), 40.69 (s, C13), 47.07 (s, C9), 47.21 (s, C9), 76.95 (s, C8), 77.00 (s, C8), 77.61 (d, $J_{\text{P,C}} = 9.7$ Hz, C5), 78.81 (d, $J_{\text{P,C}} = 8.3$ Hz, C4), 166.6 (d, $J_{\text{P,C}} = 4.2$ Hz, C7), 167.0 (s, C6).

$^{31}\text{P-NMR}$ (C_6D_6 , 243 MHz): $\delta = 175.5$.

$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{ClO}_6\text{P}$ (491.00)	Ber.	C 58.71	H 8.21
	Gef.	C 58.56	H 8.31.

7.5.1.4 2-Chlor-(4*S*,5*S*)-bis{[(1*R*,2*S*,5*R*)-5-methyl-2-(1-methylethyl)-cyclohex-1-yl]-oxycarbonyl}-1,3,2-dioxaphospholan (4*S*,5*S*)-(1a)

Analog der Arbeitsvorschrift 7.5.1.1 wurde (2*S*,3*S*)-**2a** (9.40 g, 22.0 mmol) mit PCl_3 (23.4 g, 170 mmol, 14.9 ml) in THF (15 ml für die Lösung des Weinsäureesters, 15 ml für die

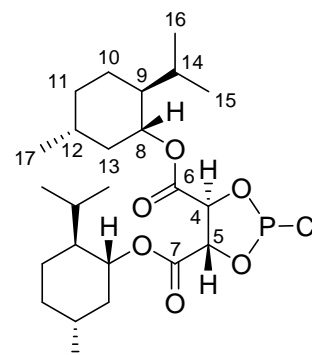


PCl_3 -Lösung) umgesetzt. Kristallisation des gelben Rückstandes aus Pentan (30 ml) bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ lieferte einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 7.80 g (15.9 mmol, 72 %), farbloser, kristalliner Feststoff.

Schmp.: $69\text{ }^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +21.3$ (c 1.00, THF).



$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 600 MHz): $\delta = 0.58$ (qd, 1 H, $J_{\text{q}} = 12.7$ Hz, $J_{\text{d}} = 3.3$ Hz, 11-H), 0.58 (qd, 1 H, $J_{\text{q}} = 11.8$ Hz, $J_{\text{d}} = 3.7$ Hz, 11-H), 0.69 (d, 3 H, $J = 6.4$ Hz, CH_3), 0.72 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, CH_3), 0.73 – 0.82 (m, 2 H, 10-H), 0.77 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 0.79 (d, 3 H, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 0.80 (d, 3 H, $J = 7.5$ Hz, CH_3), 0.85 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 0.89 (q, 1 H, $J = 11.4$ Hz, 13-H), 0.91 (q, 1 H, $J = 11.4$ Hz, 13-H), 1.04 – 1.11 (m, 2 H, 12-H), 1.29 – 1.43 (m, 6 H, 9, 10, 11-H), 1.88 – 2.00 (m, 3 H, 13, 14-H), 2.13 (septd, 1 H, $J_{\text{sept}} = 6.8$ Hz, $J_{\text{d}} = 2.4$ Hz, 14-H), 4.87 (td, 1 H, $J_{\text{t}} = 11.0$ Hz, $J_{\text{d}} = 4.4$ Hz, 8-H), 4.88 (td, 1 H, $J_{\text{t}} = 10.7$ Hz, $J_{\text{d}} = 4.2$ Hz, 8-H), 5.05 (dd, 1 H, $J = 8.3, 7.5$ Hz, 4-H), 5.69 (d, 1 H, $J = 7.2$ Hz, 5-H).

$^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ -NMR (C_6D_6 , 600 MHz): $\delta = 5.01$ (d, $J = 7.3$ Hz, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6 , 151 MHz): $\delta = 16.19$ (s, CH_3), 16.39 (s, CH_3), 20.73 (s, CH_3), 20.90 (s, CH_3), 21.97 (s, $2 \times \text{CH}_3$), 23.27 (s, C10), 23.52 (s, C10), 26.09 (s, C14), 26.51 (s, C14), 31.34 (s, $2 \times \text{C12}$), 34.13 (s, C11), 34.17 (s, C11), 40.63 (s, C13), 40.68 (s, C13), 47.06 (s, C9), 47.21 (s, C9), 76.97 (s, C8), 77.03 (s, C8), 77.64 (d, $J_{\text{P,C}} = 8.3$ Hz, C5), 78.83 (d, $J_{\text{P,C}} = 8.3$ Hz, C4), 166.6 (d, $J_{\text{P,C}} = 5.6$ Hz, C7), 167.0 (s, C6).

$^{31}\text{P-NMR}$ (C_6D_6 , 243 MHz): $\delta = 175.5$.

$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{ClO}_6\text{P}$ (491.00)	Ber.	C 58.71	H 8.21
	Gef.	C 58.44	H 8.32.

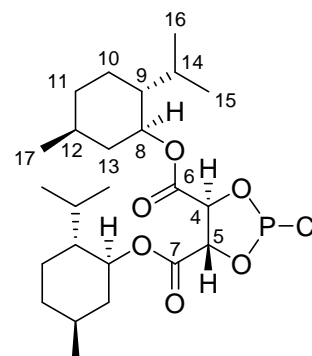
7.5.1.5 2-Chlor-(4*S*,5*S*)-bis{[(1*S*,2*R*,5*S*)-5-methyl-2-(1-methylethyl)-cyclohex-1-yl]-oxycarbonyl}-1,3,2-dioxaphospholan (4*S*,5*S*)-(1b)

Gemäß der Arbeitsvorschrift 7.5.1.1 wurde (2*S*,3*S*)-**2b** (19.5 g, 45.7 mmol) mit PCl₃ (48.7 g, 354 mmol, 31 ml) in THF (30 ml für die Lösung des Weinsäureesters, 30 ml für die PCl₃-Lösung) umgesetzt. Kristallisation des gelben Öls aus Pentan (50 ml) bei -20 °C lieferte einen hellgelben Feststoff.

Ausbeute: 19.7 g (40.2 mmol, 88 %), hellgelber, kristalliner Feststoff.

Schmp.: 71 °C.

$[\alpha]_D^{20} +44.1$ (*c* 1.00, THF).



¹H-NMR (C₆D₆, 600 MHz): δ = 0.59 (qd, 1 H, $J_q = 11.8$ Hz, $J_d = 3.5$ Hz, 11-H), 0.59 (qd, 1 H, $J_q = 12.1$ Hz, $J_d = 3.1$ Hz, 11-H), 0.71 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, CH₃), 0.72 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, CH₃), 0.74 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz, CH₃), 0.76 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz, CH₃), 0.75–0.79 (m, 2 H, 10-H), 0.81 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz, CH₃), 0.82 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz, CH₃), 0.87 (q, 1 H, $J = 11.2$ Hz, 13-H), 1.01 (q, 1 H, $J = 11.4$ Hz, 13-H), 1.05–1.12 (m, 2 H, 12-H), 1.28–1.42 (m, 6 H, 9, 10, 11-H), 1.87–2.01 (m, 4 H, 13, 14-H), 4.83 (td, 1 H, $J_t = 10.8$ Hz, $J_d = 4.4$ Hz, 8-H), 4.92 (td, 1 H, $J_t = 10.7$ Hz, $J_d = 4.4$ Hz, 8-H), 5.04 (dd, 1 H, $J = 8.6, 7.2$ Hz, 4-H), 5.65 (d, 1 H, $J = 7.0$ Hz, 5-H).

¹H{³¹P}-NMR (C₆D₆, 600 MHz): δ = 4.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 4-H).

¹³C-NMR (C₆D₆, 151 MHz): δ = 16.26 (s, CH₃), 16.30 (s, CH₃), 20.84 (s, 2 × CH₃), 21.97 (s, 2 × CH₃), 23.34 (s, C10), 23.39 (s, C10), 26.47 (s, C14), 26.57 (s, C14), 31.34 (s, 2 × C12), 34.11 (s, C11), 34.16 (s, C11), 40.52 (s, C13), 40.61 (s, C13), 46.98 (s, C9), 47.10 (s, C9), 76.95 (s, C8), 77.00 (s, C8), 77.68 (d, $J_{P,C} = 8.3$ Hz, C5), 78.84 (d, $J_{P,C} = 8.3$ Hz, C4), 166.7 (d, $J_{P,C} = 4.2$ Hz, C7), 167.0 (s, C6).

³¹P-NMR (C₆D₆, 162 MHz): δ = 175.6.

C ₂₄ H ₄₀ ClO ₆ P (491.00)	Ber.	C	58.71	H	8.21
	Gef.	C	58.67	H	8.18.

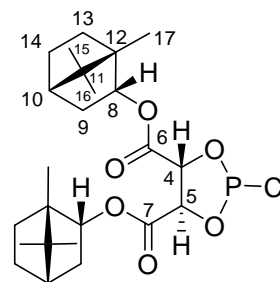
7.5.1.6 2-Chlor-(4*R*,5*R*)-bis[[(1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-oxycarbonyl]-1,3,2-dioxaphospholan (4*R*,5*R*)-(1c)

Nach Arbeitsvorschrift 7.5.1.1 wurde (2*R*,3*R*)-**2c** (3.10 g, 7.34 mmol) mit PCl₃ (7.82 g, 56.9 mmol, 5 ml) in THF (40 ml für die Lösung des Weinsäureesters, 40 ml für die PCl₃-Lösung) umgesetzt. Kristallisation des gelben Öls aus Pentan (6 ml) bei -20 °C lieferte einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 2.88 g (5.93 mmol, 81 %), farbloser, kristalliner Feststoff.

Schmp.: 82 °C.

$[\alpha]_D^{20} -105$ (*c* 1.00, THF).



¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ = 0.85 (s, 3 H, CH₃), 0.88 (s, 3 H, CH₃), 0.89 (s, 6 H, CH₃), 0.91 (s, 6 H, CH₃), 1.05 (dd, 1 H, *J* = 13.8, 3.3 Hz, 9-H), 1.10 (dd, 1 H, *J* = 14.0, 3.3 Hz, 9-H), 1.23–1.29 (m, 2 H, 13-H), 1.32–1.37 (m, 2 H, 14-H), 1.70–1.73 (m, 2 H, 10-H), 1.74–1.80 (m, 2 H, 13, 14-H), 1.91 (ddd, 1 H, *J* = 13.6, 9.4, 4.6 Hz, 14-H), 1.99 (ddd, 1 H, *J* = 13.6, 9.4, 4.4 Hz, 13-H), 2.36–2.43 (m, 2 H, 9-H), 4.98 (dd, 1 H, *J* = 9.0, 6.8 Hz, 4-H), 5.00–5.05 (m, 2 H, 8-H), 5.43 (d, 1 H, *J* = 6.8 Hz, 5-H).

¹H{³¹P}-NMR (C₆D₆, 600 MHz): δ = 4.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 4-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ = 13.51 (s, CH₃), 13.54 (s, CH₃), 18.81 (s, 2 × CH₃), 19.65 (s, 2 × CH₃), 26.97 (s, C13), 27.02 (s, C13), 27.83 (s, C14), 27.94 (s, C14), 36.08 (s, C9), 36.51 (s, C9), 44.78 (s, 2 × C10), 48.01 (s, C12), 48.04 (s, C12), 49.05 (s, 2 × C11), 77.12 (d, *J*_{P,C} = 9.7 Hz, C5), 78.28 (d, *J*_{P,C} = 8.3 Hz, C4), 82.93 (s, C8), 83.14 (s, C8), 167.3 (d, *J*_{P,C} = 5.6 Hz, C7), 167.7 (s, C6).

³¹P-NMR (CDCl₃, 243 MHz): δ = 174.8.

³¹P-NMR (C₆D₆, 243 MHz): δ = 175.2.

C ₂₄ H ₃₆ ClO ₆ P (486.97)	Ber.	C 59.29	H 7.45
	Gef.	C 59.57	H 7.49.

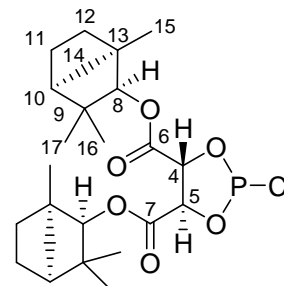
7.5.1.7 2-Chlor-(4*R*,5*R*)-bis[*(1R,2R,4S)*-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-oxycarbonyl]-1,3,2-dioxaphospholan (4*R*,5*R*)-(1d)

Analog der Arbeitsvorschrift 7.5.1.1 wurde (2*R*,3*R*)-**2d** (3.10 g, 7.34 mmol) mit PCl₃ (7.82 g, 56.9 mmol, 5 ml) in THF (20 ml für die Lösung des Weinsäureesters, 20 ml für die PCl₃-Lösung) umgesetzt. Kristallisation des gelben Öls aus Pentan (10 ml) bei -20 °C lieferte einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 2.99 g (6.17 mmol, 84 %), farbloser, kristalliner Feststoff.

Schmp.: 80 °C.

[α]_D²⁰ -17.0 (*c* 1.00, THF).



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.81 (s, 3 H, CH₃), 0.84 (s, 3 H, CH₃), 1.06 (s, 3 H, CH₃), 1.07 (s, 3 H, CH₃), 1.08–1.18 (m, 2 H, 12-H), 1.12 (s, 3 H, CH₃), 1.14 (s, 3 H, CH₃), 1.21–1.24 (m, 2 H, 14-H), 1.44–1.52 (m, 2 H, 11-H), 1.59–1.61 (m, 2 H, 14-H), 1.68–1.78 (m, 6 H, 10, 11, 12-H), 4.50 (m, 2 H, 8-H), 5.00 (dd, 1 H, *J* = 8.9, 7.2 Hz, 4-H), 5.49 (d, 1 H, *J* = 7.2 Hz, 5-H).

¹H{³¹P}-NMR (C₆D₆, 600 MHz): δ = 5.0 (d, *J* = 7.2 Hz, 4-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 19.27 (s, CH₃), 19.35 (s, CH₃), 20.12 (s, CH₃), 20.21 (s, CH₃), 25.73 (s, C12), 25.76 (s, C12), 26.47 (s, C11), 26.52 (s, C11), 29.65 (s, 2 × CH₃), 39.59 (s, C9), 39.78 (s, C9), 41.29 (s, C14), 41.37 (s, C14), 48.27 (s, C10), 48.30 (s, C10), 48.55 (s, 2 × C13), 77.21 (s, C5), 78.15 (d, *J*_{P,C} = 8.3 Hz, C4), 89.03 (s, 2 × C8), 167.3 (d, *J*_{P,C} = 4.6 Hz, C7), 167.7 (s, C6). Durch Überlagerung des Resonanzsignals des deuterierten Lösungsmittels wurde in CDCl₃ für C5 ein Singulett detektiert. Die Aufnahme in C₆D₆ lieferte für C5 folgendes Signal:
¹³C-NMR (C₆D₆, 151 MHz): δ = 77.49 (d, *J*_{P,C} = 8.3 Hz, C5).

³¹P-NMR (CDCl₃, 162 MHz): δ = 176.3.

³¹P-NMR (C₆D₆, 243 MHz): δ = 175.3.

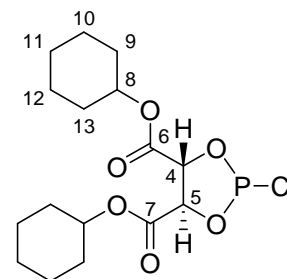
C ₂₄ H ₃₆ ClO ₆ P (486.97)	Ber.	C 59.19	H 7.45
	Gef.	C 59.28	H 7.38.

7.5.1.8 2-Chlor-(4*R*,5*R*)-dicyclohexyloxycarbonyl-1,3,2-dioxaphospholan (4*R*,5*R*)-(1e)

Gemäß der Arbeitsvorschrift 7.5.1.1 wurde (2*R*,3*R*)-**2e** (4.68 g, 14.9 mmol) mit PCl₃ (15.7 g, 115 mmol, 10 ml) in THF (10 ml für die Lösung des Weinsäureesters, 10 ml für die PCl₃-Lösung) umgesetzt. Kristallisation des gelben Öls aus Petrolether (4 ml) bei –20 °C lieferte einen Feststoff, der bei Erwärmen auf 23 °C als viskoses Öl vorlag.

Ausbeute: 4.52 g (11.9 mmol, 80 %), gelbes, viskoses Öl.

$[\alpha]_D^{20} +28.0$ (*c* 1.00, THF).



¹H-NMR (C₆D₆, 400 MHz): δ = 0.95–1.07 (m, 6 H, 10–12-H), 1.13–1.48 (m, 10 H, 9–13-H), 1.54–1.72 (m, 4 H, 9, 13-H), 4.76 (tt, 1 H, *J* = 8.6, 3.8 Hz, 8-H), 4.84 (tt, 1 H, *J* = 8.9, 3.8 Hz, 8-H), 4.94 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 6.7 Hz, 4-H), 5.61 (d, 1 H, *J* = 6.7 Hz, 5-H).

¹H{³¹P}-NMR (C₆D₆, 600 MHz): δ = 5.0 (d, *J* = 6.6 Hz, 4-H).

¹³C-NMR (C₆D₆, 101 MHz): δ = 23.46 (s, C10, C12), 23.52 (s, C10, C12), 25.33 (s, C11), 25.39 (s, C11), 31.26 (s, C9 oder C13), 31.29 (s, C9, C13), 31.37 (s, C9 oder C13), 75.21 (s, 2 × C8), 77.75 (d, *J*_{P,C} = 9.3 Hz, C5), 78.88 (d, *J*_{P,C} = 8.7 Hz, C4), 166.4 (d, *J*_{P,C} = 4.7 Hz, C7), 166.9 (s, C6).

³¹P-NMR (C₆D₆, 162 MHz): δ = 175.8.

C ₁₆ H ₂₄ ClO ₆ P (378.10)	Ber.	C 50.73	H 6.39
	Gef.	C 50.43	H 6.33.

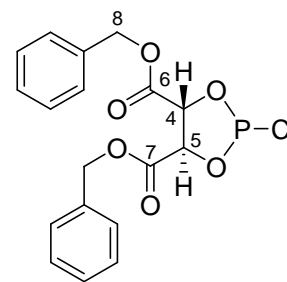
7.5.1.9 2-Chlor-(4*R*,5*R*)-dibenzoyloxycarbonyl-1,3,2-dioxaphospholan (4*R*,5*R*)-(1f)

Analog der Arbeitsvorschrift 7.5.1.1 wurde (2*R*,3*R*)-**2f** (4.90 g, 14.8 mmol) mit PCl₃ (15.7 g, 115 mmol, 10 ml) in THF (10 ml für die Lösung des Weinsäureesters, 10 ml für die PCl₃-Lösung) umgesetzt. Kristallisation des farblosen Öls aus Petrolether (4 ml) bei 3 °C lieferte einen farblosen Rückstand, der bei Erwärmen auf 23 °C als viskoses Öl vorlag.

Ausbeute: 4.64 g (11.8 mmol, 80 %), farbloses, viskoses Öl.

$[\alpha]_D^{20} +13.8$ (c 1.00, THF).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 5.03$ (dd, 1 H, $J = 9.4, 6.5$ Hz, 4-H),
5.26 (s, 2 H, 8-H), 5.27 (s, 2 H, 8-H), 5.50 (d, 1 H, $J = 6.4$ Hz, 5-H),
7.35–7.38 (m, 10 H, Ph-H).



$^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}\text{-NMR}$ (C_6D_6 , 600 MHz): $\delta = 4.99$ (d, $J = 6.3$ Hz, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6 , 151 MHz): $\delta = 67.99$ (s, C8), 68.11 (s, C8), 77.24 (d, $J_{\text{P,C}} = 9.4$ Hz, C5), 78.21 (d, $J_{\text{P,C}} = 8.9$ Hz, C4), 128.5 (s, Ph-C), 128.5 (s, Ph-C), 128.7 (s, Ph-C), 128.7 (s, Ph-C), 128.8 (s, Ph-C), 128.8 (s, Ph-C), 135.0 (s, Ph-C), 135.1 (s, Ph-C), 166.8 (d, $J_{\text{P,C}} = 4.8$ Hz, C7), 167.4 (s, C6).

$^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3 , 162 MHz): $\delta = 175.4$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClO}_6\text{P}$ (394.74)	Ber.	C 54.77	H 4.09
	Gef.	C 54.54	H 4.01.

7.5.2 Untersuchung der Hydrolysestabilität

7.5.2.1 Untersuchung der Hydrolysestabilität unter Laboratmosphäre

Das entsprechende Dioxaphospholan ($4R,5R$)-**1a**, **1c-f** (2.0 mmol) wurde in ein Reagenzglas ($\varnothing = 1.5$ cm, $h = 16$ cm) gegeben und senkrecht stehen gelassen (Laboratmosphäre, ~50–80 % Luftfeuchtigkeit, ~23 °C). Nach 0.5 h, 1 h, 4 h, 9 h und 24.5 h wurde eine Probe (Pipettenspitze) zur Aufnahme des $^{31}\text{P-NMR}$ -Spektrums (162 MHz) entnommen, unter N_2 -Atmosphäre in ein NMR-Röhrchen überführt und in trockenem CDCl_3 (500 μl) gelöst. Die Ergebnisse der Messungen wurden in Kapitel 7.2.4 diskutiert.

7.5.2.2 Untersuchung der Hydrolysestabilität in THF

Das Chlordioxaphospholan (4*R*,5*R*)-**1a** (605 mg, 1.23 mmol) wurde unter N₂-Atmosphäre in trockenem THF (5 ml) und trockenem CDCl₃ (1.2 ml) gelöst (*c* = 0.2 M) und bei ~23 °C stehen gelassen. Nach 1 h, 17.5 h, 2 d, 7 d, 21 d, 36 d, 61 d wurde eine Probe (ca. 500 µl) zur Aufnahme eines ³¹P-NMR-Spektrums entnommen. Die Ergebnisse der Messungen wurden in Kapitel 7.2.4 diskutiert.

7.5.3 Derivatisierungsversuche

7.5.3.1 Darstellung von (4*R*,5*R*)-Bis{[(1*R*,2*S*,5*R*)-5-methyl-2-(1-methylethyl)cyclohex-1-yl]-oxycarbonyl}-2-[(*R*)-1-phenylethoxy]-1,3,2-dioxaphospholan (4*R*,5*R*,*R**)-(**10a**)^[2,3]

Unter N₂-Atmosphäre wurde zu einer Lösung aus (*R*)-Phenylethanol (*R*)-(**9**) (75 mg, 0.61 mmol) und trockenem THF (3 ml) das Dioxaphospholan (4*R*,5*R*)-**1a** (300 mg, 0.61 mmol) – gelöst in trockenem THF (3 ml) – gegeben und 10 min bei 23 °C gerührt. NEt₃ (61 mg, 0.61 mmol) wurde hinzugegeben und 2 h bei 23 °C gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und der Rückstand unter vermindertem Druck (1.5×10^{-2} mbar) eingengt. Der ausgefallene Feststoff wurde isoliert und unter vermindertem Druck getrocknet (1.4×10^{-2} mbar).

Ausbeute: 334 mg (0.58 mmol, 95 %), farbloser Feststoff.

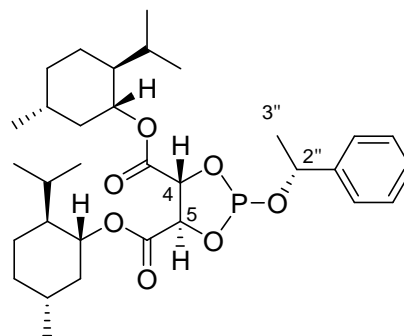
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.75–0.77 (m, 6 H), 0.87–0.92 (m, 15 H), 0.96–1.10 (m, 4 H), 1.43–1.46 (m, 3 H), 1.51 (d, 3 H, *J* = 6.4 Hz, 3''-H), 1.62–1.74 (m, 5 H), 1.86–2.03 (m, 3 H), 4.69–4.85 (m, 3 H), 5.09 (d, 1 H, *J* = 6.4 Hz, 5-H), 5.29 (dd, 1 H, *J* = 8.6, 6.4 Hz, 4-H), 7.27–7.45 (m, 5 H, Ph-H).

³¹P-NMR (CDCl₃, 162 MHz): δ = 145.4.

C₃₂H₄₉O₇P (576.70).

* Der Drehwert der Verbindung konnte nicht bestimmt werden.

Da reines (*R*)-Phenylethanol (*R*)-(**9**) eingesetzt wurde, wurde dem Stereozentrum in Position 2'' der Stereodeskriptor *R* zugeordnet.



7.5.3.2 Derivatisierungsmethode

Das entsprechende Chlordioxaphospholanen **1a–d**, $\text{NEt}_3/\text{Ph}_3\text{PO}$ und der zu untersuchende Alkohol wurden als 0.2 M Lösungen in trockenem THF unter N_2 -Atmosphäre eingesetzt. CDCl_3 (Merck) wurde wie erhalten ohne weitere Aufreinigung benutzt.

Äquimolare Mengen der Dioxaphospholan-Lösung (250 μl), des Alkohols in Lösung [250 μl (entspricht 0.05 mmol Alkohol)] und der $\text{NEt}_3/\text{Ph}_3\text{PO}$ -Lösung (250 μl) wurden in einem NMR-Röhrchen unter Laboratmosphäre vereint, mit CDCl_3 (250 μl) [$\text{THF}/\text{CDCl}_3 = 3:1$ (v/v)] versetzt und 5 min bei 24 °C geschüttelt. Die Probe wurde ^{31}P -NMR-analytisch (243 MHz) ohne weitere Reinigungs- oder Aufarbeitungsschritte vermessen. Die Ergebnisse sind in den Abb. 7.6 und den Tab. 7.3, 7.4, 7.5 sowie im Anhang in den Tab. 7.7, 7.8 sowie den Abb. 7.7, 7.8 aufgeführt.

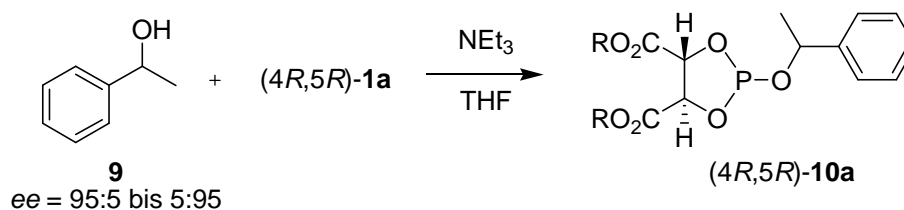
7.6 Anhang

7.6.1 Derivatisierungen

Tabelle 7.6 Aufnahme von Verschiebungsdifferenzen der Chlordioxaphospholan **1a–d** abgeleiteten2-Alkoxy-1,3,2-dioxaphospholane^a (ergänzende Angaben zur Tabelle 7.5 Kapitel 7.3.3):

Eintrag	1	<i>exo/endo</i> - 5	(±)- 4	(±)- 11	(±)- 12	(±)- 13	(±)- 14	(±)- 15
		$\delta^{31}\text{P}^b$	$\delta^{31}\text{P}^b$	$\delta^{31}\text{P}^b$	$\delta^{31}\text{P}^b$	$\delta^{31}\text{P}^b$	$\delta^{31}\text{P}^b$	$\delta^{31}\text{P}^b$
1	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 1a	144.3/142.6	145.3/144.6	144.9/144.7	143.6/143.5	145.1/144.9	143.9/143.8	143.9/143.7
2	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 1b	144.5/142.7	145.4/145.3	143.6	145.1/144.9	142.8/142.7	142.0/141.8	141.4/141.3
3	(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- 1a	144.5/142.6	145.5	143.7	145.1/144.9	142.7/142.6	141.9/141.8	141.2/141.1
4	(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- 1b	144.2/142.6	145.3/144.9	144.9/144.7	143.6/143.5	145.0/144.7	143.8/143.7	143.9/143.7
5	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 1c	144.9/143.6	145.8/145.2	144.2/144.1	144.8/144.7	143.8/143.5	142.6/142.5	142.8/142.7
6	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 1d	145.2/144.2	146.2/145.4	145.0/144.9	146.4/146.3	143.9/143.7	143.2/143.1	142.6/142.5

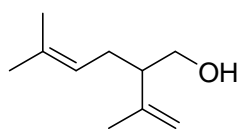
^a Derivatisierung nach Standardmethode in THF/CDCl₃ = 3:1 (v/v). Aufnahme von ³¹P-NMR-Spektren an einem 243 MHz-Gerät mit Ph₃PO als interner Standard. ^b in ppm.

Tabelle 7.7 Bestimmung des Verhältnisses der chiralen Alkohole (R)-**9** und (S)-**9** unter Bildung der 2-Phenylethoxy-1,3,2-dioxaphospholane (4R,5R)-**10a**:^a

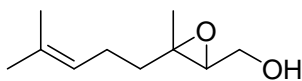
Eintrag	(<u>R</u>)- 9 :(<u>S</u>)- 9 ^b	(<u>4R,5R,R</u>)- 10a : (<u>4R,5R,S</u>)- 10a ^{c, d, e}
1	95 : 5	96 : 4
2	90 : 10	90 : 10
3	80 : 20	80 : 20
4	71 : 29	71 : 29
5	60 : 40	60 : 40
6	47 : 53	47 : 53
7	40 : 60	41 : 59
8	30 : 70	30 : 70
9	18 : 82	18 : 82
10	10 : 90	10 : 90
11	5 : 95	5 : 95

^a Zur Charakterisierung siehe Kapitel 7.3. ^b Zusammensetzung durch Einwaage der beiden Enantiomere (Reinheit ≥ 98.5 %). ^c Bestimmt durch Integration der diastereomeren Phosphorverbindungen (4R,5R,R)-**10a** und (4R,5R,S)-**10a** im ³¹P-NMR-Spektrum nach Derivatisierung. ^d Umsetzung nach beschriebenem Standardverfahren. ^e Absoluter Fehler: ± 1 %.

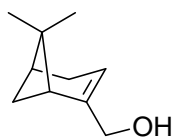
• Primäre Alkohole



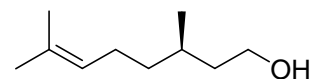
0.1 (144.9 / 144.8)



1.2 (143.8 / 142.6)



145.5



0.2 (143.9 / 143.7)

• Tertiäre Alkohole

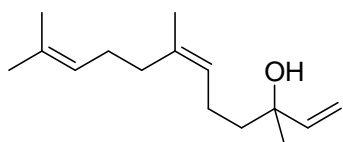
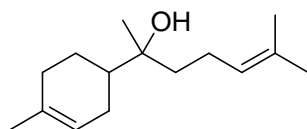
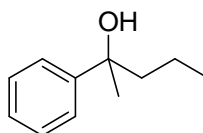
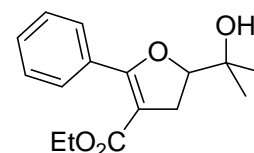
0.1
(144.3 / 144.2)0.3
(143.7 / 143.6)0.2
(145.0 / 144.8)2.0
(147.2 / 145.2)

Abbildung 7.7 Untersuchung chemischer Verschiebungsunterschiede diastereomerer Phosphite aus primären und tertiären Alkoholen und (4*R*,5*R*)-**1a** (Wert gibt die $\Delta\delta$ -Aufspaltung in ppm an einem 242.9 MHz-Gerät an; Angaben in Klammern beziehen sich auf ^{31}P -NMR Signale derivatisierter Phosphite. Charakterisierung der Phosphite anhand der Signallage im ^{31}P -NMR-Spektrum). Die Alkohole wurden racemisch eingesetzt. Dieses Enantiomerenverhältnis wurde nach der Derivatisierung bestätigt (Absoluter Fehler: $\pm 1\%$).

• Sekundäre Alkohole

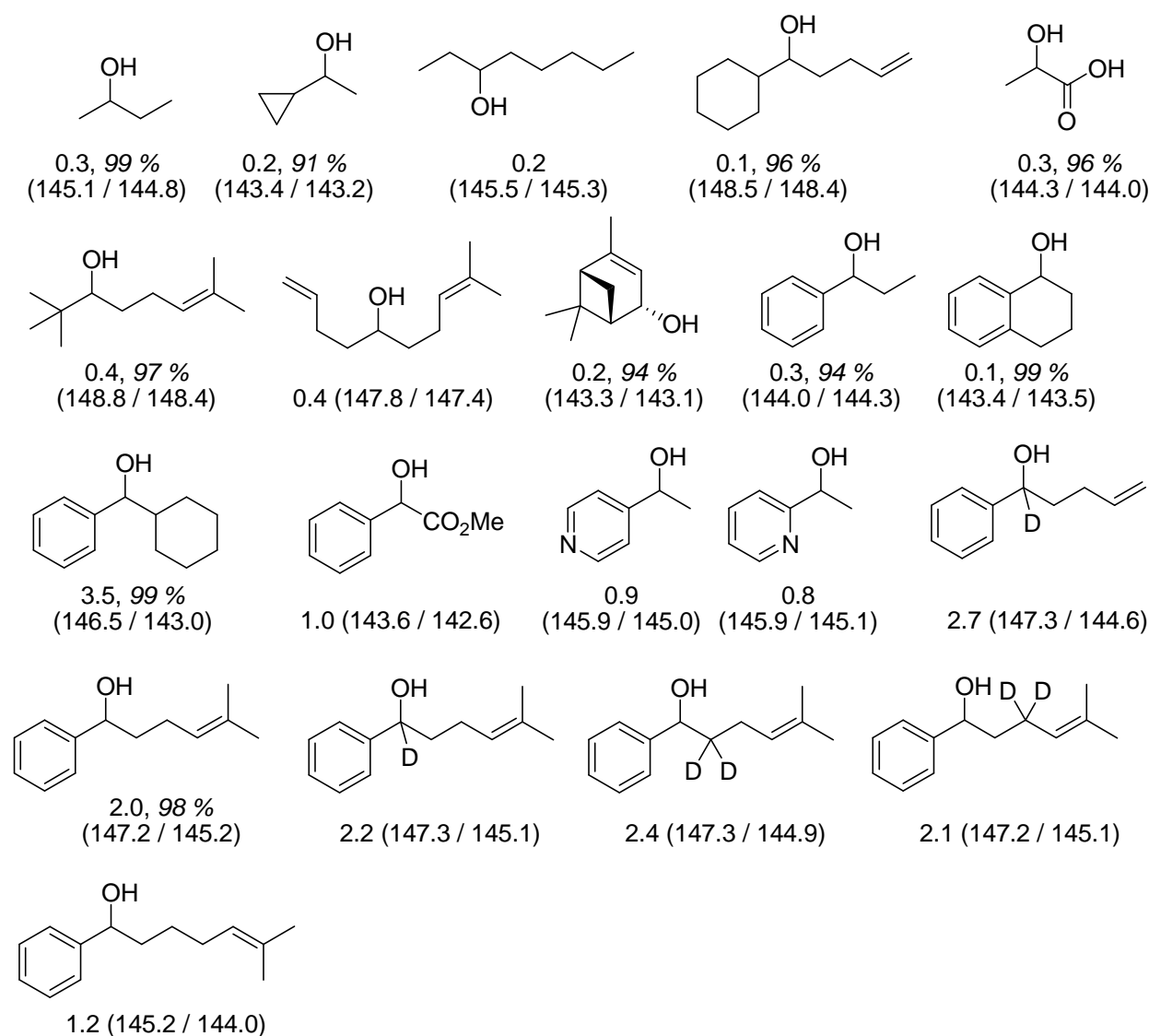


Abbildung 7.8 Untersuchung chemischer Verschiebungsunterschiede diastereomerer Phosphite aus racemischen, sekundären Alkoholen und (4*R*,5*R*)-**1a** [Wert gibt die $\Delta\delta$ -Aufspaltung in ppm an einem 242.9 MHz-Gerät an; Prozentangaben in kursiv beziehen sich auf Ausbeuten (^{31}P -NMR, POPh_3 als interner Standard); Angaben in Klammern beziehen sich auf ^{31}P -NMR Signale derivatisierter Phosphite; Charakterisierung der Phosphite anhand der Signallage im ^{31}P -NMR-Spektrum]. (1*S*,2*S*)-4,6,6-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]-hept-3-en-2-ol wurde enantiomerenrein eingesetzt und wies nur ein Signal im ^{31}P -NMR-Spektrum auf. Bei allen anderen Alkoholen wurde das racemische Verhältnis nach der Derivatisierung bestätigt (Absoluter Fehler: $\pm 1\%$).

7.6.2 Ausgewählte NMR Daten

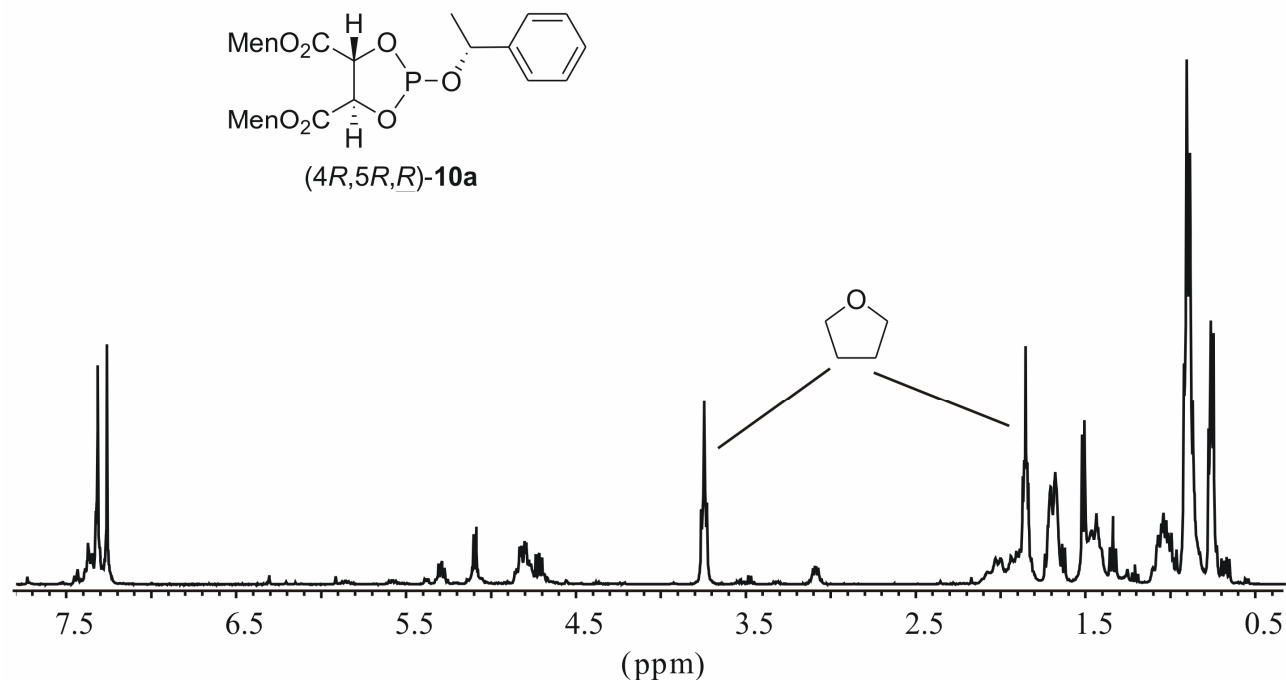


Abbildung 7.9 ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von (4R,5R,R)-10a [Men = (1R,2S,5R)-Menth-1-yl].

7.6.3 Kristallographische Daten von 2-Chlor-(4R,5R)-bis{[(1R,2S,5R)-2-methyl-5-(1-methylethyl)-cyclohex-1-yl]-oxycarbonyl}-1,3,2-dioxaphospholan (4R,5R)-1a

Durch langsames Verdampfen einer Lösung aus (4R,5R)-1a (619 mg, 1.26 mmol) und trockenem Pentan (4 ml) unter N₂-Atmosphäre bei 23 °C konnten innerhalb von zwei Wochen Kristalle erhalten werden, die für eine Einkristallstrukturanalyse geeignet waren.

7.6.3.1 Kristalldaten und Strukturverfeinerung

Summenformel	C ₂₄ H ₄₀ ClO ₆ P	
Molekulargewicht	490.98	
Temperatur	150(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Strahlung	MoK _α	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	P2 ₁	
Zelldimensionen	a = 5.5810(2) Å	α = 90 °
	b = 15.0739(7) Å	β = 95.224(4) °

	$c = 15.9350(6) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen	$1335.00(9) \text{ \AA}^3$	
Z	2	
Berechnete Dichte	1.221 Mg/m^3	
Absorptionskoeffizient	0.237 mm^{-1}	
$F(000)$	528	
Kristallgröße	$0.3 \times 0.25 \times 0.15 \text{ mm}^3$	
Gemessener θ -Bereich	$2.90 - 32.43^\circ$	
Indexgrenzen	$-8 \leq h \leq 6, -22 \leq k \leq 22, -23 \leq l \leq 22$	
Anzahl der gemessenen Reflexe	10790	
Unabhängige Reflexe	7136 [$R(\text{int}) = 0.0269$]	
Completeness to $\theta = 32.43^\circ$	89.1 %	
Strukturverfeinerung	Vollmatrix Least-Squares auf F^2	
Daten / Restraints / Parameter	7135 / 1 / 289	
Goodness-of-fit auf F^2	0.975	
Endgültige R -Werte [$I > 2 \sigma(I)$]	$R_1 = 0.0389, wR_2 = 0.0832$	
R -Werte (sämtliche Daten)	$R_1 = 0.0558, wR_2 = 0.0965$	
Flack-Parameter	0.002(3)	
Größtes Differenzen-Maximum und -Minimum	0.267 und -0.216 e\AA^{-3}	

7.6.3.2 Ortsparameter [$\times 10^4$] und isotrope Temperaturkoeffizienten $U(\text{eq})$ [$\text{\AA}^2 \times 10^3$]

	x	y	z	$U(\text{eq})$
P(2)	2063(1)	4347(1)	7904(1)	29(1)
Cl(1)	-1418(1)	4405(1)	8310(1)	46(1)
O(1)	1415(3)	4282(1)	6907(1)	31(1)
O(3)	2644(2)	3303(1)	8037(1)	28(1)
O(4)	-2554(2)	2235(1)	7208(1)	32(1)
O(5)	-119(2)	1886(1)	8368(1)	28(1)
O(6)	4593(2)	3538(1)	5906(1)	28(1)
O(7)	1764(2)	2522(1)	5459(1)	24(1)
C(4)	1550(3)	2759(1)	7368(1)	20(1)
C(5)	957(4)	3393(1)	6600(1)	22(1)
C(6)	-658(3)	2277(1)	7634(1)	21(1)
C(7)	2679(3)	3188(1)	5946(1)	21(1)
C(8)	-2072(3)	1444(1)	8766(1)	26(1)
C(9)	-1064(3)	602(1)	9189(1)	24(1)
C(10)	-3073(4)	176(1)	9648(1)	30(1)
C(11)	-4127(4)	821(2)	10250(1)	32(1)
C(12)	-5053(3)	1673(1)	9818(1)	28(1)
C(13)	-3044(3)	2098(1)	9368(1)	28(1)
C(14)	108(4)	-23(1)	8586(1)	30(1)
C(15)	1030(4)	-879(2)	9030(2)	41(1)
C(16)	-1500(4)	-251(2)	7779(2)	46(1)
C(17)	-6086(4)	2316(2)	10418(2)	45(1)
C(18)	3420(3)	2093(1)	4925(1)	25(1)
C(19)	2406(4)	1168(1)	4706(1)	29(1)
C(20)	4134(5)	709(2)	4154(2)	44(1)
C(21)	4572(6)	1259(2)	3375(2)	54(1)
C(22)	5456(5)	2188(2)	3598(1)	43(1)
C(23)	3694(4)	2645(1)	4143(1)	31(1)
C(24)	1855(4)	625(1)	5491(1)	28(1)
C(25)	4031(4)	493(2)	6132(2)	41(1)

C(26)	726(4)	-270(2)	5245(2)	37(1)
C(27)	5898(7)	2753(2)	2828(2)	66(1)

7.6.4 Kristallographische Daten von 2-Chlor-(4*R*,5*R*)-bis{((1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-oxycarbonyl}-1,3,2-dioxaphospholan (4*R*,5*R*)-(1c)

Durch langsames Verdampfen einer Lösung aus (4*R*,5*R*)-**1c** (486 mg, 1.00 mmol) und trockenem Pentan (4 ml) unter N₂-Atmosphäre bei 23 °C konnten innerhalb von 2 Wochen Kristalle erhalten werden, die für eine Einkristallstrukturanalyse geeignet waren.

7.6.4.1 Kristalldaten und Strukturverfeinerung

Summenformel	C ₂₄ H ₃₆ ClO ₆ P	
Molekulargewicht	486.95	
Temperatur	293(2) K	
Wellenlänge	1.54184 Å	
Strahlung	CuK _α	
Kristallsystem	orthorhombisch	
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
Zelldimensionen	<i>a</i> = 9.6077(5) Å	α = 90 °
	<i>b</i> = 13.4396(6) Å	β = 90 °
	<i>c</i> = 19.3284(14) Å	γ = 90 °
Zellvolumen	2495.8(2) Å ³	
<i>Z</i>	4	
Berechnete Dichte	1.296 Mg/m ³	
Absorptionskoeffizient	2.264 mm ⁻¹	
<i>F</i> (000)	1040	
Kristallgröße	0.25 × 0.20 × 0.15 mm ³	
Gemessener θ-Bereich	5.64 – 63.00 °	
Indexgrenzen	-10 ≤ <i>h</i> ≤ 10, -15 ≤ <i>k</i> ≤ 15, -19 ≤ <i>l</i> ≤ 21	
Anzahl der gemessenen Reflexe	6148	
Unabhängige Reflexe	3364 [<i>R</i> (int) = 0.0525]	
Completeness to θ = 31.96°	93.1 %	
Strukturverfeinerung	Vollmatrix Least-Squares auf <i>F</i> ²	
Daten / Restraints / Parameter	3364 / 0 / 289	
Goodness-of-fit auf <i>F</i> ²	1.105	
Endgültige <i>R</i> -Werte [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.0578, <i>wR</i> ₂ = 0.1244	
<i>R</i> -Werte (sämtliche Daten)	<i>R</i> ₁ = 0.0882, <i>wR</i> ₂ = 0.1512	
Flack-Parameter	0.01(4)	
Größtes Differenzen-Maximum und -Minimum	0.457 und -0.521 eÅ ⁻³	

7.6.4.2 Ortsparameter [$\times 10^4$] und isotrope Temperaturkoeffizienten $U(\text{eq})$ [$\text{\AA}^2 \times 10^3$]

	x	y	z	$U(\text{eq})$
P(2)	5228(2)	4468(1)	8629(1)	49(1)
Cl(1)	3186(2)	4784(1)	8926(1)	62(1)
O(1)	5240(5)	3264(3)	8734(2)	45(1)
O(3)	6042(4)	4705(3)	9336(2)	44(1)
O(4)	4727(4)	4901(3)	10611(2)	39(1)
O(5)	5610(4)	3408(3)	10932(2)	37(1)
O(6)	7346(4)	1990(3)	9551(2)	45(1)
O(7)	5232(4)	1273(3)	9448(2)	39(1)
C(4)	6064(6)	3897(4)	9808(3)	35(1)
C(5)	5294(6)	3016(4)	9460(3)	34(1)
C(6)	5382(6)	4142(4)	10491(3)	31(1)
C(7)	6115(6)	2041(4)	9505(3)	30(1)
C(8)	4892(6)	3469(4)	11595(3)	32(1)
C(9)	5450(6)	4278(4)	12083(3)	38(1)
C(10)	5807(7)	3694(5)	12735(3)	43(2)
C(11)	4709(7)	2851(4)	12734(3)	39(2)
C(12)	5115(7)	2499(5)	11994(3)	41(2)
C(13)	6699(7)	2337(5)	12069(3)	52(2)
C(14)	7160(7)	3134(6)	12588(4)	55(2)
C(15)	3229(7)	3216(5)	12808(4)	53(2)
C(16)	4922(8)	2063(5)	13290(3)	49(2)
C(17)	4334(9)	1620(5)	11693(4)	63(2)
C(18)	5886(6)	284(4)	9411(3)	38(1)
C(19)	6394(6)	32(4)	8650(3)	40(2)
C(20)	5609(6)	-917(5)	8497(3)	45(2)
C(21)	4089(6)	-635(6)	8353(3)	50(2)
C(22)	3558(6)	-333(5)	9065(3)	42(2)
C(23)	4813(6)	-515(4)	9557(3)	38(1)
C(24)	5505(5)	-1435(4)	9224(3)	35(1)
C(25)	4627(7)	-2375(5)	9212(4)	52(2)
C(26)	6915(6)	-1714(5)	9541(3)	45(2)
C(27)	4444(7)	-576(5)	10309(3)	48(2)

7.7 Literatur

- [1] M. Egli, M. Dobler, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1136–1150.
- [2] M. Amberg, U. Bergsträßer, G. Stapf, J. Hartung, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3907–3910.
- [3] M. Amberg, U. Bergsträßer, G. Stapf, J. Hartung, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6052.
- [4] K. Furuta, Q.-Z. Gao, H. Yamamoto, *Org. Synth.* **1995**, *72*, 86–94.
- [5] M. Lautens, E. Tayama, C. Herse, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 72–73.
- [6] J.-M. Brunel, O. Pardigon, M. Maffei, G. Buono, *Tetrahedron:Asymmetry* **1992**, *3*, 1243–1246.
- [7] R. Kadyrov, D. Heller, R. Selke, *Tetrahedron:Asymmetry* **1998**, *9*, 329–340.

- [8] S. Berger, S. Braun, H.-O. Kalinowski In *NMR-Spektroskopie von Nichtmetallen*; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York, **1993**; Band 3, S. 1–3.
- [9] J. M. Schomaker, V. R. Pulgam, R. Borhan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13600–13601.
- [10] W. Zhang, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 286–287.
- [11] J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543–2549.
- [12] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512–519.
- [13] R. C. Anderson, M. J. Shapiro, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1304–1305.
- [14] V. M. Mastranzo, L. Quintero, C. A. de Parrodi, *Chirality* **2007**, *19*, 503–507.
- [15] S. Reymond, J.-M. Brunel, G. Buono, *Tetrahedron:Asymmetry* **2000**, *11*, 1273–1278.
- [16] A. Alexakis, A.-S. Chauvin, *Tetrahedron:Asymmetry* **2000**, *11*, 4245–4248.
- [17] A. Alexakis, A.-S. Chauvin, *Tetrahedron:Asymmetry* **2001**, *12*, 1411–1415.
- [18] A. A. Bredikhin, E. I. Strunskaya, N. M. Azancheev, Z. A. Bredikhina, *Russ. Chem. Bull.* **1998**, *47*, 174–176.
- [19] J.-M. Brunel, B. Faure, *Tetrahedron:Asymmetry* **1995**, *6*, 2353–2356.
- [20] C. A. de Parrodi, G. E. Moreno, L. Quintero, E. Juaristi, *Tetrahedron:Asymmetry* **1998**, *9*, 2093–2099.
- [21] B. L. Feringa, A. Smaardijk, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4798–4799.
- [22] B. L. Feringa, A. Smaardijk, H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 997–1000.
- [23] K. Y. Li, Z. H. Zhou, A. S. C. Chan, C. C. Tang, *Heteroatom Chemistry* **2002**, *13*, 93–95.
- [24] K. Y. Li, Z. H. Zhou, C. H. Yeung, C. C. Tang, *Chin. Chem. Lett.* **2001**, *12*, 907–908.
- [25] A. Alexakis, S. Mutti, P. J. Mangeney, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1224–1237.
- [26] R. Hulst, N. K. de Vries, B. L. Feringa, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1995**, *114*, 115–138.
- [27] C. R. Johnson, R. C. Elliott, T. D. Penning, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5019–5020.
- [28] D. Parker, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441–1457.
- [29] T. L. Cottrell In *The Strengths of Chemical Bonds*; Butterworths: London, **1958**; Band 2, S. A21–A34.
- [30] B. Menéndez Pérez, D. Schuch, J. Hartung, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3532–3541.
- [31] A. S. Yamaguchi, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1870–1877.
- [32] V. Schurig, H.-P. Nowotny, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 969–986.
- [33] C. K. Savile, R. J. Kazlauskas, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12228–12229.
- [34] H. Yung-Son, L. Yu-Wei, H. Cheng-Han, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4837–4860.
- [35] L. E. Overman, A. E. Renaldo, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3945–3949.

- [36] J. Hartung, M. Miller, P. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, *9*, 1425–1436.
- [37] B. Weber, D. Seebach, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7473–7484.
- [38] J. Hartung, F. Gallou, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6706–6716.

8 Anhang

8.1 Verwendete Messgeräte

Schmelzpunkte (Schmp.): Schmelzpunkte wurden an einem Electrothermal IA 9000-Gerät der Firma Reichert oder an einer Apparatur nach Thiele (maximale Messtemperatur 300 °C) bestimmt. Es wurde stets der Mittelwert aus 3 Messungen angegeben.

Kernresonanzspektren (¹H-NMR, ¹³C-NMR, ³¹P-NMR, ⁵¹V-NMR): Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte bei 22 °C mit den FT-NMR-Geräten DPX 200, DPX 400 und DPX 600 der Firma Bruker. Die chemischen Verschiebungen der Signale wurden in Einheiten der δ -Skala angegeben [ppm]. Als interner Standard dienen bei ¹H-NMR-Spektren Resonanzsignale nicht deuterierter Moleküle, die im verwendeten deuterierten Lösungsmittel enthalten waren [$\delta_{\text{H}} = 7.26$ (CDCl₃), $\delta_{\text{H}} = 3.30$ (CD₃OD), $\delta_{\text{H}} = 7.15$ (C₆D₆)] sowie die entsprechenden Signale bei ¹³C-NMR-Spektren [$\delta_{\text{C}} = 77.0$ (CDCl₃), $\delta_{\text{C}} = 49.0$ (CD₃OD), $\delta_{\text{C}} = 128.0$ (C₆D₆)], ³¹P-NMR-Spektren { $\delta_{\text{P}} = 0.00$ [85 Gew.-% H₃PO₄ in H₂O]} und ⁵¹V-NMR-Spektren [$\delta_{\text{V}} = 0.00$ (VOCl₃ in CDCl₃)]. Die Multiplizität der Signale wurde durch folgende Abkürzungen wiedergegeben: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quint = Quintett, sept = Septett und m = Multiplett. Die Kopplungskonstanten *J* wurden in Hertz (Hz) angegeben. Bei Überlagerung unterschiedlicher Multiplizitäten in einem Resonanzsignal erfolgte deren Angabe nach absteigender Größe der Kopplungskonstanten. Aromatische Signalgruppen wurden, wenn keine Differenzierung möglich war, durch Angabe von Ph-C und Ph-H wiedergegeben. Die Zuordnung von 2 C-Atomen zu einem Signal im ¹³C-NMR-Spektrum erfolgte nach Aufnahme eines ¹H-¹³C-HMQC's (Notation: 2 × C). Bei ¹³C-NMR-Messungen in D₂O fand zur Kalibrierung Dioxan Verwendung.

Elementaranalysen: Die Bestimmung der gewichtsprozentualen Anteile an Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff wurde in dem analytischen Labor der TU Kaiserslautern an einem Perkin Elmer Elemental-Analyzer 2400 CHN, einem Perkin Elmer Elemental-Analyzer EA240 bzw. einem Elementar Vario Micro Cube durchgeführt.

UV/Vis-Spektroskopie: Zur Aufnahme der UV/Vis-Spektren diente ein Zweistrahlenspektrophotometer der Firma Varian (Modell Cary 100 Conc). Bei allen Messungen

wurden SUPRASIL[®] Quarzküvetten vom Typ 110 QS der Firma Hellma[®] mit einer Schichtdicke von 1 cm sowie Lösungsmittel von höchster spektraler Reinheit verwendet. In runden Klammern sind die Werte der Extinktionskoeffizienten $\{\epsilon\}$ in $[\text{m}^2 \text{mol}^{-1}]$ angegeben. Alle Spektren wurden bei 20 °C aufgenommen.

IR-Spektroskopie: Aufnahme der IR-Spektren fand an einem FT-IR-1000-Spektrometer der Firma Perkin Elmer statt unter Verwendung von NaCl-Platten oder KBr-Presslingen.

Drehwerte: Zur Messung der optischen Drehungen (α_D^{20}) wurde ein Polarimeter vom Typ P3001 RS der Firma Krüss verwendet. Alle Messungen wurden bei der Wellenlänge der D-Linie des Natriumlichtes ($\lambda = 589 \text{ nm}$) und bei 20 °C durchgeführt. Angegeben sind die spezifischen Drehwerte $[\alpha]_D^{20}$ in $[\text{° } 10^{-1} \text{ g}^{-1} \text{ cm}^2]$, die wie folgt berechnet wurden:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha_D^{20} \times 100}{c \times d}$$

α_D^{20}	gemessener Drehwinkel (optische Drehung) [°]
c	Konzentration [g/100 ml]
d	Küvettenlänge [dm]

Einkristallstrukturanalysen: Vermessung der erhaltenen Einkristalle erfolgte an einem Gemini S Ultra Diffraktometer der Firma Oxford Diffraction; Lösung und Verfeinerung der Kristallstruktur erfolgte mit dem Programm SHELXS97.

Mikrowelle: Es wurde ein CEM Discover[®]-Gerät verwendet, welches mit einem IR-Temperatursensor, einem 20 bar Überdruckventil, einem Rührwerk und einem Kühlgebläse ausgestattet war. Die Reaktionen wurden in geöffneten Systemen bei 60 °C (1 min Aufheizzeit) und bei einer Leistung von 300 Watt durchgeführt.

8.2 Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie: Es wurden Kieselgel-Aluminiumfolien 60 F₂₅₄ der Firma Merck und POLIGRAM SIL G/UV₂₅₄ der Firma Macherey-Nagel verwendet. Die Detektion der

Substanzen erfolgte anhand der Fluoreszenzlöschungen bei 254 nm, der Eigenfluoreszenzen bei 366 nm sowie des Färbeverhaltens gegenüber Schwefelsäure-Anisaldehyd-Reagenz (Ekkerts-Reagenz).

Säulenchromatographie: Als Säulenfüllmaterial diente Kieselgel der Firma Merck mit einer Korngröße von 40–63 μm . Die Säulen wurden nass befüllt und bei Bedarf zur Regulierung der Fließgeschwindigkeit der mobilen Phase vorsichtig mit Stickstoff (99.8 %, mit CaCl_2 getrocknet) der Firma Air Liquide Deutschland GmbH unter Druck gesetzt (Blitzsäulenchromatographie).^[1]

MS-gekoppelte Gaschromatographie (GC/MS): Für GC/MS-Analysen wurde eine Anlage der Firma Agilent Technologies (Autosampler 7683 Series, Gaschromatograph 6890N, Massenspektrometer 5973) oder eine Anlage der Firma Hewlett Packard (GC System, Injector, MSD der HP 6890 Series) verwendet. Die Auswertung wurde mit Hilfe der Software MSD Chemstation D01.02.16 (Version vom 15.04.2004) durchgeführt. Als Trägergas diente Helium mit einer Flussrate von 1 ml min^{-1} (59.7 kPa). Die Injektor- und Detektortemperaturen betragen $250 \text{ }^\circ\text{C}$. Zur Trennung wurde eine ZB-5-Säule der Firma Phenomenex und eine DB-5-MS-Säule der Firma Agilent (30 bzw. $27.8 \text{ m} \times 0.25 \text{ mm}$, $0.25 \mu\text{m}$ Filmdicke) verwendet. Temperaturprogramm: TP1: Anfangstemperatur $40 \text{ }^\circ\text{C}$ (3 min), linearer Temperaturanstieg ($10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$) bis $280 \text{ }^\circ\text{C}$, Endtemperatur $280 \text{ }^\circ\text{C}$ (10 min) bei eine Säulenlänge von 30 m. Die Ionisation erfolgte durch Elektronenstoß (EI). Die Energie betrug dabei 70 eV. Die in runden Klammern angegebenen Zahlen bei den massenspektroskopischen Daten geben die Intensitäten der Signale bezogen auf den Basispeak ($I = 100 \%$) an.

Hochauflösende GC/MS: Die Messungen wurden an einem MS der Firma GCT Premier Micromass / Waters mit einem GC A7890 der Firma Agilent mit einer DB-5-MS-Säule der Firma Agilent ($30 \text{ m} \times 0.25 \text{ mm}$, $0.25 \mu\text{m}$ Filmdicke) durchgeführt. Anfangstemperatur $70 \text{ }^\circ\text{C}$, Temperaturanstieg: $150 \text{ }^\circ\text{C}$ (8 min), Endtemperatur $320 \text{ }^\circ\text{C}$ (25 min) bei eine Säulenlänge von 30 m. Die Ionisation erfolgte durch Elektronenstoß (EI) wobei die Energie 70 eV betrug.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC): Die Messungen wurden an einer Anlage der Firma Hitachi (L-2400 Pumpe, L-2400 UV Detektor, Software: EZ Start, Version 3.1.6, Build 3.1.6.2433) durchgeführt. Als Säule wurde eine Waters RP18 und als Eluens

CH₃OH/H₂O/CH₃CN = 30:55:15 (v/v/v) verwendet (Fluss 0.8 ml/min, Detektionswellenlänge $\lambda = 254$ nm).

8.3 Vorbereitung der Versuche

Probenvorbereitung für NOE-Experimente: Die NOESY-Proben (in CDCl₃) wurden durch zehnminütiges Einleiten von Argon im Ultraschallbad gespült und sorgsam verschlossen. Die Spektren wurden bei 20 °C an einem DMX 600 Spektrometer der Firma Bruker aufgenommen.

Lösungsmittel und Inertgas: Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach Standard-Methoden gereinigt und getrocknet.^[2] Als Inertgas wurde Reinststickstoff (99.95%) der Firma Air Liquide Deutschland GmbH verwendet.

Ausgangsverbindungen und Reagenzien: Die Synthesen und Bezugsquellen der benötigten Ausgangs- und Referenzverbindungen wurden bereits in den einzelnen Kapiteln abgedruckt. Ausgangsverbindungen und Reagenzien, auf deren Quellen nicht explizit verwiesen wurde, waren kommerziell erhältlich (Fluka, Sigma-Aldrich, Merck, Acros Organics, ABCR) oder wurden aus der Chemikalienausgabe der TU Kaiserslautern bezogen und bei Bedarf nach den entsprechenden Standardmethoden^[1] gereinigt.

8.4 Literatur

- [1] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.
- [2] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perin In *Purification of Laboratory Chemicals*; 2. Aufl. Hrsg.; Pergamon Press: Oxford, **1980**.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Ing. J. Hartung, der mir dieses vielfältige, abwechslungsreiche und interessante Themengebiet und Freiräume zum Einbringen eigener Ideen gegeben hat. Besonders sein großes Engagement am Ende der Arbeit und die hilfreichen Diskussionen haben großen Anteil an ihrem Gelingen.

Den Mitarbeitern des Arbeitskreises schulde ich riesigen Dank für die außerordentlich gute Laboratmosphäre und die mehr als freundschaftlichen Abläufe, die dazu geführt haben den Laboralltag überaus abwechslungsreich und einfach nur „Mega“ zu gestalten. Vielen Dank an die alte Garde Thommy (das alte Kopfstück), meinen chemischen Vater Arne (irgendwann gewinnen wir auch Kicktipp), Heiko (saarländische Lebensweisheiten), Nina (Moselgöttin), Andreas (mehr Scheurebe und Schwenkergott), Mario (Fussballgott), Crazy-Babsi (wegen dir verzeihe ich sogar die WM-Niederlage) und Jane (Singstar) sowie den Diplomanden Ambi (ein Hoch auf die Phosphor-Chemie), Patrick (mehr Kultur!) der Enzymdame Diana (Wischang net Hach) und den Edeldamen Irina (Talbock) und Christine (merci für die Korrekturen in letzter Sekunde). Dank auch an alle fleißigen Korrekturleser! Besonderer Dank gilt meinen ehemaligen Mitbewohnern Domi und Olli dafür, dass wir gemeinsam diesen Weg gehen und uns zwischendurch gegenseitig Mut machen konnten. In diesem Zusammenhang möchte ich noch meinen Laborpartner von gegenüber Olli besonders erwähnen – Tipps, Spaß und Vergnügen bei jedem Blickkontakt!

Für die Mithilfe im Labor und die tollen Ergebnisse danke ich meinen F-Praktikanten Matthias, Martin, Patrick, Agnes, Max und Benny sowie den Azubi's Annette, Enrico, Jakob und Dennis.

Ich danke den Serviceabteilungen des Fachbereiches Chemie, ohne deren zum Teil tatkräftige und unaufgeforderte Mithilfe die vorliegende Arbeit nicht realisierbar gewesen wäre. In diesem Zusammenhang vielen Dank an die analytische Abteilung (Fr. Heydt, Fr. Biehl, Birgit, Kirsten, Markus, Jana und Ruth), an unsere Edith, an die Chemikalienmannschaft (Luckie, Jürgen und Frank) sowie an die Messgöttin am NMR Christiane (danke auch für die vielen kurzweiligen Gespräche).

Weiterhin danke ich Uwe und Harry (habe Kicken nie vergessen) für die stets angebotene und erbrachte Hilfe bei der Durchführung und Auswertung der Einkristallstrukturanalysen. Zudem vielen Dank an Uwe und Herrn Heydt – die alten Phosphorchemiker – für die Mithilfe bei der Entwicklung des Derivatisierungsreagenzes.

Zudem danke ich den beiden anderen organischen Arbeitskreisen sowie den Arbeitskreisen der anorganischen, technischen und physikalischen Chemie für die tolle Zusammenarbeit und die bei Problemen stets offenen Türen.

Allen Beteiligten und vor allem denjenigen, die das Ganze weiterführen, danke ich für die Hilfe bei der Organisation des ChemCups – bald muss hoffentlich auf den Betze ausgewichen werden.

Ich danke all meinen Freunden und Bekannten, die mich während meiner Dissertation unterstützt und ermutigt haben. Besonders erwähnen will ich dabei Blugi – wegen der vielen Telefonate und dem immer offenen Ohr – sowie die Nachbarn aus dem Gartenweg.

Besonderer Dank gilt meiner Familie – meinen Eltern, meiner Schwiegermutter und meinen Geschwistern (natürlich mit Anhängen), die mir stets den Rücken frei gehalten haben und unaufgefordert für mich da waren.

Zuletzt danke ich einer Person, für die das Dankeschön kaum in Worte gefasst werden kann – meiner Frau Anki. Danke dass du es mir ermöglicht hast meine Dissertation abzuschließen und dass du es uns ermöglicht hast ein gemeinsames Leben aufzubauen. Ohne deinen Rückhalt in jedweder Situation, deine Aufmunterungen und deine Geduld wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Auf unsere gemeinsame Zukunft!!!

Vielen, vielen Dank

Lebenslauf

Persönliche Daten

Geboren am 25.09.1980 in Bad Dürkheim

Schulbildung

1987 – 1991 Grundschule Friedelsheim-Gönnheim-Ellerstadt
1991 – 2000 Abitur – Werner-Heisenberg-Gymnasium Bad Dürkheim

Ersatzdienst

07/2000 – 05/2001 DRK Kreisverband Bad Dürkheim – Abteilung Rettungsdienst
07/2000 – 10/2000 Ausbildung zum Rettungssanitäter

Studium

10/2001 – 09/2006 Diplomstudiengang Chemie an der TU Kaiserslautern
09/2006 Diplomarbeit bei Prof. Dr. Ing. J. Hartung – Thema: „Substituierte Piperidine als Chelatliganden für Oxidationskatalysatoren auf Basis von Vanadium(V)-, Tantal(V)- und Molybdän(VI)-Komplexen“
04 – 06/2005 Forschungspraktikum bei Prof. Dr. I. Tkatchenko (Université de Bourgogne in Dijon – ERASMUS-Austauschprogramm)

Dissertation

10/2006 – 12/2010 Promotion bei Prof. Dr. Ing. J. Hartung – TU Kaiserslautern
09/2007 – 09/2009 Landesgraduiertenstipendium des Landes Rheinland-Pfalz

Publikationen

J. Hartung, G. Stapf, U. Bergsträßer, *Acta Cryst.* **2007**, E63, o2586–o2587.
J. Hartung, A. Ludwig, M. Demary, G. Stapf, *ACS Sym. #974: Vanadium: The Versatile Metal*, Oxford University Press, USA, **2007**, 974, 38–50.
M. Amberg, U. Bergsträßer, G. Stapf, J. Hartung, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3907–3910.
M. Amberg, U. Bergsträßer, G. Stapf, J. Hartung, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6052.
J. Hartung, C. Schur, I. Kempter, S. Altermann, G. Stapf, U. Bergsträßer, T. Gottwald, M. Heubes, *Tetrahedron* **2009**, 65, 7527–7532.

Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Ich versichere außerdem, dass diese Dissertation weder in gleicher noch in anderer Form bereits in einem anderen Prüfverfahren vorgelegen hat.

Ich habe früher, außer den mit dem Zulassungsgesuch urkundlich vorgelegten Graden, keine weiteren akademischen Grade erworben oder zu erwerben versucht.

Kaiserslautern, 21. Dezember 2010