

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Säurefreie Friedel-Crafts Chemie
in wässrigen oder alkoholischen Lösungsmitteln**

**Von Reaktivitätsskalen
zu einem neuen Synthesekonzept**

Dipl.-Chem. Univ. Matthias Hofmann

aus

Neustadt a. d. Waldnaab

2006

Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 13 Abs. 3 bzw. 4 der Promotionsordnung vom 29. Januar 1998 von Prof. Dr. Herbert Mayr betreut.

Ehrenwörtliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbstständig, ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, am 13.01.2006

.....
Matthias Hofmann

Dissertation eingereicht am: 13.01.2006
1. Gutachter: Prof. Dr. H. Mayr
2. Gutachter: Prof. Dr. Th. Lindel
Mündliche Prüfung am: 21.02.2006

meiner Familie

Teile dieser Arbeit sind bereits publiziert:

- [1] **Elektrophile Alkylierungen in neutralen wässrigen oder alkoholischen Lösungen**
M. Hofmann, N. Hampel, T. Kanzian, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5518–5521;
Angew. Chem. Int. Ed. **2004**, *43*, 5402–5405.
- [2] **Verfahren zur CC-Bindungsknüpfung zwischen elektrophilen Substraten und π -
Verbindungen in neutralen bis basischen wässrigen oder alkoholischen
Lösungsmitteln ohne den Einsatz einer Lewis- oder Protonensäure**
H. Mayr, M. Hofmann, S. Minegishi, N. Hampel, **2005**, WO 2005077863.

In erster Linie gilt Herrn Prof. Dr. H. Mayr mein herzlicher Dank für die interessante Themenstellung, die intensive Betreuung, seine stete Diskussionsbereitschaft im Verlauf dieser Arbeit und die ausgezeichneten Arbeitsbedingungen.

Mein besonderer Dank gilt Frau Nathalie Hampel für ihren großen Einsatz bei der Durchführung experimenteller Arbeiten und die humorvolle und gewinnbringende Zusammenarbeit.

Ich danke meiner Forschungspraktikantin Frau Tanja Kanzian und Herrn Florian Pucher, der unter meiner Anleitung seine Bachelor-Arbeit durchführte, für ihre erfolgreiche und engagierte Mitarbeit.

Allen ehemaligen und derzeitigen Kolleginnen und Kollegen im Arbeitskreis möchte ich für die gute Zusammenarbeit, die freundliche Arbeitsatmosphäre sowie für die zahlreichen wertvollen und anregenden Diskussionen danken. Besonders erwähnt seien hier meine Laborkollegen Herr Dr. Thorsten Bug, Herr André Streiter sowie Herr Thomas Singer.

Danken möchte ich auch den Mitarbeitern der analytischen Abteilungen und Werkstätten am Department Chemie und Biochemie der Ludwig-Maximilians-Universität für die rasche und kompetente Durchführung aller anstehenden Arbeiten.

Nicht zuletzt danke ich Herrn Dr. Armin R. Ofial, Herrn André Streiter, Herrn Thomas Singer und Frau Andrea Schalk für die kritische Durchsicht dieser Arbeit.

Mein ganz besonderer und persönlicher Dank geht an meine Frau Christiana und meinen Sohn Jakob, die vor allem während der letzten Monate auf viel gemeinsame Zeit mit ihrem Mann oder Papa verzichtet haben und mir stets zur Seite standen.

Erläuterungen

Im Text bezeichnen arabische Ziffern in eckigen Klammern Literaturhinweise. Nummern von Verbindungen und Strukturen sind in arabischen Ziffern fett gedruckt. Im Experimentellen Teil entsprechen MHO... und MNH... den jeweiligen Versuchsnummern im Laborjournal. FTK..., FPU... und LMO... entsprechen den jeweiligen Versuchsnummern im Laborjournal der Forschungspraktikantin, der Bachelor-Arbeit sowie einer Gastwissenschaftlerin.

A	Aceton
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
abs.	absoluiert
AN	Acetonitril
Ar	Aryl
ber.	berechnet
El	Elektrophil
<i>E</i>	Elektrophilieparameter
gef.	gefunden
H	1,1,1,3,3,3-Hexafluorpropan-2-ol
i. Vak.	im Vakuum
<i>N</i>	Nukleophilieparameter
Nu	Nukleophil
P_{Nu}	Alkylierungsprodukt (allgemein)
P_{Solv}	Solvolyseprodukt (allgemein)
Raumtemp.	Raumtemperatur
<i>s</i>	Steigungsparameter
Schmp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
SIM	Selected Ion Monitoring
T	2,2,2-Trifluorethanol
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
W	Wasser
wässr.	wässrig

Inhaltsverzeichnis

0	Zusammenfassung	1
1	Einleitung	9
2	Kinetische Untersuchungen	13
2.1	Einleitung.....	13
2.2	Auswahl geeigneter Systeme.....	14
2.3	Die Stopped-Flow Messmethode.....	16
2.4	Durchführung der Solvolysstudien.....	17
2.5	Solvolysen alkoxy-substituierter Benzhydrylchloride in 2,2,2-Trifluorethanol in Gegenwart verschiedener Basen als Puffer.....	18
2.5.1	2,6-Di- <i>tert</i> -butylpyridin (2).....	18
2.5.2	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methylpyridin (3).....	20
2.5.3	2-Chlorpyridin (4).....	22
2.6	Nukleophilie von 2-Methylfuran (5) und 3-Methylanisol (7) in 2,2,2-Trifluorethanol (T).....	25
2.7	Schlussfolgerungen.....	27
3	Säurefreie Friedel-Crafts-Alkylierungen	30
3.1	Friedel-Crafts-Reaktionen – Definition und Kenntnisstand.....	30
3.2	Grundlegende Aspekte.....	32
3.2.1	Abschätzung der Solvolysengeschwindigkeit durch die Winstein-Grunwald Beziehung.....	32
3.2.2	Abschätzung der Solvolysengeschwindigkeit durch eine neue Nukleofugieskala.....	35
3.3	Auswahl verschiedener Komponenten für das <i>Design</i> der Reaktionen.....	37
3.4	Synthese der eingesetzten Benzhydryl- und Benzylhalogenide.....	41
3.5	Experimentelle und theoretische Ermittlung der Produktverhältnisse.....	43

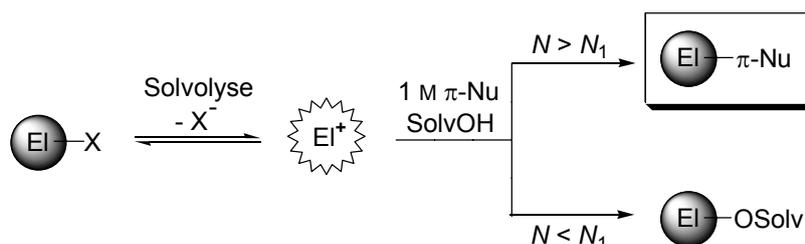
4	Umsetzungen mit substituierten Benzolen	46
4.1	Alkoxysubstituierte Benzole.....	46
4.2	Alkylsubstituierte Benzole.....	52
4.3	Mechanistische Untersuchungen	55
4.3.1	Synthese der Benzhydryl- und Benzyltrifluorethylether 1d -, 1i - und 16 - OCH ₂ CF ₃ sowie der Pyridiniumchloride 4 ·HCl und 18 ·HCl.....	56
4.3.2	3-Methylanisol (7).....	58
4.3.3	Anisol (23).....	61
4.3.4	Mesitylen (37).....	65
4.3.5	<i>m</i> -Xylol (38).....	67
4.4	Untersuchung der Alkylierung von <i>N,N</i>-Dimethylanilin (44)	68
5	Umsetzungen mit 5-gliedrigen Heteroarenen	73
5.1	S-haltige Heterocyclen (Beispiel: 2-Methylthiophen)	74
5.2	O-haltige Heterocyclen (Beispiel: 2-Methylfuran)	75
5.3	N-haltige Heterocyclen (Pyrrole)	77
5.3.1	Reaktionen und Regiochemie von Pyrrol (57).....	78
5.3.2	Reaktionen und Regiochemie von <i>N</i> -Methylpyrrol (58).....	84
5.3.3	Reaktionen und Regiochemie von <i>N</i> -Triisopropylsilylpyrrol (59).....	90
5.4	Benzoannelierte 5-gliedrige Heteroarene (Indole)	97
6	Umsetzungen mit Enolethern	100
6.1	Alkylenolether.....	100
6.2	Silylenolether.....	105
7	Ausblick	108

8	Experimenteller Teil	109
	8.1 Allgemeines	109
	8.2 Synthesen	113
	8.2.1 Synthesen der eingesetzten Elektrophile.....	113
	8.2.2 Synthesen der Benzyl- und Benzhydryl-trifluorethylether.....	115
	8.2.3 Friedel-Crafts-Reaktionen mit solvolytisch erzeugten Carbokationen.....	117
 9	Literaturverzeichnis	159
 10	Anhang – Strukturen der eingesetzten Elektrophile und Hilfsbasen	167

0 Zusammenfassung

1. Auf der Basis von Reaktivitätsskalen, die auf kinetischen Messungen fundieren, wurde ein neues Konzept zur Durchführung von Friedel-Crafts-Alkylierungen und mechanistisch verwandten Reaktionen entwickelt (Schema 0.1).

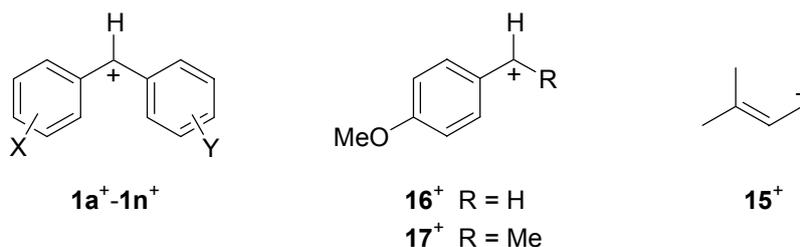
Schema 0.1



Hierbei werden die intermediären Carbokationen EI^+ ohne Zuhilfenahme von Lewis- oder Protonensäuren in wässrigen oder alkoholischen Lösungen heterolytisch aus geeigneten Substraten $EI-X$ generiert und in einem zweiten Reaktionsschritt von den eingesetzten π -Nucleophilen (1 M Lösungen) abgefangen, sofern deren Nucleophilie-Parameter N größer ist als der N_1 -Parameter des verwendeten Lösungsmittels SolvOH.

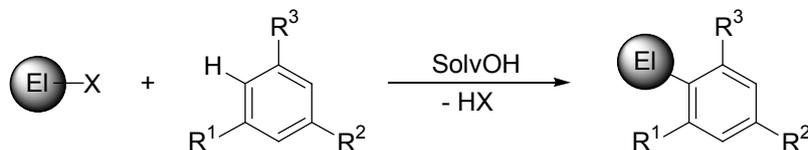
Als alkylierende Spezies wurden vorrangig die im Arbeitskreis Mayr intensiv studierten Benzhydrylium-Ionen $1a^+-1n^+$ untersucht sowie die präparativ bedeutenderen Benzyl-Kationen 16^+ und 17^+ , die durch Solvolyse aus den entsprechenden Halogeniden erzeugt wurden. Die Einsatzmöglichkeit von Allylhalogeniden wurde am Beispiel einer Prenylierung mit 15^+ demonstriert (Schema 0.2).

Schema 0.2



2. In einer ersten Reaktionsserie wurden die Alkylierungen von Benzol-Derivaten mit elektrophilen Substraten untersucht (Schemen 0.3 und 0.4; Abbildung 0.1).

Schema 0.3



N,N-Dimethylanilin (**44**) lässt sich in protischen Lösungsmittelgemischen wie 90 % wässrigem Acetonitril (v/v) (90AN10W) vorrangig in *p*-Position alkylieren, wobei die Produkte der elektrophilen aromatischen Substitution durch Umlagerung aus den unter kinetischer Kontrolle primär gebildeten quartären Ammoniumionen entstehen.

Die weniger nukleophilen Arene **7**, **21-23** und **37-39** liefern die Friedel-Crafts-Produkte in hohen Ausbeuten, sofern man die jeweiligen Carbokationen in schwach nukleophilen fluorierten Alkoholen wie 2,2,2-Trifluorethanol (TFE bzw. T) oder 1,1,1,3,3,3-Hexafluorpropan-2-ol (HFIP bzw. H) erzeugt. In der Regel wurde den Reaktionsmischungen Ammoniumhydrogencarbonat oder eine Pyridinbase zugesetzt, um den entstehenden Halogenwasserstoff abzufangen.

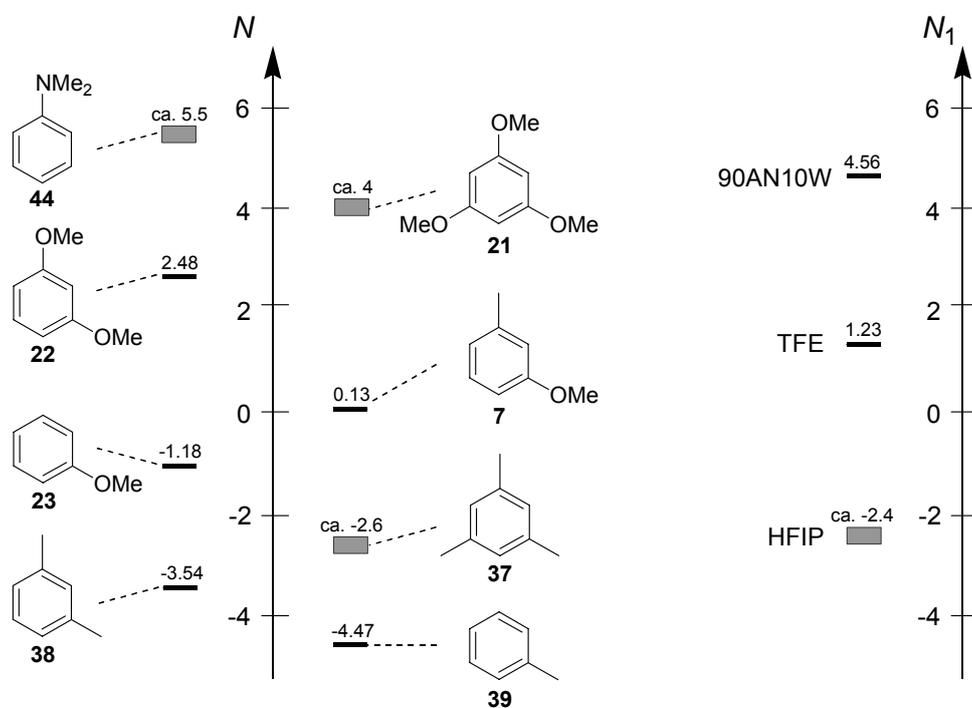
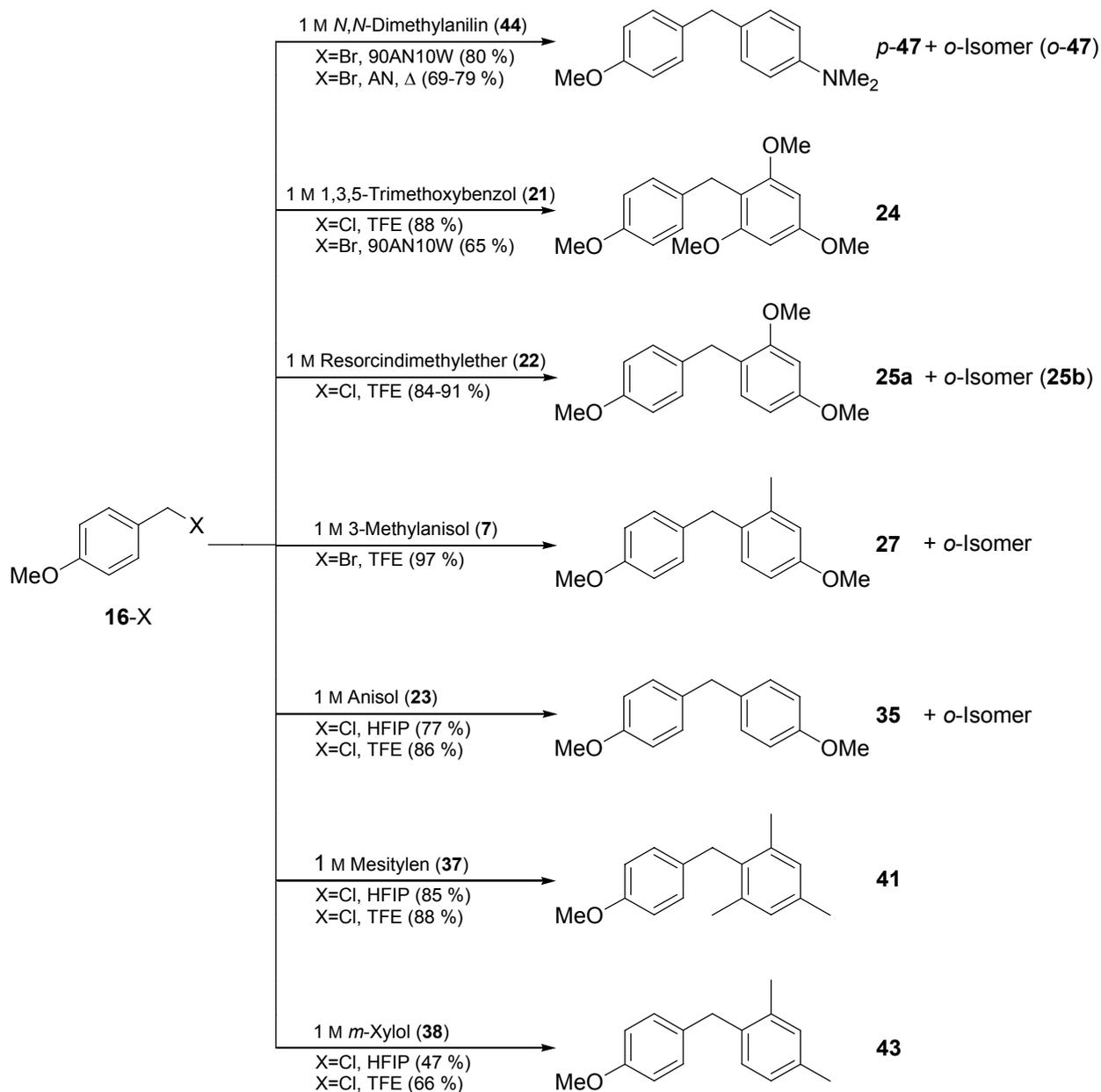


Abbildung 0.1 Vergleich der Nukleophilie-Parameter N der eingesetzten Arene mit den N_1 -Parametern der verwendeten Lösungsmittel(gemische): 90AN10W = 90 % wässriges Acetonitril (v/v), TFE = 2,2,2-Trifluorethanol, HFIP = 1,1,1,3,3,3-Hexafluorpropan-2-ol.

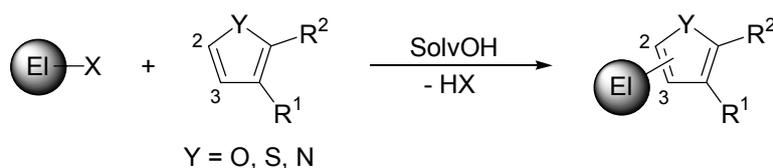
Die Gründe für das Abfangen von Carbokationen mit π -Nucleophilen, deren N -Parameter etwas kleiner sind als N_1 von Trifluorethanol, wurden durch mechanistische Studien aufgeklärt.

Schema 0.4 Umsetzungen verschiedener Benzol-Derivate mit 4-Methoxybenzylhalogeniden (**16-X**) in protischen Lösungsmitteln in Gegenwart einer Base (Raumtemp.; Reaktionszeiten zwischen 30 min und 3 h).



3. Die Isolierung der Substitutions-Produkte von 2-Methylfuran (**5**), 2-Methylthiophen (**48**), den *N*-substituierten Pyrrolen **57-59**, sowie den Indolen **70** und **71** in verschiedenen Solventien zeigte, dass auch Heteroarene unter solchen Bedingungen alkylierbar sind (Schemen 0.5 und 0.6; Abbildung 0.2). Während Furane und Thiophene selektiv 2-alkylierte Produkte liefern, entstehen im Falle der Pyrrole zumeist Regioisomerenmische durch konkurrierende Substitution in 2- bzw. 3-Position.

Schema 0.5



Die Friedel-Crafts-Alkylierung von Pyrrol (**57**) mit Benzhydrylbromid (**1i-Br**) gelang in guten Ausbeuten sogar in reinem Wasser (W), ohne Katalysatoren oder weitere Reagenzien zuzusetzen.

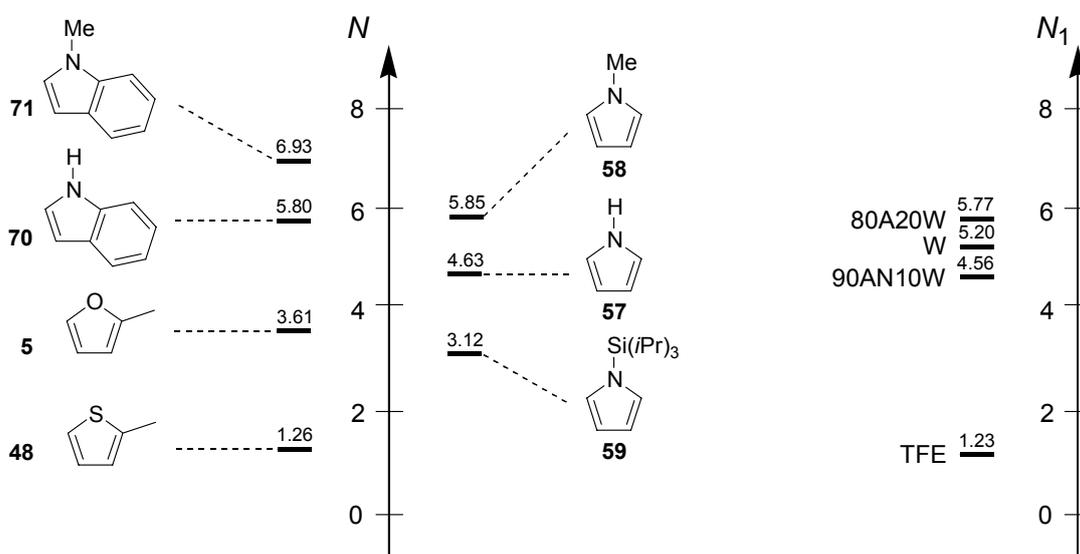
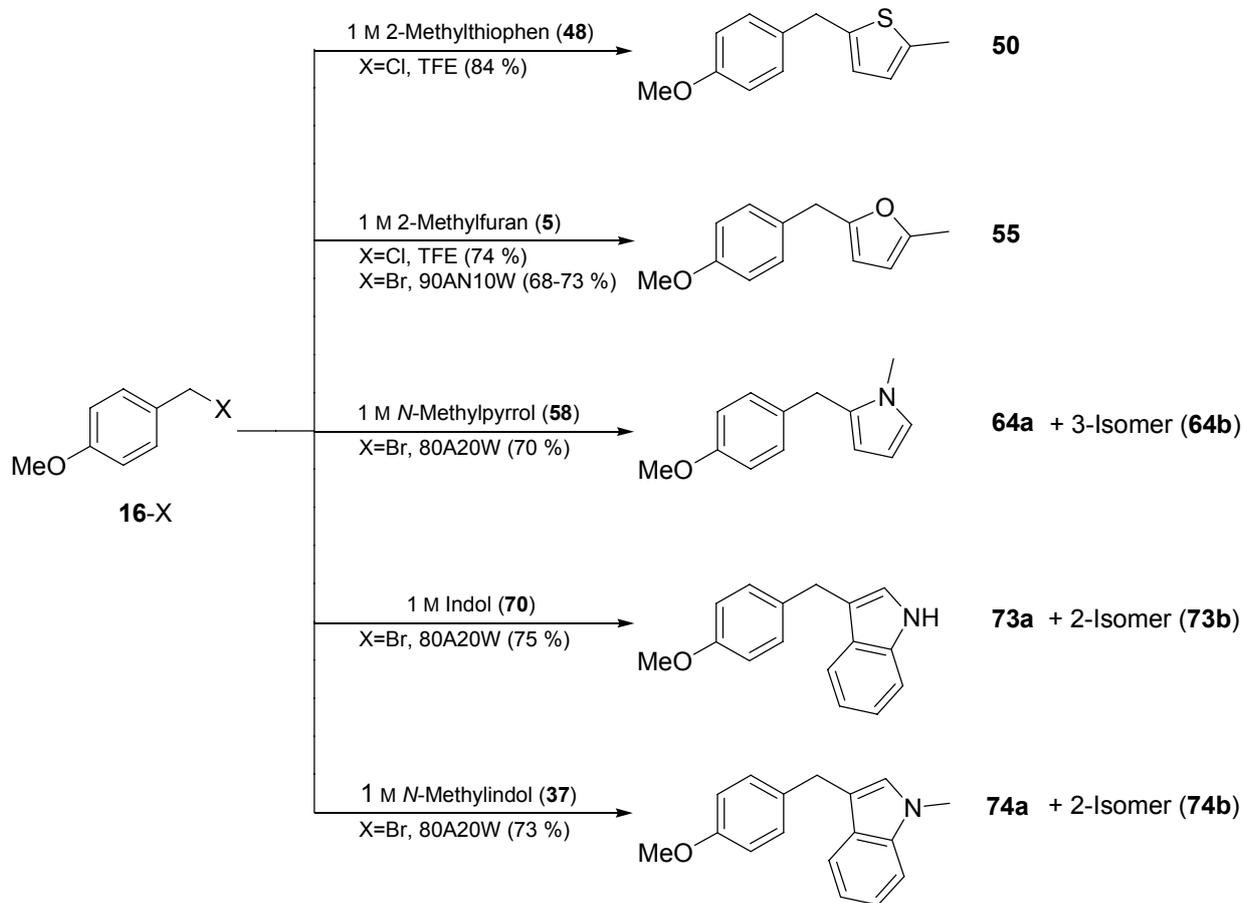


Abbildung 0.2 Vergleich der Nucleophilie-Parameter N der eingesetzten Heteroarene mit den N_1 -Parametern der verwendeten Lösungsmittel(gemische): 80A20W = 80 % wässriges Aceton (v/v), W = Wasser, 90AN10W = 90 % wässriges Acetonitril (v/v), TFE = 2,2,2-Trifluorethanol.

Schema 0.6 Umsetzungen verschiedener Heteroarene mit 4-Methoxybenzylhalogeniden (**16-X**) in protischen Lösungsmitteln in Gegenwart einer Base (Raumtemp.; Reaktionszeiten zwischen 30 min und 3 h).



4. Die Abhängigkeit der intramolekularen Selektivität vom Elektrophilie-Parameter E der Alkylierungsmittel wurde durch Produktstudien anhand der Reaktionen von Pyrrolen mit Benzhydrylium-Ionen untersucht. Sowohl beim Pyrrol (**57**) als auch beim *N*-Methylpyrrol (**58**) erfolgt die Reaktion mit schwachen Elektrophilen nahezu selektiv in 2-Position. Mit steigender Elektrophilie der Benzhydrylium-Ionen nehmen die Selektivitäten zunächst linear ab (Abbildung 0.3). Nach dem Überschreiten der Diffusionsgrenze ($k = 5 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) beobachtet man ein Abflachen der Kurvenverläufe, ohne dass die intramolekulare Selektivität jedoch vollständig verschwindet.

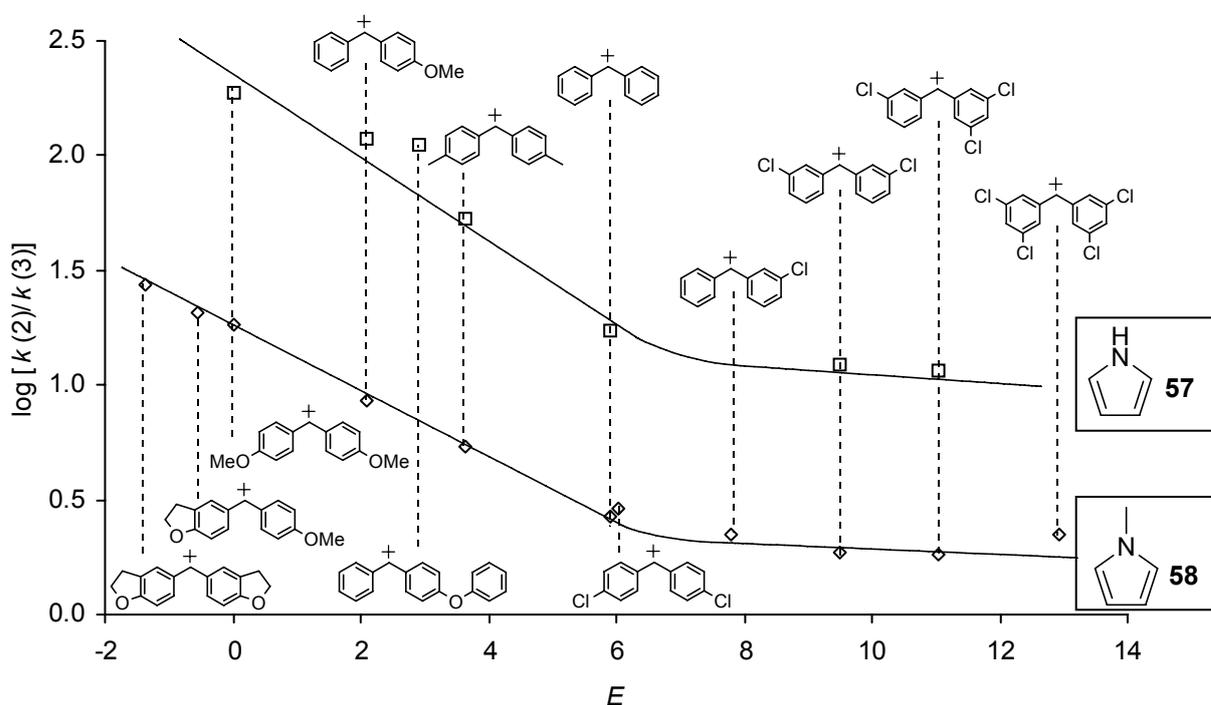
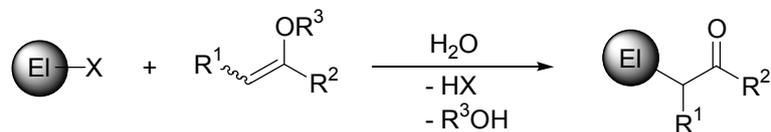


Abbildung 0.3 Intramolekulare Selektivität bei Pyrrolen: Auftragung des dekadischen Logarithmus des Quotienten der partiellen Geschwindigkeitskonstanten $k(2)$ und $k(3)$ der Reaktionen von Pyrrol (**57**) (□) und *N*-Methylpyrrol (**58**) (◇) mit Benzhydrylium-Ionen gegen deren E -Parameter.

Im Falle der Alkylierungen von *N*-Triisopropylsilylpyrrol (**59**) überdeckt der sterische Anspruch der Triisopropylsilyl-Gruppe die elektronischen Faktoren deutlich. Der Angriff in der 3-Position ist generell um den Faktor 2-4 bevorzugt.

5. Durch die elektrophile Addition von Carbokationen an Enolether mit nachfolgender Wasser-Addition und Eliminierung eines Alkohols (R^3OH) sind verschiedenartig substituierte Carbonylverbindungen zugänglich (Schemen 0.7 und 0.8; Abbildung 0.4).

Schema 0.7



Die Alkylenolether **75-77** sowie die Silylenolether **83** und **84** (Abbildung 0.4) reagieren zunächst rascher als Wasser mit den in 80A20W bzw. 90AN10W erzeugten Carbokationen, während Wasser unter den gleichen Bedingungen schneller mit den dabei entstehenden α -Alkoxy-carbenium-Ionen reagiert. Diese Umkehr der Selektivität bedingt durch die anomere Stabilisierung in Halbacetalen ermöglicht die Synthese α -substituierter Aldehyde und Ketone.

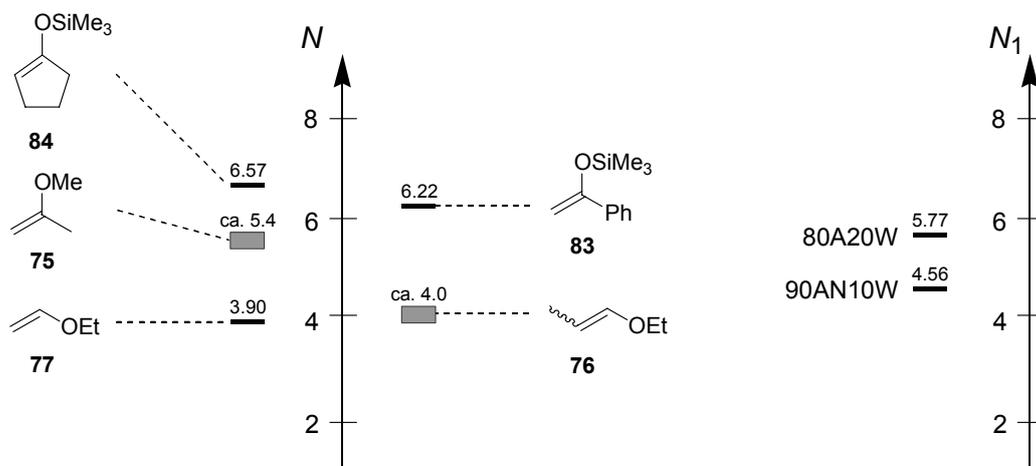
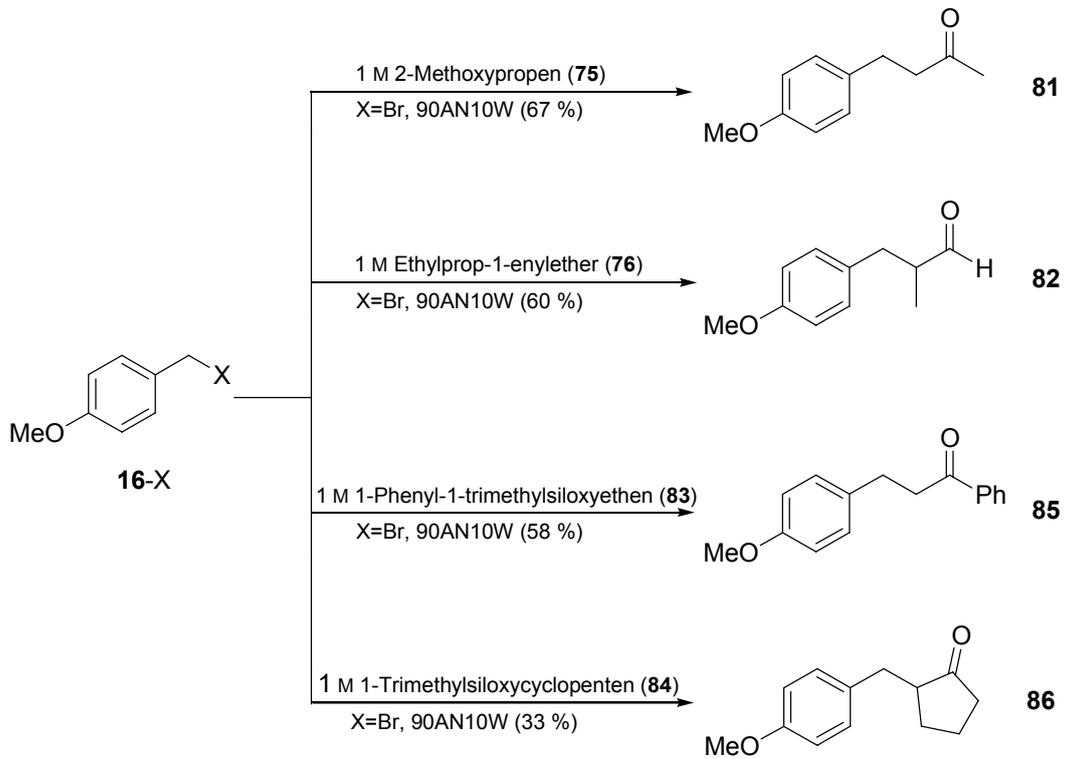


Abbildung 0.4 Vergleich der Nucleophilie-Parameter N von Enolethern mit den N_1 -Parametern der verwendeten Lösungsmittelgemische: 80A20W = 80 % wässriges Aceton (v/v), 90AN10W = 90 % wässriges Acetonitril (v/v).

Schema 0.8 Umsetzungen verschiedener Enolether mit 4-Methoxybenzylhalogeniden (**16-X**) in 90 % wässrigem Acetonitril (v/v) (90AN10W) in Gegenwart einer Base (Raumtemp.; Reaktionszeiten zwischen 3 h und 6 h).



1 Einleitung

Die heutigen Erkenntnisse über den Verlauf organisch-chemischer Reaktionen basieren auf grundlegenden Arbeiten wie Lewis' Valenzelektronentheorie^[1] und der allgemeinen Säure-Base-Theorie von Lowry und Brønsted.^[2] Bereits 1929 führte Ingold die Begriffe der „Elektrophilie“ und „Nukleophilie“ ein.^[3]

Der Versuch der Quantifizierung dieser kinetischen Terme fesselt seither zahlreiche Forschergruppen. Nach der systematischen Untersuchung der Geschwindigkeiten von S_N2-Reaktionen durch Swain und Scott^[4] im Jahre 1953 konnten Ritchie,^[5] Kane-Maguire^[6] und Sweigart^[7] konstante Selektivitäten bei elektrophilen Additionsreaktionen von Carbokationen, Diazonium-Ionen oder Metall- π -Komplexen an Nukleophile aufzeigen. 1994 stellten Mayr und Patz die durch eine umfassende Korrelationsanalyse erhaltene Lineare-Freie-Energie-Beziehung^[8] (Gleichung (1.1)) vor, die eine Beschreibung der Reaktionen von Carbokationen R⁺ mit π -, σ - und n-Nukleophilen^[8-11] mit Hilfe weniger Parameter erlaubt.

$$\lg k (20 \text{ }^\circ\text{C}) = s (N + E) \quad (1.1)$$

Hierbei ist k eine Geschwindigkeitskonstante zweiter Ordnung ($\text{L mol}^{-1} \text{s}^{-1}$) bei 20°C, s ein Nukleophil-spezifischer Steigungsparameter, N der Nukleophilieparameter und E der Elektrophilieparameter.

In analoger Weise bestimmten Minegishi und Mayr^[12] 2003 die nukleophile Reaktivität einer Reihe gängiger Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische. Aus den gemessenen Geschwindigkeitskonstanten erster Ordnung k_1 (s^{-1}) ergeben sich deren als N_1 bezeichnete Nukleophilieparameter. Bezieht man sich auf 1 M Lösungen der π -Nukleophile, lassen sich die Geschwindigkeitskonstanten erster und zweiter Ordnung, die mit Gleichung (1.1) aus N_1 bzw. N berechnet wurden, direkt miteinander vergleichen (Geschwindigkeitskonstante pseudo-erster Ordnung $k_{1\psi} = k[\text{Nukleophil}]_0$).

Bei Solvolyse-Reaktionen nach dem S_N1-Mechanismus (oder D_N + A_N)^[13] wird üblicherweise ein langsamer, geschwindigkeitsbestimmender Ionisationsschritt angenommen, dem ein rasches

Abfangen der intermediären Carbokationen folgt^[14] (Gleichung (1.2); Abbildung 1.1, obere Linie).

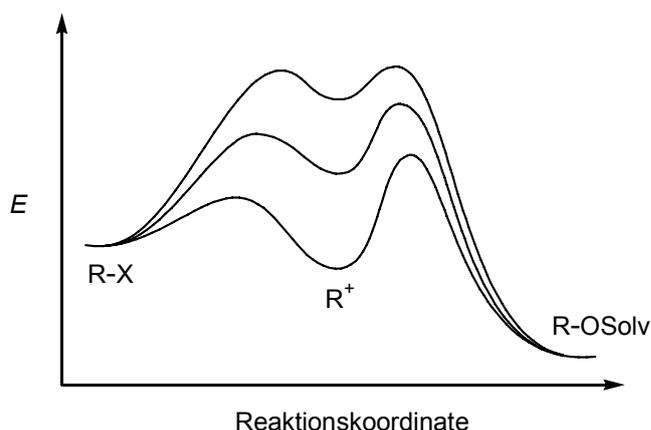
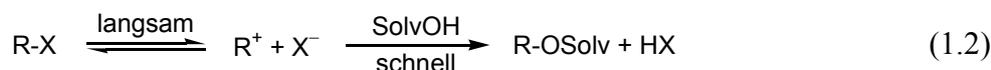


Abbildung 1.1 Schematische Energieprofile von Solvolysen. Obere Linie: Langsame Ionisation (konventionelle S_N1-Reaktion). Untere Linie: Geschwindigkeitsbestimmende Carbokation-Nucleophil-Kombination mit direkt beobachtbarer Zwischenstufe.

Nachdem es Minegishi und Mayr erstmals gelang, die Geschwindigkeitskonstanten beider Einzelschritte einer Solvolyse-Reaktion direkt zu messen,^[15] folgerten sie später, dass eine rasche Ionisation, gefolgt von einer langsamen Reaktion des Carbokations mit dem Solvens, typisch für eine Vielzahl von S_N1-Solvolysen ist,^[16] was zu invertierten Geschwindigkeitsprofilen führt (Abbildung 1.1, untere Linie).

Zur umfassenden Beschreibung aller Teilschritte von S_N1-Solvolysen wurde zur Beschreibung der initiierenden Heterolyse eine in mathematischer Analogie zu Gleichung (1.1) stehende Beziehung vorgeschlagen (Gleichung (1.3)), wobei sich die Nucleofug-spezifischen Parameter s_f und N_f auf Kombinationen aus Abgangsgruppe und Solvens beziehen, und die Elektrofugie durch E_f charakterisiert wird.

$$\lg k (25 \text{ }^\circ\text{C}) = s_f (N_f + E_f) \quad (1.3)$$

Als Referenz-Elektrofuge kamen hierbei die gleichen Benzhydrylium-Ionen ($\mathbf{1}^+$) zum Einsatz, die sich bei der Konstruktion der umfassenden Reaktivitätsskalen als Referenz-Elektrophile bewährt hatten (Schema 1.1).

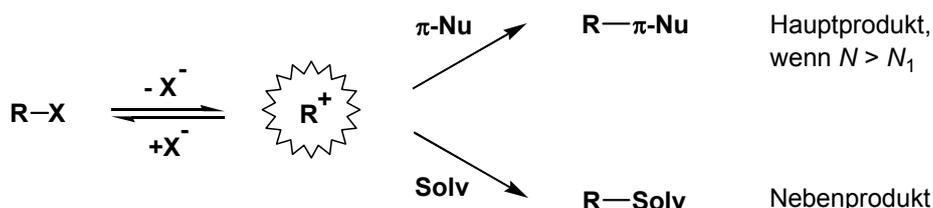
Schema 1.1 Übersicht über die in dieser Arbeit verwendeten Benzhydrylium-Ionen $\mathbf{1}^+$.^a

	X	Y	E^b
$\mathbf{1a}^+$			-1.81
$\mathbf{1b}^+$			-1.36
$\mathbf{1c}^+$			-0.56
$\mathbf{1d}^+$	4-OMe	4-OMe	0.00
$\mathbf{1e}^+$	4-OMe	H	2.11
$\mathbf{1f}^+$	4-OPh	H	2.90
$\mathbf{1g}^+$	4-Me	4-Me	3.63
$\mathbf{1h}^+$	4-Me	H	4.59
$\mathbf{1i}^+$	H	H	5.90
$\mathbf{1j}^+$	4-Cl	4-Cl	6.02
$\mathbf{1k}^+$	3-Cl	H	7.74
$\mathbf{1l}^+$	3-Cl	3-Cl	9.63
$\mathbf{1m}^+$	3,5-(Cl) ₂	3-Cl	11.34
$\mathbf{1n}^+$	3,5-(Cl) ₂	3,5-(Cl) ₂	13.14

^a Eine Liste aller verwendeten Elektrophile mit Angabe der E -Parameter enthält auch ein Faltblatt im Anhang (Kap. 10). ^b E -Parameter für $\mathbf{1a}^+$ - $\mathbf{1j}^+$ siehe Lit.^[9a]; $\mathbf{1k}^+$ - $\mathbf{1n}^+$ siehe Lit.^[17] unter der Annahme, dass $E = -E_f$.

Aufgrund der Annahme $s \approx 1$ hatten wir erwartet, dass solvolytisch erzeugte, intermediär auftretende Carbokationen dann von zugesetzten π -Nukleophilen (z. B. 1 M Alkene oder Arene) abgefangen werden können, wenn N des entsprechenden π -Nukleophils größer ist als N_1 des betreffenden Lösungsmittels (Schema 1.2).^[9b]

Schema 1.2 Abfangreaktion solvolytisch erzeugter Carbokationen durch π -Nukleophile.



Neutrale oder sogar schwach basische wässrige oder alkoholische Lösungen wurden für Umsetzungen solcher Art bislang als ungeeignet angesehen, da Wasser und Alkohole intuitiv als starke Nukleophile eingeschätzt wurden, die die Intermediate von S_N1 -Reaktionen sofort abfangen und π -Nukleophilen keine Möglichkeit lassen, mit den kurzlebigen Carbokationen zu reagieren.

Die vorliegende Arbeit stellt die Ausarbeitung eines auf dieser Vorstellung beruhenden generellen Konzepts zur CC-Bindungsknüpfung vor, welches die Umsetzungen neutraler Ausgangsmaterialien mit π -Systemen ohne den Einsatz von Protonen- oder Lewisäuren realisiert und die Produkte von Friedel-Crafts-Alkylierungen^[18] oder mechanistisch verwandten Reaktionen wie Hoaglin-Hirsch-,^[19] Hosomi-Sakurai-^[20] oder Mukaiyama-Reaktionen^[21] zugänglich macht.

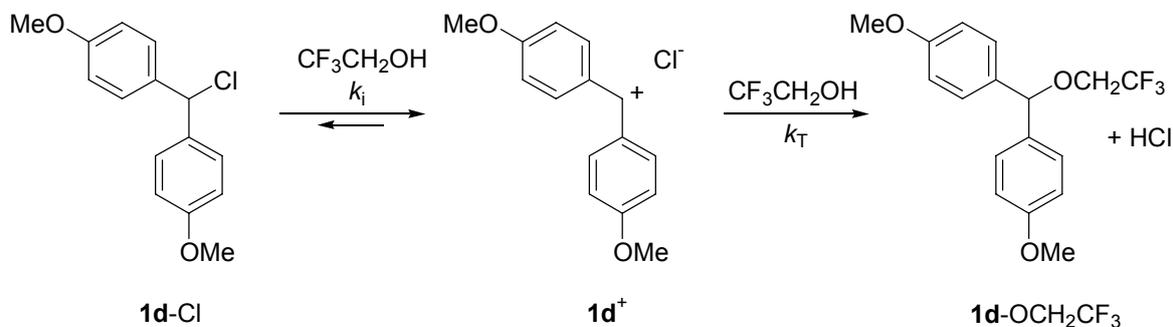
2 Kinetische Untersuchungen

2.1 Einleitung

In jüngerer Zeit wurden die Geschwindigkeiten zahlreicher Reaktionen von Carbokationen mit Lösungsmitteln bestimmt.^[22,23] Im Einklang mit früheren Schlussfolgerungen aus Solvolysen-Studien^[24,25] zeigten die Zerfallsgeschwindigkeiten Blitzlicht-photolytisch erzeugter Carbokationen in 2,2,2-Trifluorethanol (T), dass dieser Alkohol ein schwach nukleophiles Lösungsmittel ist.^[22] Durch den elektronenziehenden Charakter von Fluoralkyl-Gruppen sind fluorierte Alkohole in hohem Maße befähigt, Wasserstoffbrücken-Bindungen auszubilden,^[26] wodurch die Bildungsgeschwindigkeiten der intermediär auftretenden Carbokationen erhöht werden.

Da eine Extrapolation aus literaturbekannten Solvolysedaten erwarten ließ, dass die Ionisierung von **1d-Cl** in T 10^5 mal schneller verläuft als die Reaktion von **1d**⁺ mit diesem Lösungsmittel, sollte sich **1d**⁺ im Reaktionsverlauf (Schema 2.1) anreichern.

Schema 2.1 Trifluorethanololyse von Bis(4-methoxyphenyl)methylchlorid (**1d-Cl**).



Minegishi beobachtete das UV/Vis-Spektrum von **1d**⁺ ($\lambda_{\text{max}} = 500 \text{ nm}$) unmittelbar nach dem Mischen einer farblosen Lösung von **1d-Cl** in Acetonitril (AN) mit dem zehnfachen Volumen an T in einem Stopped-Flow-Gerät (Abbildung 2.1 links).^[15] Die Absorptionbande verschwand mit einer Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung von $k = 11.4 \text{ s}^{-1}$ und änderte sich nur geringfügig bei Verringerung des T/AN-Verhältnisses sowie bei gleichionischem Zusatz (*n*-Bu₄NCl). Sowohl die Bildung als auch die Abreaktion von **1d**⁺ waren in einem T/AN-Gemisch (20:80 (v/v)) zu beobachten, das 1.0 M LiClO₄ enthielt (Abbildung 2.1 rechts).^[14f]

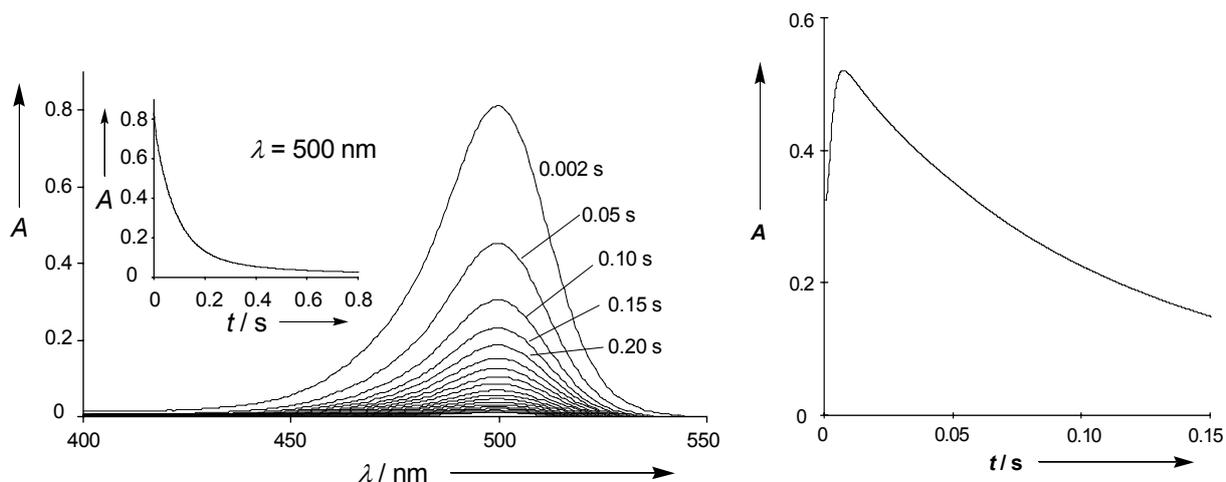
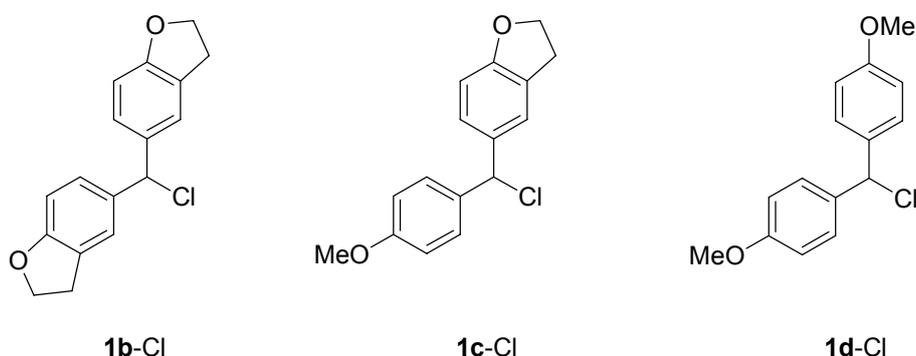


Abbildung 2.1 links: Abnahme der Absorption des aus 1-Cl erzeugten Carbenium-Ions 1^+ in T/AN (91:9 (v/v)) bei 20°C ; rechts: Entstehung und Abreaktion von 1^+ beim Einbringen von 1-Cl in eine T/AN-Lösung (20:80 (v/v)), die 1.0 M LiClO_4 enthält.

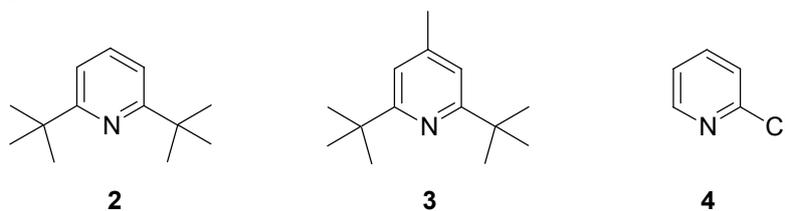
Zunehmende Stabilisierung des Carbokations und abnehmende Nukleophilie des Lösungsmittels verwandeln somit die üblicherweise angenommenen Energieprofile von $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktionen mit Carbokationen als kurzlebigen Zwischenstufen in solche, die die Anreicherung beträchtlicher Konzentrationen der intermediären Carbokationen implizieren.

2.2 Auswahl geeigneter Systeme

Basierend auf den Untersuchungen von Minegishi sollten die Reaktionsgeschwindigkeiten der aus den alkoxy-substituierten Benzhydrylchloriden Bis(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)methylchlorid^[9a,27] (1b-Cl ; $E = -1.36$; $\lambda_{\text{max}} = 520 \text{ nm}$), 2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl-(4-methoxyphenyl)methylchlorid^[9a,27,28] (1c-Cl ; $E = -0.56$; $\lambda_{\text{max}} = 510 \text{ nm}$) und Bis(4-methoxyphenyl)methylchlorid^[9a] (1d-Cl ; $E = 0.00$; $\lambda_{\text{max}} = 500 \text{ nm}$) (Schema 2.2) solvolytisch gebildeten Carbokationen und 2,2,2-Trifluorethanol (T) mit Hilfe eines Stopped-Flow-Gerätes gemessen werden.

Schema 2.2 Alkoxysubstituierte Benzhydrylchloride **1b-Cl**, **1c-Cl** und **1d-Cl**.

Dabei sollte der im Reaktionsverlauf anfallende Chlorwasserstoff mit Hilfe verschiedener Basen abgefangen und das System somit gepuffert werden. Untersucht wurden die Reaktionsgeschwindigkeiten der aus den ausgewählten Benzhydrylchloriden gebildeten Carbokationen mit 2,2,2-Trifluorethanol in Abhängigkeit von den Basenkonzentrationen von 2,6-Di-*tert*-butylpyridin (**2**), 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin (**3**) und 2-Chlorpyridin (**4**) (Schema 2.3) (s. Kapitel 2.4).

Schema 2.3 Ausgewählte Basen **2-4** zur Neutralisation des bei der Solvolyse gebildeten Chlorwasserstoffes.

In einer weiteren Untersuchung sollte die Geschwindigkeit der Reaktion von **1d**⁺ in T/AN (91:9 (v/v)) bei 20 °C in Abhängigkeit von den Konzentrationen zugesetzter π -Nukleophile, wie 2-Methylfuran (**5**) ($N = 3.61$, $s = 1.11$)^[9a] und 3-Methylanisol (**7**) ($N = 0.13$, $s = 1.27$)^[9a] untersucht werden (s. Kapitel 2.6).

2.3 Die Stopped-Flow Messmethode

Die in diesem Kapitel beschriebenen Reaktionen alkoxy-substituierter Benzhydrylium-Ionen, die mit 2,2,2-Trifluorethanol (T) mit Halbwertszeiten von $\tau_{1/2} < 10$ s abreagieren, wurden mit dem Stopped-Flow-Spektrometer SF-61DX2 der Firma HI-TECH Scientific verfolgt (Abbildung 2.2). Hierbei werden Mischzeiten von ca. 3 ms ermöglicht. Die zeitliche Änderung der Absorption der bei den Solvolyse-Reaktionen erzeugten farbigen Benzhydrylium-Ionen wurde dabei UV-Vis-spektroskopisch detektiert.

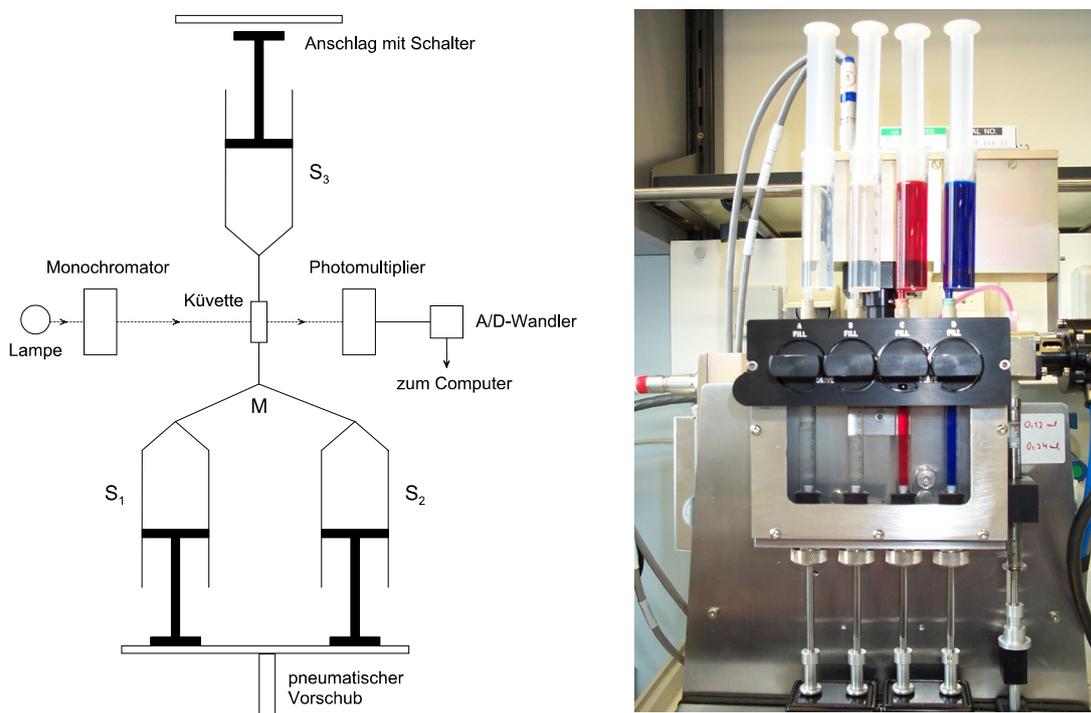


Abbildung 2.2 Schematischer Aufbau (links)^[29] und Abbildung (rechts) des Stopped-Flow-Messsystems.^[30]

Die Spritzen S_1 und S_2 (Volumenverhältnis $S_1/S_2 = 10/1$) werden aus den Vorratsreservoirs mit den entsprechenden Reaktionslösungen befüllt und durch den pneumatischen Vorschub in die Mischkammer M gepresst. Die resultierende Reaktionslösung (Lösungsmittelgemisch 91T9AN) durchläuft die Küvette, wobei der Fluss durch den Anschlag des Stempels der Stoppspritze S_3 mechanisch beendet wird. Gleichzeitig wird die Messung der Absorptions-Zeit-Verläufe mit dem UV-Vis-Spektrometer gestartet. Die so erhaltenen Kurven wurden mit dem im Messprogramm *KinetAsyst 2* der Firma HITECH Scientific eingebauten Fit-Modul an verschiedene kinetische Modelle angepasst.

Die beobachteten Geschwindigkeitskonstanten 1. Ordnung k_{obs} wurden aus den aus mindestens 5 Einzelmessungen gemittelten Absorptions-Zeit-Verläufen durch Least-Squares-Fits an eine einfache Exponentialfunktion (Gleichung (2.1)) erhalten.

$$A_t = A_0 \exp(-k_{\text{obs}} \cdot t) + C \quad (2.1)$$

2.4 Durchführung der Solvolytestudien

Für die kinetischen Untersuchungen der Solvolysen wurden zunächst Lösungen der alkoxy-substituierten Benzhydrylchloride in AN vorbereitet und analog der beschriebenen Methode mit dem zehnfachen Volumen von T gemischt, welches verschiedene Konzentrationen der eingesetzten Base (0 bis 10 Äquiv.) enthielt. In der Küvette lagen die Benzhydrylchloride daher in einer Anfangskonzentration von ungefähr $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ vor. Der raschen Bildung der farbigen Carbokationen folgte in allen Fällen eine langsamere Reaktion mit T zu farblosen Endprodukten. Die zeitliche Änderung der UV-Absorption wurde am jeweiligen Absorptionsmaximum verfolgt. Die Konzentration von T kann dabei als konstant angesehen werden, was zu Geschwindigkeitskonstanten pseudo-erster Ordnung führt.

Für alle beobachteten Reaktionen wurde eine exponentielle Abnahme der Absorption mit einer vernachlässigbar kleinen Endabsorption beobachtet. In Abbildung 2.3 ist dies exemplarisch für den zweiten Schritt der Solvolyse von Bis(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)methylchlorid (**1b-Cl**) in 91T9AN in Gegenwart von 2-Chlorpyridin (**4**) dargestellt. Die Heterolyse unter Bildung von **1b**⁺ verläuft hierbei sehr schnell. Die resultierende rot-violette Reaktionslösung hingegen entfärbt sich nur langsam, was die Beobachtung des Carbokations als reaktive Zwischenstufe über mehrere Sekunden hinweg möglich macht.

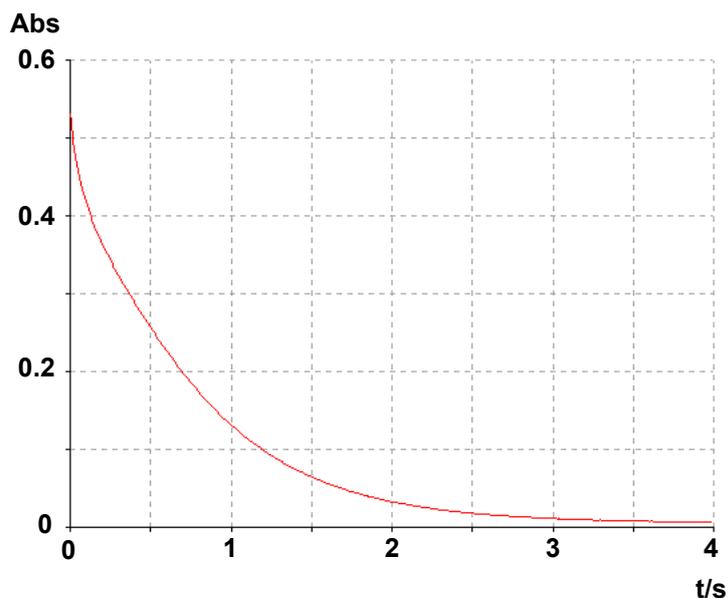


Abbildung 2.3 Absorptions-Zeit-Verlauf für den zweiten Schritt der Reaktion von **1b**-Cl ($9.09 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$) in 91T9AN in Gegenwart von 2-Chlorpyridin (**4**) ($1.81 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) bei 520 nm (20 °C).

2.5 Solvolysen alkoxy-substituierter Benzhydrylchloride in 2,2,2-Trifluor-ethanol in Gegenwart verschiedener Basen als Puffer

2.5.1 2,6-Di-*tert*-butylpyridin (**2**)

Frühere kinetische Untersuchungen im Arbeitskreis Mayr haben gezeigt, dass der Zusatz von 2,6-Di-*tert*-butylpyridin (**2**) als Abfangreagenz für Halogenwasserstoffe die Geschwindigkeit von S_N1 -Reaktionen bei Elektrophil/Nucleophil-Kombinationen in Dichlormethan nicht beeinflusst.^[28] Daher ist ein Abfangen der intermediären Carbenium-Ionen **1b**⁺-**1d**⁺ durch einen nukleophilen Angriff der Base ausgeschlossen.

Mit den hier durchgeführten Experimenten soll geprüft werden, ob und in welchem Maße die Solvolysesgeschwindigkeiten alkoxy-substituierter Benzhydrylchloride in 2,2,2-Trifluorethanol ($pK_a = 12.37$ in H_2O)^[31] von der Konzentration an 2,6-Di-*tert*-butylpyridin (**2**) abhängen.

Tabelle 2.1 zeigt in allen Fällen eine drastische Erhöhung der beobachteten Geschwindigkeitskonstante k_{obs} bei Erhöhung der Konzentration von **2**, verbunden mit einem deutlichen Rückgang der Anfangsabsorption A_{max} .

Tabelle 2.1 Geschwindigkeitskonstanten des Zerfalls der aus **1b-Cl**, **1c-Cl** und **1d-Cl** in 91T9AN solvolytisch erzeugten Benzhydrylium-Ionen in Abhängigkeit von der Konzentration von **2** bei 20 °C.

Eintrag	El	[El] / mol L ⁻¹	[2] / mol L ⁻¹	$A_{\text{max}}^{\text{a}}$	$k_{\text{obs}} /$ s ⁻¹
1	1b-Cl	9.55×10^{-6}	0	0.55	0.5
2	1b-Cl	9.55×10^{-6}	9.07×10^{-6}	0.47	26.5
3	1b-Cl	9.55×10^{-6}	2.72×10^{-5}	0.29	55.4
4	1c-Cl	9.33×10^{-6}	0	0.52	1.3
5	1c-Cl	9.33×10^{-6}	9.07×10^{-6}	0.32	45.4
6	1c-Cl	9.33×10^{-6}	2.72×10^{-5}	0.25	107.4
7	1d-Cl	9.84×10^{-6}	0	0.55	11.4
8	1d-Cl	9.84×10^{-6}	9.07×10^{-6}	0.33	104.6

^a Die Messungen erfolgten am jeweiligen Absorptionsmaximum A_{max} (**1b**⁺: 520 nm, **1c**⁺: 510 nm und **1d**⁺: 500 nm).

Die Ergebnisse dieser Messungen zeigen, dass die solvolytisch erzeugten Carbenium-Ionen durch eine weitaus stärker nukleophile Spezies als T abgefangen werden.

Da ein Anteil der Reaktion der Carbenium-Ionen mit **2** an der Gesamtreaktionsgeschwindigkeit wie bereits dargestellt ausgeschlossen ist, lässt sich folgern, dass T zumindest teilweise durch **2** deprotoniert wird und **1b**⁺-**1d**⁺ in sehr raschen Reaktionen mit den gebildeten 2,2,2-Trifluorethanolat-Ionen reagieren.

$$k_{\text{obs}} = k_{\text{T}} + k_2 [\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}^-] \quad (2.2)$$

Die graphische Auftragung der gemessenen Geschwindigkeitskonstanten k_{obs} , die sich nach Gleichung 2.2 zusammensetzen, in Abhängigkeit von der Konzentration an **2** zeigt Abbildung 2.4.

Demnach ist der Einsatz von **2** im Hinblick auf Abfangreaktionen der Carbenium-Ionen mit π -Nukleophilen nur in solchen Fällen sinnvoll, für die gilt: $N(\pi\text{-Nu}) \gg N(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}^-)$.

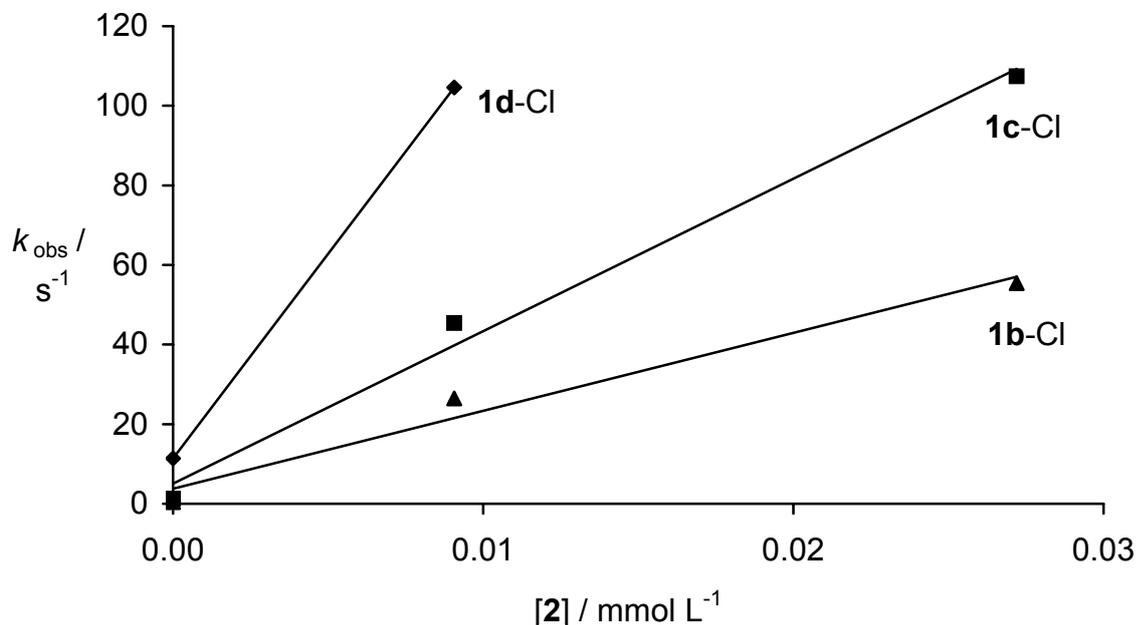


Abbildung 2.4 Auftragung der gemessenen Geschwindigkeitskonstanten k_{obs} gegen die Konzentration von 2,6-Di-*tert*-butylpyridin (**2**) für die Reaktionen der aus **1b-Cl**, **1c-Cl** und **1d-Cl** gebildeten Carbenium-Ionen mit 91T9AN bei 20 °C.

2.5.2 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin (**3**)

In einer analogen Versuchsreihe wurde der Einfluss von 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin (**3**) hinsichtlich seiner Eignung als nichtnukleophile Base in den Trifluorethanolysen von **1b-Cl**, **1c-Cl** und **1d-Cl** untersucht.

Die Einträge in Tabelle 2.2 sowie die graphische Auftragung der Ergebnisse in Abbildung 2.5 zeigen, dass die Auswirkungen von **3** auf die gemessenen Geschwindigkeitskonstanten k_{obs} ähnlich denen von 2,6-Di-*tert*-butylpyridin (**2**) sind. Die Problematik der partiellen Deprotonierung des Solvens unter Bildung der stärker nukleophilen 2,2,2-Trifluorethanolat-Ionen bleibt auch bei der Verwendung von 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin (**3**) bestehen.

Tabelle 2.2 Geschwindigkeitskonstanten des Zerfalls der aus **1b-Cl**, **1c-Cl** und **1d-Cl** in 91T9AN solvolytisch erzeugten Benzhydrylium-Ionen in Abhängigkeit von der Konzentration von **3** bei 20 °C.

Eintrag	El	[El] / mol L ⁻¹	[3] / mol L ⁻¹	A_{\max}^a	$k_{\text{obs}} /$ s ⁻¹
1	1b-Cl	9.02×10^{-6}	0	0.55	0.5
2	1b-Cl	9.02×10^{-6}	9.21×10^{-6}	0.58	13.4
3	1b-Cl	9.02×10^{-6}	1.84×10^{-5}	0.40	36.4
4	1b-Cl	9.02×10^{-6}	2.76×10^{-5}	0.40	64.1
5	1b-Cl	9.02×10^{-6}	4.60×10^{-5}	0.35	112.6
6	1b-Cl	9.02×10^{-6}	9.21×10^{-5}	0.21	231.9
7	1c-Cl	9.03×10^{-6}	0	0.52	1.3
8	1c-Cl	9.03×10^{-6}	9.21×10^{-6}	0.50	24.1
9	1c-Cl	9.03×10^{-6}	1.84×10^{-5}	0.49	68.1
10	1c-Cl	9.03×10^{-6}	2.76×10^{-5}	0.30	128.9
11	1c-Cl	9.03×10^{-6}	4.60×10^{-5}	0.22	218.8
12	1d-Cl	9.16×10^{-6}	0	0.55	11.4
13	1d-Cl	9.16×10^{-6}	9.21×10^{-6}	0.54	58.8
14	1d-Cl	9.16×10^{-6}	1.84×10^{-5}	0.20	146.4
15	1d-Cl	9.16×10^{-6}	2.76×10^{-5}	0.19	253.6

^a Die Messungen erfolgten am jeweiligen Absorptionsmaximum A_{\max} (**1b**⁺: 520 nm, **1c**⁺: 510 nm und **1d**⁺: 500 nm).

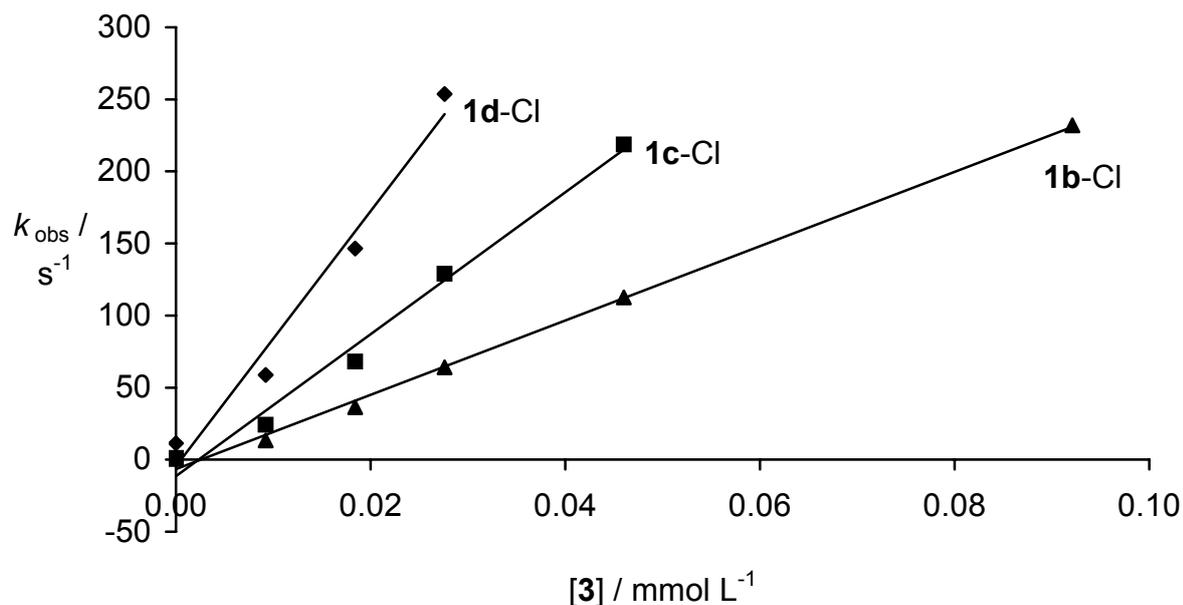


Abbildung 2.5 Auftragung der gemessenen Geschwindigkeitskonstanten k_{obs} gegen die Konzentration von 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin (**3**) für die Reaktionen der aus **1b-Cl**, **1c-Cl** und **1d-Cl** gebildeten Carbenium-Ionen mit 91T9AN bei 20 °C.

2.5.3 2-Chlorpyridin (**4**)

Nachdem sich die alkylierten Pyridine **2** und **3** als wenig zweckmäßig für den Einsatz bei solvolytischen Friedel-Crafts-Reaktionen in Trifluorethanol-Lösungen erwiesen, erschien eine dritte Versuchsreihe mit 2-Chlorpyridin ($\text{pK}_{\text{a}} = 0.72$ in H_2O)^[32] sinnvoll.

Während die Konzentration des zugesetzten 2-Chlorpyridins (**4**) im Mittel keinen Einfluss auf die gemessenen Geschwindigkeitskonstanten k_{obs} der Reaktionen von Trifluorethanol mit **1b**⁺ (Einträge 1-5, Tabelle 2.3) und **1c**⁺ (Einträge 6-10, Tabelle 2.3) zeigt, nimmt die Geschwindigkeit des Zerfalls von **1d**⁺ (Einträge 11-15, Tabelle 2.3) sogar geringfügig ab (Abbildung 2.6). Die Anfangsabsorption A_{max} bleibt dabei im gesamten Messbereich der drei Elektrophile konstant.

Tabelle 2.3 Geschwindigkeitskonstanten des Zerfalls der aus **1b-Cl**, **1c-Cl** und **1d-Cl** in 91T9AN solvolytisch erzeugten Benzhydrylium-Ionen in Abhängigkeit von der Konzentration von **4** bei 20 °C.

Eintrag	El	[El] / mol L ⁻¹	[4] / mol L ⁻¹	A_{\max}^a	$k_{\text{obs}} /$ s ⁻¹
1	1b-Cl	9.09×10^{-6}	0	0.53	0.44
2	1b-Cl	9.09×10^{-6}	9.09×10^{-6}	0.56	0.59
3	1b-Cl	9.09×10^{-6}	1.81×10^{-5}	0.53	0.46
4	1b-Cl	9.09×10^{-6}	2.73×10^{-5}	0.62	0.48
5	1b-Cl	9.09×10^{-6}	9.09×10^{-5}	0.50	0.47
6	1c-Cl	8.89×10^{-6}	0	0.54	1.3
7	1c-Cl	8.89×10^{-6}	9.09×10^{-6}	0.55	2.4
8	1c-Cl	8.89×10^{-6}	1.81×10^{-5}	0.52	2.0
9	1c-Cl	8.89×10^{-6}	2.73×10^{-5}	0.48	2.0
10	1c-Cl	8.89×10^{-6}	9.09×10^{-5}	0.52	1.9
11	1d-Cl	9.22×10^{-6}	0	0.72	11.4
12	1d-Cl	9.22×10^{-6}	9.09×10^{-6}	0.74	11.8
13	1d-Cl	9.22×10^{-6}	1.81×10^{-5}	0.65	10.2
14	1d-Cl	9.22×10^{-6}	2.73×10^{-5}	0.66	10.2
15	1d-Cl	9.22×10^{-6}	9.09×10^{-5}	0.68	9.6

^a Die Messungen erfolgten am jeweiligen Absorptionsmaximum A_{\max} (**1b**⁺: 520 nm, **1c**⁺: 510 nm und **1d**⁺: 500 nm).

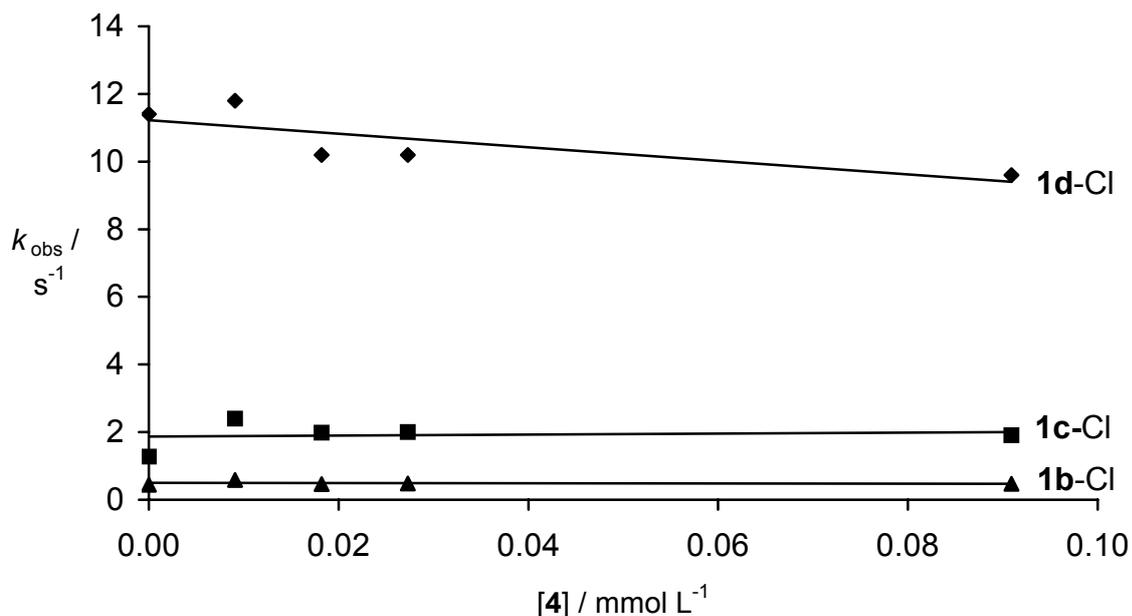
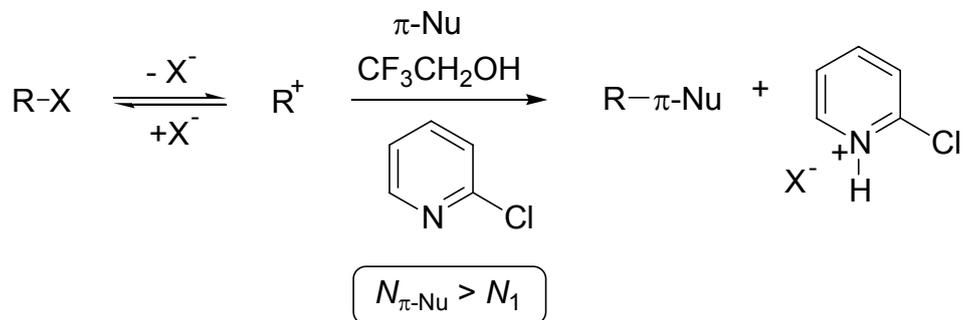


Abbildung 2.6 Auftragung der gemessenen Geschwindigkeitskonstanten k_{obs} gegen die Konzentration von 2-Chlorpyridin (**4**) für die Reaktionen der aus **1b-Cl**, **1c-Cl** und **1d-Cl** gebildeten Carbenium-Ionen mit 91T9AN bei 20 °C.

Somit ist 2-Chlorpyridin (**4**) eine geeignete Base, um bei Friedel-Crafts-Reaktionen mit solvolytisch in 2,2,2-Trifluorethanol generierten Carbokationen im Sinne von Schema 2.4 den entstehenden Chlorwasserstoff effektiv abzufangen, ohne die Nukleophilie des Lösungsmittels durch Deprotonierung zu erhöhen.

Schema 2.4 Friedel-Crafts-Reaktionen mit solvolytisch in 2,2,2-Trifluorethanol generierten Carbenium-Ionen und π -Nukleophilen in Anwesenheit von 2-Chlorpyridin (**4**).



2.6 Nukleophilie von 2-Methylfuran (5) und 3-Methylanisol (7) in 2,2,2-Trifluorethanol (T)

Neben der Ermittlung einer geeigneten Base als Abfangreagenz mussten für die erfolgreiche Realisierung des aufgestellten Synthesekonzeptes weitere Details geklärt werden.

Wie stark unterscheiden sich die Geschwindigkeiten der Reaktionen von Carbenium-Ionen mit π -Systemen in CH_2Cl_2 und 2,2,2-Trifluorethanol? Und: Können die solvolytisch erzeugten Carbenium-Ionen präparativ effizient durch zugesetzte π -Nukleophile im Sinne von Schema 2.4 abgefangen werden?

Dazu sollte in einer ersten Messreihe 2-Methylfuran (5) als π -Nukleophil eingesetzt werden, welches mit $N = 3.61$ in 1 M Lösung mehr als 100 mal reaktiver sein sollte als 2,2,2-Trifluorethanol ($N_1 = 1.23$).^[12]

In einem Stopped-Flow-Experiment wurde eine Lösung von **1d**-Cl in AN mit 2,2,2-Trifluorethanol (T) gemischt (Mischungsverhältnis 1:10), welches etwa 3 Äquivalente 2-Chlorpyridin (4) (bezogen auf **1d**-Cl) sowie 2-Methylfuran (5) in unterschiedlichen Konzentrationen enthielt (Tabelle 2.4).

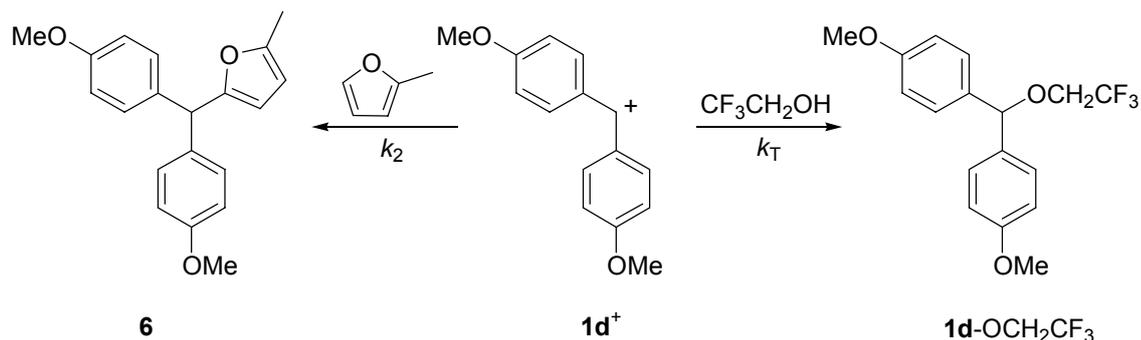
Tabelle 2.4 Geschwindigkeitskonstanten k_{obs} des Zerfalls von **1d**⁺ in 91T9AN in Anwesenheit von 2-Chlorpyridin (4) ($c = 3.06 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) und verschiedenen Konzentrationen an 2-Methylfuran (5) bei 20 °C.

Eintrag	[1d -Cl] / mol L ⁻¹	[5] / mol L ⁻¹	A_{max} ^a	k_{obs} / s ⁻¹
1	1.00×10^{-5}	0	1.02	11.4
2	1.00×10^{-5}	1.60×10^{-3}	0.77	43.6
3	1.00×10^{-5}	6.41×10^{-3}	0.41	153
4	1.00×10^{-5}	1.12×10^{-2}	0.28	276
5	1.00×10^{-5}	1.60×10^{-2}	0.21	389

^a Absorptionsmaximum $\lambda_{\text{max}} = 500 \text{ nm}$.

Die möglichen Konkurrenzreaktionen von **5** und T mit dem durch das Mischen der Lösungen solvolytisch generierten Carbenium-Ionen **1d**⁺ verdeutlicht Schema 2.5.

Schema 2.5 Mögliche Reaktionen von $1d^+$ in 91T9AN in Anwesenheit von 2-Methylfuran (**5**).



Wie Abbildung 2.7 zeigt, steigt die Geschwindigkeit des Zerfalls von $1d^+$ in Trifluorethanol mit der Konzentration von 2-Methylfuran (**5**) linear an. Die beobachtete Geschwindigkeitskonstante k_{obs} der Reaktion setzt sich dabei nach Gleichung (2.3) zusammen.

$$k_{obs} = k_T + k_2 [5] \quad (2.3)$$

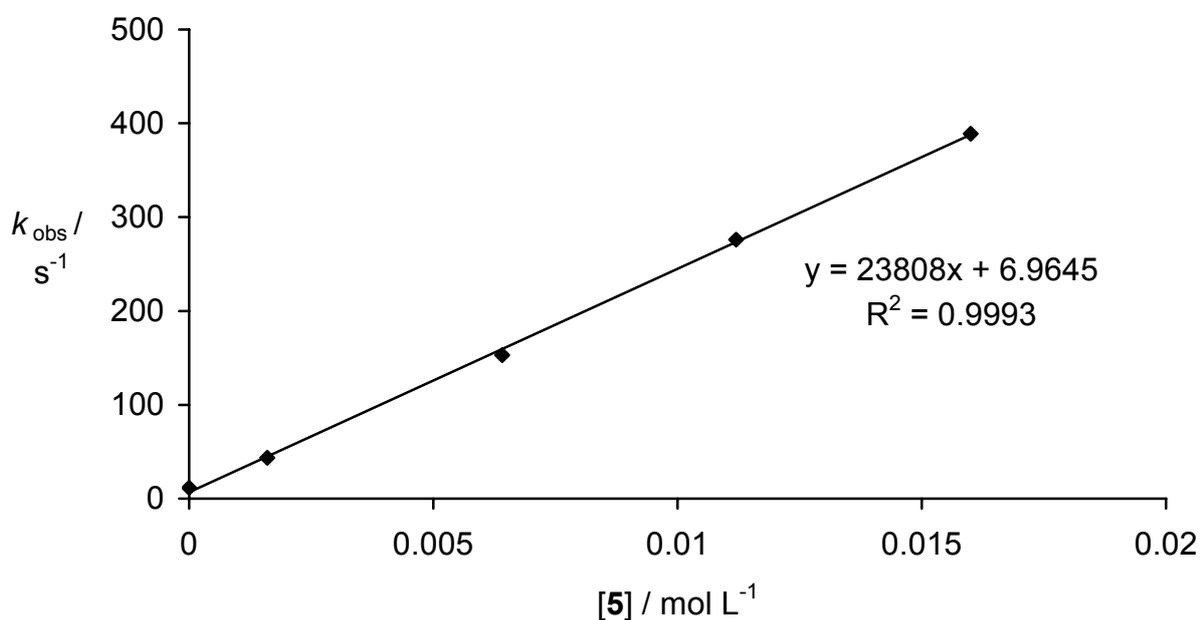


Abbildung 2.7 Auftragung der Geschwindigkeitskonstanten k_{obs} des Zerfalls von $1d^+$ in 91T9AN in Abhängigkeit von der Konzentration von 2-Methylfuran (**5**) in Gegenwart von 2-Chlorpyridin (**4**) bei 20 °C.

Aus der Steigung der Geraden erhält man die Geschwindigkeitskonstante $k_2 = 2.38 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ der Reaktion von $\mathbf{1d}^+$ mit 2-Methylfuran in T. Gegenüber dem von K. Grimm in CH_2Cl_2 ermittelten Wert ($k_2 = 1.15 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$)^[33] verdoppelt sich somit die Geschwindigkeit der Reaktion von $\mathbf{1d}^+$ mit 2-Methylfuran (**5**) in $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$.

Setzt man hingegen 3-Methylanisol (**7**) ($N = 0.13$), dessen N -Parameter unterhalb dem des betrachteten Lösungsmittels liegt, in verschiedenen Konzentrationen ein, wird die Geschwindigkeit des Zerfalls von $\mathbf{1d}^+$ sogar bei $[\mathbf{7}] = 1 \text{ M}$ nicht erhöht (Eintrag 3; Tabelle 2.5), sondern sogar leicht verringert.

Tabelle 2.5 Geschwindigkeitskonstanten des Zerfalls von $\mathbf{1d}^+$ in 91T9AN in Gegenwart von 2-Chlorpyridin (**4**) ($c = 3.05 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) und verschiedenen Konzentrationen an 3-Methylanisol (**7**) bei $20 \text{ }^\circ\text{C}$.

Eintrag	$[\mathbf{1}] /$ mol L^{-1}	$[\mathbf{7}] /$ mol L^{-1}	$A_{\text{max}}^{\text{a}}$	$k_{\text{obs}} /$ s^{-1}
1	9.97×10^{-6}	0	1.12	11.4
2	9.97×10^{-6}	3.40×10^{-2}	1.12	10.4
3	9.97×10^{-6}	1.01	0.90	6.60

^a Absorptionsmaximum $\lambda_{\text{max}} = 500 \text{ nm}$.

2.7 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der in diesem Kapitel beschriebenen kinetischen Messungen implizieren, dass solvolytisch erzeugte Carbokationen direkt von 2-Methylfuran abgefangen können werden. Setzt man ein π -Nukleophil als 1 M Lösung ein, lässt sich dessen aus der Geschwindigkeitskonstanten zweiter Ordnung berechneter N -Parameter direkt mit dem N_1 -Parameter des eingesetzten Solvens vergleichen, der sich auf eine Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung bezieht (Gleichung (2.4)).

$$k_{1\psi} = k_2 [\text{Nu}] \quad (2.4)$$

Vernachlässigt man in erster Näherung den s -Parameter, so sollten also Abfangreaktionen immer dann möglich sein, wenn das entsprechende π -Nukleophil einen größeren N -Parameter aufweist als N_1 des betreffenden Lösungsmittels und somit in einer graphischen Darstellung wie Abbildung 2.8 oberhalb des Solvens steht.

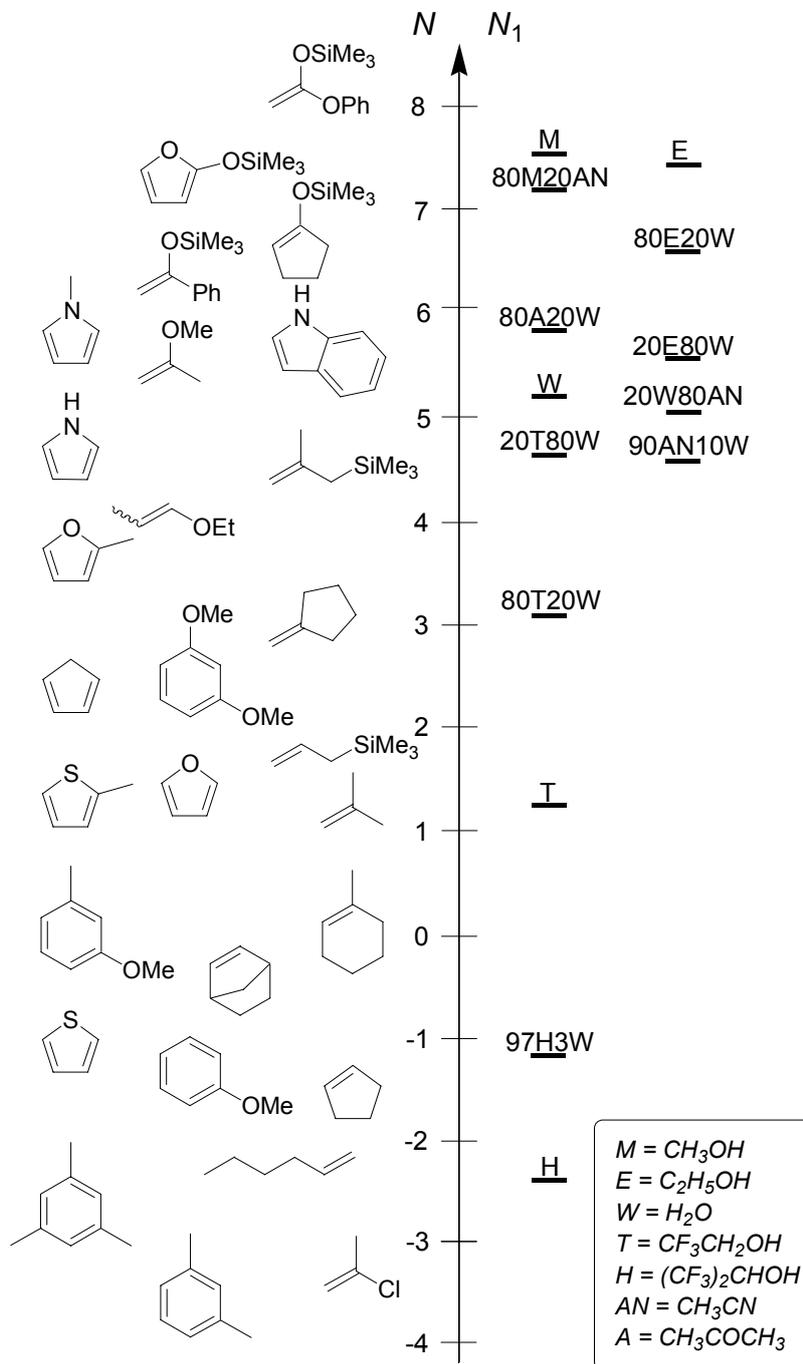
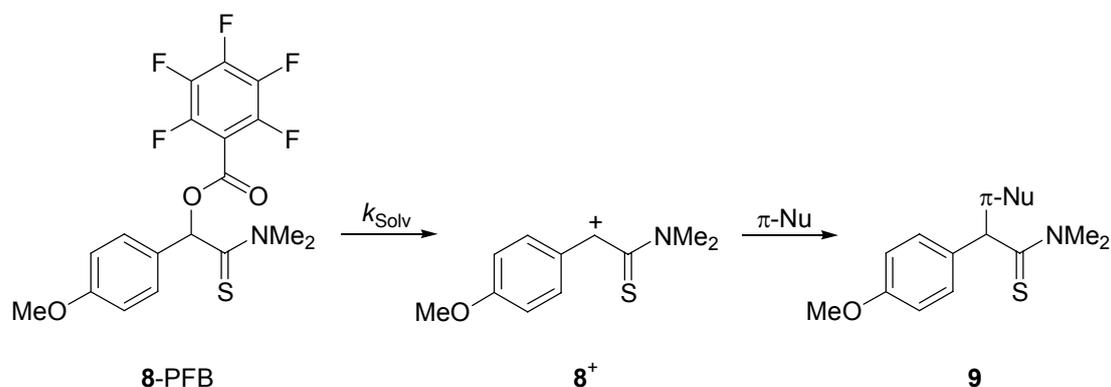


Abbildung 2.8 Vergleich der Nucleophilie-Parameter N_1 von Lösungsmitteln mit den N -Parametern typischer π -Nucleophile; Lösungsmittelgemische sind in Vol.-% angegeben, z. B. 80A20W = 80 % Aceton/20 % Wasser.

Während im Arbeitskreis Mayr gezeigt wurde, dass die Geschwindigkeiten der Reaktionen von Carbokationen mit neutralen π -Nucleophilen und Hydrid-Donatoren nur geringfügig von der Polarität des Lösungsmittels (Dichlormethan, Chloroform, Acetonitril, Nitromethan) abhängen,^[8,34,35,36] lässt die Verdoppelung der Reaktivität von 2-Methylfuran in Trifluorethanol gegenüber Dichlormethan eine deutlich erhöhte Nucleophilie in protischen Lösungsmitteln vermuten. Dadurch könnte das Abfangen von Carbokationen mit π -Nucleophilen gelingen, die in Abbildung 2.8 auf gleicher Höhe oder gar leicht unterhalb des betrachteten Lösungsmittels stehen.

In Übereinstimmung mit dieser Hypothese zeigte J. P. Richard im Rahmen mechanistischer Untersuchungen, dass das α -(*N,N*-Dimethylthiocarbamoyl)-4-methoxybenzyl-Kation (**8**⁺), welches durch Solvolyse in 50 % wässrigem Acetonitril (50AN50W; $N_1 = 5.05$ ^[12]) aus α -(*N,N*-Dimethylthiocarbamoyl)-4-methoxybenzyl-Pentafluorbenzoat (**8**-PFB) entsteht, durch π -Nucleophile sogar bei geringeren Konzentrationen ($0.01 \text{ mol L}^{-1} < [\text{Nu}] < 0.1 \text{ mol L}^{-1}$) abgefangen werden kann, sofern deren *N*-Parameter größer ist als 6 (Schema 2.6).^[37]

Schema 2.6 Abfangreaktion von π -Nucleophilen geringer Konzentrationen in protischen Lösungsmitteln.



Jedoch wurde die Beobachtung dieses speziellen Falls weder verallgemeinert, noch konnten Konsequenzen für die organische Synthese gezogen werden.

3 Säurefreie Friedel-Crafts-Alkylierungen

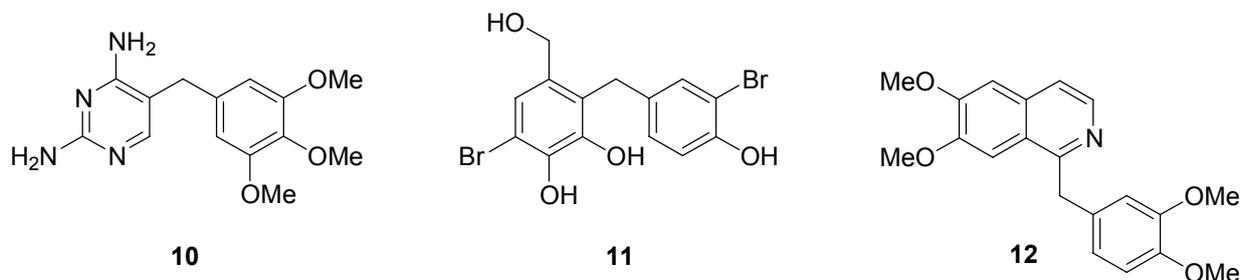
3.1 Friedel-Crafts-Reaktionen – Definition und Kenntnisstand

Mehr als 125 Jahre nach ihrer Entdeckung durch den französischen Forscher Charles Friedel zusammen mit dem US-Amerikaner James Crafts im Jahre 1877^[38] zählt die Friedel-Crafts-Alkylierung zu den am besten untersuchten und am häufigsten eingesetzten CC-Verknüpfungsmethoden der organischen Synthesechemie. Olah fasst unter dem Namen der Friedel-Crafts-Reaktionen alle Substitutionen, Isomerisierungen, Eliminierungen, Polymerisierungen und Additionsreaktionen zusammen, die unter dem katalytischen Einfluss typischer Lewisäuren oder Protonensäuren, ablaufen.^[18c] Üblicherweise werden zur Aktivierung der elektrophilen Substrate Metallhalogenide des allgemeinen Formeltyps MX_n eingesetzt, wie zum Beispiel AlCl_3 , AlBr_3 , BCl_3 , BF_3 , FeCl_3 , TiCl_4 , SnCl_4 , SbF_5 , GaCl_3 , ZnCl_2 ^[39] oder POCl_3 , die bei der Aufarbeitung der Reaktionsansätze durch Hydrolyse irreversibel deaktiviert werden. Als Lösungsmittel finden zumeist chlorierte Kohlenwasserstoffe Anwendung, die ein geringes Koordinierungsvermögen gegenüber den Metallhalogeniden aufweisen. Zwar wurde das ursprüngliche Alkylierungsverfahren (mit stöchiometrischen Mengen einer Lewisäure) durch umweltfreundlichere Methoden ersetzt, jedoch sind Lewisäuren feuchtigkeitsempfindlich und müssen unter großem präparativen Aufwand und striktem Feuchtigkeitsausschluss gehandhabt werden. Gravierende Nachteile bleiben oft drastische Reaktionsbedingungen, niedrige Selektivitäten und die Bildung erheblicher Mengen an (Salz-)Abfällen.

Die Einführung aktivierender funktioneller Gruppen, die von Lewisäuren komplexiert werden, können zusätzlich die Anwendung aufwendiger Schutzgruppentechnik notwendig machen.^[40] Substrate, die säurelabile Gruppen, wie zum Beispiel Alkylenolether, Silylenolether, Ketenacetale oder Enamine beinhalten, können durch Lewis- oder Protonensäuren zersetzt werden. Aus diesen Gründen ist die Entwicklung neuer, direkter Verfahren für die Realisierung von CC-Kupplungsreaktionen an Arenen und Heteroarenen zu einem wichtigen Forschungsgegenstand der Chemie geworden.

Die durch Benzylierung von Arenen und Heteroarenen entstehende Diarylmethan-Einheit ist ein wichtiger Bestandteil einer Reihe biologisch aktiver Verbindungen und Arzneimitteln, wie das gegen HIV wirksame Trimethoprim^[41] (**10**), oder zum Beispiel Avrainvilleol^[42] (**11**) und Papaverin^[43] (**12**) (Schema 3.1).

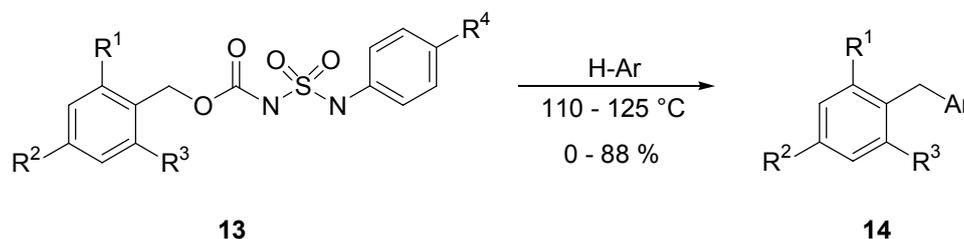
Schema 3.1 Biologisch aktive Verbindungen mit einer Diarylmethan-Einheit.



Der Einsatz von wässrigen Reaktionsmedien hat große Bedeutung in der synthetischen organischen Chemie erlangt. CC-verknüpfende Reaktionen, die in solchen Lösungsmitteln durchgeführt werden können, stellen hierbei eine große Herausforderung dar.^[44] Oft werden in wässrigen Medien bessere Reaktivitäten und Selektivitäten erzielt als unter wasserfreien Bedingungen.^[45] So erschienen in den letzten Jahren zahlreiche Veröffentlichungen über nicht-hydrolysierbare Lanthanoid- und Actinoidtriflate, die in wässriger Lösung als Katalysatoren für CC-verknüpfende Reaktionen eingesetzt werden,^[46] insbesondere bei Benzylierungsreaktionen ausgehend von Benzylalkoholen und -halogeniden. Des Weiteren wurde auch über Friedel-Crafts-Reaktionen von Carbonylverbindungen mit Heteroarenen in Wasser^[47] und die Anwendung heterogener Katalysatoren berichtet.^[48]

Die Möglichkeit der Durchführung unkatalysierter Friedel-Crafts Reaktionen zeigte Sefkow mit der thermisch induzierten Generierung von Benzyl-Kationen aus Aryl-benzyl-sulfamoylcarbamat (**13**).^[49] Die hochreaktiven Benzyl-Kationen neigen zwar zur Rekombination mit dem entsprechenden Anion, reagieren aber mit elektronenreichen Aromaten in moderaten bis guten Ausbeuten zu den Produkten **14** (Schema 3.2).^[50,51]

Schema 3.2 Alkylierung aromatischer Verbindungen durch thermische Zerlegung von Sulfamoylcarbamaten.



3.2 Grundlegende Aspekte

Bei der Planung von Friedel-Crafts- und verwandten Reaktionen mittels solvolytisch generierter Carbokationen muss zunächst die Ionisationsgeschwindigkeit der Substrate RX abgeschätzt werden, d. h. ob die gesamte Reaktion bei Raumtemperatur ablaufen kann. Im Rahmen dieser Arbeit wurden solche Abschätzungen durch die Berechnung der Heterolysegeschwindigkeiten sowohl mit Hilfe der Winstein-Grunwald Beziehung^[52] als auch durch die Anwendung der kürzlich von Mayr eingeführten Nukleofugieskalen^[53] durchgeführt.

3.2.1 Abschätzung der Solvolysengeschwindigkeit durch die Winstein-Grunwald Beziehung

Die Untersuchung des Lösungsmiteleinflusses auf die Geschwindigkeit nukleophiler Substitutionen beschäftigte Chemiker seit mehr als 50 Jahren.^[24,25] Diese Arbeiten sind sowohl für die Interpretation der Theorie der nukleophilen Substitution von enormer Bedeutung, als auch für das *Maßschneidern* von Synthesen, in denen das Lösungsmittel mit zugesetzten π -Nukleophilen um das betrachtete Elektrophil konkurriert.

Bereits 1948 führten Grunwald und Winstein die Gleichung (3.1) ein, die die Geschwindigkeit von S_N1-Solvolysen durch einen Substrat-spezifischen Parameter m ($m = 1$ im Fall von *tert*-

Butylchlorid) und einem Solvens-spezifischen Parameter, der Ionisationsstärke Y ($Y = 0$ für 80 % wässriges Ethanol), beschreibt.^[52]

$$\lg (k/k_0)_{25\text{ °C}} = mY \quad (3.1)$$

k und k_0 bedeuten hierbei Geschwindigkeitskonstanten erster Ordnung (s^{-1}) für die Solvolyse von RX in einem betrachteten Solvens (k) bzw. in dem Referenzlösungsmittel 80 % wässriges Ethanol (v/v) (k_0) bei 25 °C. Die Gültigkeit von Gleichung (3.1) erstreckt sich auf $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktionen ohne nukleophile Solvens-Beteiligung im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt oder, präziser formuliert, auf alle Situationen, in denen die nukleophile Solvensbeteiligung bezüglich des betrachteten Substrats und der Standardverbindung *tert*-Butylchlorid gleich groß ist.

1951 berichteten Winstein, Grunwald und Jones, dass $\text{S}_{\text{N}}2$ Reaktionen in wässrigen alkoholischen Lösungsmitteln wesentlich schneller ablaufen als in Essigsäure/Ameisensäure-Mischungen, welche die gleiche Ionisationsstärke Y aufweisen, und führten diesen Reaktivitätsunterschied auf die höhere Nukleophilie der Alkohole zurück.^[54] In der erweiterten Winstein-Grunwald Beziehung (3.2)^[55] wird deshalb dem elektrophilen Term mY der Term lN beigefügt, in dem l die Sensitivität gegenüber der Nukleophilie des jeweiligen Lösungsmittels ausdrückt.

$$\lg (k/k_0)_{\text{RX}} = mY + lN \quad (3.2)$$

In der Literatur sind insbesondere Ethanolysegeschwindigkeiten k_{EtOH} (25 °C) für die Angabe der relativen Reaktivität von Alkylhalogeniden, vor allem von Chloriden und Bromiden, als Bestimmungsgröße herangezogen worden.^[14b-e,56,57] Mit Hilfe von Gleichung (3.1) können durch einfache Berechnungen in einer nach $\lg k_{\text{EtOH}}$ geordneten Abbildung typischer Substrate (Abbildung 3.1) zwanglos diejenigen Bereiche identifiziert werden, innerhalb derer die Heterolysen mit Halbwertszeiten $\tau_{1/2} < 30$ min in bestimmten Lösungsmitteln, wie 2,2,2-Trifluorethanol (T) oder 80 % wässrigem Aceton (v/v) (80A20W), ablaufen.

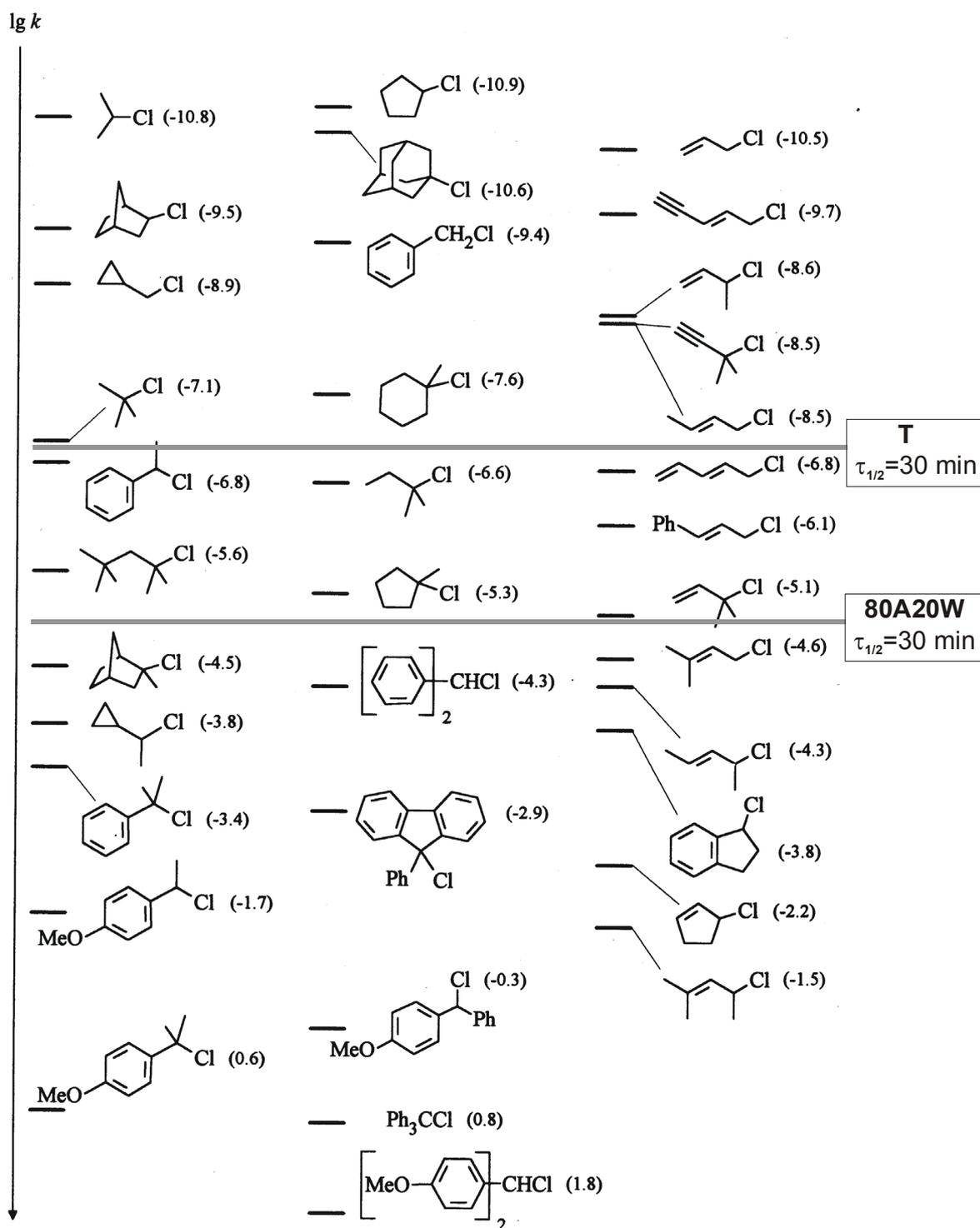


Abbildung 3.1 Ableitung der Halbwertszeiten der Solvolysen von Substraten RX in verschiedenen Lösungsmitteln mit Hilfe der Winstein-Grunwald Beziehung (3.1) aus Ethanolysegeschwindigkeitskonstanten k_{EtOH} (25 °C).

3.2.2 Abschätzung der Solvolysengeschwindigkeit durch eine neue Nukleofugieskala

Informationen über die Eigenschaften von Abgangsgruppen sind für das Verständnis nukleophiler Substitutionsreaktionen gleichermaßen wichtig wie die Kenntnisse über die Nukleophilie. Da die relativen Abgangsgruppen-Eigenschaften nicht nur vom betreffenden Reaktionsmechanismus – S_N1 oder S_N2 – sondern auch innerhalb der Mechanismen stark vom Substrat und dem betrachteten Lösungsmittels abhängen, ist klar, dass eine generelle Nukleofugie-Skala nicht existieren kann.

Geminale Wechselwirkungen (z. B. anomerer Effekt)^[58], zusätzliche Substituenten am Reaktionszentrum, die Abstoßung zwischen großen Abgangsgruppen und sterisch anspruchsvollen Substraten^[59] sowie die starke Abhängigkeit der Heterolysegeschwindigkeit einer bestimmten Verbindung RX von der Wahl des Lösungsmittels spiegeln diese Tatsache wider.

In Anlehnung an die derzeit umfassendste Nukleophilie-Skala von Mayr^[9a,60,61] wurde kürzlich eine Serie von 21 Benzhydrylium-Ionen als Referenz-Elektrofuge vorgeschlagen, um eine generelle Nukleofugieskala zu konstruieren. Dazu wurden 167 Geschwindigkeitskonstanten der Solvolysen von Benzhydryltosylaten, -bromiden, -chloriden, -trifluoracetaten, -3,5-dinitrobenzoaten und -4-nitrobenzoaten einem Least-Squares Fit unterworfen, bezogen auf die Korrelationsgleichung $\lg k_{25\text{ °C}} = s_f (N_f + E_f)$ (Gleichung (1.3)). Hierbei ist E_f ein Elektrofugenspezifischer Parameter, wobei $E_f \approx -E$; s_f (in erster Näherung gleich 1) und N_f sind Nukleofugenspezifische Parameter, die sich grundsätzlich auf die Kombination der Abgangsgruppe und dem entsprechenden Solvens beziehen, z. B. Cl⁻ in 80 % wässrigem Aceton (v/v) (80A20W).

Nachdem die Geschwindigkeitskonstanten erster Ordnung k_1 mit der Halbwertszeit $\tau_{1/2}$ über $\tau_{1/2} = (\ln 2)/k_1$ zusammenhängen, kann die Korrelation (Gleichung (1.3)) verwendet werden, um die Halbwertszeiten der Ionisation von RX in verschiedenen Solventien abzuschätzen (Tabelle 3.1).^[17]

Tabelle 3.1 Halbwertszeiten der Solvolyse von Benzhydrylhalogeniden.

$\tau_{1/2}$	$k_{\text{solv}} / \text{s}^{-1}$	$s_f(N_f + E_f)$
1 min	1.2×10^{-2}	-2.0
1 h	1.9×10^{-4}	-3.7
1 d	8.0×10^{-6}	-5.1
1 Monat	2.6×10^{-7}	-6.6

Vernachlässigt man in einer ersten Näherung $s_f (= 1)$, ist es möglich, absolute Heterolyse-Geschwindigkeitskonstanten zu erhalten, indem man lediglich die Elektrofugie sowie die Nukleofugie in Betracht zieht (Abbildung 3.2).^[17]

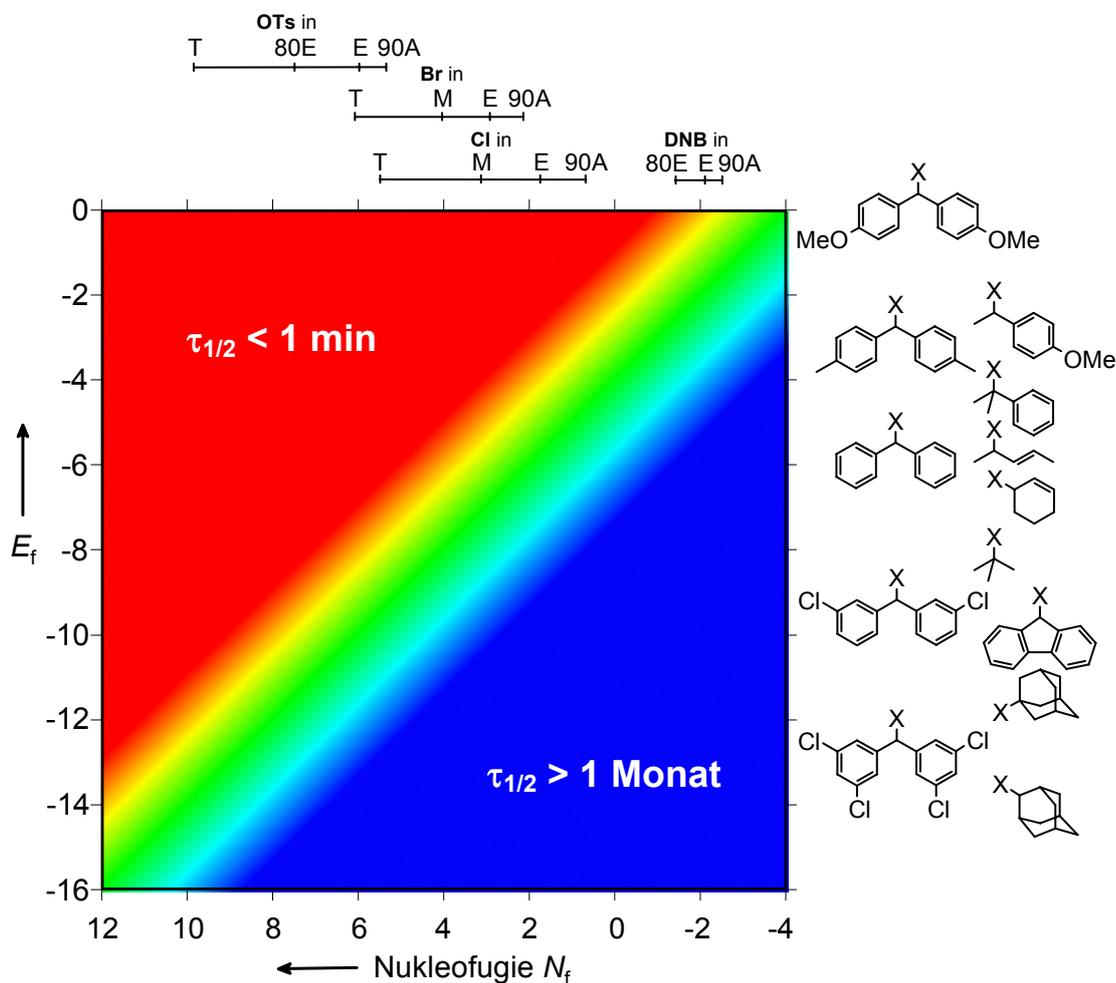


Abbildung 3.2 Semiquantitatives Modell der S_N1 -Reaktivität. Lösungsmittelgemische sind in Vol.-% angegeben; 90A = 90 % wässriges Aceton, 90AN10T = 90 % Acetonitril/10 % 2,2,2-Trifluorethanol, E = Ethanol, 80E = 80 % wässriges Ethanol, M = Methanol, T = 2,2,2-Trifluorethanol.

Die Heterolyse eines Substrates RX in einem bestimmten Lösungsmittel, das im rechten unteren Bereich von Abbildung 3.2 zu finden ist, ist demnach zu langsam, um sie bei Raumtemperatur beobachten zu können. Die Ionisierung von Substraten im linken oberen Teil der Graphik hingegen verläuft so rasch, dass die Herstellung der Lösungen dieser Substrate für kinetische Untersuchungen bei Raumtemperatur kaum möglich ist. Setzt man jedoch ein π -Nukleophil zu, für das gilt $N_{\pi\text{-Nu}} > N_{\text{Solv}}$, sollte sich das Reaktionsprodukt problemlos isolieren lassen. Dies gilt gleichermaßen für den mittleren hellgrauen Bereich in Abbildung 3.2, in dem auch die exakte Verfolgung der Ionisierungsprozesse durch typische kinetische Experimente möglich ist. Obwohl die Grenzen dieser Bereiche aufgrund der Abhängigkeit von s_f nicht genau definiert werden können, lassen sich solvolytisch induzierte Friedel-Crafts-artige Reaktionen leicht auf der Basis dieser Reaktivitätsskalen planen.

3.3 Auswahl verschiedener Komponenten für das *Design* der Reaktionen

Um die Anwendungsbreite des vorgeschlagenen Reaktionstyps zu demonstrieren, wurden sowohl die Elektrophile und Lösungsmittel, als auch die als Nukleophile fungierenden Arene (s. Kapitel 4), Heteroarene (s. Kapitel 5) und Enolether (s. Kapitel 6) sowie die zum Abfangen entstehender Halogenwasserstoffe zugesetzten Basen möglichst breit variiert.

Da die im Arbeitskreis Mayr verwendeten Benzhydrylium-Ionen mit verschiedenen Substituenten zumeist in *para*-Position die gleichen sterischen Anforderungen am Reaktionszentrum aufweisen und hinsichtlich ihrer Elektrophilie gut charakterisiert sind, wurde zunächst auf einige Benzhydrylhalogenide zurückgegriffen.

Des Weiteren wurden die aus synthetischer Sicht interessanteren Benzylhalogenide **16-X** und **17-X** (X = Cl, Br) untersucht.

Eine Aufstellung der hauptsächlich eingesetzten Strukturtypen, geordnet nach deren Elektrophilie, zeigt Abbildung 3.3.

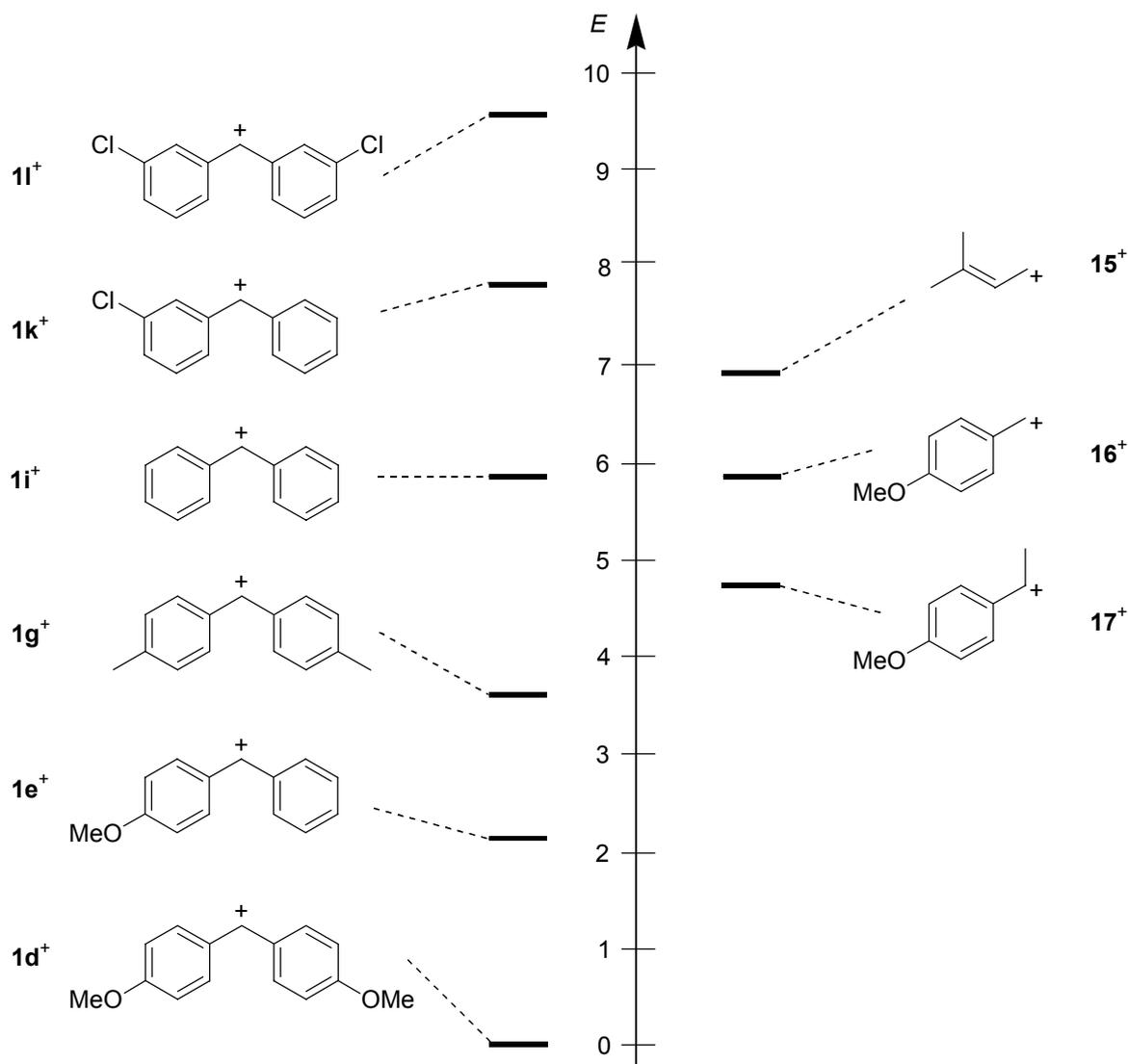


Abbildung 3.3 Benzhydrylium-Ionen 1^+ und allyl- bzw. benzylstabilisierte Kationen 15^+ - 17^+ , die für die präparativen Umsetzungen in dieser Arbeit verwendet wurden.

Mit Prenylbromid (**15-Br**) wurden lediglich erste Testuntersuchungen sowie eine präparative Umsetzung durchgeführt, um die Eignung allylischer Halogenide zum potentiellen Einsatz als Elektrophile zu demonstrieren. Nach der positiven Entwicklung der Arbeit und der Isolierung zahlreicher Produkte sollte aber zunächst die Breite der Einsatzbarkeit der Nucleophile gezeigt werden. Aus diesem Grund wurden die Umsetzungen der Allylhalogenide des allgemeinen Formeltyps I (Abbildung 3.4) innerhalb eines kooperierenden Teams im Arbeitskreis von M. Westermaier weiter bearbeitet.^[62,63] Die Möglichkeit der Verknüpfung heteroaromatischer Struktureinheiten, die aus den elektrophilen Substraten (Formeltyp II, Abbildung 3.4) in die

Zielmoleküle eingebaut werden können, mit den in dieser Arbeit verwendeten Nucleophilen zeigte G. Remennikov.^[64]



Abbildung 3.4 Einsatzmöglichkeit von Allylhalogeniden (Formeltyp I) und heteroaromatischen Struktureinheiten (Formeltyp II).

Aufgrund der stark unterschiedlichen Ionisationsgeschwindigkeiten der gezeigten Elektrophile muss das verwendete Solvens dem jeweiligen Syntheseziel angepasst werden. Dabei sollten die Lösungsmittel folgende Voraussetzungen erfüllen:

- 1) Genügend hohe Ionisationsstärke Y , um eine möglichst rasche Generierung des jeweiligen Carbokations und damit verbundene kurze Gesamtreaktionszeiten bereits bei Raumtemperatur zu erreichen.
- 2) Gute Lösungseigenschaften für π -Nucleophile und zugesetzte Basen, um homogene Reaktionsmischungen zu erhalten.
- 3) Geringe Nucleophilie verglichen mit den eingesetzten π -Nucleophilen, um die Bildung potentieller Nebenprodukte aus den Solvolysereaktionen zu vermeiden, d. h. $N_{\pi\text{-Nu}} \gg N_{\text{Solvens}}$.
- 4) Möglichst gute Eigenschaften nach ökologischen und ökonomischen Gesichtspunkten.

Nach Abwägung der verschiedenen Gesichtspunkte wurden fünf verschiedene Lösungsmittel und -gemische ausgewählt, die im Rahmen dieser Arbeit eingehend studiert wurden (Tabelle 3.2).

Tabelle 3.2 Auswahl der verwendeten Lösungsmittel und -Lösungsmittelgemische unter Angabe der Ionisationsstärke Y , sowie deren N - und s -Parameter.

Lösungsmittel	Y_{Cl}^{a}	Y_{Br}^{a}	N	s
W	4.57	4.44	5.20	0.89
80A20W	-0.8	-0.7	5.77	0.87
90AN10W			4.56	0.94
T		2.53	1.23	0.92
H	5.08 ^b	4.51 ^b	-2.40	

^a Werte aus Lit.^[65]. ^b Werte eines Gemisches 97H3W (w/w).

1,1,1,3,3,3-Hexafluorpropan-2-ol (H) als Lösungsmittel für die präparativen Umsetzungen wurde dabei aus ökonomischen Gründen lediglich in einigen Beispielen verwendet. Im Hinblick auf die praktische Einsetzbarkeit wurde auf eine eingehende Untersuchung von H verzichtet.

Die geeigneten Zusammensetzungen der verwendeten Lösungsmittelgemische wurde durch vergleichende Versuche mit variablen Anteilen der eingesetzten Komponenten ermittelt: Bei den Aceton/Wasser-Gemischen führte eine Erhöhung des Acetonanteils durch die gleichermaßen sinkende Ionisationskraft Y zu sehr langen Reaktionszeiten. Eine Erhöhung des Wasseranteils hatte eine zu große Nukleophilie des Lösungsmittelgemisches zur Folge. Die hohe nukleophile Reaktivität schloss auch den Einsatz von Aceton/Glykol- (untersucht wurden 50A50Glykol sowie 80A20Glykol), Dioxan/Wasser- (80Dioxan20W) sowie THF/Wasser-Gemischen (80THF20W) aus. In manchen Fällen war auch die Löslichkeit der meisten π -Nukleophile äußerst gering. Glycerin und Wasser (50Glycerin50W) ergaben heterogene zweiphasige Gemische und wurden deshalb nicht für weitere Untersuchungen herangezogen.

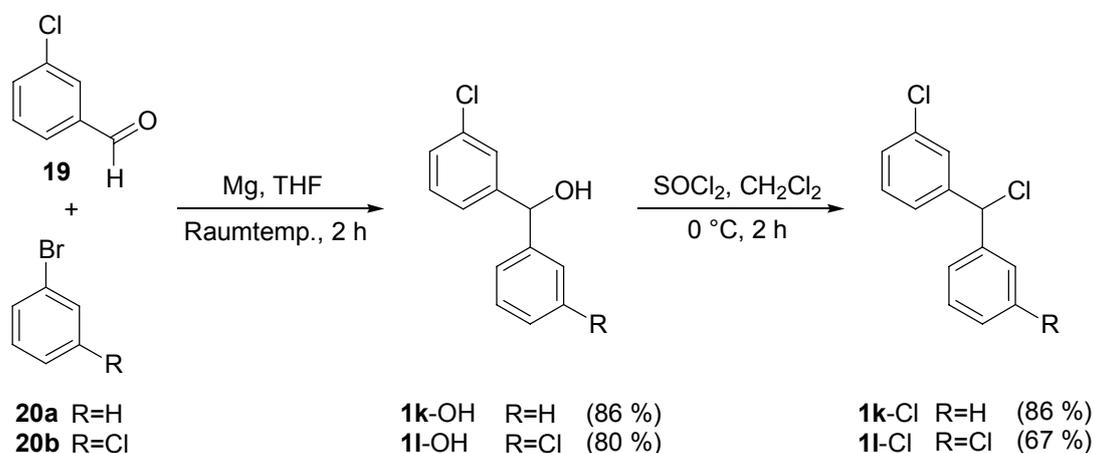
Bei Umsetzungen in 2,2,2-Trifluorethanol (T) und 1,1,1,3,3,3-Hexafluorpropan-2-ol (H) wurde als Base hauptsächlich 2-Chlorpyridin (**4**) verwendet, um eine Deprotonierung der Alkohole unter Bildung der entsprechenden Alkoholate zu verhindern (vgl. Kapitel 2). In den wässrigen Solventien wurden hauptsächlich Ammoniumhydrogencarbonat sowie 2,6-Lutidin (**18**) verwendet.

3.4 Synthese der eingesetzten Benzhydryl- und Benzylhalogenide

Die Synthesen der im Arbeitskreis Mayr als Referenzverbindungen verwendeten Benzhydrylhalogenide Bis(4-methoxyphenyl)methylchlorid (**1d-Cl**), (4-Methoxyphenyl)phenylmethylchlorid (**1e-Cl**), Bis(4-methylphenyl)methylchlorid (**1g-Cl**) und Diphenylmethylchlorid (**1i-Cl**) erfolgten nach den in der Literatur beschriebenen Verfahren.^[9a]

(3-Chlorphenyl)phenylmethylchlorid (**1k-Cl**) und Bis(3-chlorphenyl)methylchlorid (**1l-Cl**) wurden, einer Vorschrift von Streiter folgend, analog Schema 3.3 hergestellt.^[17]

Schema 3.3 Synthese der Benzhydrylchloride **1k-Cl** und **1l-Cl** nach Streiter.^[17]

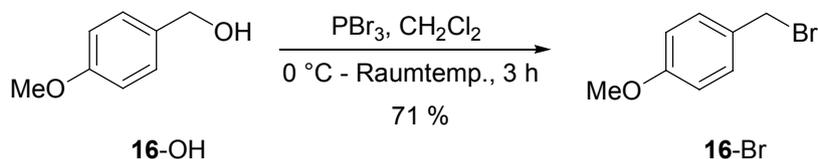


Im ersten Reaktionsschritt erhält man durch Zugabe von 3-Chlorbenzaldehyd (**19**) zu einer frisch aus Brombenzol (**20a**) bzw. 1-Brom-3-chlorbenzol (**20b**) und aktiviertem Magnesium in THF hergestellten Grignard-Lösung die mono- bzw. dichlorierten Benzhydrole **1k-OH** und **1l-OH**.^[66] Die folgende Umsetzung mit SOCl_2 in CH_2Cl_2 bei 0 °C liefert die gewünschten Benzhydrylchloride **1k-Cl** und **1l-Cl** in guten Gesamtausbeuten.

4-Methoxybenzylchlorid (**16-Cl**) wurde käuflich erworben. Da die Ionisierungsgeschwindigkeit von **16-Cl** in Aceton und Acetonitril mit geringem Wassergehalt relativ gering ist, wurde stattdessen 4-Methoxybenzylbromid (**16-Br**) in Anlehnung an Lit.^[67] hergestellt. Dazu wurde 4-Methoxybenzylalkohol (**16-OH**) in Dichlormethan mit Phosphortribromid umgesetzt und **16-Br** nach säulenchromatographischer Reinigung in 71 %iger Ausbeute isoliert (Schema 3.4). Die

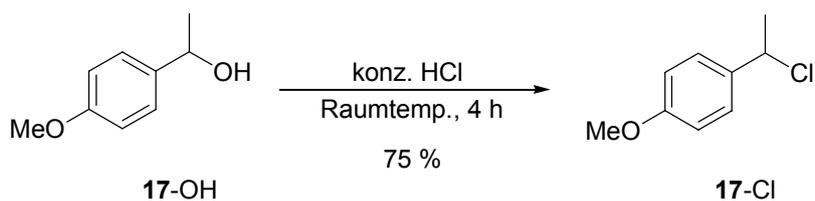
erhaltene viskose Flüssigkeit neigte zur Zersetzung und wurde deshalb stets frisch und in kleinen Mengen hergestellt und unter Inertgas bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt.

Schema 3.4 Synthese von 4-Methoxybenzylbromid (**16-Br**).



4-Methoxy- α -methylbenzylchlorid (**17-Cl**) wurde durch Zugabe von acht Äquivalenten konzentrierter Salzsäure aus 4-Methoxy- α -methylbenzylalkohol (**17-OH**) bei Raumtemperatur synthetisiert und nach einer Hochvakuumdestillation als farblose Flüssigkeit rein erhalten (Schema 3.5).

Schema 3.5 Synthese von 4-Methoxy- α -methylbenzylchlorid (**17-Cl**).

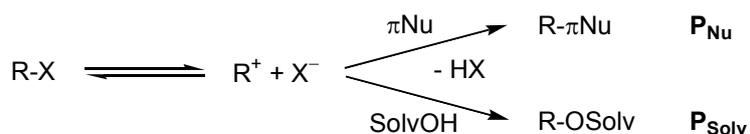


3.5 Experimentelle und theoretische Ermittlung der Produktverhältnisse

Zur Überwachung des Fortgangs der Reaktionen und zur Ermittlung der Reaktionszeit wurde hauptsächlich die GC-MS-Technik angewendet. Durch die Auftrennung des Produktgemisches in die einzelnen Komponenten und deren massenspektrometrische Untersuchung ist außerdem die Bestimmung der Produktverhältnisse möglich. Zu diesem Zweck wurden die orientierenden Versuche in den meisten Fällen zunächst mit einem großen Überschuss der π -Nukleophile durchgeführt (10 mmol, 50 Äquivalente), die als 1 M Lösungen in den jeweiligen Lösungsmitteln vorgelegt werden. Auf diese Weise wird die Problematik von Mehrfachalkylierungen am aromatischen Kern durch die Elektrophile (eingesetzt werden 0.2 mmol) umgangen.

Die Bestimmung exakter Produktverhältnisse mittels GC-MS wird beim Vergleich stark unterschiedlicher Molekülstrukturen durch die unterschiedlichen Dampfdrücke und die verschiedenen Affinitäten der Einzelverbindungen zum Säulenmaterial bei variabler Ofentemperatur limitiert. Dieser Nachteil kommt vor allem bei der Verwendung wässriger Lösungsmittelgemische zum Tragen, wenn die Integration der Signale der Alkylierungsprodukte P_{Nu} den aus der Konkurrenzreaktion mit dem Solvens entstehenden Alkohole P_{Solv} (deutlich polarer) gegenübergestellt werden (Schema 3.6).^[68]

Schema 3.6 Konkurrierende Reaktionen der solvolytisch generierten Carbenium-Ionen R^+ mit π -Nukleophilen zu den Alkylierungsprodukten P_{Nu} bzw. mit dem verwendeten Lösungsmittel zum Solvolyseprodukt P_{Solv} .



Die Aussagen der ermittelten Verhältnisse, die mit einer sehr hohen Genauigkeit (Abweichungen < 1 %) reproduziert werden können, sind in diesen Fällen als qualitative Anhaltspunkte zu interpretieren.

Für die genauere Quantifizierung wurde daher die Technik der selektiven Ionendetektion verwendet. Bei der als SIM (Selected Ion Monitoring) bezeichneten Methode werden nur wenige Ionen statt eines kompletten Massenspektrums registriert. Dadurch werden längere Messzeiten

pro Molekül- bzw. Fragment-Ion erreicht, z. B. 50 ms statt 50 μ s. Des Weiteren sinkt die Nachweisgrenze um den Faktor 10-100, wodurch Messgenauigkeiten mit Fehlergrenzen im Rahmen von 2-3 % bei der Bestimmung der GC-Signalfächen ermöglicht werden.^[69]

Der Vergleich der Bestimmungen der Produktverhältnisse von Regioisomeren, die beispielsweise bei der Reaktion von Carbokationen mit Pyrrolen oder Indolen entstehen (s. Kapitel 5), durch die üblicherweise verwendete SCAN- und die SIM-Technik zeigt, dass die Verhältnisse der Isomere durch deren annähernd gleiche Eigenschaften bereits durch Standard-SCAN-Messungen mit hoher Genauigkeit bestimmbar sind.

Zur weiteren Verifizierung wurden die Reaktionslösungen zahlreicher repräsentativer Elektrophil/Nukleophil-Kombinationen aufgearbeitet und das Produktverhältnis durch NMR-spektroskopische Messungen bestimmt. Die erhaltenen Ergebnisse stimmen mit den per GC-MS ermittelten Daten überein und sind in den jeweiligen Versuchsbeschreibungen enthalten.

In einigen Fällen wurden die experimentellen Produktverhältnisse mit theoretischen Werten verglichen. Die Bildungsgeschwindigkeiten des Alkylierungsprodukts \mathbf{P}_{Nu} und des Solvolyseprodukts \mathbf{P}_{Solv} bei der Solvolyse eines bestimmten Substrates RX bestimmen sich aus den Gleichungen (3.3) und (3.4).

$$d[\mathbf{P}_{\text{Nu}}]/dt = k_{\text{Nu}} [\mathbf{R}^+\mathbf{X}^-] [\text{Nu}] \quad (3.3)$$

$$d[\mathbf{P}_{\text{Solv}}]/dt = k_{\text{Solv}} [\mathbf{R}^+\mathbf{X}^-] [\text{Solv}] \quad (3.4)$$

Durch den Ersatz der Geschwindigkeitskonstanten k_{Nu} und k_{Solv} durch die aus der Linearen-Freien-Energie-Beziehung (1.1) erhaltenen Terme und der Annahme, dass gilt $[\text{Solv}] \gg [\text{Nu}]$ und damit $[\text{Solv}] = \text{const.}$, ergibt sich nach Division die Gleichung (3.5), mit deren Hilfe die theoretischen Produktverhältnisse kalkuliert werden können.

$$\frac{[\mathbf{P}_{\text{Nu}}]}{[\mathbf{P}_{\text{Solv}}]} = [\text{Nu}] \cdot \frac{k_{\text{Nu}}}{k_{\text{Solv}}} = [\text{Nu}] \cdot \frac{10^{s_{\text{Nu}}(N_{\text{Nu}}+E)}}{10^{s_{\text{Solv}}(N_{\text{Solv}}+E)}} \quad (3.5)$$

Nach dem Auflösen aller Terme erhält man:

$$\frac{[\mathbf{P}_{\text{Nu}}]}{[\mathbf{P}_{\text{Solv}}]} = [\text{Nu}] \cdot 10^{s_{\text{Nu}} N_{\text{Nu}} + s_{\text{Nu}} E - s_{\text{Solv}} N_{\text{Solv}} - s_{\text{Solv}} E} \quad (3.6)$$

Da in erster Näherung die s -Parameter des π -Nukleophils und des Lösungsmittels ungefähr eins sind ($s_{\text{Nu}} \approx s_{\text{Solv}} \approx 1$), ergibt sich zur Abschätzung der Produktverhältnisse die stark vereinfachte Gleichung (3.7):

$$\frac{[\mathbf{P}_{\text{Nu}}]}{[\mathbf{P}_{\text{Solv}}]} = [\text{Nu}] \cdot 10^{N(\text{Nu}) - N(\text{Solv})} \quad (3.7)$$

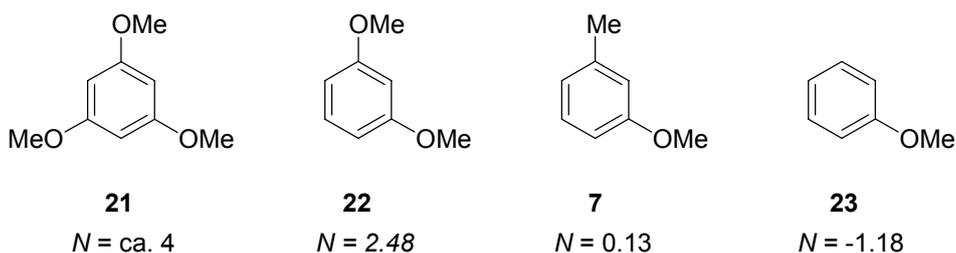
Bei den in den folgenden Kapiteln angegebenen berechneten Produktverhältnissen wurden diese (falls nicht anders angegeben) stets unter Einbeziehung aller Parameter nach Gleichung (3.5) bzw. (3.6) ermittelt.

4 Umsetzungen mit substituierten Benzolen

4.1 Alkoxysubstituierte Benzole

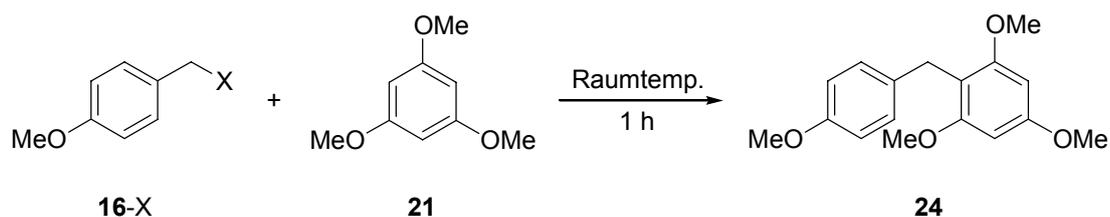
Die alkoxysubstituierten Benzole **21**, **22**, **7** und **23** (Schema 4.1) sind kommerziell in hoher Reinheit erhältlich und konnten ohne zusätzliche Reinigung eingesetzt werden.

Schema 4.1



Der exakte N -Parameter von 1,3,5-Trimethoxybenzol (**21**) wurde bislang nicht bestimmt. Vorläufige kinetische Messungen sowie Abschätzungen auf der Basis von Substituenteneffekten lassen auf einen ungefähren Wert von $N \approx 4$ schließen.^[70] Umsetzungen von **21** mit den 4-Methoxybenzylhalogeniden **16-Cl/Br** wurden in Trifluorethanol ($N = 1.23$) und 90 % wässrigem Acetonitril ($N_1 = 4.56$) durchgeführt (Schema 4.2).

Schema 4.2



X	Solvens	Base	Ausbeute
Cl	T	2,6-Lutidin (18)	88 %
Br	90AN10W	NH ₄ HCO ₃	65 %

Die Isolierung des Diarylmethans **24** durch Umsetzung von **16-Cl** mit 1,3,5-Trimethoxybenzol (**21**) in T in Gegenwart von 2,6-Lutidin (**18**) gelingt aufgrund des vergleichsweise hohen *N*-Parameters des π -Nukleophils **21**, obwohl wegen der Deprotonierung von Trifluorethanol durch die Base geringe Konzentrationen an Trifluorethanolat-Ionen gebildet werden (vgl. Kapitel 2). Rührt man **16-Cl** in Gegenwart von π -Nukleophilen in wässrigen Lösungsmittelgemischen, beobachtet man in allen Experimenten aufgrund der geringeren Ionisationsstärke *Y* von 90AN10W und 80A20W lange Reaktionszeiten. Setzt man hingegen das 4-Methoxybenzylbromid (**16-Br**) ein, isoliert man das Benzylierungsprodukt **24** in 90AN10W in 65 % Ausbeute bereits nach einer Stunde, obwohl der *N*-Parameter des Trimethoxybenzols **21** wohl geringfügig unterhalb *N*₁ von 90AN10W liegt.

Die Einsatzmöglichkeiten verschiedener Solventien werden anhand der Reaktionen der Benzhydrylhalogenide **1d-Cl**, **1g-Cl** und **1i-Br** sowie 4-Methoxybenzylchlorid (**16-Cl**) mit Resorcindimethylether (**22**) (*N* = 2.48, *s* = 1.09)^[9a] in Anwesenheit von NH₄HCO₃ deutlich. Zur Bestimmung der Ausbeute sowie des Verhältnisses von Friedel-Crafts- (**P_{Nu}**) zu Solvolyseprodukt (**P_{Solv}**) wurden Proben der Reaktionslösungen nach einer Reaktionszeit von 30 min per GC-MS untersucht (Tabelle 4.1).

Tabelle 4.1 GC-MS-Analysen der Reaktionen von **1d-Cl**, **1g-Cl**, **1i-Cl** und **16-Cl** mit Resorcindimethylether (**22**) in verschiedenen Solventien nach 30 min.

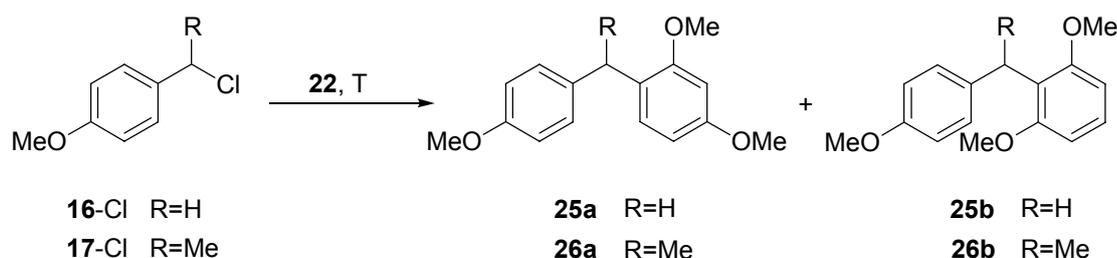
Eintrag	El ^a	Versuchs-Nr.	Solvens ^b	Umsatz ^c	P_{Nu} ^d / P_{Solv} ^e
1	1d-Cl	MNH-060	80A20W	> 80	0 / 100
2	1g-Cl	MNH-061	80A20W	> 99	0 / 100
3	1i-Br	MNH-062	80A20W	> 99	0.26 / 1
4	1d-Cl	MNH-063	90AN10W	78	0 / 100
5	1g-Cl	MNH-064	90AN10W	> 99	0.44 / 1
6	1i-Br	MNH-065	90AN10W	> 99	1.16 / 1
7	1d-Cl	MNH-077	T	> 99	100 / 0
8	1g-Cl	MNH-078	T	> 99	100 / 0
9	1i-Br	MNH-079	T	> 99	100 / 0
10	16-Cl	MHO-115	T	95	>12 / 1

^a n(El) = 0.2 mmol. ^b 1 M Lösungen des Nukleophils **22** (V = 10 mL). ^c Umsatz bezogen auf die Summe der Produkte **P_{Nu}** + **P_{Solv}**. ^d **P_{Nu}** = Friedel-Crafts-Produkt. ^e **P_{Solv}** = Solvolyseprodukt.

Die Einträge 1-6 (Tabelle 4.1) zeigen, dass Resorcindimethylether (**22**) in wässrigen Lösungsmittelgemischen nicht effektiv alkyliert werden kann, da die Konkurrenzreaktion mit dem Lösungsmittel zu stark an der Gesamtreaktion beteiligt ist. Dagegen zeigen die Analysen der entsprechenden Reaktionen in Trifluorethanol (Einträge 7-10; Tabelle 4.1), dass neben den Friedel-Crafts-Produkten (nahezu) keine Solvolyseprodukte entstehen.

Im Einklang mit diesen Befunden wurden die Produkte der Reaktionen von 4-Methoxybenzylchlorid (**16-Cl**) und 4-Methoxy- α -methylbenzylchlorid (**17-Cl**) mit Resorcindimethylether (**22**) in Trifluorethanol unter verschiedenen Reaktionsbedingungen isoliert (Schema 4.3).

Schema 4.3



El	Base	<i>t</i> [h]	Ausbeute (Verbindung)
16-Cl	---	1	79 % 25a , 5 % 25b
16-Cl	2,6-Lutidin (18)	0.5	84 % 25a , 7 % 25b
17-Cl	2,6-Lutidin (18)	1	52 % 26a

Auf Umsetzungen des noch schwächer nukleophilen 3-Methylanisols (**7**) ($N = 0.13$, $s = 1.27$)^[9a] in wässrigen Lösungsmitteln wurde aufgrund dieser Ergebnisse gänzlich verzichtet. Während die Reaktionen von Benzhydrylhalogeniden mit Resorcindimethylether (**22**) in 90 % wässrigem Acetonitril noch mäßige Ausbeuten an Friedel-Crafts-Produkten ergaben, können noch schwächere π -Nukleophile nur in fluorierten Alkoholen alkyliert werden.

Die Ergebnisse der GC-MS-Experimente in Trifluorethanol in Anwesenheit von NH_4HCO_3 (Tabelle 4.2), in denen Proben der Reaktionslösungen nach 30 min untersucht wurden, sind aufgrund der geringen Nukleophilie von **7** verglichen mit Trifluorethanol ($N = 1.23$) erstaunlich.

Tabelle 4.2 GC-MS-Analysen der Reaktionen von **1d-Cl**, **1g-Cl**, **1i-Cl** und **16-Cl** mit 3-Methylanisol (**7**) in 2,2,2-Trifluorethanol nach 30 min.

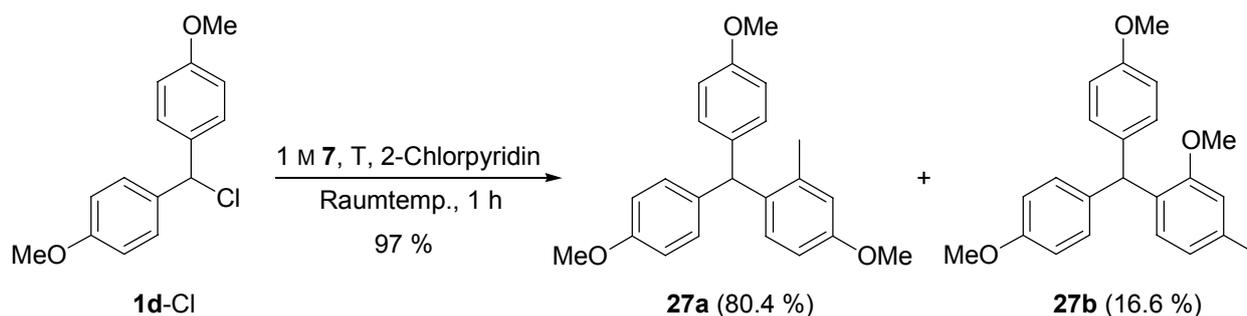
El ^a	<i>E</i>	Versuchs-Nr.	Umsatz ^b	$\text{P}_{\text{Nu}}^{\text{c}} / \text{P}_{\text{Solv}}^{\text{d}}$ gemessen	$\text{P}_{\text{Nu}}^{\text{c}} / \text{P}_{\text{Solv}}^{\text{d}}$ berechnet ^e
1d-Cl	0.00	MNH-084	> 99	100 / 0	0.11 / 1
1g-Cl	3.63	MNH-085	> 99	100 / 0	4.65 / 1
1i-Br	5.90	MNH-086	> 99	100 / 0	12.6 / 1
16-Cl	5.90	MHO-074	> 99	100 / 0	12.6 / 1

^a $n(\text{El}) = 0.2 \text{ mmol}$. ^b Umsatz bezogen auf die Summe der Produkte $\text{P}_{\text{Nu}} + \text{P}_{\text{Solv}}$. ^c P_{Nu} = Friedel-Crafts-Produkt. ^d P_{Solv} = Solvolyseprodukt. ^e Berechnet unter Einbeziehung aller Parameter nach Gleichung (3.5).

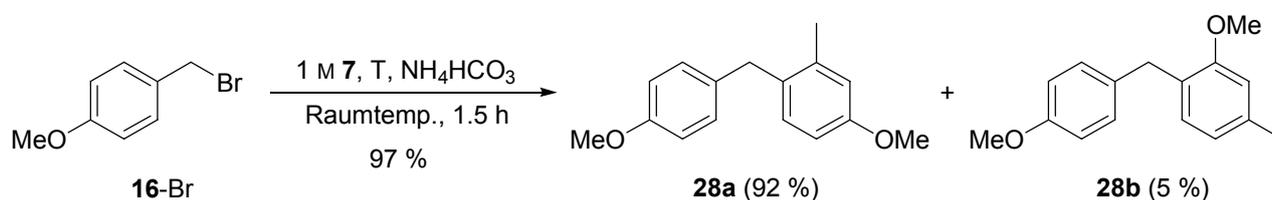
Die nach Gleichung (3.5) unter Berücksichtigung aller Parameter berechneten Produktverhältnisse verschieben sich beim Einsatz stärkerer Elektrophile (steigender *E*-Parameter) als Folge des sehr hohen *s*-Parameters von **7** ($s = 1.27$) verglichen mit Trifluorethanol ($s = 0.92$) zugunsten des Alkylierungsproduktes. Die GC-MS-Analysen ergaben jedoch keinen Hinweis auf die Anwesenheit der aufgrund der rechten Spalte von Tabelle 4.2 erwarteten Solvolyseprodukte P_{Solv} .

In Übereinstimmung mit diesen Befunden wurden die Alkylierungsprodukte **27a/b** und **28a/b** bei der Umsetzung von Bis(4-methoxyphenyl)methylchlorid (**1d-Cl**) (Schema 4.4) bzw. 4-Methoxybenzylbromid (**16-Br**) (Schema 4.5) mit 3-Methylanisol (**7**) in nahezu quantitativer Ausbeute isoliert.

Schema 4.4



Schema 4.5



Sowohl die Umsetzungen als auch die durchgeführten GC-MS-Studien zur Bestimmung der Produktverhältnisse stehen scheinbar im Widerspruch zu der Tatsache, dass die Lebensdauer des Bis(4-methoxyphenyl)methyl-Kations ($\mathbf{1d}^+$) in Trifluorethanol in Gegenwart von 2-Chlorpyridin ($\mathbf{4}$) bei Zugabe von 3-Methylanisole ($\mathbf{7}$) selbst bei einer Konzentration $c(\mathbf{7}) = 1 \text{ M}$ nicht verringert wird (vgl. Kapitel 2.6).

Die Gründe, auf die sich die Isolierbarkeit der Alkylierungsprodukte zurückführen lassen, wurden durch intensive mechanistische Studien aufgeklärt, die in einem eigenen Abschnitt (Kapitel 4.3) behandelt werden.

Der Nukleophilie-Parameter von Anisol ($\mathbf{23}$) ($N = -1.18$, $s = 1.20$)^[9a] ist sogar um 2 Einheiten kleiner als der von Trifluorethanol ($N_1 = 1.23$, $s = 0.92$).^[12]

Dennoch lässt sich Anisol durch verschiedenste Benzhydryl- und Benzyl-Kationen in Trifluorethanol alkylieren. Die Ausbeuten an isolierten Produkten unter Angabe der jeweiligen Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 4.3 zusammengestellt.

Tabelle 4.3 Umsetzungen verschiedener Elektrophile mit Anisol (**23**) in Trifluorethanol (T) oder Hexafluorpropan-2-ol (H) in Gegenwart von NH_4HCO_3 oder 2-Chlorpyridin (**4**).

El	Produkt ^a	Solvens ^b	Base	Ausbeute ^c [%]	$\text{P}_{\text{para}}/\text{P}_{\text{ortho}}^{\text{d}}$	<i>t</i> [h]
1d-Cl		T	NH_4HCO_3	70	20/1	0.5
		T	4	88	19/1	3
1e-Cl		T	NH_4HCO_3	88	11/1	2
		T	4	86	11/1	24
1g-Cl		T	NH_4HCO_3	96	11/1	3
		T	4	90	11/1	24
1i-Cl		H	NH_4HCO_3	80	10/1	1
		T	NH_4HCO_3	94	9/1	24
		T	4	84	9/1	24
1k-Cl		T	NH_4HCO_3	36	12/1	1
1l-Cl		T	NH_4HCO_3	30	10/1	24
16-Cl		H	NH_4HCO_3	77	13/1	1
		T	NH_4HCO_3	86	12/1	1
17-Cl		T	NH_4HCO_3	66	19/1	0.5
		T	4	64	14/1	6

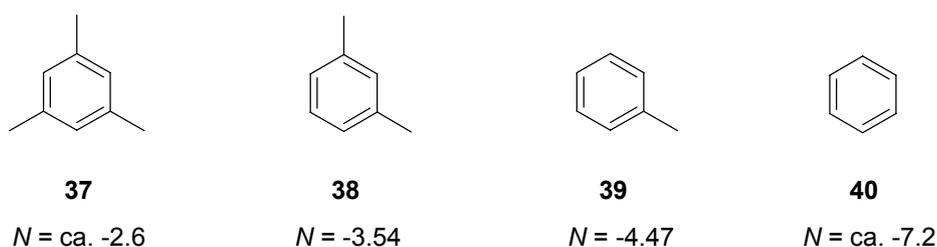
^a Dargestellt ist das *para*-Isomer als Hauptprodukt der Umsetzung. ^b 1 M Lösungen der Nukleophile. ^c Angabe isolierter Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung der Produkte. ^d Produktverhältnisse aus GC-MS-Messungen (in ausgewählten Beispielen kontrolliert durch NMR); die zeitliche Konstanz der Verhältnisse wurde durch Wiederholung der Messungen 1 d nach Beendigung der Reaktion sichergestellt.

Die ersten vier Zeilen aus Tabelle 4.3 zeigen die Alkylierungen von Anisol (**23**) mit donorsubstituierten Benzhydrylchloriden, die die Triarylmethane **29-32** in hohen Ausbeuten zugänglich machen. Setzt man 2-Chlorpyridin (**4**) zum Abfangen des entstehenden Chlorwasserstoffs ein, resultieren auffallend längere Reaktionszeiten gegenüber den entsprechenden Umsetzungen in Gegenwart von NH_4HCO_3 . Weiterhin steigt die Reaktionszeit mit zunehmendem *E*-Parameter von **1d-Cl** bis **1i-Cl** merklich an. Bei sonst gleichen Reaktionsbedingungen verläuft die Alkylierungsreaktion mit **1i-Cl** in Hexafluorpropan-2-ol aufgrund der größeren Ionisationsstärke *Y* erwartungsgemäß schneller (1 h) als in Trifluorethanol (24 h) (Zeile 4, Einträge 1 und 2). Verwendet man 4-Methoxybenzylchlorid (**16-Cl**) als Alkylierungsmittel zeigt sich bei der Analyse der Reaktionsansätze nach 1 h, dass die Umsetzungen mit Anisol (**23**) in beiden fluorierten Alkoholen (T und H) bereits vollständig abgelaufen sind (Zeile 7). Neben den in Spalte 2 dargestellten Hauptprodukten **29-36**, die in *para*-Position alkyliert sind, wurde in allen Fällen auch die Entstehung der entsprechenden *ortho*-Produkte beobachtet. Die Regioisomerenverhältnisse $\text{P}_{\text{para}}/\text{P}_{\text{ortho}}$ sind in der vorletzten Spalte der Tabelle 4.3 dargestellt und zeigen lediglich geringe Schwankungen. Abweichungen ergeben sich vor allem bei der Reaktion des stark stabilisierten Benzhydryl-Kation **1d**⁺. Die Reaktion von **16-Cl** mit Anisol (vorletzte Zeile, Tabelle 4.3) wurde auch von Olah untersucht.^[71] Bei Verwendung von TiCl_4 und 10 Äquivalenten des Nukleophils wurde ein Regioisomerenverhältnis $\text{P}_{\text{para}}/\text{P}_{\text{ortho}}$ von 2.33/1 bestimmt. Eine Erklärung für den größeren Anteil des *ortho*-Produktes könnte die Vorkomplexierung der Lewisäure an der Methoxygruppe des Anisols sein.

4.2 Alkylsubstituierte Benzole

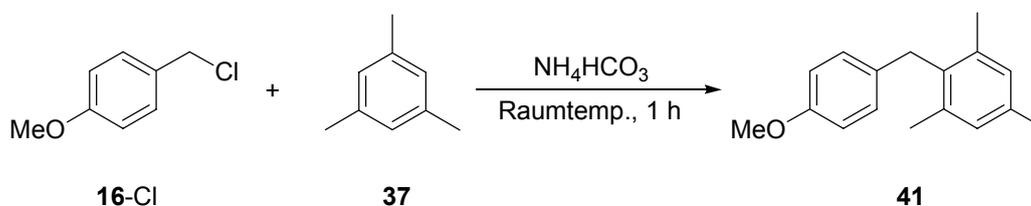
Nachdem die Alkylierung alkoxy-substituierter Benzole auch im Falle $N_{\text{Nu}} < N_1(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH})$ gelang, wurden die noch weniger reaktiven alkylsubstituierten Benzole **37-40** für weitere Untersuchungen herangezogen (Schema 4.6).

Schema 4.6



Mesitylen (**37**) ($N = -2.6$) lässt sich mit 4-Methoxybenzylchlorid (**16-Cl**) sowohl in Trifluorethanol als auch in Hexafluorpropan-2-ol in Gegenwart von NH_4HCO_3 innerhalb einer Stunde bei Raumtemp. effektiv alkylieren (Schema 4.7).

Schema 4.7

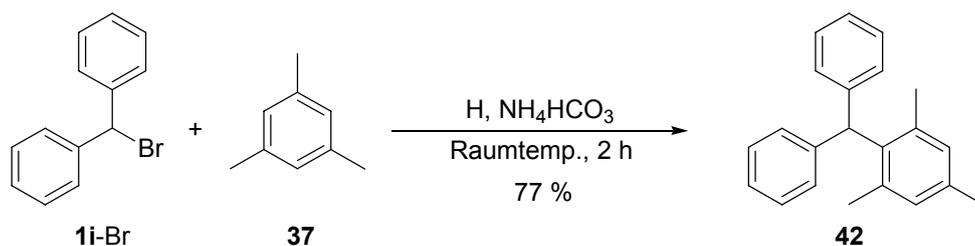


Solvens	Ausbeute
T	88 %
H	85 %

Da das Diphenylmethyl-Kation (**1i**⁺), das eine ähnliche Elektrophilie wie das 4-Methoxybenzyl-Kation (**16**⁺) aufweist, nur in einer Nebenreaktion mit Mesitylen reagierte ($\text{P}_{\text{Nu}}/\text{P}_{\text{Solv}} = 0.15/1$), wenn es aus Diphenylmethylchlorid in Trifluorethanol erzeugt wurde, kann man (auch aufgrund der verschiedenen sterischen Verhältnisse) auf das Vorliegen unterschiedlicher Reaktionsmechanismen schließen.

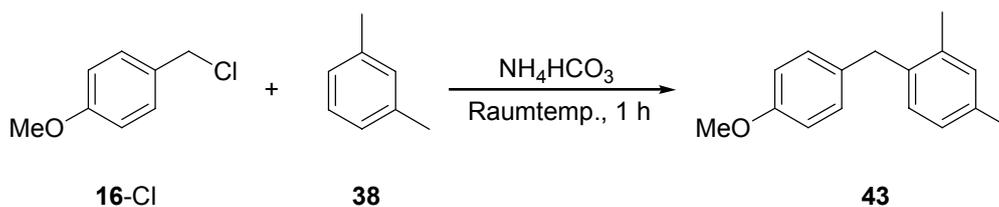
Vereinigt man jedoch Diphenylmethylbromid (**1i-Br**) mit Mesitylen in Hexafluorpropan-2-ol gelingt die Isolierung des Alkylierungsproduktes **42** bei Raumtemp. bereits nach einer Reaktionszeit von 2 h (Schema 4.8). Eine entsprechende Umsetzung von **1i-Cl** mit Mesitylen (**37**) in Hexafluorpropan-2-ol wurde nicht durchgeführt.

Schema 4.8



m-Xylol (**38**) ($N = -3.54$, $s = 1.62$)^[9a] weist zwar einen extrem hohen Steigungs-Parameter auf, jedoch ist der *N*-Parameter um nahezu 5 Einheiten kleiner als der von Trifluorethanol. Die Zugabe von 4-Methoxybenzylchlorid (**16-Cl**) zu einer 1 M Lösung von **38** liefert das Alkylierungsprodukt **43** sowohl in Trifluorethanol als auch bei der Verwendung von Hexafluorpropan-2-ol (Schema 4.9).

Schema 4.9



Solvens	Ausbeute
T	66 %
H	47 %

Der Versuch, Toluol (**39**) ($N = -4.47$, $s = 1.32$)^[9a] unter den gleichen Reaktionsbedingungen mit 4-Methoxybenzylchlorid (**16-Cl**) zu alkylieren, misslang. Aus beiden fluorierten Alkoholen (T und H) isoliert man auch nach längeren Reaktionszeiten Produktgemische, die sich nach GC-MS-Analyse aus verschiedenen höhermolekularen Verbindungen zusammensetzen. Deren Strukturen konnten wegen der Komplexität der Gemische nicht geklärt werden. Da die Nukleophilie des Toluols (**39**) offensichtlich zu gering ist, und deutlich unterhalb der des aromatischen Ringes des 4-Methoxybenzylchlorids (**16-Cl**) liegt, könnte die Eigenkondensation

von **16-Cl** der initiiierende Reaktionsschritt für die Bildung der Reaktionsprodukte sein. Eine weitere Möglichkeit stellt die weitere Benzylierung des entstehenden 4-Methoxybenzyltoluols dar. Es ist anzunehmen, dass die Grenze des Synthesekonzeptes mit der Alkylierung von *m*-Xylol (**38**) in Trifluorethanol bereits erreicht wurde.

Aufgrund dieser Befunde wurde auf die Untersuchung von Benzol (**40**) ($N = \text{ca. } -7.2$)^[72] als π -Nukleophil verzichtet.

4.3 Mechanistische Untersuchungen

Die vorangehenden Kapitel zeigen, dass die Alkylierung von Arenen in Trifluorethanol zumindest teilweise auch dann möglich ist, wenn deren Nukleophilie beträchtlich geringer ist als N_1 ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$). Wie sind diese Befunde in Hinblick auf die aus den Reaktivitätsskalen zu erwartenden Ergebnissen zu beurteilen?

Für den Ablauf der vorgestellten Alkylierungsreaktionen sind prinzipiell verschiedene Mechanismen denkbar (Abbildung 4.1). Die Wahrscheinlichkeit, mit der einer dieser Reaktionswege eingeschlagen wird, hängt dabei stark von unterschiedlichsten Faktoren wie der sterischen Anforderung am reaktiven Zentrum des Substrats **EI**, der Stabilität des Kations **EI**⁺, der Wahl der Base sowie der π -Nukleophilie des betrachteten Systems (πNu) ab.

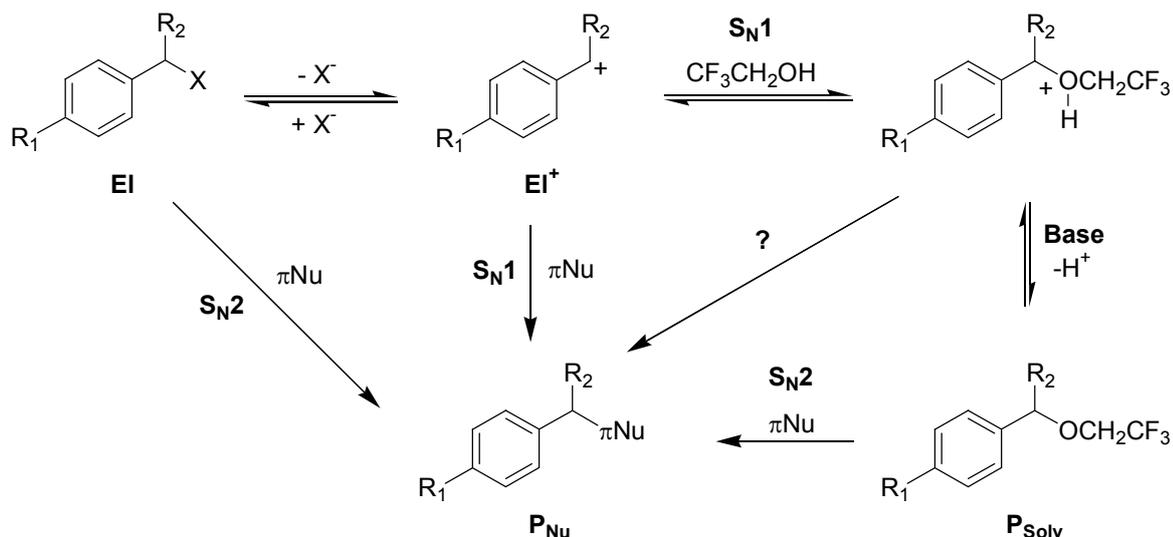


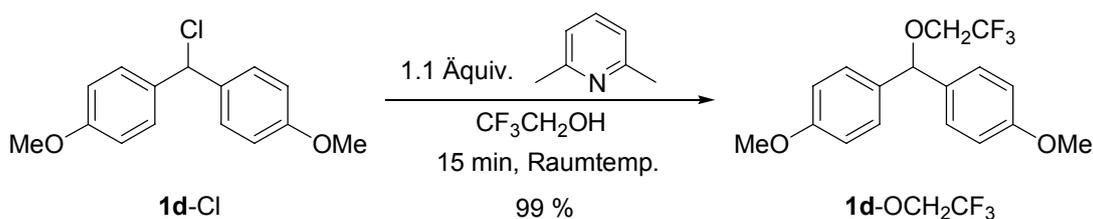
Abbildung 4.1 Mögliche Reaktionswege zum Alkylierungsprodukt P_{Nu} ausgehend von dem elektrophilen Substrat EI .

4.3.1 Synthese der Benzhydryl- und Benzyltrifluorethylether $\mathbf{1d}$ -, $\mathbf{1i}$ - und $\mathbf{16-OCH_2CF_3}$ sowie der Pyridiniumchloride $\mathbf{4\cdot HCl}$ und $\mathbf{18\cdot HCl}$

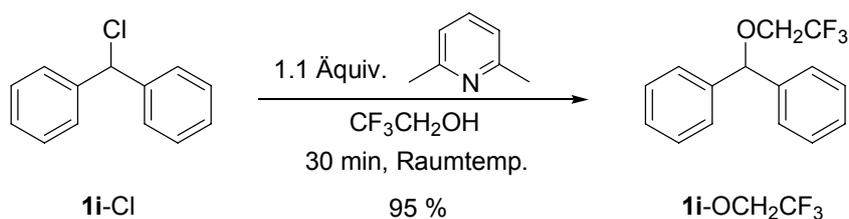
Für die mechanistischen Untersuchungen wurden Bis(4-methoxyphenyl)methylchlorid ($\mathbf{1d-Cl}$), die Diphenylmethylhalogenide $\mathbf{1i-Cl}$ und $\mathbf{1i-Br}$, sowie die 4-Methoxybenzylhalogenide $\mathbf{16-Cl}$ und $\mathbf{16-Br}$ verwendet. Die im Reaktionsverlauf generierten Kationen $\mathbf{1d}^+$ und $\mathbf{1i}^+$ weisen die gleichen sterischen Anforderungen am reaktiven Zentrum bei einem Reaktivitätsunterschied um den Faktor 10^6 auf, während beim Vergleich von $\mathbf{1i}^+$ und $\mathbf{16}^+$ der Einfluss der sterischen Verhältnisse bei gleicher Elektrophilie studiert werden kann.

Da die Trifluorethylether $\mathbf{1d-OCH_2CF_3}$ und $\mathbf{1i-OCH_2CF_3}$ ebenfalls mögliche Intermediate in den Alkylierungsreaktionen sein können, wurden diese ausgehend von den entsprechenden Halogeniden hergestellt. Nach Zugabe von $\mathbf{1d-Cl}$ bzw. $\mathbf{1i-Cl}$ zu Trifluorethanol in Gegenwart von 2,6-Lutidin ($\mathbf{18}$) bei Raumtemp. isoliert man $\mathbf{1d-OCH_2CF_3}$ (Schema 4.10) bzw. $\mathbf{1i-OCH_2CF_3}$ (Schema 4.11) mit nahezu quantitativen Ausbeuten.

Schema 4.10

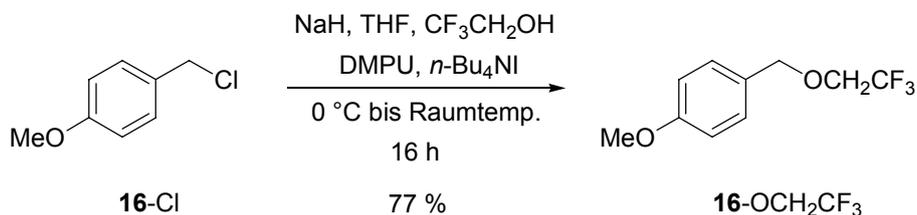


Schema 4.11



Da bei der Synthese des 4-Methoxybenzyltrifluorethylethers auf die gleiche Weise beträchtliche Mengen an Nebenprodukten entstanden, wurde zur Herstellung von **16-OCH₂CF₃** auf eine literaturbekannte Synthese zurückgegriffen.^[73] Dazu wird zunächst Trifluorethanol und dann 3-Methoxybenzylchlorid (**16-Cl**) mit *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU) in THF bei 0 °C zu einer Suspension von NaH in THF getropft. Nach Zugabe von *n*-Bu₄NI, Erwärmen der Reaktionsmischung auf Raumtemp., Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung isoliert man den Trifluorethylether **16-OCH₂CF₃** mit einer Ausbeute von 77 % (Schema 4.12).

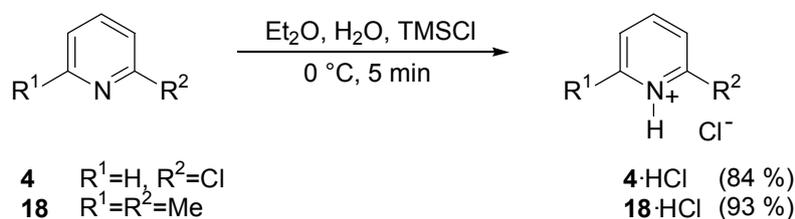
Schema 4.12



Weiterhin ist es denkbar, dass die durch das Abfangen des Chlorwasserstoffs aus 2-Chlorpyridin (**4**) oder 2,6-Lutidin (**18**) anfallenden Pyridiniumchloride **4**·HCl bzw. **18**·HCl als Katalysatoren der Alkylierungsreaktionen fungieren. Die Synthese der Pyridiniumchloride erfolgte durch die

Generierung stöchiometrischer Mengen an HCl aus Trimethylsilylchlorid und Wasser in einer etherischen Lösung der jeweiligen Pyridinbase **4** bzw. **18** (Schema 4.13).

Schema 4.13



In den folgenden Abschnitten werden zahlreiche mögliche Kombinationen von elektrophilen Substraten und Nukleophilen unter dem Einfluss verschiedener Basen sowie deren Hydrochloriden untersucht und der zeitliche Verlauf der Reaktionen zu Aufklärung der Mechanismen mittels GC-MS-Analytik verfolgt.

4.3.2 3-Methylanisol (7)

Da 3-Methylanisol (**7**) ($N = 0.13$, $s = 1.27$) die Lebensdauer des Bis(4-methoxyphenyl)methylkations (**1d**⁺) in Trifluorethanol nicht verringert, sollte der Trifluorethylether **1d**-OCH₂CF₃ das kinetische Produkt dieser Umsetzung sein. Während bei Verwendung von NH₄HCO₃ als Hilfsbase das Alkylierungsprodukt **27** nach 30 min das einzige Reaktionsprodukt ist (Tabelle 4.4), ergibt sich bei der analogen Umsetzung mit 2,6-Lutidin (**18**) ein Produktverhältnis **27**/**1d**-OCH₂CF₃ = 1/5, das über mehrere Tage konstant bleibt. Dieser Befund deckt sich mit dem nach Gleichung (3.5) berechneten Verhältnis von **27**/**1d**-OCH₂CF₃ = 1/9.26, insbesondere dann, wenn man berücksichtigt, dass sich die Nukleophilie von π -Systemen in Trifluorethanol in etwa um den Faktor 2 erhöht.

Verläuft die Reaktion über den Trifluorethylether **1d**-OCH₂CF₃ als Zwischenprodukt? **1d**-OCH₂CF₃ reagiert in Gegenwart von 2-Chlorpyridin nicht mit 3-Methylanisol (**7**). Verwendet

man hingegen ein Gemisch von 2-Chlorpyridin (**4**) und dessen Hydrochlorid **4**·HCl, beobachtet man bereits nach 30 min vollständigen Umsatz zum Alkylierungsprodukt **27**. Beim Einsatz eines Gemisches aus 2,6-Lutidin (**18**) und **18**·HCl findet keine Alkylierungsreaktion statt.

Tabelle 4.4 GC-MS-analytische Untersuchungen der Umsetzungen der Benzhydrylderivate **1d-X**, **1i-X** und **16-X** mit 3-Methylanisol (**7**) in Gegenwart verschiedener Basen oder Gemischen mit deren Hydrochloriden.

El	X	Base	Versuch	Ergebnis
1d-X	Cl	NH ₄ HCO ₃	MNH-084	$P_{Nu}/P_{Solv} = 100/0$ (30 min)
	Cl	18	MHO-213	$P_{Nu}/P_{Solv} = 1/5$ (zeitlich konstant)
	OCH ₂ CF ₃	4	MHO-208	keine Reaktion nach 3 d
	OCH ₂ CF ₃	4/4 ·HCl	MHO-211	$P_{Nu}/P_{Solv} = 100/0$ (30 min)
	OCH ₂ CF ₃	18/18 ·HCl	MHO-212	keine Reaktion nach 1 d
1i-X	Br	NH ₄ HCO ₃	MNH-086	$P_{Nu}/P_{Solv} = 100/0$ (30 min)
	Cl	4	MHO-216	$P_{Nu}/P_{Solv} = 13/1$ (30min); 100/0 (3 d)
	Cl	18	MHO-217	$P_{Nu}/P_{Solv} = 8/1$ (zeitlich konstant)
	OCH ₂ CF ₃	4	MHO-209	keine Reaktion nach 3 d
	OCH ₂ CF ₃	4/4 ·HCl	MHO-214	langsame Bildung von P_{Nu} über ca. 7 d (Abbildung 4.2)
	OCH ₂ CF ₃	18/18 ·HCl	MHO-215	keine Reaktion nach 1 d
16-X	Br	NH ₄ HCO ₃	MNH-074	$P_{Nu}/P_{Solv} = 100/0$ (30 min)

Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei den Umsetzungen von 3-Methylanisol mit den Diphenylmethyl-Derivaten **1i-X** erhalten (Tabelle 4.4, Absatz 2). Beim Einsatz der Halogenide **1i-Cl/Br** beobachtet man vollständige Alkylierung in Gegenwart von NH₄HCO₃ und ein zeitlich konstantes Produktverhältnis von $P_{Nu}/P_{Solv} = 8/1$ (berechnetes Verhältnis $P_{Nu}/P_{Solv} = 12.6/1$) in Gegenwart von 2,6-Lutidin (**18**). Die Umwandlung des zum Teil gebildeten Solvolyseproduktes P_{Solv} zur quantitativen Alkylierung beim Einsatz von 2-Chlorpyridin (**4**) wird bei der genaueren Untersuchung der Reaktion von **1i-OCH₂CF₃** und 3-Methylanisol (**7**) in Gegenwart des Gemisches **4/4**·HCl deutlich. Mit der Abnahme der Konzentration des eingesetzten Diphenylmethyl-Trifluorethylethers (**1i-OCH₂CF₃**) bilden sich die in *ortho*- bzw. *para*-Position zur Methoxygruppe alkylierten Regioisomere (*o-P* und *p-P*; Abbildung 4.2).

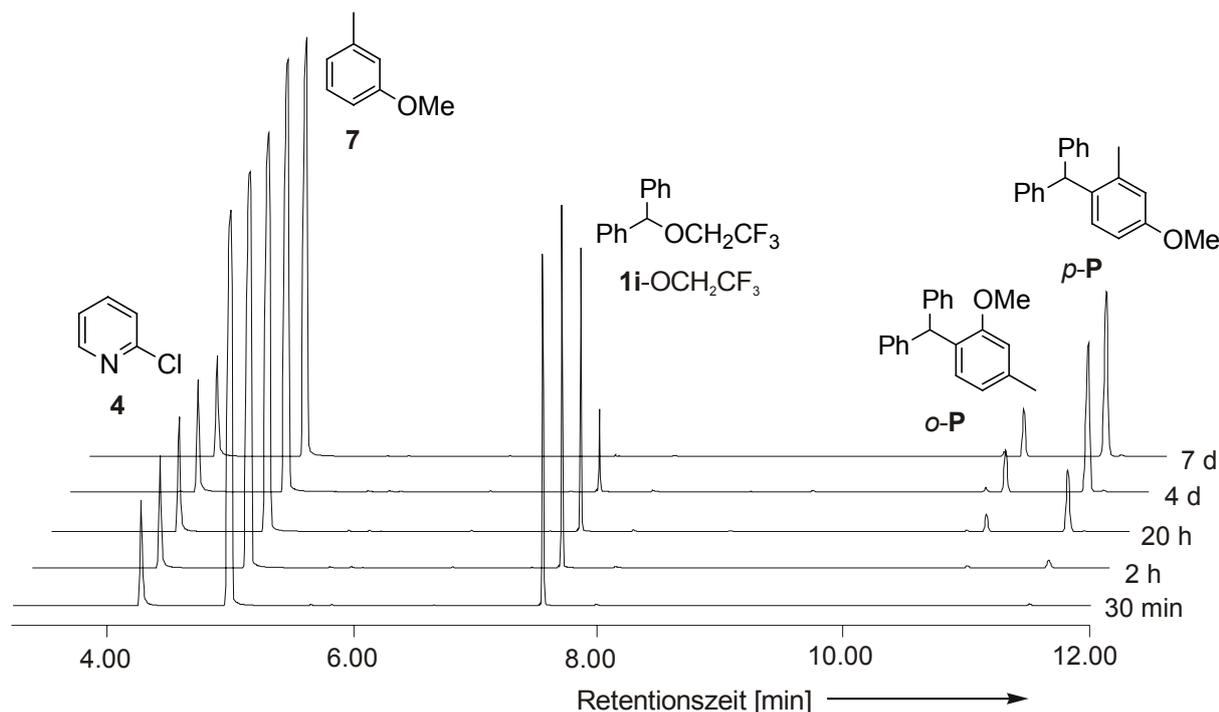


Abbildung 4.2 Gaschromatogramme der Umsetzung von **1i-OCH₂CF₃** und 3-Methylanisol (**7**) in Trifluorethanol in Gegenwart eines Gemisches von 2-Chlorpyridin (**4**) und dessen Hydrochlorid **4·HCl** bei fortschreitender Reaktionszeit.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei Reaktionen, bei denen gilt $N_{\text{Nu}} \ll N_1(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH})$, die primäre Reaktion mit Trifluorethanol, die auch rechnerisch vorhergesagt werden kann, tatsächlich eintritt. Offensichtlich wird das entstehende Oxonium-Ion durch NH_4HCO_3 , welches sich im Reaktionsverlauf nur langsam im Solvens löst, zu langsam deprotoniert. Die in der Gleichgewichtseinstellung zurückgebildeten Carbokationen **1i**⁺ werden dann durch Reaktion mit 3-Methylanisol (**7**) verbraucht. Die Deprotonierung erfolgt effektiv und irreversibel durch 2,6-Lutidin (**18**). So ist auch die Rückreaktion des Trifluorethylethers **1i-OCH₂CF₃** beim Einsatz eines Gemisches aus Lutidin (**18**) und Lutidinhydrochlorid (**18·HCl**) nicht möglich. Die Deprotonierung des intermediär entstehenden Oxonium-Ions durch 2-Chlorpyridin (**4**) zum Solvolyseprodukt **1i-OCH₂CF₃** erfolgt zwar, jedoch kann das Proton gleichermaßen wieder zurück übertragen werden. Durch eine langsame Einstellung des Gleichgewichtes über einen längeren Zeitraum bilden sich die Alkylierungsprodukte (*o*-**P** und *p*-**P**; Abbildung 4.2).

4.3.3 Anisol (**23**)

Die Schlussfolgerungen zu den Reaktionsmechanismen sowie den Einfluss der eingesetzten Base werden auch durch die Untersuchungen der Alkylierungsreaktionen des Anisols (**23**) bestätigt (Tabelle 4.5).

Tabelle 4.5 GC-MS-analytische Untersuchungen der Umsetzungen der Benzhydrylchloride **1d**-Cl, **1i**-Cl und **16**-Cl mit Anisol (**23**) in Trifluorethanol in Gegenwart verschiedener Basen.

El	Base	Versuch	Ergebnis
1d -Cl	NH ₄ HCO ₃	MHO-221	$P_{Nu}/P_{Solv} = 100/0$ (1 min) (Abbildung 4.3a)
	18	MHO-222	$P_{Nu}/P_{Solv} = 0/100$ (5 min) (Abbildung 4.3b)
	4	MHO-219	Bildung P_{Nu} aus P_{Solv} über 4 h (Abbildung 4.4)
1i -Cl	NH ₄ HCO ₃	MHO-172	$P_{Nu}/P_{Solv} \approx 9/1$ (zeitlich konstant)
	18	MHO-177	$P_{Nu}/P_{Solv} \approx 1/4$ (zeitlich konstant)
	4	MHO-223	Bildung P_{Nu} aus P_{Solv} über 1 h (Abbildung 4.5)
16 -Cl	NH ₄ HCO ₃	MNH-142	$P_{Nu}/P_{Solv} = 100/0$ (1 min)
	18	MHO-225	$P_{Nu} \gg P_{Solv}$ (zeitlich konstant) (Abbildung 4.6)
	4	MHO-224	$P_{Nu} \gg P_{Solv}$ (1 min); $P_{Nu}/P_{Solv} = 100/0$ (2 min)

Anisol (**23**) lässt sich in Trifluorethanol in Anwesenheit von NH₄HCO₃ mit **1d**-Cl innerhalb von 1 min vollständig zu den Triarylmethanen *o*-**29** und *p*-**29** umsetzen (Abbildung 4.3a). Während 3-Methylanisol (**7**) durch **1d**-Cl in Gegenwart von 2,6-Lutidin (**18**) noch zum Teil alkyliert wurde, entsteht wegen der weitaus geringeren Nukleophilie des Anisols ($N = -1.18$, $s = 1.20$) in diesem Fall ausschließlich das Solvolyseprodukt **1d**-OCH₂CF₃, welches auch nach längerer Reaktionszeit (3 d) in Anwesenheit des Lutidinhydrochlorids (**18**·HCl) nicht mit Anisol reagiert (Abbildung 4.3b).

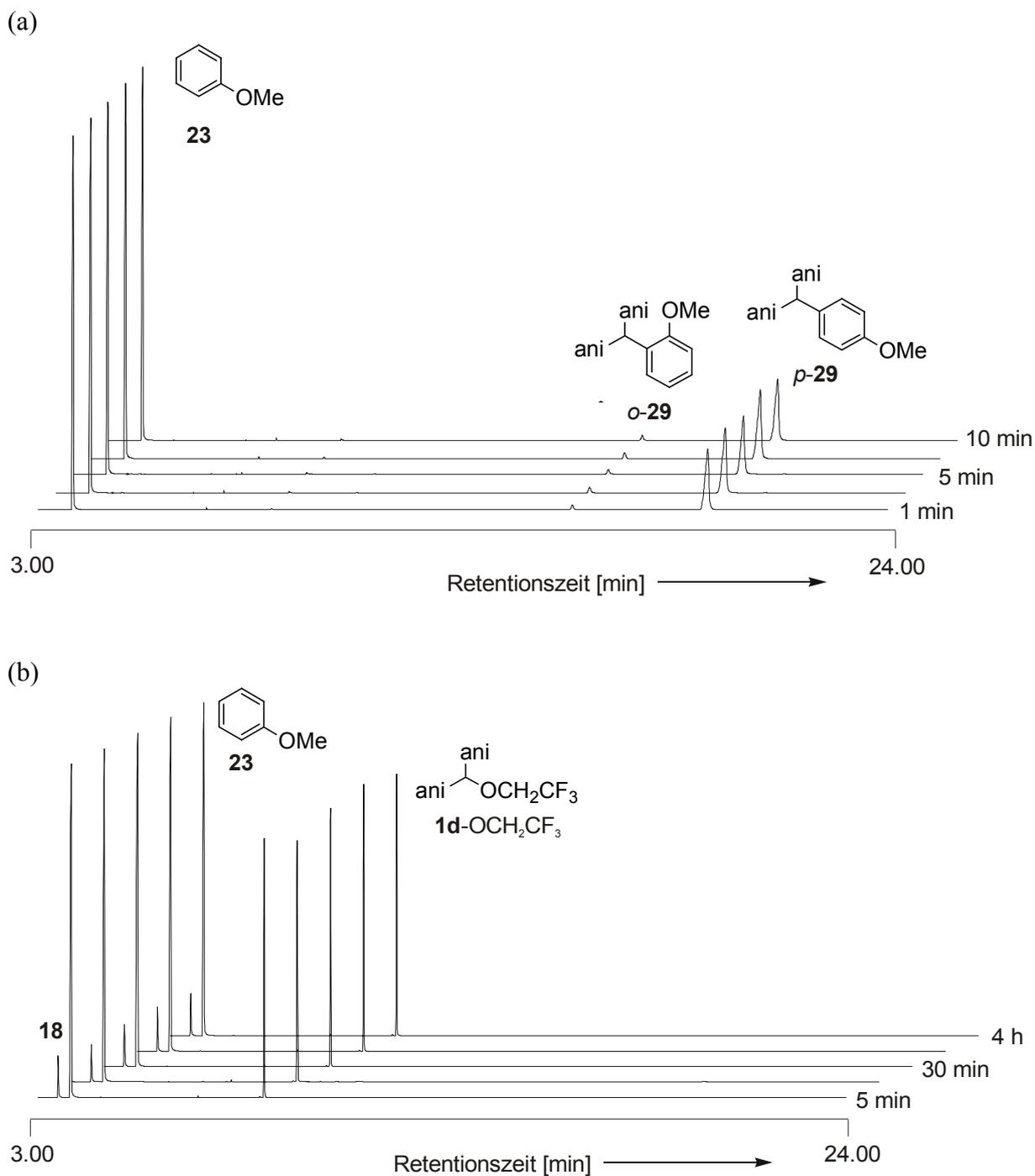


Abbildung 4.3 Gaschromatogramme der Umsetzung von **1d-Cl** und Anisol (**23**) in Trifluorethanol in Gegenwart von (a) NH_4HCO_3 oder (b) 2,6-Lutidin (**18**) bei fortschreitender Reaktionszeit.

Führt man die Umsetzung von **1d-Cl** mit Anisol hingegen in Anwesenheit von 2-Chlorpyridin (**4**) durch, entsteht zunächst quantitativ der Trifluorethylether **1d-OCH₂CF₃**. Dessen Folgereaktion mit Anisol unter Bildung der Alkylierungsprodukte *o*-**29** und *p*-**29** ist viel

langsamer als bei der entsprechenden Umsetzung mit 3-Methylanisol (**7**), da die im Gleichgewicht verfügbaren Carbokationen **1d**⁺ durch das schwächere Nukleophil Anisol (**23**) weniger rasch verbraucht werden (Abbildung 4.4).

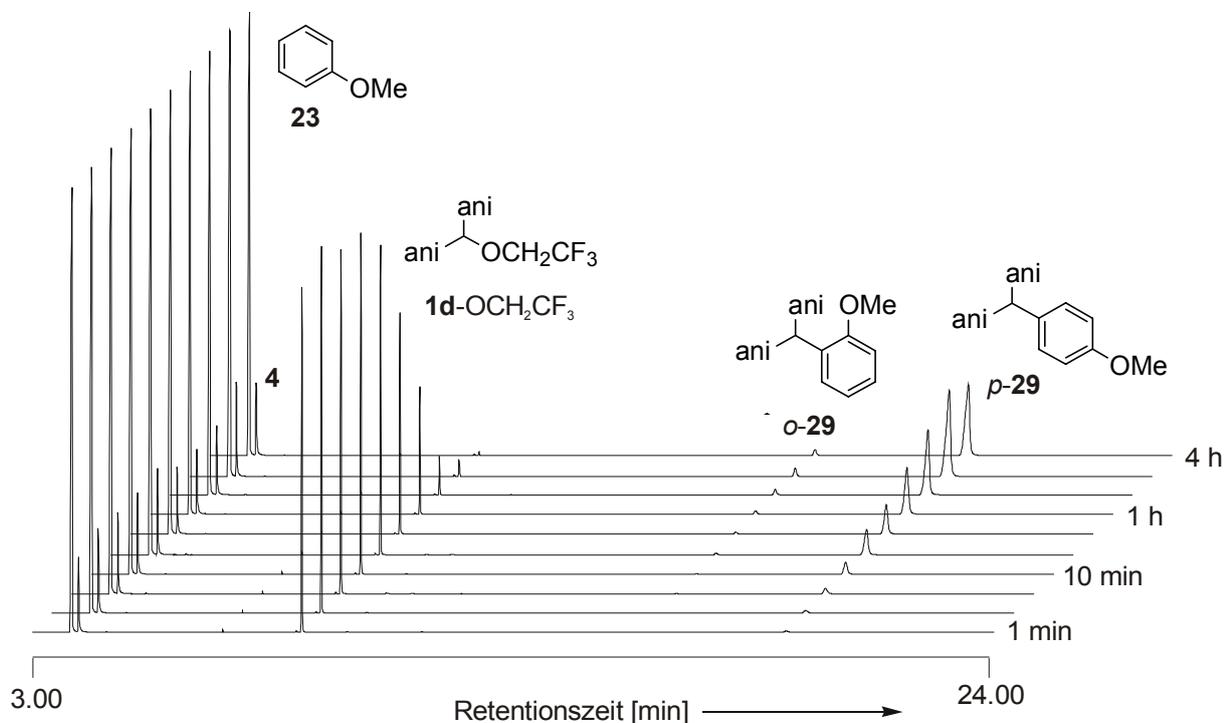


Abbildung 4.4 Gaschromatogramme der Umsetzung von **1d-Cl** und Anisol (**23**) in Trifluorethanol in Gegenwart von 2-Chlorpyridin (**4**) bei fortschreitender Reaktionszeit.

Der vierte Eintrag der Tabelle 4.5 (MHO-172) zeigt, dass NH_4HCO_3 durch das langsame Lösen als zeitlich verzögert wirkende Base einsetzbar ist. Die Deprotonierung der durch die Reaktion von **1i**⁺ mit Trifluorethanol gebildeten Oxonium-Ionen liefert Chlorwasserstoff. In der sauren Reaktionslösung bildet sich das Carbenium-Ion **1i**⁺ zurück und die Alkylierungsprodukte **o-32** und **p-32** reichern sich im Reaktionsverlauf an. Sobald die Protonen durch NH_4HCO_3 irreversibel abgefangen werden, bleibt das Produktverhältnis konstant. Bei der Reaktion von **1i-Cl** mit Anisol (**23**) in Gegenwart von 2,6-Lutidin (**18**) ergibt sich wiederum das erwartete Produktverhältnis (berechnetes Verhältnis $\text{P}_{\text{Nu}}/\text{P}_{\text{Solv}} = 1/8$). Bei der Umsetzung von **1i-Cl** mit Anisol in Gegenwart von 2-Chlorpyridin (**4**) wird ebenfalls zunächst der Trifluorethylether **1i-OCH₂CF₃** gebildet, der sich in einem Zeitraum von ca. 1 h in die Friedel-Crafts-Produkte **o-32** und **p-32** umwandelt (Abbildung 4.5).

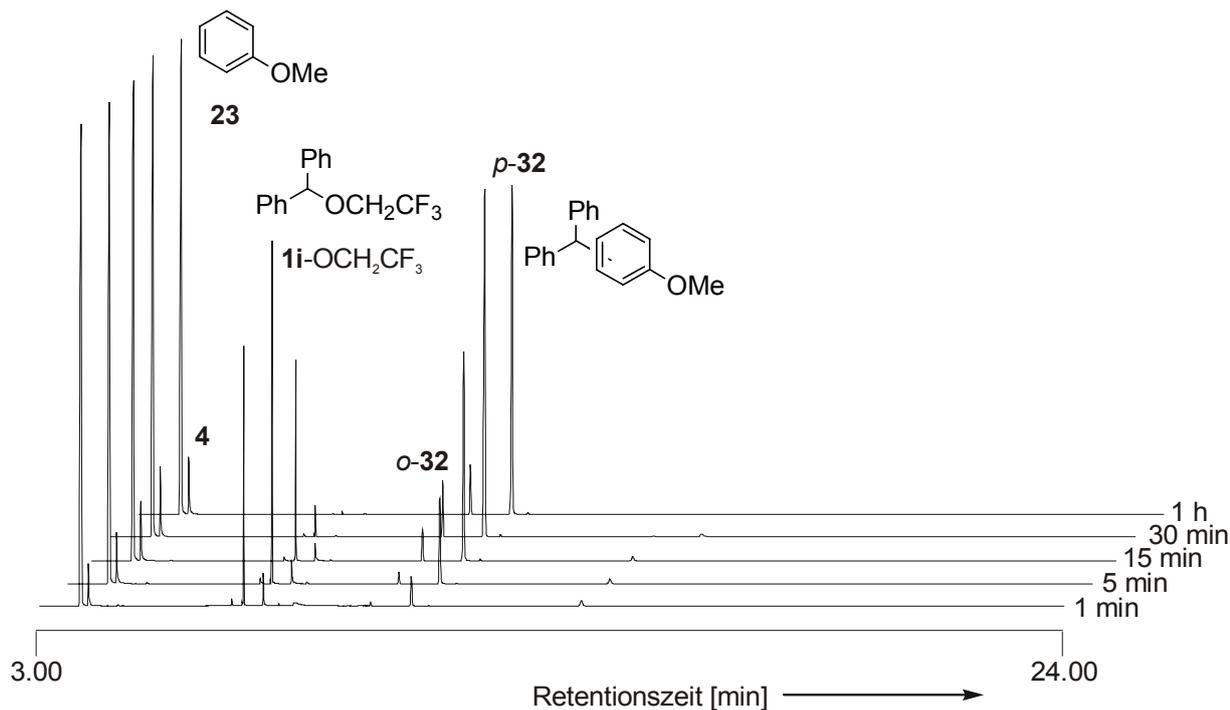


Abbildung 4.5 Gaschromatogramme der Umsetzung von **1i-Cl** und Anisol (**23**) in Trifluorethanol in Gegenwart von 2-Chlorpyridin (**4**) bei fortschreitender Reaktionszeit.

Die Alkylierung von Anisol (**23**) mit 4-Methoxybenzylchlorid (**16-Cl**) in Trifluorethanol verläuft beim Einsatz von NH_4HCO_3 oder 2-Chlorpyridin (**4**) mit quantitativem Umsatz. Selbst bei Verwendung von 2,6-Lutidin (**18**) ist der Anteil an **16-OCH₂CF₃** im Produktgemisch $< 2\%$ (Abbildung 4.6). Die Reaktion ist bereits nach 1 min beendet; das Produktverhältnis konstant. Da das 4-Methoxybenzyl-Kation (**16**⁺) und das Diphenylmethyl-Kation (**1i**⁺) die gleiche Elektrophilie aufweisen, sollten die Produktverhältnisse bei gleicher Reaktionsführung nur geringfügig voneinander abweichen. Das drastisch unterschiedliche Verhalten deutet darauf hin, dass die Alkylierungsprodukte *o*-**35** und *p*-**35** vorrangig nach einem $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus gebildet werden (vgl. auch Lit.^[74]).

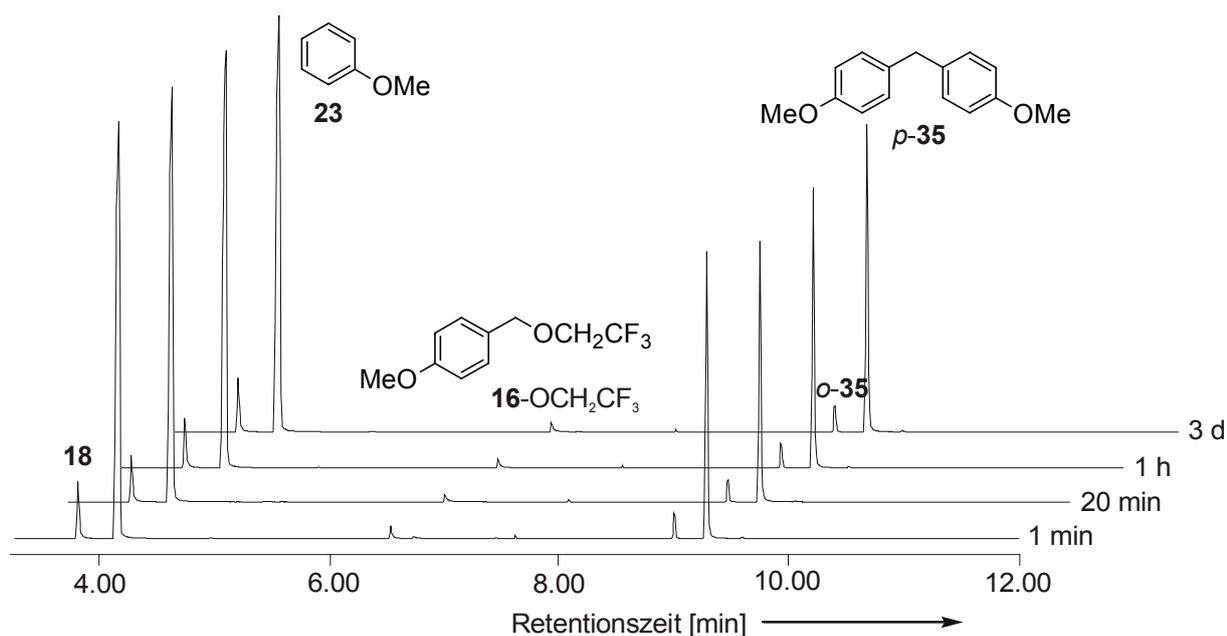


Abbildung 4.6 Gaschromatogramme der Umsetzung von **16-Cl** und Anisol (**23**) in Trifluorethanol in Gegenwart von 2,6-Lutidin (**18**) bei fortschreitender Reaktionszeit.

4.3.4 Mesitylen (**37**)

Die Alkylierungen von Mesitylen (**37**) mit den Benzhydrylchloriden **1d-Cl** und **1i-Cl** verlaufen in Übereinstimmung mit den bislang gemachten Beobachtungen (Tabelle 4.6).

Das Abfangen der in Anwesenheit von NH_4HCO_3 oder 2-Chlorpyridin (**4**) aus den jeweiligen Trifluorethylethern zurückgebildeten Benzhydrylium-Ionen **1d**⁺ bzw. **1i**⁺ erfolgt durch das schwache Nukleophil Mesitylen allerdings nur sehr langsam.

Dahingegen verlaufen die Friedel-Crafts-Reaktionen mit 4-Methoxybenzylchlorid (**16-Cl**) glatt (Tabelle 4.6; unterer Abschnitt) und unabhängig von der eingesetzten Base. Abbildung 4.7 zeigt, dass das Friedel-Crafts-Produkt **41** selbst beim Einsatz von 2,6-Lutidin bereits nach 1 min quantitativ entsteht.

Tabelle 4.6 GC-MS-analytische Untersuchungen der Umsetzungen der Benzhydrylderivate **1d-X**, **1i-X** und **16-X** mit Mesitylen (**37**) in Trifluorethanol in Gegenwart verschiedener Basen oder Gemischen mit deren Hydrochloriden.

El	X	Base	Versuch	Ergebnis
1d-X	Cl	4	MHO-220	halber Umsatz nach 7 d
1i-X	Cl	NH ₄ HCO ₃	MHO-171	$P_{Nu}/P_{Solv} \approx 1/6.5$ (2 d) (zeitlich konstant)
	Cl	18	MHO-178	$P_{Nu}/P_{Solv} = 0/100$ (1d)
	Cl	4	MHO-179	Spuren P_{Nu} nach 1 d
16-X	Cl	NH ₄ HCO ₃	MNH-143	$P_{Nu}/P_{Solv} = 100/0$ (30 min)
	Cl	4	MHO-182	$P_{Nu}/P_{Solv} = 100/0$ (30 min)
	Cl	18	MHO-226	$P_{Nu}/P_{Solv} = 100/0$ (1 min) (Abb. 4.7)
	OCH ₂ CF ₃	---	MNH-152	$P_{Nu}/P_{Solv} = 100/0$ (30 min)
	OCH ₂ CF ₃	18/18·HCl	MNH-159	5 % P_{Nu} nach 1 d

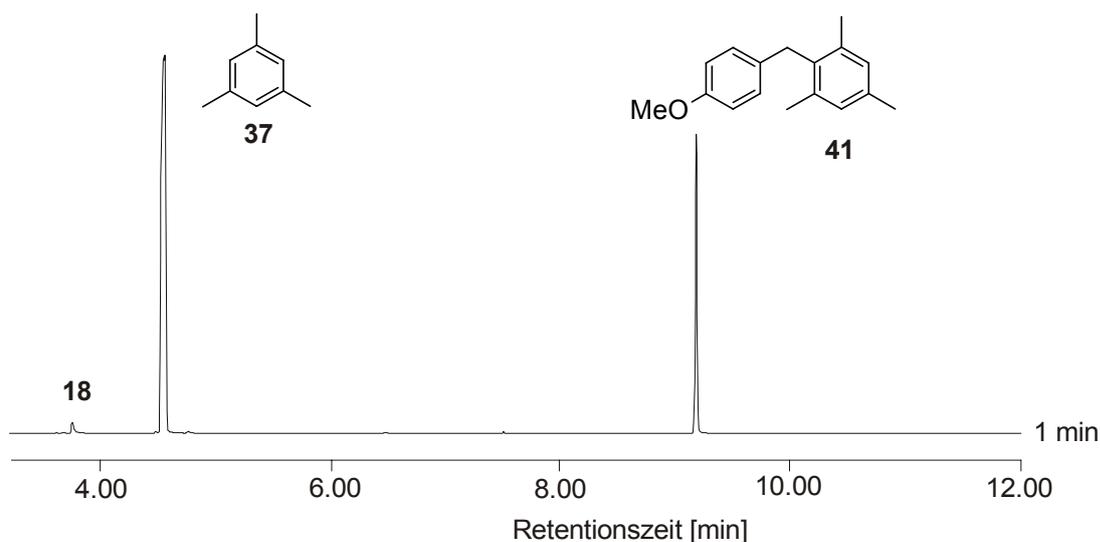


Abbildung 4.7 Gaschromatogramm der Umsetzung von **16-Cl** mit Mesitylen (**37**) in Trifluorethanol in Gegenwart von 2,6-Lutidin (**18**) nach einer Reaktionszeit von 1 min bei 20 °C.

Führt man analoge Reaktionen in anderen S_N2-typischen Lösungsmitteln wie Aceton oder Ethanol durch, die weitaus kleinere *Y*-Werte aufweisen ($Y \approx -2$)^[24] als Trifluorethanol ($Y = 1.15$),^[75,76] lässt sich keine Bildung von Alkylierungsprodukten feststellen.

4.3.5 *m*-Xylol (38)

m-Xylol (38) ist ein so schwaches Nukleophil, dass die Alkylierungen mit den Benzhydrylchloriden **1d**-Cl und **1i**-Cl selbst in Trifluorethanol extrem lange Reaktionszeiten erfordern (Tabelle 4.7; Einträge 1-3).

Dennoch liegt der Anteil des S_N2-Mechanismus bei der Reaktion von 4-Methoxybenzylchlorid (**16**-Cl) mit *m*-Xylol (38) in Gegenwart von 2,6-Lutidin (**18**) bei ca. 90 % (Tabelle 4.7, letzter Eintrag).

Tabelle 4.7 GC-MS-analytische Untersuchungen der Umsetzungen der Benzhydrylchloride **1d**-Cl, **1i**-Cl und **16**-Cl mit *m*-Xylol (38) in Trifluorethanol in Gegenwart verschiedener Basen.

El	Base	Versuch	Ergebnis
1d -Cl	4	MHO-218	$P_{\text{Nu}}/P_{\text{Solv}} = 0/100$ (1 h); $\approx 1/1$ (9 d)
1i -Cl	NH ₄ HCO ₃	MHO-173	$P_{\text{Nu}}/P_{\text{Solv}} \approx 1/3$ (2 d: kaum Veränd.)
	18	MHO-180	$P_{\text{Nu}}/P_{\text{Solv}} = 0/100$ (1 d)
16 -Cl	NH ₄ HCO ₃	MNH-146	$P_{\text{Nu}}/P_{\text{Solv}} = 100/0$ (30 min)
	18	MHO-227	$P_{\text{Nu}}/P_{\text{Solv}} \approx 9/1$ (zeitlich konstant)

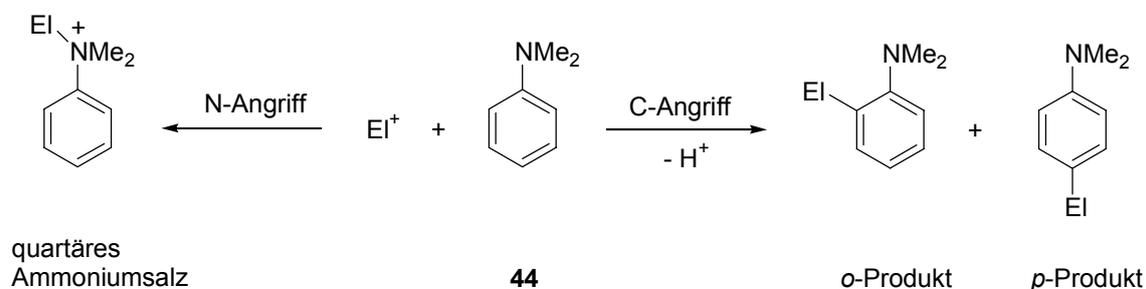
Offensichtlich wird die Kohlenstoff-Chlor-Bindung von **16**-Cl durch Trifluorethanol in solch starkem Masse geschwächt, dass sogar die Reaktivität des *m*-Xylols ausreicht, um eine nukleophile Substitution nach S_N2 zu realisieren.

Ungeklärt bleibt, warum Trifluorethanol bei Alkylierungsreaktionen derart schwacher Nukleophile wie Anisol (**23**), Mesitylen (**37**) oder *m*-Xylol (**38**) nicht selbst als Nukleophil im Sinne einer S_N2-Reaktion unter Bildung des Trifluorethylethers **16**-OCH₂CF₃ fungiert.

4.4 Untersuchung der Alkylierung von *N,N*-Dimethylanilin (**44**)

Bei der Alkylierung von Anilinen sind prinzipiell zwei verschiedene Angriffsmöglichkeiten denkbar, die N-Alkylierung und die C-Alkylierung. Erstere sollte aufgrund der höheren Nukleophilie am Stickstoffatom, bedingt durch die kleinere intrinsische Barriere dieser Reaktion, bevorzugt sein. Bei der Verwendung von *N,N*-Dimethylanilin (**44**) ($N = \text{ca. } 5.5$)^[77] führt der N-Angriff zu quartären Ammoniumsalzen (Schema 4.14; links). Der C-Angriff sollte ein Gemisch der *para*- und *ortho*-Alkylierungsprodukte liefern (Schema 4.14; rechts).

Schema 4.14 Konkurrenz der C-Alkylierung von *N,N*-Dimethylanilin (**44**) in *ortho*- bzw. *para*-Position mit der N-Alkylierung bei Reaktion mit verschiedenen Elektrophilen (E^+).



Starke Lewisäuren katalysieren die Isomerisierung alkylierter Benzole.^[78] Um solche Umlagerungen in ionisierenden Reaktionsmedien auszuschließen, wurde in einer ersten Versuchsreihe Diphenylmethylbromid (**1i-Br**) als Elektrophil verwendet und mit einem 20-fachen Überschuss an *N,N*-Dimethylanilin (**44**) unter verschiedenen Bedingungen zur Reaktion gebracht. Das Verhältnis des *para*-Produkts zum *ortho*-Produkt (p -**46**/ o -**46**) der beobachteten C-Alkylierung wurde mittels GC-MS-Analysen über einen längeren Zeitraum hin überprüft (Tabelle 4.8).

Tabelle 4.8 Bestimmung des Produktverhältnisses *p*-**46**/*o*-**46** der Umsetzungen von Diphenylmethylbromid (**1i**-Br) (0.5 mmol) mit *N,N*-Dimethylanilin (**44**) (10 mmol) unter verschiedenen Reaktionsbedingungen in Abhängigkeit der Reaktionszeit (20 °C).

Reaktionsbedingungen		Versuchs-Nr.	<i>p</i> - 46 / <i>o</i> - 46				
Solvens ^a	Base ^b		30 min	1 h	2 h	6 h	1 d
T	4	MHO-196	3.47/1	3.44/1	3.44/1	3.46/1	3.46/1
T	NH ₄ HCO ₃	MHO-195	3.45/1	3.40/1	3.41/1	3.45/1	3.42/1
90AN10W	NH ₄ HCO ₃	MHO-197	3.46/1	3.41/1	3.44/1	3.43/1	3.43/1
80A20W	NH ₄ HCO ₃	MHO-198	3.22/1	3.21/1	3.20/1	3.21/1	3.13/1

^a Eingesetzt wurden 10 mL einer 1 M Lösung von **44**. ^b Zwei Äquivalente bezogen auf **1i**-Br.

Da die Produktverhältnisse *p*-**46**/*o*-**46** in allen Reaktionsmedien zeitlich konstant sind und nur geringe Abweichungen untereinander zeigen, ist sichergestellt, dass die Produkte ausschließlich unter kinetischer Kontrolle gebildet wurden.

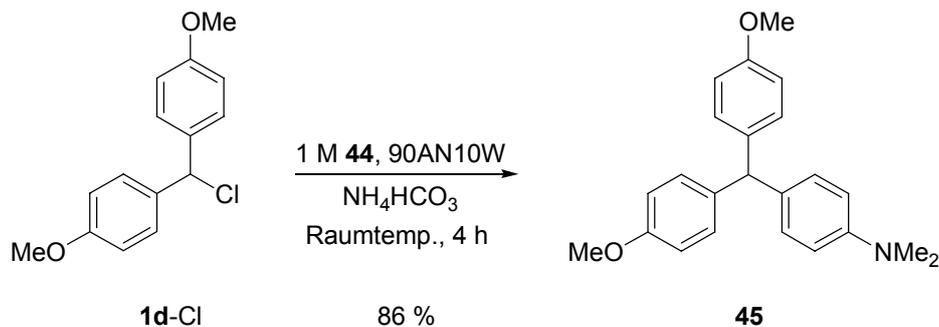
Bei der Umsetzung verschiedener Elektrophile mit *N,N*-Dimethylanilin (**44**) in 90 % wässrigem Acetonitril (90AN10W) und in Gegenwart von zwei Äquivalenten NH₄HCO₃ zeigten GC-MS-Analysen nach einer Reaktionszeit von 30 min eine starke Abhängigkeit des *para/ortho*-Verhältnisses (*p*-**P**/*o*-**P**) vom *E*-Parameter. Während *p*-**45**/*o*-**45** für die Reaktion mit dem aus **1i**-Br generierten Kation **1i**⁺ zu 3.46/1 bestimmt wurde (Tabelle 4.9; Eintrag 3), findet man für die Alkylierung mit den stärker stabilisierten Benzhydrylium-Ionen **1d**⁺ und **1g**⁺ nahezu kein *ortho*-Produkt mehr (Tabelle 4.9; Einträge 1 und 2).

Tabelle 4.9 Abhängigkeit des *para/ortho*-Verhältnisses (*p*-**P**/*o*-**P**) der Reaktionen der Benzhydrylhalogenide **1d**-Cl, **1g**-Cl und **1i**-Br mit *N,N*-Dimethylanilin (**44**) in 90AN10W vom *E*-Parameter der generierten Carbokationen **1d**⁺, **1g**⁺ und **1i**⁺ bei 20 °C.

Elektrophil	<i>E</i>	Versuchs-Nr.	<i>p</i> - P / <i>o</i> - P
1d -Cl	0.00	MHO-201	> 200/1
1g -Cl	3.63	MHO-200	> 100/1
1i -Br	5.90	MHO-197	3.46/1

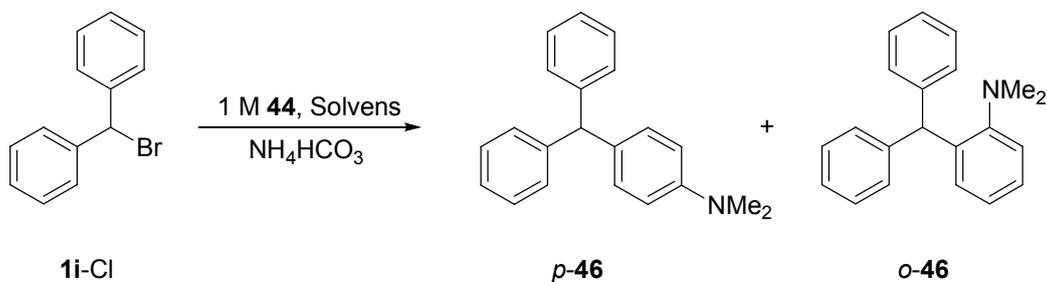
Mischt man **1d-Cl** im präparativen Reaktionsmaßstab mit einer 1 M Lösung von *N,N*-Dimethylanilin (**44**) in 90 % wässrigem Acetonitril, isoliert man das Triarylmethan **45** mit einer Ausbeute von 86 % (Schema 4.15).

Schema 4.15



Die Umsetzung des elektrophileren Diphenylmethylbromids (**1i-Br**) mit *N,N*-Dimethylanilin (**44**) in verschiedenen wässrigen Lösungsmittelgemischen liefert erwartungsgemäß ein Gemisch der beiden regioisomeren Alkylierungsprodukte *p*-**46** und *o*-**46** (Schema 4.16).

Schema 4.16

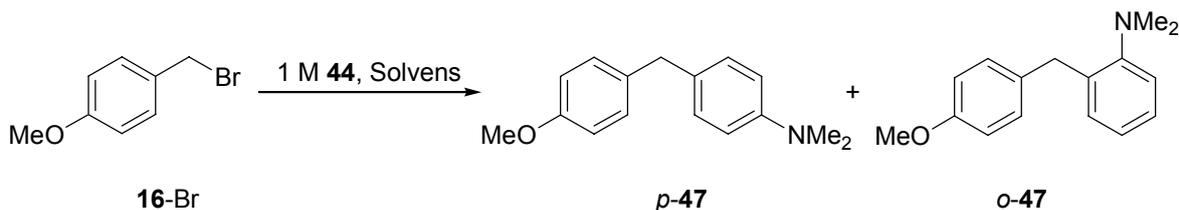


Solvens	Reaktionsbedingungen	Ausbeute ^a [%]	<i>p</i> - 46 / <i>o</i> - 46 ^b
90AN10W	Raumtemp., 20 h	73	3.23/1
80A20W	Raumtemp., 20 h	76	2.99/1

^a Gesamtausbeute *p*-**46** + *o*-**46**. ^b Isomerenverhältnis bestimmt durch GC-MS.

Die Alkylierung von *N,N*-Dimethylanilin (**44**) mit 4-Methoxybenzylbromid (**16-Br**) (Schema 4.17) in 90 % wässrigem Acetonitril und zwei Äquivalenten NH_4HCO_3 läuft hingegen bei Raumtemperatur nicht ab (Eintrag 1), obwohl das Carbokation **16**⁺ die gleiche Elektrophilie aufweist wie das Diphenylmethyl-Kation (**1i**⁺). Unmittelbar nach dem Mischen der Komponenten konnte eine deutliche Trübung der Reaktionsmischung beobachtet werden. Bei der GC-MS-analytischen Untersuchung nach einer Reaktionszeit von 30 min hat **16-Br** zwar vollständig abreagiert, jedoch konnten neben dem Signal des überschüssigen Dimethylanilins keine Reaktionsprodukte nachgewiesen werden. Nach dem Erhitzen der Reaktionsmischung für 1.5 h auf 85 °C isoliert man die C-Alkylierungsprodukte *p*- und *o*-**47** mit einer Gesamtausbeute von 80 %. Zusätzlich entsteht ein geringer Anteil an zweifach alkyliertem Produkt, der durch SC entfernt werden konnte. Die Einträge 2 und 3 zeigen, dass *p*- und *o*-**47** aus 4-Methoxybenzylbromid (**16-Br**) auch durch Erhitzen in einem nicht-ionisierenden inerten Lösungsmittel wie Acetonitril in ähnlichen Ausbeuten zugänglich sind.

Schema 4.17



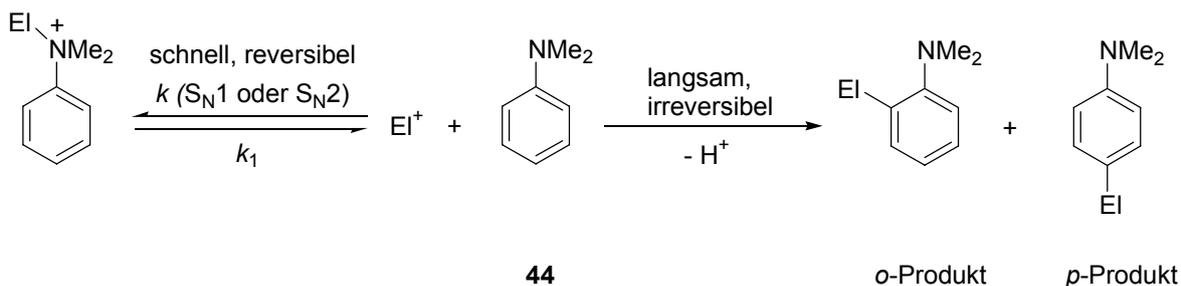
Solvens	Base	Reaktionsbedingungen	Ausbeute ^a [%]	<i>p</i> - 47 / <i>o</i> - 47 ^b
90AN10W	NH_4HCO_3	1. Raumtemp. 30 min 2. 85 °C, 1.5 h	80	1.78/1
AN	NH_4HCO_3	1. Raumtemp., 4 h 2. 85 °C, 2 h	79	2.02/1
AN	---	85 °C, 3 h	69	2.20/1

^a Gesamtausbeute *p*-**47** + *o*-**47**. ^b Isomerenverhältnis bestimmt durch GC-MS.

Yoh bestimmte die Geschwindigkeitskonstante der Reaktion von 4-Methoxybenzylbromid und *N,N*-Dimethylanilin (0.2 M) in Acetonitril bei 50 °C zu $k_{\text{obs}} = 4.7 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$.^[79] Dabei entstand in einer Menshutkin-Reaktion^[80] das quartäre Benzyl(dimethyl)phenyl-ammoniumbromid hauptsächlich nach $\text{S}_{\text{N}}2$, zu einem prozentualen Anteil von 8.4 % nach $\text{S}_{\text{N}}1$. Die Rückreaktion des quartären Ammoniumsalzes zu den Ausgangsstoffen untersuchten Ko und Leffek.^[81] Bei 40 °C bestimmten sie die Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung in Aceton zu $k_1 = 5.53 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ ($\tau_{1/2} = 3.5 \text{ h}$). Entsprechende Daten in Acetonitril sind in der Literatur nicht verfügbar.

Diese kinetischen Untersuchungen deuten zusammen mit den Beobachtungen bei den durchgeführten Umsetzungen auf einen schnellen reversiblen N-Angriff der Elektrophile an *N,N*-Dimethylanilin (**44**) hin, gefolgt von einer langsamen irreversiblen C-Alkylierung (Schema 4.18).

Schema 4.18 Mechanismus der Alkylierung von *N,N*-Dimethylanilin (**44**).



5 Umsetzungen mit 5-gliedrigen Heteroarenen

Thiophene, Furane und Pyrrole sind heteroaromatische Fünfringe mit einem Heteroatom. Die Fähigkeit des freien Elektronenpaares an einem bestimmten Heteroatom zur Delokalisierung steht in umgekehrter Beziehung zur Elektronegativität des Heteroatoms. Die Reaktivität und die Regioselektivität bei elektrophilen Substitutionsreaktionen der Heteroarene wurde vor etwa 30 Jahren von Marino quantifiziert.^[82,83] Der Unterschied in der Reaktivität, die in der Reihe Pyrrol >> Furan > Thiophen um ungefähr zehn Größenordnungen abnimmt, korreliert nicht mit der Serie der Regioselektivität. Da die β -Substitution (Abbildung 5.1; unterer Reaktionsweg) stärker als die α -Substitution (Abbildung 5.1, oberer Reaktionsweg) von der Stabilität der Onium-Zwischenstufe abhängt, ergibt sich analog zur relativen Stabilität der Onium-Ionen $N^+ > S^+ > O^+$ die Reihe Pyrrol > Thiophen > Furan für den β -Produktanteil.^[84]

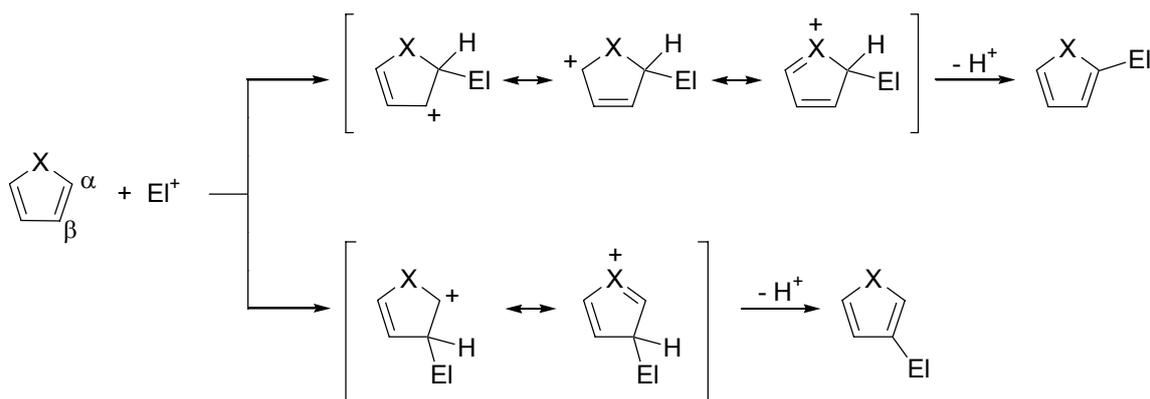


Abbildung 5.1 Vergleich der σ -Komplex-Stabilität bei elektrophilen Substitutionen an 5-gliedrigen Heteroarenen in α - und β -Position.

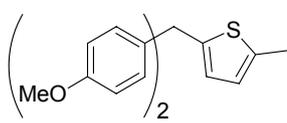
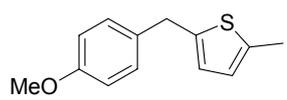
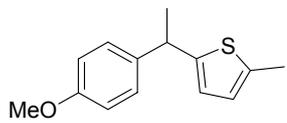
Derivatisierungsreaktionen an Heteroarenen kommt eine enorme Bedeutung zu. In der Natur kommen nur wenige einfache Pyrrole vor. Weit bedeutender sind die Tetrapyrrolderivate (Porphyrine) wie Chlorophyll-a und Häm. Der Thiophenring ist ein zentraler Baustein einiger wichtiger Pharmazeutika wie den natürlichen Penicillinen und anderen Antibiotika. Der Furankern ist Bestandteil zahlreicher pflanzlicher Terpene und zahlreicher synthetischer Medikamente.^[85]

5.1 S-haltige Heterocyclen (Beispiel: 2-Methylthiophen)

Um Mehrfachalkylierungen zu vermeiden, wurde für die orientierenden Versuche anstelle des Stammkörpers Thiophen ($N = -1.01$, $s = 1.10$)^[9b] das 2-Methylthiophen (**48**) ($N = 1.26$, $s = 0.96$)^[9a] verwendet, das zudem eine höhere Nucleophilie aufweist. Da der N -Parameter von **48** deutlich kleiner als N_1 von wässrigen Lösungsmittelgemischen ist, wurden alle Umsetzungen mit 2-Methylthiophen in Trifluorethanol durchgeführt.

Bei der Umsetzung von 2-Methylthiophen (**48**) mit **1d-Cl** in Trifluorethanol isoliert man das Friedel-Crafts-Produkt **49** bereits nach einer Reaktionszeit von 2 min mit einer Ausbeute von 83 % (Tabelle 5.1; Eintrag 1). Bei der Umsetzung der gleichen Substrate mit $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{OEt}_2$ als Lewisäure in Dichlormethan konnte Gotta das Produkt **49** in 81 %iger Ausbeute synthetisieren.^[86]

Tabelle 5.1 Umsetzungen verschiedener Elektrophile mit 2-Methylthiophen (**48**) in Trifluorethanol (T) in Gegenwart von 2-Chlorpyridin (**4**) bei Raumtemperatur.

El	Produkt		t [min]	Ausbeute ^a [%]
1d-Cl		49	2	83
16-Cl		50	60	84
17-Cl		51	30	81

^a Angabe isolierter Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung der Produkte.

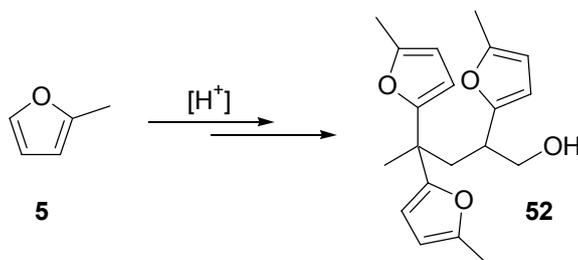
Die Alkylierung von 2-Methylthiophen gelingt in etwas längeren Reaktionszeiten auch mit den Benzylchloriden **16-Cl** und **17-Cl** und macht die Produkte **50** und **51** in gleichermaßen hohen Ausbeuten zugänglich (Tabelle 5.1; Einträge 2 und 3).

5.2 O-haltige Heterocyclen (Beispiel: 2-Methylfuran)

2-Methylfuran (**5**) ($N = 3.61$, $s = 1.11$)^[9a] ist mehr als 10^2 mal reaktiver als 2-Methylthiophen (**48**). Wie bei letzterem wird das angreifende Elektrophil mit hoher Regioselektivität in die 2-Position dirigiert.

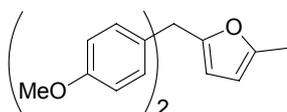
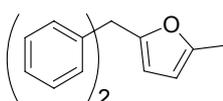
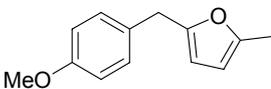
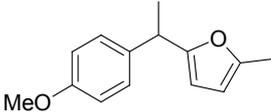
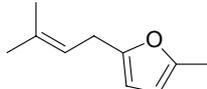
Furane und Alkylfurane polymerisieren unter dem Einfluss saurer Katalysatoren zu Harzen. Die Aufklärung der Strukturen dieser Polymere war Gegenstand zahlreicher Untersuchungen.^[87] Dunlop und Peters beobachteten 1959 die Bildung eines Tetramers aus 2-Methylfuran in Gegenwart von BCl_3 .^[88] Ishigaki und Shono erhielten dieses Tetramer auch beim Erhitzen von 2-Methylfuran (**5**) mit Phosphorsäure und schlugen später die Struktur **52** vor (Schema 5.1).^[89,90]

Schema 5.1



Bei der Umsetzung von 2-Methylfuran (**5**) mit den Benzhydrylchloriden **1d-Cl** und **1i-Cl** in Trifluorethanol wurden die entsprechenden Friedel-Crafts-Produkte **6** und **53** in Gegenwart verschiedener Basen in hohen Ausbeuten isoliert (Tabelle 5.2). Bei der $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{OEt}_2$ katalysierten Umsetzung von **1d-Cl** mit 2-Methylfuran (**5**) erhielt Gotta nur 54 % des Substitutionsprodukts **6**.^[86] In Trifluorethanol waren weiterhin die Produkte **55** und **56** ausgehend von den substituierten Benzylchloriden **16-Cl** und **17-Cl** zugänglich, sofern man die Umsetzung in Gegenwart von 2,6-Lutidin (**18**) durchführt. Unter Verwendung von NH_4HCO_3 oder 2-Chlorpyridin (**4**), die die entstehenden Protonen in Trifluorethanol nicht effektiv entfernen (vgl. Kapitel 2), isoliert man ein Produkt mit der Molekülmasse $M = 328$ g/mol (GC-MS) als Hauptprodukt der Reaktion. Durch die säulenchromatographische Reinigung des Produkts an Kieselgel konnte es durch zweidimensionale NMR-Untersuchungen, IR-Spektroskopie und mit Hilfe der GC-MS-Analyse eindeutig als das bereits bekannte Tetramer **52** identifiziert werden.

Tabelle 5.2 Umsetzungen verschiedener Elektrophile mit 2-Methylfuran (**5**) in Trifluorethanol (T) oder 90 % wässrigem Acetonitril (90AN10W) in Gegenwart von NH_4HCO_3 , 2-Chlorpyridin (**4**) oder 2,6-Lutidin (**18**).

El	Produkt ^a	Solvens ^a	Base	<i>t</i> [min]	Ausbeute ^b [%]	
1d-Cl		6	T	4	1	85
1i-Cl		53	T	18	120	87
16-X		55	T ^c 90AN10W ^d 90AN10W ^d	18 NH_4HCO_3 ---	90 120 120	74 73 68
17-Cl		56	T	18	30	70
15-Br		54	90AN10W	NH_4HCO_3	240	12

^a 1 M Lösungen der Nukleophile. ^b Angabe isolierter Ausbeuten nach säulenchromatographischer oder destillativer (im Falle der Isolierung von **54**) Reinigung der Produkte. ^c Als Edukt wurde 4-Methoxybenzylchlorid (**16-Cl**) verwendet. ^d Als Edukt wurde 4-Methoxybenzylbromid (**16-Br**) verwendet.

Das Tetramer **52** war auch das Hauptprodukt der Umsetzung von Prenylbromid (**15-Br**) mit 2-Methylfuran (**5**) in Trifluorethanol in Gegenwart von 2-Chlorpyridin (**4**). Die Prenylierung von 2-Methylfuran (**5**) in 90 % wässrigem Acetonitril (90AN10W) lieferte nur sehr mäßige Ausbeuten des Produkts **54** (12 %). Die Optimierung der Synthesebedingungen sowie die Ausweitung des Konzepts zu Umsetzung von π -Nukleophilen mit Allylhalogeniden wurden von M. Westermaier weitergeführt.^[63]

Setzt man 4-Methoxybenzylbromid (**16-Br**) mit 2-Methylfuran (**5**) in 90 % wässrigem Acetonitril um, erhält man das Alkylierungsprodukt **55** sowohl bei Verwendung von NH_4HCO_3 , als auch ohne weiteren Basenzusatz in guten Ausbeuten. Der *N*-Parameter von 2-Methylfuran (3.61) ist zwar deutlich geringer als N_1 von 90AN10W (4.56), jedoch berechnet sich das Produktverhältnis $\mathbf{P}_{\text{Nu}}/\mathbf{P}_{\text{SolV}}$ mit Gleichung (3.5) wegen des höheren *s*-Parameters des π -

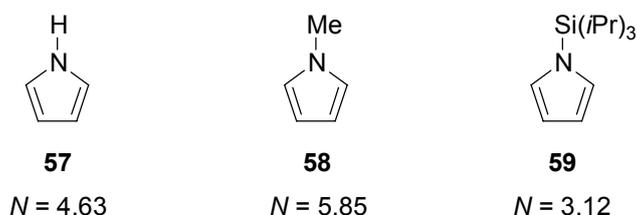
Nukleophils zu 5.3/1. Berücksichtigt man weiterhin die Erhöhung der Nucleophilie des π -Systems in protischen Solventien, steht die Isolierung guter Ausbeuten von **55** im Einklang mit den theoretischen Vorhersagen.

5.3 N-haltige Heterocyclen (Pyrrole)

Pyrrole zeigen die geringsten Regioselektivitäten in der Reihe der fünfgliedrigen Heteroarene. Das Verhältnis der Alkylierungsprodukte in 2- bzw. 3-Position ist abhängig von sterischen Faktoren, der Ladungsdichte an den beiden unterschiedlichen Kohlenstoffatomen, dem Substituenten am Stickstoffatom, der Art des Elektrophils und evtl. auch des Lösungsmittels.^[82,83]

Die Auswirkungen der verschiedenen Faktoren sollten anhand der Verbindungen Pyrrol (**57**) ($N = 4.63$, $s = 1.00$),^[10a] *N*-Methylpyrrol (**58**) ($N = 5.85$, $s = 1.03$)^[9a] und *N*-Triisopropylsilylpyrrol (**59**) ($N = 3.12$, $s = 0.93$)^[10a] überprüft werden (Schema 5.2).

Schema 5.2

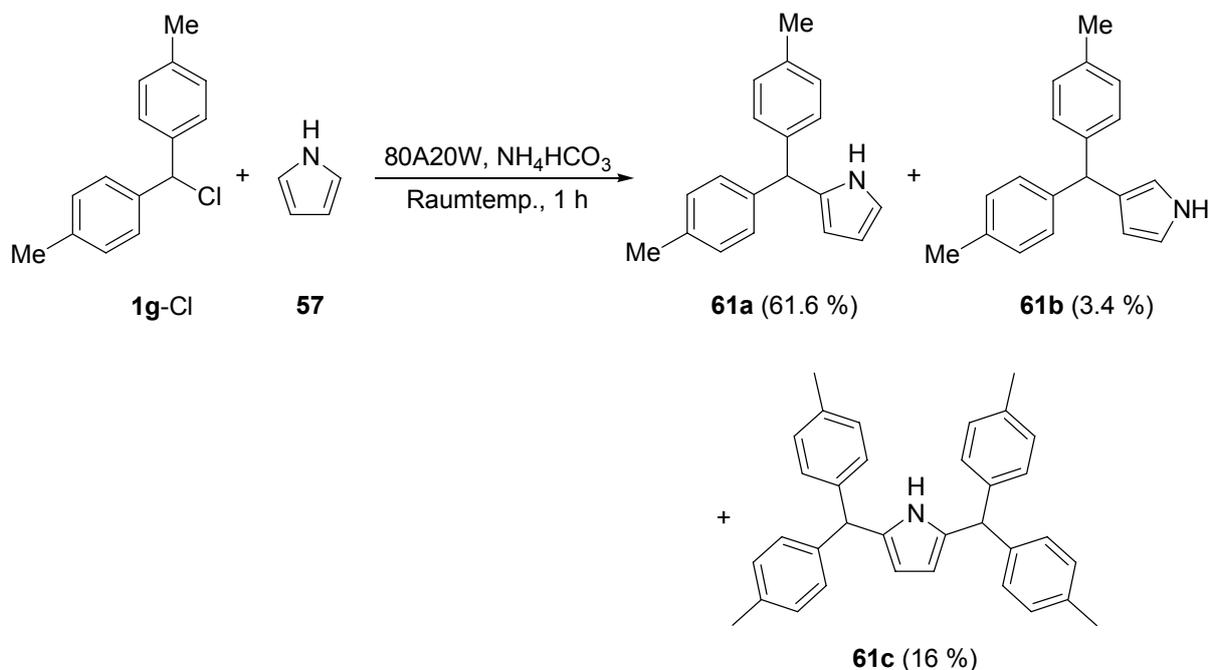


Durch die Isolierungen einiger Alkylierungsprodukte mit verschiedenen Benzyl- und Benzhydrylhalogeniden sollte die Anwendbarkeit der Synthesemethode demonstriert werden. Weiterhin wurde die Abhängigkeit des Regioisomerenverhältnisses vom *E*-Parameter des alkylierenden Carbokations für die unterschiedlich substituierten Pyrrole **57-59** in verschiedenen Lösungsmitteln gezeigt und mit den entsprechenden Ergebnissen unter Zuhilfenahme von $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{OEt}_2$ ^[91,92] als Lewisäure verglichen.

OH) als Hydrolyseprodukt von **1i-Br** konnte in den GC-MS-Spektren zu ca. 5 % (Eintrag 1) bzw. < 2 % (Einträge 2 und 3) detektiert werden.

Gibt man Bis(4-methylphenyl)methylchlorid (**1g-Cl**) in Gegenwart von NH_4HCO_3 zu einer 1 M Lösung von Pyrrol (**57**) (3 Äquivalente bezogen auf **1g-Cl**) in 80 % wässrigem Aceton isoliert man das Alkylierungsprodukt als 18:1-Gemisch beider Regioisomere (**61a** und **61b**) mit einer Gesamtausbeute von 65 % nach SC (Schema 5.4). Durch ein hochauflösendes Massenspektrum und ^1H NMR-Spektroskopie konnte zudem die Entstehung von zusätzlichen 16 % an zweifach alkyliertem Pyrrol (**61c**) im Produktgemisch nachgewiesen werden.

Schema 5.4



Die Geschwindigkeitskonstante des CC-Verknüpfungsschritts k_{ges} lässt sich nach Gleichung (1.1) aus den entsprechenden E -, N - und s -Parametern abschätzen. Die Konstante k_{ges} setzt sich dabei aus einem Anteil $k(2)$ für den Angriff des Elektrophils in 2-Position und dem Beitrag der 3-Alkylierung gegeben durch $k(3)$ zusammen (Gleichung 5.1). Das Verhältnis der beiden partiellen Geschwindigkeitskonstanten entspricht dabei dem Verhältnis der entstehenden Regioisomere $\text{P}_{\text{Nu}2}$ und $\text{P}_{\text{Nu}3}$ (Gleichung 5.2).

$$k_{\text{ges}} = k(2) + k(3) \quad (5.1)$$

$$k(2)/k(3) = \mathbf{P}_{\text{Nu}2}/\mathbf{P}_{\text{Nu}3} \quad (5.2)$$

Das Verhältnis der Regioisomere, die bei der Alkylierung von Pyrrol (**57**) mit verschiedenen Carbokationen erhalten werden, wurde sowohl in 80 % wässrigem Aceton, als auch in 90 % wässrigem Acetonitril bestimmt. Dazu wurden 0.2 mmol der eingesetzten Alkylhalogenide (El) in Gegenwart von 0.4 mmol NH_4HCO_3 zu 10 mL einer 1 M Lösung von Pyrrol (**57**) im jeweils untersuchten wässrigen Lösungsmittelgemisch gegeben und die Reaktionsmischung bei Raumtemp. gerührt. Die Bestimmung des Regioisomerenverhältnisses ($\mathbf{P}_{\text{Nu}2}/\mathbf{P}_{\text{Nu}3}$) erfolgte per GC-MS mit Proben, die den Reaktionen nach 30 min entnommen wurden. Die Einträge in Tabelle 5.3 zeigen eine deutliche Bevorzugung des Angriffs in 2-Position für gut stabilisierte Elektrophile (kleinerer E -Parameter), während der Anteil des Produktes der 3-Alkylierung mit steigendem E -Parameter zunimmt. Der Einfluss des verwendeten Lösungsmittels auf die Produktverhältnisse ist dabei vernachlässigbar gering.

Tabelle 5.3 Regioisomerenverhältnis des Produkts der 2-Alkylierung ($\mathbf{P}_{\text{Nu}2}$) zu dem der 3-Alkylierung ($\mathbf{P}_{\text{Nu}3}$) verschiedener Elektrophile und Pyrrol (**57**) in 80 % wässrigem Aceton bzw. 90 % wässrigem Acetonitril und 2 Äquivalenten NH_4HCO_3 nach einer Reaktionszeit von 30 min.

El ^a	E	80A20W ^b		90AN10W ^b	
		$\mathbf{P}_{\text{Nu}2}/\mathbf{P}_{\text{Nu}3}$	$\lg k(2)/k(3)$	$\mathbf{P}_{\text{Nu}2}/\mathbf{P}_{\text{Nu}3}$	$\lg k(2)/k(3)$
1d-Cl	0.00	99.0/1	2.00	99.0/1	2.00
1g-Cl	3.63	18.9/1 ^c	1.25	22.2/1	1.35
17-Cl	4.75	9.7/1 ^c	0.98	9.5/1	0.98
1i-Br	5.90	7.3/1 ^c	0.86	8.4/1	0.92
16-Br	5.90	4.2/1 ^c	0.62	3.8/1	0.58

^a $n(\text{El}) = 0.2 \text{ mmol}$. ^b Eingesetzt wurden 10 mL einer 1 M Lösung von Pyrrol (**57**) in 80A20W bzw. 90AN10W. ^c Gemittelter Wert aus mindestens zwei unabhängigen Messungen.

Die logarithmische Auftragung des Verhältnisses der beiden partiellen Geschwindigkeitskonstanten $k(2)$ und $k(3)$ gegen den E -Parameter des jeweils generierten Carbokations lässt auf eine lineare Abhängigkeit des Regioisomerenverhältnisses von der Elektrophilie schließen (Abbildung 5.2; gestrichelte Linie für 80A20W^[93]). Die Frage, ob diese Linearität auch beim Überschreiten der Diffusionsgrenze ($k = 5 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) Gültigkeit behält, kann beim Einsatz von wässrigen Lösungsmittelgemischen nicht geklärt werden, da die Bildungsgeschwindigkeiten der Carbokationen mit $E > 6$ aus den entsprechenden Halogeniden zu niedrig sind. Nach Gleichung (1.1) wird die Diffusionsgrenze bei Reaktionen von Pyrrol (**57**) mit Elektrophilen erreicht, für die gilt: $E \geq 5$.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde daher zur Ionisierung $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{OEt}_2$ als Lewisäure eingesetzt. Zu einer Lösung von 10 mmol Pyrrol (**57**) in 10 mL CH_2Cl_2 wurden unter Stickstoffatmosphäre zunächst 0.5 mmol des Alkylhalogenids gefolgt von 1.5 mmol $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (1.02 mL einer 1.47 M Lösung in CH_2Cl_2) zugegeben. Die Probenentnahme erfolgte wie bei den bereits beschriebenen Versuchen in wässrigen Lösungsmitteln nach 30 min. Durch eine weitere Analyse der Reaktionsmischung nach 2 h wurde die zeitliche Konstanz des Regioisomerenverhältnisses erwiesen.

Tabelle 5.4 zeigt, dass der 2-Angriff etwa zwei mal stärker bevorzugt ist als bei den Reaktionen mit solvolytisch generierten Carbokationen. Die Ursachen für diesen Befund könnten in einer Vororientierung der Lewisäure im Übergangszustand der Reaktion an das Stickstoffatom und die damit verbundene räumliche Nähe zum C2-Atom des Pyrrolrings liegen.

Tabelle 5.4 Regioisomerenverhältnis (P_{Nu2}/P_{Nu3}) der Umsetzungen von Pyrrol (**57**) mit verschiedenen Elektrophilen in CH_2Cl_2 mit $ZnCl_2 \cdot OEt_2$ als Lewisäure nach 30 min bestimmt durch GC-MS (SIM).

El	E	P_{Nu2}/P_{Nu3}	$\lg k(2)/k(3)$
1d-Cl	0.00	188/1	2.27
1e-Cl	2.11	119/1	2.08
1f-Cl	2.90	112/1	2.05
1g-Cl	3.63	53.4/1	1.73
1i-Cl	5.90	17.1/1	1.23
16-Cl	5.90	3.24/1	0.51
$(H_3C)_3C-Cl$ (62)	7.97 ^a	1.15/1	0.06
11-Cl	9.63	12.3/1	1.09
1m-Cl	11.34	11.5/1	1.06

^a Gemittelter Wert aus Literaturdaten unter der Annahme, dass $E \approx -E_f$.

Die graphische Auftragung des logarithmischen Verhältnisses der Reaktivität beider Positionen, $\lg[k(2)/k(3)]$, gegen E (durchgezogene Linie; Abbildung 5.2) verläuft bis zum Erreichen der Diffusionsgrenze annähernd parallel zu der entsprechenden Auftragung der in 80A20W (und auch 90AN10W) erhaltenen Wertepaare.

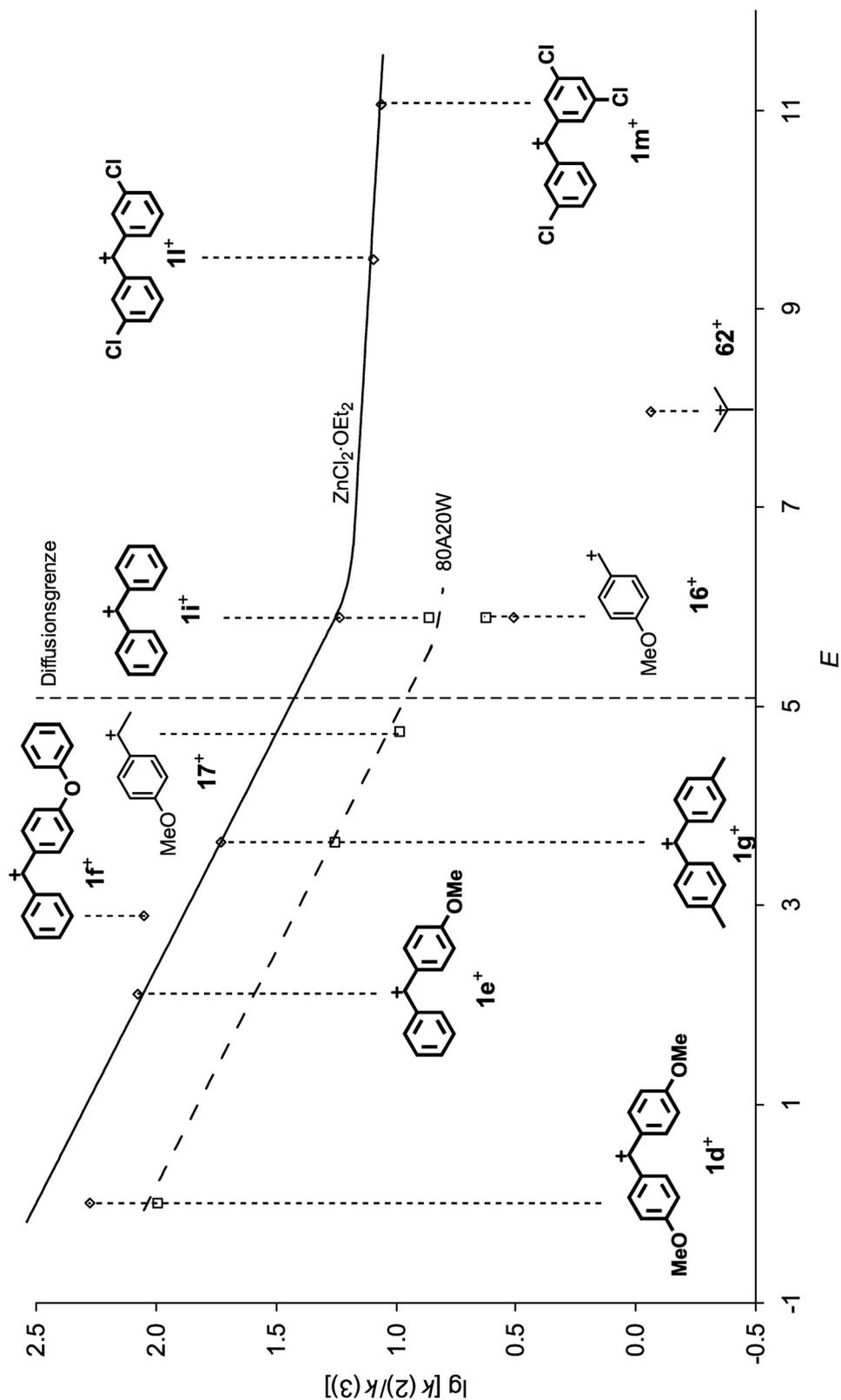


Abbildung 5.2 Abhängigkeit des Regioisomenverhältnisses der Alkylierung von Pyrrol (**57**) vom E -Parameter des Carbokations (\diamond : Datenpunkte aus Versuchen mit $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{OEt}_2$; \square : Datenpunkte bei Reaktionen mit solvolytisch in 80A20W generierten Carbokationen).

Mit steigender Elektrophilie der erzeugten Carbokationen flacht die Kurve zunehmend ab. Der Verlauf der beiden Geraden aus Abbildung 5.2 bezieht sich dabei ausschließlich auf die fett gedruckten Benzhydrylium-Ionen, da diese die gleichen räumlichen Gegebenheiten am Reaktionszentrum besitzen.

Das sterisch weniger anspruchsvolle 4-Methoxybenzyl-Kation **16**⁺ zeigt eine weitaus geringere Selektivität ($P_{Nu2}/P_{Nu3} = 3.24/1$) als das Diphenylmethyl-Kation **11**⁺ ($P_{Nu2}/P_{Nu3} = 17.1/1$) bei gleicher Elektrophilie. Da **16-Cl** bereits mit schwach nukleophilen Benzol-Derivaten bevorzugt nach einem unimolekularen Reaktionsmechanismus reagiert (s. Kapitel 4.3), ist auch hier von einem Mechanismuswechsel von S_N1 (bevorzugt für Benzhydrylhalogenide) zu einer überwiegenden Beteiligung von S_N2 (bevorzugt für Benzylhalogenide) auszugehen, der sich offensichtlich ebenfalls auf die Regioselektivität auswirkt. Generiert man das *tert*-Butyl-Kation aus *tert*-Butylchlorid (**62-Cl**) in Gegenwart von Pyrrol (**57**) erhält man die beiden regioisomeren Produkte zu fast gleichen Anteilen ($P_{Nu2}/P_{Nu3} = 1.15/1$).

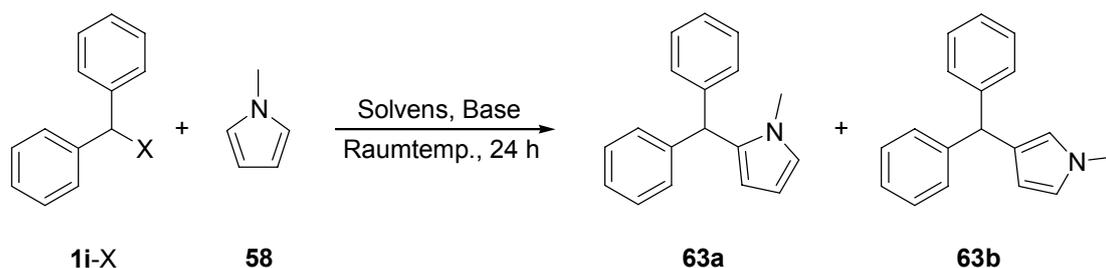
Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass das Regioisomerenverhältnis zwar von der Elektrophilie E der Substrate abhängt, jedoch auch von sterischen und mechanistischen Faktoren erheblich beeinflusst wird.

5.3.2 Reaktionen und Regiochemie von *N*-Methylpyrrol (**58**)

Bei der Zugabe von Diphenylmethylchlorid (**1i-Cl**) zu einer 1 M Lösung von *N*-Methylpyrrol (**58**) in 80 % wässrigem Aceton (80A20W), isoliert man die Alkylierungsprodukte **63a** und **63b** nach Abtrennung von 20 % (GC-MS) Benzhydrol (**1i-OH**) durch SC mit einer Gesamtausbeute von 68 % (Schema 5.5; Eintrag 1).

Rührt man Diphenylmethylbromid (**1i-Br**) mit der 5-fachen Menge an *N*-Methylpyrrol (**58**) bei Raumtemp. ohne Lösungsmittel oder basischen Zusatz, sind die Triarylmethane **63a** und **63b** nach säulenchromatographischer Aufreinigung sogar mit einer Gesamtausbeute von 71 % zugänglich (Schema 5.5; Eintrag 2).

Schema 5.5

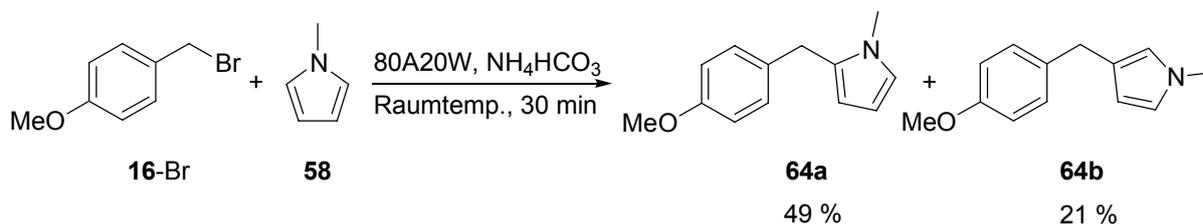


X	Solvens	Base	n(El)/n(Nu)	63a/63b	Ausbeute [%] ^a
Cl	80A20W	NH ₄ HCO ₃	5/1	2.3/1	68
Br	---	---	5/1	2.9/1	71

^a Isolierte Gesamtausbeute nach Säulenchromatographie.

Schema 5.6 zeigt, dass auch die Benzylierung von *N*-Methylpyrrol (**58**) in 80 % wässrigem Aceton nach dem gleichen Prinzip leicht möglich ist. Dazu tropft man 4-Methoxybenzylbromid (**16-Br**) in Gegenwart von NH₄HCO₃ zu der 1 M Lösung des *N*-Methylpyrrols und isoliert die Friedel-Crafts-Produkte **64a** und **64b** (nach Abtrennung von 7 % des zusätzlich entstehenden Benzhydrols **1i-OH** durch SC) nach einer Reaktionszeit von 30 min mit einer Gesamtausbeute von 70 % (Schema 5.6).

Schema 5.6



Die systematischen Untersuchungen der intramolekularen Selektivität wurden in Analogie zu den entsprechenden Untersuchungen mit Pyrrol (Kapitel 5.1.3.1) durchgeführt. In Tabelle 5.5 sind die in 80A20W ermittelten Produktverhältnisse (GC-MS SCAN mode) denjenigen gegenübergestellt, die mit $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{OEt}_2$ als Lewisäure (GC-MS SIM mode) erhalten wurden. Das Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten $\lg[k(2)/k(3)]$ berechnet sich nach Gleichung (5.2) aus dem beobachteten Produktverhältnis. Abbildung 5.3 verdeutlicht diesen Reaktivitätsunterschied durch die Auftragung gegen den E -Parameter des jeweiligen Carbokations.

Ein auffälliger Unterschied bei den Reaktionen von *N*-Methylpyrrol (**58**) gegenüber Pyrrol (**57**) ist die intramolekulare Selektivität, die für ein betrachtetes Elektrophil annähernd gleich ist, unabhängig davon, ob die Carbokationen solvolytisch oder durch $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{OEt}_2$ erzeugt wurden.

Da die Ionisierung der Substrate mit Hilfe von $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{OEt}_2$ bis hin zu sehr großen E -Parametern möglich ist, bezieht sich die Kurve aus Abbildung 5.3 auf die rechte Spalte von Tabelle 5.5, wobei wiederum nur die fett gedruckten Benzhydrylium-Ionen für die Korrelation verwendet wurden.

Generell findet man analog zu der Versuchsreihe mit Pyrrol (**57**) eine zunächst lineare Abnahme der Regioselektivität mit zunehmender Elektrophilie. Nach dem Überschreiten der Diffusionsgrenze – im Falle von *N*-Methylpyrrol aufgrund der höheren Nukleophilie bereits bei $E \geq 3.57$ nach Gleichung (1.1) – flacht die Kurve zunehmend ab und nähert sich einem konstanten Wert ($\mathbf{P_{Nu2}/P_{Nu3}} \approx 2$) an (s. Tabelle 5.5 und Abbildung 5.3).

Tabelle 5.5 Regioisomerenverhältnis des Produkts der 2-Alkylierung (P_{Nu2}) zu dem der 3-Alkylierung (P_{Nu3}) verschiedener Elektrophile und *N*-Methylpyrrol (**58**) in 80 % wässrigem Aceton und 2 Äquivalenten NH_4HCO_3 bzw. in CH_2Cl_2 mit $ZnCl_2 \cdot OEt_2$ als Lewisäure nach einer Reaktionszeit von 30 min.

El	<i>E</i>	80A20W ^a		$ZnCl_2 \cdot OEt_2$ ^b	
		P_{Nu2}/P_{Nu3}	$\lg k(2)/k(3)$	P_{Nu2}/P_{Nu3}	$\lg k(2)/k(3)$
1a-Cl	-2.64			2.9/1	0.47
1b-Cl	-1.36	37.3/1	1.57	27.4/1	1.44
1c-Cl	-0.56	19.5/1	1.29	20.8/1 ^d	1.32
1d-Cl	0.00	19.2/1 ^d	1.28	18.3/1 ^d	1.26
1e-Cl	2.11	9.2/1	0.96	8.5/1	0.93
1f-Cl	2.90	7.7/1	0.89		
1g-Cl	3.63	5.2/1 ^d	0.72	5.4/1 ^d	0.73
1h-Cl	4.59	3.7/1	0.56		
17-Cl	4.75	3.4/1	0.53	3.2/1	0.51
(<i>E</i>)-4-Chlorpent-2-en (65) ^c	5.69			1.3/1	0.10/
1i-Br	5.90	2.6/1 ^d	0.41	2.7/1 ^{d,e}	0.43
16-Br	5.90	2.5/1 ^d	0.39	2.0/1	0.30
1j-Cl	6.02	3.2/1	0.50	2.9/1	0.46
1-Chlor-1-methylcyclopentan (66) ^c	6.97			1.3/1	0.10
1k-Cl	7.74			2.3/1	0.35
(H_3C) ₃ C-Cl (62) ^c	7.97			1.5/1	0.17
1-Chlor-1-phenylethan (67) ^c	8.35			1.2/1	0.08
1l-Cl	9.63			1.9/1 ^f	0.27
1m-Cl	11.34			1.8/1 ^{d,g}	0.26
1n-Cl	13.14			2.2/1	0.35

^a Eingesetzt wurden 10 mL einer 1 M Lösung von *N*-Methylpyrrol (**58**) in 80A20W; $n(El) = 0.2$ mmol; GC-MS-Analysen (SCAN-mode). ^b Eingesetzt wurden 10 mL einer 1 M Lösung von *N*-Methylpyrrol (**58**) in CH_2Cl_2 ; $n(El) = 0.5$ mmol; $n(ZnCl_2 \cdot OEt_2) = 1.5$ mmol; GC-MS-Analysen (SIM-mode). ^c Gemittelter Wert aus Literaturdaten unter der Annahme, dass $E \approx -E_f$. ^d Gemittelter Wert aus mindestens zwei unabhängigen Messungen. ^e $P_{Nu2}/P_{Nu3} = 2.45/1$ (¹H NMR). ^f $P_{Nu2}/P_{Nu3} = 1.67/1$ (¹H NMR). ^g $P_{Nu2}/P_{Nu3} = 1.61/1$ (¹H NMR).

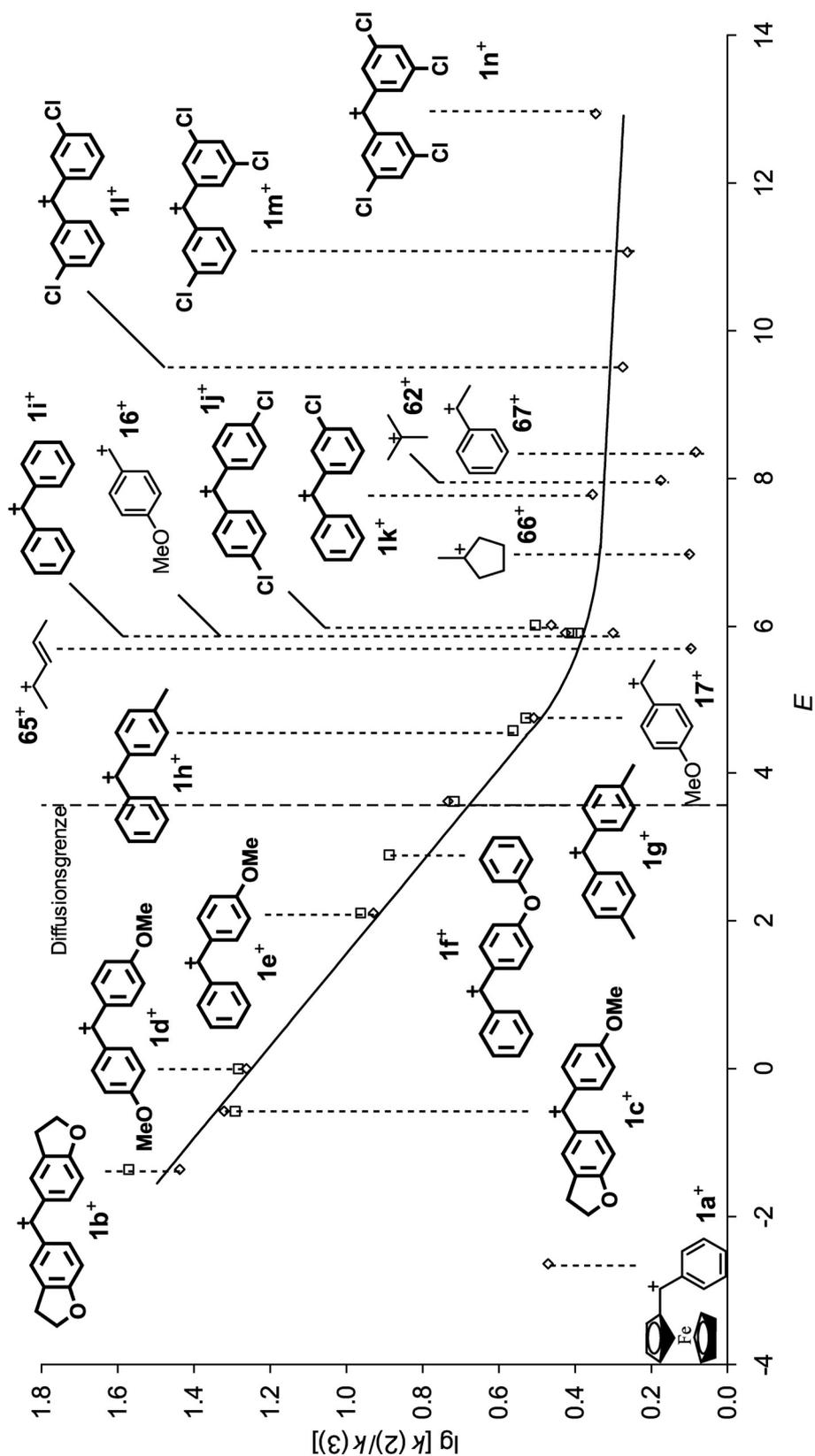


Abbildung 5.3 Abhängigkeit des Regioisomerenverhältnisses der Alkylierung von *N*-Methylpyrrol (**58**) vom E -Parameter des Carbokations (\diamond : Datenpunkte aus Versuchen mit $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{OEt}_2$; \square : Datenpunkte bei Reaktionen mit solvolytisch in 80A20W generierten Carbokationen).

Ein weiterer Vergleich mit den Ergebnissen der Pyrrol-Messreihe zeigt einen deutlichen Unterschied in der Größe des P_{Nu2}/P_{Nu3} -Verhältnisses. Während zum Beispiel bei der Reaktion des Bis(4-methoxyphenyl)methyl-Kations ($1d^+$) mit Pyrrol ein Produktverhältnis P_{Nu2}/P_{Nu3} von 188/1 zu beobachten ist, so beträgt dieses bei der Alkylierung von *N*-Methylpyrrol nur noch 18.3/1. Auch bei weiteren Vergleichen bis zum Erreichen der Diffusionsgrenze zeigt sich, dass die Verhältnisse beim *N*-Methylpyrrol etwa um den Faktor 10 geringer sind.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit quantenchemischen Berechnungen durch *ab initio*-[(RHF/6-31G(d), MP2/6-31G(d))/RHF/6-31G(d)] und DFT-Methoden [B3LYP/6-31G(d)] von Belen'kii, der eine Abnahme in der Energiedifferenz zwischen den σ -Addukten der α - und β -Protonierung mit steigendem sterischen Anspruch eines Alkylsubstituenten am Stickstoffatom des Pyrrolrings zeigen konnte.^[82]

Unklar ist die vergleichsweise geringe Regioselektivität des gut stabilisierten Ferrocenylphenyl-Kations $1a^+$ ($E = -1.81$; $P_{Nu2}/P_{Nu3} = 2.9/1$). Das Verhältnis für $1a^+$ liegt in der gleichen Größenordnung wie das des unsubstituierten Benzhydryl-Kations $1i^+$ ($E = 5.90$; $P_{Nu2}/P_{Nu3} = 2.7/1$). Möglicherweise hat die verbrückende Wechselwirkung zwischen dem Eisen-Atom und dem Carbenium-Zentrum Einfluss auf die Selektivität des Carbokations, obwohl das Carbokation $1a^+$ bei den bisherigen kinetischen Untersuchungen nie vom Verhalten der anderen Benzhydrylium-Ionen abgewichen ist. Generell findet man, dass Elektrophile, deren sterischer Anspruch kleiner als der der Benzhydrylium-Ionen ist, eine geringere Selektivität zwischen der 2- und 3-Position des *N*-Methylpyrrols zeigen. Die Umsetzungen von (*E*)-4-Chlorpent-2-en (**65**), 1-Chlor-1-phenylethan (**67**) und den tertiären Chloriden **62** und **66** ergeben P_{Nu2}/P_{Nu3} -Verhältnisse im Bereich von 1.2/1 bis 1.5/1. Unklar ist, nach welchem Mechanismus (S_N1 oder S_N2) die Substitutionen insbesondere bei Allylhalogeniden (wie **65**) oder dem 1-Chlor-1-phenylethan (**67**) ablaufen, und welche Auswirkungen sich daraus auf die Regioselektivität der Reaktionen ergibt.

In keiner der untersuchten Reaktionen konnte jedoch eine Situation erreicht werden, in der keine Selektivität mehr auftrat oder sogar das Produkt der 3-Alkylierung das Hauptprodukt der Umsetzung war. Dass bei diffusionskontrollierten Reaktionen zwar die intermolekulare, nicht aber die intramolekulare Selektivität verschwindet, konnte Olah bereits 1971 anhand der Nitrierung von Benzol und Toluol zeigen.^[94] Das elektrophile Nitronium-Ion reagiert zwar mit

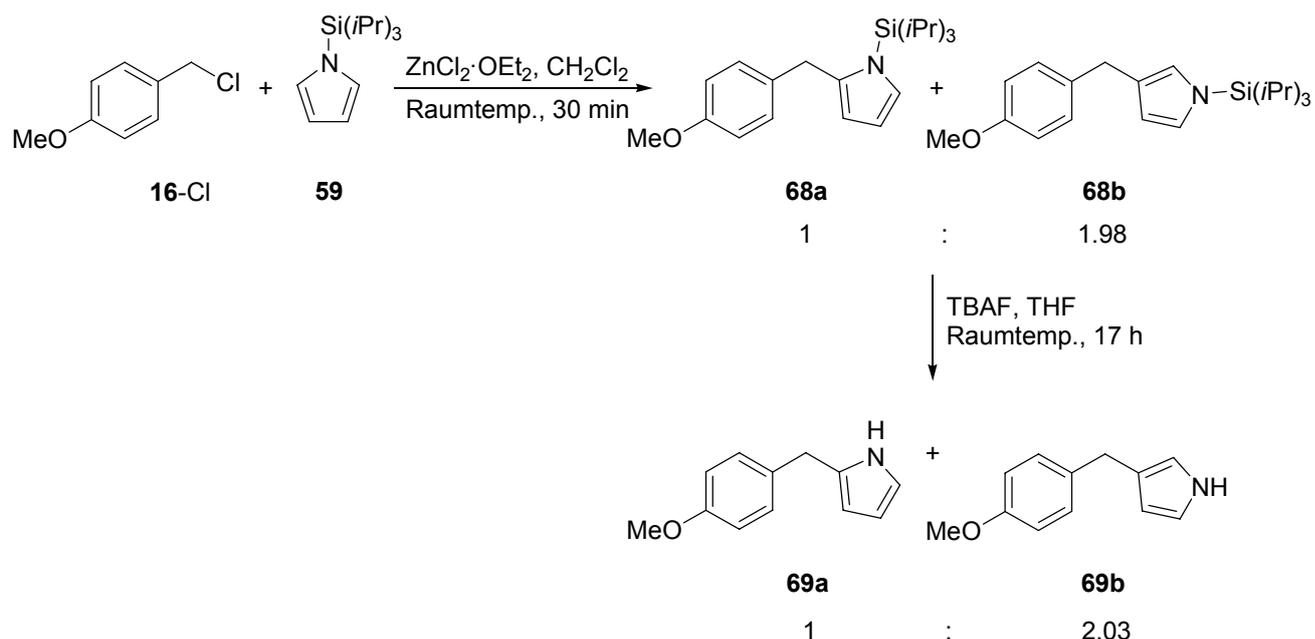
Benzol und Toluol annähernd gleich rasch, jedoch sind *ortho*- und *para*-Position des Toluols nach wie vor stark begünstigt. Offensichtlich liegt hier ein analoger Fall vor.

5.3.3 Reaktionen und Regiochemie von *N*-Triisopropylsilylpyrrol (**59**)

Pyrrrole, die in 3-Position substituiert sind, dienen als Startmoleküle für die Synthese komplexerer Verbindungen, die anderweitig nur durch Ringschlussreaktionen zugänglich sind. Als potente Darstellungsmethode wird in der Literatur die Alkylierung von *N*-Triisopropylsilylpyrrol (**59**) beschrieben. Der sterisch anspruchsvolle Substituent ist im Gegensatz zu Alkylsubstituenten, wie beispielsweise eine *tert*-Butyl-Gruppe, leicht einzuführen, dirigiert Elektrophile bevorzugt in die 3-Position und lässt sich unter milden Bedingungen nahezu quantitativ entfernen.^[95]

Die Reaktion von *N*-Triisopropylsilylpyrrol (**59**) mit 4-Methoxybenzylchlorid (**16-Cl**) unter ZnCl₂·OEt₂-Katalyse liefert ein Gemisch der in 2- bzw. 3-Position alkylierten Produkte **68a/b** (Schema 5.7). Das Verhältnis dieser Regioisomere wurde mittels GC-MS-Analytik zu 1/1.98 (**68a/68b**) bestimmt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde zur Abspaltung der Triisopropylsilylgruppe in trockenem THF gelöst und 17 h mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung und säulenchromatischer Trennung isoliert man die Verbindungen **69a** und **69b** mit einer Gesamtausbeute von 38 % über beide Synthesestufen.

Schema 5.7



Durch die Einführung der Triisopropylsilyl-Gruppe und eine Reaktionsführung nach Schema 5.7 ist es demnach möglich, das angreifende Elektrophil überwiegend in die 3-Position zu dirigieren.

Untersuchungen zur Regioselektivität in Abhängigkeit von der Elektrophilie des Carbokations sollten zeigen, ob es möglich ist, die 3-Position selektiv zu alkylieren. Die Experimente unter Verwendung von $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{OEt}_2$ zur Erzeugung der Carbokationen wurden analog zu den für Pyrrol (**57**) (Kapitel 5.1.3.1) und *N*-Methylpyrrol (**58**) (Kapitel 5.1.3.2) bereits beschriebenen Vorschriften durchgeführt. Aufgrund der vergleichsweise niedrigen Nukleophilie von *N*-Triisopropylsilylpyrrol ($N = 3.12$) konnte in diesem Fall nicht mit wässrigen Lösungsmittelgemischen gearbeitet werden. Daher wurde auf Trifluorethanol (T) als schwach nukleophiles Solvens mit hoher Ionisationskraft und 2-Chlorpyridin (**4**) zum Abfangen der entstehenden Protonen zurückgegriffen.

Bei den mit $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{OEt}_2$ als Lewisäure durchgeführten Reaktionen der gut stabilisierten Benzhydrylchloride $\mathbf{1d}^+$, $\mathbf{1e}^+$ und $\mathbf{1g}^+$ mit *N*-Triisopropylsilylpyrrol (**59**) zeigte sich eine kontinuierliche Zunahme des Anteils an 3-alkyliertem Produkt im Regioisomerengemisch mit fortschreitender Reaktionsdauer.

Die im Reaktionsverlauf freiwerdenden Protonen bewirken eine Abspaltung der Benzhydrylium-Ionen aus den unter kinetischer Kontrolle gebildeten Produkten. Dies hat zur Folge, dass sich bei länger werdender Reaktionszeit der Anteil des thermodynamisch günstigeren Produkts (P_{Nu3}) durch Einstellung der Gleichgewichte nach Schema 5.8 stetig erhöht.

Das heißt, dass eine selektive Alkylierung der 3-Position von *N*-Triisopropylsilylpyrrol (**59**) möglich ist, sofern man Substrate, die bei Behandlung mit Lewissäuren gut stabilisierte Carbokationen bilden, und lange Reaktionszeiten wählt. Nach Abspaltung der Triisopropylsilylgruppe mit TBAF sind somit Derivate des Pyrrols zugänglich, die bei dessen direkter Alkylierung lediglich als Minderisomer anfallen.

Schema 5.8

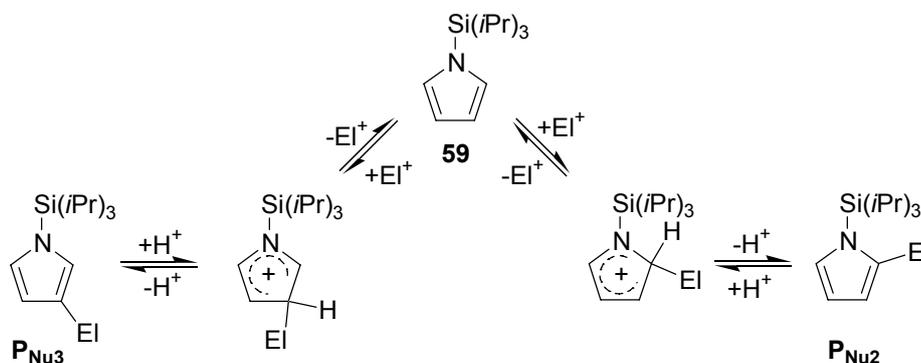


Abbildung 5.4. zeigt zum einen die Ergebnisse der GC-MS-Analysen der durchgeführten Reaktionen, die die Umlagerungen zu den thermodynamisch günstigeren in 3-Position alkylierten Produkten verdeutlichen. Zum anderen wird deutlich, dass die beobachteten Gleichgewichtseinstellungen durch das Abfangen der entstehenden Protonen mit Hilfe von 2,6-Di-*tert*-butylpyridin (**2**) als sterisch stark gehinderte Base vermieden werden kann.

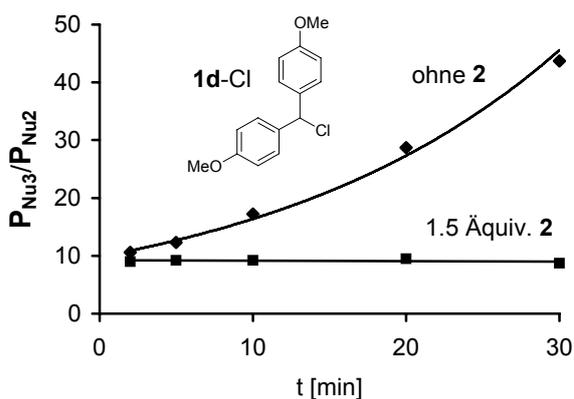
Zur Bestimmung der Regioselektivität von *N*-Triisopropylsilylpyrrol (**59**) wurden daher im Unterschied zu den bisher beschriebenen Experimenten mit $ZnCl_2 \cdot OEt_2$ 1.5 Äquivalente 2,6-Di-*tert*-butylpyridin (**2**) zugesetzt, sofern der *E*-Parameter des Elektrophils < 4 ist. Ein Vergleich der mit bzw. ohne Hilfsbase durchgeführten Experimente zeigt, dass der Zusatz von **2** nicht nötig ist, sofern der *E*-Parameter des eingesetzten Elektrophils > 4 ist. Die Produktverhältnisse dieser

Reaktionen im Vergleich zu den in Trifluorethanol erhaltenen Werte sind in Tabelle 5.6 zusammengestellt.

Auch wenn sich geringe Schwankungen der Regioselektivitäten der mit $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{OEt}_2$ bzw. in Trifluorethanol generierten Carbokationen zeigen, ist der Angriff in der 3-Position an *N*-Triisopropylsilylpyrrol (**59**) generell um den Faktor 2-4 gegenüber dem Angriff in 2-Position bevorzugt.

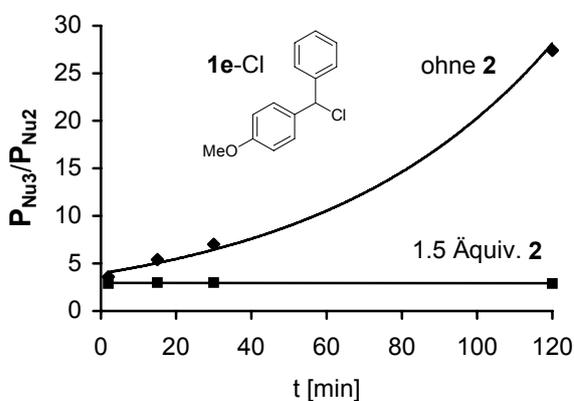
Ein signifikanter Unterschied der Selektivität tritt lediglich bei der Verwendung von Bis[(4-methoxyphenyl)methyl]chlorid (**1d-Cl**) auf ($P_{\text{Nu}2}/P_{\text{Nu}3} = 1/9.0$). Es ist anzunehmen, dass im Falle der $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{OEt}_2$ -katalysierten Reaktion die Deprotonierung des aus dem gut stabilisiertem Carbokation **1d**⁺ primär gebildeten σ -Addukts geschwindigkeitsbestimmend ist. Daher ist der Anteil des thermodynamisch günstigeren 3-Alkylierungsprodukts in diesem Fall deutlich höher als bei den anderen untersuchten Carbokationen bzw. bei der Reaktion von **1d**⁺ mit *N*-Triisopropylsilylpyrrol (**59**) in Trifluorethanol (Tabelle 5.6; Abbildung 5.5)

(a)



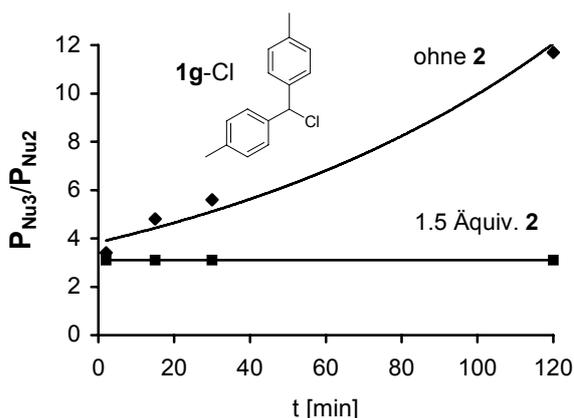
Zeit [min]	$P_{\text{Nu3}}/P_{\text{Nu2}}$ ohne 2	$P_{\text{Nu3}}/P_{\text{Nu2}}$ 1.5 Äquiv. 2
2	10.6/1	9.0/1
5	12.3/1	9.2/1
10	17.2/1	9.2/1
20	28.7/1	9.5/1
30	43.7/1	8.7/1

(b)



Zeit [min]	$P_{\text{Nu3}}/P_{\text{Nu2}}$ ohne 2	$P_{\text{Nu3}}/P_{\text{Nu2}}$ 1.5 Äquiv. 2
2	3.6/1	2.9/1
15	5.4/1	3.0/1
30	7.0/1	3.0/1
120	27.4/1	2.9/1

(c)



Zeit [min]	$P_{\text{Nu3}}/P_{\text{Nu2}}$ ohne 2	$P_{\text{Nu3}}/P_{\text{Nu2}}$ 1.5 Äquiv. 2
2	3.4/1	3.1/1
15	4.8/1	3.1/1
30	5.6/1	3.1/1
120	11.7/1	3.1/1

Abbildung 5.4 Zeitabhängigkeit der Produktverhältnisse der Alkylierung von *N*-Triisopropylsilylpyrrol (**59**) mit (a) **1d-Cl**, (b) **1e-Cl** und (c) **1g-Cl** und $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{OEt}_2$ in CH_2Cl_2 ohne Basenzusatz sowie in Anwesenheit von 1.5 Äquiv. 2,6-Di-*tert*-butylpyridin (**2**).

Tabelle 5.6 Regioisomerenverhältnis des Produkts der 2-Alkylierung (P_{Nu2}) zu dem der 3-Alkylierung (P_{Nu3}) verschiedener Elektrophile und *N*-Triisopropylsilylpyrrol (**59**) in Trifluorethanol und 1.5 Äquivalenten 2-Chlorpyridin (**4**) bzw. in CH_2Cl_2 mit $ZnCl_2 \cdot OEt_2$ als Lewisäure nach einer Reaktionszeit von 30 min.

El	E	Trifluorethanol (T) ^a		$ZnCl_2 \cdot OEt_2$ ^b	
		P_{Nu2}/P_{Nu3}	$\lg k(2)/k(3)$	P_{Nu2}/P_{Nu3}	$\lg k(2)/k(3)$
1d-Cl	0.00	1/3.5	-0.55	1/9.0 ^{d,e}	-0.95
1e-Cl	2.11	1/2.2	-0.35	1/2.9 ^{d,e}	-0.46
1g-Cl	3.63	1/2.8	-0.44	1/3.1 ^{d,e}	-0.49
1i-Br	5.90	1/2.8	-0.44	1/4.6 ^d	-0.66
16-Br	5.90	1/4.6	-0.66	1/3.7 ^d	-0.57
1k-Cl	7.79	1/2.7	-0.44		
1-Chlor-1phenyl-ethan (67) ^c	8.35	1/4.1	-0.62		
1l-Cl	9.50			1/3.3 ^f	-0.52
1m-Cl	11.05			1/2.8	-0.45

^a Eingesetzt wurden 5 mL einer 1 M Lösung von *N*-Triisopropylsilylpyrrol (**59**) in T; $n(El) = 0.2$ mmol; $n(\mathbf{4}) = 0.3$ mmol; GC-MS-Analysen (SIM-mode). ^b Eingesetzt wurden 3 mL einer 1 M Lösung von *N*-Triisopropylsilylpyrrol (**59**) in CH_2Cl_2 ; $n(El) = 0.5$ mmol; $n(ZnCl_2 \cdot OEt_2) = 1.5$ mmol; GC-MS-Analysen (SIM-mode). ^c Gemittelter Wert aus Literaturdaten unter der Annahme, dass $E \approx -E_f$. ^d Gemittelter Wert aus mindestens zwei unabhängigen Messungen. ^e Zugabe von 1.1 Äquivalenten 2,6-Di-*tert*-butylpyridin (**2**). ^f $P_{Nu2}/P_{Nu3} = 1/2.9$ (¹H NMR).

Da weder vor noch nach Erreichen der Diffusionsgrenze (im Fall der Verwendung von **59** bei $E = 7.3$) eine Abhängigkeit vom E -Parameter zu beobachten ist, kann gefolgert werden, dass hier der sterische Anspruch der Triisopropylsilyl-Gruppe die elektronischen Faktoren deutlich überdeckt.

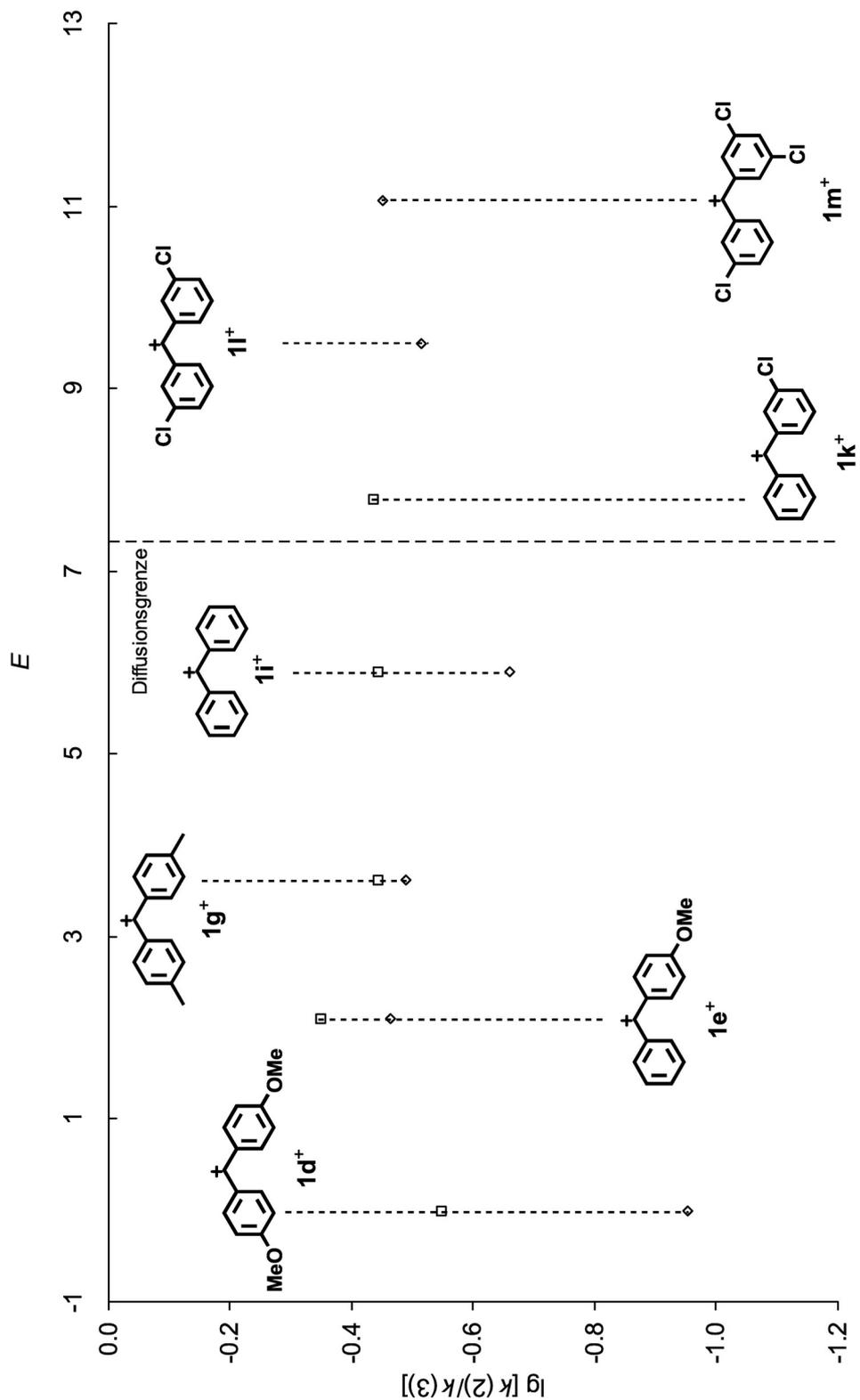


Abbildung 5.5 Abhängigkeit des Regioisomerenverhältnisses der Alkylierung von *N*-Triisopropylsilylpyrrol (**59**) vom *E*-Parameter des Carbokations (\diamond : Datenpunkte aus Versuchen mit $ZnCl_2 \cdot OEt_2$; \square : Datenpunkte bei Reaktionen mit solvolytisch in Trifluorethanol (T) generierten Carbokationen).

5.4 Benzoannelierte 5-gliedrige Heteroarene (Indole)

Das vorliegende Kapitel konzentriert sich auf die Substanzklasse der Indole, die sich formal durch Kondensation eines Benzolrings an Pyrrole ergibt. Den O- bzw. S-Analoga kommt in der organischen Chemie eine weitaus geringere Bedeutung zu.^[96a] Wie die Pyrrole sind auch die Indole schwach basische und elektronenreiche Heteroarene, die leicht elektrophile Substitutionsreaktionen eingehen. Bei der Regioselektivität tritt jedoch ein wichtiger Unterschied der beiden Substanzklassen auf: Ein Angriff in der 2-Position der Indole führt zu einer Unterbrechung der Aromatizität des benzoiden Ringes in der Zwischenstufe, weshalb Indol bei der Reaktion mit Elektrophilen „Enamin-artig“ reagiert und in 3-Position substituiert wird (Abbildung 5.6).

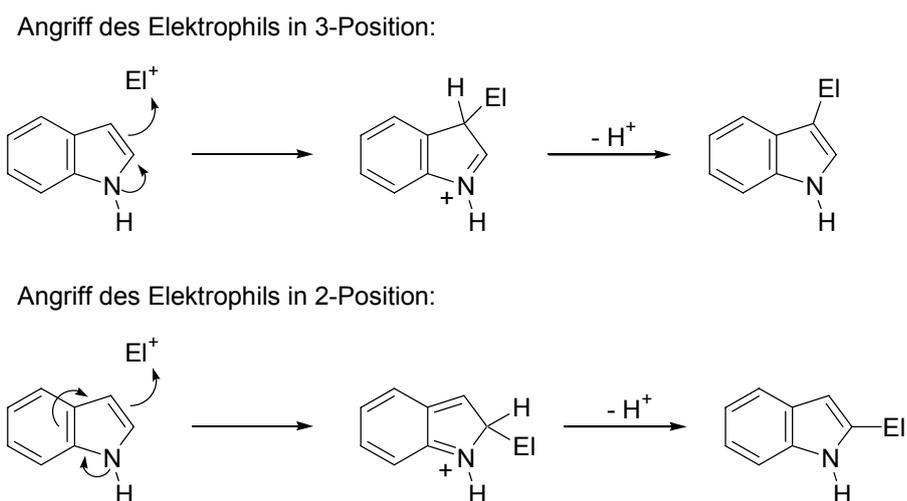


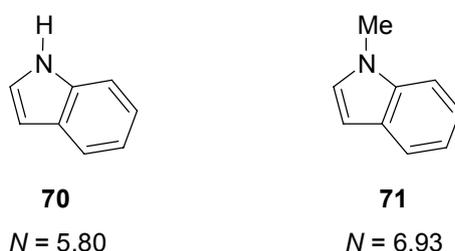
Abbildung 5.6 Vergleich der geschwindigkeitsbestimmenden Bildung der Zwischenstufen bei der Reaktion von Elektrophilen (EI^+) mit Indolen in 3- bzw. 2-Position.

Historisch entwickelte sich das Interesse an Indolen durch die Isolierung und Charakterisierung von Verbindungen aus der riesigen Familie der Indolalkaloide.^[96b-d] Indolderivate finden in der Synthese von Arzneimitteln und Agrochemikalien sowie in den Materialwissenschaften^[97] breite Anwendung.

Ausgehend von der „klassischen“ Friedel-Crafts-Reaktion wurden zahlreiche Methoden entwickelt, in denen organometallische Reagenzien eingesetzt werden, die beispielsweise Zink,^[98] Palladium,^[99] Kupfer und Nickel^[100] oder Metalltriflate in Kombination mit Tetrabutylammoniumiodid und *N,N*-Diisopropylamin^[101] beinhalten.

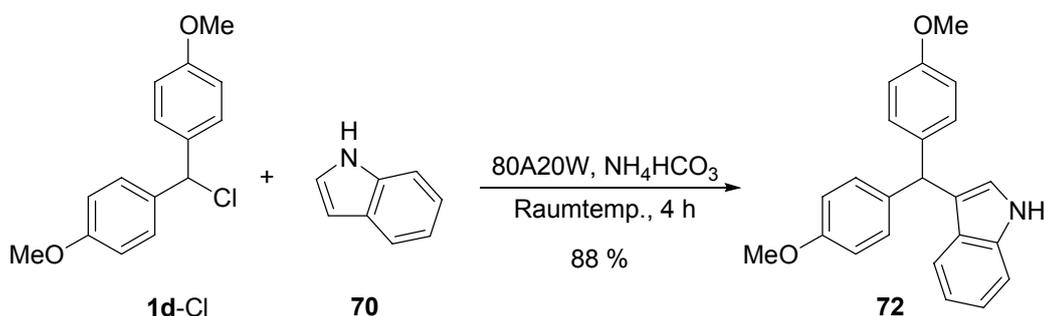
Die Möglichkeit der säurefreien elektrophilen Alkylierung wurde in dieser Arbeit mit Indol (**70**) ($N = 5.80, s = 0.80$)^[10a] und *N*-Methylindol (**71**) ($N = 6.93, s = 0.80$)^[10a] (Schema 5.9) überprüft.

Schema 5.9



Durch Zugabe von **1d-Cl** zu einer 1 M Lösung von Indol (**70**) in 80 % wässrigem Aceton und NH_4HCO_3 und vierstündigem Rühren bei Raumtemp. ist das in 3-Position alkylierte Friedel-Crafts-Produkt **72** mit einer Ausbeute von 88 % zugänglich (Schema 5.10).

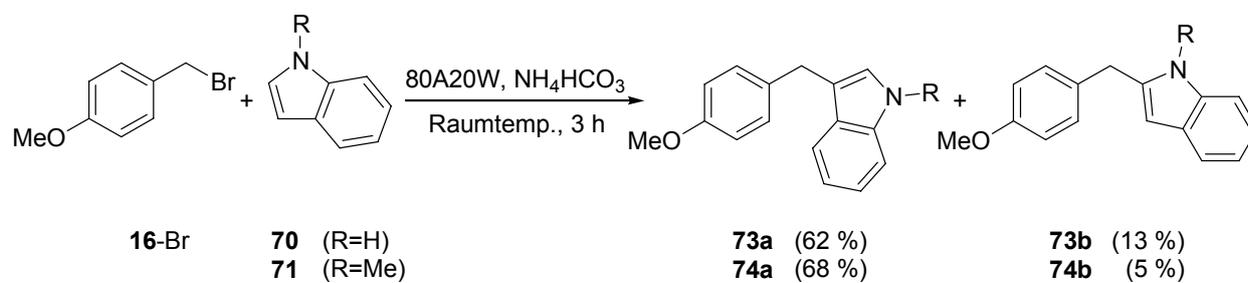
Schema 5.10



Unter den gleichen Reaktionsbedingungen lassen sich sowohl Indol (**70**) als auch *N*-Methylindol (**71**) effektiv durch 4-Methoxybenzylbromid (**16-Br**) alkylieren (Schema 5.11). Wegen des um 6

Einheiten höheren E -Parameters des 4-Methoxybenzylkations 16^+ gegenüber $1d^+$ und die damit einhergehende höhere Reaktivität fallen die jeweiligen Produkte als Gemische der Regioisomere **73a/b** bzw. **74a/b** an.

Schema 5.11



Wie in Kapitel 3 bereits beschrieben, wurden die Allylierungen und Benzylierungen von Indolen von M. Westermaier weiterbearbeitet.^[63]

6 Umsetzungen mit Enolethern

Alkylenolether wurden in der präparativen organischen Chemie bereits seit den späten 1930er Jahren eingesetzt.^[102] Das enorme synthetische Potential der silylierten Enolether erkannte man hingegen erst vor knapp drei Jahrzehnten.^[21a,103]

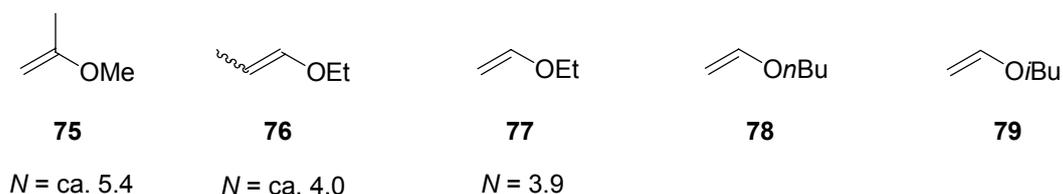
Durch den +M-Effekt der Alkoxy- und Silyloxy-Gruppen sind beide Klassen der Enolether relativ starke Nukleophile und reagieren sogar mit schwachen Elektrophilen wie dem Tropylium-Ion,^[104] Iminium-Ionen^[105] und vielen Diazonium-Ionen.^[106] Sofern noch schwächere Elektrophile eingesetzt werden sollen, müssen Enamine verwendet werden.

Die Geschwindigkeiten der Reaktionen von Benzhydrylium-Ionen mit Silylenolethern, Silylketenacetalen und Alkylenolethern wurden in unserem Arbeitskreis bereits eingehend studiert.^[10c,10d,107]

6.1 Alkylenolether

Für die präparativen Studien wurden im Rahmen dieser Arbeit 2-Methoxypropen (**75**) ($N \approx 5.4$), Ethyl-1-propenylether als *cis/trans*-Isomerengemisch (**76**) ($N \approx 4.0$), Ethylvinylether (**77**) ($N = 3.9$, $s = 0.86$),^[107] *n*-Butylvinylether (**78**) und Isobutylvinylether (**79**) verwendet (Schema 6.1).

Schema 6.1



Generiert man ein Carbenium-Ion (E^+) aus einem Alkylhalogenid in einem wässrigen Lösungsmittel(gemisch), so tritt die Reaktion von E^+ mit Wasser unter Bildung des Alkohols $\text{E}-\text{OH}$ (P_{SolV}) in Konkurrenz zu der erwünschten Addition von E^+ an den betreffenden Enolether (Abbildung 6.1).

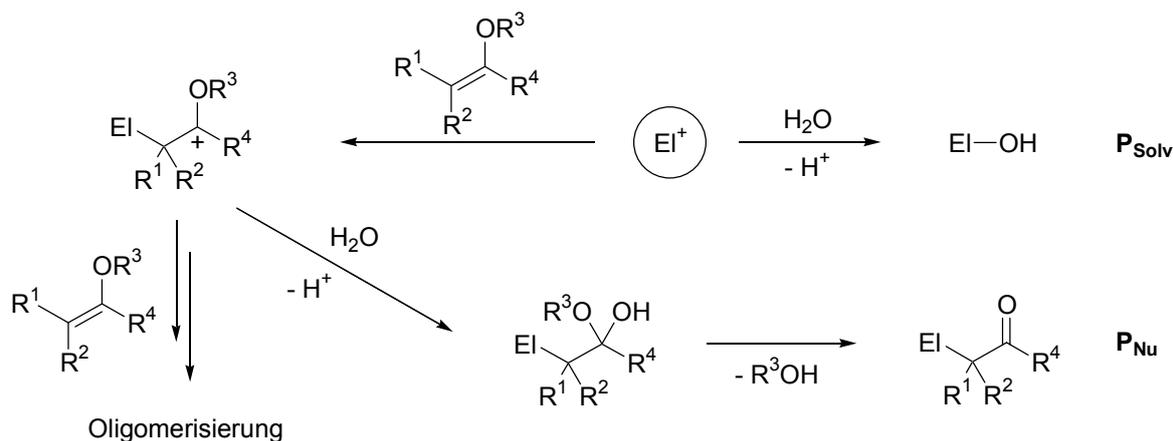


Abbildung 6.1 Mögliche Reaktionswege von Enolethern mit solvolytisch generierten Carbokationen EI^+ in wässrigen Lösungsmittelgemischen.

Das Produkt dieser Reaktion, ein α -Alkokycarbenium-Ion, kann nun seinerseits mit weiteren Molekülen des Enolethers oligomerisieren bzw. polymerisieren oder durch Anlagerung eines Wassermoleküls und anschließender Deprotonierung ein Halbacetal ausbilden. Letzteres reagiert unter Abspaltung des Alkohols R^3OH zu dem Keton P_{Nu} als Zielmolekül der Reaktion ab.

In einer Reaktionsserie wurden die Umsetzungen verschiedener Elektrophile mit 2-Methoxypropen (**75**) untersucht (Tabelle 6.1). Die Alkylierung von **75** mit **1d-Cl** in 90 % wässrigem Acetonitril verläuft beim Einsatz von NH_4HCO_3 mit mäßigen Produktausbeuten (bestimmt durch GC-MS) und einer geringen Selektivität (Eintrag 1). Mit 2-Chlorpyridin (**4**) wurde sogar der Methylether **1d-OMe** mit einem Gehalt $> 80\%$ im Produktgemisch als Hauptkomponente erhalten (Eintrag 2). Setzt man jedoch 1.2 Äquiv. 2,6-Lutidin (**18**) in einer analogen Reaktion ein, erzielt man ein Verhältnis $P_{Nu}/P_{Solv} = 5/1$ bei fast vollständigem Umsatz.

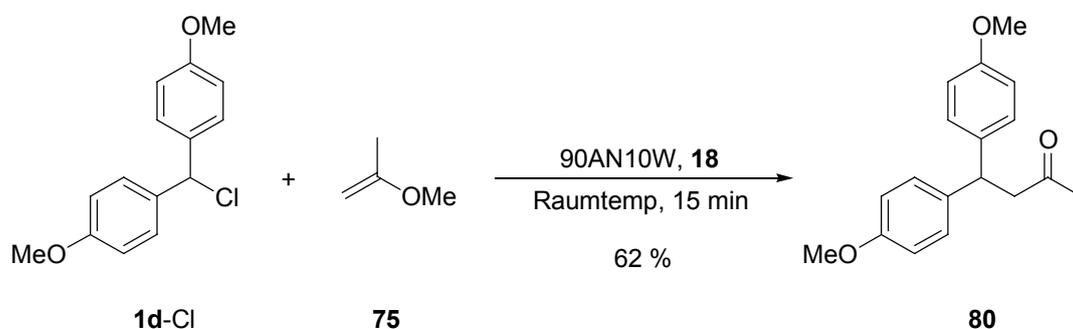
Die Isolierung des Ketons **80** als Produkt der Umsetzung (Schema 6.2) zeigt, dass 2-Methoxypropen (**75**) in 90 % wässrigem Acetonitril in Gegenwart von 2,6-Lutidin (**18**) schneller mit dem Bis(4-methoxyphenyl)methyl-Kation ($1d^+$) reagiert als Wasser, während Wasser unter den gleichen Bedingungen schneller mit den dabei gebildeten α -Alkokycarbenium-Ionen reagiert. Diese Umkehr der Selektivität kann durch die geminale Wechselwirkung der beiden Sauerstoff-Substituenten im Halbacetal erklärt werden, welches aus den α -Alkokycarbenium-Ionen und Wasser gebildet wird (anomere Stabilisierung).^[108]

Tabelle 6.1 GC-MS-analytische Untersuchungen der Umsetzungen verschiedener Elektrophile mit 2-Methoxypropen (**75**) ($c = 1 \text{ mol/L}$) in Gegenwart verschiedener Basen; NH_4HCO_3 , 2-Chlorpyridin (**4**) und 2,6-Lutidin (**18**).

El ^a	Versuchs-Nr.	Solvens ^b	Base (Äquiv.)	t [min]	Produktanteil [%] ^c	
					P _{Nu}	P _{Solv}
1d-Cl	FTK-024	90AN10W	NH_4HCO_3 (2)	20	34	19
1d-Cl	FTK-030	90AN10W	4 (2)	20	d	d
1d-Cl	FTK-034	90AN10W	18 (2)	20	79	16
1d-Cl	MNH-093	W	18 (1.2)	30	76	0
1d-Cl	MNH-094	W	18 (1.2)	30	76 ^e	0
16-Br	MHO-119	90AN10W	18 (1.5)	90	79	19
15-Br	FTK-036	90AN10W	18 (2)	240	5	0
$(\text{H}_3\text{C})_3\text{C-Br}$ (62)	FTK-018	90AN10W	NH_4HCO_3 (2)	60	0	0

^a $n(\text{El}) = 0.2 \text{ mmol}$. ^b 10 mL einer 1 M Lösung von 2-Methoxypropen (**75**). ^c Prozentuelle Angabe bestimmt durch GC-MS. Die Restsubstanz besteht zumeist aus nichtidentifizierten Nebenprodukten. ^d Hauptprodukt der Reaktion ($> 80 \%$) ist **1d-OMe**. ^e $c(\text{75}) = 3 \text{ mol/L}$.

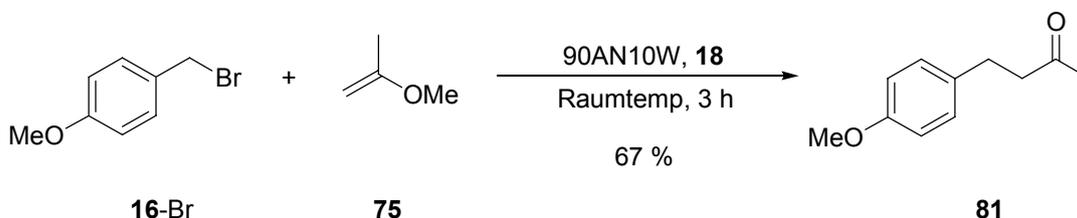
Schema 6.2



Die Umsetzung von **1d-Cl** mit 2-Methoxypropen (**75**) gelingt erstaunlicherweise sogar in reinem Wasser als Lösungsmittel. Dabei treten zwar auch eine Reihe von Nebenprodukten, darunter **1d-OMe**, zu geringen Anteilen auf, jedoch konnte das Solvolyseprodukt **1d-OH** nicht identifiziert werden. Die Erhöhung der Konzentration des Nukleophils von 1 mol/L (Eintrag 4; Tabelle 6.1) auf 3 mol/L (Eintrag 5; Tabelle 6.1) hat keine Auswirkungen auf die bestimmte Ausbeute.

Eintrag 6 aus Tabelle 6.1 zeigt, dass sich 2-Methoxypropen in 90AN10W in Gegenwart von 2,6-Lutidin (**18**) auch durch 4-Methoxybenzylbromid (**16-Br**) alkylieren lässt. Im präparativen Maßstab gelingt diese Benzylierung nach Schema 6.3 mit einer Ausbeute von 67 % (nach SC).

Schema 6.3



Eine effektive Alkylierung von 2-Methoxypropen ist unter diesen Reaktionsbedingungen jedoch weder durch Prenylbromid (**15-Br**) (Eintrag 7; Tabelle 6.1) noch durch *tert*-Butylbromid (**62**) (Eintrag 8; Tabelle 6.1) zu erreichen.

Analog wurden die Reaktionen von **1d-Cl** und **16-Br** mit einem *cis/trans*-Gemisch des Ethylprop-1-enylethers (**76**) unter verschiedenen Reaktionsbedingungen untersucht. Wie bei den Versuchen mit 2-Methoxypropen (**75**) zeigt sich, dass sich die Verwendung von NH_4HCO_3 für die Alkylierung von **76** mit **1d-Cl** in 80 % wässrigem Aceton nur bedingt eignet (Eintrag 1; Tabelle 6.2), während beim Einsatz von 2,6-Lutidin (**18**) die Reaktion des Kations **1d**⁺ mit Wasser das Hauptprodukt **1d-OH** liefert (Eintrag 2). Die Umsetzung gelingt aber in Anwesenheit von 2-Chlorpyridin (**4**) (Eintrag 3). Da ohne die Zuhilfenahme einer basischen Komponente ein größerer Anteil an **1d-OH** resultiert (Eintrag 4), liegt nahe, dass diese einen entscheidenden Einfluss auf das Gelingen der Reaktion hat. Setzt man dem Reaktionsansatz Ammoniumcarbonat zu, verringert sich die Ausbeute an Alkylierungsprodukt (P_{Nu}) merklich (Eintrag 5).

Die Gegenwart der verschiedenen Basen wirkt sich jedoch völlig anders auf die Ergebnisse der Umsetzung von Ethylprop-1-enylether (**76**) mit 4-Methoxybenzylbromid (**16-Br**) in 90 % wässrigem Acetonitril aus (Einträge 6-9). Den größten Anteil des gewünschten Alkylierungsprodukts bei fast vollständigem Umsatz erhält man bei der Durchführung der Reaktion in Gegenwart von 2,6-Lutidin (**18**).

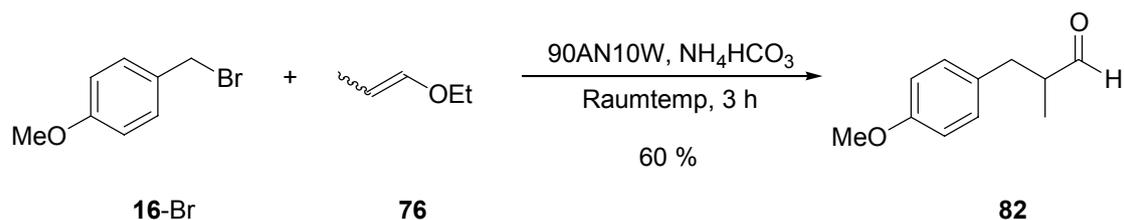
Tabelle 6.2 GC-MS-analytische Untersuchungen der Umsetzungen verschiedener Benzhydrylhalogenide mit einem *cis/trans*-Isomergemisch des Ethylprop-1-enylethers (**76**) ($c = 1 \text{ mol/L}$) in Gegenwart verschiedener Basen; NH_4HCO_3 , 2-Chlorpyridin (**4**), 2,6-Lutidin (**18**) und $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$.

El ^a	Versuchs-Nr.	Solvens ^b	Base (Äquiv.)	t [min]	Produktanteil [%] ^c	
					P_{Nu}	P_{Solv}
1d-Cl	MNH-087	80A20W	NH_4HCO_3 (2)	30	58	20
1d-Cl	MNH-088	80A20W	18 (1.5)	30	30	51
1d-Cl	MNH-090	80A20W	4 (1.1)	30	74	0
1d-Cl	MNH-091	80A20W	---	30	74	23
1d-Cl	MNH-092	80A20W	$(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (2)	30	22	74
16-Br	MHO-128	90AN10W	NH_4HCO_3 (1.5)	140	78	20
16-Br	MHO-126	90AN10W	4 (1.5)	120	d	d
16-Br	MHO-127	90AN10W	18 (1.5)	140	80	18

^a $n(\text{El}) = 0.2 \text{ mmol}$. ^b 10 mL einer 1 M Lösung von 2-Methoxypropen (**75**). ^c Die Restsubstanz besteht zumeist aus nichtidentifizierten Nebenprodukten. ^d Auswertung aufgrund zahlreicher Nebenprodukte und Überlagerungen der Signale nicht möglich.

Die Isolierung des Aldehyds **82** durch Alkylierung von **76** mit 4-Methoxybenzylbromid (**1d-Br**) in 90 % wässrigem Acetonitril gelingt aber auch, wenn man NH_4HCO_3 als Base verwendet (Schema 6.4).

Schema 6.4



Als dritte Stoffgruppe wurden die verschiedenen Alkylvinylether **77-79** in 90 % wässrigem Acetonitril untersucht (Tabelle 6.3).

Bei den Umsetzungen von **16-Br** mit Ethylvinylether (**77**) entstehen Alkylierungsprodukt P_{Nu} und Solvolyseprodukt P_{Solv} zu gleichen Teilen, wobei der Gesamtumsatz ($P_{\text{Nu}} + P_{\text{Solv}}$) beim Einsatz von 2 Äquiv. NH_4HCO_3 nahezu quantitativ ist (Eintrag 1), während bei der Reaktionsführung mit 2,6-Lutidin (**18**) lediglich jeweils 15 % der Produkte im Gemisch enthalten sind (Eintrag 2).

Tabelle 6.3 GC-MS-analytische Untersuchungen der Umsetzungen verschiedener Elektrophile mit 1 M Lösungen der Alkylvinylether **77-79** in 90 % wässrigem Acetonitril (90AN10W) in Gegenwart von NH_4HCO_3 oder 2,6-Lutidin (**18**).

El ^a	Nu ^b	Versuchs-Nr.	Base (Äquiv.)	t [min]	Anteil im Produkt [%] ^c	
					P_{Nu}	P_{Solv}
16-Br	77	MNH-027	NH_4HCO_3 (2)	120	49	49
16-Br	77	MNH-022	18 (1.5)	180	15	15
1i-Br	78	MNH-120	NH_4HCO_3 (1.5)	120	9	76
1i-Br	79	MNH-121	NH_4HCO_3 (1.5)	120	9	76

^a $n(\text{El}) = 0.2$ mmol. ^b 10 mL einer 1 M Lösung des entsprechenden Nukleophils ^c Die Restsubstanz besteht zumeist aus nichtidentifizierten Nebenprodukten.

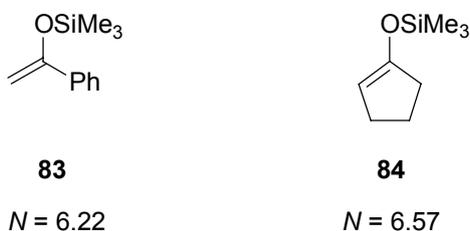
Bei Verwendung von *n*-Butylvinylether (**78**) und Isobutylvinylether (**79**) (beide *N*-Parameter wurden nicht exakt bestimmt) sollte durch den größeren Alkoxy substituenten (+M-Effekt) die Nukleophilie der CC-Doppelbindung größer sein als beim Ethylvinylether (**77**). Dennoch sind die Ausbeuten an Alkylierungsprodukten mit Diphenylmethylbromid (**1i-Br**) in 90AN10W in beiden Fällen äußerst gering (Einträge 3 und 4; Tabelle 6.3).

6.2 Silylenolether

Verglichen mit den Alkylenolethern ist die Neigung von Silylenolethern zur Oligomerisierung oder Polymerisierung beträchtlich kleiner, da die durch den elektrophilen Angriff an Silylenolethern entstehenden Siloxycarbenium-Ionen unter Desilylierung schnell zu den entsprechenden Carbonylverbindungen reagieren.

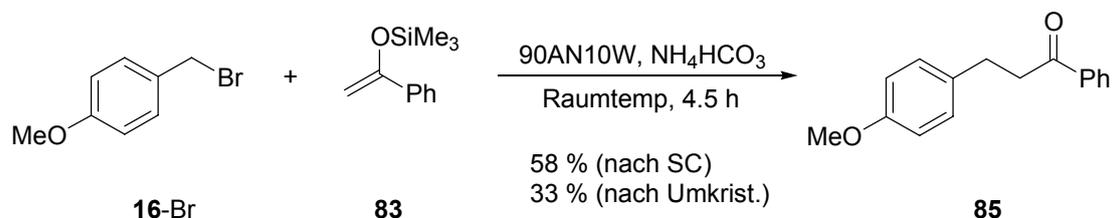
Der Einsatz der Silylenolether in wässrigen oder alkoholischen Lösungsmittel(gemischen) wurde anhand der Verbindungen 1-Phenyl-1-trimethylsiloxyethylen (**83**) ($N = 6.22$, $s = 0.96$)^[9a] und 1-Trimethylsiloxy-cyclopenten (**84**) ($N = 6.57$, $s = 0.93$)^[9a] untersucht (Schema 6.5).

Schema 6.5



Bei der Umsetzung von 4-Methoxybenzylbromid (**16-Br**) mit 1-Phenyl-1-trimethylsiloxyethen (**83**) in 90 % wässrigem Acetonitril und NH_4HCO_3 erhält man die Zielverbindung **85** nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einer Ausbeute von 58 % (Schema 6.6). Durch Umkristallisation des nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen Feststoffs aus *n*-Pentan/Diethylether (8/1) konnten auch nach mehreren Arbeitsschritten lediglich 33 % des Produktes in kristalliner Form erhalten werden.

Schema 6.6



Der Versuch der direkten Kristallisation ohne vorangehende Reinigung durch SC führte zu keiner Steigerung der Ausbeute.

Bei der analogen Umsetzung mit 2-Chlorpyridin (**4**) als Base wird der Silylenolether **83** sehr schnell verbraucht, doch entsteht nur ein geringer Teil des Alkylierungsproduktes **85**. Die Hydrolyse des verbleibenden Elektrophils **16-Br** liefert dann den entsprechenden 4-Methoxybenzylalkohol (**16-OH**).

Der geringe Umsatz zum Produkt **85** bei gleichzeitig schneller Abreaktion des Silylenolethers könnte ein Indiz für die Entstehung von Oligomeren sein, die durch GC-MS nicht nachgewiesen werden können.

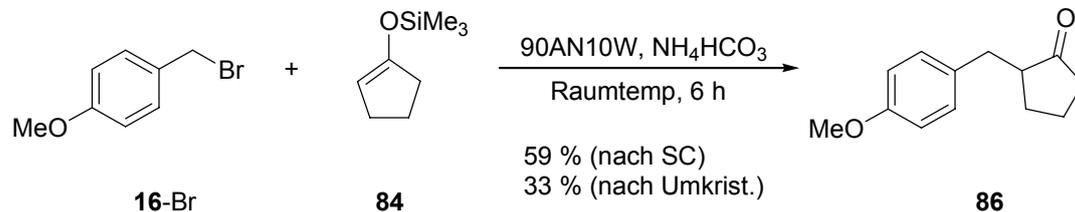
Auf der anderen Seite könnte die Ausbeute der Reaktion durch eine Erhöhung der Hydrolysestabilität des Silylenolethers durch die Einführung sperriger Substituenten am Siliciumatom (beispielsweise durch eine *tert*-Butylgruppe) möglicherweise gesteigert werden.

Der Versuch der Reaktionsführung in Trifluorethanol brachte keinen Erfolg.

Rührt man 4-Methoxybenzylbromid (**16-Br**) bei Raumtemp. in 80 % wässrigem Aceton und 2,6-Lutidin (**18**) in Gegenwart von 1-Trimethylsilyloxycyclopenten (**84**) erhält man fast ausschließlich den Alkohol **16-OH** als Reaktionsprodukt.

Dagegen gelingt die Umsetzung von **16-Br** mit einer 1 M Lösung von **84** in 90 % wässrigem Acetonitril und NH_4HCO_3 und macht das benzylierte Cyclopentanon **86** nach säulenchromatographischer Reinigung und Umkristallisation aus *n*-Pentan/Diethylether (7/1) mit einer Ausbeute von 33 % (Schema 6.7) zugänglich.

Schema 6.7



7 Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurde eine neue Variante für Friedel-Crafts-Alkylierungen mit S_N1 -aktiven Alkylierungsmitteln ohne Lewis- oder Protonensäurekatalyse vorgestellt, die gegenüber den etablierten Verfahren ökologische und ökonomische Vorteile bietet. Eine große Bandbreite von π -Nukleophilen konnte durch Carbokationen alkyliert werden, die solvolytisch in wässrigen oder alkoholischen Lösungsmitteln unter milden Reaktionsbedingungen (neutraler bis schwach basischer pH-Wert; Raumtemp.) generiert werden.

Die untersuchten π -Nukleophile wurden hauptsächlich durch die im Arbeitskreis Mayr intensiv studierten Benzhydrylium-Ionen sowie durch donorsubstituierte Benzyl-Kationen alkyliert. Neben den mittlerweile ebenfalls untersuchten Allyl- und Heteroarylalkyl-Kationen ist eine nahezu beliebige Variation der Substituenten am kationischen Zentrum denkbar, sofern die Kombination des Elektrofugs mit der nukleofugen Abgangsgruppe eine ausreichend hohe Ionisationsgeschwindigkeit in einem bestimmten Lösungsmittel aufweist.

Während bisher als Abgangsgruppen insbesondere Chlorid und Bromid eingesetzt wurden, sollten die Halogenide in weiteren Untersuchungen durch verschiedene weitere Nukleofuge ersetzt werden, wie beispielsweise Alkoxy-, Aryloxy-, Acyloxy-, Silyloxy-, Alkyl- oder Arylsulfonat- oder sulfat-, Phosphat- oder Phosphonat-Gruppen. Dabei können gute Abgangsgruppen, z. B. Tosylat, auch mit destabilisierten Carbokationen (schwachen Elektrofugen) kombiniert werden, während schlechte Abgangsgruppen, z. B. Nitrobenzoate, den Einsatz gut stabilisierter Carbokationen (starken Elektrofugen) erfordern.

Zur Ausweitung des Konzepts erscheint zusätzlich zu den hier verwendeten π -Nukleophilen auch die systematische Untersuchung von Alkinen, Allyl- und Propargylsilanen, (Silyl-)Keten-acetalen, Enaminen oder weiteren Heteroarenen sinnvoll.

Die gewonnenen Erkenntnisse könnten aufwendige, mehrstufige Transformationen bei der Synthese von Wirk- oder Naturstoffen, die säureempfindliche Gruppen tragen, erheblich erleichtern.

8 Experimenteller Teil

8.1 Allgemeines

Instrumentelle Analytik

Die ^1H NMR-Spektren wurden mit den Geräten Varian Mercury 200 (200 MHz), Bruker ARX 300 (300 MHz) und Varian VXR 400 (400 MHz) aufgenommen. Die Standardisierung erfolgte gegen internes Tetramethylsilan ($\delta = 0.00$). Die ^{13}C NMR-Spektren wurden mit dem Spektrometer Bruker ARX 300 (75.5 MHz) oder Varian VXR 400 (100.5 MHz) ^1H -breitbandentkoppelt aufgenommen, wobei als interner Standard Deuteriochloroform ($\delta = 77.00$) verwendet wurde. Kopplungskonstanten werden in Hertz (Hz) angegeben. Die Ermittlung der Multiplizitäten erfolgte nach dem DEPT135-Verfahren. Hierbei wurden die folgenden Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), m (Multipllett) sowie br (breit). Die Signalzuordnungen wurden in einigen Fällen durch ^1H , ^1H - sowie ^1H , ^{13}C -Korrelationsexperimente unterstützt; die Ergebnisse sind in den entsprechenden Zuordnungen enthalten.

GC-MS-Spektren wurden mit dem Gerät Agilent 5973 MSD der Firma Agilent Technologies aufgenommen (HP-5MS-Kapillarsäule von Agilent Technologies, Länge 30 m, Durchmesser 0.25 mm, Flussrate 1.0 mL/min, Injektor, Split (20 mL/min), Trägergas He, Quadrupol-Massenspektrometer). Die Retentionszeiten sowie die verwendeten Temperaturprogramme sind in den jeweiligen Präparationsvorschriften (in Klammern nach der Retentionszeit t_R) enthalten.

Temperaturprogramme

Methode	Ofentemperatur	Massenbereich
40	40°C (3) – 25°C /min → 150°C – 50°C/min → 250°C (8)	35-400 u
50A	50°C (2) – 10°C /min → 180°C – 50°C/min → 250°C (8)	50-450 u
70-1	70°C (2) – 25°C /min → 150°C – 50°C/min → 250°C (12)	50-500 u
70-1LM	70°C (2) – 25°C /min → 150°C – 50°C/min → 250°C (18)	50-550 u
70-1LL	70°C (2) – 25°C /min → 150°C – 50°C/min → 250°C (28)	50-550 u
70-1XL	70°C (2) – 25°C /min → 150°C – 50°C/min → 250°C (40)	50-550 u

Die Direkteinlass-Massenspektren wurden mit dem Gerät Finnigan MAT 90 angefertigt. Als Ionisationsmethode wurde die Elektronenstoßionisation (EI+) eingesetzt.

IR-Spektren wurden mit einem Spektrometer Perkin-Elmer Spektrum 1000 in einem Wellenlängenbereich von 4000-400 cm^{-1} aufgenommen. Die entsprechenden Absorptionsbanden werden in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben.

Schmelzpunkte wurden an in offenen Glaskapillaren befindlichen Proben mit einem Schmelzpunktbestimmungsgerät des Typs B-450 der Firma Büchi ermittelt und sind unkorrigiert.

Destillationen kleiner Flüssigkeitsmengen erfolgten in einem Kugelrohrverdampfer des Typs GKR-51 der Firma Büchi. In diesen Fällen entsprechen die angegebenen Siedetemperaturen der Innentemperatur des Ofens.

Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium des Departments Chemie und Biochemie der Ludwig-Maximilians-Universität München mit einem ELEMENTAR vario EL angefertigt.

Kinetische Apparaturen

Die zeitliche Änderung der Absorption wurde mit einem Stopped-Flow-Messsystem SF-61DX2 der Firma HI-TECH Scientific mit einer Quarz-Wolfram-Halogenlampe als Lichtquelle verfolgt.

Chromatographie

Dünnschichtchromatogramme wurden auf DC-Aluminiumfolien Kieselgel 60 F₂₅₄ oder Aluminiumoxid 60 F₂₅₄ neutral (Typ E) der Firma Merck angefertigt.

Für säulenchromatographische Trennungen wurde Kieselgel 60 (63-200 μm) der Firma Merck oder Aluminiumoxid neutral der Firma Fluka eingesetzt.

Reagenzien und Lösungsmittel

Lösungsmittel:

Für kinetische Messungen verwendetes Dichlormethan (Merck, p. a.) wurde zur Entfernung des Stabilisators drei Tage über konz. Schwefelsäure gerührt, dann mit Wasser, ges. NaHCO_3 -Lsg.

und nochmals mit Wasser gewaschen, über CaCl_2 vorgetrocknet und vor Gebrauch frisch von CaH_2 abdestilliert.

Das für präparative Umsetzungen eingesetzte Dichlormethan wurde über Phosphorpentoxid getrocknet und zur Entfernung von Säurespuren vor Gebrauch frisch von CaH_2 abdestilliert.

Diethylether, *n*-Pentan und *n*-Hexan wurden über KOH getrocknet und frisch von Na/Benzophenon abdestilliert.

2,2,2-Trifluorethanol (Acros, 99.8 %, $\text{H}_2\text{O} < 0.1$ %) und 1,1,1,3,3,3-Hexafluorpropan-2-ol (Apollo Scientific Ltd., 99 %) wurden zur Entfernung von Säurespuren und Wasser frisch von NaHCO_3 und Drierite (CaSO_4) abdestilliert.

Deuteriochloroform (Cambridge Isotope Laboratories, Inc., 99.8 %) wurde zur Entfernung von Säurespuren über Nacht mit frisch im Hochvakuum ausgeheiztem Aluminiumoxid (Fluka) gerührt und dann mit Molsieb 4 Å versetzt.

Aceton (Fluka, p. a. > 99.5 %) wurde mindestens zwei Tage über K_2CO_3 gerührt, abdestilliert und unter Stickstoffatmosphäre aufbewahrt.

Acetonitril (Fisher Scientific, HPLC-Qualität, $\text{H}_2\text{O} = 0.0033$ %) wurde von CaH_2 abdestilliert und über Molsieb 4 Å unter Stickstoffatmosphäre gelagert.

Für wässrige Lösungsmittelgemische wurde destilliertes Wasser verwendet, welches durch ein Milli-Q Reinigungssystem gereinigt wurde.

Folgende Chemikalien wurden käuflich erworben und nach Reinigung eingesetzt:

2,6-Di-*tert*-butylpyridin (**2**) (Aldrich, 97 %), 2-Chlorpyridin (**4**) (Janssen Chimica, 99 %), 2-Methylfuran (**5**) (Acros, 99 %), 3-Methylanisol (**7**) (Aldrich, 99 %), 2,6-Lutidin (**18**) (Acros, 99 %), Toluol (**39**) (Merck, z. Synth.), *N,N*-Dimethylanilin (**44**) (Merck, z. Synth.), 2-Methylthiophen (**48**) (Merck, ≥ 97 %), Pyrrol (**57**) (Acros, 99 %), *N*-Methylpyrrol (**58**) (Merck, 99 %).

Folgende Chemikalien wurden käuflich erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt:

Ammoniumhydrogencarbonat (Aldrich, 99 %), Diphenylmethylchlorid (**1i-Cl**) (Aldrich, 98 %), Diphenylmethylbromid (**1i-Br**) (Merck, z. Synth., > 98 %), 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin (**3**) (Fluka, p. a., 97 % GC), 4-Methoxybenzylalkohol (**16-OH**) (Aldrich, 98 %), 4-Methoxybenzylchlorid (**16-Cl**) (Acros, stab., 98 %), 4-Methoxy- α -methylbenzylalkohol (**17-OH**)

(Aldrich, 99 %), 3-Chlorbenzaldehyd (**19**) (Aldrich, 97 %), Brombenzol (**20a**) (Merck, z. Synth.), 1-Brom-3-chlorbenzol (**20b**) (Aldrich, 99 %), 1,3,5-Trimethoxybenzol (**21**) (Acros, 99 %), Resorcindimethylether (**22**) (Acros, 99 %), Anisol (**23**) (Fluka, 99 %), Mesitylen (**37**) (Fluka, puriss., 99 % GC), *m*-Xylol (**38**) (Fluka, p. a., Standard für GC), *N*-Triisopropylsilylpyrrol (**59**) (Lancaster, 95 %), *tert*-Butylchlorid (**62**) (Aldrich, 99 %), Indol (**70**) (Acros, 99+ %), 2-Methoxypropen (**75**) (Acros, stab., 99 %), Ethylprop-1-enylether *cis/trans*-Isomerengemisch (**76**) (Acros, 98 %), Ethylvinylether (**77**) (Acros, stab., 99 %), 1-Phenyl-1-trimethylsiloxyethen (**83**) (Aldrich, 98 %), 1-Trimethylsiloxycyclopenten (**84**) (Fluka, purum, ≥ 98 %), Tetrabutylammoniumfluorid Trihydrat (Acros, 99 %).

Folgende Chemikalien wurden aus Arbeitskreisbeständen entnommen oder nach Literaturvorschriften synthetisiert:

Ferrocenyl(phenyl)methylchlorid (**1a-Cl**)^[9a], Bis(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)methylchlorid (**1b-Cl**)^[9a,28], 2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl-(4-methoxyphenyl)methylchlorid (**1c-Cl**)^[27], Bis(4-methoxyphenyl)methylchlorid (**1d-Cl**)^[9a], 4-Methoxyphenyl(phenyl)methylchlorid (**1e-Cl**)^[9a], 4-Phenoxyphenyl(phenyl)methylchlorid (**1f-Cl**)^[9a], Bis(4-methylphenyl)methylchlorid (**1g-Cl**)^[9a], 4-Methylphenyl(phenyl)methylchlorid (**1h-Cl**)^[9a], Bis(4-chlorphenyl)methylchlorid (**1j-Cl**)^[9a], (3-Chlorphenyl)phenylmethylchlorid (**1k-Cl**)^[17], Bis(3-chlorphenyl)methylchlorid (**1l-Cl**)^[17], 3,5-Dichlorphenyl-(3-chlorphenyl)methylchlorid (**1m-Cl**)^[17], Bis(3,5-dichlorphenyl)methylchlorid (**1n-Cl**)^[17], Prenylbromid (**15-Br**)^[109], (*E*)-4-Chlorpent-2-en (**65**)^[110,111], 1-Chlor-1-methylcyclopentan (**66**), 1-Chlor-1-phenylethan (**67**), *N*-Methylindol (**71**)^[112], *n*-Butylvinylether (**78**), Isobutylvinylether (**79**).

8.2 Synthesen

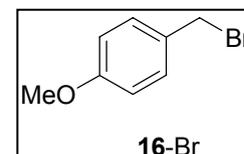
8.2.1 Synthesen der eingesetzten Elektrophile

4-Methoxybenzylbromid (16-Br)

MNH-033

In einer trockenen Stickstoffatmosphäre wurden 22.0 g (81.3 mmol) Phosphortribromid bei 0 °C innerhalb 30 min zu einer Lösung von 11.0 g (79.6 mmol) 4-Methoxybenzylalkohol (**16-OH**) in 120 mL abs. CH₂Cl₂ getropft. Nach 3 h Rühren bei Raumtemp. wurde die Reaktionslösung vorsichtig auf 500 mL Eiswasser gegossen, und die wässrige Phase dreimal mit je 100 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 100 mL dest. Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das so erhaltene gelbliche Öl (Rohausbeute: 99 %) wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Pentan/Diethylether : 8/1) und man erhält 11.4 g **16-Br** (56.7 mmol; 71 %) als farbloses Öl.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 4.49 (s, 2 H, CH₂), 6.84 – 6.87 (AA'BB'-Spinsystem mit *J* = 8.7 Hz, 2 H, Ar-H), 7.29 – 7.32 (AA'BB'-Spinsystem mit *J* = 8.7 Hz, 2 H, Ar-H).



¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 33.9 (t), 55.3 (q), 114.2 (d, 2 × C_{ar}), 129.0 (s, C_{ar}-CH₂), 130.4 (d, 2 × C_{ar}), 159.6 (s, C_{ar}-OCH₃).

Die NMR-spektroskopischen Daten für **16-Br** stimmen mit den in Lit.^[67] publizierten Angaben überein.

GC-MS: t_R = 6.94 min (70-1), *m/z* (%) = 200/202 (3) [M⁺], 185/187 (1) [M⁺ - CH₃], 121 (100) [M⁺ - Br], 78 (12), 77 (9), 51 (5).

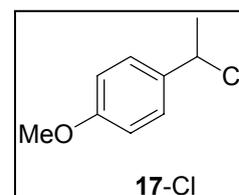
4-Methoxy-α-methylbenzylchlorid (17-Cl)

MNH-002b

In einem 50 mL-Rundkolben wurden 8.15 g (53.6 mmol) 4-Methoxy-α-methylbenzylalkohol (**17-OH**) über einen Zeitraum von 30 min tropfenweise mit 13.3 mL konz. Salzsäure versetzt und

weitere 3.5 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit *n*-Pentan ausgeschüttelt (3×20 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über CaCl_2 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die zurückbleibende gelbe Flüssigkeit wurde bei 50-65 °C und bei einem Druck von 1.3×10^{-2} mbar über ein kurzes gebogenes Glasrohr in eine gut gekühlte Vorlage (0 °C) destilliert und man erhält 6.86 g **17-Cl** (40.2 mmol; 75 %) einer farblosen Flüssigkeit, die bei der Aufbewahrung im Kühlschrank (4 °C) zu farblosen Kristallen erstarrt.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.84$ (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, CH_3), 3.80 (s, 3 H, OCH_3), 5.10 (q, $J = 7.0$ Hz, 1 H, CHCH_3), 6.85 – 5.90 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.8$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.33 – 7.37 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.8$ Hz, 2 H, Ar-H).



Die ^1H NMR-spektroskopischen Daten für **17-Cl** stimmen mit den in Lit.^[113] publizierten Angaben überein.

Im Massenspektrum erfolgt ausschließlich die Angabe derjenigen Fragmente, die das Hauptisotop ^{35}Cl enthalten.

GCMS: $t_R = 6.80$ min (70-1), m/z (%) = 170 (12) [M^+], 155 (4) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 135 (100) [$\text{M}^+ - \text{Cl}$], 119 (12), 105 (16), 91 (19).

8.2.2 Synthesen der Benzyl- und Benzhydryl-Trifluorethylether

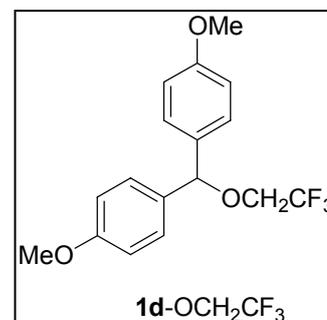
(2,2,2-Trifluorethoxy)bis(4-methoxyphenyl)methan (1d-OCH₂CF₃)

MHO-207

In einer trockenen Stickstoffatmosphäre wurden 3.00 g (11.4 mmol) Bis(4-methoxyphenyl)methylchlorid (**1d-Cl**) bei Raumtemp. innerhalb von 5 min zu einer Lösung von 1.35 g (12.6 mmol) 2,6-Lutidin (**18**) in 30 mL 2,2,2-Trifluorethanol (T) gegeben. Nach 15 min Rühren bei Raumtemp. wurde die Reaktionslösung auf 30 mL ges. NaCl-Lösung gegossen, und die wässrige Phase mit Diethylether (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 30 mL dest. Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Man erhält 3.69 g **1d-OCH₂CF₃** (11.3 mmol; 99 %) als gelbliche Flüssigkeit.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.78 (s, 6 H, OCH₃), 3.78 (q, $J_{H,F}$ = 8.7 Hz, 2 H, CH₂CF₃), 5.45 (s, 1 H, Ar₂CH), 6.86 – 6.89 (AA'BB'-Spinsystem mit J = 8.3 Hz, 4 H, Ar-H), 7.22 – 7.25 (AA'BB'-Spinsystem mit J = 8.3 Hz, 4 H, Ar-H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 55.3 (q, 2 × OCH₃), 65.7 (m, CH₂), 83.8 (d, Ar₂CH), 113.9 (d, 4 × C_{ar}), 126.0 (q, CF₃), 128.3 (d, 4 × C_{ar}), 132.8 (s, 2 × C_{ar}), 159.3 (s, 2 × C_{ar}-OCH₃).



GCMS: t_R = 9.23 min (70-1), m/z (%) = 326 (23) [M^+], 295 (2) [$M^+ - OCH_3$], 227 (100) [$M^+ - OCH_2CF_3$], 212 (5), 169 (4), 135 (9).

(2,2,2-Trifluorethoxy)diphenylmethan (1i-OCH₂CF₃)

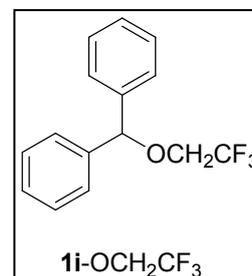
MHO-175

In einer trockenen Stickstoffatmosphäre wurden 5.00 g (24.7 mmol) Diphenylmethylchlorid (**1i-Cl**) bei Raumtemp. innerhalb von 5 min zu einer Lösung von 2.91 g (27.2 mmol) 2,6-Lutidin (**18**) in 25 mL 2,2,2-Trifluorethanol (T) getropft. Nach 30 min Rühren bei Raumtemp. wurde die Reaktionslösung auf 30 mL ges. NaCl-Lösung gegossen, und die wässrige Phase dreimal mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 30 mL dest.

Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Man erhält 6.26 g **1i**- OCH_2CF_3 (23.5 mmol; 99 %) als leicht gelbliche Flüssigkeit.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.80$ (q, $J_{\text{H,F}} = 8.8$ Hz, 2 H, CH_2CF_3), 5.54 (s, 1 H, Ar_2CH), 7.22 – 7.38 (m, 10 H, $2 \times \text{C}_6\text{H}_5$).

GCMS: $t_{\text{R}} = 7.47$ min (70-1), m/z (%) = 266 (100) [M^+], 189 (51) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5$], 167 (99) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{CF}_3$], 152 (18), 105 (25), 77 (18) [C_6H_5^+].

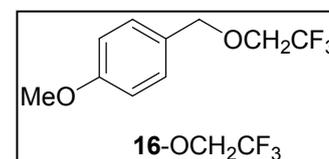


(2,2,2-Trifluorethoxy)(4-methoxyphenyl)methan (**16**- OCH_2CF_3)

MNH-156

In einer trockenen Stickstoffatmosphäre wurden 0.75 g (31.3 mmol) Natriumhydrid in 2 mL abs. THF suspensiert und auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Suspension wurden zunächst innerhalb von 30 min 2.00 g (20.0 mmol) 2,2,2-Trifluorethanol (T) und anschliessend innerhalb von 1 h eine Lösung von 3.80 g (24.3 mmol) 4-Methoxybenzylchlorid (**16**-Cl) und 1.28 g (9.98 mmol) *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU) in 2 mL abs. THF getropft. Nach der Zugabe von 2.20 g (5.96 mmol) Tetrabutylammoniumiodid liess man die Reaktionsmischung sich über Nacht auf Raumtemp. erwärmen und extrahierte anschliessend mit 30 mL ges. NaCl-Lösung und 30 mL Diethylether. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 × 30 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 30 mL dest. Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Man erhält 5.04 g eines gelben Öls (Rohausbeute: 94 %), welches nicht identifizierte Nebenprodukte enthält. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 8/1) wurden 4.09 g **16**- OCH_2CF_3 (18.6 mmol; 77 %) als leicht gelbliche Flüssigkeit isoliert.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.78$ (q, $J_{\text{H,F}} = 8.8$ Hz, 2 H, CH_2CF_3), 3.81 (s, 3 H, OCH_3), 4.61 (s, 2 H, ArCH_2), 6.88 – 6.92 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.8$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.25 – 7.29 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.6$ Hz, 2 H, Ar-H).



GCMS: $t_{\text{R}} = 6.37$ min (70-1), m/z (%) = 220 (39) [M^+], 189 (5) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 135 (6), 121 (100) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{CF}_3$], 77 (9) [C_6H_5^+].

8.2.3 Friedel-Crafts-Reaktionen mit solvolytisch erzeugten Carbokationen

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AAV1):

In einem Stickstoffkolben wird eine frisch zubereitete 1 M Lösung des eingesetzten Nukleophils in dem betreffenden fluorierten Alkohol (2,2,2-Trifluorethanol oder 1,1,1,3,3,3-Hexafluorpropan-2-ol) in einer trockenen Stickstoffatmosphäre vorgelegt und gegebenenfalls mit der Hilfsbase versetzt. Zu dieser Lösung gibt man bei Raumtemp. unter starkem Rühren die flüssigen Alkylhalogenide tropfenweise und die festen Alkylhalogenide portionsweise (sofern nicht anders angegeben) zu und rührt die Reaktionsmischung bis zur Beendigung der Reaktion (GC-MS-Kontrolle) weiter. Zur Beendigung der Reaktion setzt man Wasser (ca. 5 mL pro mmol Elektrophil) zu und extrahiert dreimal mit der gleichen Menge an Diethylether. Die vereinigten Etherphasen werden über Na₂SO₄ (oder MgSO₄) getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel oder durch Destillation. Die genaue Vorgehensweise ist in den jeweiligen Versuchsvorschriften enthalten.

Die Anwendung der Schutzgastechnik ist für die präparativen Umsetzungen nicht zwingend erforderlich. Die destillativ gereinigten und von Wasserspuren befreiten fluorierten Alkohole sind jedoch stark hygroskopisch. Um Nebenreaktionen der erzeugten Carbenium-Ionen mit den viel stärker nukleophilen Wassermolekülen vollständig auszuschließen, wurden die Synthesen daher in einer Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

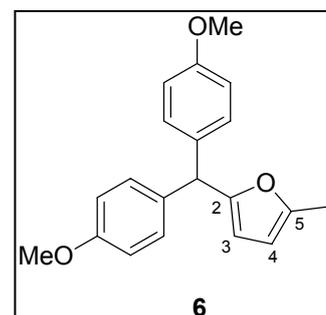
Allgemeine Arbeitsvorschrift 2 (AAV2):

In Abwandlung der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift 1* (AAV1) werden im Falle der AAV2 wässrige Lösungsmittelgemische, vorzugsweise 90 % wässriges Acetonitril (v/v) (90AN10W) und 80 % wässriges Aceton (v/v) (80A20W), verwendet. Auf die Anwendung von Schutzgastechiken kann daher verzichtet werden. Die Aufreinigung der Rohprodukte erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel oder durch Destillation. Die genaue Vorgehensweise ist in den jeweiligen Versuchsvorschriften enthalten.

*2-[Bis(4-methoxyphenyl)methyl]-5-methylfuran (6)*FTK-04

Gemäß der AAV1 wurde 1.00 g (3.81 mmol) Bis(4-methoxyphenyl)methylchlorid (**1d-Cl**), gelöst in 3 mL abs. Acetonitril, zu 20 mL einer 1 M Lösung von 1.64 g (20.0 mmol) 2-Methylfuran (**5**) und 433 mg (3.81 mmol) 2-Chlorpyridin (**4**) in 2,2,2-Trifluorethanol (T) getropft und 1 min bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 7/1) wurden 895 mg **6** (3.24 mmol; 85 %) als farbloses Öl isoliert.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.24 (s, 3 H, 5-CH₃), 3.77 (s, 6 H, 2 × OCH₃), 5.29 (s, 1 H, 2-CH), 5.71, 5.86 (2 m, 2 H, 3-H, 4-H), 6.80 – 6.85 (AA'BB'-Spinsystem mit *J* = 8.7 Hz, 4 H, Ar-H), 7.02 – 7.06 (AA'BB'-Spinsystem mit *J* = 8.4 Hz, 4 H, Ar-H).



¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 13.6 (q, 5-CH₃), 49.3 (d, 2-CH), 55.2 (q, 2 × OCH₃), 105.8, 108.7 (2 d, C-3, C-4), 113.7 (d, 4 × C_{ar}), 129.6 (d, 4 × C_{ar}), 134.6 (s, 2 × C_{ar}), 151.3, 155.5 (2 s, C-2, C-5), 158.2 (s, 2 × C_{ar}-OCH₃).

Die NMR-Daten stimmen mit den von unserer Arbeitsgruppe bereits publizierten Daten überein.^[86]

GC-MS: t_R = 12.36 min (70-1); *m/z* (%) = 308 (100) [M⁺], 293 (9) [M⁺ – CH₃], 277 (27) [M⁺ – OCH₃], 265 (93), 250 (29), 234 (8), 218 (6), 201 (71), 185 (18), 115 (12).

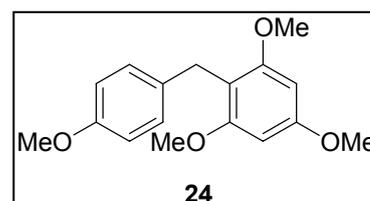
*2,4,6-Trimethoxy-1-(4-methoxybenzyl)benzol (24)*Variante A (MNH-026):

Gemäß der AAV1 wurde 1.00 g (6.39 mmol) 4-Methoxybenzylchlorid (**16-Cl**) zu 25 mL einer 1 M Lösung von 4.20 g (25.0 mmol) 1,3,5-Trimethoxybenzol (**21**) und 752 mg (7.02 mmol) 2,6-Lutidin (**18**) in 2,2,2-Trifluorethanol (T) getropft und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 2/1) wurden 1.62 g **24** (5.62 mmol; 88 %) als farbloser Feststoff mit einem Schmp. von 77-78 °C isoliert.

Variante B (MNH-160):

Gemäß der AAV2 wurden 670 mg (3.33 mmol) 4-Methoxybenzylbromid (**16-Br**) zu 10 mL einer 1 M Lösung von 1.68 g (10.0 mmol) 1,3,5-Trimethoxybenzol (**21**) in 90 % wässr. Acetonitril (90AN10W) und 395 mg (5.00 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat getropft und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 7/1) wurden 628 mg **24** (2.18 mmol; 65 %) als farbloser Feststoff isoliert.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.73$ (s, 3 H, OCH_3), 3.77 (s, 6 H, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.79 (s, 3 H, OCH_3), 3.86 (s, 2 H, CH_2), 6.14 (s, 2 H, Ar-H), 6.73 – 6.76 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.13 – 7.16 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.9$ Hz, 2 H, Ar-H).



$^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 27.3$ (t), 55.1, 55.3 (2 q, $2 \times \text{OCH}_3$), 55.7 (q, $2 \times \text{OCH}_3$), 90.7 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 110.7 (s, C_{ar}), 113.4, 129.2 (2 d, $4 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 134.4 (s, C_{ar}), 157.3 (s, $\text{C}_{\text{ar}}-\text{OCH}_3$), 158.7 (s, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}-\text{OCH}_3$), 159.4 (s, $\text{C}_{\text{ar}}-\text{OCH}_3$).

GC-MS: $t_{\text{R}} = 11.42$ min (70-1); m/z (%) = 288 (100) [M^+], 273 (8) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 257 (37) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 181 (34) [$\text{M}^+ - \text{H}_3\text{COC}_6\text{H}_4$], 121 (53) [$\text{H}_3\text{COC}_6\text{H}_4\text{CH}_2^+$], 91 (9).

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4$		C	H
(288.34)	Berechnet:	70.81	6.99
	Gefunden:	70.90	7.05

2,4-Dimethoxy-1-(4-methoxybenzyl)benzol (**25a**)Variante A (MHO-117):

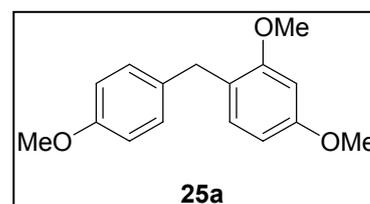
Gemäß der AAV1 wurden 1.00 g (6.39 mmol) 4-Methoxybenzylchlorid (**16-Cl**) zu 25 mL einer 1 M Lösung von 3.45 g (25.0 mmol) 1,3-Dimethoxybenzol (**22**) und 1.03 g (9.61 mmol) 2,6-Lutidin (**18**) in 2,2,2-Trifluorethanol (T) getropft und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 8/1) wurden 1.50 g **25a** (5.81 mmol; 91 %) als farbloses Öl isoliert, welches 7 % (NMR, GC-MS) des

in 2-Position substituierten Isomers **25b** enthielt (**25a/25b** = 12/1). Die Hauptfraktion der Trennung stellte sich als das reine Regioisomer **25a** heraus und wurde für die analytische Charakterisierung verwendet.

Variante B (MNH-099):

Bei entsprechender Umsetzung analog zu Variante A ohne den Zusatz von 2,6-Lutidin wurden nach einer Reaktionszeit von 1 h 1.38 g **25a** (5.34 mmol; 84 %) zusammen mit dessen Regioisomer (**25a/25b** = 16/1) isoliert. Auf eine Trennung der Isomere wurde verzichtet.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.75, 3.76, 3.77 (3 s, 3×3 H, $3 \times \text{OCH}_3$), 3.83 (s, 2 H, CH_2), 6.37 – 6.45 (m, 2 H, Ar-H), 6.75 – 6.78 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-H), 6.80 – 6.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.92 – 6.95 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.9$ Hz, 2 H, Ar-H).



$^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 34.3 (t), 55.2 (2 q, $3 \times \text{OCH}_3$), 98.5, 103.9 (2 d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 113.6 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 122.5 (s, C_{ar}), 129.7 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 130.3 (d, C_{ar}), 133.5 (s, C_{ar}), 157.7, 158.1, 159.0 (3 s, $3 \times \text{C}_{\text{ar}}-\text{OCH}_3$).

GC-MS: $t_{\text{R}} = 10.13$ min (70-1); m/z (%) = 258 (100) [M^+], 243 (18) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 227 (62) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 151 (15) [$\text{M}^+ - \text{H}_3\text{COC}_6\text{H}_4$], 121 (33) [$\text{H}_3\text{COC}_6\text{H}_4\text{CH}_2^+$], 91 (14).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3$		C	H
(258.32)	Berechnet:	74.40	7.02
	Gefunden:	74.73	7.03

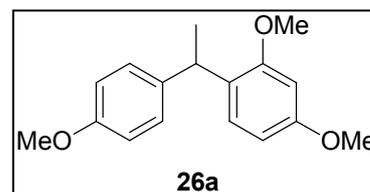
2,4-Dimethoxy-1-[1-(4-methoxyphenyl)ethyl]benzol (26a)

MNH-016

Gemäß der AAV1 wurden 1.00 g (5.86 mmol) 4-Methoxy- α -methylbenzylchlorid (**17-Cl**) zu 25 mL einer 1 M Lösung von 3.45 g (25.0 mmol) 1,3-Dimethoxybenzol (**22**) und 691 mg (6.45 mmol) 2,6-Lutidin (**18**) in 2,2,2-Trifluorethanol (T) getropft und 1 h bei Raumtemp. gerührt.

Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 7/1) wurden 830 mg **26a** (3.05 mmol; 52 %) als farbloses Öl isoliert.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.52 (d, J = 7.3 Hz, 3 H, CH_3), 3.75, 3.76, 3.77 (3 s, 3×3 H, $3 \times \text{OCH}_3$), 4.42 (q, J = 7.3 Hz, 1 H, CHCH_3), 6.42 – 6.44 (m, 2 H, Ar-H), 6.78 – 6.81 (AA'BB'-Spinsystem mit J = 8.7 Hz, 2 H, Ar-H), 6.99 – 7.02 (m, 1 H, Ar-H), 7.12 – 7.15 (AA'BB'-Spinsystem mit J = 8.9 Hz, 2 H, Ar-H).



^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 21.2 (q, CH_3), 36.1 (d, CHCH_3), 55.2, 55.3, 55.4 (3 q, $3 \times \text{OCH}_3$), 98.6 (d, C_{ar}), 103.9 (d, C_{ar}), 113.4 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 127.9 (d, C_{ar}), 128.5 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 138.9 (s, C_{ar}), 157.5, 157.7, 159.0 (3 s, $3 \times \text{C}_{\text{ar}}-\text{OCH}_3$).

Das Signal eines weiteren quartären C-Atoms bei ca. 128 ppm (Lit.^[114]) fehlt und wird wahrscheinlich von einem intensiveren Signal überlagert.

GC-MS: t_{R} = 10.25 min (70-1); m/z (%) = 272 (33) [M^+], 257 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 241 (5) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 121 (63) [$\text{H}_3\text{COC}_6\text{H}_4\text{CH}_2^+$].

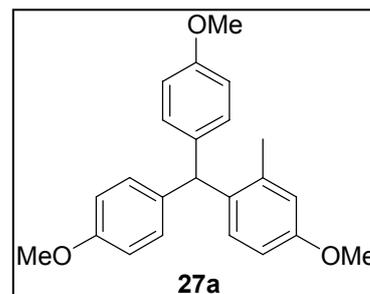
$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3$		C	H
(272.34)	Berechnet:	74.79	7.40
	Gefunden:	74.83	7.47

4-[Bis(4-methoxyphenyl)methyl]-1-methoxy-3-methylbenzol (27a) und *2-[Bis(4-methoxyphenyl)methyl]-1-methoxy-4-methylbenzol (27b)*

MNH-259

Gemäß der AAV1 wurden 1.31 g (4.99 mmol) Bis(4-methoxyphenyl)methylchlorid (**1d-Cl**) in kleinen Portionen zu 25 mL einer 1 M Lösung von 3.05 g (25.0 mmol) 3-Methylanisol (**7**) und 852 mg (7.50 mmol) 2-Chlorpyridin (**4**) in 2,2,2-Trifluorethanol (T) gegeben und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 7/1) wurden 1.68 g (4.82 mmol; 97 %) **27a/b** (4.85/1) als farbloses Öl isoliert. Da die Regioisomere nicht vollständig getrennt werden konnten, wurden die NMR-Spektren aus Isomeren-angereicherten Fraktionen der SC aufgenommen.

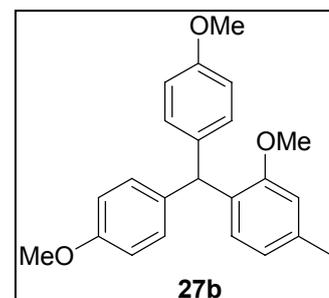
27a: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.32$ (s, 3 H, CH_3), 3.69 (s, 3 H, OCH_3), 3.76 (s, 6 H, $2 \times \text{OCH}_3$), 5.76 (s, 1 H, Ar_3CH), 6.67 – 6.71 (m, 3 H, Ar-H), 6.78 – 6.80 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.7$ Hz, 4 H, Ar-H), 6.97 – 7.00 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.3$ Hz, 4 H, Ar-H).



^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.4$ (q, CH_3), 47.6 (d, Ar_3CH), 55.1 (q, $2 \times \text{OCH}_3$), 55.6 (q, OCH_3), 111.6 (d, C_{ar}), 113.3 (d, $4 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 120.8 (d, C_{ar}), 129.9 (d, C_{ar}), 130.3 (d, $4 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 136.2 (s, C_{ar}), 136.6 (s, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 137.2 (s, $\text{C}_{\text{ar}}-\text{CH}_3$), 156.8 (s, $\text{C}_{\text{ar}}-\text{OCH}_3$), 157.7 (s, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}-\text{OCH}_3$).

GCMS: $t_{\text{R}} = 19.29$ min (70-1LM); m/z (%) = 348 (100) [M^+], 333 (41) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 317 (53) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 241 (15), 227 (22) [$(\text{H}_3\text{COC}_6\text{H}_4)_2\text{CH}^+$], 121 (46).

27b: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.17$ (s, 3 H, CH_3), 3.75 (s, 3 H, OCH_3), 3.77 (s, 6 H, $2 \times \text{OCH}_3$), 5.49 (s, 1 H, Ar_3CH), 6.60 – 6.65 (m, 3 H, Ar-H), 6.80 – 6.82 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.7$ Hz, 4 H, Ar-H), 6.94 – 6.96 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.5$ Hz, 4 H, Ar-H).



^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.0$ (q, CH_3), 51.1 (d, Ar_3CH), 55.1 (q, OCH_3), 55.1 (q, $2 \times \text{OCH}_3$), 110.4 (d, C_{ar}), 113.5 (d, $4 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 116.0 (d, C_{ar}), 130.1 (d, C_{ar}), 130.3 (d, $4 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 135.3, 136.2, 137.8 (3 s, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$, $\text{C}_{\text{ar}}-\text{CH}_3$), 157.7 (s, $\text{C}_{\text{ar}}-\text{OCH}_3$), 157.8 (s, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}-\text{OCH}_3$).

GCMS: $t_{\text{R}} = 21.73$ min (70-1LM); m/z (%) = 348 (100) [M^+], 333 (50) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 317 (52) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 241 (50), 227 (42) [$(\text{H}_3\text{COC}_6\text{H}_4)_2\text{CH}^+$], 209 (37).

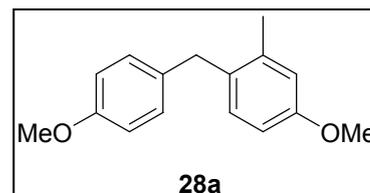
4-Methoxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-methylbenzol (**28a**)

MNH-082

Gemäß der AAV1 wurden 750 mg (3.73 mmol) 4-Methoxybenzylbromid (**16-Br**) zu 25 mL einer 1 M Lösung von 3.05 g (25.0 mmol) 3-Methylanisol (**7**) in 2,2,2-Trifluorethanol (T) und 590 mg (7.46 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat getropft und 1.5 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 7/1)

wurden 875 mg **28a** (3.61 mmol; 97 %) als farbloses Öl isoliert, welches noch ca. 5 % des in 2-Position substituierten Regioisomers **28b** enthielt. NMR-Spektroskopie, GC-MS und die Elementaranalyse wurden mit Proben der ersten Fraktion der Trennung durchgeführt, welche das Hauptisomer **28a** in reiner Form enthielt. Die zweite Fraktion stellte sich als Regioisomerengemisch heraus, aus dessen NMR-Spektrum und der GC-MS-Analyse die Identität des Minderisomers **28b** eindeutig belegt werden konnte.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.20$ (s, 3 H, CH_3), 3.76, 3.77 (2 s, 2×3 H, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.85 (s, 2 H, CH_2), 6.66 – 6.72 (m, 2 H, Ar-H), 6.78 – 6.81 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-H), 6.98 – 7.03 (m, 3 H, Ar-H).



^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.9$ (q), 37.7 (t), 55.2 (q, $2 \times \text{OCH}_3$), 110.8 (d, C_{ar}), 113.8 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 116.0 (d, C_{ar}), 129.5 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 130.7 (d, C_{ar}), 131.6 (s, C_{ar}), 132.9 (s, C_{ar}), 137.8 (s, C-2), 157.8, 158.0 (2 s, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}-\text{OCH}_3$).

Die NMR-spektroskopischen Daten für **28a** stimmen mit den in Lit.^[115] publizierten Angaben überein.

GC-MS: $t_{\text{R}} = 9.56$ min (70-1); m/z (%) = 242 (100) [M^+], 227 (30) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 211 (22) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 134 (55), 121 (56) [$\text{H}_3\text{COC}_6\text{H}_4\text{CH}_2^+$].

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2$		C	H
(242.32)	Berechnet:	79.31	7.49
	Gefunden:	79.62	7.60

Tris(4-methoxyphenyl)methan (29)

Variante A (LMO-006):

Gemäß der AAV1 wurden 785 mg (2.99 mmol) Bis(4-methoxyphenyl)methylchlorid (**1d-Cl**) portionsweise zu 25 mL einer Lösung von 2.57 g (23.8 mmol) Anisol (**23**) in 2,2,2-Trifluorethanol (T) und 399 mg (5.05 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat gegeben und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 8/1) wurden 696 mg **29** (2.08 mmol; 70 %) zusammen mit

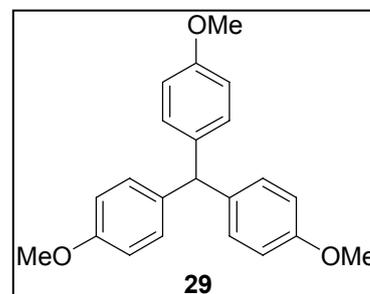
3 % (NMR) des entsprechenden *ortho*-Isomers 2-[Bis(4-methoxyphenyl)methyl]anisol (Produktverhältnis: 20/1) als farbloser Feststoff isoliert. Nach Umkristallisation in *n*-Pentan erhält man **29** als Reinsubstanz in Form von farblosen Nadeln mit einem Schmp. von 47-49 °C (Lit.^[116]: 45-46 °C). Die Charakterisierung des Minderisomers erfolgte durch ¹H NMR-Experimente sowie GC-MS-Untersuchungen aus dem nach SC erhaltenen Produktgemisch.

Variante B (LMO-036):

Bei entsprechender Umsetzung analog zu Variante A mit 407 mg (3.59 mmol) 2-Chlorpyridin (**4**) (anstelle von Ammoniumhydrogencarbonat) wurden 880 mg eines Produktgemisches (19/1) aus **29** und dessen *ortho*-Isomer (2.63 mmol; 88 %) nach einer Reaktionszeit von 3 h isoliert.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.72 (s, 9 H, 3 × OCH₃), 5.40 (s, 1 H, Ar₃CH), 6.79 – 6.82 (AA'BB'-Spinsystem mit *J* = 8.9 Hz, 6 H, Ar-H), 6.99 – 7.02 (AA'BB'-Spinsystem mit *J* = 8.3 Hz, 6 H, Ar-H).

Die ¹H NMR-spektroskopischen Daten für **29** stimmen mit den in Lit.^[117] publizierten Angaben überein.



¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 54.3 (d, Ar₃CH), 55.2 (q), 113.6 (d, 6 × C_{ar}), 130.2 (d, 6 × C_{ar}), 136.8 (s, 3 × C_{ar}), 157.9 (s, 3 × C_{ar}-OCH₃).

GCMS: *t*_R = 20.63 min (70-1LM); *m/z* (%) = 334 (100) [M⁺], 319 (4) [M⁺ - CH₃], 303 (77) [M⁺ - OCH₃], 227 (90) [(H₃COC₆H₄)₂CH⁺], 211 (27).

2-[Bis(4-methoxyphenyl)methyl]anisol:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): Die Bestimmung des Regioisomerenverhältnisses erfolgte durch Integration des Signals bei δ = 5.80 (s, 1 H, Ar₃CH) verglichen mit dem entsprechenden Signal von **29** (δ = 5.40), sowie durch Auswertung der Gaschromatogramme. Die zusätzlichen Peaks wurden überwiegend von den intensiveren Signalen von **29** überlagert.

GCMS: *t*_R = 16.96 min (70-1LM); *m/z* (%) = 334 (100) [M⁺], 319 (26) [M⁺ - CH₃], 303 (57) [M⁺ - OCH₃], 227 (54) [(H₃COC₆H₄)₂CH⁺], 211 (19), 121 (50) [H₃COC₆H₄CH₂⁺].

*Bis(4-methoxyphenyl)phenylmethan (30)*Variante A (LMO-016):

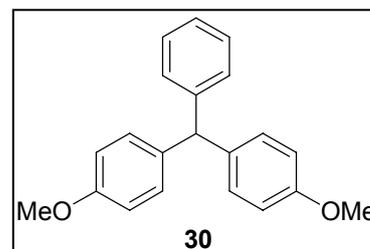
Gemäß der AAV1 wurden 466 mg (2.00 mmol) 4-Methoxyphenyl(phenyl)methylchlorid (**1e-Cl**) portionsweise zu 10 mL einer Lösung von 2.57 g (23.8 mmol) Anisol (**23**) in 2,2,2-Trifluorethanol (T) und 397 mg (5.03 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat gegeben und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 8/1) wurden 534 mg (1.76 mmol; 88 %) eines Produktgemisches (11/1) aus **30** und dessen *ortho*-Isomer 2-[4-Methoxyphenyl(phenyl)]anisol als farbloser Feststoff isoliert. Nach Umkristallisation in *n*-Pentan erhält man **30** als Reinsubstanz in Form von farblosen Nadeln mit einem Schmp. von 94-97 °C (Lit.^[118]: 101-102 °C). Die Charakterisierung des Minderisomers erfolgte durch ¹H NMR-Experimente sowie GC-MS-Untersuchungen aus dem nach SC erhaltenen Produktgemisch.

Variante B (LMO-032):

Bei entsprechender Umsetzung analog zu Variante A mit 273 mg (2.40 mmol) 2-Chlorpyridin (**4**) (anstelle von Ammoniumhydrogencarbonat) wurden 524 mg (1.72 mmol; 86 %) eines Produktgemisches (11/1) aus **30** und dessen *ortho*-Isomer nach einer Reaktionszeit von 1 d isoliert.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.78 (s, 6 H, 2 × OCH₃), 5.45 (s, 1 H, Ar₃CH), 6.80 – 6.83 (AA'BB'-Spinsystem mit *J* = 8.9 Hz, 4 H, Ar-H), 7.00 – 7.03 (AA'BB'-Spinsystem mit *J* = 8.9 Hz, 4 H, Ar-H), 7.11 – 7.27 (m, 5 H, Ar-H).

Die ¹H NMR-spektroskopischen Daten für **30** stimmen mit den in Lit.^[119] publizierten Angaben überein.



¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 55.2 (d, Ar₃CH), 55.2 (q), 113.6 (d, 4 × C_{ar}), 126.1 (d, C_{ar}), 128.2, 129.3 (2 d, 4 × C_{ar}), 130.3 (d, 4 × C_{ar}), 136.5 (s, 2 × C_{ar}), 144.6 (s, C_{ar}), 158.0 (s, 2 × C_{ar}-OCH₃).

GCMS: *t*_R = 14.40 min (70-1); *m/z* (%) = 304 (100) [M⁺], 289 (28) [M⁺ – CH₃], 273 (29) [M⁺ – OCH₃], 227 (26) [(H₃COC₆H₄)₂CH⁺], 197 (25), 181 (17), 165 (22), 152 (19), 121 (35).

2-[4-Methoxyphenyl(phenyl)methyl]anisol:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): Die Bestimmung des Regioisomerenverhältnisses erfolgte durch Integration des Signals bei $\delta = 5.87$ (s, 1 H, Ar_3CH) verglichen mit dem entsprechenden Signal von **30** ($\delta = 5.45$), sowie durch Auswertung der Gaschromatogramme. Die zusätzlichen Peaks wurden überwiegend von den intensiveren Signalen von **30** überlagert.

GCMS: $t_{\text{R}} = 12.96$ min (70-1); m/z (%) = 334 (100) [M^+], 319 (26) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 303 (57) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 227 (54) [$(\text{H}_3\text{COC}_6\text{H}_4)_2\text{CH}^+$], 211 (19), 121 (50) [$\text{H}_3\text{COC}_6\text{H}_4\text{CH}_2^+$].

4-[Bis(4-methylphenyl)methyl]anisol (31)

Variante A (LMO-005):

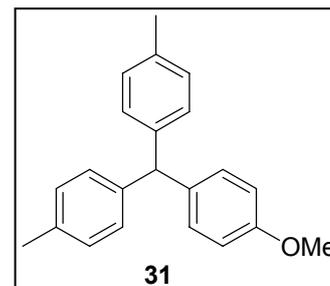
Gemäß der AAV1 wurden 695 mg (3.02 mmol) Bis(4-methylphenyl)methylchlorid (**1g-Cl**) portionsweise zu 25 mL einer Lösung von 2.57 g (23.8 mmol) Anisol (**23**) in 2,2,2-Trifluorethanol (T) und 395 mg (5.00 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat gegeben und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 8/1) isoliert man 877 mg (2.90 mmol; 96 %) eines Produktgemisches (11/1) aus **31** und dessen *ortho*-Isomer 2-[Bis(4-methylphenyl)methyl]anisol als farbloses Öl. Die Charakterisierung des Minderisomers erfolgte durch ^1H NMR-Experimente sowie GC-MS-Untersuchungen aus dem nach SC erhaltenen Produktgemisch.

Zum eindeutigen Vergleich wurde 2-[Bis(4-methylphenyl)methyl]anisol auch durch Reaktion der Grignard-Verbindung von 4-Bromtoluol (2 Äquivalente) mit Ethyl-2-methoxybenzoat und nachfolgender Reduktion des entstandenen Alkohols gezielt synthetisiert. Die so erhaltenen farblosen Nadeln mit einem Schmp. von 109-110 °C zeigten ein identisches ^1H NMR-Spektrum und gleiche Retentionszeit und Fragmentierungsmuster wie die des zuvor erhaltenen Minderisomers.

Variante B (LMO-034):

Bei entsprechender Umsetzung analog zu Variante A mit 411 mg (3.62 mmol) 2-Chlorpyridin (**4**) (anstelle von Ammoniumhydrogencarbonat) wurden 823 mg (2.72 mmol; 90 %) eines Produktgemisches (11/1) aus **31** und dessen *ortho*-Isomer nach einer Reaktionszeit von 1 d isoliert.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.30$ (s, 6 H, $2 \times \text{CH}_3$), 3.75 (s, 3 H, OCH_3), 5.41 (s, 1 H, Ar_3CH), 6.78 – 6.81 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-H), 6.97 – 7.08 (m, 10 H, Ar-H).



^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.0$ (q, $2 \times \text{CH}_3$) 55.2 (d, Ar_3CH), 55.2 (q, OCH_3), 113.6 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 128.9 (d, $4 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 129.2 (d, $4 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 130.2 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 135.6 (s, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}-\text{CH}_3$), 135.9 (s, C_{ar}), 141.5 (s, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 157.9 (s, $\text{C}_{\text{ar}}-\text{OCH}_3$).

GCMS: $t_{\text{R}} = 13.37$ min (70-1); m/z (%) = 302 (99) [M^+], 287 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 271 (22) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 211 (65) [$\text{M}^+ - \text{H}_3\text{CC}_6\text{H}_4$], 195 (19) [$\text{M}^+ - \text{H}_3\text{COC}_6\text{H}_4$], 179 (23), 165 (16), 152 (10).

2-[Bis(4-methylphenyl)methyl]anisol:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.30$ (s, 6 H, $2 \times \text{CH}_3$), 3.79 (s, 3 H, OCH_3), 5.84 (s, 1 H, Ar_3CH), 6.78 – 7.08 (m, 12 H, Ar-H).

GCMS: $t_{\text{R}} = 11.81$ min (70-1); m/z (%) = 302 (100) [M^+], 287 (95) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 271 (21) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 195 (23) [$\text{M}^+ - \text{H}_3\text{COC}_6\text{H}_4$], 179 (22), 165 (24), 105 (49).

4-(Diphenylmethyl)anisol (**32**)

Variante A (MNH-124):

Gemäß der AAV1 wurden 823 mg (3.33 mmol) Diphenylmethylbromid (**1i-Br**) portionsweise zu 10 mL einer Lösung von 1.08 g (10.0 mmol) Anisol (**23**) in 1,1,1,3,3,3-Hexafluorpropan-2-ol (H) und 395 mg (5.00 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat gegeben und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 7/1) isoliert man 664 mg (2.42 mmol; 80 %) eines Produktgemisches (10/1) aus **32** und dessen *ortho*-Isomer 2-(Diphenylmethyl)anisol als beigen Feststoff.

Da **32** nicht vollständig von seinem *o*-Isomer getrennt werden konnte, wurde auf eine Bestimmung des Schmp. verzichtet.

Variante B (LMO-002):

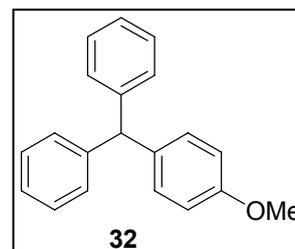
Gemäß der AAV1 wurden 616 mg (3.04 mmol) Diphenylmethylchlorid (**1i-Cl**) zu 25 mL einer Lösung von 2.70 g (25.0 mmol) Anisol (**23**) in 2,2,2-Trifluorethanol (T) und 397 mg (5.03 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat getropft und 1 d bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 8/1) isoliert man 785 mg (2.86 mmol; 94 %) eines Produktgemisches (9/1) aus **32** und dessen *ortho*-Isomer 2-(Diphenylmethyl)anisol als beigen Feststoff.

Variante C (LMO-033):

Bei entsprechender Umsetzung analog zu Variante B mit 414 mg (2.65 mmol) 2-Chlorpyridin (**4**) (anstelle von Ammoniumhydrogencarbonat) wurden 700 mg (2.55 mmol; 84 %) eines Produktgemisches (9/1) aus **32** und dessen *ortho*-Isomer nach einer Reaktionszeit von 1 d isoliert.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.78$ (s, 3 H, OCH_3), 5.49 (s, 1 H, Ar_3CH), 6.80 – 6.83 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.9$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.01 – 7.03 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.4$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.11 – 7.29 (m, 10 H, $2 \times \text{C}_6\text{H}_5$).

Die ^1H NMR-spektroskopischen Daten für **32** stimmen mit den in Lit.^[120] publizierten Angaben überein.



^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 55.2$ (q), 56.0 (d, Ar_3CH), 113.7 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 126.2 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 128.3 (d, $4 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 129.4 (d, $4 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 130.4 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 136.1 (s, C_{ar}), 144.2 (s, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 158.0 (s, $\text{C}_{\text{ar}}-\text{OCH}_3$).

GCMS: $t_{\text{R}} = 11.13$ min (70-1); m/z (%) = 274 (100) [M^+], 259 (4) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 243 (26) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 197 (75) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5$], 165 (42), 153 (18).

2-(Diphenylmethyl)anisol:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): Die Bestimmung des Regioisomerenverhältnisses erfolgte durch Integration des Signals bei $\delta = 5.92$ (s, 1 H, Ar_3CH) verglichen mit dem entsprechenden Signal von **32** ($\delta = 5.49$), sowie durch Auswertung der Gaschromatogramme. Die zusätzlichen Peaks wurden überwiegend von den intensiveren Signalen von **32** überlagert.

GCMS: $t_R = 11.81$ min (70-1); m/z (%) = 274 (100) $[M^+]$, 259 (42) $[M^+ - CH_3]$, 243 (26) $[M^+ - OCH_3]$, 197 (20) $[M^+ - C_6H_5]$, 181 (14), 165 (52), 152 (17), 91 (40).

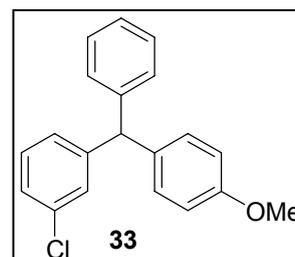
4-[(3-Chlorphenyl)phenylmethyl]anisol (**33**)

LMO-018

Gemäß der AAV1 wurden 26.0 mg (0.11 mmol) (3-Chlorphenyl)phenylmethylchlorid (**1k-Cl**) zu 5 mL einer Lösung von 0.99 g (9.17 mmol) Anisol (**23**) in 2,2,2-Trifluorethanol (T) und 16.0 mg (0.20 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat getropft und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 8/1) isoliert man 12.0 mg (0.04 mmol; 36 %) eines Produktgemisches (12/1) aus **33** und dessen *ortho*-Isomer 2-[(3-Chlorphenyl)phenylmethyl]anisol als gelbes Öl. Die 1H NMR-spektroskopischen Daten wurden Isomeren-angereicherten Mischspektren entnommen. In den Massenspektren erfolgt ausschließlich die Angabe derjenigen Fragmente, die das Hauptisotop ^{35}Cl enthalten.

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.78$ (s, 3 H, OCH_3), 5.46 (s, 1 H, Ar_3CH), 6.81 – 7.36 (m, 13 H, Ar-H).

GCMS: $t_R = 13.03$ min (70-1); m/z (%) = 308 (100) $[M^+]$, 293 (4) $[M^+ - CH_3]$, 277 (19) $[M^+ - OCH_3]$, 273 (29) $[M^+ - Cl]$, 231 (33) $[M^+ - C_6H_5]$, 197 (68) $[M^+ - C_6H_4Cl]$, 165 (48), 152 (22).



2-[(3-Chlorphenyl)phenylmethyl]anisol:

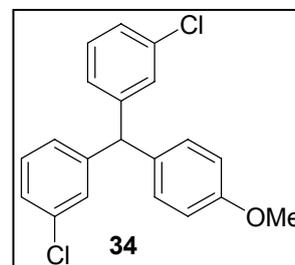
1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.71$ (s, 3 H, OCH_3), 5.88 (s, 1 H, Ar_3CH). Das zusätzlich erwartete Multiplett im aromatischen Bereich wurde von dem intensiveren Signal von **33** überlagert.

GCMS: $t_R = 11.64$ min (70-1); m/z (%) = 308 (100) $[M^+]$, 293 (40) $[M^+ - CH_3]$, 277 (20) $[M^+ - OCH_3]$, 273 (34) $[M^+ - Cl]$, 197 (18) $[M^+ - C_6H_4Cl]$, 165 (63), 152 (20), 91 (51).

*4-[Bis(3-chlorphenyl)methyl]anisol (34)*LMO-017

Gemäß der AAV1 wurden 583 mg (2.15 mmol) Bis(3-chlorphenyl)methylchlorid (**11-Cl**) zu 10 mL einer Lösung von 2.57 g (23.8 mmol) Anisol (**23**) in 2,2,2-Trifluorethanol (T) und 397 mg (5.03 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat gegeben und 1 d bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 8/1) isoliert man 221 mg (0.65 mmol; 30 %) eines Produktgemisches (10/1) aus **34** und dessen *ortho*-Isomer 2-[Bis(3-chlorphenyl)methyl]anisol als gelbes Öl. Die ¹H NMR-spektroskopischen Daten wurden Isomeren-angereicherten Mischspektren entnommen. In den Massenspektren erfolgt ausschließlich die Angabe derjenigen Fragmente, die das Hauptisotop ³⁵Cl enthalten.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 5.42 (s, 1 H, Ar₃CH), 6.82 – 6.86 (AA'BB'-Spinsystem mit *J* = 9.0 Hz, 2 H, Ar-H), 6.97 – 7.01 (AA'BB'-Spinsystem mit *J* = 8.6 Hz, 2 H, Ar-H), 6.95 – 7.00, 7.05 – 7.09, 7.19 – 7.23 (3 m, 8 H, Ar-H).



GCMS: *t_R* = 16.16 min (70-1); *m/z* (%) = 342 (87) [M⁺], 327 (2) [M⁺ – CH₃], 311 (11) [M⁺ – OCH₃], 307 (51) [M⁺ – Cl], 231 (100) [M⁺ – C₆H₄Cl], 199 (24), 165 (25), 152 (30).

2-[Bis(3-chlorphenyl)methyl]anisol:

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 3.72 (s, 3 H, OCH₃), 5.84 (s, 1 H, Ar₃CH). Das zusätzlich erwartete Multiplett im aromatischen Bereich wurde von dem intensiveren Signal von **34** überlagert.

GCMS: *t_R* = 13.82 min (70-1); *m/z* (%) = 342 (100) [M⁺], 327 (35) [M⁺ – CH₃], 311 (15) [M⁺ – OCH₃], 307 (64) [M⁺ – Cl], 239 (31), 199 (33), 165 (57), 125 (64), 91 (37).

*Bis(4-methoxyphenyl)methan (35)*Variante A (MNH-144):

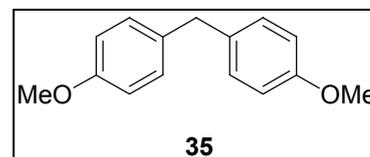
Gemäß der AAV1 wurden 517 mg (3.33 mmol) 4-Methoxybenzylchlorid (**16-Cl**) zu 10 mL einer 1 M Lösung von 1.08 g (10.0 mmol) Anisol (**23**) in 2,2,2-Trifluorethanol (T) und 395 mg (5.00 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat getropft und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen

Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 7/1) wurden 655 mg **35** (2.87 mmol; 86 %) als farbloser Feststoff mit einem Schmp. von 51 °C isoliert. Die Substanz enthielt 7 % (GC) des entsprechenden in 2-Position substituierten Produkts.

Variante B (MNH-137):

Gemäß der AAV1 wurden 517 mg (3.33 mmol) 4-Methoxybenzylchlorid (**16-Cl**) zu 10 mL einer 1 M Lösung von 1.08 g (10.0 mmol) Anisol (**23**) in 1,1,1,3,3,3-Hexafluorpropan-2-ol (H) und 527 mg (6.66 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat getropft und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 7/1) wurden 584 mg **35** (2.56 mmol; 77 %) als farbloser Feststoff isoliert. Die Substanz enthielt 6 % (GC) des entsprechenden in 2-Position substituierten Produkts.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.76 (s, 6 H, 2 × OCH₃), 3.86 (s, 2 H, CH₂), 6.80 – 6.83 (AA'BB'-Spinsystem mit *J* = 8.6 Hz, 4 H, Ar-H), 7.06 – 7.09 (AA'BB'-Spinsystem mit *J* = 8.7 Hz, 4 H, Ar-H).



¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 40.1 (t), 55.2 (s, 2 × OCH₃), 113.8 (d, 4 × C_{ar}), 129.7 (d, 4 × C_{ar}), 133.7 (s, 2 × C_{ar}), 157.9 (s, 2 × C_{ar}-OCH₃).

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den in Lit.^[121] gemachten Angaben überein.

GC-MS: t_R = 9.11 min (70-1); *m/z* (%) = 228 (100) [M⁺], 213 (22) [M⁺ - CH₃], 197 (57) [M⁺ - OCH₃], 181 (13), 165 (12), 152 (16), 121 (32) [H₃COC₆H₄CH₂⁺], 91 (22).

1,1-Bis(4-methoxyphenyl)ethan (36)

Variante A (LMO-010):

Gemäß der AAV1 wurden 415 mg (2.43 mmol) 4-Methoxy- α -methylbenzylchlorid (**17-Cl**) tropfenweise zu 5 mL einer Lösung von 2.57 g (23.8 mmol) Anisol (**23**) in 2,2,2-Trifluorethanol (T) und 394 mg (4.99 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat getropft und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 8/1) isoliert man 391 mg (1.62 mmol; 66 %) eines Produktgemisches (19/1) aus **36** und dessen *ortho*-Isomer 1-(2-Methoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethan als

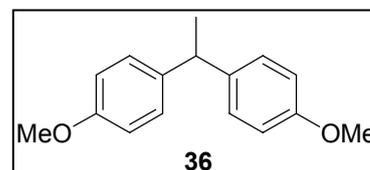
farblosen Feststoff. Nach Umkristallisation in *n*-Pentan erhält man **36** als Reinsubstanz in Form von farblosen Nadeln mit einem Schmp. von 65-67 °C (Lit.^[122]: 67 °C).

Die Charakterisierung des Minderisomers erfolgte durch GC-MS-Untersuchungen aus dem nach SC erhaltenen Produktgemisch. Die Peaks sowohl im ¹H- als auch im ¹³C-NMR-Spektrum wurden von den intensiveren Signalen von **36** überlagert.

Variante B (LMO-031):

Bei entsprechender Umsetzung analog zu Variante A mit 332 mg (2.92 mmol) 2-Chlorpyridin (**4**) (anstelle von Ammoniumhydrogencarbonat) wurden 378 mg (1.56 mmol; 64 %) eines Produktgemisches (14/1) aus **36** und dessen *ortho*-Isomer nach einer Reaktionszeit von 6 h isoliert.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.58 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H, CH₃), 3.77 (s, 6 H, 2 × OCH₃), 4.05 (q, *J* = 7.2 Hz, 1 H, CH), 6.80 – 6.83 (AA'BB'-Spinsystem mit *J* = 8.7 Hz, 4 H, Ar-H), 7.10 – 7.13 (AA'BB'-Spinsystem mit *J* = 8.5 Hz, 4 H, Ar-H).



¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 21.2 (q, CH₃), 43.1 (d, CH), 55.2 (q, 2 × OCH₃), 113.7 (d, 4 × C_{ar}), 128.4 (d, 4 × C_{ar}), 139.0 (s, 2 × C_{ar}), 157.8 (s, 2 × C_{ar}-OCH₃).

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den in Lit.^[123] gemachten Angaben überein.

GCMS: *t_R* = 9.33 min (70-1); *m/z* (%) = 242 (26) [M⁺], 227 (100) [M⁺ – CH₃].

1-(2-Methoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethan:

GCMS: *t_R* = 8.94 min (70-1); *m/z* (%) = 242 (49) [M⁺], 227 (73) [M⁺ – CH₃], 211 (6) [M⁺ – OCH₃], 121 (100) [H₃COC₆H₄CH₂⁺].

1-(4-Methoxybenzyl)-2,4,6-trimethylbenzol (**41**)

Variante A (MNH-145):

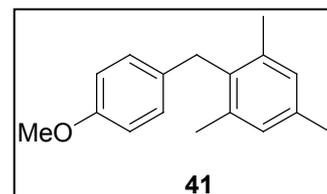
Gemäß der AAV1 wurden 517 mg (3.33 mmol) 4-Methoxybenzylchlorid (**16-Cl**) zu 10 mL einer 1 M Lösung von 1.20 g (10.0 mmol) Mesitylen (**37**) in 2,2,2-Trifluorethanol (T) und 395 mg (5.00 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat getropft und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der

üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 8/1) wurden 702 mg **41** (2.92 mmol; 88 %) als farbloser Feststoff mit einem Schmp. von 70-71 °C isoliert.

Variante B (MNH-130):

Gemäß der AAV1 wurden 517 mg (3.33 mmol) 4-Methoxybenzylchlorid (**16-Cl**) zu 10 mL einer 1 M Lösung von 1.20 g (10.0 mmol) Mesitylen (**37**) in 1,1,1,3,3,3-Hexafluorpropan-2-ol (H) und 527 mg (6.66 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat getropft und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 8/1) wurden 684 mg **41** (2.85 mmol; 85 %) als farbloser Feststoff isoliert.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.20 (s, 6 H, 2-CH₃, 6-CH₃), 2.28 (s, 3 H, 4-CH₃), 3.75 (s, 3 H, OCH₃), 3.94 (s, 2 H, CH₂), 6.75 – 6.78 (AA'BB'-Spinsystem mit *J* = 8.7 Hz, 2 H, Ar-H), 6.87 (s, 2 H, Ar-H), 6.90 – 6.93 (AA'BB'-Spinsystem mit *J* = 8.9 Hz, 2 H, Ar-H).



¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 20.1 (q, 2 × CH₃), 20.9 (q), 33.8 (t), 55.2 (q, OCH₃), 113.8 (d, 2 × C_{ar}), 128.7, 128.9 (2 d, 4 × C_{ar}), 132.1, 134.1, 135.5 (3 s, 3 × C_{ar}), 136.9 (s, 2 × C_{ar}) 157.7 (s, C_{ar}-OCH₃).

GC-MS: t_R = 9.15 min (70-1); *m/z* (%) = 240 (72) [M⁺], 225 (58) [M⁺ – CH₃], 210 (10) [M⁺ – 2 CH₃], 209 (8) [M⁺ – OCH₃], 178 (11), 165 (13), 132 (100) [M⁺ – H₃COC₆H₅], 121 (15) [H₃COC₆H₄CH₂⁺].

C ₁₇ H ₂₀ O		C	H
(240.35)	Berechnet:	84.96	8.39
	Gefunden:	85.01	8.43

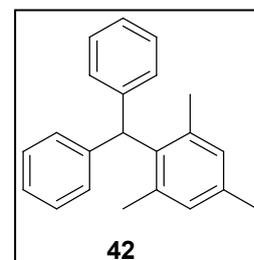
1-(Diphenylmethyl)-2,4,6-trimethylbenzol (42)

MNH-123

Gemäß der AAV1 wurden 823 mg (3.33 mmol) Diphenylmethylbromid (**1i-Br**) portionsweise zu 10 mL einer 1 M Lösung von 1.20 g (10.0 mmol) Mesitylen (**37**) in 1,1,1,3,3,3-Hexafluorpropan-

2-ol (H) und 395 mg (5.00 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat gegeben und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde ein gelbes Öl erhalten, welches auch nach Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 7/1) noch Mesitylen (**37**) enthält. Nach Kristallisation aus *n*-Pentan wurden 730 mg **42** (2.55 mmol; 77 %) in Form eines farblosen Feststoffs mit einem Schmp. von 119 °C (Lit.^[124]: 119-119.5 °C) isoliert.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.99 (s, 6 H, 2 × CH₃), 2.27 (s, 3 H, CH₃), 5.99 (s, 2 H, Ar₃CH), 6.85 (s, 2 H, Ar-H), 7.07 – 7.10 (m, 4 H, Ar-H), 7.18 – 7.28 (m, 6 H, Ar-H).



¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 20.8 (q, CH₃), 22.0 (q, 2 × CH₃), 51.0 (d, Ar₃CH), 125.9 (d, 2 × C_{ar}), 128.1, 129.3 (2 d, 8 × C_{ar}), 130.1 (d, 2 × C_{ar}), 136.0, 137.1, 137.6, 142.5 (4 s, 6 × C_{ar}).

GC-MS: t_R = 10.83 min (70-1); m/z (%) = 286 (72) [M⁺], 271 (100) [M⁺ – CH₃], 209 (7) [M⁺ – C₆H₅], 193 (23), 178 (16), 165 (34), 152 (7).

1-(4-Methoxybenzyl)-2,4-dimethylbenzol (43)

Variante A (MNH-147):

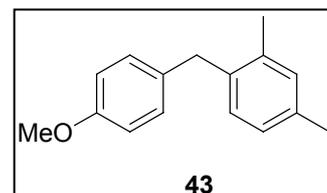
Gemäß der AAV1 wurden 517 mg (3.33 mmol) 4-Methoxybenzylchlorid (**16-Cl**) zu 10 mL einer 1 M Lösung von 3.05 g (10.0 mmol) *m*-Xylol (**38**) in 2,2,2-Trifluorethanol (T) und 395 mg (5.00 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat getropft und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 7/1) wurden 496 mg **43** (2.19 mmol; 66 %) als farbloses Öl isoliert, welches Spuren (< 2 % (GC)) des 1,2,3-substituierten Produkts enthält.

Variante B (MNH-140):

Gemäß der AAV1 wurden 517 mg (3.33 mmol) 4-Methoxybenzylchlorid (**16-Cl**) zu 10 mL einer 1 M Lösung von 3.05 g (10.0 mmol) *m*-Xylol (**38**) in 1,1,1,3,3,3-Hexafluorpropan-2-ol (H) und 395 mg (5.00 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat getropft und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-

Pentan/Diethylether : 7/1) wurden 356 mg **43** (1.61 mmol; 47 %) als farbloses Öl isoliert, welches Spuren (< 2 % (GC)) des 1,2,3-substituierten Produkts enthält.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.20, 2.29$ (2 s, 6 H, $2 \times \text{CH}_3$), 3.76 (s, 3 H, OCH_3), 3.87 (s, 2 H, CH_2), 6.78 – 6.82 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-H), 6.93 – 6.99 (m, 3 H, Ar-H), 7.00 – 7.04 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.8$ Hz, 2 H, Ar-H).



^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.5, 20.9$ (2 q), 38.1 (t), 55.2 (q, OCH_3), 113.8 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 126.5, 129.7, 131.1 (3 d, C-3, C-5, C-6), 129.6 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 132.7 (s, C_{ar}), 135.8, 136.2, 136.3 (3 s, C-1, C-2, C-4), 157.8 (s, $\text{C}_{\text{ar}}-\text{OCH}_3$).

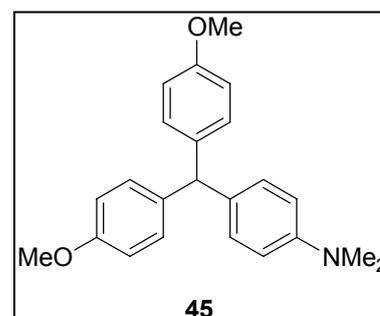
GC-MS: $t_{\text{R}} = 8.83$ min (70-1); m/z (%) = 226 (92) [M^+], 211 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 195 (20) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 165 (21) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3 - 2 \text{CH}_3$], 121 (19) [$\text{H}_3\text{COC}_6\text{H}_4\text{CH}_2^+$], 118 (62) [$\text{M}^+ - \text{H}_3\text{COC}_6\text{H}_5^+$].

4-[Bis(4-methoxyphenyl)methyl]-*N,N*-dimethylanilin (**45**)

MNH-257

Gemäß der AAV2 wurden 875 mg (3.33 mmol) Bis(4-methoxyphenyl)methylchlorid (**1d-Cl**) in kleinen Portionen zu 10 mL einer 1 M Lösung von 1.21 g (10.0 mmol) *N,N*-Dimethylanilin (**44**) in 90 % wässr. Acetonitril (90AN10W) und 395 mg (5.00 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat gegeben und 4 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 10/1) wurden 998 mg **45** (2.87 mmol; 86 %) eines farblosen Feststoffs mit einem Schmp. von 86-87 °C isoliert.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.90$ (s, 6 H, $2 \times \text{CH}_3$), 3.76 (s, 6 H, $2 \times \text{OCH}_3$), 5.35 (s, 1 H, Ar_3CH), 6.64 – 6.67 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-H), 6.78 – 6.81 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.8$ Hz, 4 H, Ar-H), 6.94 – 6.97 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.5$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.00 – 7.03 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.4$ Hz, 4 H, Ar-H).



^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 40.7$ (q, $2 \times \text{CH}_3$), 54.2 (d, Ar_3CH), 55.2 (q, $2 \times \text{OCH}_3$), 112.5 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 113.5 (d, $4 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 129.8 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 130.2 (d, $4 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 132.7, 137.2 (2 s, $3 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 149.0 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-N}$), 157.8 (s, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}\text{-OCH}_3$).

GC-MS: $t_{\text{R}} = 15.95$ min (70-1); m/z (%) = 347 (100) [M^+], 332 (2) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 316 (5) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 303 (8) [$\text{M}^+ - \text{N}(\text{CH}_3)_2$], 240 (79) [$\text{M}^+ - \text{H}_3\text{COC}_6\text{H}_4$], 224 (12), 119 (12).

4-(Diphenylmethyl)-N,N-dimethylanilin (p-46) und *2-(Diphenylmethyl)-N,N-dimethylanilin (o-46)*

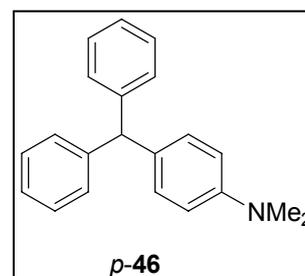
Variante A (MNH-255):

Gemäß der AAV2 wurden 823 mg (3.33 mmol) Diphenylmethylbromid (**1i-Br**) in kleinen Portionen zu 10 mL einer 1 M Lösung von 1.21 g (10.0 mmol) *N,N*-Dimethylanilin (**44**) in 90 % wässr. Acetonitril (90AN10W) und 395 mg (5.00 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat gegeben und 20 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 13/1) wurden 701 mg (2.44 mmol; 73 %) eines Gemisches aus *p*-**46** und *o*-**46** (*p*-**46**/*o*-**46** = 3.23/1) als farbloses Öl isoliert.

Variante B (MNH-257):

Die Synthese wurde bei sonst analoger Reaktionsführung und identischer Ansatzgröße (Variante A) in 80 % wässr. Aceton (80A20W) durchgeführt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 730 mg (2.54 mmol; 76 %) eines Gemisches aus *p*-**46** und *o*-**46** (*p*-**46**/*o*-**46** = 2.99/1) als farbloses Öl isoliert. Nach 24 h bildete sich ein Feststoff, der vom Öl abgetrennt und aus einem Gemisch aus *n*-Pentan/Diethylether umkristallisiert wurde. Man erhält farblose Kristalle mit einem Schmp. von 130-131 °C (Lit.^[125]: 131-132 °C), die sich nach NMR und GC-MS als das Hauptisomer *p*-**46** herausstellten.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.91$ (s, 6 H, $2 \times \text{CH}_3$), 5.46 (s, 1 H, Ar_3CH), 6.65 – 6.68 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.9$ Hz, 2 H, Ar-H), 6.96 – 6.98 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.4$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.11 – 7.23 (m, 10 H, Ar-H).



^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 40.6 (q), 55.9 (d, Ar_3CH), 112.5 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 126.0 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 128.2 (d, $4 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 129.4 (d, $4 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 130.0 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 132.0 (s, C_{ar}), 144.7 (s, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 149.1 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-N}$).

GC-MS: t_{R} = 13.22 min (70-1LM); m/z (%) = 287 (93) [M^+], 243 (7) [$\text{M}^+ - \text{N}(\text{CH}_3)_2$], 210 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5$], 194 (11), 166 (12) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5 - \text{N}(\text{CH}_3)_2$], 165 (29).

2-(Diphenylmethyl)-*N,N*-dimethylanilin (*o*-**46**):

GC-MS: t_{R} = 10.26 min (70-1LM); m/z (%) = 287 (100) [M^+], 272 (91) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 239 (10), 194 (35), 165 (22), 91 (20).

4-(4-Methoxybenzyl)-*N,N*-dimethylanilin (*p*-**47**) und 2-(4-Methoxybenzyl)-*N,N*-dimethylanilin (*o*-**47**)

Variante A (MHO-204):

Gemäß der AAV2 wurden 670 mg (3.33 mmol) 4-Methoxybenzylbromid (**16-Br**) zu 10 mL einer 1 M Lösung von 1.21 g (10.0 mmol) *N,N*-Dimethylanilin (**44**) in 90 % wässr. Acetonitril (90AN10W) und 395 mg (5.00 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat getropft und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Nachdem eine GC-Kontrolle nahezu keinen Umsatz zeigte, wurde die Reaktionsmischung weitere 1.5 h auf 85 °C erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 12/1) wurden 410 mg *p*-**47** (1.70 mmol; 51 %) als farbloser Feststoff mit einem Schmp. von 48-50 °C (Lit.^[126]: 47-48 °C) und 233 mg *o*-**47** (966 μmol ; 29 %) als farbloses Öl isoliert.

Variante B (MHO-205):

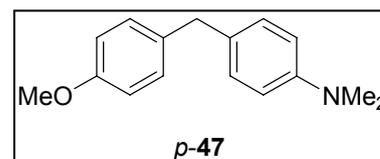
Die Synthese wurde bei sonst identischer Ansatzgröße (Variante A) in reinem Acetonitril (AN) durchgeführt und die Reaktionsmischung 4 h bei Raumtemp. und weitere 2 h bei 85 °C gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 12/1) erhält man 425 mg *p*-**47** (1.76 mmol; 53 %) als farblosen Feststoff und 209 mg *o*-**47** (866 μmol ; 26 %) als farbloses Öl.

Variante C (MNH-258):

Die Synthese wurde analog zu Variante B ohne den Zusatz von Ammoniumhydrogencarbonat durchgeführt und die Reaktionsmischung 3 h bei 85 °C gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 12/1) erhält man 379 mg *p*-**47** (1.57 mmol; 47 %) als farblosen Feststoff und 177 mg *o*-**47** (733 µmol; 22 %) als farbloses Öl.

Die ¹H NMR-spektroskopischen Daten beider Isomere stimmen mit den in Lit.^[127] gemachten Angaben überein.

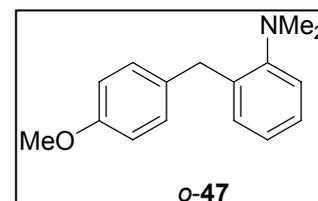
p-**47**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.89 (s, 6 H, 2 × CH₃), 3.75 (s, 3 H, OCH₃), 3.82 (s, 2 H, Ar₂CH₂), 6.66 – 6.69 (AA'BB'-Spinsystem mit *J* = 8.7 Hz, 2 H, Ar-H), 6.79 – 6.82 (AA'BB'-Spinsystem mit *J* = 8.6 Hz, 2 H, Ar-H), 7.02 – 7.05 (AA'BB'-Spinsystem mit *J* = 8.7 Hz, 2 H, Ar-H), 7.07 – 7.10 (AA'BB'-Spinsystem mit *J* = 8.6 Hz, 2 H, Ar-H).



¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 40.0 (t), 40.8 (q 2 × CH₃), 55.2 (q, OCH₃), 113.0, 113.8 (2 d, 4 × C_{ar}), 129.4, 129.7 (2 d, 4 × C_{ar}), 129.9, 134.2 (2 s, 2 × C_{ar}), 149.1 (s, C_{ar}-N), 157.8 (s, C_{ar}-OCH₃).

GC-MS: t_R = 10.16 min (70-1LM); *m/z* (%) = 241 (100) [M⁺], 210 (12) [M⁺ – OCH₃], 197 (15) [M⁺ – N(CH₃)₂], 134 (19) [M⁺ – H₃COC₆H₄], 121 (5) [H₃COC₆H₄CH₂⁺].

o-**47**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.62 (s 6 H, 2 × CH₃), 3.76 (s, 3 H, OCH₃), 3.99 (s, 2 H, Ar₂CH₂), 6.68 – 7.07 (m, 8 H, Ar-H).

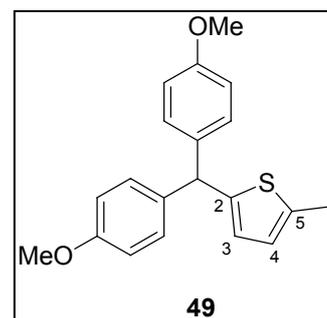


GC-MS: t_R = 8.96 min (70-1LM); *m/z* (%) = 241 (100) [M⁺], 226 (75) [M⁺ – CH₃], 210 (3) [M⁺ – OCH₃], 197 (15) [M⁺ – N(CH₃)₂], 132 (22), 121 (32) [H₃COC₆H₄CH₂⁺], 118 (70), 91 (25).

*2-[Bis(4-methoxyphenyl)methyl]-5-methylthiophen (49)*FTK-046

Gemäß der AAV1 wurden 1.00 g (3.81 mmol) Bis(4-methoxyphenyl)methylchlorid (**1d-Cl**), gelöst in 6 mL abs. Acetonitril, zu 10 mL einer 1 M Lösung von 1.96 g (20.0 mmol) 2-Methylthiophen (**48**) und 476 mg (4.19 mmol) 2-Chlorpyridin (**4**) in 2,2,2-Trifluorethanol (T) gegeben und 2 min bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 7/1) wurden 1.03 g **49** (3.17 mmol; 83 %) als farbloser Feststoff isoliert.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.40 (s, 3 H, CH₃), 3.77 (s, 6 H, 2 × OCH₃), 5.48 (s, 1 H, 2-CH), 6.42, 6.55 (2 m, 2 H, 3-H, 4-H), 6.80 – 6.84 (AA'BB'-Spinsystem mit *J* = 8.8 Hz, 4 H, Ar-H), 7.09 – 7.13 (AA'BB'-Spinsystem mit *J* = 8.7 Hz, 4 H, Ar-H).



¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 15.3 (q, 5-CH₃), 50.7 (d, 2-CH), 55.2 (q, 2 × OCH₃), 113.7 (d, 4 × C_{ar}), 124.5, 125.8 (2 d, C-3, C-4), 129.7 (d, 4 × C_{ar}), 136.4 (s, 2 × C_{ar}), 138.8, 146.4 (2 s, C-2, C-5), 158.2 (s, 2 × C_{ar}-OCH₃).

GC-MS: *t_R* = 16.02 min (70-1); *m/z* (%) = 324 (100) [M⁺], 309 (59) [M⁺ – CH₃], 293 (22) [M⁺ – OCH₃], 217 (53) [M⁺ – H₃COC₆H₄], 201 (21), 185 (6), 173 (5), 162 (5), 152 (4), 139 (5), 115 (5).

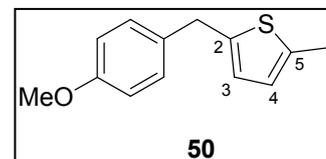
C ₂₀ H ₂₀ O ₂ S		C	H	S
(324.44)	Berechnet:	74.04	9.88	6.21
	Gefunden:	74.23	10.27	6.09

*2-(4-Methoxybenzyl)-5-methylthiophen (50)*MNH-135

Gemäß der AAV1 wurden 783 mg (5.00 mmol) 4-Methoxybenzylbromid (**16-Br**) zu 25 mL einer 1 M Lösung von 2.45 g (25.0 mmol) 2-Methylthiophen (**48**) und 625 mg (5.50 mmol) 2-Chlorpyridin (**4**) in 2,2,2-Trifluorethanol (T) getropft und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der

üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 7/1) wurden 920 mg **50** (4.21 mmol; 84 %) als farbloses Öl isoliert.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.39$ (s, 3 H, 5- CH_3), 3.76 (s, 3 H, OCH_3), 3.99 (s, 2 H, CH_2), 6.52 – 6.55 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 6.81 – 6.84 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.13 – 7.16 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-H).



^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.3$ (q, 5- CH_3), 35.4 (t), 55.2 (q, OCH_3), 113.9 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 124.5, 124.6 (2 d, C-3, C-4), 129.5 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 132.7 (s, C_{ar}), 138.2, 142.4 (2 s, C-2, C-5), 158.2 (s, $\text{C}_{\text{ar}}-\text{OCH}_3$).

GC-MS: $t_{\text{R}} = 8.45$ min (70-1); m/z (%) = 218 (100) [M^+], 203 (95) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 187 (34) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 121 (11) [$\text{H}_3\text{COC}_6\text{H}_4\text{CH}_2^+$].

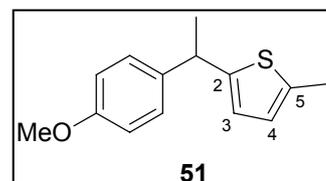
^1H NMR- und MS-Daten der Verbindung **50** stimmen mit den in Lit.^[128] gemachten Angaben überein.

2-[1-(4-Methoxyphenyl)ethyl]-5-methylthiophen (**51**)

MNH-019

Gemäß der AAV1 wurden 1.00 g (5.86 mmol) 4-Methoxy- α -methylbenzylchlorid (**17-Cl**) zu 25 mL einer 1 M Lösung von 2.45 g (25.0 mmol) 2-Methylthiophen (**48**) und 732 mg (6.45 mmol) 2-Chlorpyridin (**4**) in 2,2,2-Trifluorethanol (T) getropft und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 7/1) wurden 1.10 g **51** (4.73 mmol; 81 %) als farbloses Öl isoliert.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.63$ (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H, CH_3), 2.39 (s, 3 H, 5- CH_3), 3.77 (s, 3 H, OCH_3), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 1 H, CHCH_3), 6.52 – 6.58 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 6.82 – 6.85 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.7$ Hz, 2 H, $2 \times \text{Ar-H}$), 7.16 – 7.19 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.4$ Hz, 2 H, $2 \times \text{Ar-H}$).



^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.3$ (q, 5- CH_3), 23.2 (q, CH_3), 40.0 (d, 2-CH), 55.2 (q, OCH_3), 113.8 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 123.0, 124.4 (2 d, C-3, C-4), 128.4 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 137.8, 138.4, 148.9 (3 s, C_{ar} , C-2, C-5), 158.1 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-OCH}_3$).

GC-MS: $t_{\text{R}} = 8.60$ min (70-1); m/z (%) = 232 (25) [M^+], 217 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 202 (5), 201 (2) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$].

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{OS}$		C	H	S
(232.35)	Berechnet:	72.37	13.80	6.94
	Gefunden:	72.35	14.06	7.29

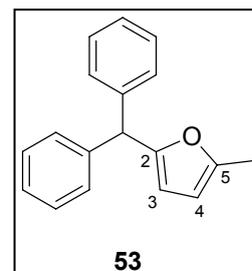
2-(Diphenylmethyl)-5-methylfuran (**53**)

MNH-136

Gemäß der AAV1 wurden 1.01 g (5.00 mmol) Benzhydrylchlorid (**1i-Cl**) zu 25 mL einer 1 M Lösung von 2.05 g (25.0 mmol) 2-Methylfuran (**5**) in 2,2,2-Trifluorethanol (T) und 589 mg (5.50 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat getropft und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 7/1) wurden 1.08 g **53** (4.35 mmol; 87 %) als gelbliches Öl isoliert.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.24$ (s, 3 H, 5- CH_3), 5.39 (s, 1 H, 2-CH), 5.74 – 5.75, 5.86 – 5.87 (2 m, 2 H, 3-H, 4-H), 7.16 – 7.31 (m, 10 H, Ar-H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.6$ (q, 5- CH_3), 51.0 (d, 2-CH), 105.9, 109.1 (2 d, C-3, C-4), 126.6 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 128.3, 128.8 (2 d, $8 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 142.1 (s, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 151.5, 154.8 (2 s, C-2, C-5).

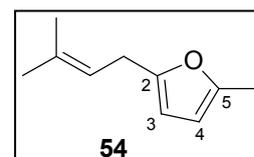


GC-MS: $t_{\text{R}} = 8.80$ min (70-1); m/z (%) = 248 (95) [M^+], 233 (14) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 205 (87), 171 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5$], 167 (19) [Ph_2CH^+], 128 (18).

*5-Methyl-2-prenylfuran (54)*FTK-044

Gemäß der AAV2 wurden 1.00 g (6.71 mmol) Prenylbromid (**15-Br**) zu 20 mL einer 1 M Lösung von 1.64 g (20.0 mmol) 2-Methylfuran (**5**) in 90 % wässr. Acetonitril (90AN10W) und 1.06 g (13.4 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat getropft und 4 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und fraktionierender Destillation (85 °C/11 mbar) wurden 121 mg **54** (850 µmol; 12 %) als klare Flüssigkeit isoliert.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.67, 1.73 (2 s, 6 H, 2 × CH₃), 2.24 (s, 3 H, 5-CH₃), 3.27 (d, *J* = 7.1 Hz, 2 H, CH₂), 5.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 1 H, CH₂CH), 5.81 – 5.83 (m, 2 H, 3-H, 4-H).



¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 13.4 (q, 5-CH₃), 17.6, 25.6 (2 q, 2 × CH₃), 27.1 (t, CH₂), 105.2, 105.8 (2 d, C-3, C-4), 119.7 (d, CH₂CH), 133.5 (s, C(CH₃)₂), 150.3, 153.7 (2 s, C-2, C-5).

GC-MS: *t_R* = 9.25 min (50A); *m/z* (%) = 150 (100) [M⁺], 135 (88) [M⁺ – CH₃], 117 (9), 107 (26), 96 (30), 91 (36), 79 (19).

*2-(4-Methoxybenzyl)-5-methylfuran (55)*Variante A (FTK-50):

Gemäß der AAV1 wurden 1.00 g (6.39 mmol) 4-Methoxybenzylchlorid (**16-Cl**) zu 25 mL einer 1 M Lösung von 2.05 g (25.0 mmol) 2-Methylfuran (**5**) in 2,2,2-Trifluorethanol (T) und 1.37 g (12.8 mmol) 2,6-Lutidin (**18**) getropft und 1.5 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 8/1) wurden 957 mg **55** (4.73 mmol; 74 %) als leicht gelbliche Flüssigkeit isoliert.

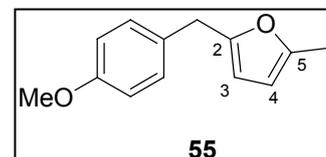
Variante B (MHO-109):

Gemäß der AAV2 wurden 1.00 g (4.97 mmol) 4-Methoxybenzylbromid (**16-Br**) zu 25 mL einer 1 M Lösung von 2.05 g (25.0 mmol) 2-Methylfuran (**5**) in 90 % wässr. Acetonitril (90AN10W) und 786 mg (9.94 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat getropft und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 7/1) wurden 737 mg **55** (3.64 mmol; 73 %) als klare Flüssigkeit isoliert.

Variante C (MNH-111):

Bei entsprechender Umsetzung analog zu Variante B (ohne den Zusatz von Ammoniumhydrogencarbonat) wurden nach einer Reaktionszeit von 2 h 684 mg **55** (3.38 mmol; 68 %) isoliert.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.30$ (s, 3 H, CH_3), 3.77 (s, 3 H, OCH_3), 3.84 (s, 2 H, CH_2), 5.81 – 5.84 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 6.81 – 6.84 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.13 – 7.16 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.9$ Hz, 2 H, Ar-H).



^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.5$ (q, 5- CH_3), 33.7 (t), 55.2 (q, OCH_3), 105.9, 106.6 (2 d, C-3, C-4), 113.8, 129.6 (2 d, $4 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 130.5 (s, C_{ar}), 150.8, 153.2 (2 s, C-2, C-5), 158.2 (s, $\text{C}_{\text{ar}}-\text{OCH}_3$).

GC-MS: $t_{\text{R}} = 7.76$ min (70-1); m/z (%) = 202 (100) [M^+], 187 (41) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 171 (39) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 159 (35), 144 (35), 115 (16), 95 (12).

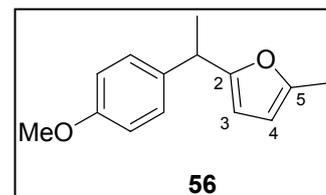
$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}$		C	H
(202.25)	Berechnet:	77.20	6.98
	Gefunden:	76.90	6.53

Die ^1H NMR- und MS-Daten stimmen mit den in Lit.^[128] gemachten Angaben überein.

2-[1-(4-Methoxyphenyl)ethyl]-5-methylfuran (**56**)MNH-008

Gemäß der AAV1 wurden 1.00 g (5.86 mmol) 4-Methoxy- α -methylbenzylchlorid (**17-Cl**) zu 25 mL einer 1 M Lösung von 2.05 g (25.0 mmol) 2-Methylfuran (**5**) und 691 mg (6.45 mmol) 2,6-Lutidin (**18**) in 2,2,2-Trifluorethanol (T) getropft und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 7/1) wurden 887 mg **56** (4.10 mmol; 70 %) als farbloses Öl isoliert.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.53 (d, J = 7.2 Hz, 3 H, CH_3), 2.22 (s, 3 H, 5- CH_3), 3.77 (s, 3 H, OCH_3), 4.01 (q, J = 7.2 Hz, 1 H, 2-CH), 5.83 – 5.87 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 6.81 – 6.83 (AA'BB'-Spinsystem mit J = 8.9 Hz, 2 H, Ar-H), 7.12 – 7.15 (AA'BB'-Spinsystem mit J = 8.4 Hz, 2 H, Ar-H).



^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 13.5 (q, 5- CH_3), 20.8 (q, CH_3), 38.4 (d, 2-CH), 55.2 (q, OCH_3), 105.3, 105.7 (2 d, C-3, C-4), 113.8 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 128.2 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 136.6 (s, C_{ar}), 150.7 (s, C-2), 157.5, 158.1 (2 s, C-5, $\text{C}_{\text{ar}}-\text{OCH}_3$).

GC-MS: t_{R} = 7.85 min (70-1); m/z (%) = 216 (25) [M^+], 201 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 186 (9), 158 (10).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$		C	H
(216.28)	Berechnet:	77.75	7.46
	Gefunden:	77.47	7.32

2-Diphenylmethylpyrrol (**60a**) und 3-Diphenylmethylpyrrol (**60b**)

Variante A (MNH-066):

Gemäß der AAV2 wurden 1.00 g (4.05 mmol) Diphenylmethylbromid (**1i-Br**) portionsweise zu 25 mL einer 1 M Lösung von 1.68 g (25.0 mmol) Pyrrol (**57**) in 80 % wässr. Aceton (80A20W) und 640 mg (8.09 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat gegeben und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 7/1) wurden 892 mg (3.82 mmol; 94 %) eines Regioisomerengemisches (6.23 : 1) aus **60a** und **60b** als bräunlicher Feststoff isoliert. Als erste Fraktion der Trennung konnte **60a** als Reinsubstanz isoliert und für die Charakterisierung verwendet werden. Die Charakterisierung des Minderisomers erfolgte durch NMR- sowie GC-MS-Untersuchungen aus der zweiten Fraktion, die **60b** in angereicherter Menge enthält.

Variante B (MNH-100):

Gemäß der AAV2 wurden 1.54 g (6.23 mmol) Diphenylmethylbromid (**1i-Br**) portionsweise zu 25 mL einer 1 M Lösung von 1.68 g (25.0 mmol) Pyrrol (**57**) und 988 mg (12.5 mmol)

Ammoniumhydrogencarbonat in dest. Wasser (W) gegeben und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 7/1) wurden 1.11 g (4.76 mmol; 76 %) eines Regioisomerengemisches (22.1 : 1) aus **60a** und **60b** isoliert.

Variante C (MNH-097):

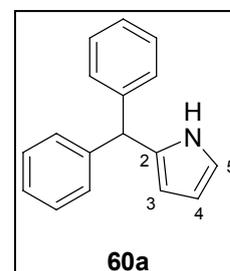
Gemäß der AAV2 wurden 2.06 g (8.34 mmol) Diphenylmethylbromid (**1i-Br**) portionsweise zu 25 mL einer 1 M Lösung von 1.68 g (25.0 mmol) Pyrrol (**57**) und 1.32 g (16.7 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat in dest. Wasser (W) gegeben und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 7/1) wurden 1.21 g (5.19 mmol; 62 %) eines Regioisomerengemisches (12.9 : 1) aus **60a** und **60b** isoliert.

Variante D (MNH-119):

Zu 1.36 g (20.3 mmol) Pyrrol (**57**) wurde unter kräftigem Rühren innerhalb von 10 min 1.00 g (4.05 mmol) Diphenylmethylbromid (**1i-Br**) in kleinen Portionen zugegeben und die Reaktionsmischung 2 h bei Raumtemp. weitergerührt. Die Lösung wurde auf ein Gemisch aus 20 mL CH₂Cl₂ und 20 mL ges NaCl-Lösung gegossen und die Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man ein braunes Öl, welches durch Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 7/1) aufgetrennt wurde. Es wurden 455 mg (1.95 mmol; 48 %) eines Regioisomerengemisches (9.89 : 1) aus **60a** und **60b** isoliert.

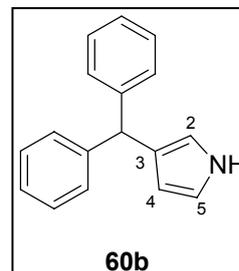
60a: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.44 (s, 1 H, Ar₃CH), 5.78 – 5.80 (m, 1 H, 4-H), 6.12 – 6.14 (m, 1 H, 3-H), 6.66 – 6.68 (m, 1 H, 5-H), 7.16 – 7.30 (m, 10 H, Ar-H), 7.74 (br s, 1 H, NH).

¹³C NMR (100.5 MHz, CDCl₃): δ = 50.6 (d, Ar₃CH), 107.9, 108.2 (2 d, C-3, C-4), 117.1 (d, C-5), 126.6 (d, 2 × C_{ar}), 128.5, 128.8 (2 d, 8 × C_{ar}), 133.6 (s, C-2), 143.1 (s, 2 × C_{ar}).



GC-MS: $t_R = 9.35$ min (70-1LM); m/z (%) = 233 (100) [M^+], 165 (12), 156 (98) [$M^+ - C_6H_5$], 128 (13), 77 (5) [$C_6H_5^+$].

60b: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 5.37$ (s, 1 H, Ar_3CH), 6.01 – 6.03 (m, 1 H, 4-H), 6.28 – 6.30 (m, 1 H, 5-H), 6.71 – 6.73 (m, 1 H, 2-H), 7.15 – 7.28 (m, 10 H, Ar-H), 7.94 (br s, 1 H, NH).



^{13}C NMR (100.5 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 50.0$ (d, Ar_3CH), 109.2 (d, C-4), 117.0, 118.0 (2 d, C-2, C-5), 125.9 (d, $2 \times C_{ar}$), 126.9 (s, C-3), 128.1, 128.9 (2 d, $8 \times C_{ar}$), 145.3 (s, $2 \times C_{ar}$).

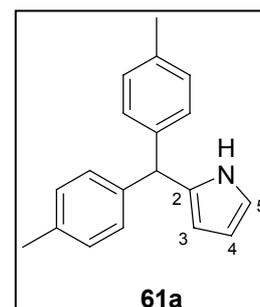
GC-MS: $t_R = 10.04$ min (70-1LM); m/z (%) = 233 (100) [M^+], 202 (7), 165 (14), 156 (99) [$M^+ - C_6H_5$], 128 (15), 77 (6) [$C_6H_5^+$].

2-[Bis(4-methylphenyl)methyl]pyrrol (61a), *3-[Bis(4-methylphenyl)methyl]pyrrol (61b)* und *2,5-Bis[bis(4-methylphenyl)methyl]pyrrol (61c)*

MNH-220

Gemäß der AAV2 wurden 768 mg (3.33 mmol) Bis(4-methylphenyl)methylchlorid (**1g-Cl**) portionsweise zu 10 mL einer 1 M Lösung von 671 mg (10.0 mmol) Pyrrol (**57**) in 80 % wässr. Aceton (80A20W) und 527 mg (6.66 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat gegeben und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 7/1) wurde ein Produktgemisch isoliert, welches die Regioisomere **61a** und **61b** (18 : 1) (Ausbeute: 65 %), sowie das zweifach alkylierte 2,5-Bis[bis(4-methylphenyl)methyl]pyrrol (**61c**) mit einer Ausbeute von etwa 16 % (bezogen auf das eingesetzte Elektrophil) enthält. Die Charakterisierung der Einzelverbindungen **61a** und **61c** erfolgte durch 1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopischen Messungen aus Fraktionen der SC, in denen die jeweilige Komponente angereichert vorlag. Zusätzlich wurden **61a** und **61b** über GC-MS-Untersuchungen und **61c** über ein Massenspektrum (EI+) aus dem Produktgemisch identifiziert.

61a: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.31$ (s, 6 H, $2 \times CH_3$), 5.38 (s, 1 H, Ar_3CH), 5.79 – 5.81 (m, 1 H, 4-H), 6.12 – 6.14 (m, 1 H, 3-H), 6.66 – 6.68 (m, 1 H, 5-H), 7.02 – 7.11 (m, 8 H, Ar-H), 7.77 (br s, 1 H, NH).



Die Signale im aromatischen Bereich sind zum Teil durch die entsprechenden Signale des zweifach alkylierten Produktes überlagert, so dass eine Ermittlung der Kopplungskonstanten des AA'BB'-Spinsystems nicht möglich war.

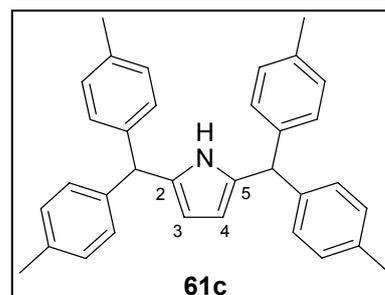
^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.0$ (q), 49.8 (d, Ar_3CH), 107.7, 108.2 (2 d, C-3, C-4), 116.9 (d, C-5), 128.9, 129.4 (2 d, $8 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 134.0 (s, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}-\text{CH}_3$), 136.1 (s, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 140.3 (s, C-2).

GC-MS: $t_{\text{R}} = 10.55$ min (70-1); m/z (%) = 261 (97) [M^+], 246 (33) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 170 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$], 154 (13).

61b: GC-MS: $t_{\text{R}} = 10.55$ min (70-1); m/z (%) = 261 (98) [M^+], 246 (46) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 170 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$], 154 (15), 128 (13), 115 (11).

61c: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.30$ (s, 12 H, $4 \times \text{CH}_3$), 5.27 (s, 2 H, $2 \times \text{Ar}_3\text{CH}$), 5.59 – 6.03 (d, 2 H, 3-H, 4-H).

Die Signale im aromatischen Bereich sind von den weitaus intensiveren Signalen von **61a** überlagert und können nicht eindeutig bestimmt werden.



MS (70 eV), m/z (%) = 455 (82) [M^+], 440 (3) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 364 (40) [$\text{M}^+ - \text{H}_3\text{CC}_6\text{H}_4$].

2-Diphenylmethyl-N-methylpyrrol (**63a**) und 3-Diphenylmethyl-N-methylpyrrol (**63b**)

Variante A (MNH-054):

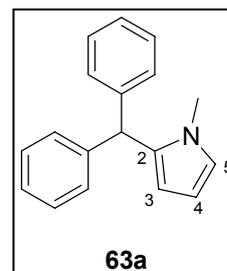
Gemäß der AAV2 wurden 1.00 g (4.93 mmol) Diphenylmethylchlorid (**1i-Cl**) zu 25 mL einer 1 M Lösung von 2.03 g (25.0 mmol) *N*-Methylpyrrol (**58**) in 80 % wässr. Aceton (80A20W) und 780 mg (9.87 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat getropft und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 7/1) wurden 975 mg (3.94 mmol; 68 %) eines Regioisomerengemisches aus **63a** und **63b** (2.3 : 1) isoliert. Als erste Fraktion der Trennung konnte **63a** als farbloser Feststoff mit einem Schmp. von 47-49 °C isoliert und für die Charakterisierung durch NMR und die Anfertigung der Elementaranalyse verwendet werden. Die Charakterisierung des

Minderisomers erfolgte durch NMR- sowie GC-MS-Untersuchungen aus der zweiten Fraktion der SC, in der **63b** angereichert vorlag.

Variante B (MNH-226):

Zu 1.64 g (20.2 mmol) *N*-Methylpyrrol (**58**) wurden unter kräftigem Rühren innerhalb von 10 min 1.00 g (4.05 mmol) Diphenylmethylbromid (**1i-Br**) in kleinen Portionen zugegeben und, die Reaktionsmischung 24 h bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wurde auf ein Gemisch aus 20 mL CH₂Cl₂ und 20 mL Wasser gegossen und die Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man ein orangefarbenes Öl, welches durch Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 7/1) gereinigt wurde. Es wurden 712 mg (2.88 mmol; 71 %) eines Regioisomeregemisches (2.9 : 1) aus **63a** und **63b** isoliert.

63a: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.32 (s, 3 H, CH₃), 5.37 (s, 1 H, Ar₃CH), 5.50 – 5.52 (m, 1 H, 3-H), 6.02 – 6.04 (m, 1 H, 4-H), 6.58 – 6.60 (m, 1 H, 5-H), 7.09 – 7.30 (m, 10 H, Ar-H).

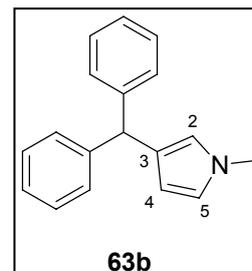


¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 34.0 (q), 49.6 (d, Ar₃CH), 106.3, 109.5 (2 d, C-3, C-4), 122.1 (d, C-5), 126.4 (d, 2 × C_{ar}), 128.3, 128.9 (2 d, 8 × C_{ar}), 134.9 (s, C-2), 142.7 (s, 2 × C_{ar}).

GC-MS: t_R = 9.33 min (70-1LM); m/z (%) = 247 (64) [M⁺], 232 (2) [M⁺ – CH₃], 170 (100) [M⁺ – C₆H₅], 154 (9), 128 (10).

C ₁₈ H ₁₇ N		C	H	N
(247.34)	Berechnet:	87.41	6.93	5.66
	Gefunden:	87.55	6.95	5.50

63b: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.55$ (s, 3 H, CH_3), 5.37 (s, 1 H, Ar_3CH), 5.90 – 5.91 (m, 1 H, 4-H), 6.12 – 6.15 (m, 1 H, 5-H), 6.52 – 6.54 (m, 1 H, 2-H), 7.08 – 7.30 (m, 10 H, Ar-H).



^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 36.6$ (q), 50.1 (d, Ar_3CH), 109.4 (d, C-4), 121.0 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 121.8 (d, C-5), 125.9 (d, $4 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 127.0 (s, C-3), 128.1 (d, $4 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 128.9 (d, C-2), 146.1 (s, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$).

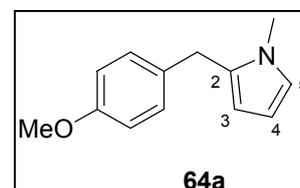
GC-MS: $t_{\text{R}} = 9.66$ min (70-1LM); m/z (%) = 247 (84) [M^+], 232 (3) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 170 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5$], 128 (12).

2-(4-Methoxybenzyl)-*N*-methylpyrrol (**64a**) und 3-(4-Methoxybenzyl)-*N*-methylpyrrol (**64b**)

MNH-053

Gemäß der AAV2 wurden 1.00 g (4.97 mmol) 4-Methoxybenzylbromid (**16-Br**) zu 25 mL einer 1 M Lösung von 2.03 g (25.0 mmol) *N*-Methylpyrrol (**58**) in 80 % wässr. Aceton (80A20W) und 790 mg (9.99 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat getropft und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 7/1) wurden 700 mg (3.48 mmol; 70 %) eines Regioisomeregemisches aus **64a** und **64b** (2.8 : 1; NMR) als orangefarbenes Öl isoliert. Als erste Fraktion der Trennung konnte **64a** als Reinsubstanz isoliert und für die Charakterisierung verwendet werden. Die Charakterisierung des Minderisomers erfolgte durch NMR- sowie GC-MS-Untersuchungen aus dem Produktgemisch der zweiten Fraktion.

64a: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.42$ (s, 3 H, NCH_3), 3.78 (s, 3 H, OCH_3), 3.87 (s, 2 H, CH_2), 5.87 (m, 1 H, 3-H), 6.05 (m, 1 H, 4-H), 6.56 (m, 1 H, 5-H), 6.80 – 6.83 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.05 – 7.08 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.8$ Hz, 2 H, Ar-H).

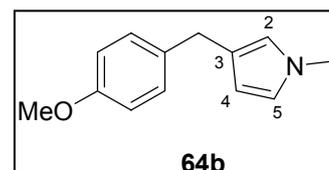


^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 32.0$ (t), 33.7 (q, NCH_3), 55.2 (q, OCH_3), 106.5, 107.7 (2 d, C-3, C-4), 113.8 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 121.7 (d, C-5), 129.4 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 131.5, 131.9 (2 s, C-2, C_{ar}), 158.0 (s, $\text{C}_{\text{ar}}-\text{OCH}_3$).

GC-MS: $t_R = 8.20$ min (70-1); m/z (%) = 201 (100) [M^+], 200 (54), 186 (11) [$M^+ - CH_3$], 170 (20) [$M^+ - OCH_3$], 94 (85) [$M^+ - H_3COC_6H_4$].

$C_{13}H_{15}NO$		C	H	N
(201.27)	Berechnet:	77.58	7.51	6.56
	Gefunden:	77.07	7.65	6.87

64b: GC-MS: $t_R = 8.30$ min (70-1); das Fragmentierungsmuster entspricht dem Spektrum von **64a**.

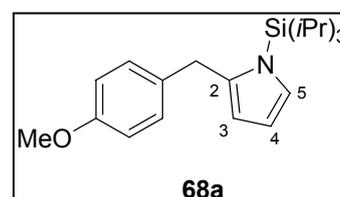


2-(4-Methoxybenzyl)pyrrol (69a) und 3-(4-Methoxybenzyl)pyrrol (69b)

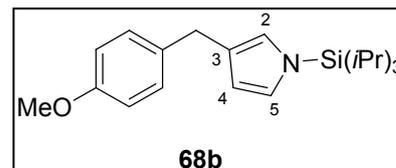
MNH-251

In einer trockenen Stickstoffatmosphäre wurden nacheinander 157 mg (1.00 mmol) 4-Methoxybenzylchlorid (**16-Cl**) und 204 μ L einer 1.47 M Zinkchloridetherat-Lsg.^[92] (entspricht 3.00 mmol $ZnCl_2$) zu einer Lösung von 1.12 g (5.01 mmol) *N*-Triisopropylsilylpyrrol (**59**) in 5 mL abs. CH_2Cl_2 getropft und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Nach der Zugabe von 20 mL Wasser und 20 mL Diethylether und Phasenseparation wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 mL Wasser gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man ein gelbes Öl, welches 2-(4-Methoxybenzyl)-*N*-triisopropylsilylpyrrol (**68a**) und 3-(4-Methoxybenzyl)-*N*-triisopropylsilylpyrrol (**68b**) im Verhältnis **68a/68b** = 1/1.98 (GCMS) enthielt.

68a: GC-MS: $t_R = 12.54$ min (70-1XL); m/z (%) = 343 (100) [M^+], 328 (2) [$M^+ - CH_3$], 312 (2) [$M^+ - OCH_3$], 300 (46) [$M^+ - CH(CH_3)_2$], 285 (9) [$M^+ - CH(CH_3)_2 - CH_3$], 258 (17), 222 (24) [$M^+ - H_3COC_6H_4CH_2$], 151 (17), 121 (27) [$H_3COC_6H_4CH_2^+$], 59 (28).



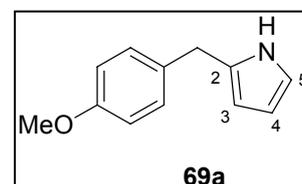
68b: GC-MS: $t_R = 12.39$ min (70-1XL); m/z (%) = 343 (40) $[M^+]$, 328 (<1) $[M^+ - CH_3]$, 312 (<1) $[M^+ - OCH_3]$, 300 (11) $[M^+ - CH(CH_3)_2]$, 258 (7), 222 (6) $[M^+ - H_3COC_6H_4CH_2]$, 180 (14), 121 (100) $[H_3COC_6H_4CH_2^+]$, 59 (8).



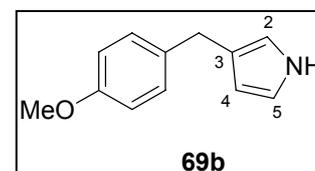
Das Produktgemisch wurde ohne weitere Aufarbeitung in 10 mL abs. THF gelöst und portionsweise innerhalb von 15 min mit 2.37 g (7.51 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid Trihydrat versetzt. Nach 17 h Rühren bei Raumtemp. wurde das Reaktionsgemisch mit einem Gemisch aus 20 mL Diethylether und 20 mL Wasser ausgeschüttelt, und die Phasen getrennt. Nach der Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether (3×20 mL) wurden die organischen Extrakte vereinigt und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 7/1) erhält man 71.2 mg (380 μ mol; 38 %) ein Regioisomerengemisch von **69a/69b** (1/2.03) in zwei Fraktionen als farblose Öle, in denen jeweils eines der beiden Isomere angereichert vorlag.

Die ermittelten spektroskopischen Daten stimmen mit den literaturbekannten 1H - und ^{13}C -NMR- sowie 1H , 1H -Korrelations-Analysen überein.^[129]

69a: GC-MS: $t_R = 8.13$ min (70-1); m/z (%) = 187 (100) $[M^+]$, 186 (73) $[M^+ - H]$, 172 (12) $[M^+ - CH_3]$, 156 (24) $[M^+ - OCH_3]$, 142 (14), 80 (50).



69b: GC-MS: $t_R = 8.13$ min (70-1); m/z (%) = 187 (100) $[M^+]$, 186 (78) $[M^+ - H]$, 172 (12) $[M^+ - CH_3]$, 171 (13), 156 (23) $[M^+ - OCH_3]$, 143 (14), 115 (15), 80 (40).



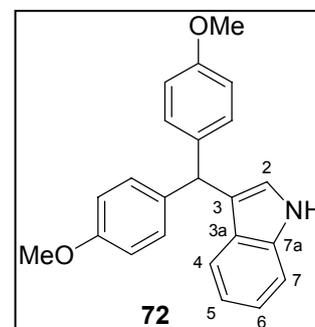
3-[Bis(4-methoxyphenyl)methyl]indol (**72**)

MNH-075

Gemäß der AAV2 wurden 1.00 g (3.81 mmol) Bis(4-methoxyphenyl)methylchlorid (**1d-Cl**) innerhalb von 15 min portionsweise zu 25 mL einer 1 M Lösung von 2.93 g (25.0 mmol) Indol

(**70**) in 80 % wässr. Aceton (80A20W) und 602 mg (7.61 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat gegeben und 4 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 7/4) wurden 1.15 g **72** (3.35 mmol; 88 %) als rosafarbener Feststoff isoliert.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.77 (s, 6 H, 2 \times OCH_3), 5.56 (s, 1 H, Ar_3CH), 6.54 (d, 1 H, 2-H), 6.80 – 6.82 (AA'BB'-Spinsystem mit J = 8.7 Hz, 4 H, Ar-H), 6.96 – 7.00, 7.12 – 7.34 (m, 4 H, 4-H, 5-H, 6-H, 7-H), 7.11 – 7.14 (AA'BB'-Spinsystem mit J = 8.5 Hz, 4 H, Ar-H), 7.92 (br s, 1 H, NH).



$^{13}\text{C NMR}$ (100.5 MHz, CDCl_3): δ = 47.2 (d, Ar_3CH), 55.2 (q), 111.0 (d, C-7), 113.5 (s, C-3), 113.6 (d, 4 \times C_{ar}), 119.3, 120.0, 122.0 (3 d, C-4, C-5, C-6), 123.9 (d, C-2), 129.8 (d, 4 \times C_{ar}), 132.1 (s, C-3a), 136.5 (s, 2 \times C_{ar}), 136.7 (s, C-7a), 157.9 (s, 2 \times $\text{C}_{\text{ar}}-\text{OCH}_3$).

GC-MS: t_{R} = 23.53 min (70-1LM); m/z (%) = 343 (100) [M^+], 328 (2) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 312 (12) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 236 (60) [$\text{M}^+ - \text{H}_3\text{COC}_6\text{H}_4$], 220 (9), 192 (15).

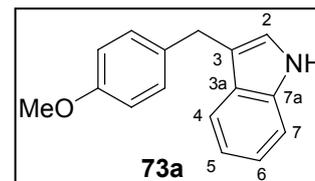
$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2$		C	H	N
(343.43)	Berechnet:	80.44	6.16	4.08
	Gefunden:	80.22	6.52	3.89

3-(4-Methoxybenzyl)indol (**73a**) und 2-(4-Methoxybenzyl)indol (**73b**)

MNH-113

Gemäß der AAV2 wurden 1.01 g (5.02 mmol) 4-Methoxybenzylbromid (**16-Br**) zu 25 mL einer 1 M Lösung von 2.93 g (25.0 mmol) Indol (**70**) in 80 % wässr. Aceton (80A20W) und 791 mg (10.0 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat getropft und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 7/3) wurden 890 mg (3.75 mmol; 75 %) eines Regioisomerenmisches aus **73a** und **73b** (4.8 : 1; GC-MS) als gelber Feststoff isoliert. Als erste Fraktion der Trennung konnte **73a** als Reinsubstanz mit einem Schmp. von 77-78 °C isoliert und für die Charakterisierung verwendet werden.

73a: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.76 (s, 3 H, OCH_3), 4.04 (s, 2 H, CH_2), 6.80 – 7.51 (m, 9 H, Ar-H), 7.87 (br s, 1 H, NH).

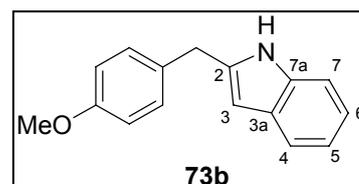


^{13}C NMR (100.5 MHz, CDCl_3): δ = 30.7 (t), 55.2 (q, OCH_3), 102.4 (s, C-3), 111.0 (d, C-7), 113.8 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 119.2, 119.3, 120.4, 120.5 (4 d, C-2, C-4, C-5, C-6), 127.4 (s, C-3a), 129.7 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 133.3 (s, C_{ar}), 136.5 (s, C-7a), 157.8 (s, $\text{C}_{\text{ar}}-\text{OCH}_3$).

GC-MS: t_{R} = 12.13 min (70-1); m/z (%) = 237 (100) [M^+], 236 (82) [$\text{M}^+ - \text{H}$], 222 (10) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 206 (17) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 192 (19), 130 (46) [$\text{M}^+ - \text{H}_3\text{COC}_6\text{H}_4$].

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}$		C	H	N
(237.30)	Berechnet:	80.98	6.37	5.90
	Gefunden:	80.91	6.69	5.80

73b: GC-MS: t_{R} = 12.39 min (70-1); m/z (%) = 237 (100) [M^+], 236 (39) [$\text{M}^+ - \text{H}$], 222 (10) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 206 (25) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 192 (17), 130 (22) [$\text{M}^+ - \text{H}_3\text{COC}_6\text{H}_4$].

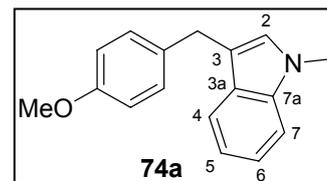


3-(4-Methoxybenzyl)-N-methylindol (74a) und *2-(4-Methoxybenzyl)-N-methylindol (74b)*

MNH-112

Gemäß der AAV2 wurden 1.01 g (5.02 mmol) 4-Methoxybenzylbromid (**16-Br**) zu 25 mL einer 1 M Lösung von 3.28 g (25.0 mmol) *N*-Methylindol (**71**) in 80 % wässr. Aceton (80A20W) und 791 mg (10.0 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat getropft und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 7/1) wurden 910 mg (3.64 mmol; 73 %) eines Regioisomerengemisches aus **74a** und **74b** (13.6 : 1; NMR) als gelbes Öl isoliert. Die ersten Fraktionen der Trennung beinhalteten **74a** als Reinsubstanz, welche für die Charakterisierung verwendet wurde. **74b** wurde lediglich in wenigen Mischfraktionen gefunden und durch GC-MS charakterisiert.

74a: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.68$ (s, 3 H, NCH_3), 3.72 (s, 3 H, OCH_3), 4.03 (s, 2 H, CH_2), 6.70 (s, 1 H, 2-H), 6.79 – 7.82 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.6$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.03 – 7.07 (m, 1 H, 7-H), 7.07 – 7.10 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.6$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.23 – 7.27 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 7.50 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 4-H).

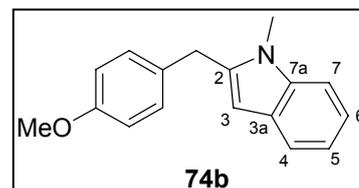


^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 30.6$ (q, NCH_3), 32.5 (t), 55.2 (q, OCH_3), 109.1 (d, C-7), 113.7 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 114.7 (s, C-3), 118.7, 119.2 (2 d, C-5, C-6), 121.5 (d, C-4), 127.0 (d, C-2), 127.8 (s, C-3a), 129.5 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 133.5 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-CH}_2$), 137.2 (s, C-7a), 157.8 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-OCH}_3$).

GC-MS: $t_{\text{R}} = 11.69$ min (70-1); m/z (%) = 251 (100) [M^+], 236 (9) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 220 (12) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 206 (15), 144 (77) [$\text{M}^+ - \text{H}_3\text{COC}_6\text{H}_4$].

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}$		C	H	N
(251.33)	Berechnet:	81.24	6.82	5.57
	Gefunden:	81.29	6.86	5.56

74b: GC-MS: $t_{\text{R}} = 11.92$ min (70-1); m/z (%) = 251 (100) [M^+], 236 (9) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 220 (8) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 206 (8), 144 (48) [$\text{M}^+ - \text{H}_3\text{COC}_6\text{H}_4$].

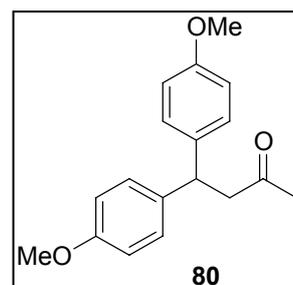


4,4-Bis(4-methoxyphenyl)butan-2-on (**80**)

FTK-039

Gemäß der AAV2 wurden 1.00 g (3.81 mmol) Bis(4-methoxyphenyl)methylchlorid (**1d-Cl**), gelöst in 6 mL abs. Acetonitril, zu 25 mL einer 1 M Lösung von 1.80 g (25.0 mmol) 2-Methoxypropen (**75**) und 408 mg (3.81 mmol) 2,6-Lutidin (**18**) in 90 % wässr. Acetonitril (90AN10W) getropft und 15 min bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 3/1) wurden 624 mg **80** (2.37 mmol; 62 %) als farbloses Öl isoliert.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.05$ (s, 3 H, CH_3), 3.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H, CH_2), 3.74 (s, 6 H, $2 \times \text{OCH}_3$), 4.48 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H, Ar_2CH), 6.78 – 6.81 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.9$ Hz, 4 H, Ar-H), 7.10 – 7.13 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.5$ Hz, 4 H, Ar-H).



^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 30.6$ (q, CH_3), 44.5 (d, Ar_2CH), 50.1 (t, CH_2), 55.1 (q, $2 \times \text{OCH}_3$), 113.9 (d, $4 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 128.5 (d, $4 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 136.3 (s, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 158.0 (s, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}-\text{OCH}_3$), 207.2 (s, CO).

GC-MS: $t_{\text{R}} = 11.69$ min (70-1); m/z (%) = 284 (12) [M^+], 227 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$], 212 (5), 169 (4), 133 (5).

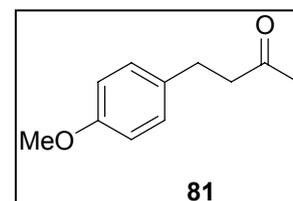
IR (KBr): $\nu = 3000, 2956, 2934, 2836, 1715, 1609, 1583, 1511, 1463, 1442, 1421, 1358, 1303, 1249, 1178, 1114, 1035, 826, 809, 769, 739, 584, 554 \text{ cm}^{-1}$.

4-(4-Methoxyphenyl)butan-2-on (**81**)

MHO-122

Gemäß der AAV2 wurden 1.00 g (4.97 mmol) 4-Methoxybenzylbromid (**16-Br**) zu 25 mL einer 1 M Lösung von 1.80 g (25.0 mmol) 2-Methoxypropen (**75**) und 700 mg (7.46 mmol) 2,6-Lutidin (**18**) in 90 % wässr. Acetonitril (90AN10W) getropft und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 7/1) wurden 594 mg **81** (3.33 mmol; 67 %) als klare Flüssigkeit isoliert.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.12$ (s, 3 H, CH_3), 2.69 – 2.74 (m, 2 H, COCH_2), 2.81 – 2.86 (m, 2 H, ArCH_2), 3.77 (s, 3 H, OCH_3), 6.79 – 6.84 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.6$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.07 – 7.12 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-H).



^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.8$ (t, COCH_2C), 30.0 (q, COCH_3), 45.4 (t, COCH_2), 55.2 (q, OCH_3), 113.8, 129.1 (2 d, $4 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 133.0 (s, C_{ar}), 157.9 (s, $\text{C}_{\text{ar}}-\text{OCH}_3$), 208.0 (s, CO).

GC-MS: $t_R = 7.41$ min (70-1); m/z (%) = 178 (35) [M^+], 163 (5) [$M^+ - CH_3$], 135 (8) [$M^+ - COCH_3$], 121 (100) [$H_3COC_6H_4CH_2^+$], 108 (10), 91 (9), 77 (8).

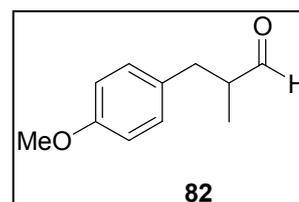
Die NMR- sowie die MS-Daten stimmen mit den in Lit.^[130] gemachten Angaben überein.

3-(4-Methoxyphenyl)-2-methylpropanal (82)

MHO-129

Gemäß der AAV2 wurden 500 mg (2.49 mmol) 4-Methoxybenzylbromid (**16-Br**) zu 25 mL einer 1 M Lösung von 2.15 g (25.0 mmol) Ethylprop-1-enylether (**76**) (eingesetzt als *cis/trans*-Isomerengemisch) in 90 % wässr. Acetonitril (90AN10W) und 295 mg (3.73 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat getropft und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 7/1) wurden 266 mg **82** (1.49 mmol; 60 %) als klare Flüssigkeit isoliert.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.07$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, CH_3), 2.53 – 2.64 (m, 2 H, CH_2), 2.98 – 3.03 (m, 1 H, $CHCH_3$), 3.77 (s, 3 H, OCH_3), 6.82 – 6.84 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.06 – 7.08 (AA'BB'-Spinsystem mit $J = 8.4$ Hz, 2 H, Ar-H), 9.69 (s, 1 H, CHO).



^{13}C NMR (100.5 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 13.1$ (q), 35.7 (t), 48.1 (d, $CHCH_3$), 55.1 (q, OCH_3), 113.9 (d, $2 \times C_{ar}$), 129.9 (d, $2 \times C_{ar}$), 130.7 (s, C_{ar}), 158.2 (s, $C_{ar}-OCH_3$), 204.4 (d, CHO).

GC-MS: $t_R = 7.29$ min (70-1); m/z (%) = 178 (18) [M^+], 163 (1) [$M^+ - CH_3$], 122 (12), 121 (100) [$H_3COC_6H_4CH_2^+$], 108 (10), 91 (9), 77 (10).

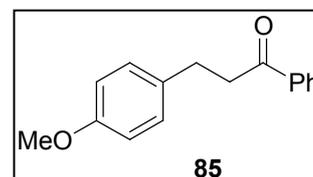
3-(4-Methoxyphenyl)-1-phenylpropan-1-on (85)

MNH-021

Gemäß der AAV2 wurden 250 mg (1.24 mmol) 4-Methoxybenzylbromid (**16-Br**) zu 10 mL einer 1 M Lösung von 1.92 g (10.0 mmol) 1-Phenyl-1-trimethylsiloxyethen (**83**) in 90 % wässr. Acetonitril (90AN10W) und 147 mg (1.86 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat getropft und 4.5

h bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung, Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether : 7/1) (Ausbeute: 58 %) und Umkristallisation aus *n*-Pentan/Diethylether (8/1) wurden 98.3 mg **85** (409 μ mol; 33 %) in Form von farblosen Kristallen mit einem Schmp. von 66 °C isoliert.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.98 – 3.03 (m, 2 H, ArCH_2), 3.24 – 3.29 (m, 2 H, COCH_2), 3.78 (s, 3 H, OCH_3), 6.82 – 6.85 (m, 2 H, Ar-H), 7.15 – 7.18 (m, 2 H, Ar-H), 7.42 – 7.57 (m, 3 H, Ar-H), 7.94 – 7.96 (m, 2 H, Ar-H).



^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 29.3 (t, ArCH_2), 40.7 (t, COCH_2), 55.3 (q, OCH_3), 113.9 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 128.0 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 128.6 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 129.3 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 133.0 (d, C_{ar}), 133.2, 136.9 (2 s, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 158.0 (s, $\text{C}_{\text{ar}}-\text{OCH}_3$), 199.3 (s, CO).

GC-MS: t_{R} = 9.92 min (70-1); m/z (%) = 240 (50) [M^+], 209 (2) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 135 (11), 121 (100) [$\text{H}_3\text{COC}_6\text{H}_4\text{CH}_2^+$], 105 (41).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2$		C	H
(240.30)	Berechnet:	79.97	6.71
	Gefunden:	79.77	6.94

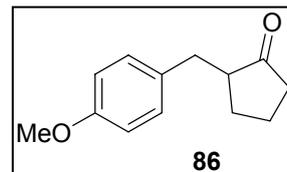
^1H NMR- und MS-Daten stimmen mit den in Lit.^[131] gemachten Angaben überein.

2-(4-Methoxybenzyl)cyclopentanon (**86**)

MNH-025

Gemäß der AAV2 wurden 250 mg (1.24 mmol) 4-Methoxybenzylbromid (**16-Br**) zu 10 mL einer 1 M Lösung von 1.56 g (9.98 mmol) 1-Trimethylsiloxycyclopenten (**84**) in 90 % wässr. Acetonitril (90AN10W) und 147 mg (1.86 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat getropft und 6h bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung, Säulenchromatographie an Kieselgel (CH_2Cl_2) (Ausbeute: 59 %) und Umkristallisation aus *n*-Pentan/Diethylether (7/1) wurden 83.5 mg **86** (409 μ mol; 33 %) in Form von farblosen Kristallen isoliert.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.48 - 1.64$ (m, 1 H), $1.67 - 1.80$ (m, 1 H), $1.88 - 1.99$ (m, 1 H), $2.02 - 2.14$ (m, 2 H), $2.26 - 2.37$ (m, 2 H), 2.51 (dd, $J = 14.9$ Hz, 3.1 Hz, 1 H), 3.06 (dd, $J = 14.0$ Hz, 4.1 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H, CH_3), $6.80 - 6.83$ (AA'BB'Spinsystem mit $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-H), $7.06 - 7.09$ (AA'BB'Spinsystem mit $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-H).



^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.5$ (t, COCH_2C), 29.0 (t, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 34.6 (t, ArCH_2), 38.2 (t, COCH_2), 51.1 (d, COCH), 55.2 (q, CH_3), 113.8 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 129.8 (d, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 131.9 (s, C_{ar}), 158.0 (s, $\text{C}_{\text{ar}}-\text{OCH}_3$), 220.3 (s, CO).

GC-MS: $t_{\text{R}} = 8.32$ min (70-1); m/z (%) = 204 (22) [M^+], 121 (100) [$\text{H}_3\text{COC}_6\text{H}_4\text{CH}_2^+$], 108 (9), 91 (6), 77 (7).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$		C	H
(204.27)	Berechnet:	76.44	7.89
	Gefunden:	75.93	7.91

9 Literaturverzeichnis

- [1] G. N. Lewis, *Valence and the Structure of Atoms and Molecules*, The Chemical Catalog Co., **1923**.
- [2] a) J. N. Brønsted, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1923**, *42*, 718–728; b) T. M. Lowry, *Chem. Ind. (London)* **1923**, *42*, 43–47.
- [3] a) C. K. Ingold, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1929**, *48*, 797–812; b) C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.* **1933**, 1120–1127; c) C. K. Ingold, *Chem. Rev.* **1934**, *15*, 225–274.
- [4] C. G. Swain, C. B. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 141–147.
- [5] a) C. D. Ritchie, *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 348–354; b) C. D. Ritchie, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1170–1179; c) C. D. Ritchie, M. Sawada, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3754–3761; d) C. D. Ritchie, J. E. Van Verth, P. O. I. Virtanen, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3491–3497; e) C. D. Ritchie, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7187–7194; f) C. D. Ritchie, *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 2239–2250.
- [6] L. A. P. Kane-Maguire, E. D. Honig, D. A. Sweigart, *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 525–543.
- [7] R. D. Pike, D. A. Sweigart, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *187*, 183–222.
- [8] H. Mayr, M. Patz, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 990–1010; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 938–957.
- [9] Übersichtsartikel: a) H. Mayr, T. Bug, M. F. Gotta, N. Hering, B. Irrgang, B. Janker, B. Kempf, R. Loos, A. R. Ofial, G. Remennikov, H. Schimmel, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9500–9512; b) H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66–77.
- [10] Zu Reaktionen mit neutralen C-Nucleophilen: a) B. Kempf, N. Hampel, A. R. Ofial, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2209–2218; b) T. Bug, M. Hartnagel, C. Schlierf, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4068–4076; c) A. D. Dilman, H. Mayr, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1760–1764; d) T. Tokuyasu, H. Mayr, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2791–2796.
- [11] Zu Reaktionen mit Anionen: a) R. Lucius, R. Loos, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 97–102; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 91–95; b) S. Minegishi, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 286–295; c) T. Bug, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12980–12986; d) R. Loos, S. Kobayashi, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14126–14132.
- [12] S. Minegishi, S. Kobayashi, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5174–5181.
- [13] a) R. D. Guthrie, W. P. Jencks, *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 343–349; b) R. D. Guthrie, W. P. Jencks, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 270.

- [14] a) A. Streitwieser, Jr., *Solvolytic Displacement Reactions*, McGraw-Hill, New York, **1962**;
b) *Carbonium Ions, Vol. 1–5* (Hrsg.: G. A. Olah, P. von R. Schleyer), Interscience, New
York, **1968–1976**; c) P. Vogel, *Carbocation Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, **1985**; d) X.
Creary, *Advances in Carbocation Chemistry, Vol. 1*, JAI, Greenwich, **1989**; e) J. M. Coxon,
Advances in Carbocation Chemistry, Vol. 2, JAI, Greenwich, **1995**; f) D. J. Raber, J. M.
Harris, P. von R. Schleyer in *Ions and Ion Pairs in Organic Reactions, Vol. 2* (Hrsg.: M.
Szwarc), Wiley, New York, **1974**, S. 247–374.
- [15] H. Mayr, S. Minegishi, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4674–4676; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**,
41, 4493–4495.
- [16] B. Denegri, S. Minegishi, O. Kronja, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2353–2356;
Angew. Chem. Int. Ed. **2004**, *43*, 2302–2305.
- [17] B. Denegri, A. Streiter, S. Juric, A. R. Ofial, O. Kronja, H. Mayr, *Chem. Eur. J.*, im Druck.
- [18] a) C. Friedel, J. M. Crafts, *J. Chem. Soc.* **1877**, *32*, 725; b) C.C. Price, *Org. React.* **1946**, *3*,
1–82; c) G. A. Olah, *Friedel-Crafts and related reactions, Vol. 1 and 2*, Wiley, New York,
1963–1964; d) G. A. Olah, *Friedel-Crafts Chemistry*, Wiley-Interscience, New York,
1973; e) R. M. Roberts, A. A. Khalaf, *Friedel-Crafts Alkylation Chemistry: A Century of
Discovery*, Marcel Dekker, New York, **1984**; f) R. Taylor, *Electrophilic Aromatic
Substitution*, Wiley, New York, **1990**, S. 187–203.
- [19] R. I. Hoaglin, D.H. Hirsch, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3468–3472.
- [20] a) A. Hosomi, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 200–206; b) I. Fleming, J. Dunogues, R. Smithers
in *Organic Reactions, Vol. 37* (Hrsg.: A. S. Kende), Wiley, New York, **1989**, S. 57–575.
- [21] a) T. Mukaiyama, M. Murakami, *Synthesis* **1987**, 1043–1054; b) R. Mahrwald, *Chem. Rev.*
1999, *99*, 1095–1120; c) M.T. Reetz, W.F. Maier, H. Heimbach, *Chem. Ber.* **1980**, *113*,
3734–3740; d) M.T. Reetz, W.F. Maier, I. Chatziiosifidis, A. Giannis, H. Heimbach, U.
Löwe, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 3741–3757.
- [22] R. A. McClelland, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6823–6858.
- [23] J. P. Richard, T. L. Amyes, M. M. Toteva, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 981–988.
- [24] T. W. Bentley, G. Llewellyn, *Prog. Phys. Org. Chem.* **1990**, *17*, 121–158.
- [25] D. N. Kevill in *Quantitative Structure-Property Relationships, Vol.1* (Hrsg.: M. Charton),
JAI, Greenwich, CT, **1996**, S. 81–115.
- [26] a) L. Ebersson, M. P. Hartshorn, O. Persson, F. Radner, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*
1996, 2105–2112; b) J. P. Richard, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1535–1573.
- [27] M.-A. Funke, Dissertation, Technische Hochschule Darmstadt, **1997**.

- [28] T. Bug, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München, **2003**.
- [29] R. Lucius, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München, **2001**.
- [30] Die beiden zusätzlichen Spritzen des Stopped-Flow Messsystems werden lediglich für Double-Mixing Messungen benötigt.
- [31] P. Ballinger, F. A. Long, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 795–798.
- [32] R. Williams, http://research.chem.psu.edu/brpgroup/pka_compilation.pdf.
- [33] Messung von K. Grimm, siehe auch Lit. [9a].
- [34] H. Mayr, R. Schneider, C. Schade, J. Bartl, R. Bederke, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4446–4454.
- [35] H. Mayr, N. Basso, G. Hagen, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3060–3066.
- [36] a) L. A. P. Kane-Maguire, C. A. Mansfield, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1976**, 2192–2196; b) G. R. John, C. A. Mansfield, L. A. P. Kane-Maguire, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1977**, 574–578; c) G. R. John, L. A. P. Kane-Maguire, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1979**, 873–878; d) G. R. John, L. A. P. Kane-Maguire, *Inorg. Chim. Acta.* **1981**, *48*, 179–183.
- [37] J. P. Richard, P. Szymanski, K. B. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10372–10378.
- [38] a) C. Friedel, J. M. Crafts, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1877**, *84*, 1392; b) C. Friedel, J. M. Crafts, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1877**, *84*, 1450.
- [39] G. A. Olah, S. Kobayashi, M. Tashiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7448–7561.
- [40] T. Laue, A. Plagens, *Namens- und Schlagwortreaktionen der organischen Chemie*, Teubner, Stuttgart, **1998**, S. 132–136.
- [41] M. G. Nordberg, K. Kolmodin, J. Aquist, S. F. Queener, A. Hallberg, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2391–2402.
- [42] H. H. Sun, V. J. Paul, W. Fenical, *Phytochemistry* **1983**, *22*, 743–745.
- [43] H. Hoshina, K. Maekawa, K. Taie, T. Igarashi, T. Sakurai, *Heterocycles* **2003**, *60*, 1779–1786.
- [44] a) A. Lubineau, J. Ange, Y. Queneau, *Synthesis* **1994**, 741–760; b) C. J. Li, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2023–2035.
- [45] a) S. Kobayashi, K. Manabe, *Chem. Eur. J.* **2002**, *18*, 4094–4101; b) S. Kobayashi, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 15–27.
- [46] a) M. Noji, T. Ohno, K. Fuji, N. Futabe, H. Tajima, K. Ishii, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9340–9347; b) T. Mukaiyama, H. Kamiyama, H. Yamanaka, *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 814–815; c) I. Shiina, M. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6391–6394; d) G. V. M. Sharma, A. K. Mahalingam, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8943–8944; e) T. Tsuchimoto, K. Tobita, T.

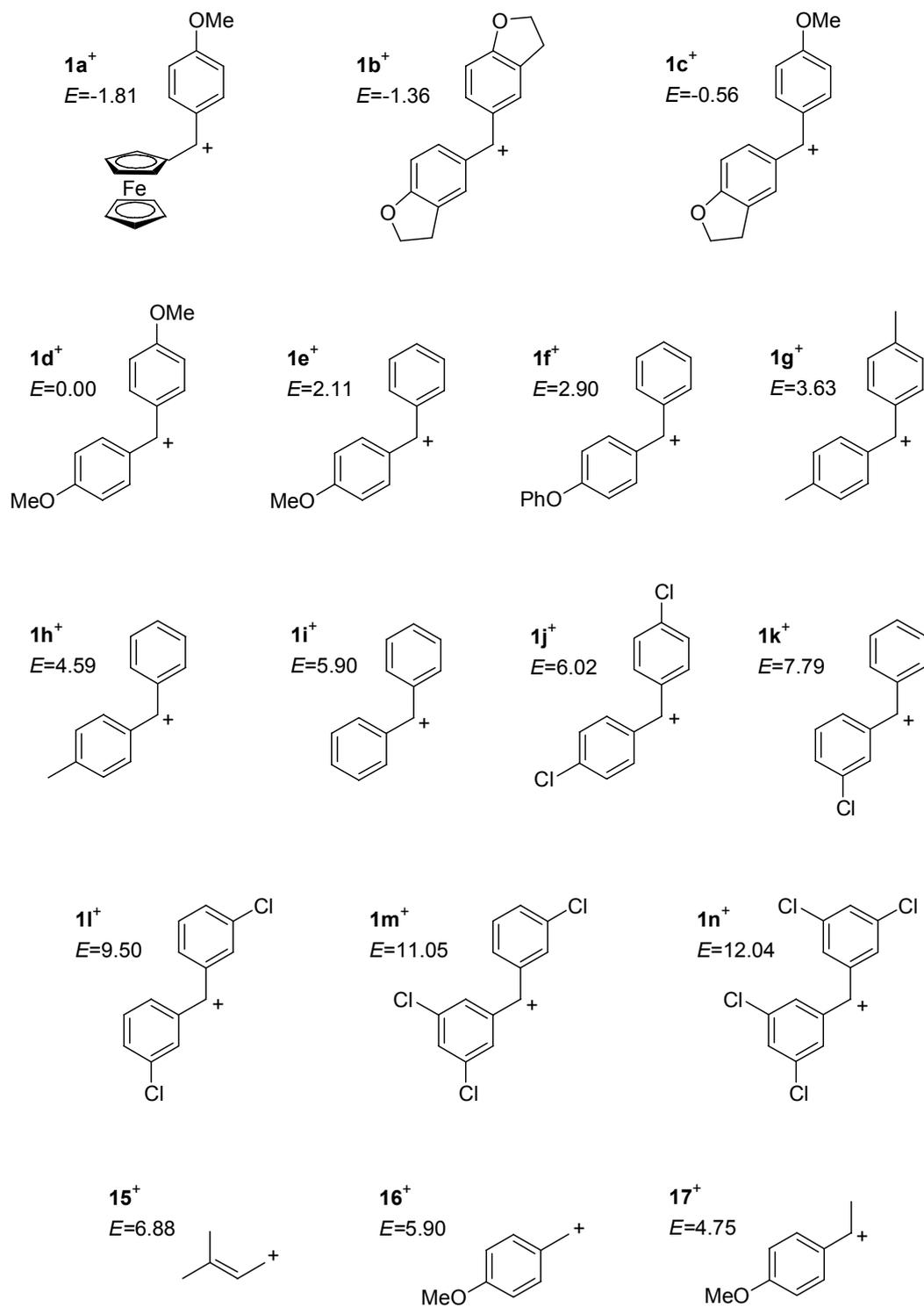
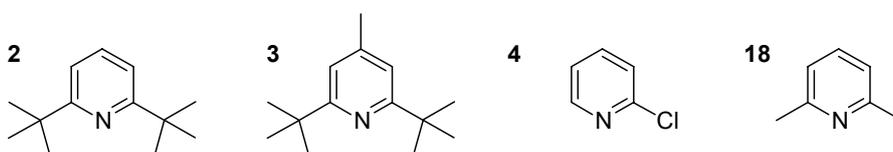
- Hiyama, S.-I. Fukuzawa, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6997–7005; f) S.-I. Fukuzawa, T. Tsuchimoto, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 151–156; g) M. T. E. Gihani, H. Heaney, K. F. Shuhaibar, *Synlett* **1996**, 871–872.
- [47] W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2002**, 1336–1337.
- [48] Aktuelle Beispiele: a) M. Salavati-Niasari, J. Hasanalian, H. Najafian, *J. Mol. Catal.* **2004**, *209*, 209–214; b) V. R. Choudhary, S. K. Jana, V. S. Narkhede, *Appl. Catal. A* **2002**, *235*, 207–215; c) V. R. Choudhary, S. K. Jana, *J. Mol. Catal.* **2002**, *180*, 267–276; d) X. Hu, G. K. Chuah, S. Jaenicke, *Appl. Catal. A* **2001**, *217*, 1–2; e) V. R. Choudhary, S. K. Jana, *J. Catal.* **2001**, *201*, 225–235; f) A. B. Deshpande, A. R. Bajpai, S. D. Samant, *Appl. Catal. A* **2001**, *209*, 229–235.
- [49] M. Sefkow, J. Buchs, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 193–196.
- [50] a) R. W. Darbeau, E. H. White, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1121–1131; b) E. H. White, R. W. Darbeau, Y. Chen, S. Chen, D. Chen, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7986–7987.
- [51] R. W. Darbeau, E. H. White, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8091–8092.
- [52] E. Grunwald, S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 846–854.
- [53] B. Denegri, A. R. Ofial, S. Juric, A. Streiter, O. Kronja, H. Mayr, *Chem. Eur. J.*, im Druck.
- [54] S. Winstein, E. Grunwald, H. W. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2700–2707.
- [55] S. Winstein, A. H. Fainberg, E. Grunwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4146–4155.
- [56] J.-P. Dau-Schmidt, Dissertation, Medizinische Universität zu Lübeck, **1992**.
- [57] J. P. Dau-Schmidt, H. Mayr, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 205–212.
- [58] a) P. v. R. Schleyer, E. D. Jemmis, G. W. Spitznagel, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6393–6394; b) S. P. Verevkin, *J. Chem. Thermodynam.* **2000**, *32*, 207–215; c) J. Cioslowski, T. Varnali, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 18725–18730; d) K. Rakus, S. P. Verevkin, W.-H. Peng, H.-D. Beckhaus, C. Rüchardt, *Liebigs Ann.* **1995**, 2059–2067; e) J. P. Richard, T. L. Amyes, D. J. Rice, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2523–2524; f) Y. Apeloig, R. Biton, A. Abu-Freih, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2522–2523; g) W. Kirmse, B. Goer, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4556–4557.
- [59] a) H. C. Brown, R. S. Fletcher, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1845–1854; b) See footnote 20a in: J. L. Fry, C. J. Lancelot, L. K. M. Lam, J. M. Harris, R. C. Bingham, D. J. Raber, R. E. Hall, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2538–2540.
- [60] H. Mayr, A. R. Ofial in *Carbocation Chemistry* (Hrsg.: G. A. Olah, G. K. S. Prakash), Wiley, Hoboken, NJ, **2004**, Kap. 13, S. 331–358.
- [61] H. Mayr, A. R. Ofial, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, in Druck.

- [62] M. Westermaier, Diplomarbeit, Ludwig-Maximilians-Universität München, **2004**.
- [63] M. Westermaier, H. Mayr, Veröffentlichung eingereicht.
- [64] G. Remennikov, M. Hofmann, H. Mayr, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [65] T. W. Bentley, G. E. Carter, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5741–5747.
- [66] Die Benzhydrole waren teilweise mit den entsprechenden Benzophenonen verunreinigt. In diesen Fällen wurde das Produktgemisch 12 h bei Raumtemperatur mit Natriumborhydrid in CH₂Cl₂ behandelt. Anschließend saure Hydrolyse mit 0.02 M Salzsäure und mehrmalige Extraktion mit CH₂Cl₂ lieferte die Benzhydrole in reiner Form.
- [67] Z. L. Shen, G. L. Zhuo, X. Z. Jiang, *Indian J. Chem. B* **2002**, *41B*, 2395–2398.
- [68] Alkohole werden für die GC-Analytik häufig derivatisiert, z. B. als Trimethylsilylether.
- [69] M. Oehme, *Praktische Einführung in die GC/MS-Analytik mit Quadrupolen* (Hrsg.: W. Dünges), Hüthig Verlag, Heidelberg, **1996**.
- [70] J. Bartl, Dissertation, Medizinische Universität zu Lübeck, **1990**.
- [71] G. A. Olah, J. A. Olah, T. Ohyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5284–5290.
- [72] A. Streiter, Persönliche Mitteilung.
- [73] G. H. Posner, B. T. Woodard, K. R. Crawford, S. Peleg, A. J. Brown, P. Dolan, T. W. Kensler, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2353–2365.
- [74] T. L. Amyes, J. P. Richard, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9507–9512.
- [75] J. Kaspi, Z. Rappoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3829–3837.
- [76] D. A. da Roza, L. J. Andrews, R. M. Keefer, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7003–7009.
- [77] B. Kempf, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München, **2003**.
- [78] D. A. McCauley, A. P. Lien, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 6246–6250.
- [79] S. D. Yoh, M.-K. Lee, K.-J. Son, D.-Y. Cheong, I.-S. Han, K.-T. Shim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1999**, *20*, 466–468.
- [80] a) J. W. Barker, W. W. Nathan, *J. Chem. Soc.* **1936**, 236; b) C. G. Swain, W. P. Langsdorf, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2813–2819; c) M. Tsuruta, K. Murai, T. Sato, C. Kimura, *Nippon Kagaku Zasshi* **1972**, 1118; d) J. B. Rossel, *J. Chem. Soc.* **1963**, 5183; e) D. P. Evans, H. B. Watson, R. Williams, *J. Chem. Soc.* **1939**, 1345; f) R. A. Benkeser, C. E. DeBoer, R. E. Robinson, D. M. Sauve, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 882–883; g) T. Matsui, N. Tokura, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1970**, *43*, 1751.
- [81] E. C. F. Ko, K. T. Leffek, *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 1865–1868.
- [82] a) L. I. Belen’kii, T. G. Kim, I. A. Suslov, N. D. Chuvylkin, *ARKIVOC* **2003**, *8*, 59–67; b) L. I. Belen’kii, I. A. Suslov, N. D. Chuvylkin, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, *39*, 36–48.

- [83] a) G. Marino, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1971**, *13*, 235; b) G. Marino, *Chem. Heterocycl. Comp.* **1973**, *9*, 537.
- [84] a) L. I. Bele'kii, *III. International Symposium on Furan Chemistry, Collection of Papers*, Smolenice, Czechoslovakia, **1979**, S. 4; b) L. I. Belen'kii, *Chem. Heterocycl. Comp.* **1980**, *16*, 1195.
- [85] D. T. Davies, *Aromatische Heterocyclen* (Hrsg.: S. G. Davies, R. G. Compton, J. Evans), VCH, Weinheim, **1995**. S. 10–19.
- [86] M. F. Gotta, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9769–9775.
- [87] a) V. V. Korshak, A. S. Sultanov, A. A. Abduvaliev, *Uzb. Khim. Zh.* **1959**, *4*, 39; b) A. V. Topchiev, B. A. Krentsel, Y. Y. Goldfarb, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Otd. Khim. Nauk* **1959**, 369; c) A. V. Topchiev, Y. Y. Goldfarb, B. A. Krentsel, *Vysokomol. Soedin* **1961**, *3*, 870; d) K. V. Khaidarov, A. A. Abduvaliev, A. S. Sultanov, *Vysokomol. Soedin* **1963**, *5*, 1012; e) A. Ishigaki, T. Shono, Y. Hachihama, *Kogyo Kagaku Zasshi* **1963**, *66*, 119; f) M. Armour, A. G. Davies, J. Upadhyay, A. Wassermann, *J. Polym. Sci., Part A-1* **1967**, *5*, 1527; g) J. Kresta, H. Livingston, *Polymer Lett.* **1970**, *8*, 795.
- [88] A. P. Dunlop, F. N. Peters, *The Furans*, Reinhold Publish Co., New York, N. Y., **1953**, S. 65.
- [89] Y. Hachihama, T. Shono, A. Ishigaki, *Technology Report of the Osaka Univ.* **1963**, *13*, 481.
- [90] A. Ishigaki, T. Shono, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1974**, *47*, 1467–1470.
- [91] H. Mayr, G. Hagen-Bartl in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Vol. 8* (Hrsg.: L. A. Paquette), J. Wiley & Sons, **1995**, S. 5552–5554.
- [92] H. Mayr, W. Striepe, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2995–2998.
- [93] Die Auftragung der Werte im Falle der Verwendung von 90 % wässrigem Acetonitril (90AN10W) unterscheidet sich nur äußerst geringfügig von derjenigen für 80 % wässriges Aceton (80A20W). Auf eine graphische Darstellung in Abbildung 5.2 wurde daher aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet.
- [94] G. A. Olah, *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 240–248.
- [95] a) H. J. Anderson, C. E. Loader, *Synthesis* **1985**, 353–364; b) B. L. Bray, P. H. Mathies, R. Naef, D. R. Solas, T. T. Tidwell, D. R. Artis, J. M. Muchowski, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6317–6328.
- [96] a) D. T. Davies, *Aromatische Heterocyclen* (Hrsg.: S. G. Davies, R. G. Compton, J. Evans), VCH, Weinheim, **1995**. S. 53–60; b) R. J. Sundberg in *Indoles*, Academic Press, San

- Diego, **1966**; c) R. J. Sundberg, *The Chemistry of Indoles*, Academic Press, New York, **1970**; d) R. A. Jones in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol.4*, Pergamon Press, Oxford, **1984**.
- [97] C. J. Thomas, M. A. Wolak, R. R. Birge, W. J. Lees, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1914–1918.
- [98] J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, P. M. Reddy, C. Srinivas, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5185–5187.
- [99] M. Bandini, A. Melloni, A. Umani-Ronchi, *Org. Lett.* **2004**, *18*, 3199–3202.
- [100] E. Wenkert, E. C. Angell, V. F. Ferreira, E. L. Michelotti, S. R. Piettre, J.-H. Sheu, C. S. Swindell, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2343–2351.
- [101] X. Zhu, A. Ganesan, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2705–2708.
- [102] a) M. Müller-Cunradi, K. Pieroh, U.S. Patent 2 165 962, **1939**; *Chem. Abstr.* **1939**, *33*, 8210; b) H. Meerwein in *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)*, 4. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart, **1965**, *VI/3*, S. 90–116; c) G. Hesse in *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)*, 4. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart, **1978**, *VI/1d*, S. 136–179; d) U. von der Brüggen, R. Lammers, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2920–2925.
- [103] a) P. Brownbridge, *Synthesis* **1983**, 1–28, 85–104; b) H.-U. Reissig, *Chem. Unserer Zeit* **1984**, *18*, 46–53; c) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 97–109; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 96–108; d) C. Hippeli, H.-U. Reissig, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 217–226; e) H.-U. Reissig, *Top. Curr. Chem.* **1988**, *144*, 73–135.
- [104] M. E. Vol'pin, I. S. Akhrem, *Dokl. Chem. (Engl. Trans.)* **1965**, *161*, 297–300; *Chem. Abstr.* **1965**, *63*, 1729b.
- [105] a) D. Enders, D. Ward, J. Adam, G. Raabe, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1059–1062; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 981–984; b) S. Danishefsky, T. Kitahara, R. McKee, P. F. Schuda, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6715–6717; c) N. L. Holy, Y. F. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 944–946; d) N. L. Holy, R. Fowler, E. Burnett, R. Lorenz, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 613–619; e) S. Danishefsky, M. Prisbylla, B. Lipisko, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 805–808; f) S. Danishefsky, A. Guingant, M. Prisbylla, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2033–2036.
- [106] H. Mayr, M. Hartnagel, K. Grimm, *Liebigs Ann.* **1997**, 55–69.
- [107] J. Burfeindt, M. Patz, M. Müller, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3629–3634.
- [108] a) P. v. R. Schleyer, E. D. Jemmis, G. W. Spitznagel, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6393–6394; b) A. J. Kirby, I. V. Komarov, P. D. Wothers, N. Feeder, P. G. Jones, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 385–391; c) P. P. Graczyk, M. Mikolajczyk, *Top. Stereochem.* **1994**, *21*,

- 159–349; d) G. R. J. Thatcher (Hrsg.), *ACS Symposium Series No. 539: The Anomeric Effect and Associated Stereoelectronic Effects*, American Chemical Society, Washington, DC, **1993**; e) E. Juaristi, G. Cuevas, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5019–5087.
- [109] P. V. S. N. Vani, A. S. Chida, R. Srinivasan, M. Chandrasekharam, A. K. Singh, *Synthetic Communications* **2001**, *31*, 219–224.
- [110] E. R. Coburn, *Org. Synth.* **1947**, *27*, 65–67.
- [111] H. Mayr, H. Klein, G. Kolberg, *Chem. Ber.* **1984**, *114*, 2555–2579.
- [112] W. C. Guida, D. J. Mathre, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3172–3176.
- [113] T. Hasan, L. B. Slims, A. Fry, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3967–3975.
- [114] L. Ceraulo, F. Filizzola, G. Fontana, L. Lamartina, M. C. Natoli, *ARKIVOC* **2002**, *11*, 123–141.
- [115] T. Saito, S. Gon, H. Kikuchi, S. Motoki, *J. Chem. Res. (M)* **1994**, 223–235.
- [116] A. Orekoff, M. Tiffeneau, *Bull. Soc. Chim.* **1921**, *29*, 445.
- [117] M. Shi, Y. Okamoto, S. Takamuku, *J. Chem. Res. (M)* **1990**, 1044–1054.
- [118] F. Sanchez-Viesca, *Revista Latinoamericana Quimica* **1974**, *5*, 215.
- [119] H. Yagi, A. R. Ramesha, G. Kalena, J. M. Sayer, S. Kumar, D. M. Jerina, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6678–6689.
- [120] G. Iszo, P. Huszthy, K. Lempert, J. Fetter, G. Simig, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1989**, 769–778.
- [121] H. Mayr, G. Lang, A. R. Ofial, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4076–4083.
- [122] I. Granoth, Y. Segall, H. Leader, R. Alkabetz, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3682–3687.
- [123] E. Clennan, G.-I. Pan, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4979–4982.
- [124] O. Kundinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2501.
- [125] B. P. Cho, L. R. Blankenship, J. D. Moody, D. R. Doerge, F. A. Beland, S. J. Culp, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7379–7388.
- [126] S. Sekiya, *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 1788.
- [127] J. Park, J.-H. Shin, C. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7485–7488.
- [128] S. S. Hall, S. E. Farahat, *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 1205–1213.
- [129] D. P. Schumacher, S. S. Hall, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5060–5064.
- [130] J. Tateiwa, H. Horiuchi, K. Hashimoto, T. Yamauchi, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5901–5904.
- [131] J. H. P. Utley, C. Z. Smith, M. Motevalli, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, *5*, 1053–1058.

Elektrophile:**Hilfsbasen:**

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Matthias Hofmann
Geburtsdatum	13.05.1975
Geburtsort	Neustadt a. d. W.
Nationalität	deutsch
Familienstand	verheiratet mit Fr. Christiana Hofmann, ein Sohn

Schulbildung

09/1981–08/1985	Pestalozzi-Grundschule Weiden i. d. Opf.
09/1985–07/1994	Kepler-Gymnasium Weiden i. d. Opf. Erwerb der Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst

08/1994–10/1995	Zivildienst bei der MSHD/Caritas-Sozialstation Floß/Flossenbürg
-----------------	---

Hochschulausbildung

10/1995–12/2001	Studium Diplom Chemie an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg Abschluss: Dipl.-Chem. Univ.
03/2001–12/2001	Diplomarbeit an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. R. Tacke, Anorganische Chemie: „ <i>Synthese neuartiger antiinfektiver siliciumorganischer Verbindungen</i> “
seit 02/2002	Promotion an der Ludwig-Maximilians-Universität München in organischer Chemie im Arbeitskreis von Prof. Dr. H. Mayr mit dem Thema: „ <i>Säurefreie Friedel-Crafts Chemie in wässrigen oder alkoholischen Lösungsmitteln: Von Reaktivitätsskalen zu einem neuen Synthesekonzept</i> “

Berufstätigkeit

11/1998–02/1999	Studentische Hilfskraft an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg: Chemie-Praktikum für Medizinstudenten
09/2001–10/2001	Studentische Hilfskraft an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg: Tutorium für Studenten im Anorganisch-Chemischen Praktikum I
02/2002 – 07/2005	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Department Chemie der Ludwig- Maximilians-Universität München: Assistent im Chemie-Praktikum für Medizinstudenten; Betreuung von Chemiestudenten im Grund-, Literatur- und Forschungspraktikum sowie einer Bachelorarbeit.
seit 08/2005	Laborleiter Entwicklung, Geschäftsbereich Textilchemikalien, Dr. Th. Böhme KG, Chem. Fabrik GmbH & Co. Geretsried, Deutschland.