

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

Neue Anwendungen der Chrom-Reformatsky-Reaktion

von

Harry Wild

aus

Arbon

2001

Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 13 Abs. 3 bzw. 4 der Promotionsordnung vom 29. Januar 1998 von Prof. Dr. Wolfgang Steglich (Prof. Dr. L. A. Wessjohann) betreut.

Ehrenwörtliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbständig, ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, am 10. Oktober 2000

Dissertation eingereicht am 15.10.2000

1. Gutachter: Prof. Dr. Ludger Wessjohann
2. Gutachter: Prof. Dr. Wolfgang Steglich

Mündliche Prüfung am 20.11.2000

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. W. Steglich (Prof. Dr. L. Wessjohann) am Institut für Organische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München in der Zeit von April 1996 bis Februar 2000 durchgeführt.

Ich danke Herrn *Prof. Dr. L. Wessjohann* herzlich für die interessante Themenstellung, die gewährten wissenschaftlichen Freiräume und für die Ermöglichung zweier sehr lehrreicher Auslandsaufenthalte.

Herrn *Prof. Dr. W. Steglich* danke ich für seine wohlwollende und großzügige Unterstützung, die diese Arbeit erst möglich machte.

Ganz besonders danke ich meinen Laborkolleginnen und –kollegen *Dr. Annabelle Frutos-Höner, Günther Scheid, Udo Sinks, Alrun Straudi* und *Marco Aurélio Dessoy* für das äußerst freundliche Arbeitsklima.

Weiterhin möchte ich Herrn *Dr. Alexander Chucholowski* und seinem Team bei der F. Hoffmann-La Roche AG in Basel danken für die Ermöglichung eines Forschungspraktikums in seiner Arbeitsgruppe und für seine zahlreichen Anregungen.

Ganz großer Dank gilt Herrn *Prof. Dr. A. L. Braga* und allen seinen Mitarbeitern an der UFSM (Universidade Federal de Santa Maria, Brasilien), für die sehr freundliche und herzliche Aufnahme in ihrer Gruppe, und insbesondere Herrn *Dr. Luciano Dornelles* für seine Beiträge zu Kapitel 3.3. Weiterhin danke ich Herrn *Prof. Dr. Claudio Silveira* für viele nützliche Anregungen.

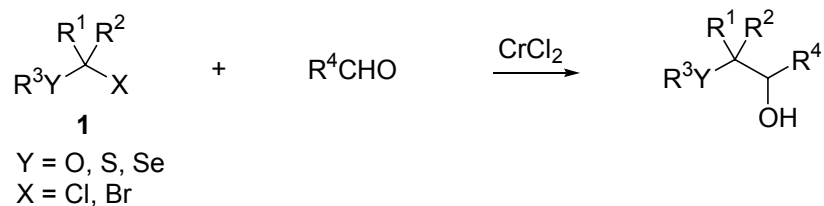
Und schließlich Dank auch an alle Angestellten der Analytikabteilungen für ihren Einsatz.

Zusammenfassung	3
1 EINLEITUNG	4
1.1 Chrom(II) in der organischen Synthese	4
1.2 Die Chrom(II)-vermittelte Reformatsky-Reaktion	7
2 CHIRALE LIGANDEN IN DER CHROM-REFORMATSKY-REAKTION	10
3 CHROM(II)-VERMITTELTE KUPPLUNGSREAKTIONEN VON α-HALOCHALKOGENVERBINDUNGEN	13
3.1 α -Haloether	14
3.2 α -Halo-Schwefelverbindungen	20
3.3 α -Halo-Selenverbindungen	21
4 SYNTHESE VON γ-LACTON-NATURSTOFFEN	26
4.1 Terebinsäure	27
4.2 Versuche zur Synthese von Pilocarpin	29
4.3 Muronsäure	34
5 CHROM(II)-VERMITTELTE REAKTIONEN AN FESTER PHASE	41
5.1 Erste Versuche mit Merrifield-Harz	44
5.2 Spezielle Linker	48
5.3 Polyethylenglycol-funktionalisierte Träger (Tentagele)	58
5.4 Lösliche Träger	60
6 EXPERIMENTELLER TEIL	63
6.1 Analytik	63
6.2 Tabelle synthetisierter Verbindungen in numerischer Reihenfolge	65
6.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften	66
6.4 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 2	68
6.5 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 3	70
6.6 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 4	85
6.7 Durchführung der Reaktionen aus Kapitel 5	100
ANHANG	130
Abkürzungen	130
Literatur	131
Lebenslauf	136

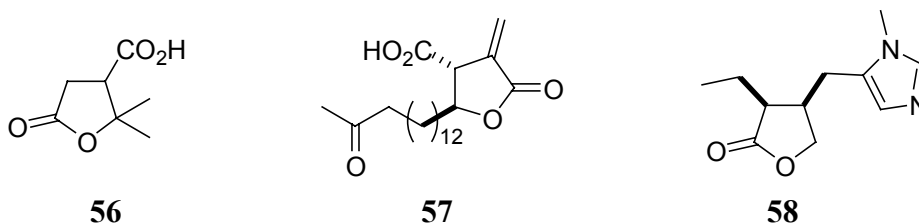
Zusammenfassung

Folgende Projekte wurden mittels Chrom(II)-vermittelter Reaktionen untersucht:

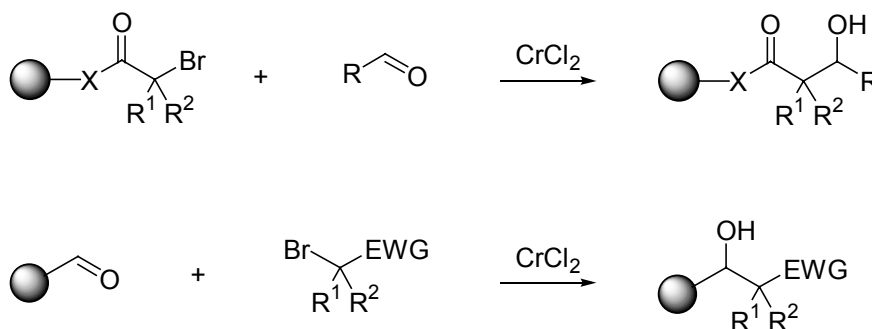
- Chrom(II)-vermittelte Kupplungsreaktionen von α -Halo-chalkogenverbindungen des Typs **1** mit Aldehyden (Kapitel 3):



- Synthese der γ -Lacton-Naturstoffe Terebinsäure (**56**), Muronsäure (**57**) und Pilocarpin (**58**) unter Verwendung der Chrom-Reformatsky-Reaktion. Die Synthesen von **56** und **57** waren erfolgreich, **58** scheiterte am Chrom-Reformatsky-Schritt (Kapitel 4).



- Die Untersuchung von Chrom-Reformatsky-Reaktionen festphasengebundener Substrate (Kapitel 5):



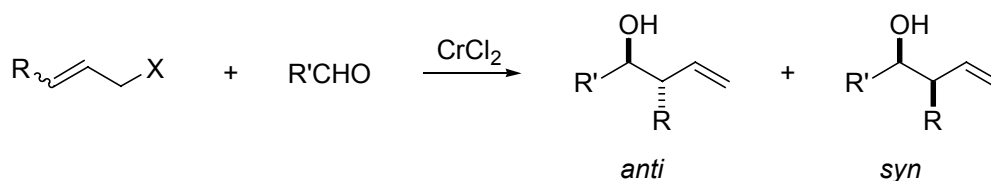
- Ferner wurde die Möglichkeit untersucht, mittels chiraler Liganden am Chrom die Chrom-Reformatsky-Reaktion enantioselektiv zu führen (Kapitel 2).

1 EINLEITUNG

1.1 Chrom(II) in der organischen Synthese

Chrom(II)-Salze werden bereits seit Ende des 19. Jahrhunderts für die organische Synthese genutzt, doch beschränkte sich ihre Verwendung zunächst nur sporadisch auf Dehalogenierungen und andere Reduktionen⁽¹⁻⁵⁾. Erst später wurden auch die ersten C-C-Kupplungsreaktionen beschrieben⁽⁶⁻¹⁵⁾. Ihren Durchbruch und damit breitere Anwendung erhielten sie allerdings erst in den späten 70er Jahren durch die Arbeiten von Nozaki und Hiyama⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

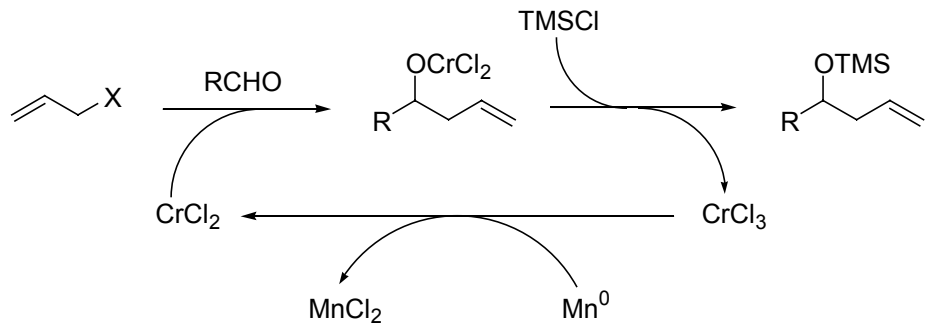
Als Hiyama-Nozaki-Reaktion wird heute die Bildung von Homoallylalkoholen aus Allylhalogeniden, -tosylaten⁽¹⁶⁾ oder -phosphaten⁽²⁰⁾ und Aldehyden bezeichnet (Schema 1-1).



Schema 1-1

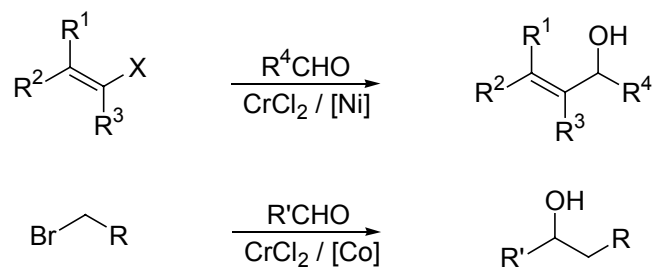
Die Reaktion zeichnet sich durch gute einfache Diastereoselektivität aus, es werden überwiegend (meist über 9:1) die *anti*-Produkte gebildet^(16,21). Die Regioselektivität ist ebenfalls hoch, es reagiert grundsätzlich die höher substituierte Allylposition⁽¹⁶⁾.

Fürstner et al. gelang die Entwicklung einer katalytischen Variante der Hiyama-Nozaki-Reaktion unter Erhalt der Eigenschaften der stöchiometrischen Reaktion. Diese Variante nutzt Mangan(0) als Reduktionsmittel und TMSCl als Coreagens, um das Chrom(III)-Ion vom Alkoholat-Sauerstoff zu lösen und in CrCl₃ zu überführen^(22,23) (Schema 1-2).



Schema 1-2

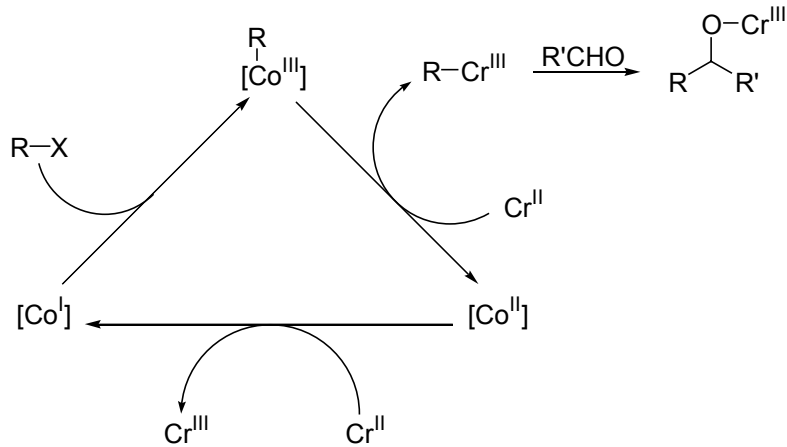
Mit verschiedenen Katalysatoren lässt sich die Substratbreite der auf Allyl- und Benzylhalogenide beschränkten Hiyama-Nozaki-Reaktion vergrößern, so nutzt die Kishi-Reaktion Nickel als Katalysator, um Vinyl- und Arylhalogenide umzusetzen⁽²⁴⁻²⁶⁾, und in der Takai-Reaktion⁽²⁷⁾ können nicht-aktivierte Alkylhalogenide mittels Cobalt-Katalyse umgesetzt werden (Schema 1-3)



Schema 1-3

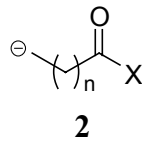
Über eine in Chrom katalytische Variante der Kishi-Reaktion wurde ebenfalls berichtet^(22,23), ebenso über eine Variante ohne Nickel-Zusatz⁽²⁸⁾. Bei letzterer ist allerdings wahrscheinlich, dass mit Nickelspuren verunreinigtes Chromdichlorid eingesetzt wurde.

Der (postulierte) Mechanismus des Katalysezyklus der Takai-Reaktion ist in Schema 1-4 dargestellt⁽²⁷⁾. Als Katalysatoren dienen Vitamin B₁₂ (Cyanocobalamin) oder Cobaltphthalocyanin. Ein schwer wiegender Nachteil der Methode ist, dass nur primäre Halogenide die Reaktion eingehen, sekundäre werden lediglich dehalogeniert oder reagieren unter Eliminierung zum Alken^(27,29). Die Ursache liegt vermutlich weniger beim sterischen Anspruch der Cobalt-Porphyrin-Komplexe, sondern vielmehr in der bekannten Instabilität sekundärer und tertiärer Alkylchrom-Verbindungen^(12,30).

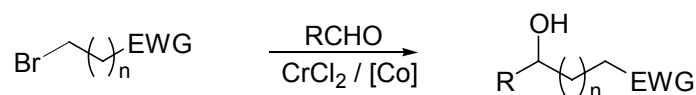


Schema 1-4

Die Methode eignet sich zur Generierung von „Homoenolaten“. Homoenolatanion-Äquivalente **2** sind generell schwierig zugänglich, da wegen fehlender Aktivierung der betreffenden Position drastische, mit der funktionellen Gruppe COX (X = R, OR, NR₂) nicht kompatible Methoden erforderlich sind^(31,32).



Die Takai-Reaktion stellt eine sehr milde Alternative dar, welche eine große Anzahl funktioneller Gruppen (EWG, Schema 1-5) toleriert.

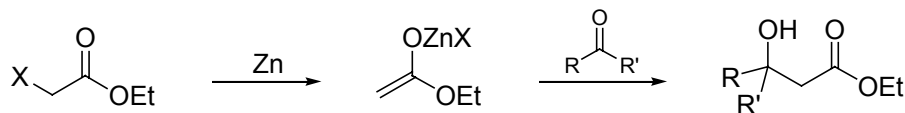


Schema 1-5

1.2 Die Chrom(II)-vermittelte Reformatsky-Reaktion

1.2.1 Die Reformatsky-Reaktion

Die *Reformatsky*-Reaktion wurde 1887 von *Sergei Nikolayevich Reformatsky* publiziert⁽³³⁾ und gehört damit zu den ältesten metallorganischen Reaktionen. Bei dieser Reaktion werden α -Halogenessigsäureester mit metallischem Zink und Aldehyden oder Ketonen zu β -Hydroxyestern umgesetzt (Schema 1-6)^a.



Schema 1-6

In einer verallgemeinerten Form bezeichnet man heute als *Reformatsky*-Reaktionen alle Reaktionen vom Aldoltyp, bei welchen das Enolat durch metallvermittelte Reduktion einer α -Halogen-carbonylverbindung erzeugt wird⁽³⁴⁾.

Die Anforderungen in der modernen präparativen Chemie, insbesondere bei Naturstoffsynthesen, liegen bei immer selektiveren Umsetzungen. Bei oft sehr wertvollen Ausgangsstoffen und langen Synthesesequenzen sind hohe isomerenreine Ausbeuten gefragt. Unter diesen Voraussetzungen wird der große Nachteil der klassischen zinkvermittelten Reaktion deutlich: Durch Neigung zu Retroaldol-Reaktionen lässt sich die Reaktion kaum kinetisch kontrolliert durchführen, das heißt eine Einflussnahme auf das Reaktionsprodukt wird erschwert. Zudem leidet sie – bedingt durch die Heterogenität – oft an mangelnder Reaktivität und schlechter Reproduzierbarkeit.

Eine deutliche Verbesserung konnte in moderneren Varianten durch den Einsatz von aktiviertem Zink erreicht werden. Dabei wurden unter anderem Zink-Graphit⁽³⁵⁾, Zink-Silber-Graphit⁽³⁶⁾, Zink-Silber-Paar⁽³⁷⁾, Zink-Kupfer-Paar⁽³⁸⁾, Zinkdichlorid/Lithium-naphthalid⁽³⁹⁾, Zink/Diethylaluminiumchlorid⁽⁴⁰⁾ und Rieke-Zink⁽⁴¹⁾ verwendet. Diese

^a Im Schema ist die reaktive Zwischenstufe als Enolat dargestellt; dies ist zwar die wahrscheinlichere Variante, die Frage ob ein Zinkenolat oder eine Zink-C-Spezies vorliegt, konnte aber – trotz der inzwischen vergangenen 113 Jahre – bis heute nicht endgültig entschieden werden.

Neuerungen erlaubten erstmals Tieftemperatur-Reformatsky-Reaktionen unter kinetischen Bedingungen. Durch die hochaktivierten Metalle ergaben sich allerdings neue Nachteile: mangelnde Chemoselektivität sowie Probleme bei Umsetzungen kleiner Substanzmengen, nicht zu vergessen die schwierigere Handhabung des meist pyrophoren Materials.

Andere Metalle wurden verwendet, namentlich metallisches Zinn⁽⁴²⁾, Cadmium⁽⁴³⁾ und Indium⁽⁴⁴⁾, sowie Samarium(II)⁽⁴⁵⁾ und Titan(II)⁽⁴⁶⁾. Abgesehen vom Indium, das hoch chemoselektiv ist⁽⁴⁷⁾, wurden damit jedoch kaum neue Vorteile erzielt.

1.2.2 Chrom statt Zink

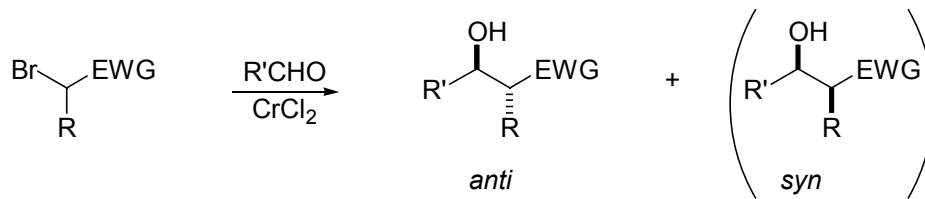
Der Einsatz von Chrom(II) in einer *Reformatsky*-artigen Reaktion wurde erstmals 1985 von Dubois et al.⁽⁴⁸⁾ berichtet. Dort wurden α -Halogenketone mit Chromdichlorid umgesetzt, allerdings ohne dass das Potential dieser Methode erkannt wurde.

Was kann nun niedervalentes Chrom an Vorteilen bringen bzw. welche der vorhandenen Probleme kann es lösen?

- Homogene Reaktionsbedingungen in bestimmten Lösemitteln (DMF, DMA)
- keine Aktivierung nötig
- kinetische Kontrolle durch den „intrinsischen kinetischen Quench“-Mechanismus^(49,50), d. i. das Abfangen der kinetischen Produkte durch Bildung kinetisch stabiler Chrom-Aldolatkomplexe während der Reaktion.
- hohe Chemoselektivität sowohl das Elektrophil als auch – in gewissem Ausmaß – die Halogenverbindung betreffend
- kaum Nebenreaktionen mit anderen reduktionsempfindlichen funktionellen Gruppen

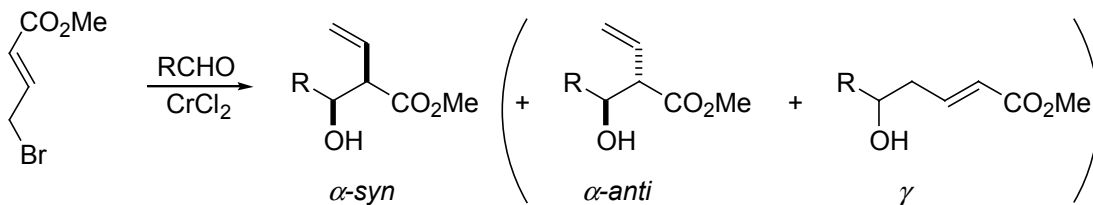
Mit Chrom als Reduktionsmittel in *Reformatsky*-Reaktionen lassen sich α -Haloketone, -ester, -amide, -imide, -nitrile sowie „vinyloge“ Substrate mit Aldehyden und Ketonen umsetzen^(48,50-53). Die Chemoselektivität auf der Seite des Elektrophils ist bemerkenswert: so reagieren Aldehyde 10 bis 100 mal schneller als Ketone⁽⁵²⁾, andere Elektrophile wie Imine, Nitrile, Carbonsäure- oder Allylhalogenide reagieren überhaupt nicht⁽⁵⁰⁾.

Die einfachen Diastereoselektivitäten sind entgegengesetzt zu denen in entsprechenden Lithiumenolat- oder Zink-*Reformatsky*-Reaktionen. α -Haloketone, -nitrile und vinyloge Ester geben bevorzugt *syn*-Produkte, Ester, Amide und Imine führen zu den *anti*-Isomeren (Schema 1-7 und Schema 1-8).



Schema 1-7

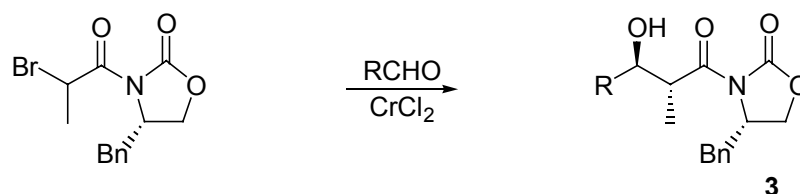
Im Falle der vinylogenen Substrate kommt zur Stereoselektion noch die Frage nach der Regiochemie hinzu (Schema 1-8). Hier entstehen überwiegend (in Verhältnissen von 80:20 bis 100:0) die kinetischen α -Produkte, während bei der Zink-Variante meist ausschließlich das thermodynamische γ -Produkt gebildet wird.



Schema 1-8

Im übrigen stehen hier die Ergebnisse hinsichtlich der Stereo- und Regiochemie im Einklang mit denen der Hiyama-Nozaki-Reaktion und im Gegensatz zu denen der chromvermittelten Reaktionen einfacher Ester, so dass man eher von substituierten Hiyama-Nozaki-Substraten denn von vinylogenen Reformatsky-Substraten sprechen sollte.

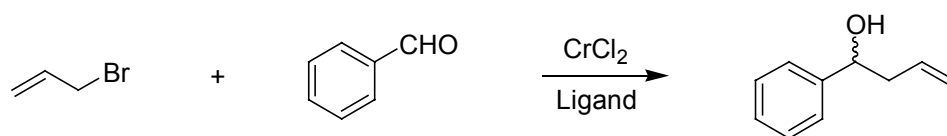
Mit chiralen Auxiliaren vom Evans-Typ wurden asymmetrische Induktionen über 98:2 erreicht sowie gleichzeitig eine Verbesserung der einfachen Diastereoselektivität zugunsten der *anti*-Evans-Isomere **3**⁽⁵³⁾ (Schema 1-9). Dies wurde zur Synthese des Aldofragmentes des cytotoxischen Wirkstoffs Epothilon verwendet^(54,55).



Schema 1-9

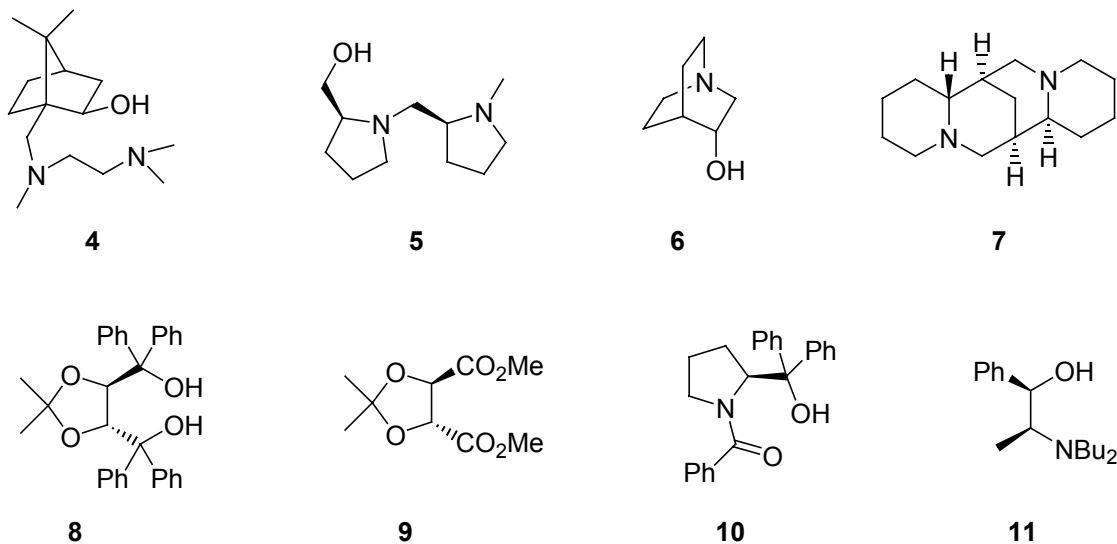
2 CHIRALE LIGANDEN IN DER CHROM-REFORMATSKY-REAKTION

Über die Wirkung chiraler Liganden am Chrom bei Chrom-vermittelten Kupplungsreaktionen gibt es nur wenige Untersuchungen, und die wenigen bekannten Beispiele zeigen nur geringe Induktionen⁽¹⁷⁾. 1997 jedoch berichteten Kibayashi et al. über Enantiomeren-Überschüsse bis 82% bei der Hiyama-Nozaki-Reaktion⁽⁵⁶⁾ mit chiral vorkomplexierten Chrom(II)salzen (Schema 2-1, Ligand = **10**, siehe weiter unten).

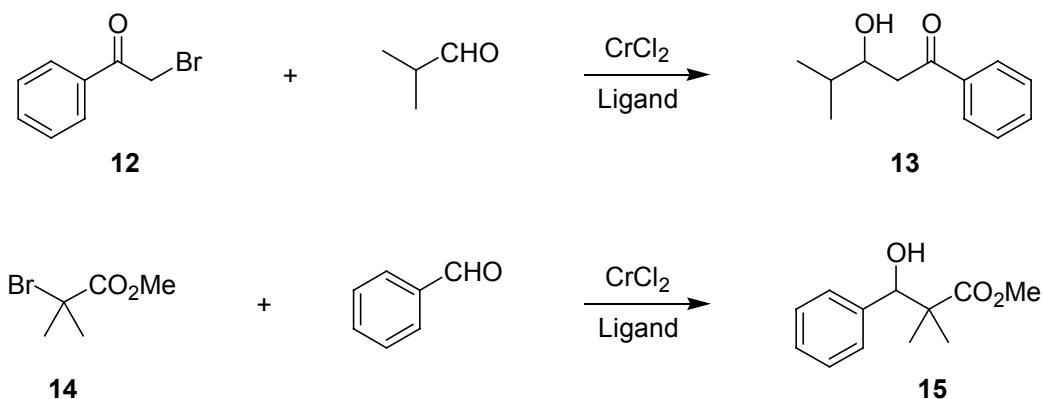


Schema 2-1

Versuche, diese Ergebnisse auf Reformatsky-Substrate zu übertragen, verliefen jedoch durchwegs enttäuschend. Es wurden alle unten abgebildeten Liganden **4** - **11** getestet, welche vorher, je nach Anzahl der freien OH-Gruppen, durch ein oder zwei Äquivalente Butyllithium deprotoniert wurden (Ausnahme: die Neutralliganden **7** und **9**).



Als Testsysteme wurden die Reaktionen in Schema 2-2 ausgewählt, da diese sehr gut untersucht sind und in der normalen Chrom-Reformatsky-Reaktion sehr gute Ausbeuten liefern. Zudem entsteht in den Produkten nur ein Stereozentrum, was die Auswertung vereinfacht.



Schema 2-2

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2-1 zusammengefasst. Die Tabelle enthält die Beispiele, welche überhaupt zu nennenswerter Produktausbeute geführt haben. Die asymmetrische Induktion ist in allen Fällen gering oder nicht vorhanden. Zudem behindern die Liganden die Reaktion insgesamt. Bei den Einträgen 3 und 4 wurden die Liganden vor der Komplexbildung nicht deprotoniert.

Tabelle 2-1: Asymmetrische Chrom-Reformatsky-Reaktionen

	<i>Edukt / Produkt</i>	<i>Ligand</i> ^a	<i>Ausbeute [%]</i>	<i>e.e.</i> ^b [%] (<i>e.r.</i>)
1	14 / 15	11	39	16 (58:42)
2	14 / 15	4	25	28 (64:36)
3	14 / 15	4	18	10 (55:45)
4	14 / 15	10	47	4 (52:48)
5	12 / 13	11	34	~ 0
6	12 / 13	5	55	~ 0
7	12 / 13	4	29	- ^c
8	12 / 13	7	16	- ^c

^a jeweils 2 Äquivalente, bezogen auf Cr

^b Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie mittels chiralem Shift-Reagens Eu(hfc)₃

^c nicht bestimmt

Lediglich die Alkoholate der Aminoalkohole **4** und **11** liefern Enantiomeren-Verhältnisse, die signifikant vom Racemat abweichen (Einträge 1 und 2 in Tabelle 2-1). Durch Komplexierung mit Ligand **4** wird das Redoxpotential des Chromions offenbar deutlich erhöht, denn es werden neben dem Produkt bis zu 70% Benzylalkohol isoliert, welcher nur aus Benzaldehyd durch Reduktion entstanden sein kann. Dadurch erklärt sich die geringe Produktausbeute bei den Reaktionen 2 und 3.

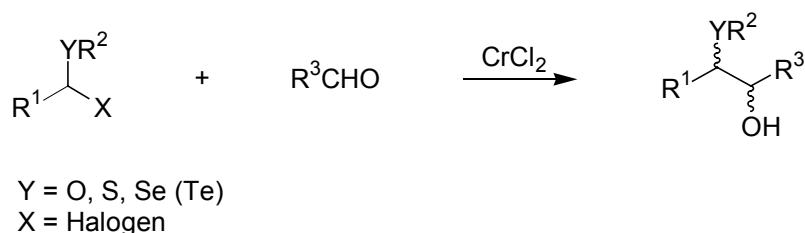
Eine Reproduktion der Versuche von Kibayashi et al.⁽⁵⁶⁾ legt die Vermutung nahe, dass die Ergebnisse stark optimiert sind und zudem nur für das System Allylchrom/ArCHO gültig sind. Die Reproduktion lieferte 68% e.e. bei nur 31% Ausbeute gegenüber 82% bzw. 62% Literaturwerten.

Es bleibt noch ein weiteres Detail zu erwähnen: die Zutaten der Literatur-Reaktion – Ligand, Chrom, Allylbromid und Aldehyd – werden im Verhältnis 8:4:2:1 eingesetzt. D.h. bezogen auf die maximal mögliche Produktausbeute werden acht (!) Äquivalente chiraler Ligand verwendet.

Insgesamt erschien eine weitere Optimierung für unser System im Vergleich zur sehr gut funktionierenden Auxiliarmethode daher nicht sinnvoll.

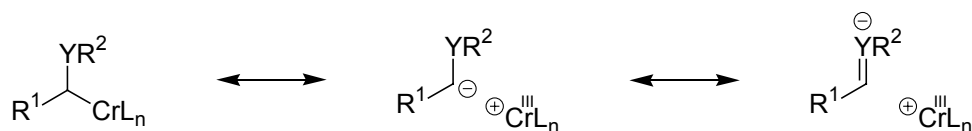
3 CHROM(II)-VERMITTELTE KUPPLUNGSREAKTIONEN VON α -HALOCHALKOGENVERBINDUNGEN

Takai et al. zeigten 1986, dass α -Chlor-thioether mit Chrom(II) reagieren und die gebildeten α -Thioalkyl-Chromreagenzien sich an Aldehyde addieren lassen⁽⁵⁷⁾ (Schema 3-1, Y = S, X = Cl).



Schema 3-1

Der Schwefelsubstituent wirkt sich in zweifacher Weise aus: Einerseits destabilisiert er die Halogen-Kohlenstoff-Bindung, was den Halogen-Metall-Austausch erleichtert und damit die Reaktivität gegenüber Chrom(II)salzen erklärt, andererseits stabilisiert er die negative Ladung in α -Position (Schema 3-2), was die Weiterreaktion mit einem Elektrophil u.U. erschweren kann.

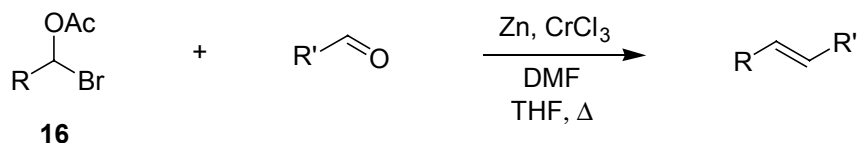


Schema 3-2

In der Reihe der Chalkogene O, S, Se, Te sollte der erste Effekt abnehmen, der zweite dagegen zunehmen – eine stabilisierende Wirkung auf negative Ladungen in α -Position ist beim Sauerstoff nicht möglich.

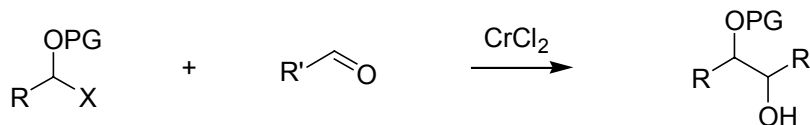
3.1 α -Haloether

Knecht et al. entwickelten ein Methode, um aus α -Acetoxybromiden **16** und Aldehyden mittels Chrom(II) Alkene herzustellen⁽⁵⁸⁾ (Schema 3-3), in Ausbeuten zwischen 20 und 70 Prozent und *E*-Selektivitäten bis 9:1. Sie stellten allerdings fest, dass käufliche Chrom(II)-Salze ungeeignet für diese Reaktion sind und verwenden stattdessen die Kombination Zink/Chrom(III).



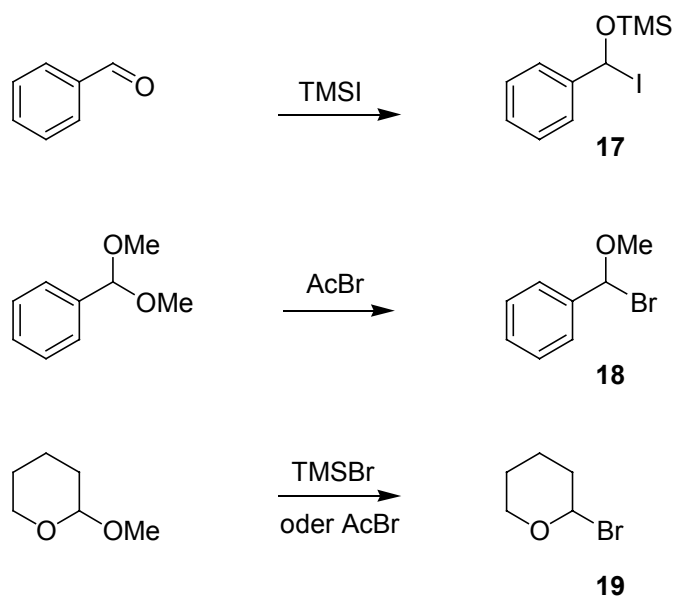
Schema 3-3

Gelänge es, die Reaktion auf der Stufe des Diols zu stoppen (Schema 3-4), erhielte man eine gekreuzte Pinacol-Kupplung, eine Reaktion, für die es – ebenso wie für gekreuzte Alkylidenierungen – nur wenige praktikable Methoden gibt.



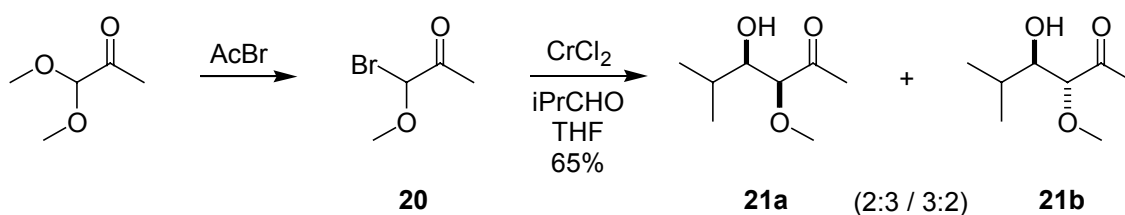
Schema 3-4

Die Substrate für die im Folgenden beschriebenen Reaktionen wurden in der Regel direkt vor der Verwendung in situ hergestellt, sofern sie nicht käuflich erhältlich waren. Die Darstellung erfolgt entweder aus dem Aldehyd (nur Benzaldehyd) durch Addition von Trimethyliodsilan (TMSI)⁽⁵⁹⁾ oder aus dem Acetal mit Trimethylbromsilan (TMSBr)⁽⁶⁰⁾ oder Acetylbromid⁽⁶¹⁾ (Schema 3-5).



Schema 3-5

Wenden wir uns zunächst einem Sonderfall dieser Verbindungsklasse zu, dem α -Haloether **20**, der zusätzlich durch eine Carbonylgruppe aktiviert ist. Dadurch lässt sich ein direkter Vergleich zur Chrom-Reformatsky-Reaktion ziehen. **20** reagiert in 65% Gesamtausbeute zu den beiden diastereomeren Produkten **21a** und **21b** im Verhältnis 3:2 (Schema 3-6). Dieses Ergebnis liegt innerhalb dessen, was auf Grund der verfügbaren Daten über Chrom-Reformatsky-Reaktionen von α -Bromketonen^(48,62) zu erwarten ist. D. h. der Methoxy-Substituent hat hier offenbar keinen nennenswerten Einfluss auf Ausbeute und Diastereoselektivität.

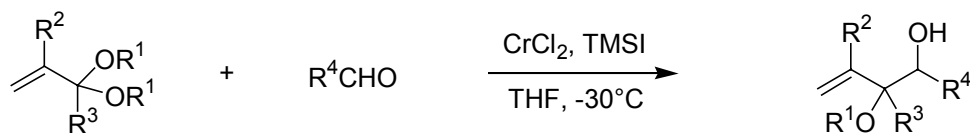


Schema 3-6

Das ist auch zu erwarten, da das Substrat auch ohne Oxy-Substituent schon ausreichend aktiviert ist für Schritt 1 der Reaktion (Bildung der Chrom-Spezies) und die Chrom-Spezies als Enolat stabilisiert wird, d.h. die Methoxy-Gruppe spielt auch in Schritt 2 keine Rolle.

Ein ähnliches System stellen die α -Alkoxy-Allyliodide dar, welche schon 1988 von Takai et al. untersucht wurden⁽⁶³⁾ (Schema 3-7). Das Iodid wird dabei erst während der Reaktion aus der Dialkoxy-Verbindung und TMSI erzeugt. Die berichteten Ausbeuten sind sehr hoch (83% - 99%), bei mittleren bis guten Diastereoselektivitäten (67:33 –

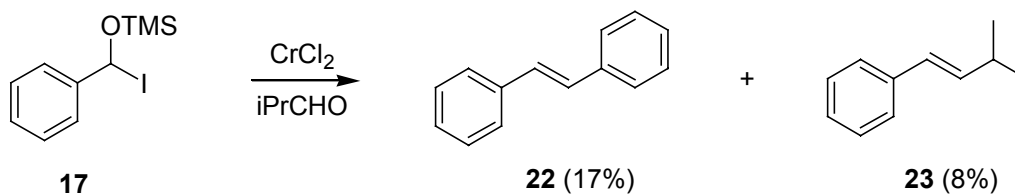
93:7). Kürzlich gelang es Boeckman et al., diese Reaktion nach Fürstner's Methode^(22,23) mit katalytischen Mengen an Chrom – mit Mangan als Reduktionsmittel – zu führen⁽⁶⁴⁾.



Schema 3-7

Geht man von Allyl- zu benzylichen Substraten über, sind die Ergebnisse sehr unterschiedlich, abhängig von der Art der am Sauerstoff befindlichen Gruppe PG (siehe Schema 3-4, Seite 13).

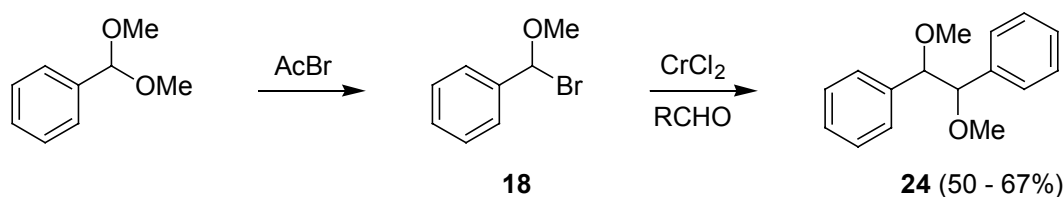
Mit einer Silylgruppe am O erhält man Alkylidenierung, allerdings uneinheitlich: es herrscht offenbar eine Konkurrenz zwischen Dimerisierung des Halogenids, was zum symmetrischen Alken führt, und der Kupplung mit dem Aldehyd (unsymmetrisches Alken) (Schema 3-8).



Schema 3-8

Beide Reaktionen laufen jedoch nur in geringem Maße ab, man erhält 17% Stilben (**22**) und 8% **23**. Allerdings ist ungeklärt, ob das in situ erzeugte Edukt **17** tatsächlich vorliegt, oder ob es im Gleichgewicht steht mit freiem Benzaldehyd und TMSI. Die von Jung et al. berichtete Reaktion von Benzaldehyd und TMSI zu **17** wurde testweise im NMR-Rohr in CDCl_3 durchgeführt und das NMR-Spektrum zeigte nur geringen Umsatz zu **17**. Man kann also letztlich nicht sagen, ob das Stilben durch Dimerisierung des Iodids oder durch Reaktion desselben mit freiem Benzaldehyd entsteht.

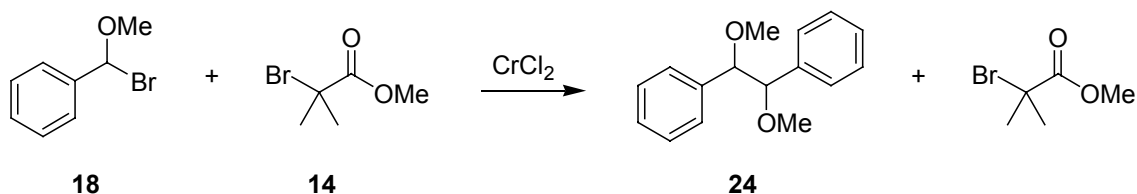
Mit einer Alkylgruppe am O erhält man ausschließlich Dimerisierung zum symmetrischen Pinacol **24** (Schema 3-9).



Schema 3-9

Dies ist unabhängig von den Reaktionsbedingungen, und auch die Aktivierung des Aldehyds durch die Lewis-Säure AlCl_3 bringt keine Änderung. Die Ausbeute an **24** liegt zwischen 50 und 67%, das Diastereomerenverhältnis beträgt 1:1. Das ist ungewöhnlich, da man bei der Chrom(II)-vermittelten Dimerisierung von Benzaldehyd üblicherweise ein Verhältnis von 1:2 erhält.

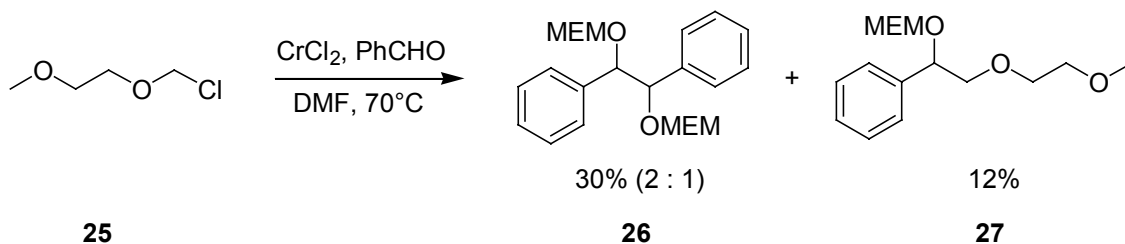
Um eine Abschätzung der Reaktionsgeschwindigkeit zu erhalten, wurde ein Konkurrenzexperiment mit 2-Brom-Isobuttersäuremethylester (**14**) durchgeführt. Die Reaktion liefert ausschließlich das Dimer **24**, d.h. die Reaktion dieses Halogenids ist offenbar wesentlich schneller als die überdurchschnittlich reaktiver Reformatsky-Substrate.



Schema 3-10

Nun bleibt noch die Gruppe der nicht zusätzlich aktivierten α -Haloether zu behandeln. Das käufliche, zur Einführung der MEM-Schutzgruppe dienende Methoxyethoxymethylchlorid (MEMCl, **25**) reagiert mit CrCl_2 und Benzaldehyd so träge, dass es mit der bei höheren Temperaturen beginnenden Dimerisierung des Benzaldehyds nicht wirklich konkurrieren kann (Schema 3-11). Das MEM-Chlorid wird durch die gebildeten Alkoholat-Gruppen zusätzlich verbraucht.

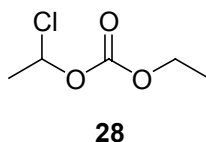
18



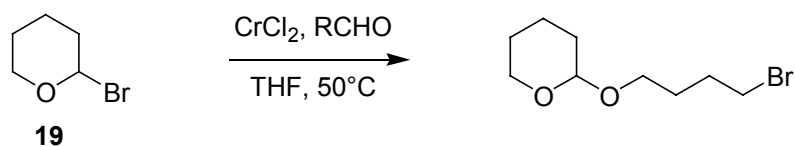
Schema 3-11

Man erhält unter verschiedenen Reaktionsbedingungen maximal 12% des gewünschten Produkts **27** und 30% Aldehyd-Dimerisierungsprodukt **26** im Diastereomerenverhältnis 1:2. Zieht man die für das Dimerisierungsprodukt verbrauchten Äquivalente MEMCl als nicht verfügbar ab, errechnet sich eine Produktausbeute von 17%.

Ein weiteres käufliches Substrat, Chlorethyl-Ethylcarbonat (**28**) zeigt überhaupt keine Reaktion mit Chrom(II).

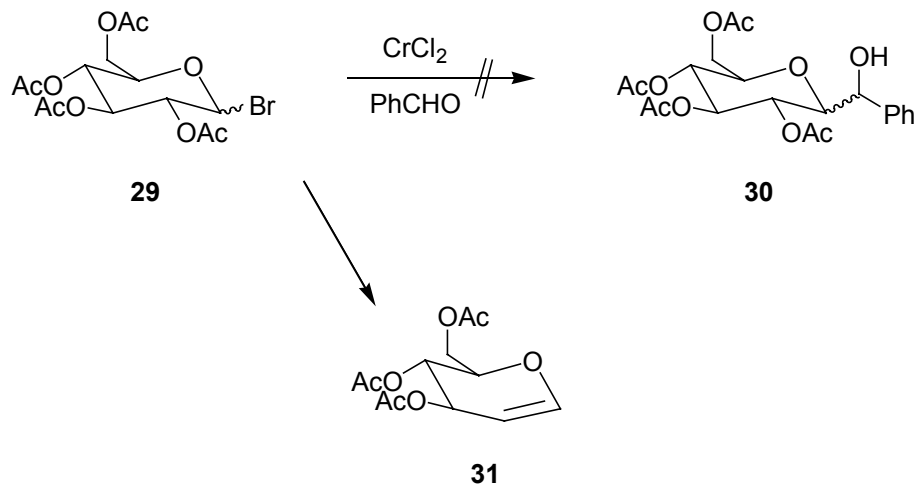


Als ebenso unreaktiv bezüglich Chrom erweist sich 2-Brompyran (**19**). Dieses reagiert bei höheren Temperaturen allerdings mit dem Lösemittel THF unter Öffnung desselben (Schema 3-12).



Schema 3-12

Das letzte untersuchte Substrat dieser Gruppe, die käufliche Acetobromglucose (**29**), reagiert unter verschiedenen Bedingungen ausschließlich unter Eliminierung zum Glycal **31** in bis zu 79% Ausbeute (Schema 3-13).



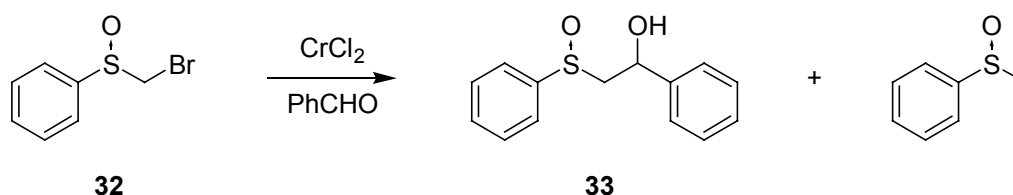
Schema 3-13

Diese Eliminierungsreaktion ist zwar als Methode zur Synthese von Glycalen interessant, ist aber bereits bekannt und von verschiedenen Arbeitsgruppen optimiert worden⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾. Interessanter wäre daher die Kupplung mit Aldehyden als Methode zur Synthese von C-Glycosiden **30** gewesen.

3.2 α -Halo-Schwefelverbindungen

Chrom(II)-vermittelte Kupplungsreaktionen von α -Halo-Thioethern mit Aldehyden wurden, wie am Anfang des Kapitels erwähnt, bereits von Takai et al. umfassend untersucht. Was fehlt, um das „Schwefel-Bild“ abzurunden, sind Verbindungen mit Schwefel in höheren Oxidationsstufen, d.h. α -Halo-Sulfoxide und –Sulfone. Diese funktionellen Gruppen sollten – einer Carbonylgruppe gleich – noch besser in der Lage sein, eine negative Ladung in α -Stellung zu stabilisieren.

Wie sich am Beispiel des Brommethyl-Phenyl-Sulfoxids (**32**) (Schema 3-14) zeigte, ist diese Stabilisierung jedoch so effektiv, dass das gebildete chromorganische Reagens nur in sehr geringem Ausmaß mit angebotenen Elektrophilen reagiert.



Schema 3-14

Man erhält das Addukt **33**, abhängig von den Reaktionsbedingungen (siehe Tabelle 3-1), in 0 – 17% Ausbeute, der restliche Anteil der Ausgangsverbindung wird dehalogeniert. Das Additionsprodukt entsteht in Form eines einzigen Diastereomers. Die Konfiguration dieses Isomers ist nicht bekannt.

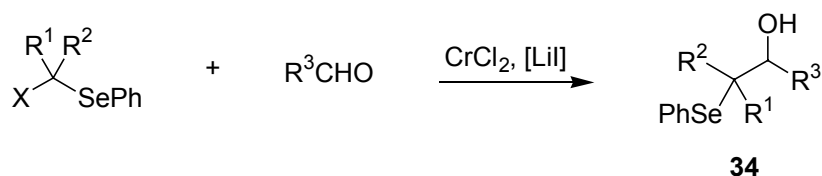
Tabelle 3-1

	<i>Lösemittel</i>	<i>Bedingungen</i>	<i>Ausbeute [%]</i>
1	DMF	45°C / 2.5 h	8
2	CH ₃ CN	45°C / 2.5 h	0
3	THF	45°C / 2.5 h	12
4	THF	Reflux (66°C) / 3 h	17

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde auf weitere Untersuchungen, insbesondere auf die Darstellung von α -Halo-Sulfonen, verzichtet.

3.3 α -Halo-Selenverbindungen

Die Phenylselenenyl-Gruppe ist ein ausgezeichneter chemischer Platzhalter, der es erlaubt, Oxidationsstufe oder Hybridisierung des α -C-Atoms nahezu beliebig zu variieren. So lassen sich in α -Stellung Anionen, Radikale und Kationen (auch in Gegenwart eines Akzeptors EWG) stabilisieren. Quarternisierung zum Seleniumion erzeugt eine gute Abgangsgruppe für S_N -Reaktionen, die bei S_{Ni} -Reaktion der Aldole zum Glycidester führen sollte; Oxidation führt zur β -Eliminierung; und Reduktion schließlich zum Austausch gegen Wasserstoff⁽⁶⁸⁾. Die durch Chrom-vermittelte Kupplungsreaktionen zugänglichen β -Hydroxy-Selenverbindungen **34** (Schema 3-15) lassen sich also zu einer großen Bandbreite von Folgeprodukten umsetzen.

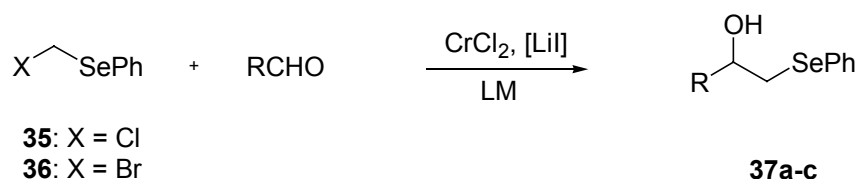


Schema 3-15

Dabei können die möglichen Transformationen des Selenids gewöhnlich in Gegenwart vieler funktioneller Gruppen durchgeführt werden, und das Selenid lässt sich als Diaryldiselenid leicht zurückgewinnen.

3.3.1 Nicht zusätzlich funktionalisierte α -Halo-Selenverbindungen

Bei den Reaktionen der unsubstituierten Phenylselenenyl-alkylhalogenide **35** und **36** mit Chrom(II) und Aldehyden (Schema 3-16 und Tabelle 3-2) ist in den Ausbeuten praktisch kein Unterschied feststellbar zu den entsprechenden Schwefelverbindungen. So reagiert das homologe Chlormethyl-phenylsulfid mit Benzaldehyd lt. Takai⁽⁵⁷⁾ in 63% Ausbeute gegenüber 64% beim Selenid **35** (Tabelle 3-2, Nr.2).



Schema 3-16

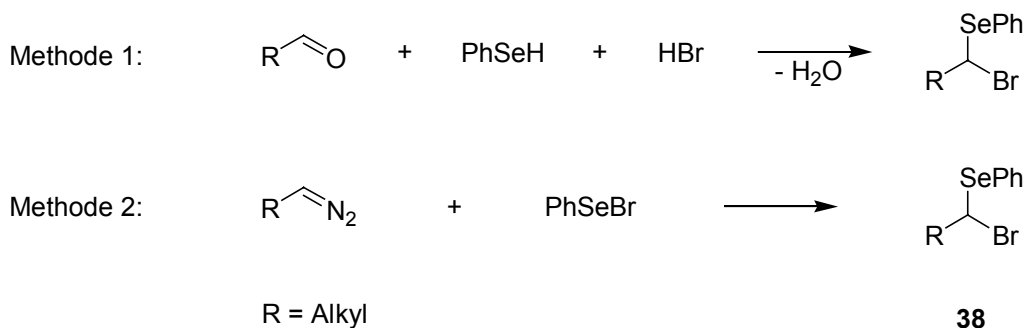
Erstaunlich ist die geringere Reaktivität des Bromids gegenüber dem Chlorid (vgl. Einträge 2 und 3, 5 und 6, bzw. 7 und 8, Tabelle 3-2). In ausnahmslos allen anderen chromvermittelten Reaktionen reagieren Bromide besser als Chloride, oder zumindest gleich gut. Es ist daher nicht auszuschließen, dass die in dieser Versuchsreihe verwendete Bromverbindung von schlechterer Qualität als die Chlorverbindung war.

Tabelle 3-2

	<i>R</i>	<i>X</i>	<i>Lösemittel</i>	<i>Ausbeute [%]</i>	<i>Produkt</i>
1	Ph	Cl	DMF	19	37a
2	Ph	Cl	THF	64	37a
3	Ph	Br	THF	25	37a
4	iPr	Cl	DMF	9	37b
5	iPr	Cl	THF	33	37b
6	iPr	Br	THF	21	37b
7	nPr	Cl	THF	30	37c
8	nPr	Br	THF	15	37c

Alle Reaktionen 18 – 21h bei 55°C

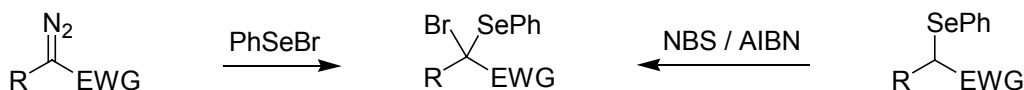
Untersuchungen an alkylsubstituierten Substraten des Typs **38** (Schema 3-17) scheiterten an der hohen Empfindlichkeit dieser Substanzen. Diese sind weder durch Destillation noch durch andere Methoden in Reinform isolierbar, d.h. sie müssen in situ erzeugt und roh eingesetzt werden. Aus der nach Methode 1⁽⁶⁹⁾ hergestellten Rohsubstanz lassen sich Wasser- und Säurereste nicht restlos abtrennen, diese Methode ist daher ungeeignet. Und für Methode 2⁽⁷⁰⁾ fehlten am Durchführungsort dieser Arbeiten (Santa Maria, Brasilien) die Ausgangsverbindungen.



Schema 3-17

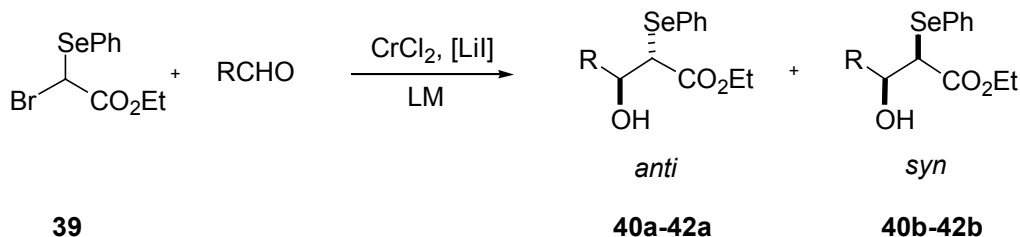
3.3.2 α -Halo-Selenylcarbonsäureester

2-Halo-2-(phenylselenyl)-carbonsäureester sind leicht aus Phenylselenylhalogenid und Diazoester zu erhalten⁽⁷⁰⁾. Alternativ lassen sich α -(Di)haloverbindungen mit Phenylselenol umsetzen⁽⁷¹⁾. Und schließlich können α -Phenylselenylester in α -Stellung radikalisch bromiert werden (Schema 3-18). Entsprechendes gilt für die Nitrile (siehe Abschnitt 3.3.3).



Schema 3-18

Der α -Selenylcarbonsäureester **39** (Schema 3-19 und Tabelle 3-3) reagiert schnell mit Chromdichlorid, ist dann bei der Umsetzung mit Aldehyden allerdings äußerst reaktionsträge. Bei 55°C werden über Nacht nur etwa 50 % Ausbeute erreicht (Einträge 2, 6 und 7), bei tieferen Temperaturen oder kürzeren Reaktionszeiten entsprechend weniger. Der Rest an Ausgangsmaterial wird dehalogeniert. Die Diastereomerenüberschüsse sind etwas geringer als die der einfachen Ester in vergleichbaren Systemen.



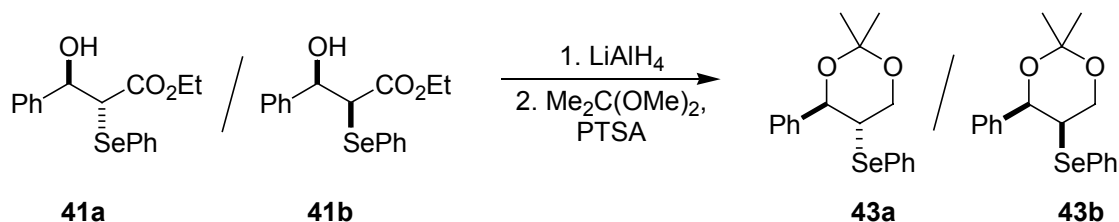
Schema 3-19

Tabelle 3-3

	<i>R</i>	Lösemittel	Bedingungen	Ausbeute [%]	syn:anti	Produkte
1	iPr	THF	55°C / 7 h	38	42:58	40a/b
2	iPr	THF	55°C / 19 h	51	41:59	40a/b
3	iPr	DMF	55°C / 7 h	24	n.b.	40a/b
4	iPr	Et ₂ O	20°C / 24 h	20	n.b.	40a/b
5	Ph	THF	55°C / 7 h	33	33:67	41a/b
6	Ph	THF	55°C / 19 h	46	32:68	41a/b
7	nPr	THF	55°C / 19 h	43	37:63	42a/b

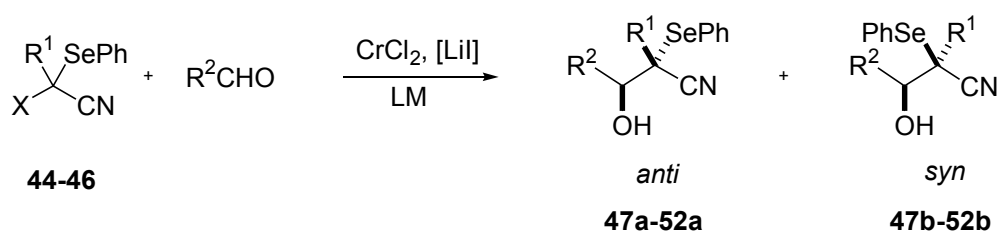
Die Aufklärung der Konfiguration wurde exemplarisch an einem Produktepaar durchgeführt. Alle anderen lassen sich dann mit ausreichender Sicherheit durch Vergleich der Kopplungskonstanten der an den Stereozentren befindlichen H-Atome zuordnen.

Produkte **41** wurden mit LiAlH_4 zu den Alkoholen reduziert und diese mit Dimethoxypropan zu den Ketalen **43** cyclisiert (Schema 3-20). Mittels NMR-NOE-Experimenten ließ sich dann die *syn/anti*-Zuordnung treffen.



Schema 3-20

3.3.3 α -Halo-Selenylnitrile



Schema 3-21

Die entsprechenden Nitrile (Schema 3-21 und Tabelle 3-4) reagieren schon deutlich besser, wie die schlechtere Stabilisierung eines (formalen) " α -Carbanions" gegenüber Estern erwarten lässt. Immerhin werden ohne besondere Optimierung Ausbeuten bis zu 70 % erreicht. Man erkennt einen Reaktivitätsunterschied zwischen Chloriden und Bromiden (vgl. Einträge 7 und 8 bzw. 10 und 11). Analog zu den einfacheren Nitrilen sind die *syn:anti*-Überschüsse gering. Aus diesem Grunde wurde auf eine Aufklärung der Konfiguration verzichtet. Die Zuordnungen in Tabelle 3-4 sind durch Analogieschluss entstanden und daher mit Unsicherheit behaftet.

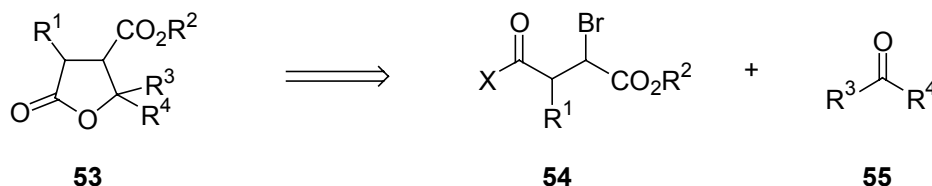
Tabelle 3-4

	<i>R</i> ¹	<i>X</i>	<i>R</i> ²	Lösemittel	Bedingungen	Ausbeute [%]	syn:anti	Produkte
1	H	Br	Ph	THF	55°C / 7 h	66	40:60	47a/b
2	H	Br	Ph	THF	55°C / 20 h	70	50:50	47a/b
3	H	Br	iPr	THF	20°C / 20 h	63	27:73	48a/b
4	H	Br	iPr	DMF	55°C / 6 h	13	50:50	48a/b
5	H	Br	iPr	Et ₂ O	20°C / 21 h	11	50:50	48a/b
6	H	Br	nPr	THF	55°C / 20 h	62	35:65	49a/b
7	Me	Br	Ph	THF	55°C / 5 h	61	50:50	50a/b
8	Me	Cl	Ph	THF	55°C / 12 h	44	43:57	50a/b
9	Me	Br	Ph	DMF	55°C / 6 h	24	45:55	50a/b
10	Me	Br	iPr	THF	55°C / 4 h	48	48:52	51a/b
11	Me	Cl	iPr	THF	55°C / 12 h	35	45:55	51a/b
12	Me	Br	iPr	DMF	55°C / 6 h	37	35:65	51a/b
13	Me	Br	nPr	THF	55°C / 18 h	62	35:65	52a/b

Abschließend lässt sich sagen, dass α -Chrom-selenverbindungen eine praktikable Alternative zur Erzeugung von α -Carbanionäquivalenten durch Deprotonierung mittels starker Basen wie Butyllithium darstellen, da letztere Methode oft zu Selen-/Lithium-Austausch führt.

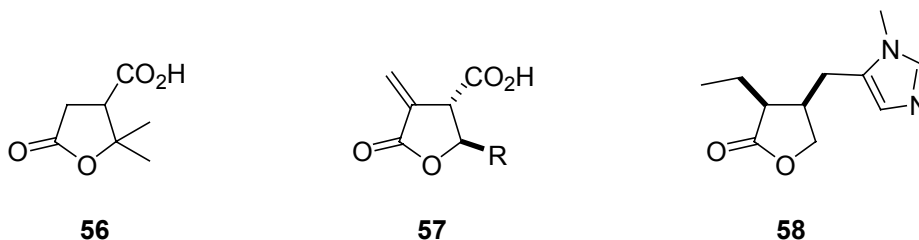
4 SYNTHESE VON γ -LACTON-NATURSTOFFEN

Substituierte γ -Butyrolactone stellen etwa 10% aller bekannten Naturstoffe und viele von ihnen sind biologisch relevant⁽⁷²⁾. Ein häufig anzutreffendes Substitutionsmuster besitzt die Paraconsäure mit einer Carboxygruppe in 4-Position (**53**, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$). Derivate der Paraconsäure lassen sich retrosynthetisch auf ein Bernsteinsäurederivat **54** und einen Aldehyd oder ein Keton **55** zurückführen (Schema 4-1). Eine Reformatsky-Reaktion zur Realisierung dieser Kupplung hat gegenüber einer Aldolreaktion den Vorteil, dass die Reaktion an der durch das Halogen festgelegten Position erfolgt.



Schema 4-1

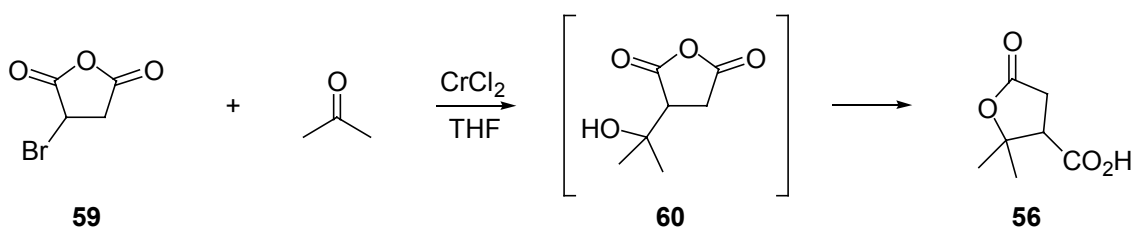
Terebinsäure (**56**), Muronsäure (**57**, $R = C_{13}H_{26}COCH_3$) und Pilocarpin (**58**) sind drei Naturstoffe aus der Klasse der γ -Lactone, deren Synthesen mittels der Chrom-Reformatsky-Reaktion in den folgenden Abschnitten beschrieben werden. **56** geht aus einem klassischen, **57** aus einem vinylogem Reformatsky-Substrat hervor. **58** weicht von dem oben dargestellten Substitutionsmuster ab, wir werden aber sehen, dass es sich ebenfalls auf ein vinyloges Reformatsky-Substrat zurückführen lässt.



4.1 Terebinsäure

Die Terebinsäure besitzt nach Studien von Gielen et al.^(73,74) in Form ihrer Triorganylzinnsalze starke Antitumoraktivität und übertrifft darin z.T. die von bekannten Präparaten wie Cisplatin und 5-Fluorouracil. Zur Synthese wird häufig Malein- oder Fumarsäure oxidativ mit Aceton oder Isopropanol gekuppelt, entweder lichtinduziert⁽⁷⁵⁻⁷⁷⁾ oder elektrochemisch⁽⁷⁸⁾. Synthesen, die eine Aldol- oder Reformatsky-Reaktion nutzen, sind nicht bekannt.

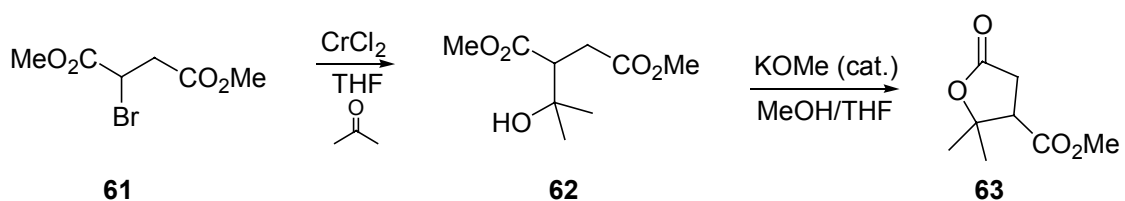
Der einfachste denkbare Weg für eine solche Synthese geht vom Anhydrid aus, da in diesem Fall das intermediär entstehende Aldolprodukt sofort, spätestens jedoch bei der Aufarbeitung, zum Lacton und damit zum Zielprodukt cyclisieren sollte (Schema 4-2):



Schema 4-2

Dieser Weg führt jedoch nicht zum Erfolg. Brombernsteinsäureanhydrid (**59**) reagiert zwar offenbar mit Chromdichlorid, jedoch lassen sich keinerlei Produkte isolieren. Vermutlich entstehen stabile Chrom(III)-Komplexe, welche bei der Aufarbeitung aufgrund ihrer Wasserlöslichkeit verloren gehen. Hier wirkt sich also einmal mehr die hohe kinetische Stabilität von Chrom(III)-Komplexen negativ aus.

Erfolgreicher ist der Weg über den Diester **61** (Schema 4-3). Die Ausbeuten an Terebinsäuremethylester (**63**) sind mäßig (Tabelle 4-1) – dies ist aufgrund der geringeren Reaktivität von Ketonen in der Chrom-Reformatsky-Reaktion^(52,79) allerdings auch zu erwarten.



Schema 4-3

Neben Terebinsäuremethylester werden noch die Produkte **64**–**66** isoliert, in unterschiedlichen Mengen je nach Reaktionsbedingungen (Tabelle 4-1). **64** entsteht durch Protonierung der Organochrom-Verbindung und ist ein übliches Nebenprodukt, auch das Auftreten von **65** als Produkt der Substitution von Bromid durch Alkoholat ist nicht weiter bemerkenswert - ungewöhnlich ist dagegen das Auftreten des Eliminierungsproduktes **66**.

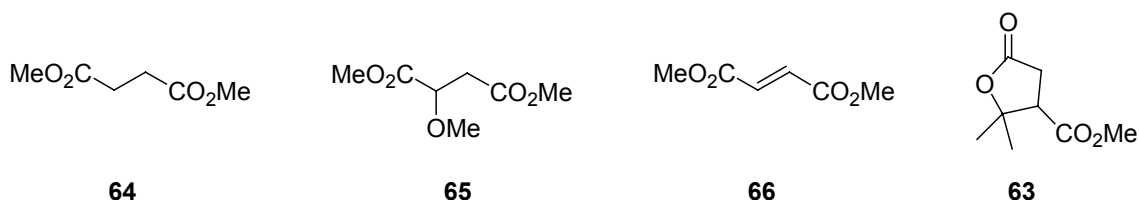
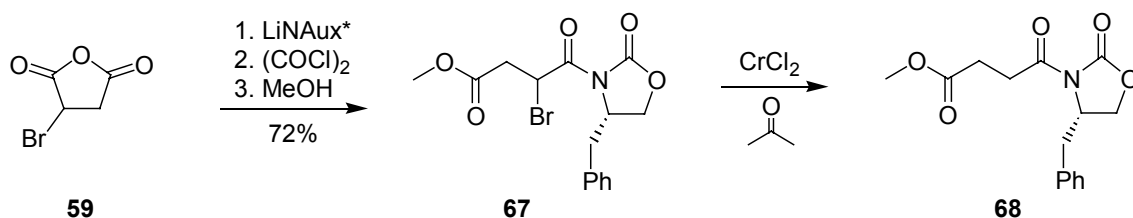


Tabelle 4-1

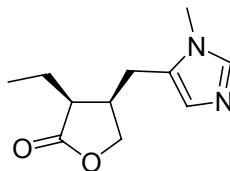
<i>Bedingungen</i>		<i>64 [%]</i>	<i>65 [%]</i>	<i>66 [%]</i>	<i>63 [%]</i>
1	THF, 1h RT, 1h 40°C	8	10	4	28
2	DMF, 65h, RT	30	-	-	29
3	THF, 16h, Reflux	15	-	10	45

In Anlehnung an die Arbeiten von T. Gabriel⁽⁸⁰⁾ wurde versucht, die Synthese durch Einführung eines Evans-Auxiliars enantioselektiv zu führen. Das auxiliar-substituierte Substrat **67** lässt sich leicht in einer dreistufigen Eintopfreaktion aus Brombernsteinsäureanhydrid synthetisieren (Schema 4-4). Bei der Chrom-Reformatsky-Reaktion dieser Verbindung tritt jedoch unter verschiedenen Reaktionsbedingungen lediglich Debromierung zu **68** ein, selbst wenn das Elektrophil durch Lewis-Säure (BF_3OME_2) aktiviert wird. Und dies nicht nur im Falle des schlechten Elektrophils Aceton, auch gegenüber dem deutlich besseren Isobutyraldehyd zeigt sich das Substrat unreaktiv.



Schema 4-4

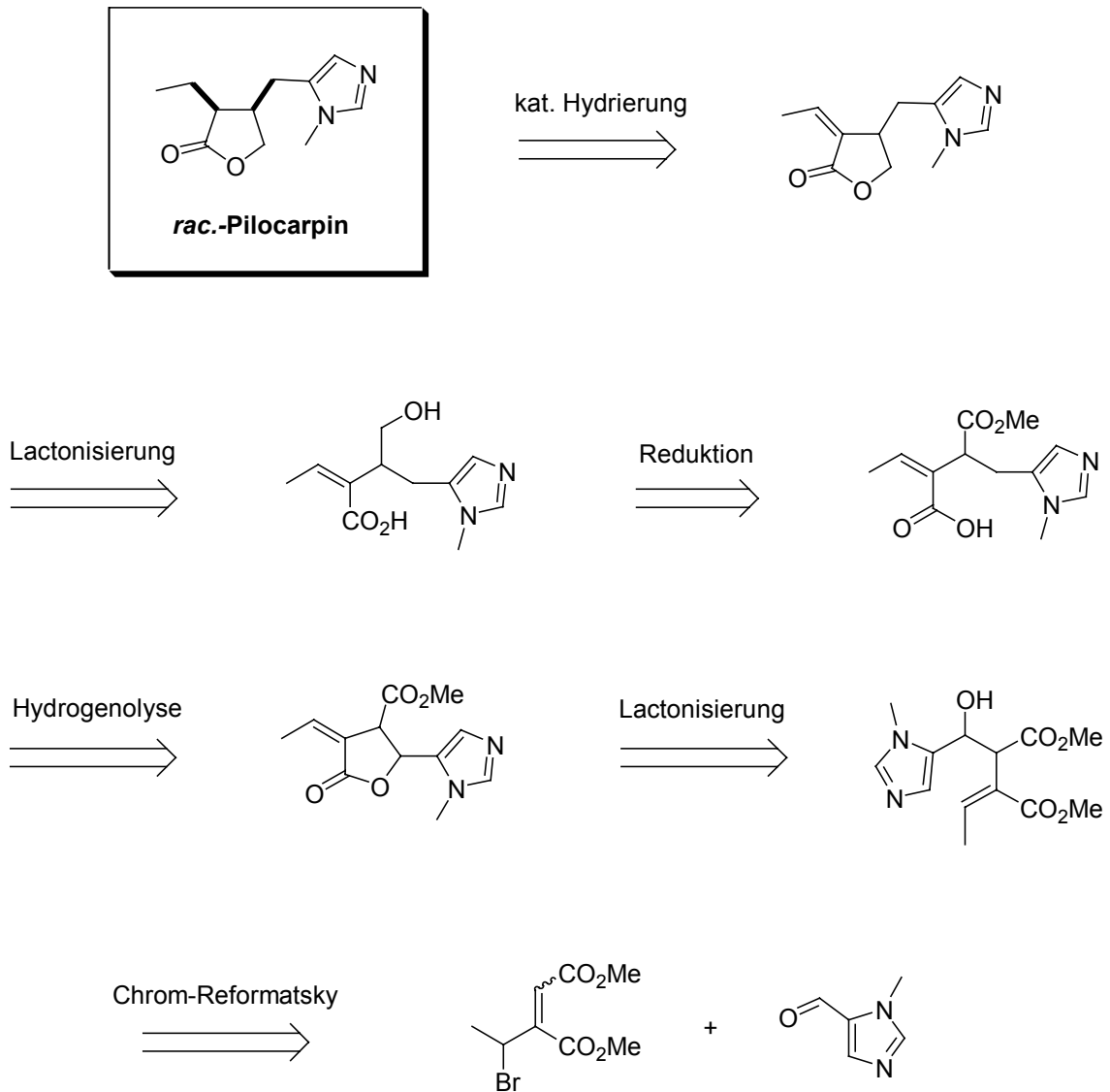
4.2 Versuche zur Synthese von Pilocarpin



(+)-Pilocarpin (58)

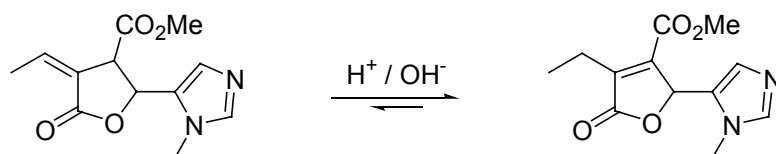
Pilocarpin ist ein in der Augenheilkunde als Therapeutikum gegen den grünen Star sehr wichtiger und viel verwendeter Wirkstoff. Aufgrund seiner Bedeutung wurden im Lauf der Zeit zahlreiche Synthesen entwickelt⁽⁸¹⁻⁸⁸⁾, allerdings keine wirklich elegante, einfache und ökonomische – trotz der scheinbar so einfachen Struktur. Hauptproblem ist die *syn*-Stellung der Reste in 3- und 4-Position. Diese hat zwei Konsequenzen für die Syntheseplanung: einerseits ist es nicht möglich, die Ethylgruppe als letzten Schritt der Synthese mittels einer Aldolreaktion in der richtigen Konfiguration einzuführen, andererseits sollte die Festlegung der Konfiguration wegen der Epimerisierungsempfindlichkeit der 3-Position auch nicht zu früh in der Synthese erfolgen.

Beide Bedingungen sind in dem in Schema 4-5 dargestellten Synthesepfad berücksichtigt. Die Ethylgruppe wird von Anfang an mitgebracht und die *syn*-Konfiguration kann durch heterogen-katalytische Hydrierung im letzten Schritt realisiert werden.

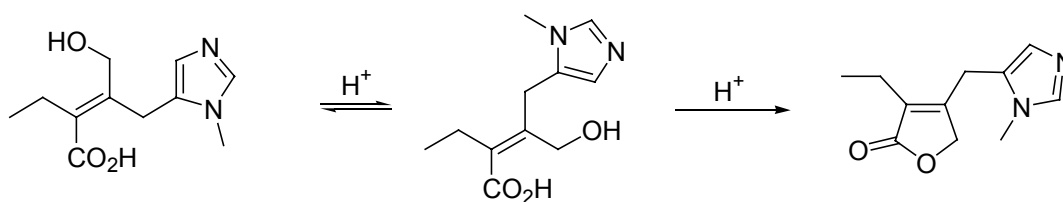


Schema 4-5

Dabei ist es für die katalytische Hydrierung unerheblich, ob die exocyclische Doppelbindung im Laufe der Synthesesequenz in den Ring isomerisiert (Schema 4-6). Einzig die zweite Lactonisierung würde dadurch etwas behindert, aber nicht unmöglich werden, da unter den Bedingungen einer sauer katalysierten Lactonisierung auch E/Z-Isomerisierung erfolgen kann (Schema 4-7).



Schema 4-6

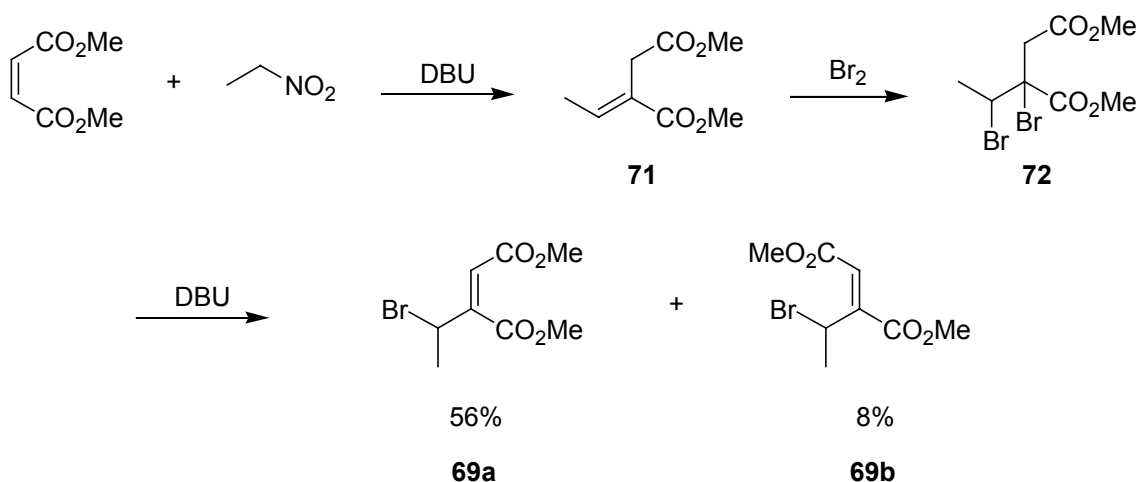


Schema 4-7

Als Hauptproblem muss die hydrogenolytische Öffnung des Lactons bei Erhaltung der Doppelbindung angesehen werden. Die Doppelbindung darf auf dieser Stufe der Synthese noch nicht hydriert werden, da daraus die falsche Konfiguration resultieren würde. Die hydrogenolytische Lactonöffnung⁽⁸⁵⁾ sowie die Hydrierung der *exo*-⁽⁸⁴⁾ als auch der *endocyclischen*⁽⁸¹⁾ Doppelbindung wurden in anderen Pilocarpinsynthesen aber bereits erfolgreich verwendet, so dass hier keine Neuentwicklung erforderlich sein sollte.

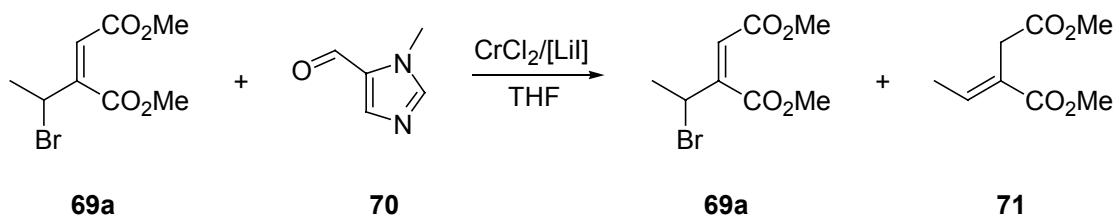
Schlüsselschritt der Synthese ist eine vinyloge Chrom-Reformatsky-Reaktion, mittels derer der Imidazol-Rest eingeführt werden soll. Dabei treffen zwei Unbekannte aufeinander: erstens ein heteroaromatischer Aldehyd, zweitens ein vinyloges Substrat mit dem Halogenatom in einer sekundären Position. Zu heteroaromatischen Aldehyden in der Chrom-Reformatsky-Reaktion gibt es bisher keine Untersuchungen, zu sekundären vinylogenen Substraten nur sehr wenig⁽⁸⁹⁾. Gut untersucht sind hingegen primäre vinyloge Substrate (Bromcrotonat^(50,62), Brommesaconat⁽⁹⁰⁾; siehe auch Abschnitt 4.3).

Die Ausgangsverbindung **69** für die Chrom-Reformatsky-Reaktion wird in drei Stufen nach Schema 4-8 aus Maleinsäuredimethylester hergestellt.



Schema 4-8

Die sonst sehr guten Erfahrungen mit vinylogenen Reformatsky-Substraten setzen sich hier nicht fort (Schema 4-9 und Tabelle 4-2). Schon die Geschwindigkeit des ersten Schritts – die Bildung der Chromspezies – ist geringer als üblich, z.T. werden erhebliche Mengen der Bromverbindung zurückisoliert (Tabelle 4-2, Einträge 1 und 3). Und das gebildete chromorganische Reagens verhält sich im zweiten Schritt inert gegenüber dem Elektrophil. Auch die Aktivierung des Aldehyds und Blockierung des basischen Stickstoffs durch ein bzw. zwei Äquivalente Lewisäure zeigt keinen positiven Effekt.



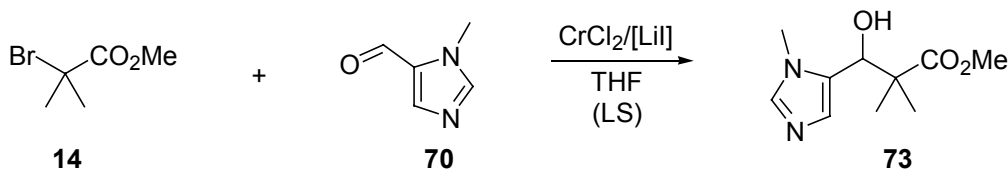
Schema 4-9

Tabelle 4-2

	<i>Rkt.zeit</i>	<i>LS</i>	<i>1</i>	<i>2</i>
1	40 min	-	67%	28%
2	40 min ^a	-	0%	51%
3	20 min	2 Äq. BF ₃ ·OEt ₂	27%	54%
4	20 min	1 Äq. BF ₃ ·OEt ₂	0%	89%
5	2.5 h	2 Äq. BF ₃ ·OEt ₂	0%	47%

^a separate Bildung des „Chromenolats“ vor Zugabe des Aldehyds

Um die Reaktivität des Aldehyds **70** in der Chrom-Reformatsky-Reaktion generell zu überprüfen, wurden Testreaktionen mit dem Standardsubstrat Bromisobutyrat **14** durchgeführt. Es zeigte sich, dass der Aldehyd selbst bei Aktivierung durch Lewissäure äußerst reaktionsträge ist (Schema 4-10 und Tabelle 4-3). Leider zeigt die Chrom-Reformatsky-Reaktion hier also keine Vorteile gegenüber anderen Aldoltyp-Reaktionen, in denen **70** ebenfalls schlechte Reaktivität zeigt.



Schema 4-10

Tabelle 4-3

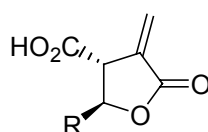
	<i>LS</i>	<i>Ausbeute [%]</i>
1	-	11
2	1 Äq. BF ₃ OEt ₂	19
3	2 Äq. BF ₃ OEt ₂	28

Reaktionsbedingungen: 1h bei Raumtemperatur

4.3 Muronsäure

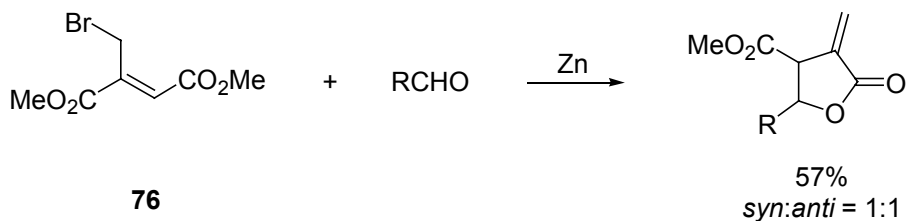
Muronsäure gehört zur Gruppe der Flechtensäuren und wurde 1982 von Ghogomu et al. erstmals aus der Flechte *Neuropogon trachycarpus* isoliert⁽⁹¹⁾. Synthesen dieser Verbindung wurden bisher nicht publiziert.

Weitere Vertreter der Flechtensäuren sind Protolichesterinsäure (**75**) (siehe Abb.) und das *syn*-Diastereomer der Muronsäure, die *allo*-Pertusarsäure. Methylenolactocin (**74**), eine Verbindung aus *Penicillium sp.*, folgt dem Strukturprinzip der Flechtensäuren und besitzt cytotoxische Aktivität.



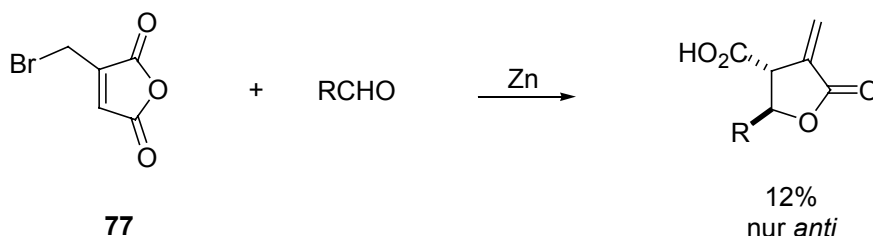
R = C ₅ H ₁₁ :	Methylenolactocin (74)
R = C ₁₃ H ₂₇ :	Protolichesterinsäure (75)
R = C ₁₃ H ₂₆ COCH ₃ :	Muronsäure (57)

Von den zahlreichen Synthesen⁽⁹²⁻¹⁰⁹⁾ für Vertreter dieser Substanzklasse soll hier nur auf die Synthese der Protolichesterinsäure durch Dreiding et al.⁽⁹³⁾ eingegangen werden. Die Synthese erfolgt durch eine Zink-Reformatsky-Reaktion des Diesters **76**, wobei das primäre Reaktionsprodukt gleich zum Produkt-Lacton cyclisiert (Schema 4-11). Die Ausbeute ist mit 57% akzeptabel, jedoch erhält man keine Stereoselektion, d.h. die Ausbeute am gewünschten Isomer, welches es auch immer sei, beträgt nur 29%. Zudem muss das Produkt noch verseift werden, was wegen der empfindlichen *exo*-ständigen Doppelbindung nicht einfach ist und in den Dreiding'schen Arbeiten zunächst nicht gelang.



Schema 4-11

Bei der Verwendung des Anhydrids **77** hingegen (Schema 4-12) wird direkt die freie Säure erhalten und zudem in der richtigen Konfiguration. Leider ist hier aber die Ausbeute mit 12% sehr niedrig.

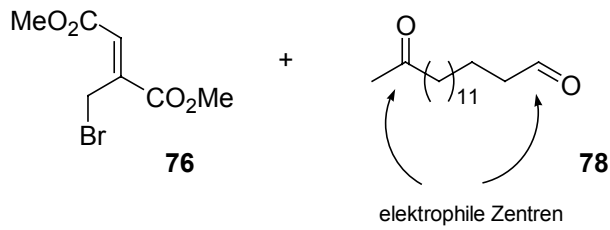
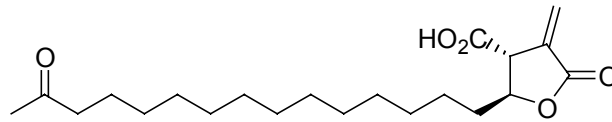


Schema 4-12

1996 versuchte Mazurek⁽⁹⁰⁾, analog der Dreiding'schen Synthese die Chrom-Reformatsky-Reaktion in einer Synthese von Methylolactocin anzuwenden. Die bei der Chrom-Variante generell deutlich besseren Diastereoselektivitäten gaben Grund zu der Annahme, dass Verbesserungen erreicht werden können. Die Synthese von Methylolactocin über das Anhydrid **77** misslang, vom Diester **76** ausgehend konnten dagegen tatsächlich bessere Diastereoselektivitäten erzielt werden als bei der Dreiding-Methode, wenn auch diese Selektivität leider lange nicht so ausgeprägt ist wie bei anderen Beispielen der vinylogenen Chrom-Reformatsky-Reaktion.

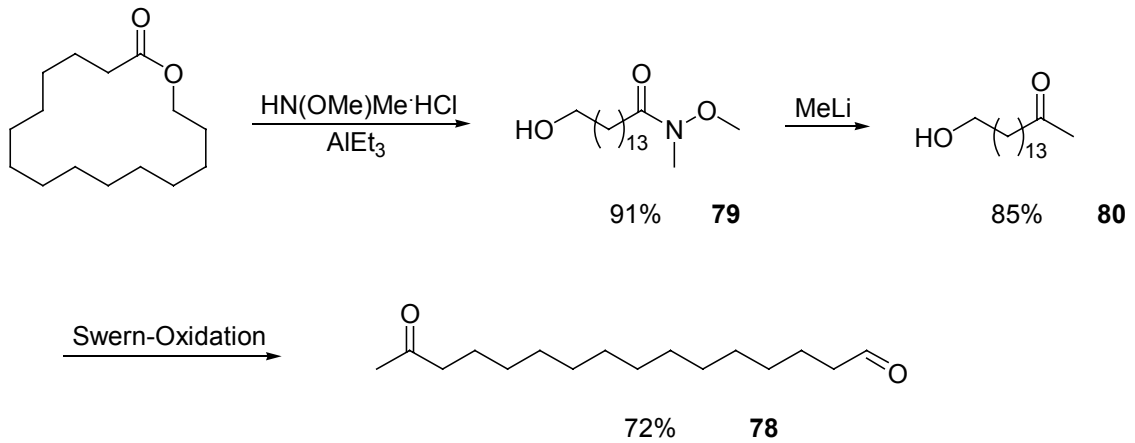
Abgesehen von der Stereoselektivität hat die Chrom-Variante einen weiteren Vorteil, der sie geradezu ideal erscheinen lässt für die Synthese der Muronsäure: ihre ausgesprochene Chemoselektivität, die Aldehyde um Größenordnungen schneller reagieren lässt als Ketone⁽⁵²⁾. Der für die Muronsäure erforderliche 15-Oxo-Aldehyd **78** (Schema 4-13) würde wegen seiner Ketogruppe in der Dreiding-Synthese Probleme verursachen, in der Chrom-Reformatsky-Reaktion wurden Ketoaldehyde dagegen schon erfolgreich eingesetzt.

36



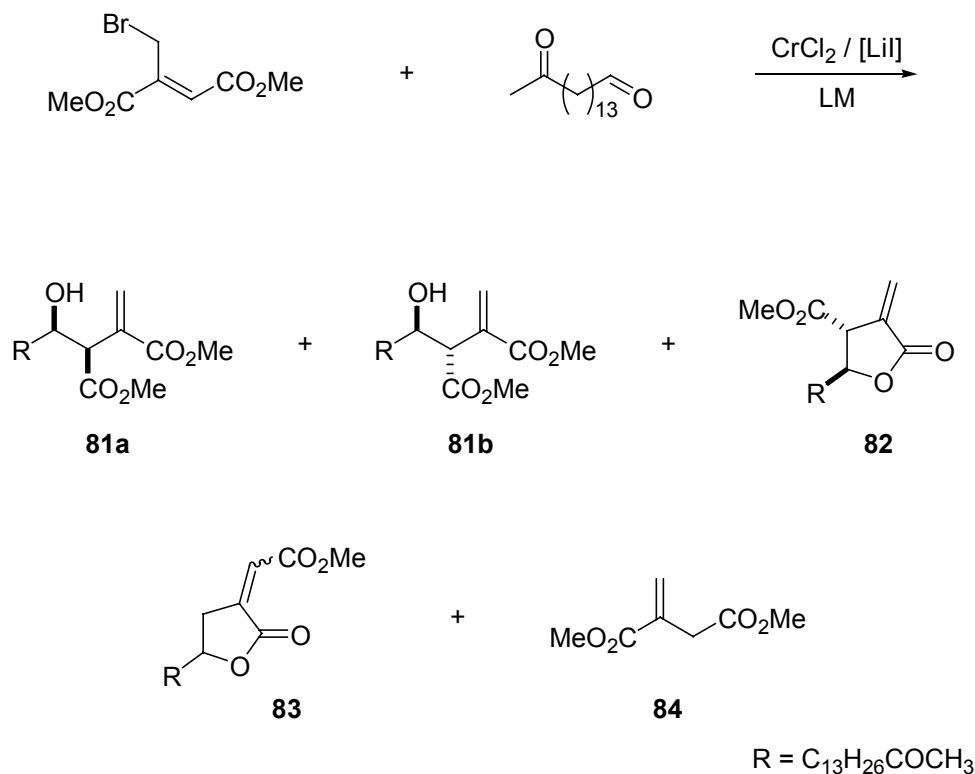
Schema 4-13

Der Ketoaldehyd wird in einer dreistufigen Sequenz nach Schema 4-14 dargestellt.



Schema 4-14

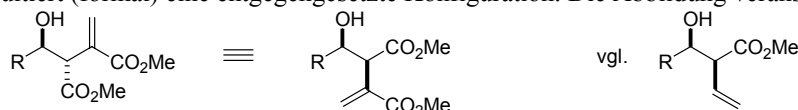
Bereits Mazurek stellte fest, dass das zum erwünschten Methyleneolactocin führende *anti*-Isomer^a (**81b**, R = C₅H₁₁, Schema 4-15) des primären Reaktionsproduktes deutlich leichter zum Lacton cyclisiert als das *syn*-Isomer (**81a**, R = C₅H₁₁). So wird nach Standardaufarbeitung (d.h. ohne weitere Behandlung zur Lactonisierung) das *anti*-Isomer überwiegend in Form des Lactons erhalten, während das *syn*-Isomer ausschließlich als offenkettiger Diester vorliegt. Diese Beobachtung wurde auch im Falle der Muronsäure gemacht.



Schema 4-15

9% Zielprodukt **82**, 8% *anti*-Diester **81b**, 14% *syn*-Diester **81a** und 4% Lacton des γ -Produktes (**83**) sind die maximalen Ausbeuten, die in den ersten Versuchen dieser Reaktion erzielt wurden. Da andererseits auch nur wenig Debromierungsprodukt **84** isoliert wurde, liegt die Vermutung nahe, dass hier viel Produkt durch Komplexbildung ans Chrom verloren geht – ein bei chrom(II)-vermittelten Reaktionen chelatisierender Substrate häufig beobachtetes Phänomen.

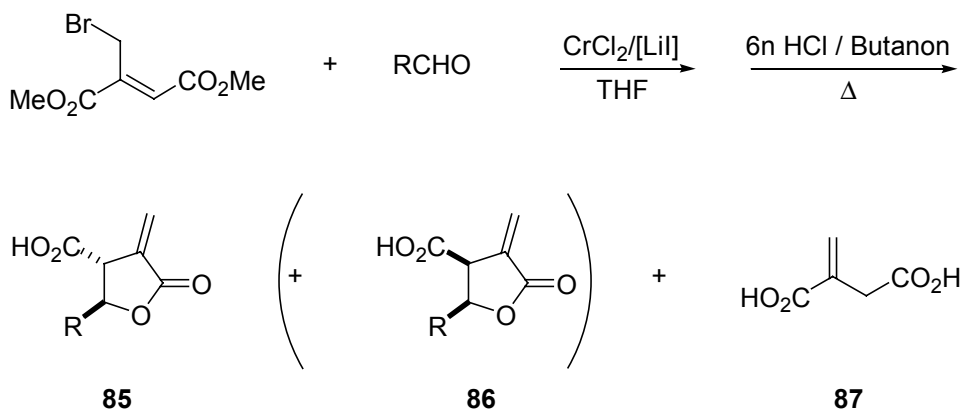
^a Die Benennung als *syn* bzw. *anti* erfolgt nach Anordnung des Moleküls mit W-förmiger Hauptkette. Da in diesem Fall wegen der zweiten Estergruppe die Hauptkette eine andere ist als bei unsubstituierten Crotonaten, resultiert (formal) eine entgegengesetzte Konfiguration. Die Abbildung veranschaulicht dies:



Um diese Verluste zu verringern, wurde in den weiteren Versuchen auf einen Aufarbeitungs-/Reinigungsschritt verzichtet und das stark chromhaltige Rohprodukt der Chrom-Reformatsky-Reaktion direkt den Bedingungen der Esterhydrolyse unterworfen. Diese (sauren) Bedingungen forcieren erstens die Lactonisierung, welche dem Chromion einen Bindungspartner (das Alkoholat) nimmt. Zweitens kann das saure Milieu eventuell die Chromkomplexe spalten.

Nach Mawson et al.⁽¹⁰⁰⁾ lässt sich die Hydrolyse des Methylesters ohne Isomerisierung der Doppelbindung durch zweistündiges Kochen in einer Mischung aus 6 N HCl und Butanon realisieren, in Ausbeuten bis zu 90%. Mazurek erreichte mit dieser Methode bei der Anwendung auf Methylenolactocinmethylester allerdings nur 39% Ausbeute, was, zusammen mit der Chrom-Reformatsky-Reaktion, eine Gesamtausbeute von 14% bedeutet.

Die Optimierung dieser sauren Esterhydrolyse wurde an einem Modellsystem mit einem billigen langkettigen Aldehyd (Decanal) versucht (Schema 4-16, R = Nonyl).



Schema 4-16

Die Ausbeute an **85** mit der Literaturmethode beträgt 17% (über zwei Stufen), diese lässt sich durch Verlängerung der Reaktionszeit auf 25% steigern. Damit ist die Ausbeute an Endprodukt bereits höher als die des Zwischenproduktes bei vorhergehender Aufarbeitung.

Trotzdem liegt die Gesamtbilanz (**85** und **87**) immer noch unter 50%, d. h. die Aufarbeitungsverluste sind nach wie vor hoch. Erstaunlich ist, dass das Epimer **86** nicht gefunden wird. Mazurek spekulierte, dass unter den Reaktionsbedingungen Epimerisierung zum thermodynamisch günstigeren *anti*-Isomer eintritt.

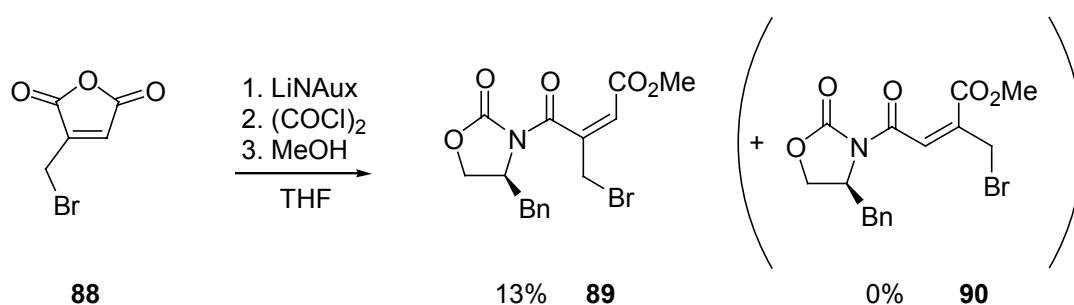
Durch die Anwendung der jeweils günstigsten Reaktionsbedingungen (Chrom-Reformatsky-Reaktion und Esterhydrolyse) auf die Synthese der Muronsäure ließ sich

die Ausbeute noch weiter steigern: man erhält 34% Muronsäure in der richtigen Konfiguration, neben 30% des Nebenproduktes **87**. Das Epimer (die *allo*-Pertusarsäure) wird auch in diesem Fall nicht beobachtet.

Dies ist angesichts der geschilderten Schwierigkeiten bei bekannten Synthesen anderer (einfacherer) Flechtensäuren ein durchaus befriedigendes Ergebnis.

Im nächsten Schritt wurde versucht, durch Einführung eines Evans-Auxiliars eine enantioselektive Synthese zu erreichen. Zudem bestand die Hoffnung, dass das Auxiliar die einfache Diastereoselektivität verbessert.

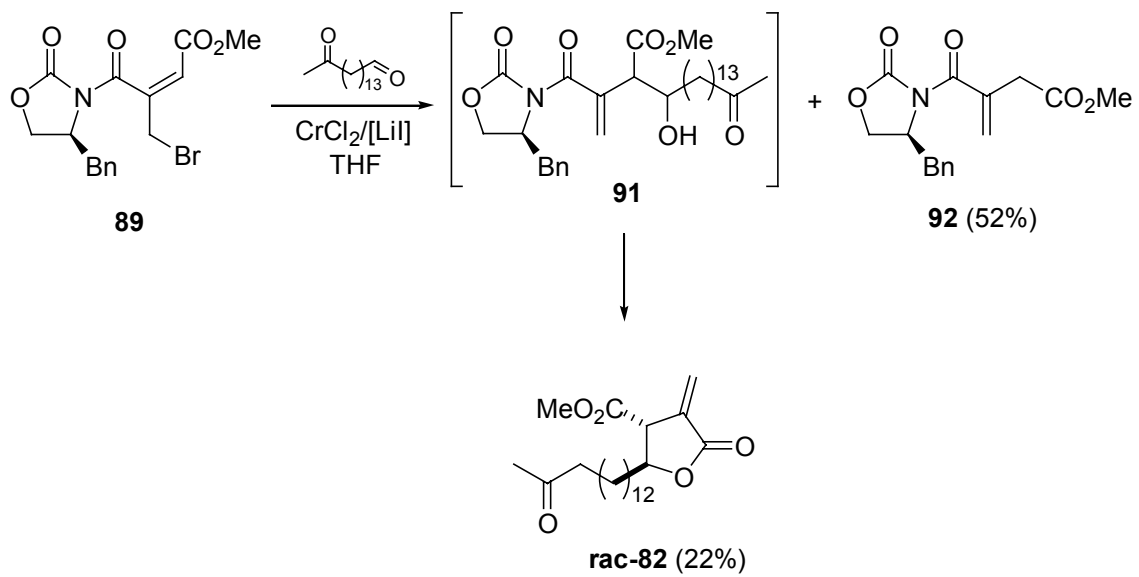
Das auxiliar-substituierte Substrat **89** wurde analog zu **67** (Schema 4-4, Seite 28) dargestellt, allerdings in deutlich schlechterer Ausbeute (Schema 4-17). Das für eine effektive Stereoselektion sicher geeignetere Regioisomer **90** konnte überhaupt nicht erhalten werden.



Schema 4-17

Unter den verwendeten Reaktionsbedingungen (0.5 bis 1.5 h bei Raumtemperatur) reagiert das Substrat **89** bereits in bis zu 22% zum einzigen (gewünschten) Diastereomer **93** in Form des Lactons, ohne dass das Zwischenprodukt **91** isoliert werden könnte (Schema 4-18). Die Ausbeute an **93** steigt durch Erhöhung der Reaktionszeit von 0.5 auf nur 1.5 Stunden von 4% auf 22%. Man kann daher annehmen, dass diese Ausbeute noch stark steigerungsfähig ist. Wegen der schwierigen und ineffektiven Synthese von **89** wurde dieser Ansatz aber nicht weiterverfolgt, vor allem auch wegen der gänzlich fehlenden optischen Induktion.

40



Schema 4-18

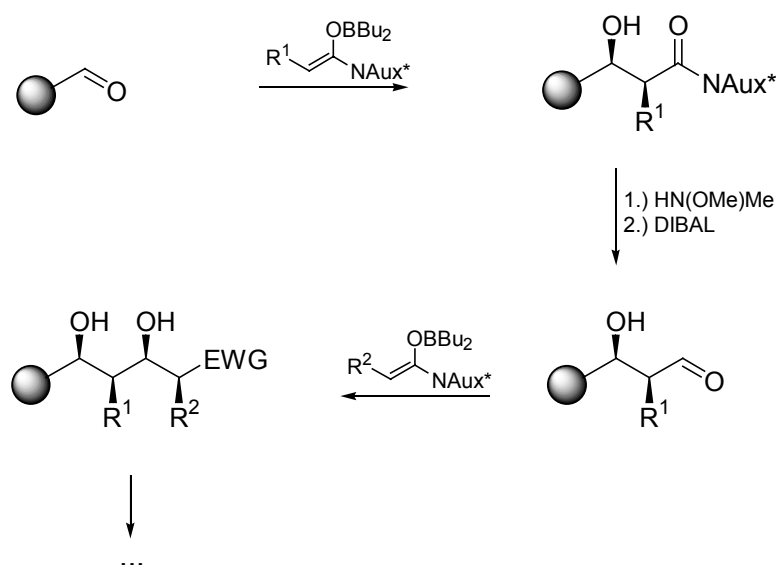
5 CHROM(II)-VERMITTELTE REAKTIONEN AN FESTER PHASE

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden entwickelt, um eine breite Palette von chemischen Substanzklassen an fester Phase zu synthetisieren, auch abseits der Peptid- und Oligonucleotid-Chemie⁽¹¹⁰⁻¹¹⁵⁾. Dies geschah im Hinblick auf das Anfang der 90er Jahre aufgekommene Konzept der kombinatorischen Chemie⁽¹¹⁶⁾, die urplötzlich einen hohen Bedarf an generell anwendbaren Synthesemethoden für die Festphasen-Chemie erzeugte.

Eine wichtige Natur- und Wirkstoffklasse stellen die Polyketide dar, deren klassische Synthese exzessiven Gebrauch von Aldolreaktionen aller Art, insbesondere von modernen metallorganischen Varianten, macht. Metallorganische Reaktionen haben aber bisher wenig Eingang gefunden in die Festphasen-Chemie, aus einfachen Gründen:

- meist sind tiefe Temperaturen erforderlich, während übliche Trägerharze ungeeignet sind für Reaktionen unter ca. -40°C .
- Häufig heterogene Bedingungen, während bei Festphasen-Synthesen alle Reagenzien löslich sein müssen.
- z.T. hochreaktive Metalle oder metallorganische Spezies, die Nebenreaktionen mit dem Trägerharz eingehen können.

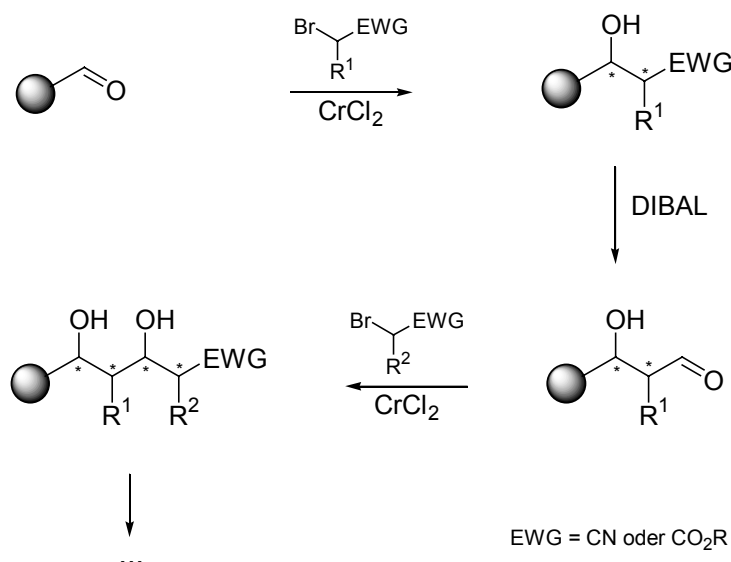
So wird verständlich, warum bisher keine allgemeine Methode zur iterativen, kombinatorischen Synthese von Polyketiden an fester Phase existiert. Der einzige Ansatz in dieser Richtung ist die Methode von *Reggelin*⁽¹¹⁷⁾ (Schema 5-1).



Schema 5-1

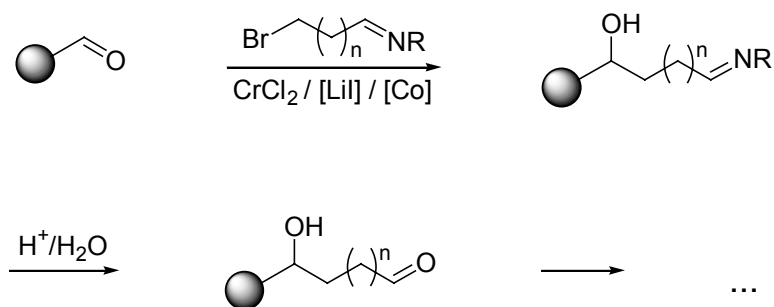
Diese wendet eine zyklische Wiederholung von *Evans*-Borenolat-Reaktion, Konversion zum *Weinreb*-Hydroxylamid und Reduktion desselben zum Aldehyd an. Allerdings wurde die Methode bis heute nur für einen Reaktionszyklus, d.h. bis zur Reduktion zum Aldehyd, realisiert.

Die Verwendung von Chrom-Reformatsky-Reaktionen anstelle der *Evans*-Reaktion (Schema 5-2) nach diesem Prinzip böte einige Vorteile: Zum einen hat man unproblematische Reaktionsbedingungen (Raumtemperatur ggü. -78°C !) bei der Kupplungsreaktion, zum zweiten erspart man sich evtl. einen Reaktionsschritt indem man Nitrile einsetzt, die direkt mit DIBAL reduziert werden können und zum dritten kann man die Variationsbreite durch Einsatz von Takai-Reaktionen erhöhen, wodurch nicht nur 1,3- sondern 1,n-Polyole zugänglich werden.



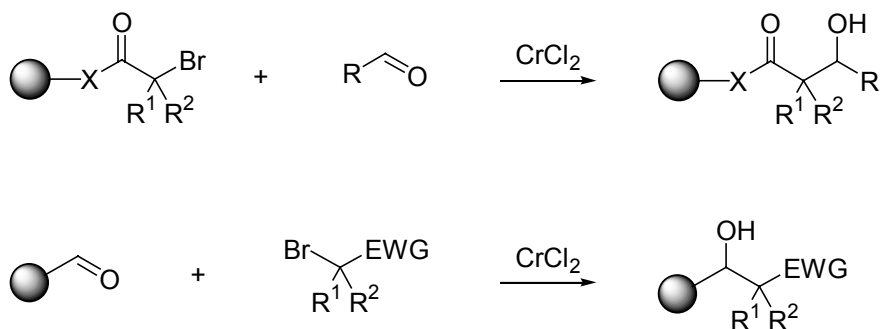
Schema 5-2

Im Falle der Takai-Reaktionen lässt sich die Erzeugung der Aldehydgruppe für den nächsten iterativen Schritt sogar noch weiter vereinfachen, indem ω -Bromimine verwendet werden (Schema 5-3).



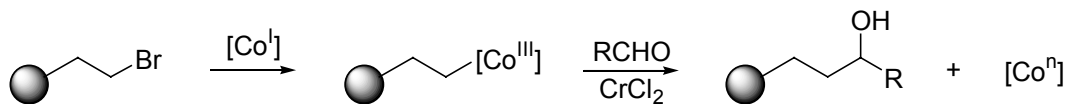
Schema 5-3

Zur Realisierung von Chrom-vermittelten Reaktionen an fester Phase sind prinzipiell zwei Vorgehensweisen möglich: Es kann die Bromverbindung am Harz immobilisiert werden oder der Aldehyd (Schema 5-4).



Schema 5-4

Für das oben beschriebene Ziel von iterativen Reaktionen ist die erstere Vorgehensweise natürlich relativ ungeeignet, sie hat aber ihre Berechtigung für ein anderes Ziel, namentlich die Katalysator-Optimierung für die Takai-Reaktion mit kombinatorischen Methoden (Schema 5-5).

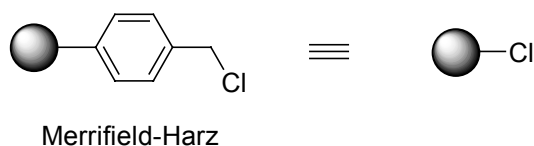


Schema 5-5

So sollten sich nach dem dargestellten Schema aus einem Pool von möglichen Katalysator-Kandidaten mittels einer noch zu entwickelnden Screening-Methode geeignete Cobalt-Komplexe selektieren lassen – vorausgesetzt, die Takai-Reaktion läuft tatsächlich nach dem in Abschnitt 1.1 postulierten Mechanismus ab.

5.1 Erste Versuche mit Merrifield-Harz

Der bekannteste und zugleich kostengünstigste polymere Träger für Festphasen-Synthesen ist das bereits in den sechziger Jahren von *Merrifield* eingeführte chlormethylierte, mit ein bis zwei Prozent Divinylbenzol quervernetzte Polystyrol, nach seinem Erfinder *Merrifield*-Harz genannt⁽¹¹⁸⁾.

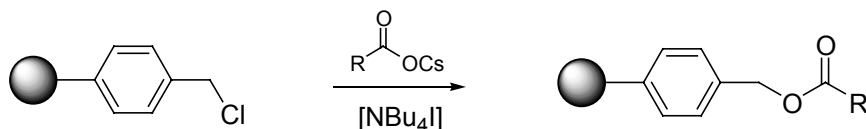


Jede Methodenentwicklung für Festphasen-Reaktionen beginnt beim *Merrifield*-Harz, da es, wie erwähnt, gegenüber den spezialisierteren Harzen deutlich billiger ist. Allerdings bringt es eine Reihe von Nachteilen mit sich:

Die Substrate werden durch nucleophile Substitution des Chlorids am Harz angebracht, d.h. man erhält, je nach der Natur der nucleophilen Gruppe am Substrat, Benzylester, -ether, -amine, -thioether, u. a., die alle nicht sehr leicht zu spalten sind. Dadurch sind drastische Reaktionsbedingungen zur Produktabspaltung (z.B. HF, HBr/AcOH, KOH) erforderlich, die die zum Teil empfindlichen Produkte zerstören können.

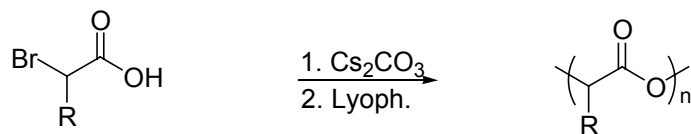
Zudem kann die geringe Polarität des Harzes von Nachteil sein, besonders bei Reaktionen, die eine polare Umgebung am Reaktionszentrum fordern. Allerdings gibt es bis heute nur sehr wenige Harze, die dieses letztere Problem tatsächlich lösen, dazu zählen vor allem die Tentagele (siehe auch Abschnitt 5.3).

Das erste *Merrifield*-spezifische Problem ergab sich bereits bei der Anknüpfung der Reformatsky-Substrate: Säuren können nur durch inverse Veresterung am *Merrifield*-Harz angebracht werden, dies erreicht man mittels des Cäsium-Salzes der Säure und evtl. Iodid-Katalyse (Schema 5-6).



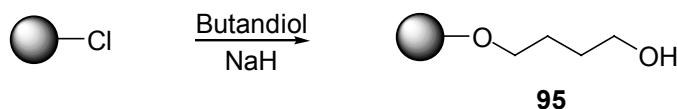
Schema 5-6

Im Falle der für die Chrom-Reformatsky-Reaktion erforderlichen α -Bromsäuren gelingt dies nicht, da diese beim Versuch, das Cäsiumsalz zu isolieren, polymerisieren (Schema 5-7).

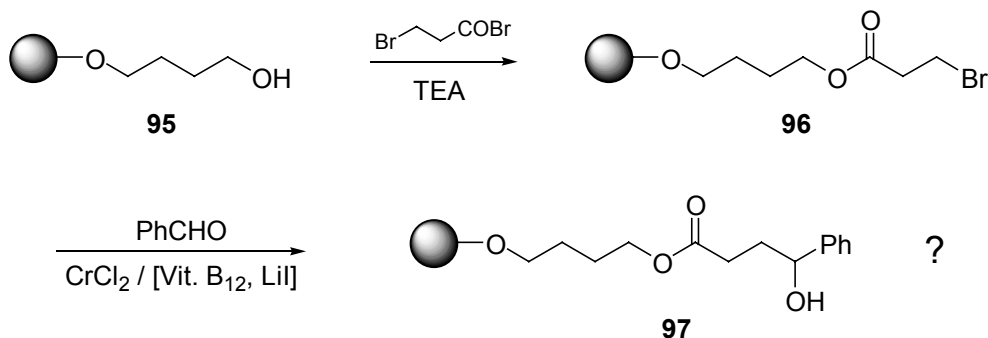


Schema 5-7

Um dieses Problem zu umgehen, wurde ein Diol als Linker eingefügt:

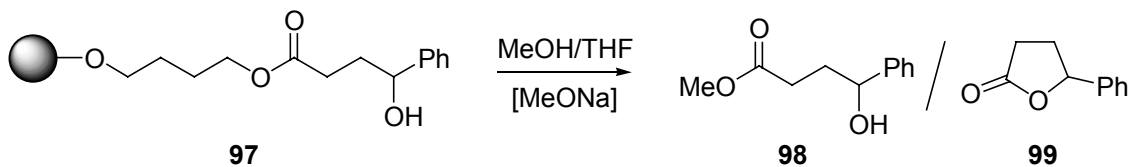


An diesen Linker lassen sich nun problemlos Säurehalogenide anknüpfen. Als Testsystem wurde zunächst ein Substrat für die Homoenolat-Reaktion ausgewählt (Schema 5-8). Das hat den Grund, dass zur Produktabspaltung deutlich basische Bedingungen nötig sein werden, was bei Reformatsky-Produkten zu Retroaldolspaltung führen kann.



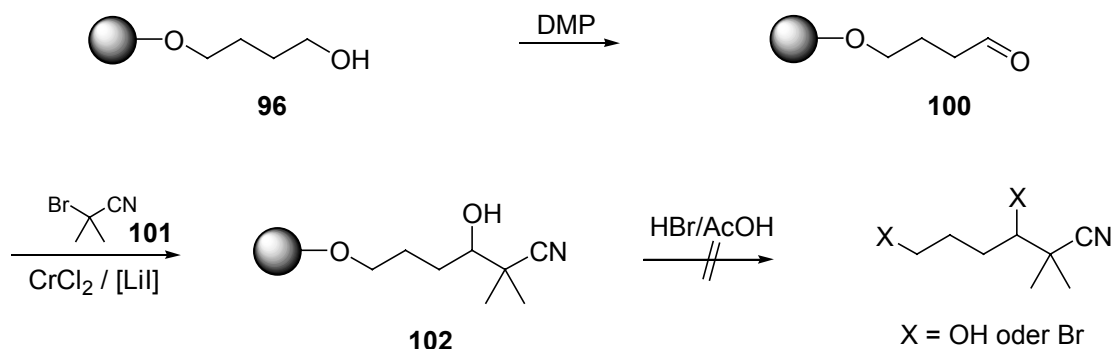
Schema 5-8

Zur Abspaltung wird das Harz **97** Umesterungsbedingungen⁽¹¹⁹⁾ unterworfen (Schema 5-9). Es lässt sich aber keines der beiden erwarteten Produkte **98** oder **99** isolieren. Da auch die Bromverbindung nicht zurück gewonnen wird, lässt sich nicht entscheiden, ob nun die chromvermittelte Kupplungsreaktion oder die Abspaltung versagt hat. Wahrscheinlicher ist allerdings ersteres.



Schema 5-9

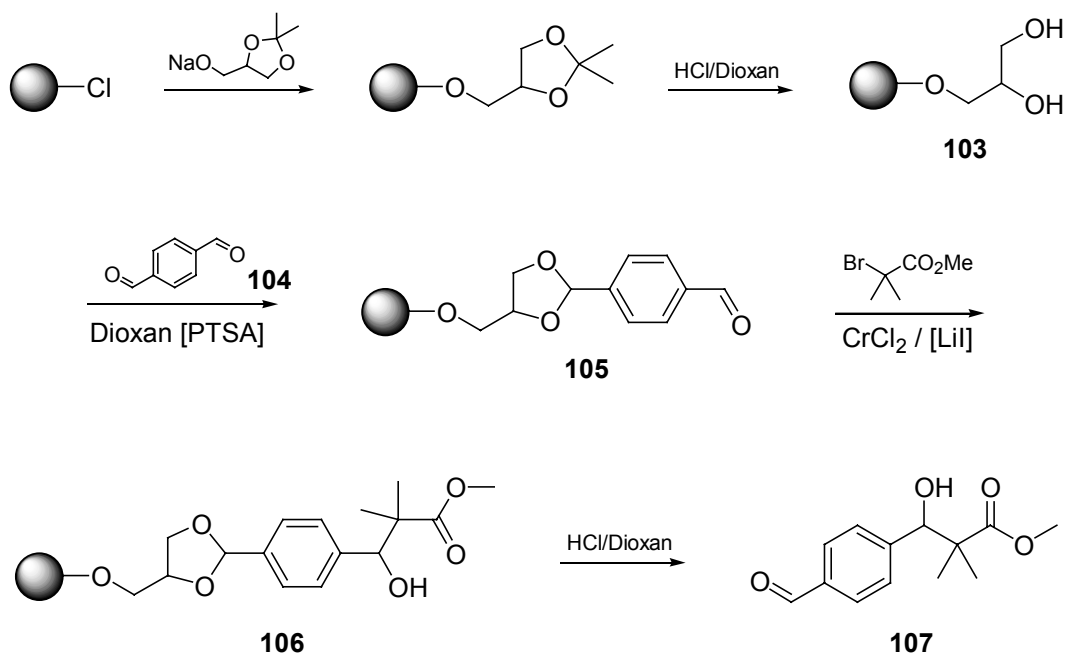
Mit dem erzeugten Linker konnte nun aber auch ein anderer Weg versucht werden: die Erzeugung einer Aldehyd-Gruppe am Harz. Der festphasengebundene Alkohol **95** lässt sich mit *Dess-Martin-Periodinan*⁽¹²⁰⁾ zum Aldehyd **100** oxidieren und nachfolgend mit Reformatsky-Substraten umsetzen (Schema 5-10).



Schema 5-10

Das Produkt **102** lässt sich im FT-IR-Spektrum nachweisen anhand seiner Nitril-Bande und durch das Verschwinden der Carbonyl-Bande gegenüber dem Spektrum von **100**. Zweifelsfrei nachweisen ließe sich die Reaktion allerdings nur durch Abspaltung des Produkts. Ein Versuch mit 47%iger HBr in Eisessig zur Spaltung des Benzylethers zeigte jedoch keinen Erfolg.

Ein mittels einer Ether-Brücke am Harz immobilisierter Aldehyd ist also untauglich wegen der fehlenden Abspaltungsmöglichkeit. Leznoff et al. entwickelten eine Methode zur Immobilisierung von Terephthalaldehyd mit dem Glycerin-Linker **103**⁽¹²¹⁾ (Schema 5-11): Es entsteht ein 1,3-Dioxolan, welches stabil ist gegenüber vielen Reaktionsbedingungen aber andererseits auch problemlos abgespalten werden kann durch Einwirkung von Säure und Wasser.



Schema 5-11

Der auf diese Weise immobilisierte Aldehyd **105** reagiert mit Methyl-2-bromisobutyrat zum Addukt **106**, welches nach der Abspaltung in einer relativen Ausbeute von 60% als **107** isoliert wird^a. Die restlichen 40% sind Terephthalaldehyd.

Da Terephthalaldehyd erstens der einzige käufliche und zweitens der einzige problemlos handhabbare Dialdehyd ist, wurde hier, nach einigen erfolglosen Syntheseversuchen für aliphatische Dialdehyde, auf weitere Beispiele verzichtet.

^a Bei Reaktionen an fester Phase macht es nicht viel Sinn, eine absolute Ausbeute anzugeben, da man meist die genaue Beladung des Trägerharzes nicht kennt. Sinnvoller ist daher die Angabe der relativen Ausbeute, d. i. der (molare) Anteil des Produktes an der Gesamtmenge der isolierten Produkte. Die absoluten Ausbeuten sind meist deutlich niedriger, da man sie, wenn die Beladung unbekannt ist, auf die theoretische (= maximal mögliche) Beladung des Harzes beziehen muss. Im obigen Falle z.B. beträgt die absolute Ausbeute 23%.

5.2 Spezielle Linker

Es wurden zahlreiche kommerziell erhältliche Harze entwickelt, die mit besonderen funktionellen Gruppen ausgestattet sind⁽¹²²⁾. Zweck dieser Gruppen ist es, eine einfache Anbringung der Substrate und vor allem die Abspaltung der Produkte unter milden Bedingungen zu ermöglichen. Die Funktionsweise der meisten dieser Gruppen beruht auf besonders aktivierten Benzyl-, Benzhydryl- oder Tritylpositionen. Die in dieser Arbeit verwendeten Harze dieses Typs sind in Abbildung 5-1 zusammengestellt, zusammen mit ihren im weiteren verwendeten Kurzformeln.

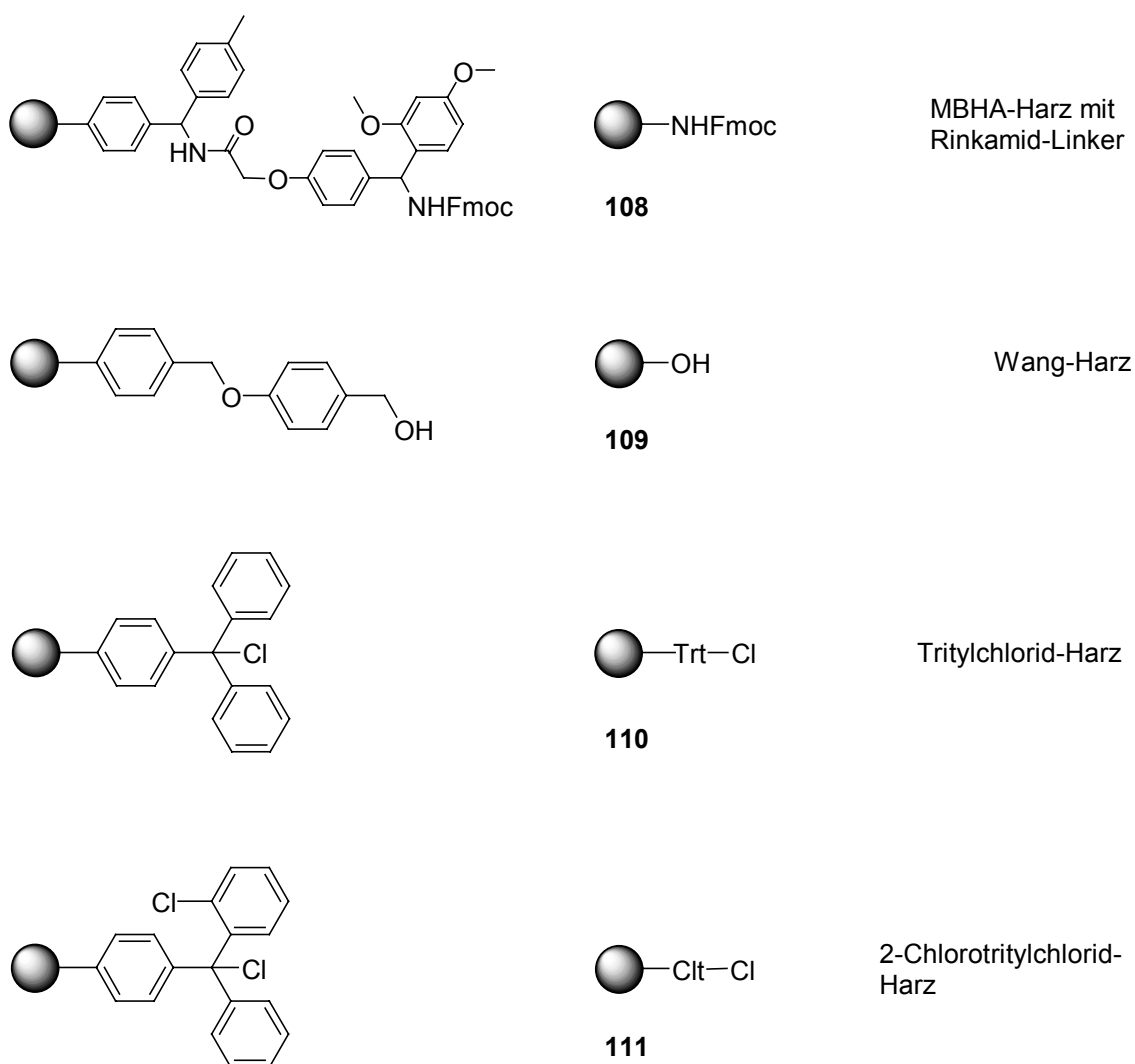


Abbildung 5-1: Verwendete Harze und Linker

Die Produktabspaltung läuft bei diesen Harzen unter relativ milden Bedingungen glatt und quantitativ ab. Zur Abspaltung wird üblicherweise 5%ige (Trityl-Harz), 40-60%ige (Rinkamid) bzw. 60-80%ige (Wang-Harz) Trifluoressigsäure in Dichlormethan

verwendet. Die Fmoc-Schutzgruppe am Rinkamid-Linker wird immer erst unmittelbar vor der Verwendung mit 20% Piperidin in DMF abgespalten.

5.2.1 Strategie I: Bromid am Harz, Aldehyd in Lösung

Die Vorteile dieser Vorgehensweise sind:

- Die billige Komponente (Aldehyd) wird im Überschuss eingesetzt, die teuren Komponenten (Bromid und Chrom(II)chlorid) im Unterschuss.
- Die Beladung des Harzes ist durch mikroanalytische Halogen-Bestimmung ziemlich genau bestimmbar, was vor allem für Methoden-Optimierungen wichtig ist.
- Die Edukte sind großenteils käuflich, es ist daher nur ein Schritt zur Immobilisierung des gewünschten Moleküls am Harz nötig.

Die Nachteile:

- Bereits geringe Wasserspuren führen zu Ausbeuteverlusten, da die Unterschusskomponente (das Chromenolat) wasserempfindlich ist.
- Die eingangs beschriebenen iterativen Reaktionen sind nicht oder nur umständlich möglich.

5.2.1.1 Chrom-Reformatsky-Reaktionen

In Schema 5-12 und Tabelle 5-1 sind die Ergebnisse der Reaktionen von immobilisiertem 2-Bromisobutyrat am Wang-Harz (X = O, **112a-115a**) bzw. am Rinkamid-Harz (X = NH, **112b-115b**) zusammengestellt.



Schema 5-12

Tabelle 5-1: Reaktionen von Festphasen-gebundenem 2-Bromisobutyrat

<i>Nr.</i>	<i>X</i>	<i>LiI</i> [Äquiv.]	<i>LM</i>	<i>T</i> [°C]	<i>t</i> [h]	<i>113</i> [% (rel.%)]	<i>114</i> [%]	<i>115</i> [% (rel.%)]	Σ ¹⁾ [%]
1	O	-	DMF	RT	1.25	17 (40)	0	26 (60)	43
2	O	-	DMF	RT	1.5	24 (65)	0	13 (35)	37
3	O	-	DMF	45 – 55	2.25	0	0	0	0 ²⁾
4	O	1.0	DMF	60	3.0	11 (100)	0	0	11
5	O	1.0	THF ³⁾	60	3.0	14 (100)	0	0	14
6	NH	-	DMF	RT	1.25	0	0	51 (100)	51
8	NH	-	DMF	RT	1.5	12 (34)	0	23 (66)	35
9	NH	-	DMF	45 – 55	2.25	0	0	0	0 ⁴⁾

¹⁾ Die geringen absoluten Ausbeuten sind vermutlich auf Verluste der leicht flüchtigen Verbindungen **114** im Vakuum zurückzuführen.

²⁾ Abspaltungsversuch durch Umesterung mit kat. NaOMe in MeOH/THF.

³⁾ Eigentlich ein THF/DMF-Gemisch im Verhältnis 4:1, da das Chromdichlorid immer als DMF-Lösung zugegeben wurde.

⁴⁾ Abspaltungsversuch durch Transaminierung mit n-Butylamin.

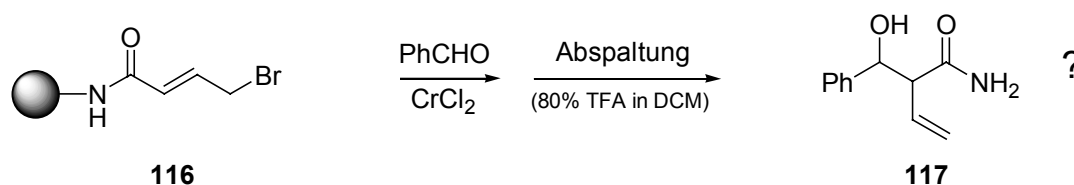
Wie man an den Einträgen **4** und **5** sieht, reagiert das Bromid erst bei längeren Reaktionszeiten bzw. erhöhten Temperaturen vollständig mit Chrom(II). Bei allen anderen Reaktionen werden mehr oder weniger große Mengen an Bromverbindung zurückgewonnen. Ursache kann allerdings auch die Verwendung von LiI bei **4** und **5** sein.

Ungewöhnlich ist diese Reaktionsträgheit in jedem Fall, da der erste Schritt der Chrom- Reformatsky-Reaktion, die Bildung des chromorganischen Reagens, bei diesem Substrat in Lösung sehr schnell (innerhalb weniger Minuten) abläuft. Ein möglicher Grund ist die bereits erwähnte unpolare Umgebung in der Nähe des Harz-Rückgrads, sowie der sterische Anspruch des Linkers. Frühere Untersuchungen zeigten, dass das Chrom auf sperrige Ester und Amide empfindlich reagiert⁽⁶²⁾.

Die angegebenen relativen Ausbeuten sagen in diesen Fällen wenig aus über den tatsächlichen Umsatz, da das Nebenprodukt **114** vermutlich unter den verwendeten Bedingungen der Produktisolation (präp. HPLC mit nachfolgender Lyophilisierung der Fraktionen) wegen seiner Flüchtigkeit verloren geht.

Reaktionen mit dem vinylogenen Substrat 4-Bromcrotonat (**116**) (Schema 5-13) verliefen enttäuschend. Schon die Anbringung von 4-Bromcrotonsäure an den Rinkamid-Linker erwies sich als problematisch, da die hochaktivierte allylische Halogenidposition ebenfalls leicht mit Aminen reagiert, so dass nur eine der getesteten Standardmethoden

zur Peptidkupplung zum Ziel führte, die Kupplung mittels DIC⁽¹²³⁾. Eine Veresterung mit dem Wang-Linker ließ sich überhaupt nicht realisieren.



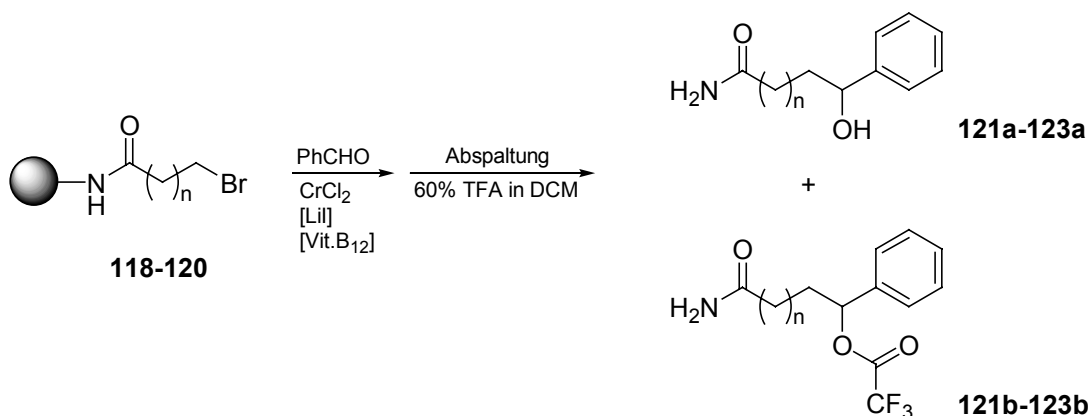
Schema 5-13

Immobilisiertes 4-Bromcrotonamid reagiert mit Chrom(II) zu komplexen Produktgemischen, die den Massenspektren zufolge das Aldolprodukt **117** zwar enthalten, lt. NMR-Spektren aber in so geringer Menge, dass eine Weiterverfolgung nicht lohnenswert erschien.

5.2.1.2 Homoenolate

Um das Verhalten der Takai-Reaktion an fester Phase zu ermitteln, wurden drei ω -Bromcarbonsäuren mit deutlich unterschiedlichen Kettenlängen, 3-Brompropionsäure, 8-Bromoctansäure und 11-Bromundecansäure, ans Rinkamid-Harz gekuppelt.

Unter den Standardbedingungen für die Takai-Reaktion (20 h, 40°C in DMF) entstehen die entsprechenden Homoaldole in mäßigen absoluten Ausbeuten (Schema 5-14 und Tabelle 5-2), allerdings als einzige isolierbare Produkte, d.h. relativen Ausbeuten von 100%. Ein Teil der Produkte bildet unter den Abspaltungsbedingungen die TFA-Ester **121b-123b**.



Schema 5-14

Tabelle 5-2: Homoenolat-Reaktionen

<i>Nr.</i>	<i>n</i>	<i>LiI</i> [Äquiv.]	<i>Vit. B₁₂</i> [Äquiv.]	<i>t [h]</i>	<i>T [°C]</i>	<i>a</i> [% (rel.%)]	<i>b</i> [% (rel.%)]	$\Sigma^{*})$ [%]
1	1 (121)	0.5	0.08	20	40	17 (100)	0	17
2	6 (122)	0.5	0.08	20	40	6 (32)	13 (68)	19
3	9 (123)	0.5	0.08	20	40	19 (66)	10 (34)	29

^{*)} Nach präp. HPLC; trotz der geringen absoluten Ausbeute an Zielprodukten sind keine anderen Produkte isolierbar.

Sofern es bei nur drei Beispielen überhaupt erlaubt ist, von Tendenzen zu sprechen, erkennt man eine Ausbeutezunahme mit größerer Kettenlänge. Dies steht im Widerspruch zu dem, was man über Takai-Reaktionen in Lösung weiß. Auch dies kann ein Hinweis darauf sein, dass das Chrom-Ion die unpolare Umgebung in unmittelbarer Nähe des Harz-Rückgrades meidet.

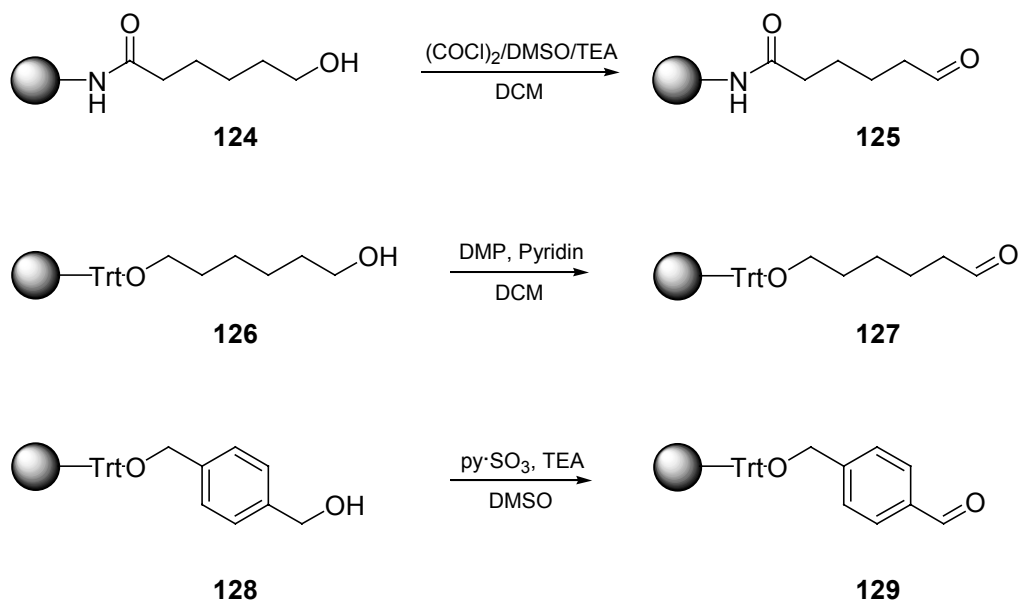
Das Ergebnis kann allerdings auch ein Artefakt sein: schließlich ist Nr. **1** das einzige Beispiel, bei dem kein TFA-Ester isoliert wurde. Dieses Nebenprodukt könnte sich bei einem so kleinen Molekül im Hochvakuum (bei der Aufarbeitung der HPLC-Fractionen) verflüchtigt haben und somit die Ausbeute verfälschen.

5.2.2 Strategie II: Aldehyd am Harz, Bromid in Lösung

Die Vor- und Nachteile dieser Vorgehensweise sind die genaue Umkehrung derer im vorangegangenen Abschnitt und werden daher hier nicht wiederholt.

5.2.2.1 Generierung der Aldehyd-Funktion am Harz

Käufliche Aldehyde mit einer weiteren, zur Verknüpfung mit dem Harz tauglichen Funktionalität sind rar, mit Terephthalaldehyd und substituierten Benzaldehyden erschöpft sich diese Liste auch schon. Dies bedeutet, man muss die Aldehyd-Gruppe am Harz erzeugen, und das geschieht am besten durch Oxidation von immobilisierten Diolen oder ω -Hydroxysäuren (Schema 5-15).

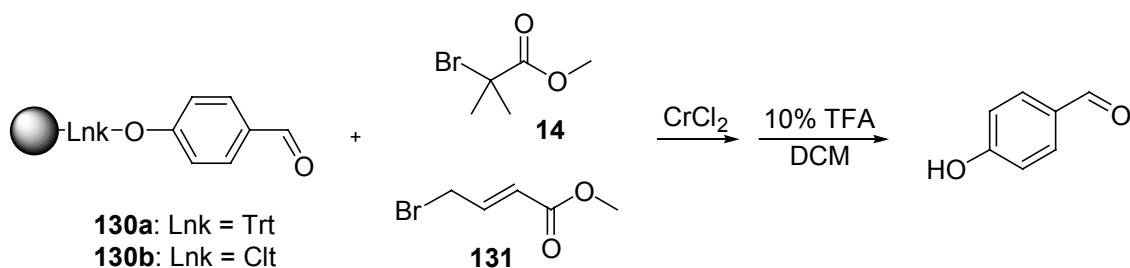


Schema 5-15

Wie meistens, wenn die Transformation eines Alkohols zum Aldehyd gefordert ist, erwies sich die Swern-Oxidation am geeignetsten (Schema 5-15, oben). Mit Trityl als Linker (Schema 5-15, Mitte und unten) lässt sich diese Methode wegen der extremen Säureempfindlichkeit des Trityl-Linkers jedoch nicht anwenden⁽¹²⁴⁾, so dass hier andere Verfahren erforderlich waren: Benzylalkohol **128** ließ sich mit Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex (*Parikh-Doering* Methode⁽¹²⁵⁾) oxidieren, allerdings nie quantitativ: das Verhältnis von Aldehyd zu Alkohol ließ sich unter keinen Umständen auf über 67:33 steigern (ermittelt durch Abspaltung und NMR); die verbliebenen Alkoholgruppen wurden für die nachfolgenden Chrom-Reformatsky-Reaktionen TMS-geschützt. Für die Oxidation des aliphatischen Alkohols **126** war das Ergebnis mit Pyridin·SO₃ noch deutlich schlechter (obwohl diese Methode in der Literatur auch für immobilisierte aliphatische Aldehyde beschrieben ist⁽¹²⁴⁾), so dass hier das *Dess-Martin*-Periodinan verwendet wurde.

5.2.2.2 Chrom-Reformatsky-Reaktionen

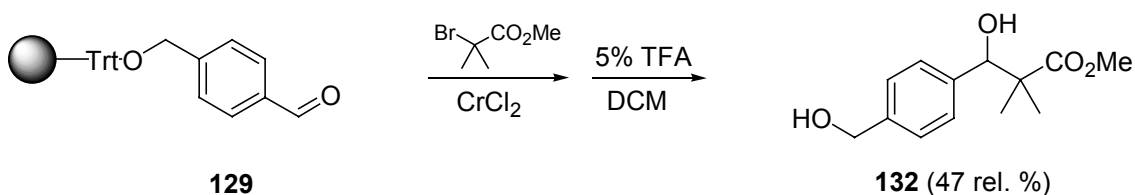
Zunächst wurde *p*-Hydroxybenzaldehyd als einer der wenigen käuflichen funktionalisierten Aldehyde immobilisiert und umgesetzt (Schema 5-16).



Schema 5-16

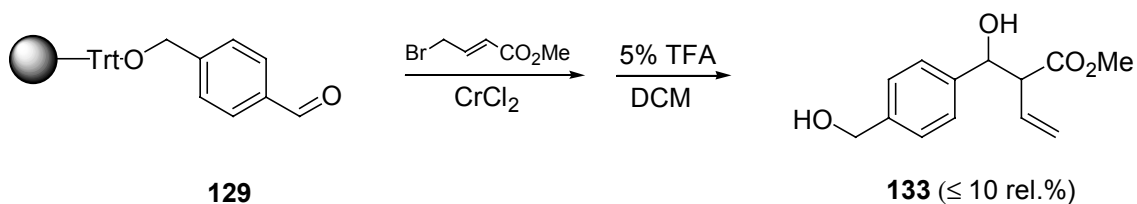
Dieser Aldehyd reagiert in keiner Weise mit den Reformatsky-Substraten **14** und **131**, auch nicht unter deutlich erhöhten Temperaturen (60°C) und verlängerten Reaktionszeiten (18 h). Abspaltung liefert immer den Aldehyd zurück. Elektronenreiche aromatische Aldehyde reagieren allerdings auch in Lösung recht träge und tendieren eher zur Pinacolkupplung.

Positiver dagegen die Ergebnisse bei Aldehyd **129**: Er reagiert mit 2-Bromisobutyrat in 47% relativer Ausbeute zum Reformatsky-Produkt **132** (Schema 5-17), der Rest wird als Aldehyd zurück isoliert. Dieses Ergebnis konnte allerdings beim Wechsel von THF zu DMF als Lösemittel nicht reproduziert werden (Tabelle 5-3, Einträge 1 und 4).



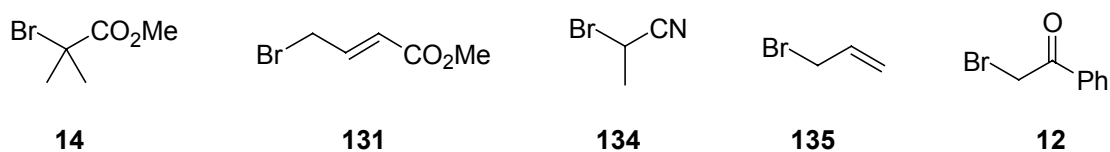
Schema 5-17

Mit 4-Bromcrotonat ist das Ergebnis deutlich schlechter, man erhält unter 10 rel.% Reformatsky-Produkt **133** (ermittelt aus NMR-Rohspektrum).



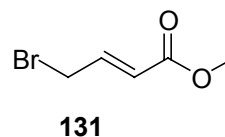
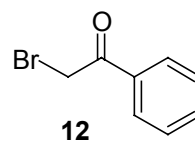
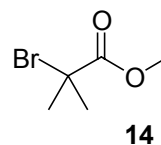
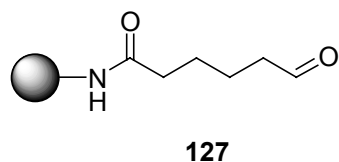
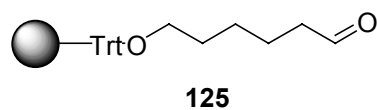
Schema 5-18

Insgesamt wurden die Bromide **14**, **131**, **134**, **135** und **12** getestet, **14** und **131** sind die einzigen, die Reformatsky-Produkte lieferten (Tabelle 5-3)

Tabelle 5-3: Reaktionen von immobilisiertem **129**

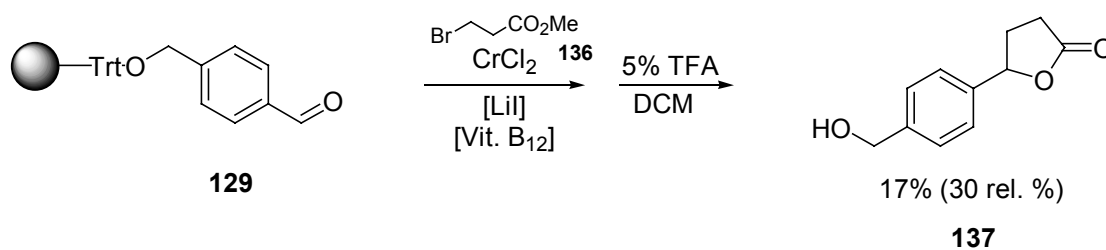
<i>Nr.</i>	<i>Bromid</i>	<i>LiI</i>	<i>LM</i>	<i>T [°C]</i>	<i>t [h]</i>	<i>Ausbeute [rel.%]</i>
		[Äquiv.]				
1	14	-	THF	45	2	47
2	131	-	THF	45	2	≤ 10
3	12	-	THF	45	2	0
4	14	2.2	DMF	35	16	0
5	134	2.2	DMF	35	16	0
6	135	2.2	DMF	35	16	0
7	12	2.2	DMF	35	16	0

In Verbindung mit den aliphatischen Aldehyden **125** und **127** wurden die Bromide **12**, **14** und **131** getestet, ohne Erfolg. Allerdings war im Falle von **127** nicht ganz sicher, ob der Aldehyd tatsächlich vorliegt, d.h. ob die *Dess-Martin*-Oxidation funktioniert hatte.



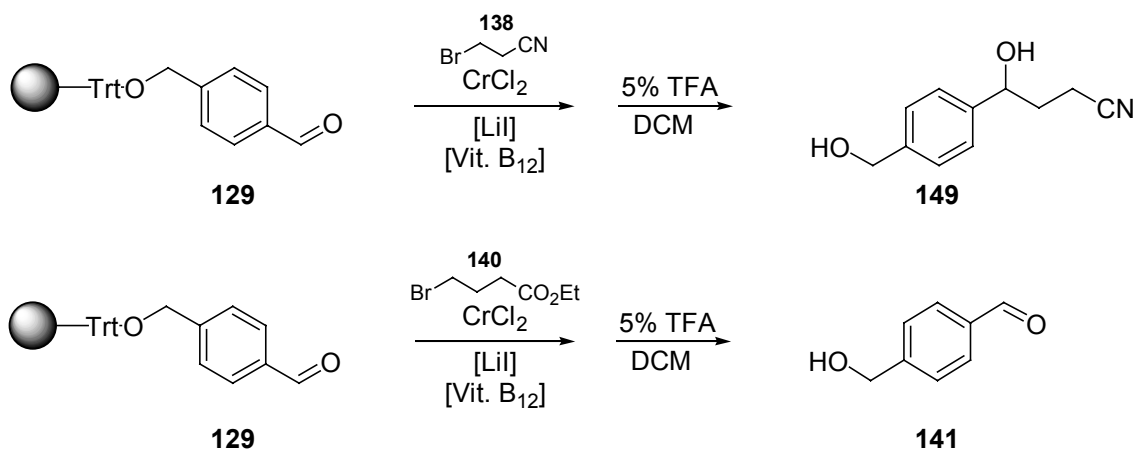
5.2.2.3 Homoenolate

Zur Untersuchung der Takai-Reaktion mit **129** wurden drei Substrate ausgewählt: Methyl-3-brompropionat (**136**), 3-Brompropionitril (**138**) und Ethyl-4-brombutyrat (**140**). **129** reagiert mit **136** in mäßiger Ausbeute (17%, 30 rel.%) zum Homoaldol-Produkt, welches nur in Form des Lactons **137** isoliert wird (Schema 5-19).



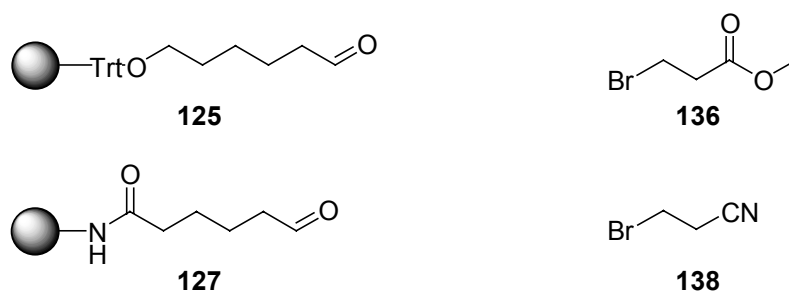
Schema 5-19

Das Nitril **138** reagiert schon so schlecht, dass das Zielprodukt **139** nur im Massenspektrum, nicht dagegen im NMR zu sehen ist, und bei **140** findet man überhaupt kein Produkt (Schema 5-20).



Schema 5-20

In Verbindung mit den aliphatischen Aldehyden **125** und **127** zeigt sich das gleiche Bild wie bei den Reformatsky-Reaktionen: Nach Reaktion mit **136** und **138** lassen sich keine Homoaldol-Produkte isolieren.



5.3 Polyethylenglycol-funktionalisierte Träger (Tentagele)

Tentagele sind Polystyrol-Harze, die mit Polyethylenglycol-Ketten mit mittleren Molekulargewichten von 3000 bis 4000 funktionalisiert sind (siehe Abbildung 5-2). Die wichtigste Eigenschaft dieser Harze ist die Polarität und Beweglichkeit ihrer PEG-„Tentakeln“, die Reaktionsbedingungen fast wie in einer homogenen Lösung vermitteln. Das hohe Molekulargewicht der Ketten hat allerdings zur Folge, dass die Beladung des Harzes recht gering ist (üblicherweise 0.2 bis 0.3 mmol/g) – bei dem hohen Gramm-Preis dieser Harze ein nicht zu unterschätzender Kostenfaktor.

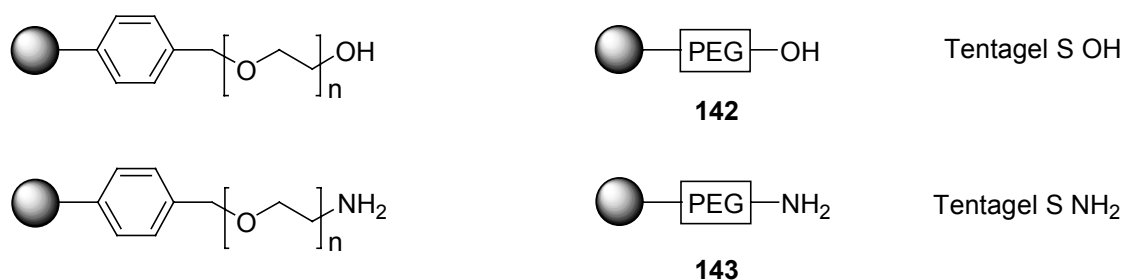
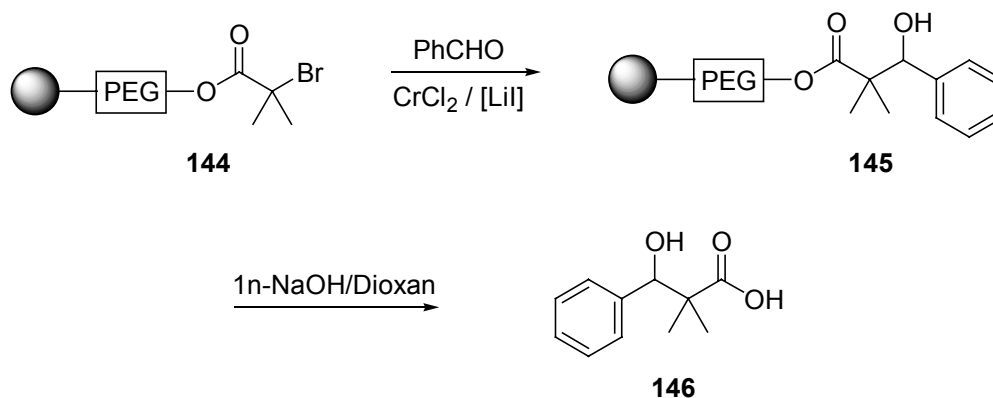


Abbildung 5-2

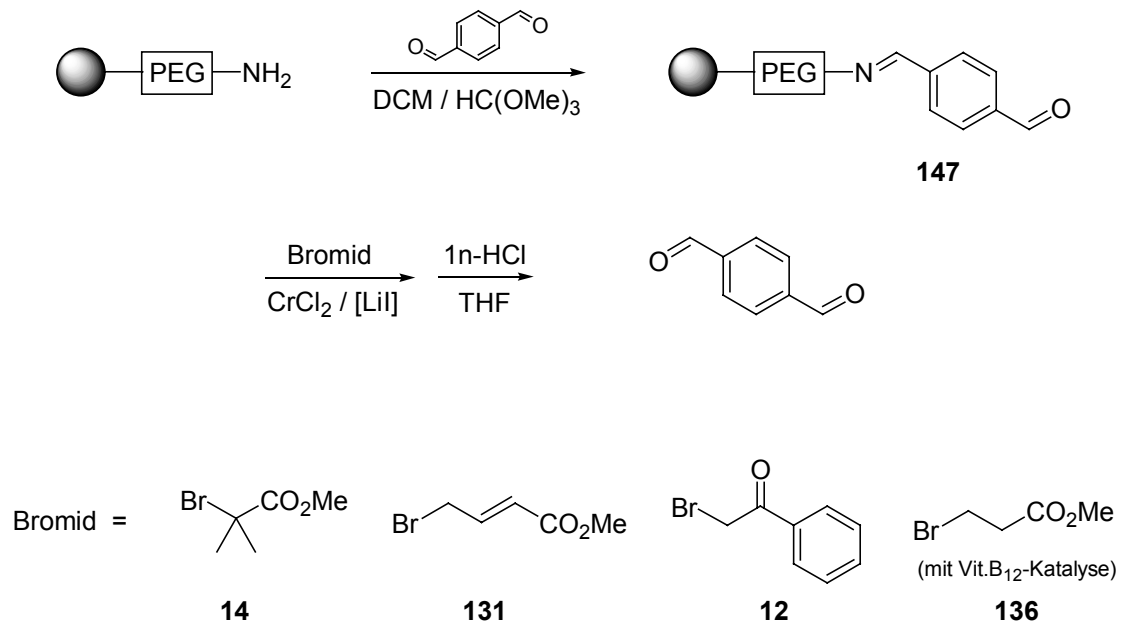
An Tentagel S OH immobilisiertes 2-Bromisobutyrat (**144**) reagiert mit CrCl₂ quantitativ, nach der Chrom-Reformatsky-Reaktion wird in der Elementaranalyse des Harzes kein Brom mehr gefunden. Nach Abspaltung unter Bedingungen der alkalischen Verseifung erhält man als einziges Produkt (d.h. 100% rel. Ausbeute) das Aldolprodukt **146** in 31% (THF als Lösemittel) bzw. 35% (DMF) absoluter Ausbeute (Schema 5-21).



Schema 5-21

Die Aminofunktion des Tentagels S NH_2 eignet sich dazu, Aldehyde als Imine zu immobilisieren⁽¹²⁶⁾. Auf diese Weise lässt sich wieder Terephthalaldehyd als Substrat verwenden, der ja schon in Abschnitt 5.1 recht vielversprechende Resultate zeigte.

In Form des Imins am Tentagel erwies sich dieser Aldehyd jedoch als gänzlich unreaktiv. Die Reformatsky- (und Takai-) Substrate **14**, **131**, **12** und **136** wurden getestet, und bei allen Reaktionen wurde nach der sauren Abspaltung nur der freie Aldehyd zurück isoliert (Schema 5-22).



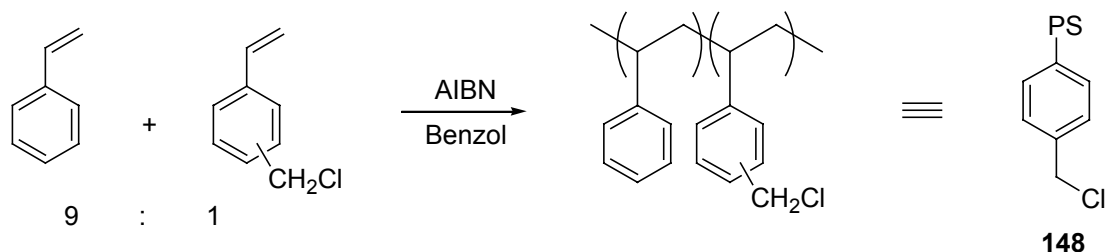
Schema 5-22

5.4 Lösliche Träger

Viele der durch die heterogenen Reaktionsbedingungen verursachten Probleme der Synthese an fester Phase können überwunden werden, indem man zu löslichen, d.h. nicht-quervernetzten Polymeren übergeht. So kommt man wieder zu den gewohnten homogenen Reaktionsbedingungen und spart sich viel Optimierungs-Arbeit, bei Erhalt des großen Vorteils der Festphasen-Synthese: der einfachen und quantitativen Produktisolierung⁽¹²⁷⁾. Darüber hinaus sind die Produkte auch ohne vorherige Abspaltung der NMR-Spektroskopie zugänglich.

5.4.1.1 Hydrophobe Polymere

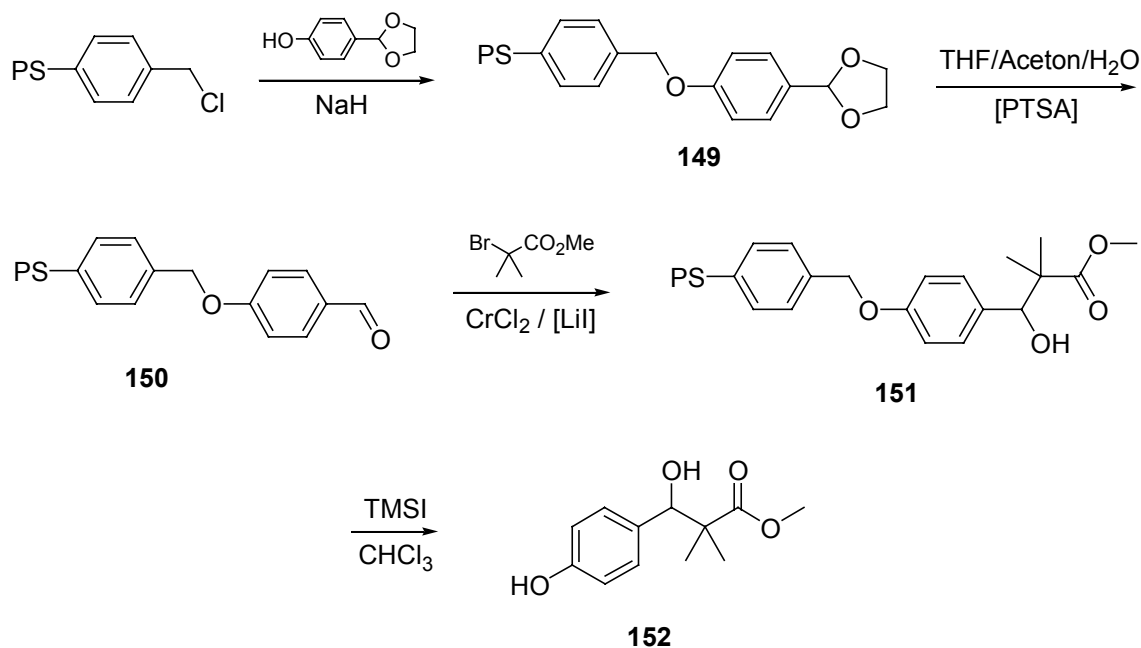
Ein häufig verwendeter Vertreter dieses Typs ist chlormethyliertes Polystyrol **148**, das lösliche (lineare) Analogon zum *Merrifield*-Harz. Es wird durch Copolymerisation von Styrol und Chlormethylstyrol dargestellt⁽¹²⁸⁾ (Schema 5-23).



Schema 5-23

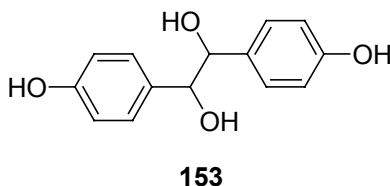
Dieses Polymer ist in vielen wichtigen Lösemitteln löslich (CHCl_3 , Dichlormethan, THF, DMF, u.v.a.) und lässt sich andererseits durch Zugabe von Methanol zur Lösung quantitativ fällen.

An dieses Polymer wurde nun *p*-Hydroxybenzaldehyd angeknüpft und der Chrom-*Reformatsky*-Reaktion mit Methyl-2-bromisobutyrat unterworfen (Schema 5-24).



Schema 5-24

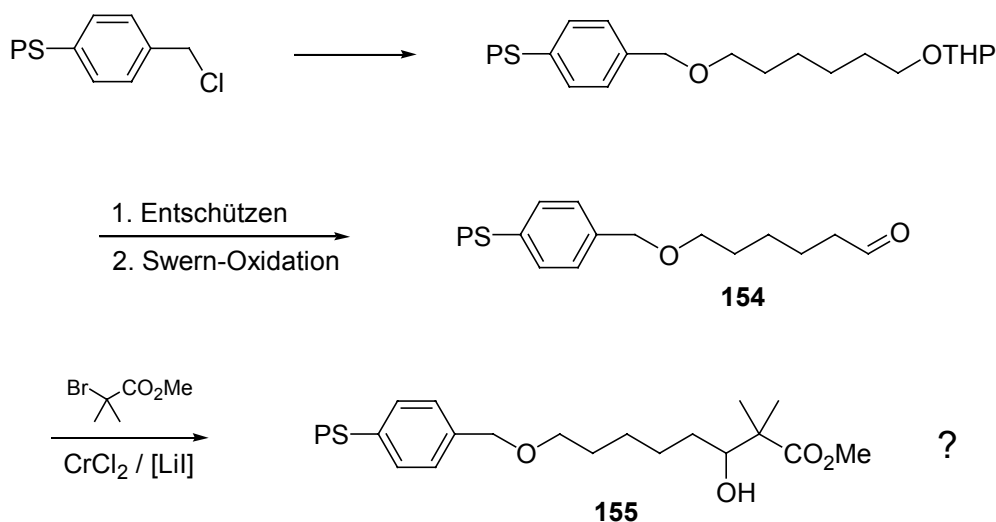
Das resultierende Produkt-Polymer war erstaunlicherweise nicht mehr löslich in den genannten Lösemitteln. Die einzig mögliche Erklärung dafür ist eine Pinacolkupplung des Aldehyds, welche das Polymer quervernetzen würde. Die Abspaltung des Produkts mit Trimethyliodsilan (Phenolether-Spaltung nach Lott et al.⁽¹²⁹⁾) lieferte jedoch nur das Aldolprodukt **152** in 44% absoluter Ausbeute, das Dimer **153** wurde nicht gefunden.



Hier zeigt sich also, dass die Heterogenität des Mediums oder auch die Starrheit des Trägers tatsächlich ein Problem darstellen für die Chrom-Reformatsky-Reaktion, schließlich blieb die gleiche Reaktion an einem unlöslichen Träger ohne jeden Erfolg (siehe Schema 5-16, Seite 54).

Um die gleiche Reaktion auch mit einem aliphatischen Aldehyd zu testen, wurde versucht, an Polymer **148** immobilisiertes Hexandiol durch eine Swern-Oxidation zum Aldehyd zu transformieren (Schema 5-25, Mitte). Das Produkt-Polymer ist nach der Reaktion kaum noch löslich – auch hier ist die Ursache unklar. Eventuell tritt hier Quervernetzung durch intermolekulare Aldol-Reaktionen ein. Das Polymer zeigt ein deutliches Aldehyd-CH-Signal im NMR-Spektrum, daher wurde eine Chrom-

Reformatsky-Reaktion versucht. Das Reaktionsprodukt war vollkommen unlöslich in diversen Lösemitteln, so dass keine NMR-Spektren gemessen werden konnten. Ein Versuch zur Etherspaltung mit Trimethyliodsilan, nach Jung et al.⁽¹³⁰⁾ eine für Benzylether gut geeignete Methode, lieferte keine Produkte.



Schema 5-25

5.4.1.2 Hydrophile Polymere

Bereits weiter oben wurde die Vermutung geäußert, dass die stark unpolare Umgebung in der Nähe des Harzes sich negativ auswirkt auf den Reaktionsablauf, da die Chrom-Reformatsky-Reaktion am besten in hochpolaren Lösemitteln (THF und DMF) funktioniert. Dies steht auch im Einklang mit den besseren Ergebnissen mit Tentagel. Es bestand daher die begründete Aussicht, die Ergebnisse durch Verwendung eines löslichen, polaren Polymers weiter verbessern zu können.

Lösliches Polyethylenglycol wurde bereits häufig und mit Erfolg als Träger in Peptid-Synthesen eingesetzt⁽¹²⁷⁾. Die Produktisolierung erfolgt dabei, in Umkehrung zur Vorgehensweise bei Polystyrolen, durch Fällung des Polymers mit einem unpolaren Lösemittel.

Sämtliche Versuche zu Chrom-Reformatsky-Reaktionen mit PEG-Monomethylether als Träger (mittleres Molekulargewicht 5000) scheiterten jedoch an der starken Komplexierung des Chroms im Polyether: selbst Chromatografie an Kationenaustauschern konnte die Chrom-Ionen nicht entfernen, so dass dieser Ansatz schnell als untauglich verworfen wurde.

6 EXPERIMENTELLER TEIL

Alle Reaktionen aus Kapitel 5.2. und einige aus Kapitel 5.3. wurden in den Labors der Abteilung für kombinatorische Chemie der F. Hoffmann-La Roche AG in Basel durchgeführt.

Einige Reaktionen der Kapitel 3.3. und 4.3. wurden am chemischen Institut der Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Brasilien, durchgeführt.

6.1 Analytik

NMR-Spektren wurden mit den Geräten Bruker ARX300 (300 MHz/75.5 MHz) und Varian VXR400 (400 MHz/100.6 MHz) (LMU), Bruker DPX200 (200 MHz/50.3 MHz) und Bruker DPX400 (400 MHz/100.6 MHz) (UFSM) bzw. Bruker AX250 (250 MHz) (Roche) in den jeweils angegebenen Lösemitteln aufgenommen. Die chemische Verschiebung δ , bezogen auf Tetramethylsilan als internen Standard, wird in ppm, die Kopplungskonstante J in Hz angegeben. Die Signalmultiplizität wird mit s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett) und m (Multiplett) angegeben. Angaben zur Multiplizität in ^{13}C -Spektren stammen aus DEPT-Experimenten.

IR-Spektren wurden auf Bruker IFS45, Perkin Elmer 298 und 1420 Infrared Spectrophotometer (LMU) bzw. Nicolet FTIR Magna System 860 (Roche) aufgenommen. Die Wellenzahlen sind in cm^{-1} angegeben.

Massenspektren wurden mit Finnigan MAT90 und Finnigan MAT95Q (LMU) bzw. Sciex Perkin Elmer API 100LC (Roche) mit der angegebenen Ionisierungsmethode aufgenommen.

Elementaranalysen wurden von der mikroanalytischen Abteilung des Instituts für Organische Chemie der LMU bzw. von der entsprechenden Abteilung bei der F. Hoffmann-La Roche AG durchgeführt.

Analytische Dünnschichtchromatographie wurde auf DC-Alufolien, Kieselgel 60 F_{254} , der Firma Merck durchgeführt. Die Sichtbarmachung erfolgte mit Iod, gefolgt von ethanolischer Molybdätdi-phosphorsäure-Lösung. Angegeben werden die R_f -Werte und das Laufmittel.

Säulenchromatographie wurde an Kieselgel der Korngröße 40 - 63 μm der Firma Merck unter erhöhtem Druck (ca. 0.3 bar) durchgeführt (Flash-Chromatographie).

HPLC wurde mit den Geräten HP 1100 (DAD) (analytisch), Perkin-Elmer LC-MS (analytisch sowie präparativ) und Gilson (präparativ) mit den Säulen des Typs YMC Pro C18 in den Größen 75 x 4.6 mm (Korngröße 5 μm), 50 x 4.0 mm (3 μm) und 50 x 20 mm (5 μm) durchgeführt (Roche).

Vorbereitung der Reagenzien:

Es wurden die im Arbeitskreis vorhandenen oder über die üblichen Firmen zu beziehenden Reagenzien verwendet. Tetrahydrofuran wurde über Kalium/Benzophenon, Diethylether über Kalium/Natrium-Legierung, Acetonitril und Dichlormethan über Phosphorpentoxid absolutiert. DMF wurde in wasserfreier Form von Fluka erworben. Chrom(II)chlorid wurde in 99.9%iger Reinheit von Strem Chemicals bzw. 90%ig von Merck bezogen.

Flüssige Aldehyde und Ketone wurden von Calciumchlorid unter Argon oder im Vakuum (je nach Siedepunkt) destilliert und über Molekularsieb 0.4 nm bei -20°C aufbewahrt, im Falle aliphatischer Aldehyde längstens 5 Tage, Benzaldehyd und Ketone bis zu einem Monat.

6.2 Tabelle synthetisierter Verbindungen in numerischer Reihenfolge

<i>Verbindung</i>	<i>Seite</i>	<i>Verbindung</i>	<i>Seite</i>	<i>Verbindung</i>	<i>Seite</i>
13	69	61	85	112a	104
15	68	63-66	86	112b	104
21	70	67	85	113a/115a	113
22/23	71	68	88	113b/115b	115
24	71	69	89	116	105
26	72	71	89	117	118
27	73	72	90	118	107
31	74	73	92	119	107
32	74	76	93	120	107
33	75	77	93	121-123	118
37a	75	78	95	124	108
37b	76	79	94	125	109
37c	76	80	94	126	110
39	77	81-83	95	127	111
40	77	85	97	128	111
41	78	87	99	129	112
42	79	89	98	130a	109
43	80	92	96	130b	110
44	80	95	100	132/133	121
45	81	96	101	137/139	123
47	81	97	101	144	104
48	82	100	100	147	112
49	83	102	100	148	125
50	83	103	102	149/150	126
51	84	105	102	151/152	127
57	99	107	103	154	128

6.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften

6.3.1 *Generelle Arbeitstechnik:*

Alle metallorganischen Umsetzungen werden in ausgeheizten und mit Argon gefüllten Glasapparaturen durchgeführt. Chrom(II)chlorid und gegebenenfalls zusätzliche Katalysatoren (LiI, Vitamin B₁₂) werden unter Argon eingewogen und die Ansatzgröße auf diese Einwaage berechnet. Alle weiteren Reagenzien werden, soweit flüssig, durch das Septum eingespritzt, andernfalls vorher im entsprechenden Lösemittel gelöst oder als Feststoff unter Argon zugegeben.

6.3.2 *Allgemeine Arbeitsvorschrift für Chrom-Reformatsky-Reaktionen in Lösung (AAV-1):*

In das Reaktionsgefäß werden 2.3 - 2.5 Äquiv. Chrom(II)chlorid und die jeweils angegebene Menge Lithiumiodid eingewogen und unter Rühren in dem entsprechenden abs. Lösemittel suspendiert/gelöst. Anschließend wird die angegebene Menge des Aldehyds oder Ketons zugesetzt und schließlich 1.0 Äquiv. der Halogenverbindung zugegeben und bei den angegebenen Bedingungen gerührt. Nach Reaktionsende wird mit ges. NaCl-Lösung hydrolysiert und dreimal mit Diethylether/Pentan im Verhältnis 2:1 bis 3:1 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung, Wasser (bei Ansätzen mit DMF als Lösemittel zweimal) und ges. Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird im Vakuum bei 40°C abgezogen. Durch komplexiertes Chrom(III) kann das Rohprodukt noch leicht grünlich gefärbt sein. In diesem Fall wird durch ca. 3 × 1 cm Kieselgel filtriert. Dazu wird das Produkt unverdünnt aufgetragen und mit ca. 50 ml des angegebenen Laufmittels eluiert.

Abweichungen von dieser Prozedur werden angegeben.

6.3.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften für Reaktionen an fester Phase

Arbeitstechnik:

Die Reaktionsgefäße werden im Trockenschrank bei 80 – 90°C getrocknet, anschließend mehrmals evakuiert und mit Argon belüftet. CrCl₂ und ggf. zusätzliche Katalysatoren (LiI, Vitamin B₁₂) werden unter Argon in ein ausgeheiztes, mit Argon gefülltes und mit Gummiseptum verschlossenes Reagenzglas eingewogen und in abs. DMF gelöst (1 ml DMF pro 100 mg CrCl₂). Flüssige Reagenzien und Lösemittel werden mittels Spritze durchs Septum zugegeben, feste Reagenzien im Argon-Gegenstrom.

Die Reaktionsgefäße (bis zu 10 Stück) befinden sich in einem temperierbaren Metallblock, welcher auf einem Vortex-Schüttler montiert ist und mittels eines Systems von Teflonschläuchen und Ventilen das gleichzeitige Absaugen und getrennte Sammeln der Reaktions- und Waschlösungen aus allen 10 Reaktionsgefäßen erlaubt.

Durchführung der Chrom-Reformatsky-Reaktionen:

Das Harz wird in dem angegebenen abs. Lösungsmittel suspendiert (ca. 10 ml pro Gramm Harz) und 2 – 5 Äquivalente des Aldehyds (Bromid am Harz) bzw. der Bromverbindung (Aldehyd am Harz) zugegeben. Dann wird die Lösung von CrCl₂ (2.5 - 5 Äq., bezogen auf Bromid) und ggf. LiI (0.3 – 1 Äq.) in DMF zugegeben und die Mischung bei der angegebenen Temperatur und Reaktionszeit geschüttelt. Die Reaktionslösung wird abgesaugt und das Harz wie angegeben gewaschen.

Kaisertest zur Detektion von freien Aminogruppen am Harz:

Kaiser I: eine Mischung von Phenol und Ethanol im Verhältnis 7:3

Kaiser II: 0.2 mM KCN in Pyridin

Kaiser III: 0.28 M Ninhydrin in Ethanol.

Die drei Lösungen werden zu wenigen Milligramm des zu testenden Harzes gegeben und 1 min im verschlossenen Probengläschen auf ca. 80°C erhitzt. Liegen freie Aminogruppen vor, so färbt sich das Harz tiefblau. Der Test ist sehr empfindlich und zeigt auch bei sehr geringen Mengen an freien Aminogruppen eine deutlich positive Reaktion.

6.4 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 2

6.4.1 2,2-Dimethyl-3-hydroxy-3-phenyl-propionsäuremethylester (15) (51)

a.)

2.44 mmol Ligand werden in 2 ml THF gelöst, auf -70°C gekühlt und mit 1.68 ml nBuLi-Lösung (2.68 mmol, 1.6M in Hexan) versetzt (Ligand **8**: 3.36 ml). Man lässt auf 0°C erwärmen, gibt die Lösung zu einer auf ca. -50°C gekühlten Suspension von 150 mg CrCl_2 (1.22 mmol) in 2 ml THF und rührt 5 – 10 min.

Zur Lösung des Chromkomplexes werden bei ca. -50°C nacheinander 100 μl (1.0 mmol) Benzaldehyd und 63 μl (0.49 mmol) 2-Brom-isobuttersäuremethylester gegeben. Man lässt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt 50 min. Die Mischung wird mit 1 ml ges. NaCl-Lösung und 1 ml 20%iger Citronensäure-Lösung hydrolysiert und nach AAV-1 aufgearbeitet. Das Produkt wird säulenchromatographisch mit Essigester/Petrolether 1:6 gereinigt. Die Enantiomerenverhältnisse werden NMR-spektroskopisch mit dem chiralen Shift-Reagens $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ anhand des Signals des Protons an C-3 ermittelt.

Ausbeuten:

Ligand 4 :	25%	e.e. = 28%
Ligand 5 :	< 10%	-
Ligand 8 :	0%	-
Ligand 10 :	< 5%	-
Ligand 11 :	39%	e.e. = 16%

DC (EE/H 1:6): $R_F = 0.21$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (300 MHz) $\delta = 1.13$ (d, $^3J = 9$ Hz, 6H), 3.12 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.89 (s, 1H) 7.25 – 7.30 (m, 5H)

b.)

Zu einer Suspension von 129 mg (1.05 mmol) CrCl_2 in 5 ml THF werden 2.10 mmol Ligand gegeben und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 110 μl (1.09 mmol) Benzaldehyd und 54 μl (0.42 mmol) 2-Brom-isobuttersäuremethylester zugegeben. Man rührt zunächst 15 min bei Raumtemperatur und, da nach Augenschein noch keine Reaktion eintritt, erwärmt weitere 45 min auf ca. 40°C .

Die Mischung wird mit 1 ml ges. NaCl-Lösung und 1 ml 20%iger Citronensäure-Lösung hydrolysiert und nach AAV-1 aufgearbeitet. Das Produkt wird säulenchromatographisch mit Essigester/Petrolether 1:6 gereinigt.

Ausbeuten:

Ligand 4:	18%	e.e. = 10%
Ligand 7:	<10%	-
Ligand 9:	15%	-
Ligand 10:	47%	e.e. = 4%
Ligand 11:	nicht isoliert	-

6.4.2 3-Hydroxy-4-methyl-1-phenyl-pentan-1-on⁽¹³¹⁾ (13)

1.97 mmol Ligand werden in 2 ml THF gelöst, auf -70°C gekühlt und mit 1.35 ml nBuLi-Lösung (2.17 mmol, 1.6M in Hexan) versetzt (Ligand 8: 2.70 ml; Ligand 7: kein BuLi). Man lässt auf 0°C erwärmen, gibt die Lösung zu einer auf ca. -50°C gekühlten Suspension von 121 mg CrCl_2 (0.985 mmol) in 2 ml THF und rührt 5 – 10 min.

Zu dieser Lösung werden bei ca. -50°C nacheinander 150 μl (1.64 mmol) Isobutyraldehyd und 78 mg (0.39 mmol) Bromacetophenon gegeben. Man lässt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt 50 min. Die Mischung wird mit 1 ml ges. NaCl-Lösung und 1 ml 20%iger Citronensäure-Lösung hydrolysiert und nach AAV-1 aufgearbeitet. Das Produkt wird säulenchromatographisch mit Essigester/Petrolether 1:9 gereinigt.

Ausbeuten:

Ligand 4:	29%	-
Ligand 5:	55%	e.e. = ~0%
Ligand 7:	16%	-
Ligand 8:	nicht isoliert	-
Ligand 11:	34%	e.e. = ~0%

DC (EE/H 1:6): $R_F = 0.23$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (300 MHz) $\delta = 0.99$ (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H), 1.02 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H), 1.81 (m, 1H), 2.99-3.21 (m, 2H), 3.17 (d, $^3J = 3.4$ Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 7.46-7.59 (m, 3H), 7.95-7.99 (m, 2H)

6.4.3 1-Phenyl-3-butenol⁽⁵⁶⁾

1.19 g (3.34 mmol) *N*-Benzoyl-diphenylprolinol werden in 7 ml THF gelöst und bei 0°C mit 2.10 ml *n*BuLi-Lösung (3.36 mmol, 1.6M in Hexan) versetzt. Diese Lösung gibt man zu einer auf –25°C gekühlten Suspension von 205 mg (1.67 mmol) CrCl₂ in 5 ml THF und rührt 15 min. Dann werden 58 µl (0.67 mmol) Allylbromid und 40 µl (0.40 mmol) Benzaldehyd zugegeben und 1 h bei –20°C gerührt. Die Mischung wird mit ges. NaCl-Lösung hydrolysiert und nach AAV-1 aufgearbeitet.

Ausbeute: 18 mg (31%) e.e. = 68%
 DC (EE/H 1:10): R_F = 0.22
¹H-NMR (CDCl₃): (300 MHz) δ = 2.48-2.54 (m, 2H), 4.70-4.80 (m, 1H), 5.12-5.20 (m, 2H), 5.70-5.90 (m, 1H), 7.10-7.36 (m, 5H)

6.5 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 3

6.5.1 4-Hydroxy-3-methoxy-5-methyl-hexan-2-on (21)

200 µl (1.7 mmol) 1,1-Dimethoxyaceton werden mit 125 µl (1.7 mmol) Acetylbromid versetzt und 5 min gerührt. Diese Mischung gibt man zu einer Suspension von 496 mg (4.0 mmol) CrCl₂ und 200 µl (2.2 mmol) Isobutyraldehyd in 6 ml THF und rührt 2 h bei Raumtemperatur. Aufarbeitung nach AAV-1 und Säulenchromatographie mit Essigester/Petrolether 1:3 liefert zwei Diastereomere im Verhältnis 2:1.

Diastereomer 1:

Ausbeute: 40 mg (15%)
 DC (EE/H 1:3): R_F = 0.36
¹H-NMR (CDCl₃): (300 MHz) δ = 0.95 (d, ³J = 7 Hz, 3H), 1.01 (d, ³J = 7 Hz, 3H), 1.75 – 1.90 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 3.35 – 3.60 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.63 – 6.67 (m, 1H)

Diastereomer 2:

Ausbeute: 25 mg (9%)
 DC (EE/H 1:3): R_F = 0.30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (300 MHz) $\delta = 0.95$ (d, $^3\text{J} = 7$ Hz, 3H), 0.98 (d, $^3\text{J} = 7$ Hz, 3H),
 $1.7 - 1.9$ (m, 1H), $2.15 - 2.35$ (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 3.41 (s, 3H),
 $3.50 - 3.65$ (m, 1H)

6.5.2 *Stilben (22) und 1-Isopropyl-2-phenyl-ethen (23)*

100 μl (1.0 mmol) Benzaldehyd in 2 ml Dichlormethan werden mit 135 μl (1.0 mmol) Trimethylsilylacetat versetzt und 5 min gerührt. Das Lösemittel wird weitgehend abgezogen und der Rückstand zu einer Lösung von 380 mg (3.1 mmol) CrCl_2 , 30 mg (0.22 mmol) LiI und 100 μl (1.1 mmol) Isobutyraldehyd in 5 ml DMF gegeben. Nach 3 h Rühren bei RT wird nach AAV-1 aufgearbeitet und das Rohprodukt säulenchromatographisch mit Essigester/Petrolether 1:10 gereinigt.

1-Isopropyl-2-phenyl-ethen⁽¹³²⁾:

Ausbeute: 10 mg (8%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (300 MHz) $\delta = 1.09$ (d, $^3\text{J} = 7$ Hz, 6H), $2.40 - 2.52$ (m, 1H), 6.19 (dd, $^3\text{J} = 7$ Hz, $^3\text{J} = 14$ Hz, 1H), 6.41 (d, $^3\text{J} = 14$ Hz, 1H)

Stilben:

Ausbeute: 15 mg (17%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (300 MHz) $\delta = 7.11$ (s, 2H), $7.2 - 7.4$ (m, 6H), $7.50 - 7.54$ (m, 4H)

6.5.3 *1,2-Dimethoxy-1,2-diphenylethan*⁽¹³³⁾ (24)

a.)

230 mg (1.5 mmol) Benzaldehyd-dimethylacetal werden bei 0°C mit 108 μl (1.45 mmol) Acetyl bromid versetzt. Man lässt auf Raumtemperatur erwärmen und entfernt nach 30 min den gebildeten Essigsäuremethylester im Vakuum. Den Rückstand gibt man zu einer Suspension von 408 mg (3.4 mmol) CrCl_2 , 20 mg (0.15 mmol) LiI und 160 μl (1.75 mmol) Isobutyraldehyd in 6 ml THF und rührt 6 h bei Raumtemperatur. Aufarbeitung nach AAV-1 und Säulenchromatographie mit Essigester/Petrolether 1:10 liefert zwei Produkte, Diastereomere von 1,2-Dimethoxy-1,2-diphenylethan.

Diastereomer 1:

Ausbeute: 44 mg (25%)

DC (EE/H 1:8): $R_F = 0.40$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (300 MHz) $\delta = 3.15$ (s, 6H), 4.30 (s, 2H), 7.16 – 7.29 (m, 10H)

Diastereomer 2:

Ausbeute: 42 mg (24%)

DC (EE/H 1:8): $R_F = 0.32$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (300 MHz) $\delta = 3.27$ (s, 6H), 4.31 (s, 2H), 6.99 – 7.19 (m, 10H)

b.)

153 mg (1.0 mmol) Benzaldehyd-dimethylacetal werden bei 0°C mit 75 μl (1.0 mmol) Acetylbromid versetzt. Man lässt auf Raumtemperatur erwärmen und entfernt nach 30 min den gebildeten Essigsäuremethylester im Vakuum. Den Rückstand gibt man zu einer Suspension von 296 mg (2.4 mmol) CrCl_2 und 125 μl (1.0 mmol) Methyl-2-bromisobutyrat in 5 ml THF und rührt 17 h bei Raumtemperatur. Aufarbeitung nach AAV-1 und Säulenchromatographie mit Essigester/Petrolether 1:10 liefert die zwei Diastereomere von 1,2-Dimethoxy-1,2-diphenylethan in 67% Ausbeute in einem Verhältnis von ca. 1:1.

6.5.4 Reaktion von MEM-Chlorid mit Benzaldehyd

340 μl (3.0 mmol) Methoxyethoxymethylchlorid (MEM-Chlorid) werden zu einer Mischung von 874 mg (7.1 mmol) CrCl_2 und 340 μl (3.4 mmol) Benzaldehyd in 10 ml DMF gegeben und 15 h auf 70°C Ölbadtemperatur erhitzt. Aufarbeitung nach AAV-1 und Säulenchromatographie mit Essigester/Petrolether 1:2 liefert folgende Produkte:

1,2-Di(methoxyethoxymethoxy)-1,2-diphenylethan (Diastereomer 1) (**26a**)

Ausbeute: 60 mg (10%)

DC (EE/H 1:2): $R_F = 0.49$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (300 MHz) $\delta = 2.8 - 2.9$ (m, 2H), 3.05 – 3.30 (m, 6H), 3.27 (s, 6H), 4.37 (d, $^3J = 7$ Hz, 2H), 4.45 (d, $^3J = 7$ Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.26 – 7.42 (m, 10H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): (75.5 MHz) $\delta = 59.2$ (q), 66.7 (t), 71.9 (t), 80.9 (d), 93.1 (t), 128.2 (d), 128.3 (d), 128.7 (d), 139.8 (s)

1,2-Di(methoxyethoxymethoxy)-1,2-diphenylethan (Diastereomer 2) (**26b**)

Ausbeute: 120 mg (20%)
 DC (EE/H 1:2): $R_F = 0.35$
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (300 MHz) $\delta = 3.10 - 3.35$ (m, 8H), 3.26 (s, 6H), 4.59 (d, $^3J = 7$ Hz, 2H), 4.65 (d, $^3J = 7$ Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.20 – 7.27 (m, 10H)
 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): (75.5 MHz) $\delta = 58.8, 66.6, 71.5, 81.2, 93.6, 127.5, 127.6, 128.0, 138.9$

1-Methoxyethoxymethoxy-2-methoxyethoxy-1-phenyl-ethan (**27**)

Ausbeute: 50 mg (12%)
 DC (EE/H 1:2): $R_F = 0.25$
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (300 MHz) $\delta = 3.36$ (s, 6H), 3.4 – 3.75 (m, 9H), 3.8 – 3.9 (m, 1H), 4.67 (d, $^3J = 7$ Hz, 1H), 4.77 (d, $^3J = 7$ Hz, 1H), 4.88 (dd, $^3J = 4$ Hz, $^3J = 10$ Hz, 1H) 7.15 – 7.35 (m, 5H)
 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): (50 MHz) $\delta = 59.3$ (q), 59.4 (q), 67.2 (t), 71.1 (t), 72.1 (t), 72.4 (t), 76.1 (t), 77.6 (d), 94.0 (t), 127.5 (d), 128.3 (d), 128.7 (d), 139.0 (s)
 MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 209 [$\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2$] $^+$ (5), 195 [$\text{M} - \text{MEM}$] $^+$ (8), 165 (14), 133 (4), 89 (100)

Das Produkt ohne MEM-Gruppe am Sauerstoff ist literaturbekannt⁽¹³⁴⁾

6.5.5 Reaktion von 2-Brompyran mit Butyraldehyd

150 mg (1.3 mmol) 2-Methoxypyran werden mit 170 μl (1.3 mmol) Trimethylbromsilan versetzt und 10 min gerührt. Diese Mischung gibt man zu einer Suspension aus 370 mg (3.0 mmol) CrCl_2 , 108 μl (1.2 mmol) Butyraldehyd, 250 μl (2.0 mmol) Trimethylchlorsilan und 15 mg (0.11 mmol) LiI in 5 ml DMF und lässt 2 h bei 50°C Ölbadtemperatur rühren. Aufarbeitung nach AAV-1 und Säulenchromatographie mit Essigester/Petrolether 1:8 liefert 2-(4-Brombutoxy)-pyran als einziges Produkt.

2-(4-Brombutoxy)-pyran

Ausbeute: 61 mg (20%)
 DC (EE/H 1:6): $R_F = 0.42$
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (300 MHz) $\delta = 1.4 - 2.0$ (m, 10H), 3.22 (t, $^3J = 15$ Hz, 2H), 3.4 – 3.6 (m, 2H), 3.7 – 3.9 (m, 2H), 4.55 – 4.60 (m, 1H)

^{13}C -NMR (CDCl_3): (75.5 MHz) δ = 6.8 (t), 19.6 (t), 25.5 (t), 30.6 (t), 30.7 (t), 62.3 (t), 66.3 (t), 66.5 (t), 98.8 (d)
 MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 237 (1) [MH^+], 235 (1), 183 (46), 157 (10), 85 (100)

6.5.6 Glycal 31⁽⁶⁷⁾

247 mg (2.0 mmol) CrCl_2 , 40 mg (0.30 mmol) LiI, 331 mg (0.80 mmol) Acetobromglucose und 150 μl (1.5 mmol) Benzaldehyd werden in 5 ml DMF 17 h auf 50 – 80°C erhitzt. Aufarbeitung nach AAV-1 und säulenchromatographische Reinigung mit Essigester/Petrolether 1:2 liefert das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 172 mg (79%)
 DC (EE/H 1:4): R_F = 0.27
 ^1H -NMR (CDCl_3): (300 MHz) δ = 2.06 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 4.18 – 4.28 (m, 2H), 4.41 (dd, 3J = 6 Hz, 3J = 12 Hz, 1H), 4.86 (dd, 3J = 3 Hz, 3J = 6 Hz, 1H), 5.22 (dd, 3J = 6 Hz, 3J = 6 Hz, 1H), 5.33 – 5.36 (m, 1H), 6.48 (dd, 3J = 3 Hz, 3J = 6 Hz, 1H)

6.5.7 Brommethyl-phenyl-sulfoxid⁽¹³⁵⁾ (32)

4.63 g (33 mmol) Methylphenylsulfoxid, 2.6 ml (34 mmol) Pyridin und 5.86 g N-Bromsuccinimid werden in 25 ml Dichlormethan bei 0°C vorgelegt und eine Lösung von 850 μl (16.5 mmol) Brom in 10 Dichlormethan innerhalb 5 min zugetropft. Nach 3 h Rühren werden je 10 ml 1M Natriumsulfit-Lösung, 1M Natriumcarbonat-Lösung und Wasser zugegeben und die Mischung mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand, ein braunes Öl, wird säulenchromatographisch mit Essigester/Petrolether 1:1 gereinigt.

Ausbeute: 1.52 g (21%)
 DC (EE/H 1:1): R_F = 0.48
 ^1H -NMR (CDCl_3): (300 MHz) δ = 4.25 (d, 3J = 10 Hz, 1H), 4.36 (d, 3J = 10 Hz, 1H), 7.4 – 7.8 (m, 5H)
 ^{13}C -NMR (CDCl_3): (75.5 MHz) δ = 48.9, 124.8, 129.3, 132.1, 141.6
 MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 220 (11) [M^+], 218 (11) [M^+], 125 (100), 109 (20), 97 (25), 77 (32)

6.5.8 *Phenyl-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-sulfoxid*⁽¹³⁶⁾ (33)

430 mg (3.5 mmol) CrCl₂, 50 mg (0.37 mmol) LiI, 333 mg (1.5 mmol) Brommethylphenyl-sulfoxid (32) und 310 µl (3.1 mmol) Benzaldehyd werden in 10 ml THF 3 h unter Rückfluss erhitzt. Aufarbeitung nach AAV-1 und Säulenchromatographie mit Essigester/Petrolether 1:1 liefert 63 mg Reinprodukt.

Ausbeute: 63 mg (17%)
 DC (EE/H 1:8): R_F = 0.29
¹H-NMR (CDCl₃): (300 MHz) δ = 2.84 (s, 1H, OH), 3.09 (dd, ³J = 9.4 Hz, ³J = 14 Hz, 1H), 3.32 (dd, ³J = 3.5 Hz, ³J = 14 Hz, 1H), 4.71 (dd, ³J = 3.5 Hz, ³J = 9.4 Hz, 1H), 7.14 – 7.44 (m, 10H)

6.5.9 *1-Phenyl-2-phenylselenyl-ethanol* (37a)

Nach AAV-1 werden 197 mg (1.60 mmol) CrCl₂ und 53.0 mg (0.40 mmol) LiI in 3.0 ml THF mit 41.0 µl (0.40 mmol) Benzaldehyd und 164 mg (0.80 mmol) Chlormethylphenylselenid 21 h bei 55°C gerührt und nach AAV-1 aufgearbeitet. Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 9:1 isoliert.

Ausbeute: 71 mg (64%) gelbes Öl
 DC (EE/H 1:9): R_F = 0.14
¹H-NMR (CDCl₃): (300 MHz) δ = 7.56-7.50 (m, 4H), 7.34-7.26 (m, 6H), 4.75-4.70 (m, 1H), 3.30 (dd, *J* = 12.8 Hz, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 12.7 Hz, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 2.5, OH)
¹³C-NMR (CDCl₃): (75.5 MHz) δ = 142.4, 133.1, 129.3, 129.1, 128.5, 127.9, 127.4, 125.8, 72.2, 38.5
 IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3400, 3059, 3030, 2929, 1578, 1477, 1433, 1437, 1191, 1091, 1054, 1022, 736, 701
 MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 278 (37) [MH⁺], 172 (100), 157 (19), 107 (44), 77 (37)
 Ber. C 60.65 H 5.09
 Gef. C 60.69 H 5.05
 C₁₄H₁₄OSe (277.22)

6.5.10 3-Methyl-1-phenylselenyl-butan-2-ol (37b)

Nach AAV-1 werden 197 mg (1.60 mmol) CrCl₂ und 53.0 mg (0.40 mmol) LiI in 3.0 ml THF mit 36.0 µl (0.40 mmol) Isobutyraldehyd und 164 mg (0.80 mmol) Chlormethylphenylselenid 21 h bei 55°C gerührt und nach AAV-1 aufgearbeitet. Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 9:1 isoliert.

Ausbeute:	33 mg (33%) gelbes Öl
DC (EE/H 1:9):	R _F = 0.26
¹ H-NMR (CDCl ₃):	(300 MHz) δ = 7.55-7.50 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 3H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.19 (dd, <i>J</i> = 12.6 Hz, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 2.89 (dd, <i>J</i> = 12.6 Hz, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 2.39 (s, OH), 1.70-1.83 (m, 1H), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.92 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)
¹³ C-NMR (CDCl ₃):	(75.5 MHz) δ = 133.4, 129.7, 129.6, 127.7, 74.8, 35.4, 33.7, 19.2, 18.2
IR (Film):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3436, 2960, 2873, 1579, 1477, 1437, 1022, 987, 736, 691
MS (EI, 70 eV):	<i>m/z</i> (%) = 244 (100) [MH ⁺], 172 (79), 157 (84), 77 (25)
Ber.	C 54.32 H 6.63
Gef.	C 53.92 H 6.37
	C ₁₁ H ₁₈ OSe (243.21)

6.5.11 1-Phenylselenyl-pentan-2-ol (37c)

Ausbeute:	30%
¹ H-NMR (CDCl ₃):	(300 MHz) δ = 7.56-7.50 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 3H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.14 (dd, <i>J</i> = 12,7 Hz, <i>J</i> = 3,6 Hz), 2.88 (dd, <i>J</i> = 12.6, <i>J</i> = 8.6 Hz), 2.31 (s, OH), 1.68-1.22 (m, 4H), 0.90 (t, <i>J</i> = 7 Hz)
¹³ C-NMR (CDCl ₃):	(75.5 MHz) δ = 133.0, 129.2, 127.2, 114.4, 69.6, 38.7, 37.3, 19.0, 14.0
IR (Film):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3409, 2959, 2931, 2872, 1652, 1578, 1477, 1437, 1122, 1048, 1022, 878, 736, 691

6.5.12 2-Brom-2-(phenylselenyl)-essigsäureethylester⁽⁷⁰⁾ (39)

Zu einer Lösung von Phenylselenylbromid (1.18 g, 5.0 mmol) in trockenem Benzol wird innerhalb 10 min. unter Rückfluss Diazoessigsäureethylester (0.58 ml, 5.5 mmol) zugetropft. Nachdem 30 min zum Sieden erhitzt wurde, wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Essigsäureethylester (80 ml) verdünnt und dreimal mit Wasser (80 ml) gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel werden i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester = 9:1) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 1.18 g (74%)

6.5.13 3-Hydroxy-4-methyl-2-phenylselenyl-pentansäureethylester (40)

Nach AAV-1 werden 98.0 mg (0.80 mmol) CrCl₂ und 27.0 mg (0.20 mmol) LiI in 3.0 ml THF mit 18.0 µl (0.20 mmol) Isobutyraldehyd und 129 mg (0.40 mmol) 2-Brom-2-(phenylselenyl)-essigsäureethylester 19 h bei 55°C gerührt und nach AAV-1 aufgearbeitet. Die Produkte werden durch Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 5:1 getrennt.

Ausbeute: 32 mg (51%) gelbes Öl; *syn* : *anti* = 41 : 59

syn:

DC (EE/H 1:9): R_F = 0.29

¹H-NMR (CDCl₃): (300 MHz) δ = 7.66-7.63 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 3H), 4.11 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.76 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.47 (s, OH), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)

¹³C-NMR (CDCl₃): (75.5 MHz) δ = 173.7, 135.5, 129.1, 128.5, 128.2, 75.3, 61.2, 49.9, 31.2, 19.4, 17.6, 13.9

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3514, 2963, 2873, 1724, 1708, 1578, 1476, 1369, 1316, 1187, 1023, 741, 691

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 316 (48) [MH⁺], 244 (100), 163 (70), 157 (20), 77 (11)

Ber. C 53.33 H 6.36

Gef. C 53.56 H 6.29

C₁₄H₂₀O₃Se (315.27)

anti:

DC (EE/H 1:9):	$R_F = 0.15$
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	(300 MHz) $\delta = 7.64\text{-}7.60(\text{m}, 2\text{H}), 7.33\text{-}7.26(\text{m}, 3\text{H}), 4.11(\text{q}, J = 7.0\text{ Hz}, 2\text{H}), 3.78(\text{d}, J = 6.2\text{ Hz}, 1\text{H}), 3.70\text{-}3.67(\text{m}, 1\text{H}), 2.91(\text{s}, \text{OH}), 2.04\text{-}1.94(\text{m}, 1\text{H}), 1.17(\text{t}, J = 7.0\text{ Hz}, 3\text{H}), 0.95(\text{d}, J = 6.8\text{ Hz}, 3\text{H})$
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	(75.5 MHz) $\delta = 173.2, 135.4, 129.1, 128.5, 128.1, 61.2, 47.1, 31.6, 19.8, 17.0, 14.0$
IR (Film):	$\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3501, 2962, 2874, 1713, 1578, 1476, 1371, 1278, 1177, 1130, 1022, 992, 740, 691$
MS (EI, 70 eV):	$m/z(\%) = 316(32) [\text{MH}^+], 244(100), 163(64), 157(22), 77(12)$
Ber.	C 53.33 H 6.36
Gef.	C 52.84 H 6.41
	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Se}$ (315.27)

6.5.14 3-Hydroxy-3-phenyl-2-phenylselenyl-propionsäureethylester (41)

Nach AAV-1 werden 162 mg (1.32 mmol) CrCl_2 und 44.0 mg (0.33 mmol) LiI in 3.0 ml THF mit 34.0 μl (0.33 mmol) Benzaldehyd und 212 mg (0.66 mmol) 2-Brom-2-(phenylselenyl)-essigsäureethylester 19 h bei 55°C gerührt und nach AAV-1 aufgearbeitet. Die Produkte werden durch Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 5:1 getrennt.

Ausbeute:	53 mg (46%) gelbes Öl; <i>syn</i> : <i>anti</i> = 32 : 68
IR (Film):	$\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3468, 2981, 1727, 1578, 1476, 1438, 1370, 1263, 1174, 1021, 741, 691$
Ber.	C 58.45 H 5.19
Gef.	C 58.25 H 5.19
	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Se}$ (349.29)

syn:

DC (EE/H 1:9):	$R_F = 0.17$
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	(300 MHz) $\delta = 7.52\text{-}7.48(\text{m}, 4\text{H}), 7.40\text{-}7.25(\text{m}, 6\text{H}), 5.07(\text{d}, J = 6.6\text{ Hz}, 1\text{H}), 4.00(\text{q}, J = 7.2\text{ Hz}, 2\text{H}), 3.84(\text{d}, J = 6.6\text{ Hz}, 1\text{H}), 3.55(\text{s}, \text{OH}), 1.08(\text{t}, J = 7.2\text{ Hz}, 3\text{H})$
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	(75.5 MHz) $\delta = 172.2, 139.9, 135.7, 129.1, 128.7, 128.3, 128.1, 127.7, 126.6, 72.3, 61.2, 53.9, 13.8$

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 350 (15) [MH⁺], 244 (100), 171 (30), 157 (17), 77 (21)

anti:

DC (EE/H 1:9): R_F = 0.08

¹H-NMR (CDCl₃): (300 MHz) δ = 7.52-7.48 (m, 4H), 7.40-7.25 (m, 6H), 5.09 (m, 1H), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 6.2 Hz, OH), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

¹³C-NMR (CDCl₃): (75.5 MHz) δ = 172.5, 140.5, 135.6, 129.0, 128.6, 128.4, 128.2, 127.9, 126.6, 74.7, 61.4, 50.2, 13.9

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 350 (6) [MH⁺], 244 (100), 171 (36), 157 (20), 77 (35)

6.5.15 3-Hydroxy-2-phenylselenyl-hexansäureethylester (42)

Ausbeute: 43% *syn:anti* = 37:63

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3463, 2959, 2872, 1725, 1577, 1438, 1371, 1260, 1176, 1123, 1023, 740, 691

Ber. C 53.34 H 6.39

Gef. C 52.89 H 6.12

syn:

¹H-NMR (CDCl₃): (300 MHz) δ = 7.66-7.61 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 3H), 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.02-3.85 (m, 1H), 3.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 2.0 Hz, OH), 1.78-1.26 (m, 4H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

¹³C-NMR (CDCl₃): (75.5 MHz) δ = 173.2, 135.3, 129.1, 128.4, 128.2, 70.0, 61.2, 52.1, 36.5, 18.9, 13.9

anti:

¹H-NMR (CDCl₃): (300 MHz) δ = 7.64-7.59 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 3H), 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.01-3.89 (m, 1H), 3.62 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 5.6 Hz, OH), 1.75-1.40 (m, 4H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

¹³C-NMR (CDCl₃): (75.5 MHz) δ = 172.7, 135.3, 129.1, 128.5, 127.0, 71.8, 61.1, 49.2, 36.9, 18.9, 13.9, 13.8

6.5.16 2,2-Dimethyl-6-phenyl-5-phenylselenyl-1,3-dioxan (43)

Zu einer auf 0°C gekühlten Suspension von 76 mg (2.0 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 10 ml Ether gibt man innerhalb 5 min eine Lösung von 175 mg (0.501 mmol) 3-Hydroxy-3-phenyl-2-phenylselenyl-propionsäureethylester in 5 ml Ether, lässt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt 4 h. Die Mischung wird mit 5 ml Wasser hydrolysiert und mit 15 ml Ether verdünnt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Produkt wird in 3 ml einer 1:1-Mischung von Aceton und 2,2-Dimethoxypropan gelöst und eine katalytische Menge PTSA zugegeben. Die Mischung wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt, dann werden 15 ml Wasser und 15 ml Ether zugegeben, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie mit Essigester/Petrolether 9:1 liefert eine Fraktion mit reinem *syn*-Produkt und eine Mischfraktion von *syn*- und *anti*-Produkt.

syn

¹H-NMR (CDCl₃): (400 MHz) δ = 7.45-7.04 (m, 10H); 5.28 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H); 4.54 (dd, *J* = 2.2 Hz, *J* = 12.2 Hz, 1H); 4.19 (dd, *J* = 2.2 Hz, *J* = 12.2 Hz, 1H); 3.34-3.31 (m, 1H); 1.59 (s, 3H); 1.56 (s, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃): (100.6 MHz) δ = δ 141.4, 134.7, 129.4, 128.6, 127.9, 127.4, 127.2, 125.8, 99.7, 73.1, 66.3, 50.2, 29.5, 19.4

anti

¹H-NMR (CDCl₃): (400 MHz) δ = 7.49-7.05 (m, 10H); 5.29 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H); 4.55 (dd, *J* = 2.2 Hz, *J* = 12.2 Hz, 1H); 4.27 (dd, *J* = 2.2 Hz, *J* = 12.2 Hz, 1H); 3.30-3.27 (m, 1H); 1.59 (s, 3H); 1.56 (s, 3H).

6.5.17 2-Brom-2-(phenylselenyl)-acetonitril (44)

In einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler wird eine Lösung von 2-(Phenylselenyl)-acetonitril (1.71 g, 8.74 mmol) in CCl₄ (25 ml) unter Argon vorgelegt und eine katalytische Menge AIBN und *N*-Bromsuccinimid (1.93 g, 10.8 mmol) werden zugegeben. Anschließend wird 1.5 h zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von Wasser wird mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Petrolether/Essigester = 9:1) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 1.23g (51%)

6.5.18 2-Brom-2-(phenylselenyl)-propionitril (45)

In einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler wird eine Lösung von Phenylselenopropionitril (1.79 g, 8.52 mmol) in CCl_4 (25 ml) unter Argon vorgelegt und eine katalytische Menge AIBN und *N*-Bromsuccinimid (1.90 g, 10.6 mmol) werden zugegeben. Anschließend wird 1.5 h zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von Wasser wird mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Petrolether/Essigester = 9:1) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 0.66 g (27%)

6.5.19 3-Hydroxy-3-phenyl-2-phenylselenyl-propionitril (47)

Nach AAV-1 werden 118 mg (0.96 mmol) CrCl_2 und 32.0 mg (0.24 mmol) LiI in 3.0 ml THF mit 24.0 μl (0.24 mmol) Benzaldehyd und 132 mg (0.48 mmol) 2-Brom-2-(phenylselenyl)-acetonitril 2 h bei 55°C gerührt und nach AAV-1 aufgearbeitet. Die Produkte werden durch Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 5:1 getrennt.

Ausbeute: 51 mg (70%) gelbes Öl; *syn* : *anti* = 50:50

DC (EE/H 1:9): $R_F = 0.25$

^{13}C -NMR (CDCl_3): (75.5 MHz) $\delta = 139.1, 138.3, 136.6, 136.0, 130.0, 129.7, 129.2, 129.1, 128.8, 126.5, 126.4, 126.1, 125.1, 117.5, 73.9, 72.7, 36.7, 36.0$

IR (Film): $\tilde{\nu} (\text{cm}^{-1}) = 3436, 3060, 2237, 1578, 1476, 1454, 1438, 1058, 1022, 743, 704, 692$

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 303 (6) [MH^+], 197 (100), 157 (45), 77(28)

Ber. C 59.61 H 4.34 N 4.34

Gef. C 60.01 H 4.48 N 4.60

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NOSe}$ (302.33)

syn:

^1H -NMR (CDCl_3): (300 MHz) $\delta = 7.71\text{-}7.65$ (m, 4H), $7.41\text{-}7.34$ (m, 6H), 5.14 (dd, $J = 5.7, J = 4.7$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 3.9$ Hz, OH)

anti:

¹H-NMR (CDCl₃): (300 MHz) δ = 7.71-7.65 (m, 4H), 7.41-7.34 (m, 6H), 4.74 (dd, J = 7.8 Hz, J = 2.7, 1H), 3.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 2.7 Hz, OH)

6.5.20 3-Hydroxy-4-methyl-2-phenylselenyl-pentanitril (48)

Nach AAV-1 werden 154 mg (1.25 mmol) CrCl₂ und 7.0 mg (0.05 mmol) LiI in 3.0 ml THF mit 46.0 μ l (0.50 mmol) Isobutyraldehyd und 165 mg (0.60 mmol) 2-Brom-2-(phenylselenyl)-acetonitril 24 h bei Raumtemperatur gerührt und nach AAV-1 aufgearbeitet. Die Produkte werden durch Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 5:1 getrennt.

Ausbeute: 85 mg (63%) gelbes Öl; *syn* : *anti* = 27 : 73
 DC (EE/H 1:9): R_F = 0.14
¹³C-NMR (CDCl₃): (75.5 MHz) δ = 136.7, 135.9, 129.9, 129.7, 126.4, 125.0, 118.3, 118.2, 76.6, 74.3, 34.0, 33.3, 32.3, 31.2, 19.9, 19.2, 17.6, 15.3
 IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3458, 2963, 2875, 2236, 1578, 1476, 1438, 1131, 1055, 1021, 999, 744, 691
 MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 269 (3) [MH⁺], 197 (67), 157 (100), 77 (23)
 Ber. C 53.73 H 5.63
 Gef. C 53.47 H 5.55
 C₁₂H₁₅NOS_e (268.22)

syn:

¹H-NMR (CDCl₃): (300 MHz) δ = 7.74-7.70 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 3H), 3.81 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.56-3.47 (m, 1H), 2.57 (d, J = 3.1 Hz, OH), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.04-0.89 (m, 3H)

anti:

¹H-NMR (CDCl₃): (300 MHz) δ = 7.74-7.70 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 3H), 3.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.56-3.47 (m, 1H), 2.29 (d, J = 5.9 Hz, OH), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.04-0.89 (m, 3H)

6.5.21 3-Hydroxy-2-phenylselenyl-hexannitril (49)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): (75.5 MHz) $\delta = 136.2, 135.8, 129.6, 126.4, 125.5, 118.2, 118.0, 71.2, 70.4, 37.2, 36.3, 35.4, 35.1, 18.7, 13.6$

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3455, 2958, 2972, 2235, 1577, 1476, 1438, 1120, 1066, 1021, 742, 691

Ber. C 53.74 H 5.64 N 5.22

Gef. C 53.29 H 5.45 N 5.11

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NOSe}$ (268.21)

syn:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (300 MHz) $\delta = 7.73\text{-}7.68$ (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 3H), 3.93-3.73 (m, 1H), 3.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.87 (s, 1H), 1.75-1.38 (m, 4H), 0.93 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)

anti:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (300 MHz) $\delta = 7.73\text{-}7.68$ (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 3H), 3.93-3.73 (m, 1H), 3.69 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.69 (s, 1H), 1.75-1.38 (m, 4H), 0.93 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)

6.5.22 3-Hydroxy-2-methyl-3-phenyl-2-phenylselenyl-propannitril (50)

Nach AAV-1 werden 92.0 mg (0.75 mmol) CrCl_2 und 4.0 mg (0.03 mmol) LiI in 3.0 ml THF mit 30 μl (0.30 mmol) Benzaldehyd und 104 mg (0.36 mmol) 2-Brom-2-(phenylselenyl)-propionitril 5 h bei 55°C gerührt und nach AAV-1 aufgearbeitet. Die Produkte werden durch Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 5:1 getrennt.

Ausbeute: 58 mg (61%) gelbes Öl; *syn* : *anti* = 50 : 50

DC (EE/H 1:9): $R_F = 0.07$

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): (75.5 MHz) $\delta = 138.1, 137.8, 136.5, 130.4, 129.6, 129.3, 129.0, 128.5, 127.5, 125.3, 120.8, 78.5, 75.0, 43.8, 43.4, 23.4, 19.7$

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3443, 3060, 2931, 2227, 1708, 1453, 1438, 1374, 1256, 1044, 1023, 744, 707, 693

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 316 (20) [MH^+], 211 (37), 157 (45)

Ber. C 60.76 H 4.78 N 4.96

Gef. C 60.49 H 5.00 N 4.33

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NOSe}$ (316.26)

syn:

¹H-NMR (CDCl₃): (300 MHz) δ = 7.80-7.76 (m, 2H), 7.47-7.33 (m, 8H), 4.75 (s, 1H), 3.05 (s, OH), 1.37 (s, 3H)

anti:

¹H-NMR (CDCl₃): (300 MHz) δ = 7.80-7.76 (m, 2H), 7.47-7.33 (m, 8H), 4.67 (s, 1H), 3.05 (s, OH), 1.54 (s, 3H)

6.5.23 2,4-Dimethyl-3-hydroxy-2-phenylselenyl-pentanitril (51)

Nach AAV-1 werden 92.0 mg (0.75 mmol) CrCl₂ und 4.0 mg (0.03 mmol) LiI in 3.0 ml THF mit 27.0 µl (0.30 mmol) Isobutyraldehyd und 104 mg (0.36 mmol) 2-Brom-2-(phenylselenyl)-propionitril 4 h bei 55°C gerührt und nach AAV-1 aufgearbeitet. Die Produkte werden durch Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 5:1 getrennt.

Ausbeute: 40 mg (48%) farbloses Öl; *syn* : *anti* = 48 : 52

DC (EE/H 1:9): R_F = 0.10

¹³C-NMR (CDCl₃): (75.5 MHz) δ = 138.1, 137.8, 130.4, 129.5, 125.5, 121.5, 79.6, 42.9, 31.2, 30.6, 23.4, 21.8, 21.4, 21.1, 17.7, 15.4

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3460, 2966, 2876, 2227, 1468, 1438, 1378, 1021, 973, 743, 693

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 283 (3) [MH⁺], 211 (98), 157 (100), 155 (50), 77 (29)

Ber. C 55.32 H 6.07 N 4.96

Gef. C 55.73 H 6.05 N 4.95

C₁₃H₁₇NOSe (282.24)

syn:

¹H-NMR (CDCl₃): (300 MHz) δ = 7.79-7.75 (m, 2H), 7.49-7.39 (m, 3H), 3.56 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.22 (s, OH), 2.19-2.02 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)

anti:

¹H-NMR (CDCl₃): (300 MHz) δ = 7.79-7.75 (m, 2H), 7.49-7.39 (m, 3H), 3.38 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.21 (s, OH), 2.19-2.02 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)

6.6 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 4

6.6.1 Brombernsteinsäuredimethylester⁽¹³⁷⁾ (61)

In eine Lösung von 11.4 g (79.0 mmol) Maleinsäuredimethylester in 40 ml Benzol wird über einen Zeitraum von 1 h Bromwasserstoff mit schwachem Strom eingeleitet. In der Lösung verbliebenes HBr wird mit Argon vertrieben und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand, eine farblose Flüssigkeit, wird im Hochvakuum (10^{-2} mbar) destilliert.

Ausbeute: 16.4 g (92%)

¹H-NMR (CDCl₃): (300 MHz) δ = 3.00 (dd, ³J = 6.3 Hz, ³J = 17.1 Hz, 1H), 3.29 (dd, ³J = 8.7 Hz, ³J = 17.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.59 (dd, ³J = 6.3 Hz, ³J = 8.7 Hz, 1H)

¹³C-NMR (CDCl₃): (75.5 MHz) δ = 38.1 (d), 39.9 (t), 52.6 (q), 53.6 (q), 169.5 (s), 170.1 (s)

6.6.2 (4S)-3-[(2R/S)-2-Brom-3-methoxycarbonyl-propanoyl]-4-benzyl-2-oxazolidinon (67)

1.77 g (10.0 mmol) (S)-4-Benzyl-2-oxazolidinon werden in 25 ml THF gelöst, auf -78°C gekühlt und mit 6.25 ml *n*-Butyllithium-Lösung (1.6M in Hexan, 10 mmol) versetzt. Man gibt 1.82 g (10.1 mmol) Brombernsteinsäureanhydrid zu, rührt 15 min bei -78°C und lässt dann auf 0°C erwärmen. Man gibt 1.03 ml (12.0 mmol) Oxalylchlorid hinzu, lässt auf Raumtemperatur erwärmen und gibt schließlich 10 ml Methanol zu. Nach 10 min wird das Lösemittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit ges. KCl-Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 50 ml Essigester reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Essigester/Petrolether 2:5 gereinigt.

Ausbeute: 2.66 g (72%)

DC (EE/H 1:2): R_F = 0.55

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	(400 MHz) $\delta = 2.82$ (dd, $^3J = 7.2$ Hz, $^3J = 10.2$ Hz, 1H), 3.05 (dd, $^3J = 3.3$ Hz, $^3J = 12.9$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $^3J = 2.4$ Hz, $^3J = 10.2$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $^3J = 7.8$ Hz, $^3J = 12.9$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), $4.19 - 4.30$ (m, 2H), $4.67 - 4.73$ (m, 1H), 5.92 (dd, $^3J = 3.3$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz, 1H), $7.22 - 7.38$ (m, 5H)			
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	(100 MHz) $\delta = 35.8$ (d), 37.5 (t), 38.9 (t), 52.2 (q), 55.7 (d), 66.2 (t), 127.4 (d), 129.0 (d), 129.5 (d), 135.0 (s), 152.3 (s), 168.7 (s), 170.5 (s)			
MS (EI, 70 eV):	m/z (%) = 371 (12) [M^+], 369 (11) [M^+], 230 (10), 195 (54), 193 (53), 133 (100), 113 (58)			
Ber.	C 48.67	H 4.36	N 3.78	Br 21.58
Gef.	C 49.12	H 4.43	N 3.79	Br 20.27
	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrNO}_5$ (370.20)			

6.6.3 Terebinsäuremethylester (63)

Methode A: Nach AAV-1 werden 595 mg (2.64 mmol) Brombernsteinsäuredimethylester, 1.0 ml (14 mmol) Aceton, 740 mg (6.00 mmol) CrCl_2 und 80 mg (0.60 mmol) LiI in 10 ml THF 1 h bei Raumtemperatur und 1 h bei 40°C gerührt und nach AAV-1 aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird in 10 ml THF gelöst, mit 1 ml Methanol und einer katalytischen Menge Kaliummetholat versetzt und 30 min stehen gelassen. Man gibt 50 ml Ether zu, extrahiert mit 20 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung, trocknet über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Säulenchromatographie mit Essigester/Petrolether 1:2 liefert folgende Produkte und Ausbeuten:

28% Terebinsäuremethylester (**63**)

10% 2-Methoxybernsteinsäuredimethylester (**65**)

8% Bernsteinsäuredimethylester (**64**)

4% Fumarsäuredimethylester (**66**)

Methode B: Nach AAV-1 werden 360 mg (1.60 mmol) Brombernsteinsäuredimethylester, 0.6 ml (8 mmol) Aceton, 440 mg (3.58 mmol) CrCl_2 und 35 mg (0.26 mmol) LiI in 4 ml DMF 65 h bei Raumtemperatur gerührt. Man hydrolysiert mit ges. NaCl-Lösung, gibt 3 ml 20%ige Citronensäure-Lösung und eine Spatelspitze Na_4EDTA zu und extrahiert die Mischung fünfmal mit je 50 ml Ether je 30 min am Schüttler. Aus den vereinten organischen Phasen wird das Lösemittel im Vakuum entfernt und der

Rückstand wie unter Methode A mit Kaliummethyolat-Lösung behandelt und chromatographisch gereinigt. Man erhält:

29% Terebinsäuremethylester
30% Bernsteinsäuredimethylester

Methode C: Nach AAV-1 werden 410 mg (1.82 mmol) Brombernsteinsäuredimethylester, 4 ml (0.05 mol) Aceton, 560 mg (4.56 mmol) CrCl₂ und 35 mg (0.26 mmol) LiI in 8 ml THF 16 h unter Rückfluss erhitzt, nach AAV-1 aufgearbeitet und der Rückstand wie bei Methode A mit Kaliummethyolat behandelt und chromatographiert. Man erhält:

45% Terebinsäuremethylester
15% Bernsteinsäuredimethylester
10% Fumarsäuredimethylester

Terebinsäuremethylester (**63**):

DC (EE/H 1:2): $R_F = 0.23$

¹H-NMR (CDCl₃): (300 MHz) $\delta = 1.32$ (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.71 (dd, ³J = 8.6 Hz, ³J = 17.6 Hz, 1H), 3.04 – 3.25 (m, 2H), 3.77 (s, 3H)

2-Methoxybernsteinsäuredimethylester⁽¹³⁸⁾ (**65**):

DC (EE/H 1:2): $R_F = 0.34$

¹H-NMR (CDCl₃): (300 MHz) $\delta = 2.75 - 2.80$ (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.21 (dd, ³J = 5.0 Hz, ³J = 7.6 Hz, 1H)

¹³C-NMR (CDCl₃): (75.5 MHz) $\delta = 38.0$ (t), 52.4 (q), 52.6 (q), 59.2 (q), 77.1 (d), 170.5 (s), 171.8 (s)

Bernsteinsäuredimethylester (**64**):

DC (EE/H 1:2): $R_F = 0.38$

¹H-NMR (CDCl₃): (300 MHz) $\delta = 2.64$ (s, 4H), 3.70 (s, 6H)

Fumarsäuredimethylester (**66**):

DC (EE/H 1:2): $R_F = 0.46$

¹H-NMR (CDCl₃): (300 MHz) $\delta = 3.82$ (s, 6H), 6.87 (s, 2H)

6.6.4 *Reaktion von 3-[2-Brom-3-methoxycarbonyl-propanoyl]-4-benzyl-2-oxazolidinon(67) mit Aceton*

Methode A: Nach AAV-1 werden 390 mg (1.05 mmol) **67**, 1.0 ml (14 mmol) Aceton, 390 mg (3.17 mmol) CrCl₂ und 35 mg (0.26 mmol) LiI in 6 ml THF 4 h bei Raumtemperatur gerührt und nach AAV-1 aufgearbeitet. Säulenchromatographie mit Essigester/Petrolether 1:4 liefert das debromierte Substrat (60%) als einziges isolierbares Produkt.

Methode B: Nach AAV-1 werden 420 mg (1.14 mmol) **67**, 5 ml (0.07 mol) Aceton, 390 mg (3.17 mmol) CrCl₂, 67 mg (0.50 mmol) LiI und 115 µl (1.26 mmol) Bortrifluorid-diethyletherat in 7 ml THF 17 h unter Rückfluss erhitzt und nach AAV-1 aufgearbeitet. Man erhält auch hier als einziges Produkt das debromierte Substrat in 50% Ausbeute.

3-(3-Methoxycarbonyl-propanoyl)-4-benzyl-2-oxazolidinon (**68**):

DC (EE/H 1:4): R_F = 0.30

¹H-NMR (CDCl₃): (300 MHz) δ = 2.68 – 2.74 (m, 2H), 2.79 (dd, ³J = 7 Hz, ³J = 10 Hz, 1H), 3.23 – 3.31 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.15 – 4.25 (m, 2H), 4.64 – 4.71 (m, 1H), 7.19 – 7.36 (m, 5H)

6.6.5 *Reaktion von 3-[2-Brom-3-methoxycarbonyl-propanoyl]-4-benzyl-2-oxazolidinon (67) mit Isobutyraldehyd*

Methode A: Nach AAV-1 werden 370 mg (1.00 mmol) **67**, 250 µl (2.70 mmol) Isobutyraldehyd, 310 mg (2.52 mmol) CrCl₂ und 30 mg (0.22 mmol) LiI in 6 ml THF 1 h bei Raumtemperatur gerührt und nach AAV-1 aufgearbeitet. Man erhält das debromierte Substrat als einziges Produkt.

Methode B: Nach AAV-1 werden 245 mg (0.662 mmol) **67**, 0.20 ml (2.2 mmol) Isobutyraldehyd, 295 mg (2.40 mmol) CrCl₂ und 25 mg (0.19 mmol) LiI in 6 ml THF 5.5 h bei 55 – 60°C gerührt und nach AAV-1 aufgearbeitet. Man erhält das debromierte Substrat als einziges Produkt.

6.6.6 *E*-2-(1-Bromethyl)-but-2-ensäuredimethylester (69a)

Zu 11 g (33 mmol) 2-Brom-2-(1-bromethyl)-bernsteinsäuredimethylester in 80 ml Tetrachlormethan tropft man 4.6 g (30 mmol) DBU in 30 ml Tetrachlormethan unter Eiskühlung. Man entfernt die Kühlung und rührt noch 15 min bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wird zweimal mit 1M HCl und einmal mit ges. NaCl-Lösung extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der flüssige Rückstand wird säulenchromatographisch mit Essigester/Petrolether 1:7 gereinigt.

Ausbeute:	4.2 g (56%)
DC (EE/H 1:6):	R _F = 0.20
¹ H-NMR (CDCl ₃):	(300 MHz) δ = 1.89 (d, ³ J = 6 Hz, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.86 (q, ³ J = 6 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H)
¹³ C-NMR (CDCl ₃):	(75.5 MHz) δ = 23.8, 43.6, 52.2, 52.7, 121.4, 148.5, 165.0, 166.5
MS (EI, 70 eV):	m/z (%) = 250 (11) [M ⁺], 220 (64), 171 (47), 139 (100), 111 (38)
Ber.	C 38.27 H 4.42 Br 31.82
Gef.	C 38.27 H 4.52 Br 31.59
	C ₈ H ₁₁ BrO ₄ (251.07)

Neben diesem Produkt wurden noch 8% *Z*-Isomer **69b** und 24% Edukt **71** isoliert. Die *E/Z*-Zuordnung erfolgte durch 2D-NOE-Spektren.

6.6.7 2-Ethyliden-bernsteinsäuredimethylester⁽¹³⁹⁾ (71)

12.5 ml (100 mmol) Maleinsäuredimethylester und 7.5 ml (0.10 mol) Nitroethan werden in 250 ml Acetonitril gelöst und langsam mit 7.2 ml (0.10 mol) DBU versetzt. Man rührt 50 min bei Raumtemperatur und entfernt anschließend das Lösemittel im Vakuum. Der Rückstand, ein gelber Feststoff, wird in 200 ml Diethylether und 100 ml Essigester gelöst und nacheinander mit 200 ml verd. HCl, 100 ml Wasser und 50 ml ges NaCl-Lösung extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Man erhält das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	16.7 g (97%)
¹ H-NMR (CDCl ₃):	(300 MHz) δ = 1.84 (d, ³ J = 7 Hz, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 7.08 (q, ³ J = 7 Hz, 1H)

6.6.8 2-Brom-2-(1-bromethyl)-bernsteinsäuredimethylester (72)

15 g (87 mol) 2-Ethyliden-bernsteinsäuredimethylester werden mit 4.8 ml (93 mmol) Brom versetzt 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges Brom wird im Vakuum entfernt und der flüssige Rückstand säulenchromatographisch mit Essigester-/Petrolether 1:4 gereinigt.

Ausbeute:	14.5 g (45%)		
DC (EE/H 1:4):	$R_F = 0.30$		
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	(300 MHz) $\delta = 1.87$ (d, $^3J = 6$ Hz, 3H), 3.29 (d, $^3J = 18$ Hz, 1H), 3.49 (d, $^3J = 18$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.59 (q, $^3J = 6$ Hz, 1H)		
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	(75.5 MHz) $\delta = 23.1, 44.1, 52.1, 52.8, 53.9, 64.8, 168.2, 169.4$		
MS (EI, 70 eV):	m/z (%) = 332 (1) [MH^+], 301 (15), 251 (7), 191 (35), 171 (28), 113 (21), 219 (100)		
Ber.	C 28.94	H 3.64	Br 48.14
Gef.	C 28.95	H 3.47	Br 47.45
	$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_4$ (331.99)		

6.6.9 Reaktion von *E*-2-(1-Bromethyl)-but-2-ensäuredimethylester (69a) mit 1-Methylimidazol-5-carbaldehyd

a.)

Nach AAV-1 werden 309 μl (1.23 mmol) *E*-2-(1-Bromethyl)-but-2-ensäuredimethylester, 121 mg (1.10 mmol) 1-Methylimidazol-5-carbaldehyd, 378 mg (3.08 mmol) CrCl_2 und 30 mg (0.22 mmol) LiI in 7 ml THF 40 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird mit 1 ml ges. NaCl-Lösung und 1 ml 40%iger NaOH hydrolysiert, und dreimal mit Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt besteht lt. NMR-Spektrum aus der Ausgangsverbindung **69a** und 2-Ethyliden-bernsteinsäuredimethylester.

Ausbeute (ber. aus Roh-NMR):

124 mg (67%) Edukt **69a**

58 mg (28%) 2-Ethyliden-bernsteinsäuredimethylester (**71**)

b.)

309 mg (1.23 mmol) *E*-2-(1-Bromethyl)-but-2-ensäuredimethylester werden zu einer Suspension von 380 mg (3.09 mmol) CrCl₂ und 30 mg (0.22 mmol) LiI in 5 ml THF gegeben und 1 min gerührt, dann werden 110 mg (1.00 mmol) 1-Methylimidazol-5-carbaldehyd zugegeben und 40 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird wie unter a.) aufgearbeitet. man erhält 107 mg (51%) 2-Ethyliden-bernsteinsäuredimethylester (**71**) als einziges Produkt.

c.)

310 mg (1.24 mmol) *E*-2-(1-Bromethyl)-but-2-ensäuredimethylester werden zu einer Suspension von 340 mg (2.77 mmol) CrCl₂, 40 mg (0.30 mmol) LiI, 280 µl (2.2 mmol) Bortrifluorid-diethyletherat und 120 mg (1.09 mmol) 1-Methylimidazol-5-carbaldehyd in 10 ml THF gegeben und 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird wie unter a.) aufgearbeitet. Man erhält 115 mg (54%) 2-Ethyliden-bernsteinsäuredimethylester neben 83 mg (27%) Edukt **69a**.

d.)

310 mg (1.24 mmol) *E*-2-(1-Bromethyl)-but-2-ensäuredimethylester werden zu einer Suspension von 340 mg (2.77 mmol) CrCl₂, 40 mg (0.30 mmol) LiI, 140 µl (1.1 mmol) Bortrifluorid-diethyletherat und 120 mg (1.09 mmol) 1-Methylimidazol-5-carbaldehyd in 10 ml THF gegeben und 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird wie unter a.) aufgearbeitet. Man erhält 190 mg (89%) 2-Ethyliden-bernsteinsäuredimethylester.

e.)

366 mg (1.46 mmol) *E*-2-(1-Bromethyl)-but-2-ensäuredimethylester werden zu einer Suspension von 450 mg (3.66 mmol) CrCl₂, 35 mg (0.26 mmol) LiI, 330 µl (2.6 mmol) Bortrifluorid-diethyletherat und 140 mg (1.27 mmol) 1-Methylimidazol-5-carbaldehyd in 6 ml THF gegeben und 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird mit ges. Kaliumcarbonatlösung hydrolysiert und wie unter a.) aufgearbeitet. Mittels Säulenchromatographie mit CHCl₃/MeOH 25:1 werden 118 mg (47%) 2-Ethyliden-bernsteinsäuredimethylester und 70 mg (50%) des Edukt-Aldehyds isoliert.

6.6.10 2,2-Dimethyl-3-hydroxy-3-[5-(1-methyl)-imidazolyl]-propionsäuremethylester (73)

a.)

Nach AAV-1 werden 142 μ l (1.10 mmol) Methyl-2-bromisobutytrat, 110 mg (1.00 mmol) 1-Methylimidazol-5-carbaldehyd, 350 mg (2.80 mmol) CrCl_2 und 35 mg (0.26 mmol) LiI in 5 ml THF 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird mit 1 ml ges. NaCl-Lösung und 1 ml 40%iger NaOH hydrolysiert, und zweimal mit Diethylether und einmal mit Essigester ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit Chloroform/Methanol 10:1 gereinigt.

Ausbeute: 23 mg (11%)

DC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:1): $R_F = 0.28$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (300 MHz) $\delta = 1.30$ (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.72 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.33 (s, 1H)

b.)

Nach AAV-1 werden 142 μ l (1.10 mmol) Methyl-2-bromisobutytrat, 110 mg (1.00 mmol) 1-Methylimidazol-5-carbaldehyd, 126 μ l (1.00 mmol) Bortrifluorid-diethyletherat, 320 mg (2.60 mmol) CrCl_2 und 30 mg (0.22 mmol) LiI in 5 ml THF 1 h bei Raumtemperatur gerührt und wie unter a.) aufgearbeitet.

Ausbeute: 40 mg (19%)

c.)

Nach AAV-1 werden 142 μ l (1.10 mmol) Methyl-2-bromisobutytrat, 110 mg (1.00 mmol) 1-Methylimidazol-5-carbaldehyd, 250 μ l (2.00 mmol) Bortrifluorid-diethyletherat, 360 mg (2.80 mmol) CrCl_2 und 30 mg (0.22 mmol) LiI in 5 ml THF 1 h bei Raumtemperatur gerührt und wie unter a.) aufgearbeitet.

Ausbeute: 59 mg (28%)

6.6.11 *Z*-2-Brommethyl-but-2-endisäuredimethylester⁽¹⁴⁰⁾ (76)

Zu einer Lösung von 14 ml (0.10 mol) Itaconsäuredimethylester in 200 ml Tetrachlormethan werden bei -5 bis -10°C 5.6 ml (0.11 mol) Brom in 30 ml Tetrachlormethan innerhalb 1.5 h zugetropft. Dann entfernt man das Kühlbad und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Das Lösemittel und überschüssiges Brom werden im Vakuum entfernt und der flüssige Rückstand in 200 ml Tetrachlormethan gelöst. Dazu tropft man 16.0 g (105 mmol) DBU in 60 ml Tetrachlormethan unter Eiskühlung. Man rührt noch 15 min und extrahiert die Lösung zweimal mit 1M HCl und einmal mit ges. NaCl-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Man erhält eine gelbliche Flüssigkeit, welche säulenchromatographisch mit Essigester/Petrolether 1:8 gereinigt wird.

Ausbeute: 13.3 g (55%)

DC (EE/H 1:8): $R_F = 0.35$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (300 MHz) $\delta = 3.83$ (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 6.83 (s, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): (75.5 MHz) $\delta = 22.8, 52.6, 53.4, 128.7, 165.4, 165.5$

6.6.12 Bromcitraconsäureanhydrid⁽¹⁴¹⁾ (77)

11.2 g (0.10 mol) Itaconsäureanhydrid werden in 100 ml CHCl_3 gelöst und 5.1 ml (0.10 mol) Brom in 20 ml CHCl_3 bei Raumtemperatur langsam zugetropft. Nachdem zunächst keine sichtbare Reaktion eintritt, wird die Lösung kurz erwärmt und entfärbt sich daraufhin innerhalb 15 min. Es werden noch weitere 0.5 ml Brom zugegeben, 15 min gerührt und anschließend wird das Lösemittel im Vakuum entfernt. Den Rückstand löst man in 500 ml Benzol, kühlt auf 0°C und lässt langsam 11.6 ml (0.10 mol) 2,6-Lutidin in 30 ml Benzol zutropfen. Anschließend wird die Kühlung entfernt und 30 min bei Raumtemperatur weiter gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand bei 10^{-2} mbar über eine 10 cm-Vigreux-Kolonne destilliert. Das Produkt geht bei 1.0×10^{-2} mbar und $104\text{-}106^{\circ}\text{C}$ als farblose Flüssigkeit über.

Ausbeute: 12.1 g (63%) farblose Flüssigkeit

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (300 MHz) $\delta = 4.26$ (s, 2H), 6.97 (s, 1H)

6.6.13 15-Hydroxypentadecansäure-N,O-dimethyl-hydroxylamid (79)

Nach Lit.⁽¹⁴²⁾ 2.54 g (26.0 mmol) N,O-Dimethylhydroxylamin-hydrochlorid werden in 60 ml Dichlormethan gelöst und auf -20°C gekühlt. Zu dieser Lösung tropft man langsam 29 ml (0.9M in Hexan, 26 mmol) Diethylaluminium, lässt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt 1 h. Man kühlt auf -30°C , gibt 4.80 g (20.0 mmol) Pentadecanolid innerhalb 10 min zu, lässt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt 65 h. Die Mischung wird mit 20%iger Citronensäure-Lösung vorsichtig (schäumt) hydrolysiert, die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt, ein gelbl. Feststoff, wird säulenchromatographisch mit Essigester/Petrolether 1:1 gereinigt.

Ausbeute: 5.46 g (91%)
 DC (EE/H 1:1): $R_F = 0.30$
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (300 MHz) $\delta = 1.1 - 1.3$ (m, 20H), $1.5 - 1.7$ (m, 4H), 2.41 (t, $^3J = 7$ Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.63 (t, $^3J = 6$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H)

6.6.14 16-Hydroxy-hexadecan-2-on (80)

(Nach Lit.⁽¹⁴²⁾) Zu 5.43 g (18.0 mmol) 15-Hydroxypentadecansäure-N,O-dimethyl-hydroxylamid in 100 ml THF gibt man bei -78°C innerhalb 5 min 34 ml (1.6M in Hexan, 54 mmol) Methyllithium und lässt auf 0°C erwärmen. Nach 1 h lässt man auf Raumtemperatur erwärmen, rührt noch 15 min und hydrolysiert dann mit ges. NH_4Cl -Lösung. Man gibt 100 ml Diethylether hinzu, trennt die Phasen und reextrahiert die wässrige Phase mit Diethylether. Die vereinten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit Essigester/Petrolether 1:2 gereinigt.

Ausbeute: 3.92 g (85%)
 DC (EE/H 1:2): $R_F = 0.40$
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (300 MHz) $\delta = 1.2 - 1.4$ (m, 20H), $1.4 - 1.6$ (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.41 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 2H), 3.64 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2H)

6.6.15 15-Oxohexadecanal (78)

Nach Lit.⁽¹⁴³⁾: Swern-Oxidation mit 5.23 g (20 mmol) 16-Hydroxy-hexadecan-2-on (**80**), 2.0 ml (22 mmol) Oxalylchlorid, 3.4 ml (44 mmol) DMSO 14 ml (0.10 mol) Triethylamin. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt mit Essigester/Petrolether 1:8.

Ausbeute:	3.71 g (72%) farbloser Feststoff	
DC (EE/H 1:8):	$R_F = 0.40$	
¹ H-NMR (CDCl ₃):	(300 MHz) $\delta = 1.1 - 1.4$ (m, 18H), 1.5 - 1.7 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.39 - 2.45 (m, 4H), 9.76 (s, 1H)	
¹³ C-NMR (CDCl ₃):	(75.5 MHz) $\delta = 21.9$ (t), 23.7 (t), 29.0-29.4 (t, 9C), 29.7 (q), 43.6 (t), 43.7 (t), 202.9 (d), 209.8 (s)	
HRMS:	ber. für C ₁₆ H ₃₀ O ₂ (M ⁺):	254.2246
	gef.	254.2242

6.6.16 Reaktion von Z-2-Brommethyl-but-2-endisäuredimethylester mit 15-Oxohexadecanal

Nach AAV-1 werden 330 mg (1.39 mmol) Z-2-Brommethyl-butendisäuredimethylester, 455 mg (1.79 mmol) 15-Oxo-hexadecanal, 430 mg (3.50 mmol) CrCl₂ und 55 mg (0.41 mmol) LiI in 12 ml THF 30 min bei Raumtemperatur gerührt und nach AAV-1 aufgearbeitet. Säulenchromatographie mit Essigester/Petrolether 1:4 liefert folgende Produkte:

Lacton des γ -Produkts (**83**)

Ausbeute:	20 mg (4%)	
¹ H-NMR (CDCl ₃):	(300 MHz) $\delta = 1.17-1.26$ (m, 20H), 1.50-1.70 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.41 (t, ³ J = 7 Hz, 2H), 2.94 (ddd, ³ J = 19 Hz, ³ J = 6 Hz, ³ J = 4 Hz, 1H), 3.50 (ddd, ³ J = 19 Hz, ³ J = 6 Hz, ³ J = 3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.58-4.67 (m, 1H), 6.76 (t, ³ J = 3 Hz)	

Muronsäuremethylester (**82**)

Ausbeute:	50 mg (9%)	
¹ H-NMR (CDCl ₃):	(300 MHz) $\delta = 1.15-1.30$ (m, 20H), 1.50-1.62 (m, 2H), 1.65-1.80 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.42 (t, ³ J = 7 Hz, 2H), 3.58 (ddd, ³ J = 7 Hz, ³ J = 3 Hz, ³ J = 3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.80 (dt,	

$^3J = 7 \text{ Hz}$, $^3J = 6 \text{ Hz}$, 1H), 5.92 (d, $^3J = 3 \text{ Hz}$, 1H), 6.41 (d, $^3J = 3 \text{ Hz}$, 1H)

4-Hydroxy-3-methoxycarbonyl-2-methylen-18-oxo-nonadecansäuremethylester (**81**)

Ausbeute: 128 mg (22%) *anti:syn* = 33:67

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

syn: (300 MHz) $\delta = 1.15\text{-}1.60$ (m, 24H), 2.13 (s, 3H), 2.41 (t, $^3J = 7 \text{ Hz}$, 2H), 3.01 (d, $^3J = 5 \text{ Hz}$, 1H), 3.69 (d, $^3J = 5 \text{ Hz}$, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.15 (dt, $^3J = 12 \text{ Hz}$, $^3J = 5 \text{ Hz}$, 1H), 5.88 (s, 1H), 6.41 (s, 1H)

anti: (300 MHz) $\delta = 1.15\text{-}1.60$ (m, 24H), 2.13 (s, 3H), 2.41 (t, $^3J = 7 \text{ Hz}$, 2H), 3.30 (d, $^3J = 5 \text{ Hz}$, 1H), 3.58 (d, $^3J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.98 (dt, $^3J = 12 \text{ Hz}$, $^3J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 5.83 (s, 1H), 6.39 (s, 1H)

6.6.17 Reaktion von (4S)-3-(2-Brommethyl-3-methoxycarbonyl-acryloyl)-4-benzyl-2-oxazolidinon mit 15-Oxo-hexadecanal

a.)

Nach AAV-1 werden 430 mg (1.12 mmol) (4S)-3-(2-Brommethyl-3-methoxycarbonyl-acryloyl)-4-benzyl-2-oxazolidinon, 280 mg (1.10 mmol) 15-Oxo-hexadecanal, 370 mg (3.01 mmol) CrCl_2 und 260 mg (1.94 mmol) LiI in 15 ml THF 30 min bei Raumtemperatur gerührt und nach AAV-1 aufgearbeitet. Säulenchromatographie mit Essigester/Petrolether 1:3 liefert neben zurück gewonnenem Aldehyd folgende Produkte:

Muronsäuremethylester (**82**):

Ausbeute: 17 mg (4%)

(4S)-3-(Methylen-3-methoxycarbonyl-propanoyl)-4-benzyl-2-oxazolidinon (**92**)

Ausbeute: 284 mg (85%)

DC (EE/H 1:4): $R_F = 0.20$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (300 MHz) $\delta = 2.41$ (t, $^3J = 8 \text{ Hz}$, 2H), 2.80 (dd, $^3J = 10 \text{ Hz}$, $^3J = 14 \text{ Hz}$, 1H), 3.44 (dd, $^3J = 4 \text{ Hz}$, $^3J = 14 \text{ Hz}$, 1H), 3.47 (d, $^3J = 17 \text{ Hz}$, 1H), 3.60 (d, $^3J = 17 \text{ Hz}$, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.15-4.30 (m, 2H), 4.71-4.81 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 7.21-7.35 (m, 5H)

Außerdem werden 115 mg (14%) Methylenbernsteinsäure (**87**) isoliert.

b.)

Nach AAV-1 werden 475 mg (2.0 mmol) *Z*-2-Brommethyl-butendisäuredimethylester, 400 μ l (2.1 mmol) Decanal, 560 mg (4.6 mmol) CrCl_2 und 100 mg (0.75 mmol) LiI in 15 ml THF 45 min bei 50°C gerührt und wie unter a.) aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird 4.5 h in 20 ml Butanon und 2 ml 6n HCl unter Rückfluss erhitzt und wie unter a.) aufgearbeitet.

Ausbeute: 136 mg (25%) **85**
34 mg (13%) Methylenbernsteinsäure

6.6.19 (4*S*)-3-(2-Brommethyl-3-methoxycarbonyl-acryloyl)-4-benzyl-2-oxazolidinon (**89**)

3.54 (20.0 mmol) 4-Benzylloxazolidinon werden in 30 ml THF gelöst, auf -78°C gekühlt und mit 2.0 ml *n*-Butyllithium-Lösung (20 mmol, 10M in Hexan) versetzt. In einem zweiten Kolben werden 4.78 g (25.0 mmol) Bromcitraconsäureanhydrid in 80 ml THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Zu dieser Lösung gibt man die Lösung des lithiierten Oxazolidinons, rührt und lässt auf Raumtemperatur erwärmen. Dann werden 2.1 ml (24 mmol) Oxalylchlorid zugegeben und nach 5 min Rühren 10 ml Methanol. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt, der schwarzbraune Rückstand in Essigester aufgenommen und durch Kieselgel filtriert. Aus der dann nahezu farblosen Lösung wird das Produkt durch Zugabe von Petrolether auskristallisiert.

Ausbeute: 1.01 g (13%)
Schmelzpunkt: 68°C
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (300 MHz) δ = 2.80-2.93 (m, 1H), 3.40-3.60 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.18 (s, 2H), 4.20-4.35 (m, 2H), 4.75-4.83 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H)

6.6.20 Muronsäure⁽⁹¹⁾ (57)

Nach AAV-1 werden 280 g (1.18 mmol) *Z*-2-Brommethyl-butendisäuredimethylester, 245 mg (0.96 mmol) 15-Oxohexadecanal, 337 mg (2.74 mmol) CrCl₂ und 115 mg (0.86 mmol) LiI in 10 ml THF 22 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 40 ml Butanon gelöst, mit 3 ml 6*n*-HCl versetzt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 10 ml Wasser zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase viermal mit jeweils 20 ml Dichlormethan extrahiert. Aus den vereinigten organischen Phasen wird das Lösemittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in 20 ml Toluol aufgenommen und dieses dreimal mit jeweils 20 ml 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden bis pH 2 angesäuert und fünfmal mit jeweils 10 ml Methylenchlorid extrahiert. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand (320 mg braunes Öl) wird säulenchromatographisch mit Essigester/-Petrolether 1:2, dem 5% Essigsäure zugefügt werden, gereinigt.

Ausbeute: 120 mg (34%)

DC: R_F = 0.35 (EE/H 1:2, mit 5% AcOH)

¹H-NMR (CDCl₃): (200 MHz) δ = 1.2-1.5 (m, 24H), 2.15 (s, 3H), 2.43 (t, ³J = 6.5 Hz, 2H), 3.61 (m, 1H), 4.81 (dt, ³J = ³J = 6Hz, 1H), 6.02 (d, ³J = 3 Hz, 1H), 6.44 (d, ³J = 3 Hz, 1H), 8.8 (s, br)

Zudem werden 45 mg (39%) Methylenbernsteinsäure (**87**) isoliert.

6.7 Durchführung der Reaktionen aus Kapitel 5

6.7.1 Anknüpfung von Butandiol an das Merrifield-Harz (95)

2.0 ml (23 mmol) 1,4-Butandiol und 125 mg (5.2 mmol) NaH werden in 7 ml DMF gelöst, bis zur beendeten Gasentwicklung gerührt und zu einer Suspension von 1.01 g (~1.0 mmol Cl) Merrifield-Harz in 10 ml DMF gegeben. Die Suspension wird 16 h bei 70°C Ölbadtemperatur gerührt, dann wird die Reaktionslösung abgesaugt und das Harz 3x mit DMF/Wasser, 2x Wasser, 2x Ethanol und 4x Dichlormethan gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

6.7.2 Oxidation von 95 mit Dess-Martin-Periodinan⁽¹⁴⁴⁾ (100)

1.04 g (1 mmol) Harz **95** werden in 50 ml abs. Dichlormethan suspendiert, 1.9 g (4.5 mmol) DMP in 15 ml abs. Dichlormethan zugegeben und 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird abgesaugt und das Harz mit 1n NaOH, 2x Wasser, DMF/Wasser, 2x DMF, 2x Ethanol und 4x Dichlormethan gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

FTIR: Das Spektrum zeigt ggü. dem des unsubstituierten Harzes eine deutliche Carbonyl-Bande bei 1721 cm⁻¹.

6.7.3 Reaktion von 100 mit 2-Bromisobutyronitril (102)

Nach AAV-1 werden 0.70 g (0.7 mmol) Harz **100**, 643 mg (5.23 mmol) CrCl₂, 50 mg (0.37 mmol) LiI und 363 mg (2.50 mmol) 2-Bromisobutyronitril 2 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Reaktionslösung wird abgesaugt und das Harz mehrmals mit DMF, Wasser, DMF/Wasser, Ethanol und Dichlormethan gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

FTIR: Die Carbonyl-Bande von **100** ist nicht mehr vorhanden, dafür eine neue (schwache) Bande bei 2233 cm^{-1} (evtl. CN).

Abspaltung:

315 mg des Harzes werden in einer Mischung von 7 ml 47%iger HBr und 7 ml Eisessig 1.5 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wird abgesaugt und das Harz 3x mit Ether und 2x mit Dichlormethan gewaschen. Die Lösungen werden vereinigt und nach Trennung der Phasen die wässrige Phase mit KOH neutralisiert, die org. Phase mit NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt und die vereinigten wässrigen Phasen mit Ether und Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Man erhält 17 mg braunen Rückstand undefinierbarer Zusammensetzung.

6.7.4 Anknüpfung von 3-Brompropionylbromid an Hydroxybutoxy-substituiertes Merrifieldharz 95 (96)

2.0 g (ca. 2 mmol) Harz **95** werden in 30 ml abs. Dichlormethan suspendiert und mit 1.5 ml (11 mmol) Triethylamin versetzt. Dann gibt man langsam 2.15 g (10 mmol) 3-Brompropionylbromid zu und schüttelt 18 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wird abgesaugt und das Harz mehrmals mit Wasser, THF/Wasser, THF, Dichlormethan und Pentan gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

6.7.5 Reaktion von Harz 96 mit Benzaldehyd

Nach AAV-1 werden 0.82 g (ca. 0.8 mmol) Harz **96**, 390 mg (3.17 mmol) CrCl_2 , 50 mg (0.37 mmol) LiI, 56 mg (0.041 mmol) Vitamin B_{12} und 130 μl (1.3 mmol) Benzaldehyd in 10 ml DMF 70 h bei 40°C gerührt. Die Reaktionslösung wird abgesaugt und das Harz mehrmals mit Wasser, Dioxan/Wasser, verd. NH_4Cl -Lösung, Dioxan, Dichlormethan und Pentan gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Abspaltung durch Umesterung⁽¹¹⁹⁾:

0.80 g des Harzes werden in 8 ml abs. THF suspendiert, 3 ml abs. Methanol und 12 mg (0.22 mmol) Natriummethylat zugegeben und die Mischung 17 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wird abgesaugt und das Harz mit je 10 ml THF/Methanol, THF und Methanol gewaschen und aus den vereinigten Lösungen das Lösemittel abgezogen. Der Rückstand wird in Ether aufgenommen, mit 20%iger Citronensäure-Lösung ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel abgezogen. Man erhält 66 mg Rückstand unbekannter Zusammensetzung.

6.7.6 Anknüpfung von 2,2-Dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolan an das Merrifield-Harz⁽¹²¹⁾ (103)

20 ml 2,2-Dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolan werden mit 1.2 g metallischem Natrium versetzt und bis zur völligen Auflösung des Natriums gerührt. Diese Lösung gibt man zu einer Suspension von 2.04 g (2.04 mmol Cl) Merrifield-Harz in 15 ml DMF und schüttelt 120 h. Die Reaktionslösung wird abgesaugt und das Harz mehrmals mit DMF, Ethanol und Dichlormethan gewaschen.

Acetalspaltung:

Das Harz wird in 60 ml 1n-HCl/Dioxan (1:1) suspendiert und 48 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Reaktionslösung wird abgesaugt und das Harz mehrmals mit Dioxan, Ethanol und Chloroform gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

6.7.7 Anknüpfung von Terephthalaldehyd an 103⁽¹²¹⁾ (105)

2.04 g (2.0 mmol) Harz **103** werden in abs. Dioxan suspendiert, 1.67 g (8.0 mmol) Terephthalaldehyd, 100 mg (0.58 mmol) PTSA und 1.5 g getrocknetes Magnesiumsulfat zugegeben und die Mischung 48 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Reaktionslösung wird abgesaugt und das Harz nacheinander 2x mit Pyridin, 2x Pyridin/Wasser, 5x Wasser, 4x Ethanol, 1x Dichlormethan und 2x Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Aus der Massenzunahme des Harzes um 225 mg errechnet sich eine Beladung von 0.86 mmol/g.

6.7.8 *Reaktion von 105 mit Methyl-2-bromisobutyrat*

Nach AAV-1 werden 960 mg (0.83 mmol) Harz **105**, 598 mg (4.87 mmol) CrCl₂, 35 mg (0.26 mmol) LiI und 280 µl (2.2 mmol) Methyl-2-bromisobutyrat in 20 ml DMF 6 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Mischung wird mit 10 ml Wasser hydrolysiert, die Reaktionslösung abgesaugt und das Harz mehrmals mit DMF/Wasser, DMF, Isopropanol und Dichlormethan gewaschen.

Abspaltung:

Das Harz wird in 30 ml 2n-HCl/Dioxan (1:1) 70 h bei Raumtemperatur gerührt, die Reaktionslösung abgesaugt und das Harz mit Dioxan, 3x mit Ether und 1x mit Dichlormethan nachgewaschen. Die vereinigten Lösungen werden mit ges. NH₄Cl-Lösung und ges. NaCl-Lösung ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel abgezogen. Das Rohprodukt besteht lt. ¹H-NMR aus dem Zielprodukt **107** und Terephthalaldehyd im Mol-Verhältnis 2:3.

Methyl-2,2-Dimethyl-3-Hydroxy-3-(4-formylphenyl)-propionat (107)

Ausbeute: 45 mg (23%, berechnet aus Roh-NMR; 60 rel. %)

¹H-NMR (CDCl₃): (300 MHz) δ = 1.05 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 4.89 (s, 1H), 7.39 (d, ³J = 7.9 Hz, 2H), 7.77 (d, ³J = 7.9 Hz, 2H), 9.93 (s, 1H)

6.7.9 *Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe vom Rinkamid-Harz 108*

5.2 g Rinkamid-Harz werden in 30 ml einer Mischung von 20% Piperidin in DMF suspendiert und 15 min geschüttelt. Die Reaktionslösung wird abgesaugt und das Harz siebenmal mit DMF, zweimal mit Isopropanol und zweimal mit Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

6.7.10 Anknüpfung von 2-Bromisobutyrylbromid an den Rinkamid-Linker (112b)

1.18 g (0.81 mmol) entschütztes Rinkamid-Harz werden in 25 ml DMF suspendiert, dann werden nacheinander 400 μ l (2.34 mmol) DIPEA und 250 μ l (2.02 mmol) 2-Bromisobutyrylbromid zugegeben und 45 min geschüttelt. Die Reaktionslösung wird abgesaugt und das Harz einmal mit DMF/Wasser, sechsmal mit DMF, zweimal mit Isopropanol und zweimal mit Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Kaisertest:	negativ		
Elementaranalyse:	gef.	Br 4.86	N 2.58
Beladung	gef.	0.61 mmol/g	
	ber. (max.)	0.73 mmol/g	

6.7.11 Anknüpfung von 2-Bromisobutyrylbromid an das Wang-Harz (112a)

6.0 g (5.9 mmol) Wang-Harz werden in 50 ml DMF suspendiert, dann werden nacheinander 3.0 ml (18 mmol) DIPEA und 1.5 ml (12 mmol) 2-Bromisobutyrylbromid zugegeben und 45 min geschüttelt. Die Reaktionslösung wird abgesaugt und das Harz einmal mit DMF/Wasser, dreimal mit DMF, dreimal mit THF und zweimal mit Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Elementaranalyse:	gef.	Br 5.46
Beladung	gef.	0.68 mmol/g
	ber. (max.)	0.87 mmol/g

6.7.12 Anknüpfung von 2-Bromisobutyrylbromid an Tentagel S OH (144)

5.40 g (1.46 mmol) Tentagel S OH werden in 30 ml DMF suspendiert, dann werden nacheinander 1.7 ml (10 mmol) DIPEA und 600 μ l (4.85 mmol) 2-Bromisobutyrylbromid zugegeben und 16 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Reaktionslösung wird abgesaugt und das Harz fünfmal mit DMF, dreimal mit abs. THF und zweimal mit abs. Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Elementaranalyse:	gef.	Br 1.99
Beladung	gef.	0.25 mmol/g
Beladung	ber. (max.)	0.26 mmol/g

6.7.13 Anknüpfung von 4-Bromcrotonsäure an den Rinkamid-Linker (116)

a.) mit TPTU

1.22 g (0.84 mmol) entschütztes Rinkamid-Harz werden in ca. 40 ml abs. DMF suspendiert. Man gibt zunächst 430 μ l (2.50 mmol) DIPEA zu, dann gleichzeitig 208 mg (1.26 mmol) 4-Bromcrotonsäure und 374 mg (1.26 mmol) TPTU. Nach 35 min Schütteln wird die Reaktionslösung abgesaugt und das Harz sechsmal mit DMF, zweimal mit Isopropanol und zweimal mit Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Kaisertest:	schwach positiv		
Elementaranalyse:	gef.	Br 2.02	N 2.98
Beladung	gef.	0.26 mmol/g	
		ber. (max.)	0.73 mmol/g

b.) mit Chlorameisensäure-isobutylester

700 mg (4.24 mmol) 4-Bromcrotonsäure werden in 50 ml abs. THF gelöst, auf 0°C gekühlt und nacheinander mit 2.8 ml (17 mmol) DIPEA und 525 μ l (4.0 mmol) Chlorameisensäure-isobutylester versetzt. Man rührt 1.5 h bei 0°C und weitere 30 min bei Raumtemperatur. Die Lösung wird filtriert und zu einer Suspension von 3.0 g (2.1 mmol) Rinkamid-Harz in 20 ml DMF gegeben. Nach 3.5 h Schütteln wird die Reaktionslösung abgesaugt und das Harz viermal mit DMF, dreimal mit THF und zweimal mit Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Kaisertest:	negativ		
Elementaranalyse:	gef.	Br 1.22	N 2.56

Beladung	gef.	0.15 mmol/g
	ber. (max.)	0.73 mmol/g

c.) mit DIC⁽¹²³⁾

1.14 g (6.9 mmol) 4-Bromcrotonsäure und 1.07 ml (6.9 mmol) DIC werden in 15 ml DMF gelöst und 5 min gerührt. Diese Lösung gibt man zu einer Suspension von 2.8 g (1.8 mmol) entschütztem Rinkamid-Harz in 10 ml DMF, schüttelt 30 min, saugt die Reaktionslösung ab und wäscht einmal mit DMF. Der Kupplungsschritt wird mit den gleichen Mengen an Bromcrotonsäure und DIC wiederholt und das Harz anschließend viermal mit DMF, dreimal mit THF und zweimal mit Ether gewaschen.

Elementaranalyse:	gef.	Br 5.49	N 2.29
Beladung	gef.	0.69 mmol/g	
	ber. (max.)	0.73 mmol/g	

6.7.14 Versuch zur Anknüpfung von 4-Bromcrotonsäure an das Wang-Harz

1.28 g (7.8 mmol) 4-Bromcrotonsäure und 1.15 ml (7.4 mmol) DIC werden in 15 ml DMF gelöst und 5 min gerührt. Diese Lösung gibt man zu einer Suspension von 3.0 g (3.0 mmol) Wang-Harz in 10 ml DMF, schüttelt 30 min, saugt die Reaktionslösung ab und wäscht einmal mit DMF. Der Kupplungsschritt wird mit 1.00 g (6.1 mmol) Bromcrotonsäure und 0.92 ml (5.9 mmol) DIC wiederholt und das Harz anschließend viermal mit DMF, dreimal mit THF und zweimal mit Ether gewaschen.

Elementaranalyse:	gef.	Br 0.00
Beladung	gef.	0.00 mmol/g
	ber. (max.)	0.87 mmol/g

6.7.15 Anknüpfung von 3-Brompropionsäure an den Rinkamid-Linker (118)

924 mg (6.04 mmol) 3-Brompropionsäure und 930 μ l (6.00 mmol) DIC werden in 10 ml DMF gelöst und 5 min gerührt. Diese Lösung gibt man zu 1.00 g (0.82 mmol) in DMF gequollenem geschütztem Rinkamid-Harz und schüttelt 50 min. Die Reaktionslösung wird abgesaugt, das Harz siebenmal mit DMF, zweimal mit Dichlormethan und zweimal mit Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Kaisertest:	negativ		
Elementaranalyse:	gef.	Br 4.72	N 2.19
Beladung	gef.	0.59 mmol/g	
	ber. (max.)	0.74 mmol/g	

6.7.16 Anknüpfung von 8-Bromoctansäure an den Rinkamid-Linker (119)

1.35 g (6.05 mmol) 8-Bromoctansäure und 930 μ l (6.00 mmol) DIC werden in 10 ml DMF gelöst und 5 min gerührt. Diese Lösung gibt man zu 1.00 g (0.82 mmol) in DMF gequollenem geschütztem Rinkamid-Harz und schüttelt 50 min. Die Reaktionslösung wird abgesaugt, das Harz siebenmal mit DMF, zweimal mit Dichlormethan und zweimal mit Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Kaisertest:	negativ		
Elementaranalyse:	gef.	Br 4.86	N 1.84
Beladung	gef.	0.61 mmol/g	
	ber. (max.)	0.70 mmol/g	

6.7.17 Anknüpfung von 11-Bromundecansäure an den Rinkamid-Linker (120)

1.60 g (6.04 mmol) 11-Bromundecansäure und 930 μ l (6.00 mmol) DIC werden in 10 ml DMF gelöst und 5 min gerührt. Diese Lösung gibt man zu 1.00 g (0.82 mmol) in DMF gequollenem geschütztem Rinkamid-Harz und schüttelt 50 min. Die Reaktionslösung wird abgesaugt, das Harz siebenmal mit DMF, zweimal mit Dichlormethan und zweimal mit Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Kaisertest:	negativ		
Elementaranalyse:	gef.	Br 4.63	N 1.80
Beladung	gef.	0.61 mmol/g	
	ber. (max.)	0.68 mmol/g	

6.7.18 Anknüpfung von 6-Hydroxyhexansäure an den Rinkamid-Linker (124)

3.36 g (25.4 mmol) 6-Hydroxyhexansäure und 3.93 ml (25.4 mmol) DIC werden in 40 ml DMF gelöst und 5 min gerührt. Diese Lösung gibt man zu einer 10.0 g (8.2 mmol) in DMF gequollenem entschütztem Rinkamid-Harz, schüttelt 50 min, saugt die Reaktionslösung ab und wäscht dreimal mit DMF.

Kaisertest: positiv

Das Harz wird erneut in ca. 40 ml abs. DMF suspendiert. Man gibt 4.8 ml (28 mmol) DIPEA zu, dann gleichzeitig 1.85 g (14.0 mmol) 6-Hydroxyhexansäure und 4.16 g (14.0 mmol) TPTU. Nach 40 min Schütteln wird die Reaktionslösung abgesaugt und das Harz sechsmal mit DMF gewaschen.

Kaisertest: negativ
Beladung: ber. (max.) 0.75 mmol/g

Zur Überprüfung der Umsetzung werden 620 mg des Harzes mit 80% TFA in Dichlormethan der Abspaltung unterworfen. Man erhält 130 mg eines gelben Öls, welches lt. ¹H-NMR und MS ausschließlich aus 6-Trifluoracetoxyhexanamid und etwas DMF besteht.

6-Trifluoracetoxyhexanamid:

Ausbeute: 102 mg (97%) (berechnet aus NMR-Spektrum)

¹H-NMR (CDCl₃): (250 MHz) δ = 1.40-1.55 (m, 2H), 1.60-1.85 (m, 4H), 2.33 (t, ³J = 14.8 Hz, 2H), 4.37 (t, ³J = 13.0 Hz, 2H), 6.0 (br s, 1H), 7.3 (br s, 1H)

MS (ESI, positiv): $m/z = 245 [M+NH_4]^+$, $228 [M+H]^+$

MS (ESI, negativ): $m/z = 286 [M+OAc]^-$, $227 [M]^-$

Aus der Ausbeute errechnet sich die Beladung des Harzes zu 0.73 mmol/g

6.7.19 Swern-Oxidation von festphasengebundenem 6-Hydroxyhexanamid (125)

In einem trockenen Vierhalskolben mit KPG-Rührer, Thermometer und zwei Tropftrichtern werden 0.50 ml (5.5 mmol) Oxalylchlorid in 40 ml abs. Dichlormethan vorgelegt und auf -60°C gekühlt. Man gibt 900 μl (11.5 mmol) DMSO in 10 ml abs. Dichlormethan zu, rührt 5 min und gibt dann 3.4 g (2.5 mmol) Harz **124** auf einmal zu. Man rührt 35 min und lässt dabei auf -28°C erwärmen. Dann gibt man 3.5 ml (25 mmol) Triethylamin zu, rührt weitere 5 min und lässt auf Raumtemperatur erwärmen. Zum Schluss werden 50 ml Wasser zugegeben, einige Minuten gerührt und dann die Lösemittel abgesaugt. Das Harz wird nacheinander mit DMF/Wasser, Wasser, DMF, dreimal Dichlormethan, THF und Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

FTIR: $\tilde{\nu} (\text{cm}^{-1}) = 3320 (\text{w}, \text{NH}), 2720 (\text{w}, \text{CHO}), 1730 (\text{m}, \text{Aldehyd-C=O}), 1670 (\text{s}, \text{Amid-C=O}), 1504 (\text{s}, \text{Amid II-Bande})$

6.7.20 Anknüpfung von *p*-Hydroxybenzaldehyd ans Tritylchlorid-Harz (130a)

Eine Lösung von 0.45 g (3.7 mmol) *p*-Hydroxybenzaldehyd und 0.60 ml (7.5 mmol) Pyridin in 10 ml THF wird zu 1.00 g (1.66 mmol) in THF gequollenem Tritylchlorid-Harz gegeben, 2 h bei 60°C geschüttelt und weitere 16 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wird abgesaugt und das Harz dreimal mit einer Mischung von Dichlormethan/Methanol/DIPEA in Verhältnis 17:2:1 und dreimal mit Dichlormethan gewaschen.

FTIR: $\tilde{\nu} (\text{cm}^{-1}) = 2730 (\text{w}, \text{COH}), 1691 (\text{s}, \text{C=O}), 1152 (\text{m}, \text{Ar-O}), 826 (\text{s}, \text{p-disubst. Ar})$

Beladung: ber. (max.) 1.45 mmol/g

6.7.21 Anknüpfung von *p*-Hydroxybenzaldehyd ans Chlorotrylchlorid-Harz (130b)

Eine Lösung von 0.45 g (3.7 mmol) *p*-Hydroxybenzaldehyd und 0.60 ml (7.5 mmol) Pyridin in 10 ml THF wird zu 950 mg (1.52 mmol) in THF gequollenem Chlorotrylchlorid-Harz gegeben, 2 h bei 60°C geschüttelt und weitere 16 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wird abgesaugt und das Harz dreimal mit einer Mischung von Dichlormethan/Methanol/DIPEA in Verhältnis 17:2:1 und dreimal mit Dichlormethan gewaschen.

FTIR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2740 (w, COH), 1695 (s, C=O), 1154 (m, Ar-O), 830 (s, *p*-disubst. Ar)

Beladung: ber. (max.) 1.41 mmol/g

6.7.22 Anknüpfung von Hexandiol ans Tritylchlorid-Harz (126)

Eine Lösung von 1.15 g (9.75 mmol) Hexandiol und 1.65 ml (20.5 mmol) Pyridin in 20 ml THF wird zu 2.19 g (3.64 mmol) in THF gequollenem Tritylchlorid-Harz gegeben und 3.5 h bei 60°C geschüttelt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung abgesaugt und das Harz dreimal mit einer Mischung von Dichlormethan/Methanol/DIPEA in Verhältnis 17:2:1 und dreimal mit Dichlormethan gewaschen.

FTIR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3400 (w, OH), 1448 (s, CAr₃), 1064 (s, C-O-C), 1031 (s, Alkohol II-Bande)

Beladung: ber. (max.) 1.46 mmol/g

6.7.23 Oxidation von festphasengebundenem Hexandiol (127)

a.) mit Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex

1.10 (~1.8 mmol) Harz **126** werden in einer Mischung aus 6 ml DMSO und 2.5 ml (18 mmol) Triethylamin suspendiert. Man gibt eine Lösung von 2.03 g (12.7 mmol) Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex in 6 ml DMSO zu, schüttelt 2.5 h bei 25°C, saugt das Lösemittel ab und wäscht nacheinander mit DMSO, DMF/NH₄Cl-Lösung, fünfmal DMF, zweimal THF und Ether und trocknet das Harz im Hochvakuum.

FTIR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1730 (sehr klein, C=O)

b.) Nachoxidieren von Harz a.) mit *Dess-Martin*-Periodinan

1.10 g (~1.8 mmol) Harz **126** werden in 5 ml Dichlormethan suspendiert und mit 0.25 ml (3.1 mmol) Pyridin versetzt. Dann werden 1.20 g (2.83 mmol) DMP zugegeben und 2.25 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Lösemittel wird abgesaugt und das Harz nacheinander mit Dichlormethan, DMF/NaOH, viermal DMF, dreimal THF und dreimal Dichlormethan gewaschen.

FTIR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2730 (w, CHO), 1730 (m, C=O)

Beladung: ber. (max.) 1.47 mmol/g

6.7.24 Anknüpfung von *p*-Bis(hydroxymethyl)benzol ans Tritylchlorid-Harz (128)

Eine Lösung von 392 mg (2.84 mmol) *p*-Bis(hydroxymethyl)benzol und 0.49 ml (6.1 mmol) Pyridin in 10 ml THF wird zu 855 mg (1.42 mmol) in THF gequollenem Tritylchlorid-Harz gegeben und 15 h bei 50°C geschüttelt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung abgesaugt und das Harz dreimal mit einer Mischung von Dichlormethan/Methanol/DIPEA in Verhältnis 17:2:1 und dreimal mit Dichlormethan gewaschen.

6.7.25 Oxidation von festphasengebundenem *p*-Bis(hydroxymethyl)benzol (129)

1.50 g (~2.5 mmol) Harz **128** werden in einer Mischung aus 10 ml DMSO und 4.0 ml (28 mmol) Triethylamin suspendiert. Man gibt eine Lösung von 2.04 g (12.8 mmol) Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex in 8 ml DMSO zu, schüttelt 1.5 h bei 25°C und 0.5 h bei 30°C, saugt das Lösemittel ab und wäscht nacheinander mit DMSO, DMSO/NH₄Cl-Lösung, DMF/Wasser, zweimal DMF, zweimal THF und zweimal Dichlormethan.

Zur Überprüfung der Umsetzung werden 83 mg des Harzes mit 8% TFA in Dichlormethan der Abspaltung unterworfen. Das abgespaltene Produkt besteht lt. ¹H-NMR-Spektrum aus *p*-Hydroxymethylbenzaldehyd und *p*-Bis(hydroxymethyl)benzol im Verhältnis 1:1.

Die Oxidation wird wiederholt mit 1.9 g (12 mmol) py·SO₃-Komplex und 4.0 ml (28 mmol) Triethylamin und einer Reaktionszeit von 4 h (2 h bei Raumtemperatur, 2 h bei 30°C). 52 mg werden der Abspaltung unterworfen, man erhält den Aldehyd und das Diol im Verhältnis 2:1.

Zur Blockierung der verbliebenen freien Alkohol-Gruppen wird das Harz mit 200 µl Trimethylchlorsilan und 1.5 ml TEA in 10 ml THF behandelt, anschließend fünfmal mit THF und zweimal mit Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

6.7.26 Anknüpfung von Terephthalaldehyd an Tentagel S NH₂ (147)

(Nach Lit.⁽¹²⁶⁾) 2.21 g (0.71 mmol) Tentagel S NH₂ werden in einer Mischung aus 15 ml Dichlormethan und 15 ml Trimethylorthoformiat suspendiert und 1.02 g (7.60 mmol) Terephthalaldehyd zugegeben. Man schüttelt 2 h bei Raumtemperatur, saugt die Reaktionslösung ab, wäscht dreimal mit THF und zweimal mit Ether und trocknet das Harz im Vakuum.

FTIR: ggü. Spektrum des unsubst. Harzes nur eine neue Bande bei 1700 cm⁻¹ (m). Der Bereich der Aldehyd- und Amid-CH-Banden ist durch Wassersignale überdeckt.

6.7.27 Reaktion von festphasengebundenem 2-Bromisobutyrat mit Benzaldehyd

I. am Wang-Harz (112a):

Tabelle 6-1: Reaktionsbedingungen in der Übersicht

	<i>Äq. CrCl₂</i>	<i>Äq. PhCHO</i>	<i>Äq. LiI</i>	<i>LM</i>	<i>T [°C]</i>	<i>t [h]</i>	<i>% 1</i>	<i>% 3</i>	<i>Σ</i>
a	3.6	4.4	-	DMF	RT	1.25	17	26	43
b	4.8	5.6	-	DMF	RT	1.5	24	13	37
c	3.6	5.4	-	DMF	45 – 55	2.25	0	0	0
d	3.9	3.9	1.0	DMF	60	3.0	11	0	11
e	3.9	3.9	1.0	THF ¹⁾	60	3.0	14	0	14

¹⁾ enthält 20% DMF, da CrCl₂ als DMF-Lösung zugegeben wird.

a: Nach AAV-2 werden 1.15 g (0.78 mmol) Harz **112a**, 350 mg (2.85 mmol) CrCl₂ und 350 µl (3.47 mmol) Benzaldehyd 75 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Reaktionslösung wird abgesaugt und das Harz nacheinander mit DMF, DMF/NH₄Cl-Lösung (3:2), DMF/Wasser (1:1), 2x DMF, DMF/Wasser (30 min), 3x THF, 2x Ether gewaschen.

Zur Abspaltung wird das Harz mit 10 ml 60% TFA in Dichlormethan 80 min bei Raumtemperatur geschüttelt, abgesaugt und dreimal mit Dichlormethan gewaschen. Nach Abziehen des Lösemittels aus den vereinigten Lösungen erhält man ein dunkelgrünes Öl, welches zweimal durch Kieselgel filtriert wird, mit CHCl₃/AcOH 20:1 als Laufmittel. Das Lösemittel wird entfernt und es verbleibt ein leicht grünliches Öl, welches mittels präp. HPLC gereinigt wird.

Man erhält folgende Produkte:

2,2-Dimethyl-3-hydroxy-3-phenylpropionsäure (113a):

Ausbeute: 25.7 mg (17% bez. auf Beladung des Harzes, 40 rel. %)

¹H-NMR (CDCl₃): (250 MHz) δ = 1.15 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 4.6 (br, OH), 4.91 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H)

MS (ESI, negativ): m/z = 193 [M-H]⁻

2-Bromisobuttersäure (115a):

Ausbeute: 33.7 mg (26%, 60 rel. %)

¹H-NMR (CDCl₃): (250 MHz) δ = 2.11 (s, 6H)

b: Nach AAV-2 werden 1.05 g (0.71 mmol) Harz **112a**, 420 mg (3.4 mmol) CrCl₂ und 400 µl (4.0 mmol) Benzaldehyd 90 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Reaktionslösung wird abgesaugt und das Harz nacheinander mit 3x DMF, Essigsäure/Dichlormethan (3:2), Essigsäure/Dichlormethan/DMF (3:1:1) (100 min), DMF/Wasser, Essigsäure/Wasser (1:1), TFA/Wasser (1:5), 5x THF, 2x Ether gewaschen.

Zur Abspaltung wird das Harz in 10 ml 80% TFA/Dichlormethan 2 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Weiterverarbeitung wie **a**.

2,2-Dimethyl-3-hydroxy-3-phenylpropionsäure: 33.0 mg (24%, 65 rel. %)*2-Bromisobuttersäure:* 15.1 mg (13%, 35 rel. %)

c: Nach AAV-2 werden 830 mg (0.56 mmol) Harz **112a**, 250 mg (2.03 mmol) CrCl₂ und 300 µl (3.0 mmol) Benzaldehyd 2 h bei 45°C und weitere 15 min bei 55°C geschüttelt. Die Reaktionslösung wird abgesaugt und das Harz nacheinander mit Essigsäure/DMF (1:1), 2x Essigsäure/Wasser (1:1), 15%ige Phosphorsäure, 2x DMF, 3x Dichlormethan, Ether gewaschen.

Abspaltungsversuch durch Umesterung: Das Harz wird in einer Lösung von 10 mg Natriummethylat in 10 ml THF/MeOH (1:1) 15 h bei 60°C geschüttelt. Die Reaktionslösung wird abgesaugt und das Harz mit Dichlormethan und THF gewaschen. Das Lösemittel wird entfernt, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit ges. NH₄Cl-Lösung und ges. NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen der org. Phase und entfernen des Lösemittels erhält man 11 mg eines farblosen Öls unbekannter Zusammensetzung.

d und **e:** Nach AAV-2 werden 830 mg (0.56 mmol) Harz **112a**, 270 mg (2.7 mmol) CrCl₂, 225 µl (2.2 mmol) Benzaldehyd und 75 mg (0.56 mmol) LiI 3 h bei 60°C geschüttelt. Die Reaktionslösung wird abgesaugt und das Harz nacheinander mit

DMF, DMF/NH₄Cl-Lösung, DMF/Wasser, DMF/Phosphorsäure/Essigsäure (16 h schütteln bei 30°C), 2x DMF, 4x THF, 2x Dichlormethan gewaschen.

Zur Abspaltung wird das Harz in 10 ml TFA/Dichlormethan/Wasser (80:18:2) 2.5 h bei Raumtemperatur geschüttelt, abgesaugt und dreimal mit Dichlormethan gewaschen. Nach Abziehen des Lösemittels aus den vereinigten Lösungen erhält man ein schwach grünliches Öl, welches durch präp. HPLC gereinigt wird.

2,2-Dimethyl-3-hydroxy-3-phenylpropionsäure:

d: 12.0 mg (11%, 100 rel. %)

e: 15.2 mg (14%, 100 rel. %)

Alle Harze waren noch grün von Chrom(II)-Resten nach den Waschvorgängen. Mit den sauren Waschlösungen (AcOH/Wasser, TFA/Wasser) wurden größere Chrommengen herausgelöst als mit neutralen.

II. am Rinkamid-MBHA-Harz (112b):

Tabelle 6-2: Reaktionsbedingungen in der Übersicht

	<i>Äq. CrCl₂</i>	<i>Äq. PhCHO</i>	<i>Äq. LiI</i>	<i>LM</i>	<i>T [°C]</i>	<i>t [h]</i>	<i>% 1</i>	<i>% 3</i>	<i>Σ</i>
a	3.7	4.6	-	DMF	RT	1.25	0	51	51
b	5.2	6.2	-	DMF	RT	1.5	12	23	35
c	5.2	7.7	-	DMF	45 – 55	2.25	0	0	0

a: Nach AAV-2 werden 1.25 g (0.76 mmol) Harz **112b**, 350 mg (2.85 mmol) CrCl₂ und 350 µl (3.47 mmol) Benzaldehyd 75 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Aufarbeitung und Abspaltung wie *I.a.* Das Rohprodukt wird mit CHCl₃ als Laufmittel durch 2 ml Kieselgel filtriert. Lt. NMR und analyt. HPLC enthält das Rohprodukt nur eine Verbindung:

2-Bromisobutyramid (115b):

Ausbeute: 65 mg (51%, 100 rel. %)

¹H-NMR (CDCl₃): (250 MHz) δ = 1.98 (s, 6H), 6.5 (br, 2H)

b: Nach AAV-2 werden 1.07 g (0.65 mmol) Harz **112b**, 420 mg (3.4 mmol) CrCl₂ und 400 µl (4.0 mmol) Benzaldehyd 90 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Aufarbeitung und Abspaltung wie **I.b.** Das Rohprodukt wird mit CHCl₃ als Laufmittel durch 2 ml Kieselgel filtriert. Man erhält ein grünliches Öl folgender Zusammensetzung (lt. MS und analyt. HPLC):

2,2-Dimethyl-3-hydroxy-3-phenylpropionamid (113b):

Ausbeute: 15 mg (12%, 34 rel. %)

MS (ESI, positiv): m/z (%) = 194 (22) [M+H]⁺, 211 (29) [M+NH₄]⁺

2-Bromisobutyramid: 25 mg (23%, 66 rel. %)

c: Nach AAV-2 werden 621 mg (0.38 mmol) Harz **112b**, 250 mg (2.03 mmol) CrCl₂ und 300 µl (3.0 mmol) Benzaldehyd 2 h bei 45°C und weitere 15 min bei 55°C geschüttelt. Aufarbeitung wie **I.b.**

Abspaltungsversuch durch Transaminierung: Das Harz wird in 10 ml THF suspendiert und 1.00 ml n-Butylamin zugegeben. Die Mischung wird 15 h bei 60°C geschüttelt und wie **I.b.** aufgearbeitet. Man erhält 90 mg eines gelben Öls undefinierbarer Zusammensetzung.

III. an Tentagel S OH (144):

Tabelle 6-3: Reaktionsbedingungen in der Übersicht

	<i>Äq. CrCl₂</i>	<i>Äq. PhCHO</i>	<i>Äq. LiI</i>	<i>LM</i>	<i>T [°C]</i>	<i>t [h]</i>	<i>% 1</i>	<i>% 2</i>	<i>Σ</i>
a	8.0	6.0	0.6	DMF	40	15	n.b.	0 ²⁾	n.b.
b	8.0	6.0	0.6	THF ¹⁾	40	15	n.b.	0 ²⁾	n.b.
c	9.8	8.0	1.1	DMF	40	17	35	0	35
d	9.8	8.0	1.1	THF ¹⁾	40	17	31	0	31

¹⁾ enthält 30% DMF.

²⁾ Elementaranalyse des Harzes nach der Reaktion zeigt 0.00% Br.

a und **b**: Nach AAV-2 werden 1.0 g (0.25 mmol) Harz **144**, 250 mg (2.0 mmol) CrCl₂, 150 µl (1.5 mmol) Benzaldehyd und 20 mg (0.15 mmol) LiI 15 h bei 40°C geschüttelt. Die Reaktionslösung wird abgesaugt und das Harz nacheinander mit 4x DMF, DMF/NH₄Cl-Lösung, 2x DMF/Wasser, 3x THF, Ether, Hexan gewaschen und im HV getrocknet.

Elementaranalyse des Harzes: Br 0.00

Zur Abspaltung wird das Harz mit 10 ml DMF/2n-NaOH (1:1) 2.5 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Reaktionslösung wird abgesaugt und das Harz zweimal mit DMF/Wasser gewaschen. Die Reaktionslösung und die Waschlösungen werden vereinigt, mit 25%iger HCl angesäuert und dreimal mit Ether ausgeschüttelt.

Ausbeute: nicht bestimmt, da Rohprodukt stark DMF-haltig

c und **d**: Das Harz wird vorbehandelt, um Wasserfreiheit zu garantieren: 1.0 g (0.25 mmol) Harz werden in 10 ml abs. THF suspendiert, mit 2 ml TEA und 1.0 ml TMSCl versetzt und 30 min geschüttelt. Die Reaktionslösung wird abgesaugt und das Harz zweimal mit abs. THF und einmal mit abs. DMF gewaschen.

Nach AAV-2 werden Harz, 300 mg (2.44 mmol) CrCl₂, 200 µl (2.0 mmol) Benzaldehyd und 37 mg (0.28 mmol) LiI 17 h bei 40°C geschüttelt. Die Reaktionslösung wird abgesaugt und das Harz nacheinander mit DMF, DMF/Wasser, THF/Wasser, THF, Ether gewaschen.

Zur Abspaltung wird das Harz mit 10 ml Dioxan/1n-NaOH (1:1) 3.5 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Reaktionslösung wird abgesaugt und das Harz zweimal mit Dioxan/Wasser und einmal mit Dioxan gewaschen. Die Reaktionslösung und die Waschlösungen werden vereinigt, mit 25%iger HCl angesäuert und dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt.

Die so erhaltenen Rohprodukte bestehen lt. ¹H-NMR ausschließlich aus dem Aldolprodukt **113a**.

2,2-Dimethyl-3-hydroxy-3-phenylpropionsäure (**113a**):

c: 15 mg (31%, 100 rel. %)

d: 17 mg (35%, 100 rel. %)

6.7.28 Reaktion von festphasengebundenem 4-Bromcrotonamid (**116**) mit Benzaldehyd

Tabelle 6-4: Reaktionsbedingungen in der Übersicht

	Äq. CrCl ₂	Äq. PhCHO	Äq. LiI	LM	T [°C]	t [h]	Ausbeute
a	4.5	5.3	-	DMF	RT	1.5	n.b.
b	3.5	4.3	-	DMF	45 – 55 ¹⁾	2.25	0

¹⁾ 2 h bei 45°C, 15 min bei 55°C

a: Nach AAV-2 werden 1.08 g (0.75 mmol) Harz **116**, 420 mg (3.4 mmol) CrCl₂ und 400 µl (4.0 mmol) Benzaldehyd 90 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Aufarbeitung und Abspaltung wie 6.7.27.I.b.

b: Nach AAV-2 werden 1.01 g (0.70 mmol) Harz **116**, 300 mg (2.44 mmol) CrCl₂ und 300 µl (3.0 mmol) Benzaldehyd 2 h bei 45°C und weitere 15 min bei 55°C geschüttelt. Die Reaktionslösung wird abgesaugt und das Harz nacheinander mit Essigsäure/DMF (1:1), 2x Essigsäure/Wasser (1:1), 15%ige Phosphorsäure, 2x DMF, 3x Dichlormethan, Ether gewaschen.

Abspaltungsversuch durch Transaminierung: Durchführung wie 6.7.27.II.c.

Das Rohprodukt von **a** zeigt im Massenspektrum den [M+H]-Peak des Aldolprodukts **117** (m/z = 192) und auch im ¹H-Roh-NMR sind typische Signale erkennbar (olefinische und aromatische). Die Produktisolierung mittels präparativer HPLC schlug jedoch, vermutlich wegen eines zu hoch eingestellten Schwellenwerts des Fraktionssammlers, fehl. Im Rohprodukt von **b** sind keine definierten Produkte erkennbar.

6.7.29 Reaktionen festphasengebundener Homoenolate

Tabelle 6-5: Reaktionsbedingungen in der Übersicht

	<i>Substrat</i>	<i>CrCl₂</i>	<i>PhCHO</i>	<i>LiI</i>	<i>Vit.B₁₂</i>	<i>t [h]</i>	<i>T [°C]</i>	<i>Ausbeute</i>
		[Äq.]	[Äq.]	[Äq.]	[Äq.]			
a	118	6.0	5.0	0.5	0.08	20	40	17%
b	119	6.0	5.0	0.5	0.08	20	40	18%
c	120	6.0	5.0	0.5	0.08	20	40	29%

Nach AAV-2 werden 0.50 g (0.30 mmol) Harz, 220 mg (1.79 mmol) CrCl₂, 21 mg (0.16 mmol) LiI, 32 mg (0.024 mmol) Vitamin B₁₂ und 0.15 ml (1.5 mmol) Benzaldehyd bei 40°C 20 h geschüttelt. Die Reaktionslösung wird abgesaugt und das Harz nacheinander mit 2x DMF, DMF/Wasser, 2x THF, 2x Wasser, 2x THF, 2x Dichlormethan und Ether gewaschen.

Zur Abspaltung wird das Harz mit 10 ml 60% TFA in Dichlormethan 2 h geschüttelt, die Reaktionslösung abgesaugt und zweimal mit Dichlormethan nachgewaschen. Aus den vereinigten Waschlösungen wird das Lösemittel abgezogen, der (rotbraune) Rückstand in Ether aufgenommen und mit ges. NH₄Cl-Lösung extrahiert. Die org. Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel abgezogen. Der Rückstand wird mittels präp. HPLC gereinigt.

a: 4-Hydroxy-4-phenyl-butanamid (**121a**)

Ausbeute: 9.3 mg (17%, 100 rel. %)

¹H-NMR (CDCl₃): (250 MHz) δ = 2.1-2.3 (m, 1H), 2.6-2.8 (m, 3H), 5.52 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.3-7.5 (m, 5H)

MS (ESI, positiv): m/z = 180 [M+H]⁺

b: 9-Hydroxy-9-phenyl-nonanamid (**122a**)

Ausbeute: 3.7 mg (6%, 32 rel. %)

¹H-NMR (CDCl₃): (250 MHz) δ = 1.1-1.4 (m, 8H), 1.6-2.1 (m, 4H), 2.20 (t, J = 8 Hz, 2H), 4.85 (t, J = 9 Hz, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H)

MS (ESI, positiv): m/z = 249 [M]⁺, 267 [M+NH₄]⁺

Es wird ein weiteres Produkt isoliert, welches nach den vorliegenden Daten *O*-Trifluoracetyl-**122** (**122b**) ist. Dadurch erhöht sich die Gesamt-Produktausbeute auf 19%.

9-Trifluoracetoxy-9-phenyl-nonanamid (**122b**)

Ausbeute: 13 mg (13%, 68 rel. %)

¹H-NMR (CDCl₃): (250 MHz) δ = 1.2-1.4 (m, 8H), 1.6-2.1 (m, 4H), 2.20 (t, J = 8 Hz, 2H), 5.85 (t, J = 9 Hz, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H)

MS (ESI, positiv): m/z = 346 [M+H]⁺, 363 [M+NH₄]⁺

c: 12-Hydroxy-12-phenyl-dodecanamid (**123a**)

Ausbeute: 17 mg (19%, 66 rel. %)

¹H-NMR (CDCl₃): (250 MHz) δ = 1.2-1.5 (m, 14H), 1.5-1.8 (m, 4H), 2.24 (t, J = 8 Hz, 2H), 4.67 (t, J = 8 Hz, 1H), 5.7 (br, 1H, NH), 5.9 (br, 1H, NH), 7.2-7.4 (m, 5H)

MS (ESI, positiv): m/z = 291 [M]⁺, 309 [M+NH₄]⁺

Auch hier wird *O*-Trifluoracetyl-**123** als Nebenprodukt isoliert:

12-Trifluoracetoxy-12-phenyl-dodecanamid (**123b**)

Ausbeute: 11 mg (10%, 34 rel. %)

¹H-NMR (CDCl₃): (250 MHz) δ = 1.1-1.8 (m, 18H), 2.21 (t, J = 8 Hz, 2H), 6.8 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H)

MS (ESI, positiv): m/z = 405 [M+NH₄]⁺

6.7.30 Reaktion von festphasengebundenem *p*-Hydroxybenzaldehyd (**130**) mit Reformatsky-Substraten

Tabelle 6-6: Ansatzgrößen und Reaktionsbedingungen, Durchführung nach AAV

	a	b	c	d
Linker	Trt	Clt	Trt	Clt
Harz	0.58 mmol 130a	0.66 mmol 130b	0.70 mmol 130a	0.60 mmol 130b
Substrat	2.5 Äq. 131	2.2 Äq. 14	2.7 Äq. 131	3.2 Äq. 14
CrCl₂	6.4 Äq.	6.4 Äq.	6.1 Äq.	7.2 Äq.
LM	DMF	DMF	DMF	DMF
Bed.	1 h / RT	1 h / RT	2 h / 60°C, 16 h / 40°C	2 h / 60°C, 16 h / 40°C

Abspaltungsbedingungen:

a und **c**: mit 10% TFA in Dichlormethan 1 h bei Raumtemperatur schütteln, absaugen, dreimal mit Dichlormethan nachwaschen, Lösemittel abziehen.

b und **d**: mit 30% TFA in Dichlormethan 1 h bei Raumtemperatur schütteln, absaugen, dreimal mit Dichlormethan nachwaschen, Lösemittel abziehen.

Es wird bei allen vier Reaktionen ausschließlich *p*-Hydroxybenzaldehyd isoliert.

6.7.31 Reaktion von festphasengebundenem *p*-Hydroxymethylbenzaldehyd (**129**) mit Reformatsky-Substraten

Tabelle 6-7: Ansatzgrößen und Reaktionsbedingungen

	<i>mmol</i> <i>Harz</i>	<i>Bromid</i> <i>(Äquiv.)</i>	<i>Äquiv.</i> <i>CrCl₂</i>	<i>Äquiv.</i> <i>LiI</i>	<i>LM</i>	<i>Bed.</i> ¹⁾
a	0.37	14 (2.7)	6.6	-	THF/DMF	I
b	0.37	131 (2.7)	6.6	-	THF/DMF	I
c	0.37	12 (2.7)	6.6	-	THF/DMF	I
d	0.19	14 (4.9)	11.8	2.2	DMF	II
e	0.19	134 (4.7)	11.8	2.2	DMF	II
f	0.19	135 (4.7)	11.8	2.2	DMF	II
g	0.19	12 (4.7)	11.8	2.2	DMF	II

¹⁾ I: Harz in 5 ml THF suspendieren, Bromid zugeben, CrCl₂ in 3 ml DMF zugeben, 1 h bei Raumtemperatur und 1.25 h bei 45°C schütteln, absaugen, waschen mit DMF, DMF/Wasser, THF/Wasser, 2x THF, 2x DCM.

II: Harz in 5 ml DMF suspendieren, Bromid zugeben, CrCl₂ und LiI in 3 ml DMF zugeben, 0.5 h bei Raumtemperatur und 16 h bei 35°C schütteln, absaugen, waschen mit DMF, DMF/Wasser, DMF/NH₄Cl-Lösung, THF/Wasser, 4x THF, 2x DCM.

Zur Produktabspaltung werden die Harze mit 5% TFA in Dichlormethan 90 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Reaktionslösung wird abgesaugt, zweimal mit Dichlormethan nachgewaschen und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Die Rohprodukte werden mittels präparativer HPLC gereinigt.

a: 8.5 mg Mischfraktion Aldolprodukt **132** und Aldehyd **141** im Molverhältnis 47:53, entsprechend 5.2 mg Aldol und 3.3 mg Aldehyd. Außerdem 3.2 mg *p*-Bis(hydroxymethyl)benzol.

Methyl-2,2-Dimethyl-3-Hydroxy-3-(4-Hydroxymethylphenyl)-propionat (132)

Ausbeute: 5.2 mg (47 rel. %)

¹H-NMR (CDCl₃): (250 MHz) δ = 1.1 (s, 6H), 3.7 (s, 3H), 4.8 (s, 2H), 4.9 (s, 1H), 7.1-7.4 (m, 5H)

MS (ESI, positiv): m/z (%) = 256 (100) [M+NH₄]⁺

MS (ESI, negativ): m/z (%) = 297 (80) $[M+OAc]^-$

p-Hydroxymethyl-benzaldehyd (**141**)

Ausbeute: 3.3 mg (53 rel. %)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (250 MHz) δ = 4.65 (s, 2H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz), 7.79 (d, J = 7.8 Hz), 9.98 (s, 1H)

b: Die erste HPLC-Fraktion (5.3 mg) ist auch hier eine Mischfraktion von Aldolprodukt und Aldehyd. Im Massenspektrum erscheint das $[M+\text{NH}_4]^+$ -Ion als 100%-Peak, im NMR sind die entsprechenden Signale jedoch gegenüber dem Aldehyd zu klein, um vernünftig ausgewertet zu werden. D.h. der Anteil des Aldolprodukts an dieser Fraktion ist wohl kleiner als 10 mol-%.

Methyl-3-Hydroxy-3-(4-Hydroxymethylphenyl)-2-vinyl-propionat (**133**)

Ausbeute: < 10 rel. %

MS (ESI, positiv): m/z (%) = 254 (100) $[M+\text{NH}_4]^+$

MS (ESI, negativ): m/z (%) = 295 (30) $[M+OAc]^-$

c: Es werden ausschließlich Aldehyd (17 mg) und *p*-Bis(hydroxymethyl)benzol (3 mg) isoliert.

d – g: Bei diesen Reaktionen wird ausschließlich *p*-Hydroxymethyl-benzaldehyd und (wenig) *p*-Bis(hydroxymethyl)benzol isoliert, in den Massenspektren der Rohprodukte erscheinen keine Peaks, die sich den Aldolprodukten zuordnen ließen.

6.7.32 Reaktion von festphasengebundenem *p*-Hydroxymethylbenzaldehyd mit Homoenolaten

a) Reaktion mit 3-Brompropionitril

Nach AAV-2 werden 250 mg (0.425 mmol) Harz **129**, 70 μl (0.85 mmol) 3-Brompropionitril, 270 mg (2.20 mmol) CrCl_2 , 70 mg (0.052 mmol) Vitamin B_{12} und 42 mg (0.31 mg) LiI 19 h bei 40°C geschüttelt.

b) Reaktion mit Methyl-3-brompropionat

Nach AAV-2 werden 250 mg (0.425 mmol) Harz **129**, 95 μ l (0.87 mmol) Methyl-3-Brompropionat, 270 mg (2.20 mmol) CrCl_2 , 70 mg (0.052 mmol) Vitamin B_{12} und 42 mg (0.31 mg) LiI 19 h bei 40°C geschüttelt.

c) Reaktion mit Ethyl-4-brombutyrat

Nach AAV-2 werden 250 mg (0.425 mmol) Harz **129**, 125 μ l (0.87 mmol) Ethyl-4-brombutyrat, 270 mg (2.20 mmol) CrCl_2 , 70 mg (0.052 mmol) Vitamin B_{12} und 42 mg (0.31 mg) LiI 19 h bei 40°C geschüttelt.

Die Reaktionslösungen werden abgesaugt und die Harze mit DMF, DMF/ NH_4Cl -Lösung, 2x THF/Wasser, 3x THF, 2x Dichlormethan gewaschen. Die Produkte werden mit je 10 ml 6% TFA in Dichlormethan abgespalten und mittels präparativer HPLC gereinigt.

a und **c**: Es können ausschließlich *p*-Hydroxymethyl-benzaldehyd und *p*-Bis(hydroxymethyl)benzol isoliert werden. In den Massenspektren der Hauptfraktion von **a** sind jedoch Peaks vorhanden, die von dem Aldolprodukt stammen können:

4-Hydroxy-4-phenyl-butannitril (139)

MS (ESI, positiv): m/z (%) = 209 (85) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

MS (ESI, negativ): m/z (%) = 250 (20) $[\text{M}+\text{OAc}]^-$

b: Man erhält, neben 40% *p*-Hydroxymethyl-benzaldehyd, das zum Lacton cyclisierte Aldolprodukt:

4-[4-(Hydroxymethyl)phenyl]-butyrolacton (137)

Ausbeute: 8.0 mg (17%; 30 rel. %)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (250 MHz) δ = 2.1-2.3 (m, 1H), 2.6-2.8 (m, 3H), 4.75 (s, 2H),
5.5-5.6 (m, 1H), 7.2-7.5 (m, 4H)

MS (ESI, positiv): m/z (%) = 210 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

MS (ESI, negativ): m/z (%) = 251 (100) $[\text{M}+\text{OAc}]^-$

6.7.33 Reaktion von festphasengebundenem Terephthalaldehyd (147) mit Reformatsky-Substraten

Tabelle 6-8: Ansatzgrößen und Reaktionsbedingungen

	<i>mmol</i>	<i>Bromid</i>	<i>Äquiv.</i>	<i>Äquiv.</i>	<i>LM</i>	<i>Bed.</i>
	<i>Harz</i>	<i>(Äquiv.)</i>	<i>CrCl₂</i>	<i>LiI</i>		
a	0.31	14 (3.2)	8.1	0.91	DMF	20 h / RT
b	0.30	14 (3.3)	8.3	1.2	THF	24 h / RT
c	0.33	131 (4.1)	11	0.90	DMF	1.0 h / RT
d	0.25	12 (4.0)	10	1.1	DMF	17 h / RT
e	0.30	136 (5.5)	15	4.5 ¹⁾	DMF	25 h / 45°C

¹⁾ plus 0.16 mmol (0.53 Äquiv.) Vitamin B₁₂ (Homoenolat-Reaktion)

Zur Abspaltung werden die Harze mit 1n-HCl/THF (1:2) 1.5 – 2 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Bei keiner dieser Reaktionen wurde das entsprechende Aldolprodukt erhalten; der Terephthalaldehyd wurde größtenteils zurück gewonnen.

6.7.34 Lösliches chlormethyliertes Polystyrol⁽¹²⁸⁾ (148)

31 ml (0.27 mol) frisch destilliertes Styrol, 4.2 ml (30 mmol) Chlormethyl-styrol (Mischung aus *m*- und *p*-Isomeren 7:3) und 0.25 g (1.5 mmol) AIBN werden unter Argon in 100 ml abs. Benzol gelöst, der Kolben mit Septum und Parafilm gut verschlossen und die Mischung für 40 h auf 70°C Ölbadtemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung zur Fällung des Produktes sehr langsam in 300 ml Methanol eingerührt. Der weiße, watteartige Niederschlag wird filtriert und in einer Trockenpistole bei 50°C 75 h im Hochvakuum getrocknet.

Elementaranalyse: gef. Cl 3.69

Beladung gef. 1.04 mmol/g

6.7.35 2-(4-Hydroxyphenyl)-1,3-dioxolan

5.7 g (47 mmol) p-Hydroxybenzaldehyd, 6.0 g (94 mmol) Ethylenglycol und 1.1 g (4.7 mmol) Pyridinium-p-toluolsulfonat werden in 120 ml Benzol gelöst und 3.5 h am Wasserabscheider gekocht. Nach dem Abkühlen wird das Lösemittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Essigester aufgenommen und nacheinander mit ges. K₂CO₃-Lösung, Wasser und ges. NaCl-Lösung ausgeschüttelt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand aus CHCl₃ bei -20°C umkristallisiert.

Ausbeute: 3.16 g (41%) farbl. Kristalle

¹H-NMR (CDCl₃): (300 MHz) δ = 3.99-4.04 (m, 2H), 4.07-4.17 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.70-6.75 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 2H)

6.7.36 Anknüpfung von p-Hydroxybenzaldehyd an chlormethyliertes Polystyrol (149, 150)

2.3 g (2.3 mmol Cl) chlormethyliertes Polystyrol **148** werden in 30 ml abs. DMF gelöst und mit einer katalytischen Menge Natriumiodid versetzt. 1.4 g (8.4 mmol) 2-(4-Hydroxyphenyl)-1,3-dioxolan werden in 10 ml abs. DMF gelöst, mit 120 mg (5.0 mmol) Natriumhydrid versetzt und 5 min gerührt. Diese Lösung gibt man zur Lösung des Polymers und rührt 20 h bei 80°C Ölbadtemperatur. Das Lösemittel wird im Hochvakuum abdestilliert, der Rückstand mit ges. NH₄Cl-Lösung und zweimal mit Wasser ausgewaschen und filtriert.

Zur Acetal-Spaltung wird das Polymer in THF/Aceton 1:1 gelöst und mit 240 mg (1.40 mmol) PTSA und 10 ml Wasser 4 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Wasser und Methanol ausgewaschen, im Hochvakuum getrocknet, in ca. 30 ml Toluol gelöst und durch Einrühren in 300 ml Methanol gefällt.

Ausbeute: 1.84 g

¹H-NMR (CDCl₃): (300 MHz) δ = 1.2-2.2 (m, (-CH-CH₂-)_n), 4.8-5.1 (m, ArCH₂O), 6.2-7.2 (m, Ar), 7.8 (m, Ar), 9.87 (s, CHO)

lt. NMR-Integralen vollständiger Umsatz.

6.7.37 *Reaktion von 150 mit Methyl-2-bromisobutyrat*

Nach AAV-1 werden 0.76 g (0.79 mmol CHO) Polymer **150**, 550 mg (4.48 mmol) CrCl_2 , 30 mg (0.22 mmol) LiI und 250 μl (1.95 mmol) Methyl-2-bromisobutyrat in 20 ml THF 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird langsam in 150 ml 0.1n-HCl eingerührt, es bildet sich ein grau-grüner Niederschlag in grüner Lösung. Nach Zugabe von 50 ml Methanol wird die Lösung abgesaugt und der Niederschlag 15 min in wässriger Natriumdihydrogenpyrophosphat-Lösung gerührt. Die Lösung wird abgesaugt und der Feststoff 4x mit Wasser und 3x mit Methanol gewaschen und getrocknet. Das Produkt, 641 mg leicht grünliches Pulver, ist in allen gängigen Lösemitteln unlöslich: CHCl_3 , Aceton, Benzol, THF, DMSO, DMF, Acetonitril, Ether.

Abspaltung⁽¹²⁹⁾:

560 mg (0.56 mmol) Polymer **151** werden in 15 ml abs. CHCl_3 suspendiert, mit 240 μl (1.75 mmol) Trimethyliodsilan versetzt und 2 h auf 50°C Ölbadtemperatur erhitzt. Man gibt 5 ml Methanol zu und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Der Rückstand wird in CHCl_3 aufgenommen (das Polymer ist wieder löslich), mit Ether verdünnt und mit ges. NH_4Cl -Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösemittel abgezogen und der Rückstand (470 mg farbl. Feststoff) zweimal mit Methanol ausgewaschen. Aus dem Methanol-Extrakt wird das Lösemittel abgezogen, es bleiben 55 mg Rückstand.

Methyl-2,2-dimethyl-3-(4-hydroxyphenyl)-propionat (152)

Ausbeute: 55 mg (roh; 44%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (300 MHz) δ = 1.01 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.41 (s, 1H), 6.82 (d, ^3J = 8.7 Hz, 2H), 7.12 (d, ^3J = 8.7 Hz, 2H)

6.7.38 *Mono-O-THP-1,6-Hexandiol*

20 g (0.17 mol) 1,6-Hexandiol, 9.0 ml (0.10 mol) 2,3-Dihydropyran und 100 mg (0.58 mmol) PTSA werden in 100 ml abs. DCM/THF (1:1) gelöst und 15 h bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Ether aufgenommen, mit Kaliumcarbonat-Lösung und ges. NaCl-Lösung ausgeschüttelt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird abgezogen und der Rückstand säulenchromatografisch mit Essigester/Petrolether 1:4 gereinigt. Man erhält 11.7 g Zielprodukt und 3.81 g Bis-THP-Produkt

Ausbeute: 11.7 g (58%)

DC (EE/H 1:4): $R_F = 0.20$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (300 MHz) $\delta = 1.2-1.9$ (m, 14H), 3.3-3.9 (m, 6H), 4.5-4.6 (m, 1H)

6.7.39 *Anknüpfung von Hexandiol an chlormethyliertes Polystyrol*

4.11 g (~4 mmol Cl) Polymer **148**, 2.02 g (10 mmol) mono-THP-Hexandiol und 192 mg (8.0) Natriumhydrid werden analog 6.7.36 umgesetzt und aufgearbeitet.

Zur Abspaltung der THP-Schutzgruppe wird das Polymer in 100 ml THF gelöst, mit ca. 50 mg PTSA und 7 ml Wasser versetzt und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Aufarbeitung wie 6.7.36.

6.7.40 *Oxidation von Hydroxy-hexoxy-148 zum Aldehyd 154*

Nach Lit.⁽¹⁴³⁾: Swern-Oxidation mit 3.1 g (ca. 3 mmol OH) Polymer aus 6.7.39 in 25 ml Dichlormethan, 0.60 ml (6.6 mmol) Oxalylchlorid in 20 ml Dichlormethan, 1.0 ml (13 mmol) DMSO in 5 ml Dichlormethan und 4.5 ml (31 mmol) Triethylamin.

Das Polymer ist nach der Reaktion nicht mehr löslich.

Ausbeute: 2.72 g

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (300 MHz) $\delta = 1.2-2.2$ (m, $(-\text{CHAr}-\text{CH}_2-)_n$), 2.3-2.5 (m), 3.0-3.1 (m), 3.2-3.5 (m), 4.2-4.5 (m, ArCH_2O), 6.2-7.3 (m, Ar), 9.75 (s, CHO)

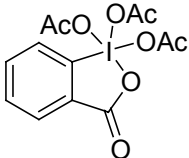
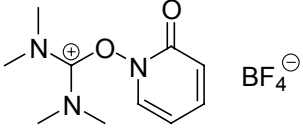
6.7.41 Reaktion von 154 mit Methyl-2-bromisobutyrat

Wie unter 6.7.37 werden 1.22 g (ca. 1.2 mmol CHO) Polymer **154**, 350 mg (2.8) CrCl₂, 50 mg (0.37 mmol) LiI und 180 µl (1.4 mmol) Methyl-2-bromisobutyrat in 20 ml THF 5 h bei Raumtemperatur gerührt und analog aufgearbeitet.

Man erhält ein schwach grünliches Polymer, welches in allen Lösemitteln unlöslich ist. Abspaltung mit TMSI wie unter 6.7.37 liefert 22 mg eines Öls undefinierter Zusammensetzung.

ANHANG

Abkürzungen

AIBN	<i>Azo-bisisobutyronitril</i>	
Clt	2-Chlorotrityl-Linker	
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen	
DCM	Dichlormethan	
DIC	<i>N,N'</i> -Diisopropylcarbodiimid	
DIPEA	Diisopropylethylamin (<i>Hünig's Base</i>)	
DMA	Dimethylacetamid	
DMF	Dimethylformamid	
DMP	<i>Dess-Martin-Periodinan</i>	
DMSO	Dimethylsulfoxid	
EE	Essigsäureethylester	
EWG	elektronenziehende Gruppe	
Fmoc	Flourenyl-9-methyl-oxycarbonyl	
MBHA	4-Methylbenzhydrylamin	
MEM	Methoxyethoxymethyl	
PE	Petrolether	
PEG	Polyethylenglycol	
PG	Schutzgruppe	
PS	Polystyrol	
PTSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure	
TEA	Triethylamin	
TFA	Trifluoressigsäure oder (als Gruppe in Molekülen)	
	Trifluoracetyl	
TMS	Trimethylsilyl	
TMSBr	Trimethylbromsilan	
TMSCl	Trimethylchlorsilan	
TMSI	Trimethyliodsilan	
TPTU	<i>O</i> -(1,2-Dihydro-2-oxo-1-pyridyl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-tetrafluorborat	
Trt	Trityl-Linker	

Literatur

- (1) J. B. Conant, H. B. Cutter, *J. Am. Chem. Soc.* **1926**, *48*, 1016-30.
- (2) J. Hanson, E. Premuzic, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 271-6.
- (3) M. Berthelot, *Ann. Chim. (Paris)* **1866**, *9*, 401.
- (4) P. L. Julian, W. Cole, A. Magnani, E. W. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1728-30.
- (5) J. K. Kochi, D. D. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5264-71.
- (6) J. K. Kochi, F. F. Rust, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2017-8.
- (7) J. K. Kochi, D. M. Singleton, *J. Organomet. Chem.* **1968**, *33*, 1027-34.
- (8) D. M. Singleton, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6547-55.
- (9) D. H. R. Barton, N. K. Basu, R. H. Hesse, F. S. Morehouse, M. M. Pechet, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3016.
- (10) C. H. Robinson, O. Gnoj, E. P. Oliveto, D. H. R. Barton, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2749.
- (11) R. B. Boar, J. F. McGie, M. Robinson, D. H. R. Barton, D. C. Horwell, R. V. Stick, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1975**, 1237.
- (12) R. P. A. Sneed *Organochromium Compounds*; Academic Press: New York, 1975.
- (13) R. P. A. Sneed, T. F. Burger, H. H. Zeiss, *J. Organomet. Chem.* **1965**, *4*, 397.
- (14) R. P. A. Sneed, H. H. Zeiss, *J. Organomet. Chem.* **1971**, *26*, 101-13.
- (15) H. Nozaki, T. Aratani, R. Noyori, *Tetrahedron* **1967**, *23*, 3645-50.
- (16) Y. Okude, S. Hirano, T. Hiyama, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179-81.
- (17) Y. Okude, T. Hiyama, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3829-30.
- (18) T. Hiyama, K. Kimura, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1037-40.
- (19) T. Hiyama, Y. Okude, K. Kimura, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 561-8.
- (20) S. Nowotny, C. E. Tucker, C. Jubert, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2762-72.
- (21) C. T. Buse, C. H. Heathcock, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1685-8.
- (22) A. Fürstner, N. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2533-4.
- (23) A. Fürstner, N. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349-57.
- (24) C. Chen, K. Tagami, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5386-7.
- (25) Y. Kishi, *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 343-50.
- (26) H. Jin, J.-i. Uenishi, W. J. Christ, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644-6.

- (27) K. Takai, K. Nitta, O. Fujimura, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4732-4.
- (28) P. Knochel, C. J. Rao, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 29-48.
- (29) T. Gabriel Diplomarbeit, Ludwig-Maximilians-Universität, 1994.
- (30) K. Nishimura, H. Kuribayashi, A. Yamamoto, I. Sakuji, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *37*, 317-29.
- (31) N. A. Werstiuk In *UMPOLED SYNTHONS A Survey of Sources and Uses in Synthesis*; Hase, T. A., Ed.; John Wiley & Sons: New York, 1987.
- (32) N. H. Werstiuk, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 205.
- (33) S. Reformatsky, *Chem. Ber.* **1887**, *20*, 1210-1.
- (34) A. Fürstner, *Synthesis* **1989**, 571-90.
- (35) G. P. Boldrini, D. Savoia, E. Tagliavini, C. Trombini, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4108-11.
- (36) R. Csuk, A. Fürstner, H. Weidmann, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 775.
- (37) M. Bortolussi, J. Seyden-Penne, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2355-61.
- (38) E. Santaniello, A. Manzocchi, *Synthesis* **1977**, 698-9.
- (39) R. D. Rieke, P. T.-J. Li, T. P. Burns, S. T. Uhm, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4323-4.
- (40) K. Maruoka, S. Hashimoto, Y. Kitagawa, H. Yamamoto, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 3301-7.
- (41) R. D. Rieke, S. J. Uhm, *Synthesis* **1975**, 452-3.
- (42) T. Harada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1982**, 161-4.
- (43) E. R. Burkhardt, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 416-7.
- (44) L.-C. Chao, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2253-5.
- (45) H. B. Kagan, *N. J. Chem.* **1990**, *14*, 453.
- (46) T. Ishihara, T. Yamanaka, A. Teiichi, *Chem. Lett.* **1984**, 1165-8.
- (47) P. Cintas, *Synlett* **1995**, 1087-96.
- (48) J.-E. Dubois, G. Axiotis, E. Bertounesque, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4371-2.
- (49) L. A. Wessjohann, H. Wild, U. Mazurek, T. Gabriel 9th IUPAC Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 9), Göttingen, 1997.
- (50) L. A. Wessjohann, G. Scheid, *Synthesis* **1999**, 1-36.
- (51) L. A. Wessjohann, T. Gabriel, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3772-4.
- (52) L. Wessjohann, H. Wild, *Synlett* **1997**, 731-3.
- (53) T. Gabriel, L. Wessjohann, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4387-8.
- (54) T. Gabriel, L. Wessjohann, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1363-6.
- (55) L. A. Wessjohann, T. Gabriel **1998**, *DE 19701758 A 1*.
- (56) K. Sugimoto, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2322-3.
- (57) S. Nakatsukasa, K. Takai, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5045-6.
- (58) M. Knecht, W. Boland, *Synlett* **1993**, 837-8.

- (59) M. E. Jung, A. B. Mossman, M. A. Lyster, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3698-701.
- (60) T. H. Chan, S. D. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1225-8.
- (61) K. Schank, A. Weber, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 2188-96.
- (62) L. A. Wessjohann, Ludwig-Maximilians-Universität München, **1998**.
- (63) K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5263-6.
- (64) R. K. Boeckman, R. A. Hudack, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3524.
- (65) J. H. P. Pollon, G. Llewellyn, J. M. Williams, *Synthesis* **1989**, 758-9.
- (66) G. Kovacs, J. Gyarmati, L. Somsak, K. Micskei, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1293-6.
- (67) G. Kovacs, K. Toth, Z. Dinya, L. Somsak, K. Micskei, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5253-64.
- (68) L. A. Wessjohann, U. Sinks, *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 189-203.
- (69) C. C. Silveira, .
- (70) M. J. Dabdoub, C. C. Silveira, P. G. J. Guerrero, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *460*, 31-7.
- (71) Y. Masuyama, Y. Ueno, M. Okawara, *Chem. Lett.* **1977**, 835.
- (72) H. M. R. Hoffmann, J. Rabe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 94-100.
- (73) M. Gielen, H. Ma, A. Bouhdid, H. Dalil, M. Biesemans, R. Willem, *Met.-Based Drugs* **1997**, *4*, 193-7.
- (74) M. Gielen, H. Dalil, R. Willem, M. Biesemans, D. De Vos In *Eur. Pat. Appl.*
- (75) N. Hoffmann, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 879-86.
- (76) R. Vassen, J. Runsink, H. D. Scharf, *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 3492-7.
- (77) L. Horner, J. Klaus, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 1232-57.
- (78) K. Sugino, T. Nonaka, *Electrochim. Acta* **1968**, *13*, 613-23.
- (79) L. Wessjohann, H. Wild, *Synthesis* **1997**, 512-4.
- (80) T. Gabriel Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München, 1997.
- (81) J. I. DeGraw, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 967-72.
- (82) J. I. DeGraw, J. S. Engstrom, E. J. Willis, *J. Pharm. Sci.* **1975**, *64*, 1700-1.
- (83) J. M. Dener, L. H. Zhang, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1159-66.
- (84) D. A. Horne, B. Fugmann, K. Yakushijin, G. Buchi, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 62-4.
- (85) J. I. Levin, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 961-70.
- (86) H. Link, K. Bernauer, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 1053-62.
- (87) G. Shapiro, C. Cai, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2447-50.
- (88) Z. Wang, X. Lu, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5213-6.
- (89) L. A. Wessjohann, e. al., Unveröffentlichte Ergebnisse (F-Berichte).
- (90) U. Mazurek Diplomarbeit, Ludwig-Maximilians-Universität, 1996.
- (91) R. T. Ghogomu, B. Bodo, *Phytochemistry* **1982**, *21*, 2355-8.

- (92) E. E. van Tamelen, S. R. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3079-86.
- (93) A. Löffler, R. D. Pratt, J. Pucknat, G. Gelbard, A. S. Dreiding, *Chimia* **1969**, *23*, 413-6.
- (94) R. M. Carlson, A. R. Oyler, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4099-12.
- (95) R. M. Carlson, A. R. Oyler, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 4065-9.
- (96) R. E. Damon, R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1561-4.
- (97) J. Nokami, T. Tamaoka, H. Ogawa, S. Wakabayashi, *Chem. Lett.* **1986**, 541-4.
- (98) Y. Masuyama, Y. Nimura, Y. Kurusu, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 225-8.
- (99) M. B. M. de Azevedo, M. M. Murta, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4567-9.
- (100) S. D. Mawson, R. T. Weavers, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11257-70.
- (101) A. Vaupel, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 231-2.
- (102) A. Vaupel, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5743-53.
- (103) H. Takahata, Y. Uchida, T. Momose, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5628-33.
- (104) G. Maiti, S. C. Roy, *J. Chem. Soc. Perkin I* **1996**, 403-4.
- (105) M. P. Sibi, P. K. Deshpande, A. J. La Loggia, *Synlett* **1996**, 343-5.
- (106) S. Sarkar, S. Ghosh, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4809-10.
- (107) R. N. Saicic, S. Z. Zard, *Chem. Commun.* **1996**, 1631-2.
- (108) M. Chandrasekharam, R.-S. Liu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9122-4.
- (109) P. K. Mandal, G. Maiti, S. C. Roy, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2829-34.
- (110) P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. Rees, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4527-54.
- (111) P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. C. Rees, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5643-78.
- (112) S. Booth, P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. C. Rees, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15385-443.
- (113) B. A. Lorschach, M. J. Kurth, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1549-81.
- (114) D. Hudson, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 333-60.
- (115) D. Hudson, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 403-57.
- (116) L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 555-600.
- (117) M. Reggelin, V. Brenig, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6851-2.
- (118) R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149.
- (119) R. Frenette, R. W. Friesen, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9177-80.
- (120) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, 48.
- (121) Leznoff, Wong, *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 3756-64.
- (122) I. W. James, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4855-946.
- (123) D. A. Goff, R. N. Zuckermann, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5748-9.

- (124) C. Chen, L. A. Ahlberg Randall, B. R. Miller, D. A. Jones, M. J. Kurth, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2661-2.
- (125) J. R. Parikh, W. von E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505-7.
- (126) E. M. Gordon, M. A. Gallop, D. V. Patel, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 144-54.
- (127) D. J. Gravert, K. D. Janda, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 489-509.
- (128) M. Narita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 1477-80.
- (129) R. S. Lott, V. S. Chauhan, C. H. Stammer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 495-6.
- (130) M. E. Jung, M. A. Lyster, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3761-4.
- (131) T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503-9.
- (132) D. H. R. Barton, L. Bohe, X. Lusinch, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5273-84.
- (133) A. Fürstner, A. Hupperts, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4468-75.
- (134) E. J. Corey, T. M. Eckrich, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3163-4.
- (135) S. Iriuchijima, G.-i. Tsuchihashi, *Synthesis* **1970**, 588-9.
- (136) S. Colonna, S. Banfi, R. Annunziata, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 891-5.
- (137) J. Blanc, B. Gastambide, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**, 2055-64.
- (138) A. L. Wilkins, Y. Lu, S.-T. Tan, *J. Agric. Food Chem.* **1995**, *43*, 3021-5.
- (139) R. Ballini, A. Rinaldi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9247-50.
- (140) R. P. Nelson, J. M. McEuen, R. G. Lawton, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1225-9.
- (141) W. J. Greenlee, R. B. Woodward, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3367-75.
- (142) C. Agami, F. Couty, C. Lequesne, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4043-56.
- (143) A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2.
- (144) A. Speicher, V. Bomm, T. Eicher, *J. Prakt. Chem.* **1996**, *338*, 588-90.

Lebenslauf

Name:	Harry Wild
Geburtsdatum:	01.11.1966
Geburtsort:	Arbon (Schweiz)
Schulbildung:	
1978 – 1987	Ludwigsgymnasium München
26. Juni 1987	Abitur
März 1988 – November 1989	Zivildienst
Studium:	
November 1990 – März 1993	Grundstudium Chemie an der Ludwig-Maximilians-Universität München, Abschluss: Vordiplom
Mai 1993 – Juli 1995	Hauptstudium Chemie an der LMU München
September 1995 – März 1996	Diplomarbeit bei Herrn Prof. Dr. W. Steglich unter der Betreuung von Dr. L. Wessjohann zum Thema „Untersuchungen zur Chrom(II)-vermittelten Reformatsky-Reaktion“ Studienabschluss: Diplom
April 1996 – Februar 2000	Experimentelle Arbeiten zur Dissertation am Institut für Organische Chemie der LMU
Juni –August 1998	Forschungspraktikum in der Abteilung für kombinatorische Chemie der F. Hoffmann-La Roche AG in Basel
April – September 1999	Forschungsaufenthalt an der Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. A. L. Braga
April 1996 – März 1999	Teilzeitbeschäftigter wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Organische Chemie der LMU