

**Vanadium(V)-katalysierte Oxidationen
substituierter Bishomoallylalkohole zur
stereoselektiven O-Heterocyclen-Synthese**

Dissertation zur Erlangung des
naturwissenschaftlichen Doktorgrades
der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Philipp Schmidt

aus

Wolfenbüttel

Würzburg 2002

Eingereicht am:
bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie

1. Gutachter:

2. Gutachter:
der Dissertation

1. Prüfer:

2. Prüfer:
der mündlichen Prüfung

Tag der mündlichen Prüfung:

Doktorurkunde ausgehändigt am

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 1998 bis August 2002
am Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg angefertigt

Herrn Priv.-Doz. Dr. Jens Hartung danke ich sehr herzlich
für die freundliche Betreuung
und hilfreiche Unterstützung
sowie die anregenden Diskussionen
bei der Durchführung dieser Arbeit

FÜR DANI

Verwendete Abkürzungen

Ac	Acetyl
acacH	Acetylacetonat
AD	Asymmetrische Dihydroxylierung
AIBN	α,α' -Azoisobutyronitril
AMV	Ammoniummetavanadat
A.n.I	<i>Ascophyllum nodosum</i> I
A.n.A.P.	<i>Ascophyllum nodosum</i> Aceton Pulver
Ar	Aryl
<i>tert</i> -Butyl (<i>t</i> Bu)	<i>tertiär</i> -Butyl
Bz	Benzoyl
CHP	Cumolhydroperoxid
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
CPO	Chloridperoxidase
CSA	Camphersulfonsäure
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DCB	2,6-Dichlorbenzyl
DHQ-IND	Dihydrochinidin(indolinyldiethylcarbamoyl-ether)
(DHQD) ₂ -PHAL	Bis(dihydrochinidyl)-1,4-phthalazindiyldiether
(DHQ) ₂ -PHAL	Bis(dihydrochinyl)-1,4-phthalazindiyldiether
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	<i>N,N'</i> -Dimethylaminopyridin
DMD	Dimethyldioxiran
DMF	Dimethylformamid
DMM	Dimethoxymethan
DTA	Differential-Thermoanalyse
EA	Ethylacetat
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
Et	Ethyl
FeHPO	Eisen-abhängige Halogenidperoxidase
HPO	Halogenidperoxidase
HRP	Meerrettichperoxidase (horsereddish peroxidase)

hν	Belichtung (Lichtquant)
L	Ligand
LM	Lösungsmittel
MCD	Monochlordimedon
Me	Methyl
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NOE	Nuclear Overhauser enhancement
PE	Petrolether (Siedebereich: 30–50 °C)
Ph	Phenyl
<i>i</i> Pr	Isopropyl
Py	Pyridin
R	Alkyl-, Arylsubstituent, Wasserstoff
sal	salicyliden
Sdp.	Siedepunkt
Schmp.	Schmelzpunkt
SG	Schutzgruppe
Subl.	Sublimationspunkt
TBCO	2,4,4,6-Tetrabrom-1,5-cyclohexadien
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TBP ⁻	Anion des <i>tert</i> -Butylhydroperoxids
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TP	Temperaturprogramm
Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonyl
U	Unit (Enzymaktivität)
UHP	Harnstoff-Wasserstoffperoxid-Einschlußverbindung (Urea hydroperoxide)
VBPO	Vanadium-abhängige Bromidperoxidase
VHPO	Vanadium-abhängige Halogenidperoxidase

Erläuterungen

Diese Arbeit ist in eine Einleitung (Kapitel 1), in vier unabhängige Teile (Kapitel 2–5), eine Zusammenfassung in deutsch (Kapitel 6) und in englisch (Kapitel 7) sowie einen Anhang (Kapitel 8) gegliedert. Dabei sind Formeln, Schemata, Tabellen und Abbildungen für das jeweilige Kapitel chronologisch numeriert. Zwei Isomere werden mit einer gemeinsamen Verbindungsnummer gekennzeichnet. Wird ein spezielles Isomer beschrieben, so erhält es den jeweiligen Deskriptor (*cis*, *trans* oder *like*, *unlike*) vor der entsprechenden Nummer. Die in den Schemata nicht mit stereochemischen Deskriptoren bezeichneten Verbindungen stellen Racemate dar oder es wurde keine Enantiomerenanalytik durchgeführt. Für jedes Kapitel ist ein separates Literaturverzeichnis angegeben, wobei Literaturstellen, die mehrfach zitiert werden, stets neu für jedes Kapitel berücksichtigt sind. Die jeweiligen Literaturverzeichnisse enthalten neben Literaturangaben auch Anmerkungen. Die experimentellen Teile sowie die Literaturverzeichnisse für die jeweiligen Kapitel sind direkt an den theoretischen Teil angefügt. Die allgemeinen experimentellen Methoden sowie die verwendeten Meßgeräte, die für alle experimentellen Teile gelten, sind im Anhang zusammengefaßt und aufgeführt.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Literatur	7
2	Vanadium(V)-Schiffbasekomplexe als funktionale Modelle Vanadium-abhängiger Halogenidperoxidasen (VHPO)	11
2.1	Vorarbeiten	11
2.1.1	VHPO-Modellreaktionen	11
2.1.2	VHPO _n in der organischen Synthese	13
2.2	Motivation und Syntheseplanung	15
2.3	Schiffbaseliganden	18
2.4	Vanadium(V)-Schiffbasekomplexe	20
2.5	Vanadium(V)-Peroxykomplexe	24
2.6	Fazit	25
2.7	Experimenteller Teil	26
2.7.1	Allgemeine Vorbemerkungen	26
2.7.2	Synthese von (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3- <i>N</i> -Salicylidenaminoisobornenol (12e)	26
2.7.3	Synthese der Vanadium(V)-Schiffbasekomplexe 5	27
2.7.3.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift	27
2.7.3.1.1	VO(salamp)(OEt)(EtOH) (5a)	27
2.7.3.1.2	VO(salphamol)(OEt) (5b)	27
2.7.3.1.3	VO(saldiphol)(OEt) (5c)	28
2.7.3.1.4	VO(salin)(OEt) (5d)	28
2.7.3.1.5	VO(salcampol)(OEt) (5e)	31
2.7.3.1.6	VO(salmetol)(OEt) (5f)	34
2.7.3.1.7	VO(salpbeam) ₂ (OEt) (5g)	34
2.7.3.1.8	VO(salen)(OEt) (5h)	35
2.7.3.1.9	[VO(salamp)] ₂ O (5i)	35
2.7.4	Synthese der Vanadium(V)-Peroxykomplexe 18	38

2.7.4.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift	38
2.8	Literatur	39
3	Vanadium(V)-katalysierte Oxidationen substituierter 4-Penten-1-ole	43
3.1	Motivation und Syntheseplanung	43
3.2	Vanadium(V)-katalysierte Oxidationen	46
3.2.1	Darstellung der 4-Penten-1-ole 4	46
3.2.2	Lösungsmittel-, Temperatur- und Primäroxidationsmittel-Evaluierung	48
3.2.3	Auswahl der Vanadium(V)-Katalysatoren	49
3.2.4	Oxidation 1-substituierter 4-Penten-1-ole 4a–d	55
3.2.5	Oxidation 2-substituierter 4-Penten-1-ole 4e–h	57
3.2.6	Oxidation 3-substituierter 4-Penten-1-ole 4i–l	59
3.2.7	Oxidation mehrfach substituierter Penten-1-ole 4m,n	61
3.2.8	Richtlinien zur Beschreibung stereoselektiver Tetrahydrofuransynthese anhand des Substitutionsmusters eingesetzter Alkenole	63
3.3	Stereochemische Studien	64
3.3.1	Treten Epoxyalkohole als Zwischenstufen auf?	64
3.4	Konkurrenzkinetische Studien	70
3.5	Versuche zu enantioselektiven Oxidationen substituierter Pentenole 4	73
3.6	Fazit	74
3.7	Experimenteller Teil	76
3.7.1	Allgemeine Vorbemerkungen	76
3.7.2	Darstellung der 4-Penten-1-ole 4	76
3.7.2.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur reduktiven Darstellung der 4-Penten-1-ole 4	76
3.7.2.1.1	2,2,7-Trimethyl-6-octen-3-ol (4b)	77
3.7.2.1.2	5-Methyl-3-phenyl-4-hexen-1-ol (4i)	77
3.7.2.1.3	5-Methyl-3-(1'-methylethyl)-4-hexen-1-ol (4j)	78
3.7.2.1.4	4-Methyl-1-phenyl-4-penten-1-ol (4m)	79
3.7.3	Oxidationen der Bishomoallylalkohole 4	80
3.7.3.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift für Persäure-vermittelte Oxidationen	80
3.7.3.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift für Vanadium(V)-katalysierte Oxidationen	80

3.7.3.3	Oxidationen 1-substituierter Penten-1-ole 4a–d	80
3.7.3.3.1	Oxidation von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (4a)	80
3.7.3.3.2	Oxidation von 2,2,7-Trimethyl-6-octen-3-ol (4b)	84
3.7.3.3.3	Oxidation von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (4c)	86
3.7.3.3.4	Oxidation von 2,2-Dimethyl-6-hepten-3-ol (4d)	86
3.7.3.4	Oxidationen 2-substituierter Penten-1-ole 4e–h	87
3.7.3.4.1	Oxidation von 5-Methyl-2-phenyl-4-hexen-1-ol (4e)	87
3.7.3.4.2	Oxidation von 2,6-Dimethyl-3-hydroxymethyl-5-hepten (4f)	88
3.7.3.4.3	Oxidation von 2-Phenyl-4-penten-1-ol (4g)	89
3.7.3.4.4	Oxidation von 3-Hydroxymethyl-2-methyl-5-hexen (4h)	90
3.7.3.5	Oxidationen 3-substituierter Penten-1-ole 4i–l	92
3.7.3.5.1	Oxidation von 5-Methyl-3-phenyl-4-hexen-1-ol (4i)	92
3.7.3.5.2	Oxidation von 5-Methyl-3-(1'-methylethyl)-4-hexen-1-ol (4j)	93
3.7.3.5.3	Oxidation von 3-Phenyl-4-penten-1-ol (4k)	94
3.7.3.5.4	Oxidation von 3-(1',1'-dimethylethyl)-4-penten-1-ol (4l)	98
3.7.3.6	Oxidationen mehrfach substituierter Penten-1-ole 4m,n	98
3.7.3.6.1	Oxidation von 4-Methyl-1-phenyl-4-penten-1-ol (4m)	98
3.7.3.6.2	Oxidation von <i>cis</i> -2-(3-Methyl-2-butenyl)-1-cyclohexanol <i>cis</i> -(4n)	99
3.7.3.6.3	Oxidation von <i>trans</i> -2-(3-Methyl-2-butenyl)-1-cyclohexanol <i>trans</i> -(4n)	101
3.7.3.7	Oxidationen prochiraler Penten-1-ole 4o,p	103
3.7.3.7.1	Oxidation von 4-Phenyl-4-penten-1-ol (4o)	103
3.7.3.7.2	Oxidation von 2-Methyl-5-hexen-2-ol (4p)	104
3.7.5	Stereochemische Studien und konkurrenzkinetische Untersuchungen	107
3.7.5.1	Epoxidierung von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (4a)	107
3.7.5.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die enantioselektive Epoxidierung von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (4a)	108
3.7.5.2.1	Enantioselektive Epoxidierung von (1 <i>R</i>)-5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (1 <i>R</i>)-(4a) und Folgereaktionen	109
3.7.5.2.2	Enantioselektive Epoxidierung von (1 <i>S</i>)-5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (1 <i>S</i>)-(4a) und Folgereaktionen	109
3.7.5.3	Konkurrenzkinetische Untersuchungen	110
3.7.5.3.1	Epoxidierung von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen (21)	110

3.7.5.3.2	Konkurrenzreaktion von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (4a) und 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen (21)	111
3.8	Anhang	114
3.8.1	¹³ C-NMR-Spektren ausgewählter Verbindungen	114
3.9	Literatur	116
4	Bromcyclisierungen	119
4.1	Motivation und Syntheseplanung	119
4.2	Oxidative Bromierungen substituierter 4-Penten-1-ole	122
4.3	Radikal-Cyclisierungen zur Synthese β-bromierter Tetrahydrofurane	124
4.3.1	Synthese der Radikalvorläufer 7a–c	125
4.3.2	Darstellung β -bromierter Tetrahydrofurane durch 4-Penten-1-oxylradikal-Cyclisierungen	127
4.4	VBPO-katalysierte Bromidoxidationen und Modellreaktionen	130
4.5	Selektivitätsmuster und Fazit	134
4.6	Experimenteller Teil	137
4.6.1	Allgemeine Vorbemerkungen	137
4.6.2	Synthese der Radikalvorläufer 7a–c	137
4.6.2.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Tosylate 5b,c	137
4.6.2.1.1	2-Phenyl-5-methyl-4-hexen-1-yl- <i>p</i> -toluolsulfonat (5b)	138
4.6.2.1.2	3-Phenyl-5-methyl-4-hexen-1-yl- <i>p</i> -toluolsulfonat (5c)	138
4.6.2.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Thiohydroxamsäureester 7	139
4.6.2.2.1	<i>N</i> -(5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-oxy)-4-(<i>p</i> -chlorphenyl)thiazol-2(3 <i>H</i>)-thion (7a)	139
4.6.2.2.2	<i>N</i> -(5-Methyl-2-phenyl-4-hexen-1-oxy)-4-(<i>p</i> -chlorphenyl)thiazol-2(3 <i>H</i>)-thion (7b)	140
4.6.2.2.3	<i>N</i> -(5-Methyl-3-phenyl-4-hexen-1-oxy)-4-(<i>p</i> -chlorphenyl)thiazol-2(3 <i>H</i>)-thion (7c)	140
4.6.2.3	1,2-Bis[4-(<i>p</i> -chlorphenyl)-2-thiazyl]disulfan (8)	141
4.6.3	Photolysen	144
4.6.3.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Radikal-induzierten Darstellung β -bromierter Phenyl-substituierter Tetrahydrofurane 3	144

4.6.3.1.1	2-(1-Brom-1-methylethyl)-5-phenyltetrahydrofuran (3a)	144
4.6.3.1.2	2-(1-Brom-1-methylethyl)-4-phenyltetrahydrofuran (3b)	145
4.6.3.1.3	2-(1-Brom-1-methylethyl)-3-phenyltetrahydrofuran (3c)	145
4.6.3.2	4-(<i>p</i> -Chlorphenyl)-2-trichlormethylsulfanylthiazol (9)	144
4.6.3.3	2-Brommethyl-3-phenyltetrahydrofuran (3f)	149
4.6.4	Oxidative Bromcyclisierungen	149
4.6.4.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift zu oxidativen Bromcyclisierungen der Penten-1-ole (1a–g)	149
4.6.4.1.1	2-(1-Brom-1-methylethyl)-5-phenyltetrahydrofuran (3a) und 3-Brom-2,2-dimethyl-6-phenyltetrahydropyran (4a)	150
4.6.4.1.2	2-(2-Bromo-2-methylethyl)-4-phenyltetrahydrofuran (3b) und 3-Bromo-2,2-dimethyl-5-phenyltetrahydropyran (4b)	151
4.6.4.1.3	2-(2-Bromo-2-methylethyl)-3-phenyltetrahydrofuran (3c) und 3-Bromo-2,2-dimethyl-4-phenyltetrahydropyran (4c)	154
4.6.4.1.4	2-Brommethyl-5-phenyltetrahydrofuran (3d)	154
4.6.4.1.5	2-Brommethyl-4-phenyltetrahydrofuran (3e)	155
4.6.4.1.6	2-Brommethyl-3-phenyltetrahydrofuran (3f)	155
4.6.5	Halogenidperoxidase-katalysierte Bromidoxidationen	156
4.6.5.1	Gewinnung von <i>Ascophyllum nodosum</i> Acetonpulver (A.n.A.P.)	156
4.6.5.2	Bestimmung der spezifischen Aktivität von <i>Ascophyllum nodosum</i> Acetonpulver (A.n.A.P.)	156
4.6.5.3	Oxidation von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol 1a in Gegenwart von A.n.A.P.	158
4.6.5.4	Versuch zur enantioselektiven Bromcyclisierung von 2-Methyl-5-hexen-2-ol (1g) in Gegenwart von A.n.A.P.	158
4.7	Literatur	159
5	Naturstoffsynthesen	161
5.1	Synthese β-hydroxylierter Tetrahydrofuran-Naturstoffe	162
5.1.1	<i>cis</i> -Pityol <i>cis</i> -(3e)	162
5.1.2	<i>epi</i> -Bisabololoxid B <i>cis</i> -(3f)	164
5.1.3	Linalooloxid A <i>trans</i> -(3g) und Linalooloxid B <i>cis</i> -(3g)	165
5.2	Totalsynthese von Muscarin-Alkaloiden 3h	167

5.2.1	Stufe 1: Synthese der Penten-1-ole 1i–k	169
5.2.1.1	Ex-Chiral Pool	169
5.2.1.2	Asymmetrische Dihydroxylierung von Hexadienen 10	170
5.2.2	Stufe 2: Vanadium(V)-Schiffbase-katalysierte Bromidoxidation in der Synthese β -bromierter Tetrahydrofurane 3i–k	172
5.2.3	Stufe 3: Die Muscarin-Alkaloide 3h	176
5.2.4	Gesamtausbeuten und Fazit	177
5.3	Experimenteller Teil	180
5.3.1	Allgemeine Vorbemerkungen	180
5.3.2	Oxidationen zu β -hydroxylierten Naturstoffen	180
5.3.2.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift für Persäure-vermittelte Oxidationen	180
5.3.2.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift für Vanadium(V)-katalysierte Oxidationen	180
5.3.2.3	Oxidation von Sulcatol (1e)	181
5.3.2.4	Oxidation von (–)- α -Bisabolol (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)-(b1f)	183
5.3.2.5	Oxidation von (2 <i>R</i>)-Linalool (2 <i>R</i>)-(b1g)	184
5.3.3	Muscarin 3h	186
5.3.3.1	Synthese der Hexen-1,2-diole 1k	186
5.3.3.1.1	Darstellung aus (<i>S</i>)-Methylactat (<i>S</i>)-(b18)	186
5.3.3.1.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der Penten-1-ole (1k) aus 1,4-Hexadien 10	187
5.3.3.1.2.1	Asymmetrische Dihydroxylierung von (<i>E</i>)-1,4-Hexadien (<i>E</i>)-b10	187
5.3.3.1.2.2	Asymmetrische Dihydroxylierung von (<i>Z</i>)-1,4-Hexadien (<i>Z</i>)-b10	188
5.3.3.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift für Vanadium(V)-katalysierte Bromidoxidationen in Gegenwart substituierter Bishomoallylalkohole	189
5.3.3.3	Bromcyclisierung von 3-[(<i>tert</i> -Butyl)dimethylsilyloxy]-5-hexen-2-ol (1i)	189
5.3.3.3.1	Bromcyclisierung von (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-[(<i>tert</i> -Butyl)dimethylsilyloxy]-5-hexen-2-ol (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(b1i)	189
5.3.3.3.2	Bromcyclisierung von (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)-5-hexen-2-ol (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-(b1i)	190
5.3.3.4	Bromcyclisierung von 3-Benzoyloxy-5-hexen-2-ol (1j)	191
5.3.3.4.1	Bromcyclisierung von (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-Benzoyloxy-5-hexen-2-ol (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(b1j)	191
5.3.3.4.2	Bromcyclisierung von (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-Benzoyloxy-5-hexen-2-ol (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-(b1j)	192
5.3.3.5	Bromcyclisierung von 5-Hexen-2,3-diol (1k)	193

5.3.3.5.1	Bromcyclisierung von (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-5-Hexen-2,3-diol (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(1k)	193
5.3.3.5.2	Bromcyclisierung von (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-5-Hexen-2,3-diol (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-(1k)	194
5.3.3.6	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung (<i>R</i>)-konfigurierter Mosher-Ester im analytischen Maßstab (¹ H-NMR Analyse)	195
5.3.3.7	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Muscarine 3h	197
5.4	Literatur	200
6	Zusammenfassung	203
6.1	Literatur	212
7	Summary	215
7.1	References	223
8	Anhang	225
8.1	Allgemeine experimentelle Methoden	225
8.1.1	Verwendete Meßgeräte	225
8.1.2	Chromatographische Methoden	227
8.1.3	Belichtungsquellen	228
8.1.4	Vorbereitung der Versuche	228
8.2	Literatur	228

1 Einleitung

Die Suche nach neuen pharmakologisch aktiven Wirkstoffen basiert hauptsächlich auf dem Screenen von Naturstoffen und deren Derivaten. Einer Vielzahl dieser Verbindungen liegen β -funktionalisierte Tetrahydrofuran- und Tetrahydropyrangerüste zugrunde.^[1] Neben Vertretern für diese Klasse von Heterocyclen, die aus Landlebewesen isoliert wurden, wie *cis*-Pityol (**1**) aus dem Borkenkäfer *Pteleobius vittatus*^[2], *epi*-Bisabololoxid B (**2**) aus der Kamille *Matricaria chamomilla*^[3] und $(-)$ -(2*R*,4*R*,5*S*)-*allo*-Muscarin (**3**) aus dem Fliegenpilz *Amanita muscaria*^[4] (Abbildung 1.1), sind in den vergangenen Jahren vor allem halogenierte cyclische Ether **4–6** marinen Ursprungs aufgrund ihrer biologischen Aktivitäten von besonderem Interesse.^[5]

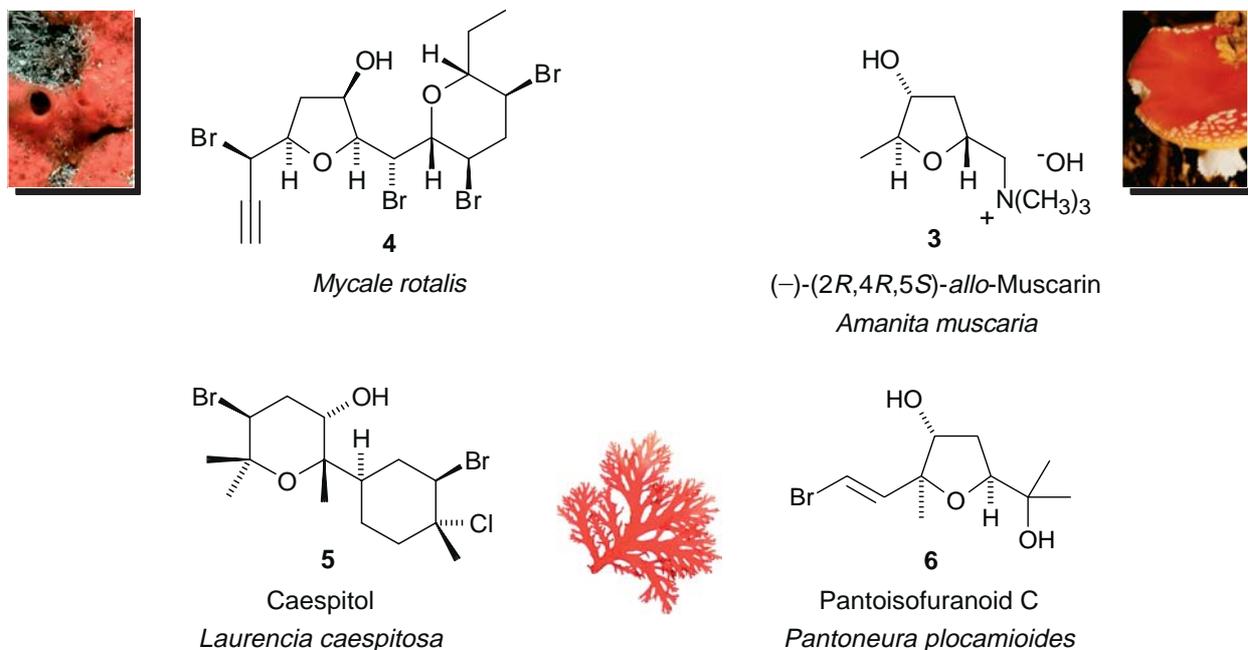
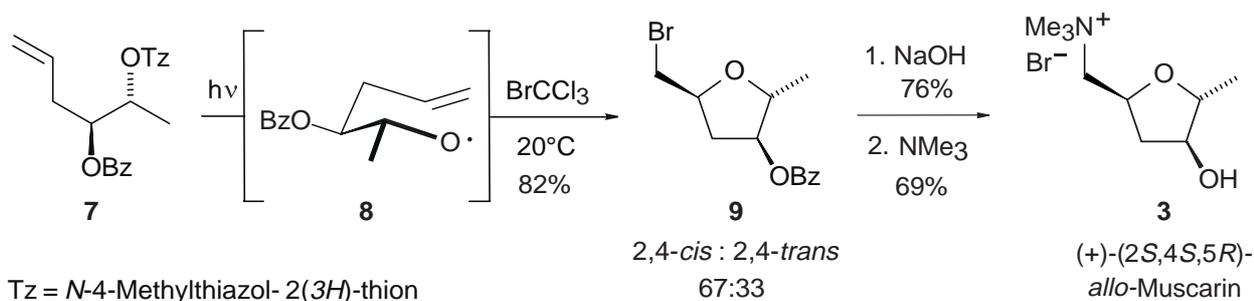


Abbildung 1.1. Sauerstoffhaltige Heterocyclen als Naturstoffe und Organismen aus denen sie isoliert wurden.^[4,6–8]

Die identifizierten biologischen Aktivitäten (u.a. fungizid, antibakteriell, antiviral, cytotoxisch)^[4,5] lassen diese Heterocyclen in pharmakologischer Sicht als äußerst interessant erscheinen. Anhand der Verbindung **4** aus dem Schwamm *Mycale rotalis*^[6], Caespitol (**5**) (*Laurencia caespitosa*)^[7] und Pantoisofuranoid C (**6**) (*Pantoneura plocamioides*)^[8] aus Rotalgen (Abbildung 1.1) werden die vielfältigen Substitutionsmuster und somit der Anspruch an effiziente Synthesemethoden dieser Verbindungsklasse ersichtlich.

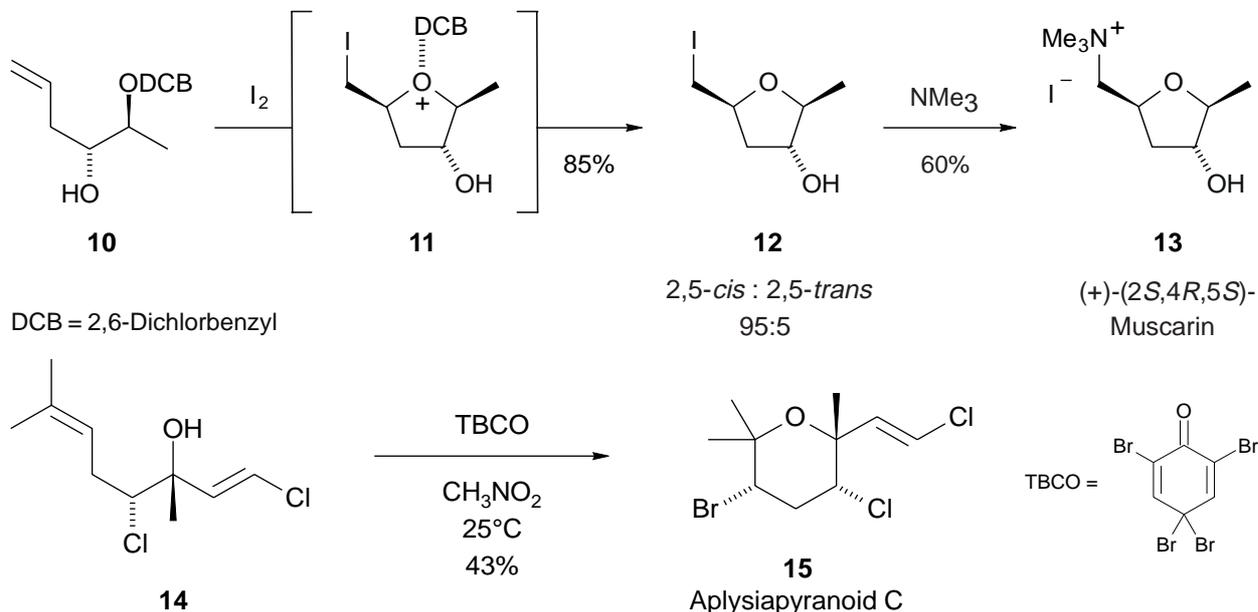
Die Möglichkeiten zur Darstellung β -funktionalisierter cyclischer Ether in der organischen Chemie sind sehr vielfältig und können in vier Syntheseklassen eingeteilt werden. Diese beruhen zum einen auf der Modifizierung schon vorhandener Heterocyclen entweder am Ring^[9] oder deren Größe durch Ringöffnung und –schließung^[10]. Weitere Synthesewege bieten die intramolekulare Knüpfung einer C-C-Bindung^[11] bzw. einer C-O-Bindung^[12]. Zum Aufbau von Nucleotiden und -Derivaten können vorhandene Heterocyclen durch Substitution^[9a,b] oder Addition^[9c] funktionalisiert werden. Für diese Synthesen werden oftmals geeignete Kohlenhydrate verwendet, ebenso wie bei der Ringgrößenmodifizierung.^[10] Die absolute Konfiguration kann dabei durch chirale Induktion gesteuert werden, die Methoden beinhalten aber oftmals sehr viele Syntheseschritte.^[9,10] Die seltener angewandte C-C-Bindungsknüpfung vinylicher oder allylischer Ether in Cyclisierungen kann ionisch wie radikalisch erreicht werden.^[11] Die wohl am häufigsten angewandte Methode, substituierte cyclische Ether aufzubauen, ist eine intramolekulare C-O-Bindungsknüpfung, bei der ebenfalls ionisch^[12] durch nucleophilen Angriff des Sauerstoffatoms wie auch durch Erzeugung eines elektrophilen Sauerstoffradikals^[13] eine Doppelbindung angegriffen wird. Die letztgenannte Methode soll im Folgenden in Bezug auf Synthesen β -funktionalisierter cyclischer Ether näher betrachtet werden.

Bei der Sauerstoffradikal-induzierten Cyclisierungsmöglichkeit erfolgt der intramolekulare Angriff eines elektrophilen 4-Penten-1-oxyl-Radikals **8** an die Doppelbindung, wodurch Substituenten-abhängig bemerkenswerte Stereo- und Regioselektivitäten erzielt werden können.^[14] Diesen beobachteten Selektivitäten folgend gelang es in unserer Arbeitsgruppe, (+)-(2*S*,4*S*,5*R*)-*allo*-Muscarin (**3**) selektiv und in hoher Ausbeute zu synthetisieren.^[15] Der selektivitätsbestimmende Schritt dieser Synthese ist eine Sauerstoffradikal-Cyclisierung, die durch die 1,2-Substituenteneffekte in der Radikal-Zwischenstufe **8** selektiv zum 2,4-*cis*-konfigurierten Tetrahydrofuran **9** führt.



Schema 1.1. Synthese von (+)-(2*S*,4*S*,5*R*)-*allo*-Muscarin (**3**) über radikalische Bromcyclisierung eines substituierten Alkenoxyl-Radikals **8** nach Kneuer und Hartung.^[15]

Bisher bekannte ionische Synthesen β -halogener Tetrahydrofurane oder Tetrahydropyrane verlaufen meist über Elektrophil-induzierte Cyclisierungsreaktionen substituierter 4-Penten-1-ole.^[14,12] Die Kontrolle der relativen Konfigurationen konnte dabei bis heute allein durch die Wahl geeigneter Reagenzien nicht verwirklicht werden. Eine Ausnahme ist die von Bartlett entwickelte selektive Synthese 2,5-disubstituierter *cis*-Tetrahydrofurane.^[16] Die thermodynamisch kontrollierte Reaktion des geschützten 4-Penten-1-ols **10** führt durch doppelte Wechselwirkung der α -Substituenten mit der Schutzgruppe in Zwischenstufe **11** zum 2,5-*cis*-konfigurierten Hauptprodukt **12** (Schema 1.3, oben) und nach Umsatz mit Trimethylamin zum gewünschten (+)-(2*S*,4*R*,5*S*)-Muscarin (**13**).^[17] Ein Beispiel für die Bromcyclisierung zu tetrahydropyranhaltigen Naturstoffen ist die Synthese von Aplysiapyranoid C (**15**)^[18], in dessen letzter Stufe der Alkohol **14** zum Naturstoff **15** bromcyclisiert wird (Schema 1.3, unten). Die Bromierungsquelle ist in diesem Fall 2,4,4,6-Tetrabromcyclohexa-2,5-dienon (TBCO), eines der gebräuchlichsten Bromierungsreagenzien neben *N*-Bromsuccinimid (NBS).^[19] Über die Regio- und Stereoselektivität des Ringschlusses wird bedauerlicherweise nicht berichtet, zumal in Anbetracht der Ausbeute u.a. ein erheblicher Anteil an Tetrahydrofuran zu entstehen scheint.^[18]

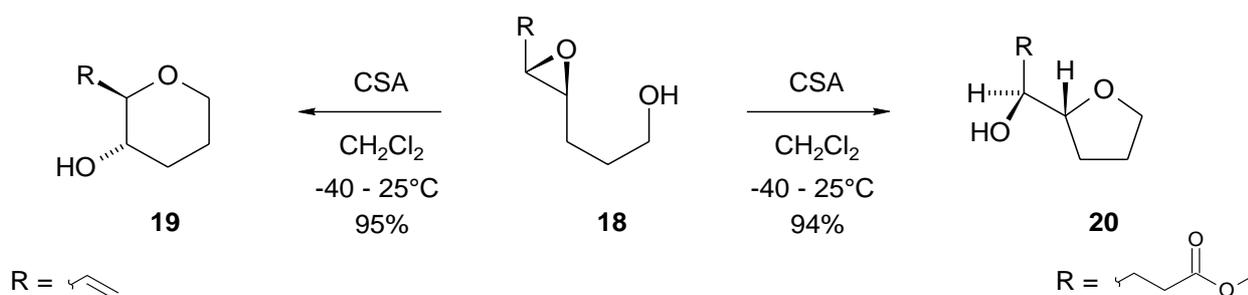


Schema 1.2. Synthese von (+)-(2*S*,4*R*,5*S*)-Muscarin (**13**) über Iodcyclisierung (oben)^[17] und Bromcyclisierung zu Aplysiapyranoid C (**15**) (unten).^[18]

Enzymatische Halogencyclisierungen sind mit einer Ausnahme bis heute nicht durchgeführt worden. Die Ausbeuten dabei gebildeter cyclischer Ether innerhalb der Totalsynthese von Laureatin **16** aus *Laurencia nipponica* mittels einer aus dieser Rotalge

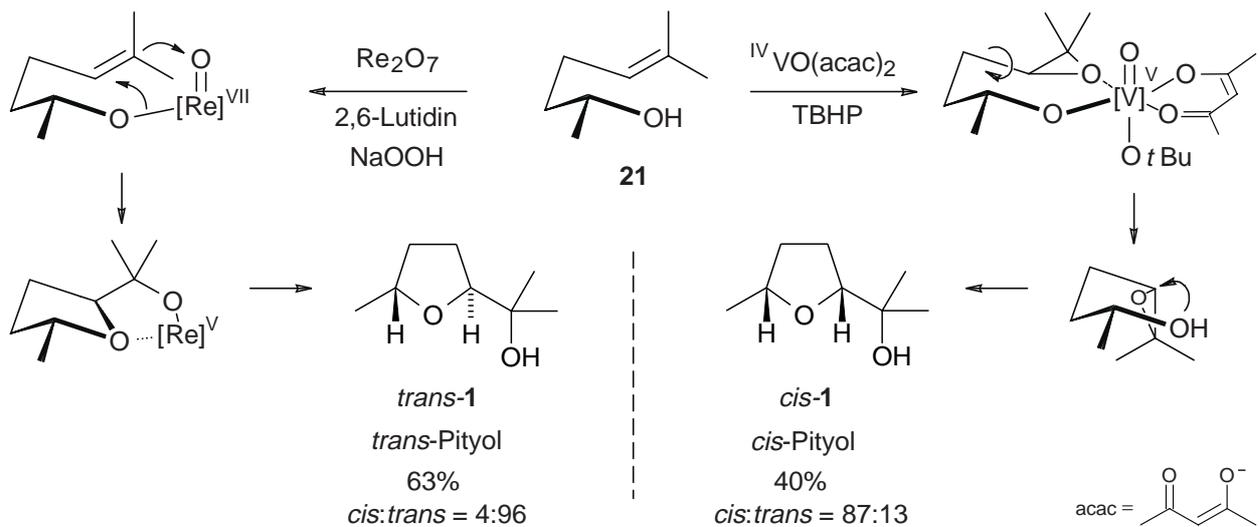
isolierten Bromidperoxidase sind sehr gering (< 6%).^[20] Größere Erfolge konnten durch enzymatische Epoxidierung von Linalool **17** und anschließender Cyclisierung dagegen auch nicht erzielt werden (10-20%).^[21]

Die von Nicolaou^[22] entwickelte Säure-katalysierte intramolekulare Öffnung substituerter Epoxyaklohole **18** führt zu β -hydroxylierten cyclischen Ethern. Die Cyclisierung wird durch den nucleophilen Angriff des Hydroxylsauerstoffs auf das zuvor durch Oxygenierung, z.B. durch *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) oder einer enantioselektiven Epoxidierung erzeugte substituierte Epoxid **18** erzielt (Schema 1.5).^[16] Die 6-*endo*, bzw. 5-*exo*-Selektivität der Reaktion hängt dabei in erster Linie von der Wahl und der Position des Substituenten ab, der die Polarisierung des Oxirans **18** steuert.^[22]



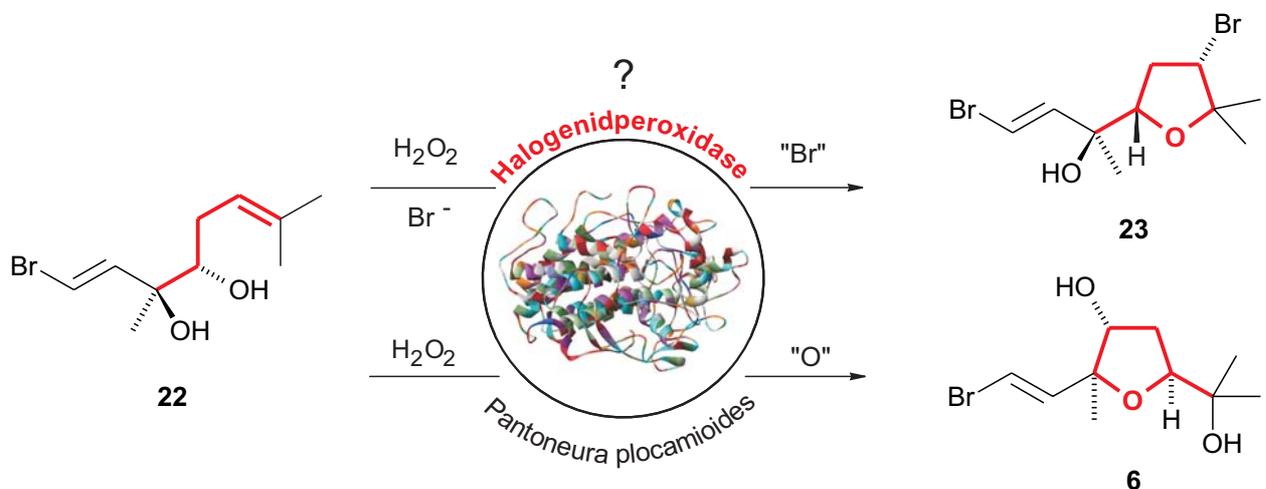
Schema 1.3. Substituenten-abhängige Säure-katalysierte Epoxidöffnung zu hydroxylierten Oxetanen **19** und Oxolanen **20** (CSA = Camphersulfonsäure).^[22]

Metall-assistierte Hydroxycyclisierungen zu substituierten Tetrahydrofuranen sind ein bereits gut untersuchtes Themenfeld und können nach Art der C-O-Bindungsknüpfung unterschieden werden. Als Beispiel hierfür dient die Oxidationen von Sulcatol (**22**) durch einen Oxo-, bzw. Peroxy-Komplex in der Synthese von Pityol **1**, das als Borkenkäfer-Sexualpheromon sowohl in der *cis*- (*Pteleobius vittatus*)^[1] als auch in der *trans*-Konfiguration (*Pityographus pityophthorus*)^[23] auftritt. Bei der *syn*-Oxidation durch Rhenium(VII)-oxid wird der Sauerstoff durch das Lewis-saure Oxidationsmittel auf die Doppelbindung von Sulcatol (**22**) übertragen, während die Substituentenstellung der Sesselkonformation den Angriff des Hydroxylsauerstoffs zu *trans*-Pityol *trans*-(**1**) dirigiert.^[24] Die Oxidation von Sulcatol (**21**) mittels *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) und Vanadyl(IV)-bisacetylacetonat [VO(acac)₂], mit dem schon in einigen wenigen Naturstoffsynthesen Oxidationen katalysiert wurden,^[25,26] verläuft vermutlich über die Epoxidierung der Doppelbindung durch an Vanadium(V) koordiniertes TBP⁻ und anschließendem Ringschluß zu *cis*-Pityol *cis*-(**1**) (Schema 1.7, rechts).^[25]



Schema 1.4. *syn*-Oxidation (links) und postulierte Epoxidierung (rechts) als mechanistische Schlüsselschritte zu *trans*-Pityol *trans*-(1) und *cis*-Pityol *cis*-(1).^[24,25]

Die Biogenese der anfangs erwähnten marinen Naturstoffe ist bis heute in den meisten Fällen unklar. Allerdings liegt die Vermutung nahe, daß Enzyme, sogenannte Halogenidperoxidasen (HPO), die teilweise aus den jeweiligen Organismen isoliert werden konnten, die Oxidation 4-Penten-1-ol-haltiger Terpene, wie Diol **22**, zu cyclischen Ethern **6,23** katalysieren.^[27] So kann in Meerwasser gelöstes Bromid durch Wasserstoffperoxid mit Hilfe einer HPO zu elektrophilen Bromierungsreagenzien (Br_2 , HOBr , Br_3^+)^[28] oxidiert werden, die ihrerseits bevorzugt die elektronenreichere Doppelbindung des Terpens **22** oxidieren, und somit den Ringschluß zu Pantofuranoid A (**23**) initiieren könnten (Schema 1.7, oben). β -Hydroxylierte



Schema 1.5. Postulierte Halogenidperoxidase-(HPO)-katalysierte Biogenesen mariner Naturstoffe Pantofuranoid A (**24**) und Pantoisofuranoid C (**6**).

Heterocyclen könnten ebenfalls HPO-katalysiert gebildet werden, beispielsweise durch direkte Oxidation des Alkenols **22** mit H_2O_2 über ein intermediäres Epoxid und anschließende Cyclisierung zu Pantoisofuranoid C (**6**) (Schema 1.7, unten).

Die Halogenidoxidation und die Oxygenierung sind demnach zentrale Reaktionen, um β -funktionalisierte Naturstoffe aus offenkettigen Vorstufen aufzubauen. Von den Halogenidperoxidasen, die diese Reaktionsklassen prinzipiell ermöglichen, bietet sich für die vorliegende Arbeit die Vanadium(V)-abhängige Bromidperoxidase (VBPO) aus dem Knotentang *Ascophyllum nodosum* I (A.n.I) an, da diese in der organischen Synthese leicht zu handhaben ist: a) A.n.I ist in verschiedenen organischen Lösungsmitteln (z.B. Aceton, Ethanol) bei Temperaturen bis 70°C stabil; b) Für Oxidationen werden keine weiteren Cofaktoren benötigt; und c) durch das Primäroxidans H_2O_2 wird die VBPO nicht desaktiviert.^[29] Für ein besseres Verständnis der Reaktionsmechanismen der Halogenidperoxidase-katalysierten Biosynthese sauerstoffhaltiger Heterocyclen müsste ein strukturell einfaches VBPO-Modell geschaffen werden, mit dem Untersuchungen an einfach substituierten 4-Penten-1-olen durchgeführt werden können. Der Vergleich der Regio- und Stereoselektivitäten der VBPO-Modell-katalysierten Oxidationen sollte die Möglichkeit eröffnen, ein optimiertes System zur Synthese von Naturstoffen und deren Derivaten zu erhalten. Für die vorliegende Arbeit ergaben sich demnach folgende Aufgaben:

- Aufgrund der bekannten Ligandensphäre des Vanadats im aktiven Zentrum der A.n.I^[29] sollten Vanadium(V)-Komplexe als funktionale VBPO-Modelle entwickelt werden.
- Mit den synthetisierten VBPO-Modellkatalysatoren sollten Oxidationen (Oxygenierung, Bromidoxidation) unterschiedlich substituierter Bishomoallylalkohole durchgeführt und mechanistisch untersucht werden.
- Diese grundlegenden methodischen Arbeiten könnten die Vorhersagbarkeit der Produktbildung ausgehend von strukturell ähnlichen Alkenolen für Anwendungen in künftigen Naturstoffsynthesen erleichtert werden. Dieser Aspekt sollte in einigen einfachen Beispielen in dieser Arbeit untersucht werden.

1.1 Literatur

- [1] a) M. J. Garson, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1699–1733. b) T. L. Boivin, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3309–3362. c) A. Börner, J. Holz, J. Ward, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6814–6817. d) H. Makabe, A. Tanake, T. Oritani, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 1975–1981. e) A. K. Roth, *Chem. Unserer Zeit* **1992**, *26*, 76–85.
- [2] D. Klimetzek, J. Bartels, W. Francke, *J. Appl. Ent.* **1989**, *107*, 518–523.
- [3] a) H. Schilcher, L. Novotny, K. Ubik, O. Motl, V. Herout, *Arch. Pharm.* **1976**, *309*, 189–196. b) E. Flaskamp, G. Nonnenmacher, G. Zimmermann, O. Isaac, *Z. Naturforsch. B*, **1981**, *36*, 1023–1030. c) C. E. Pugh, T. Hawkes, J. L. Harwood, *Phytochemistry* **1995**, *39*, 1077–1080. d) K.-P. Adam, R. Thiel, J. Zapp, *Arch. Biochem. Biophys.* **1999**, *369*, 127–132.
- [4] a) P. C. Wang, M. M. Joullié, *The Alkaloids* **1984**, *23*, 327–380. b) K. Nitta, R. J. Stadelmann, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1747–1752.
- [5] D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 155–198.
- [6] F. Giordano, L. Mayol, G. Notaro, V. Piccialli, D. Sica, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1559–1561.
- [7] a) A. G. Gonzalez, J. Darias, J. D. Martin, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *26*, 2381–2384. b) A. G. Gonzalez, J. Darias, J. D. Martin, C. Perez, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *14*, 1249–1250. c) M. Chang, J. T. Vazquez, K. Nakanishi, F. Cataldo, D. M. Estrada, J. Fernandez, A. Gallardo, J. D. Martin, M. Norte, *Phytochemistry* **1989**, *28*, 1417–1424.
- [8] M. Cueto, J. Darias, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5899–5906.
- [9] a) R. A. Outten, G. D. Daves, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5064–5066. b) R. A. Outten, G. D. Daves, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 29–35. c) J.-C. Harmange, B. Figadère, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1711–1754.
- [10] a) J. E. Semple, M. M. Jouillié, *Heterocycles* **1980**, *14*, 1825–1869. b) F. Ponten, G. Magnusson, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7972–7977. c) M. Kassou, S. Castillon, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3696–3701.
- [11] a) M. K. Gurjar, L. M. Krishna, B. S. Reddy, M. S. Chorghade, *Synthesis* **2000**, *4*, 557–560. b) S. R. Raychaudhuri, S. Ghosh, R. G. Salomon, *J. Amer. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6841–6842. c) P. A. Evans, T. Manangan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4523–4528. d) I. Kadota, M. Kawada, V. Gevorgyan, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7439–7446.

- [12] M. Orena, *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, Bd. E 21, Georg ThiemeVerlag, Stuttgart, **1989**, S. 4760–4817.
- [13] J. Hartung, F. Gallou, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4, 619–632.
- [14] a) J. Hartung, F. Gallou, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6706–6716. b) J. Hartung, M. Hiller, P. Schmidt, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1014–1023. c) J. Hartung, M. Hiller, P. Schmidt, *Liebigs Ann.* **1996**, 1425–1436. d) J. Hartung, R. Stowasser, D. Vitt, G. Bringmann, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 3056–3059; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, 35, 2820–2833.
- [15] J. Hartung, R. Kneuer, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 9, 1677–1683.
- [16] S. D. Rychnovsky, P. A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 103, 3963–3964.
- [17] T. H. Chan, C. J. Li, *Can. J. Chem.* **1992**, 70, 2726–2729.
- [18] M. E. Jung, B. T. Fahr, D. C. D'Amico, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2982–2987.
- [19] E. Demole, P. Enggist, *Helv. Chim. Acta.* **1971**, 54, 456–463.
- [20] a) A. Fukuzawa, Y. Takasugi, A. Murai, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5597–5598. b) A. Fukuzawa, M. Aye, Y. Takasugi, M. Nakamura, M. Tamura, A. Murai, *Chem Lett.* **1994**, 2307–2310.
- [21] a) L. David, H. Veschambre, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 543–546. b) P. Winterhalter, D. Katzenberger, P. Schreier, *Phytochemistry* **1986**, 25, 1347–1350. c) D. S. Holmes, D. M. Ashworth, J. A. Robinson, *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 260–271. DM.-L. Niku-Paavola, L- Viikari, *J. Mol. Cat. B* **2000**, 10, 435–444.
- [22] K. C. Nicolaou, C. V. C. Prasad, P. K. Somers, C.-K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5330–5334.
- [23] a) W. Francke, M.-L. Pan, W. A. König, K. Mori, P. Puapoomchareon, H. Heuer, J. P. Vité, *Naturwissenschaften* **1987**, 74, 343–345. b) W. Francke, J. Bartels, S. Krohn, S. Schulz, E. Baader, J. Tengö, D. Schneider, *Pure & Appl. Chem.* **1989**, 61, 539–542.
- [24] S. Tang, R. M. Kennedy, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5299–5302.
- [25] K. Mori, P. Puapoomchareon, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 1261–1262.
- [26] a) T. Nagaka, G. Schmid, B. Vranesic, M. Okigawa, T. Smith-Palmer, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2933–2935. b) M. Hashimoto, H. Harigaya, M. Yanagiya, H. Shirahama, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2299–2311. c) M. Hashimoto, T. Kan, M. Yanagiya, H. Shirahama, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5665–5668. d) M. Hashimoto, T. Kan, K. Nozaki, M. Yanagiya, H. Shirahama, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1143–1144.

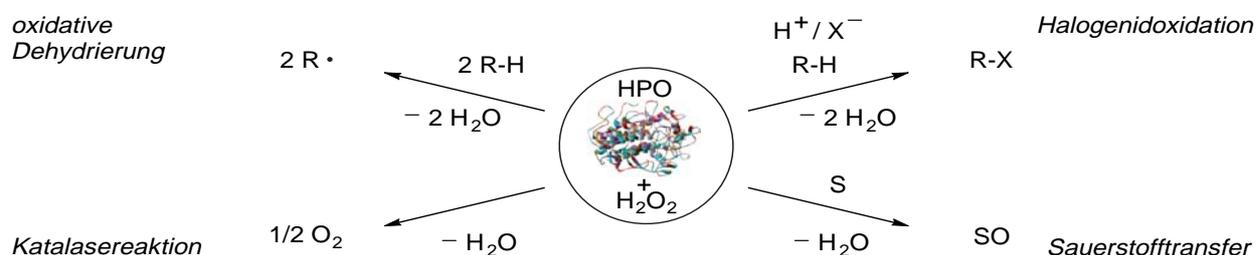
- [27] a) M. Hashimoto, T. Kann, K. Nozaki, M. Yanagiya, H. Shirahama, T. Matsumoto, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5088–5107. b) M. Suzuki, Y. Matsuo, Y. Takahashi, M. Masuda, *Chem. Lett.* **1995**, 1045–1046. c) M. C. R. Franssen, *Biocatalysis* **1994**, *10*, 87–111.
- [28] J. Hartung, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1287–1289; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1209–1211.
- [29] a) M. Weyand, H.-J. Hecht, H. Vilter, D. Schomburg, *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.* **1996**, *D52*, 864–865. b) M. Weyand, H.-J. Hecht, M. Kiesz, M.-F. Liaud, H. Vilter, D. Schomburg, *J. Mol. Biol.* **1999**, *293*, 595–611.

2 Vanadium(V)-Schiffbasekomplexe als funktionale Modelle Vanadium-abhängiger Halogenidperoxidasen (VHPO)

2.1 Vorarbeiten

2.1.1 VHPO-Modellreaktionen

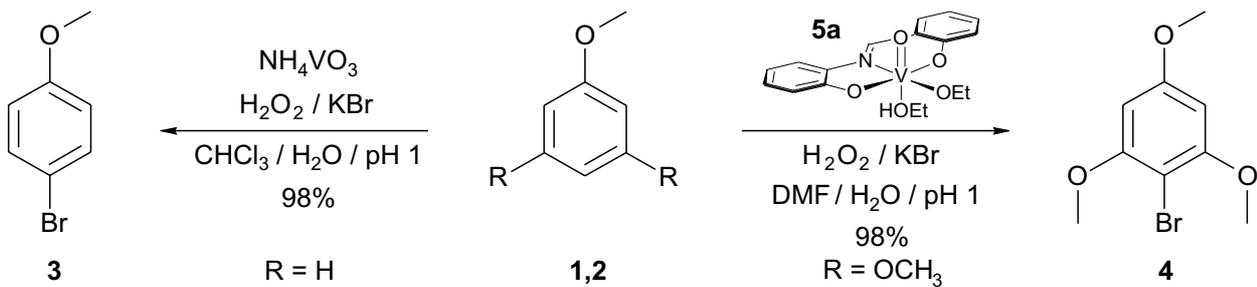
Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung einer neuen Methode, β -bromierte sowie β -hydroxylierte Tetrahydrofurane stereoselektiv zu synthetisieren. Für diese Aufgabe boten sich Modelle Vanadium-abhängiger Bromidperoxidasen (VBPO) an, da sich Vanadium-katalysierte Oxidationen in der organischen Synthese^[1] vielfach bewährt haben und die gesuchten Mechanismen zwei der vier möglichen HPO-Reaktionstypen^[2] entsprechen (Schema 2.1.1). Neben der klassischen Peroxidase-reaktion (oxidative Dehydrierung) und der Katalasereaktion, bei der Wasserstoffperoxid zu Wasser und Singulett-Sauerstoff disproportioniert wird (Schema 2.1.1, links), sind für die zu untersuchenden biomimetischen Cyclisierungsreaktionen dieser Arbeit demnach sowohl die Halogenidoxidation, als auch die direkte Oxidation (Sauerstofftransfer auf Substrat S) von Interesse (Schema 2.1.1, rechts).^[2] Beispiele für die beiden letztgenannten Typen sind im Folgenden aufgeführt, um einerseits VBPO-Reaktivitäten mit Vanadium(V)-katalysierten Modell-Reaktionen vergleichen zu können, andererseits sollen mögliche Ligandensysteme Aufschluß über Optimierungen der Selektivitäten beider Oxidationsreaktionen und somit eine Hilfestellung für die Entwicklung geeigneter Enzymmodelle geben.



Schema 2.1.1.1. Halogenidperoxidase-Reaktionstypen (X = Halogen; S = Substrat).^[2]

Das einfachste bekannte VBPO-Modell ist Ammoniummetavanadat (AMV), das bereits für Bromidoxidationen in Gegenwart von Aromaten in Zweiphasensystemen genutzt wurde (Schema 2.1.2, links).^[3] Die AMV-katalysierte Bromidoxidation in Gegenwart von Anisol **1** mit

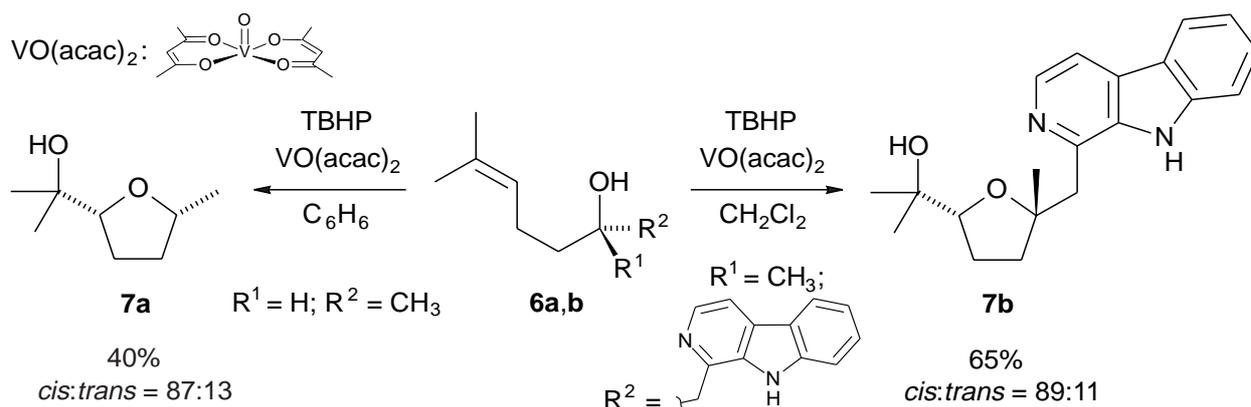
Perchlorsäure führt bei pH 1 regioselektiv in 98proz. Ausbeute zu 4-Bromanisol **2**.^[3] Die Ausbildung verschiedener Vanadate und Polyvanadate abhängig von der Gesamtkonzentration (c_V) und dem pH der Reaktionsmischung allerdings läßt der Generierung eines reaktiven Diperoxokomplexes $[VO(O_2)_2]^-$ nur ein geringes Fenster zwischen pH 1 und 3, weshalb hohe AMV-Mengen (ca. 1 Moläq.) eingesetzt werden müssen.^[4]



Schema 2.1.1.2. VBPO-Modell-katalysierte Bromidoxidationen mittels H_2O_2 in Gegenwart von Anisol **1** (links)^[3] und 1,3,5-Trimethoxybenzol **2** (rechts)^[5].

Ebenso zeigten Untersuchungen von Bromidoxidationen mit Wasserstoffperoxid und Vanadium(V)-Komplexen^[5] mit tridentaten Schiffbaseligen, wie (*E*)-2-[(2-hydroxyphenyl)imino]methylphenol [Salicylidenaminophenol (salampH₂)] in VO(salamp)(OEt)(EtOH) **5a**, in pH-neutralem Bereich ausschließlich bei äquimolaren Konzentration von **5a** zu Trimethoxybenzol **2** zufriedenstellende Ergebnisse. Dieser Umsatz konnte erst nach Zugabe von Säure auch in katalytischen Mengen des Komplexes **5a** erzielt werden (Schema 2.1.2, rechts).^[5] Die für diese Arbeit angestrebten Vanadium-katalysierten Bromidoxidationen in Gegenwart von Bishomoallylalkoholen zu β -bromierten cyclischen Ethern sind bisher unbekannt, sollten allerdings über o.g. Reaktionswege zugänglich sein.

Vanadium-katalysierte Oxygenierungen von Bishomoallylalkoholen **6** wurden im Hinblick auf Regio- (*exo* oder *endo*) und Stereoselektivitäten (*cis* oder *trans*) hauptsächlich für 1-substituierte Alkenole **6** in Naturstoffsynthesen mittels *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) und Vanadylbisacetylacetonat $[VO(\text{acac})_2]$ als Katalysator untersucht.^[6] So konnten durch Oxygenierung der Alkenole **6a,b** mittels TBHP und $VO(\text{acac})_2$ in zufriedenstellenden Ausbeuten *cis*-Pityol *cis*-(**7a**) (Schema 2.1.3, links)^[7], bzw. *cis*-**7b** (Schema 2.1.3, rechts)^[8], ein Vorläufer von *epi*-Chrysotricin synthetisiert werden. In diesen Oxidationen werden bevorzugt 2,5-*cis*-konfigurierte Tetrahydrofurane **7** gebildet.^[9] Weitere Vanadium-Katalysatorsysteme fanden in Bishomoallyloxidationen ebensowenig Einsatz wie H_2O_2 als Oxidationsmittel.



Schema 2.1.1.3 Vanadium-katalysierte Oxidationen δ,ϵ -ungesättigter Alkohole **6a,b** innerhalb der Naturstoffsynthesen 2,5-*cis*-konfigurierter Oxolane **7a,b**.^[7,8]

Der Einsatz von Wasserstoffperoxid als Oxidationsmittel mit Vanadyl(IV)-bisacetylacetonat gelang dagegen ausschließlich bei enantioselektiven Sulfoxidationen in Gegenwart chiraler Schiffbaseligenanden.^[10] Vanadat(V)-Hydroxamate fanden in der Entwicklung enantioselektiver Epoxidierungen allylischer Alkohole mit TBHP^[11] aufgrund hoher Reaktivität Beachtung. Eine Weiterentwicklung dieser Vanadium(V)-katalysierten Reaktionen wurde zunächst aufgrund niedriger Enantioselektivitäten zurückgestellt.^[11] Die Selektivitätserhöhung gelang erst in letzter Zeit durch Anwendung sterisch anspruchsvoller optisch aktiver Hydroxamsäureliganden.^[12] Der Schiffbasekomplexe $\text{VO}(\text{salamp})(\text{OEt})\text{EtOH}$ **5a** überzeugte ebenfalls bei Epoxidierungsreaktionen von Alkenen durch TBHP, allerdings scheiterte dieser bei der Reaktion mit Allylalkoholen.^[13]

In der Gesamtübersicht geleisteter Vorarbeiten^[3,5-13] besitzt die Kombination aus TBHP als Oxidationsmittel und den einfach zu synthetisierenden, stabilen Vanadium(V)-Schiffbasekomplexen **5** großes Potential für die angestrebten VBPO-Modell-katalysierten Oxidationen substituierter Bishomoallylalkohole, die in dieser Form bis dato noch nicht durchgeführt worden sind.

2.1.2 VHPOn in der organischen Synthese

Die Enzymklasse der Halogenidperoxidasen wird nach der Substratselektivität bezüglich der Oxidation des jeweils oxidationsträgsten Halogenids eingeteilt. Chloridperoxidasen können demnach die Oxidation von Cl^- , Br^- , und I^- katalysieren, eine Bromidperoxidase vermag dies nur

mit Bromid und Iodid. Eine weitere Enzymklassifizierung erfolgt anhand des vorhandenen Cofaktors in Häm-abhängige (FeHPO) und Häm-freie Enzyme, die wiederum Metall-frei oder u.a. Vanadat(V)-abhängig (VHPO) sein können.^[14] Eine der bestuntersuchten VHPOs ist die Bromidperoxidase A.n.I aus dem Knotentang *Ascophyllum nodosum*, der an den Küsten aller Weltmeere vorkommt. Die Einkristallstrukturanalyse dieses Enzyms zeigt im aktiven Zentrum Histidin-gebundenes Vanadat(V), das durch einen 15Å langen und 12Å breiten „Substrattrichter“ des Enzyms für H₂O₂, nicht aber für sterisch anspruchsvollere Hydroperoxide (z.B. *tert*-Butylhydroperoxid, TBHP) oder vergleichbar große Substrate zugänglich ist (Abbildung 2.1.2.1).^[15]

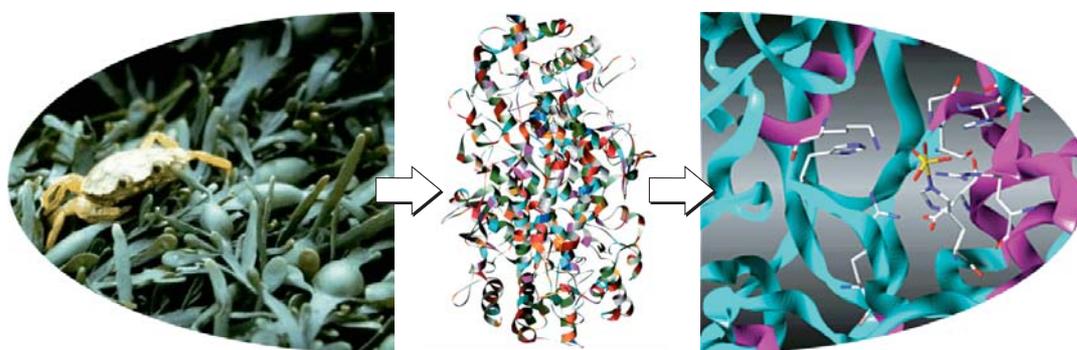
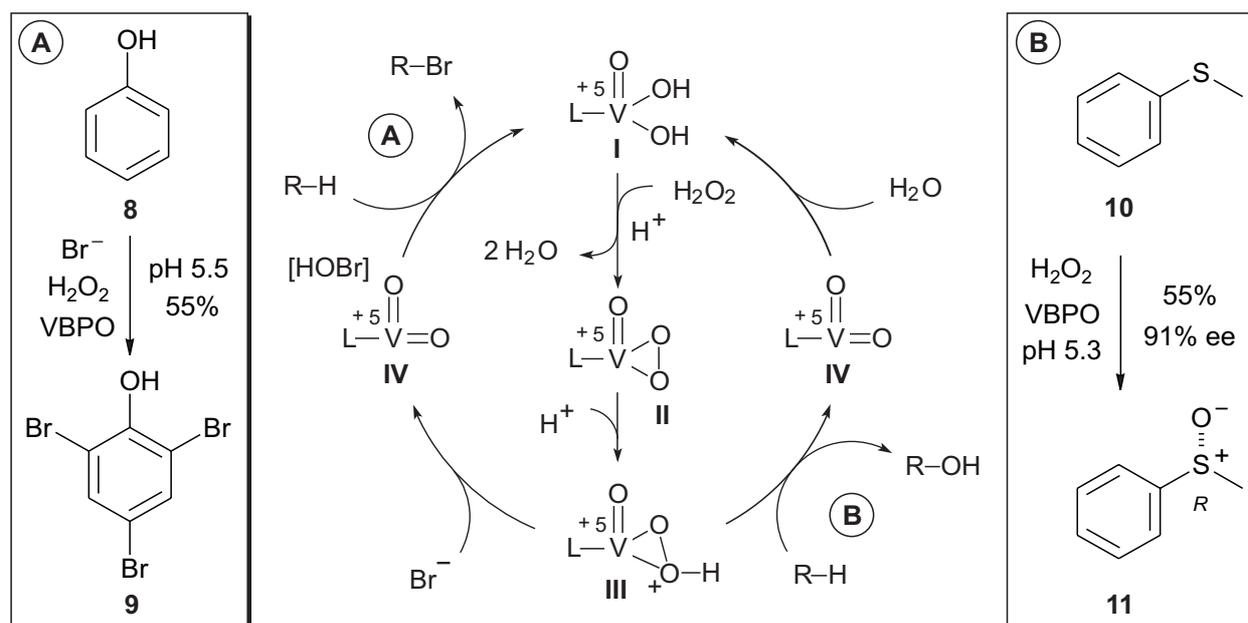


Abbildung 2.1.2.1. Knotentang *Ascophyllum nodosum*, Ribbon-Darstellung der A.n.I und das zugehörige aktive Zentrum mit Vanadat(V)-haltigem Cofaktor.^[15]

Mögliche Biosynthesen β -funktionalisierter cyclischer Ether in Naturstoffen könnten demnach durch Beladung des Cofaktors **I** (Schema 2.1.2.1, mitte) mit Wasserstoffperoxid zum Peroxokomplex **II** und anschließender Protonierung zu **III** eingeleitet werden. Bromidionen werden durch **III** vermutlich zu hypobromiger Säure oxidiert, die ihrerseits Substrate zu bromieren vermag (Weg **A**). So wird Phenol (**8**) in Anwesenheit einer VBPO aus der Rotalge *Curvularia vancouveriensis* bei pH 5.5 zu 2,4,6-Tribromphenol (**9**) in zufriedenstellender Ausbeute bromiert^[16] (Schema 2.1.2.1, links). Der Hydroperoxykomplex **III** könnte ein weiteres Substrat andererseits auch direkt oxygenieren und anschließend über **IV** in die Ruheform **I** umgewandelt werden (Weg **B**). VHPO-katalysierte Sauerstoffübertragungsreaktionen sind in Form von enantioselektiven Sulfoxidationen bereits sehr gut untersucht worden.^[17] So vermag A.n.I Methylphenylsulfid (**10**) in hoher Ausbeute durch direkte Sauerstoff-Übertragung enantioselektiv zu (*R*)-**11** zu oxidieren (Schema 2.1.2.1, rechts). Wever et al. konnten hierbei anhand von ¹⁸O-markiertem Wasserstoffperoxid eine Ein-Elektron-Übertragung von Sulfid **10**

auf Wasserstoffperoxid durch die VBPO ausschließen, die durch Häm-abhängige Halogenid-peroxidasen wie z.B. aus *Curvularia inaequalis* auftritt.^[18] HPO-katalysierte Epoxidierungen sind bisher nur von Häm-abhängigen Enzymen (z.B. aus *Caldariomyces fumago*) bekannt, bisher konnte keine Oxygenierung von ungesättigten Kohlenwasserstoffen durch VBPOs beobachtet werden.^[19] Der Mechanismus der o.g. enantioselektiven Sulfoxidation von Thioethern zeigt dagegen, daß der Sauerstofftransfer unmittelbar am aktiven Zentrum auf ein Sulfid möglich sein muß.



Schema 2.1.1 VBPO-Katalysezyklen zu Bromidoxidation (A, links) und Oxygenierung (B, rechts) und ausgewählte Anwendungen an organischen Substraten **8** und **10**.^[16,18]

Für die geplanten Synthese funktionalisierter Tetrahydrofurane überzeugt die VBPO aus *Ascophyllum nodosum* (A.n.I) aus mehreren Gründen. a.) A.n.I bewährte sich bereits in Oxygenierungen und Bromidoxidation organischer Substrate.^[16,17,20] b) Das Enzym zeigt erstaunliche Stabilität in vielen verschiedenen organischen Lösungsmitteln (z.B. Aceton, Ethanol) bei Temperaturen bis 70°C. c) Die VBPO benötigt darüber hinaus für Oxidationen keine weiteren Cofaktoren und wird durch das Primäroxidans H₂O₂ nicht deaktiviert.^[15]

2.2 Motivation und Syntheseplanung

Die Katalysatoren, die in der vorliegenden Arbeit als VBPO-Modelle dienen, müssen bei näherer Betrachtung des Cofaktors (z.B. von A.n.I, Abbildung 2.1.2.1 und Schema 2.1.2.1)

folgende Bedingungen erfüllen: Die Oxidationsstufe des Zentralions bleibt innerhalb des Katalysezyklus erhalten, d.h. der Oxidationsprozess verläuft nicht unter Beteiligung einer Redoxreaktion am Übergangsmetall-Zentrum.^[20] Der Vanadat(V)-Komplex sollte eine V-O-Doppelbindung enthalten, die nach NMR-Untersuchungen von *Rehder* innerhalb einer Peroxidaktivierung mit ¹⁷O-markierten Vanadium(V)-Komplexen folgend nicht, obwohl oft postuliert, zu einem η^2 -Peroxo-Liganden modifiziert wird.^[21] Die Koordinationssphäre des Vanadium(V)-Ions kann in Gegenwart harter Donoratome geometrisch unterschiedlichen Polyedern entsprechen. Je nach Belegung der freien Koordinationsstellen (Koordinationszahl: 4–8) sind tetraedrische bis pentagonal-bipyramidale monomere Komplexe denkbar.^[22] Die Koordinationssphäre des VBPO-Modells sollte durch polydentate Liganden im Hinblick auf die geplanten Oxidationen ermöglichen, sowohl den Komplex zu stabilisieren, als auch die gewünschte Reaktivität des Katalysators einzustellen.

Zum stereoselektiven Aufbau substituierter Tetrahydrofurane durch Oxidation entsprechender 4-Penten-1-ole müssen sowohl Hydroperoxid als auch Substrat zumindest temporär an den Vanadium(V)-Komplex gebunden werden (Abbildung 2.2.1). Hydroperoxide wie TBHP werden bevorzugt als Peroxyligand gebunden.^[21] Bishomoallylalkohole sollten aufgrund der Bindungsaffinitäten^[23] bevorzugt in *trans-apicaler* Position zur V=O-Bindung koordiniert und wieder dissoziiert werden. Übertragen auf den Einsatz bi-, tri- und tetradentater Chelatliganden sollte demnach die Stabilität der Komplexe von **V** nach **VII** zunehmen, die Koordinationsfähigkeit der Reaktanden allerdings eingeschränkt werden. Weiterhin wäre nach dieser Überlegung von **V** nach **VII** eine Selektivitätssteigerung der Cyclisierungsreaktion möglich, jedoch könnte die Reaktivität durch zunehmende Ligandenabschirmung signifikant reduziert werden.

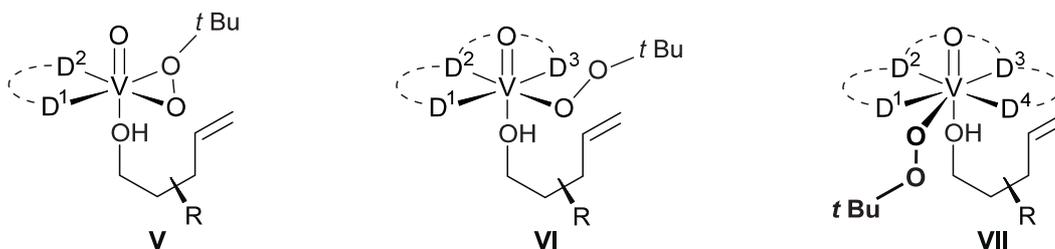


Abbildung 2.2.1. Postulierte Koordinierung der Reaktanden an Modell-Komplexen **XI-XIII** in der Oxidation substituierter 4-Penten-1-ole (D = Donor, R = Alkyl, Aryl).

Um eine meridionale Koordination der Liganden zu gewährleisten und somit Komplex-Isomeren zu minimieren, sollte das Gerüst des Chelats entsprechend starr sein (Abbildung 2.2.2). Weiterhin können durch ein chirotopes Zentralion in Vanadium(V)-Komplexen mit tridentaten Liganden C-, bzw. D-konfigurierte Komplexe auftreten. Diese Enantiomerenbildung könnte in diesem Fall durch Einsatz symmetrischer Liganden behoben werden.

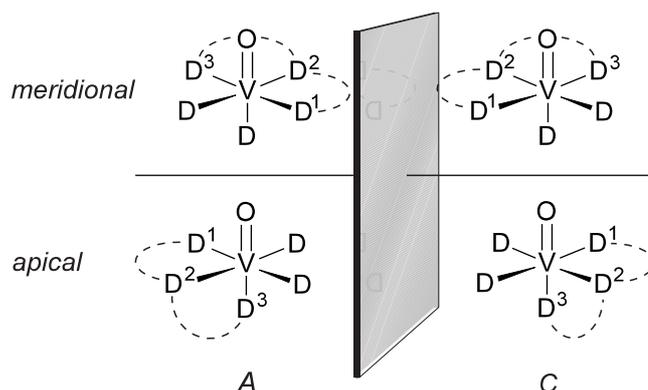
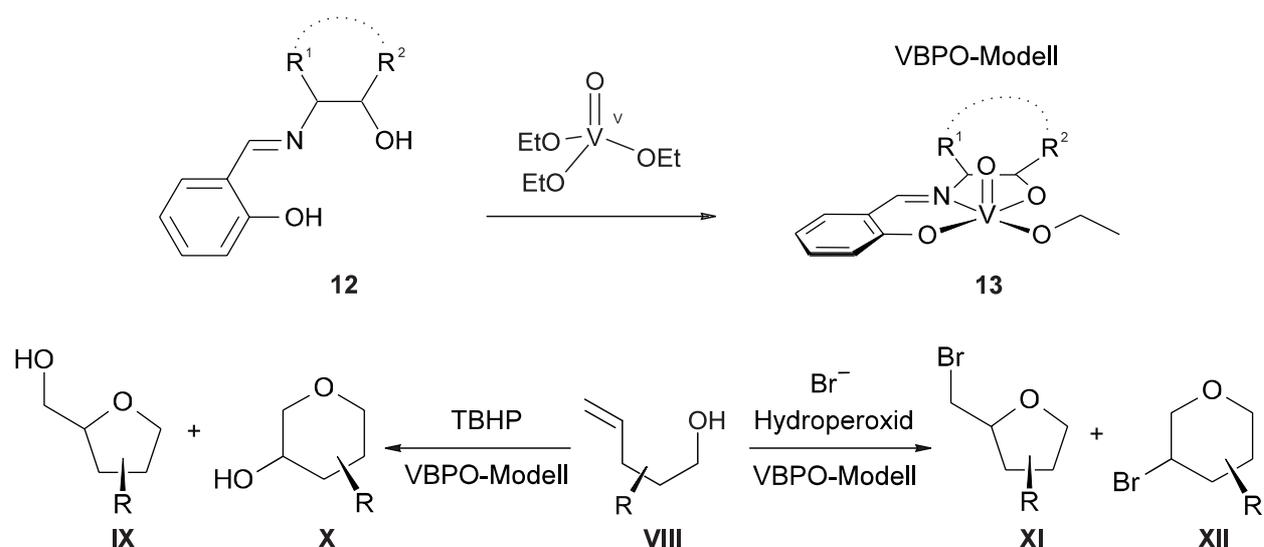


Abbildung 2.2.2. Mögliche Koordinationen eines dreizahnigen Liganden an Vanadat(V); Prioritäten der Donoratome: $D^1 > D^2 > D^3$.

Aufbauend auf eigenen Arbeiten^[24] fiel die Wahl auf tridentate Salicylidenliganden als Auxiliare für Vanadium(V)-Katalysatoren zur stereoselektiven Tetrahydrofuransynthese, da diese einerseits größere Komplexstabilität gegenüber bidentaten Liganden (z.B. Acetylacetonat)

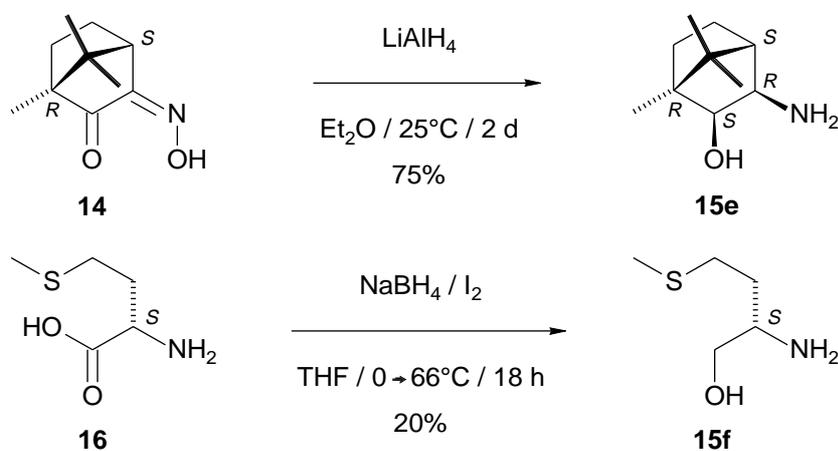


Schema 2.2.1. Geplante Synthese tridentater Vanadium(V)-Schiffbasekomplexe **13** und deren Einsatz in der Synthese β-hydroxylierter cyclischer Ether **IX**, **X** und bromierter Analoga **XI**, **XII** ($R, R^{1,2} = \text{Alkyl, Aryl}$).

zeigten und andererseits in einfachen Syntheseschritten modifizierbar sind. Wie in eigenen Vorarbeiten^[24] gezeigt, konnte der Schiffbasekomplex VO(salamp)(OEt)(HOEt) **5a** als Katalysator für erste Oxidationen von 4-Penten-1-olen **VIII** zu hydroxylierten Tetrahydrofuranen **IX** und Tetrahydropyranen **X**, bzw. bromierten Heterocyclen **XI** und **XII** erfolgreich eingesetzt werden. Demnach sollten Vanadium(V)-Komplexe **5** als VBPO-Modelle aus Triethoxyvanadat **13** und tridentaten Schiffbaseliganden **12**, aber auch bi- und tetradentaten Analoga synthetisiert werden. Als Aldehydkomponente sollte Salicylaldehyd dienen und als Aminosäure-Mimetika chirale Aminoalkohole, bzw. Amine (Schema 2.2.1). Zur möglichen Simulierung der Ligandensphäre funktionsfähiger Halogenidperoxidasen sollten die Auxiliare verschiedene funktionelle Gruppen in der Aminoalkoholkomponente tragen, um Reaktivität und Selektivität der Vanadium(V)-Komplexe in der organischen Synthese modifizieren zu können.

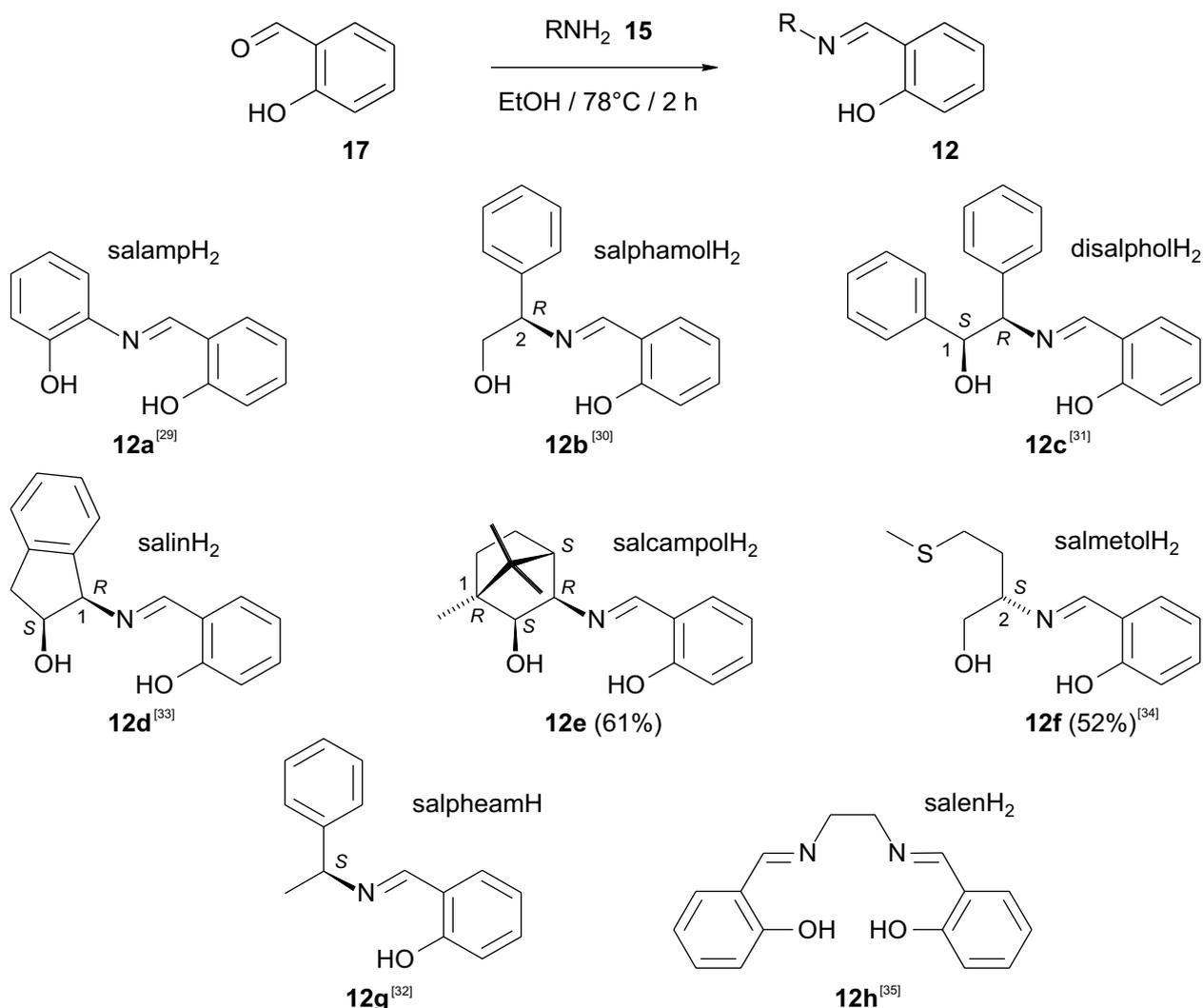
2.3 Schiffbaseliganden

Die für die Darstellung der Schiffbaseliganden benötigten Amine 2-Aminophenol (**16a**), (2*R*)-2-Phenyl-2-aminoethanol (2*R*)-(**16b**), (1*S*,2*R*)-1,2-Diphenyl-2-aminoethanol (1*S*,2*R*)-(**16c**), (1*R*,2*S*)-1-Aminoindan-2-ol (1*R*,2*S*)-(**16d**) und (1*S*)-1-Phenyl-1-ethylamin (1*S*)-(**16g**) sind kommerziell erhältliche Verbindungen, *N,N*-Disalicylidenaminoethan (**16h**) wurde freundlicherweise von Dr. J. Hartung zur Verfügung gestellt.^[25] Die Reduktion von Campherchinonoxim **14** gelang mit Lithiumaluminiumhydrid diastereoselektiv in *endo*-Position (Schema 2.3.1, oben).^[26] (*S*)-Methioninol **15f** wurde durch Reduktion mit Natriumborhydrid/Iod aus Methionin **16** in 20proz. Ausbeute erhalten (Schema 2.3.1, unten).^[27]



Schema 2.3.1. Reduktive Darstellung von *exo*-3-Aminoisoborneol **15e**^[26] (oben) und Methioninol **15f**^[27] (unten).

Die Synthese der Imine **12a–h** erfolgte durch Kondensationsreaktion von Salicylaldehyd **17** mit den entsprechenden Aminen **15a–h** (Schema 2.3.3).^[28] Die orange- bis hellgelben Produkte wurden in den meisten Fällen in quantitativen Ausbeuten erhalten (Ausnahmen sind in Klammern angegeben) und konnten aufgrund ihrer Reinheit nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ohne weitere Aufarbeitung in der Synthese von Vanadium(V)-Komplexen umgesetzt werden.



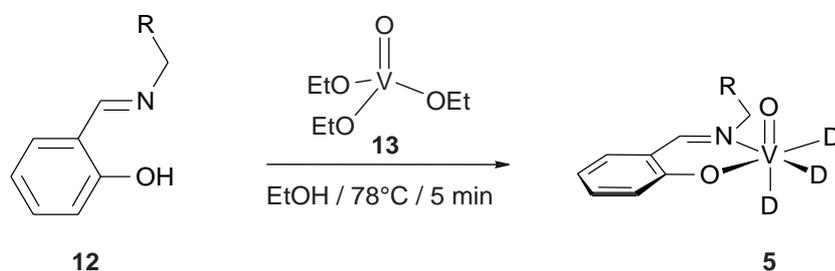
Schema 2.3.2. Synthese bekannter und neuer funktionalisierter Schiffbasen **12a–h**.^[29–35]

Nach folgenden Kriterien wurden die strukturellen Eigenschaften der Schiffbasen ausgewählt: Salicyliden-2-aminophenol **12a** (salampH₂)^[29] sollte einerseits durch Planarität den Vanadium(V)-Komplex stabilisieren und könnte durch Konjugation im Schiffbaseligenanden zusätzlich Ladung am Metall bestmöglich verteilen, um TBHP und Substratalkohol innerhalb des Katalysezyklus zu binden. Phenylsubstituenten in Salicyliden-2-phenyl-2-aminoethanol **12b** (salphamolH₂)^[30], Salicyliden-1,2-diphenyl-2-aminoethanol **12c** (saldipholH₂)^[31] und

Salicyliden-1-phenyl-1-ethylamin **12g** (salpheamH)^[32] sollten einen Teil des Raums um den Komplex sterisch abschirmen und somit die Selektivitäten der geplanten Oxidationen günstig beeinflussen. Durch die starre Geometrie der Aminoalkoholkomponente in Salicyliden-1-aminoindanol **12d** (salinH₂)^[33] und Salicyliden-3-aminoisoborneol **12e** (salcampolH₂) sollte die Konformation des Aminoalkohols im Gegensatz zu den zuvor genannten Liganden am Zentralatom festgelegt werden, und könnte somit eine sterische Abschirmung des Liganden um den Komplex zusätzlich erhöhen. Eine Sonderstellung in der Schiffbasereihe nimmt Salicylidenmethioninol **12f** (salmetolH₂)^[34] ein, das durch die sulfidische Funktion elektronische Einflüsse auf den Reaktionsverlauf nehmen könnte. Salicyliden-1-phenyl-1-ethylamin **12g** (salpheamH)^[32] und Bissalicylidenethylendiamin **12h** (salenH₂)^[35] sind Vertreter der bi- und tetradentaten Liganden. Hieraus abgeleitete Vanadium(V)-Komplexe **5** sollten mögliche Unterschiede zu tridentaten Schiffbase-Komplexen in Bezug auf Reaktivität und Selektivität der zu untersuchenden oxidativen Ringschlußreaktionen aufzeigen.

2.4 Vanadium(V)-Schiffbasekomplexe

Der Umsatz der Iminliganden **12** mit Triethoxyvanadat **13** in Ethanol führt nach Entfernen des Lösungsmittels in quantitativen Ausbeuten zu den schwarz- bis rotkristallinen Vanadium(V)-Schiffbasekomplexen **5**. Die ⁵¹V-NMR-Signale in Ethanol (externer Standard: VOCl₃ in CDCl₃ ≡ 0 ppm) und die UV-Maxima (EtOH) der isolierten kristallinen Verbindungen stimmten mit denen aus der Syntheselösung überein, weshalb eine weitere Aufreinigung nicht nötig war.

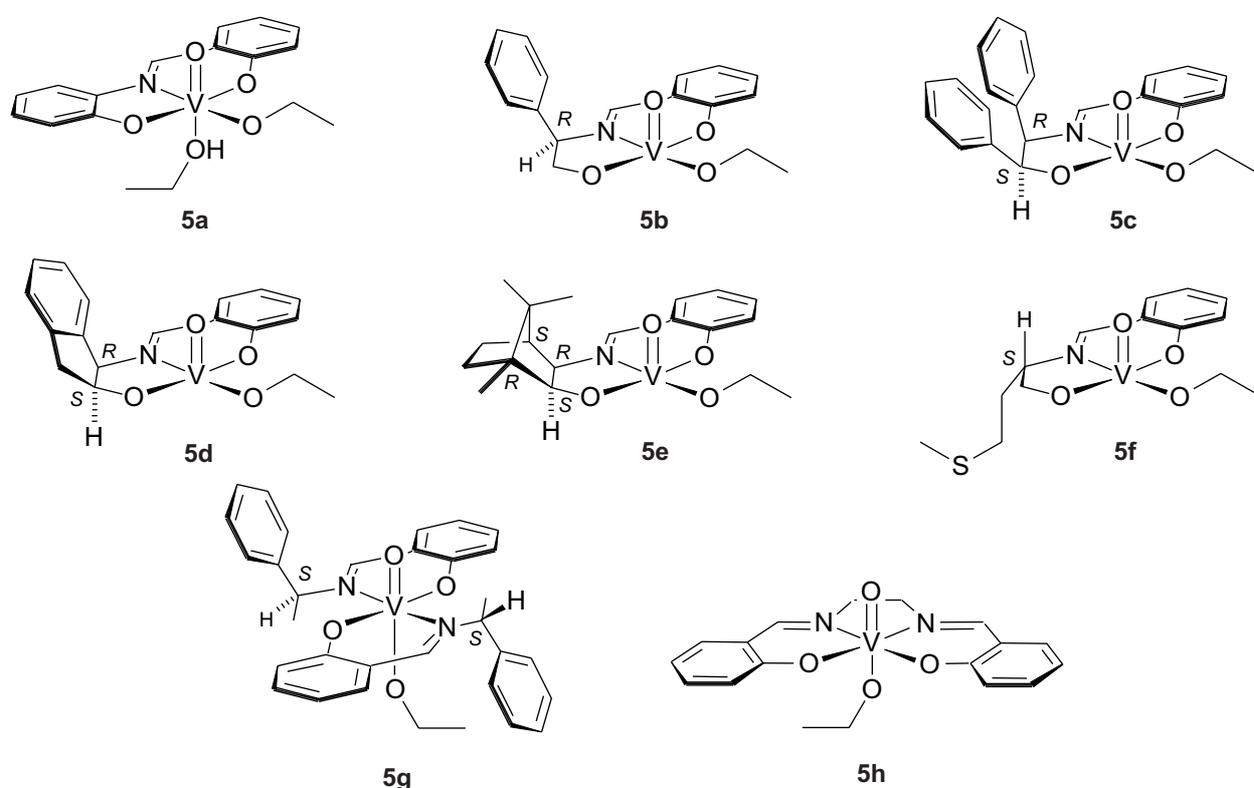


Schema 2.4.1. Darstellung bi-, tri- und tetradentater Vanadium(V)-Salicylidenkatalysatoren **5**.
(R^{1,2} = Alkyl, Aryl)

Für die Komplexe **5b–g** wurden z.T. doppelte ⁵¹V-NMR-Signalsätze gemessen. Möglicherweise könnten durch (A)- sowie (C)-Konfiguration am Metall Diastereomere vorliegen

(vgl. Abb. 2.2.2). Überlagerten die Signale zu einem, wurden zum Vergleich die Messdaten in Klammern aus alternativen Lösungsmitteln beigefügt. Zur weiteren Charakterisierung der Vanadium(V)-Komplexe wurden UV- (EtOH) und IR- (KBr) spektroskopische Daten mit denen bekannter Verbindungen^[36] qualitativ verglichen. Die

Tabelle 2.4.1. Vanadium(V)-Schiffbasekomplexe **5a–h** und zugehörige spektroskopische Daten (EtO⁻ wurde, wenn nicht aus Kristallstrukturen ersichtlich, zum Erreichen der Ladungsneutralität des Vanadat(V)-Komplexes beigefügt).



Komplex	Nr.	⁵¹ V [ppm] ^[a]	ν (V=O) [cm ⁻¹] ^[b]	λ [nm] ^[a]
VO(OEt) ₃	13	-592	_ ^[c]	_ ^[c]
VO(salamp)(OEt)(EtOH)	5a	-529	990	- / 659
VO(salphamol)(OEt)	5b	-538 (-526/-534: 1.5/1) ^[d]	997	443 / 652
VO(saldiphol)(OEt)	5c	-520/-540 (1/6)	984	490 / 668
VO(salin)(OEt)	5d	-541 (-534/-538: 1/1.2) ^[d]	997	435 / 652
VO(salcampol)(OEt)	5e	-518 (-550/-553: 1/3) ^[e]	986	444 / 652
VO(salmetol)(OEt)	5f	-535/-542 (1.5/1)	979	447 / 659
VO(salpheam) ₂ (OEt)	5g	-511	988	492 / 659
VO(salen)	5h	-506	988	- / 659

[a] in EtOH; [b] KBr; [c] nicht gemessen; [d] in CD₃OD; [e] in CDCl₃

charakteristischen Banden ($V=O$ für IR, vermutete Ligand-Metal-Charge-Transfer für UV-Maxima) sind in Tabelle 2.4.1 zusammengefasst.

Da polare Lösungsmittel in Konkurrenz zu TBHP als Ligand für die geplanten Oxidationen stehen (s. EtOH in **5a**) und somit durch Ligandenaustausch von TBP^- und Lösungsmittelmolekül die Reaktionsdauer erhöht werden könnte, waren Chloroform und Dichlormethan als Solventien für die Oxidationsreaktionen vorgesehen. Untersuchungen zu Löslichkeitsverhalten von $VO(\text{salamp})(\text{OEt})(\text{EtOH})$ **5a** zeigten jedoch, daß der Komplex in halogenhaltigen Lösungsmitteln zur Dimerisierung neigt.^[37] Durch Abdampfen des Lösungsmittels bei Raumtemperatur aus Chloroform konnten aus $VO(\text{salamp}(\text{OEt})\text{EtOH})$ **5a** tiefbraune Kristalle des Komplexes **5i** erhalten werden (Abbildung 2.4.1). Das verbrückende Sauerstoff-Atom ersetzt im dimeren Komplex **5i** je ein Ethanolat-Molekül der Monomere **5a**, weitere Lösungsmittelmoleküle sind nicht koordiniert, weshalb das Zentralion in einer verzerrt tetragonal-bipyramidalen NO_5 -Koordinationsphäre vorliegt. Der Komplex liegt im Kristall als Racemat vor, zur einfacheren Darstellung wurde hier die (*A,A*)-Konfiguration gewählt.

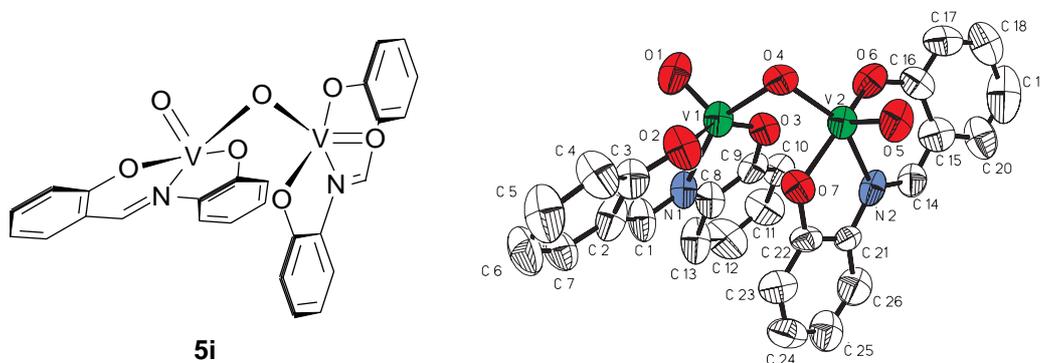


Abbildung 2.4.1. Kristallstruktur von $[VO(\text{salamp})]_2O$ (*A,A*)-**5i**.

^{51}V -NMR- und UV-Messungen von **5i** wurden in Ethanol aufgenommen und zeigten identische Daten wie für das Monomer **5a**. Die Tatsache, daß die Rückführung zum Monomer **5a** durch Lösen in Ethanol möglich zu sein scheint, stimmte für die geplanten Oxidationen in halogenhaltigen Lösungsmitteln zuversichtlich, da ein ähnlicher Ligandenaustausch durch TBP^- zu erwarten sein und somit der katalytisch aktive Peroxykomplex **18** (vgl. Tabelle 2.4.2) entstehen sollte.

Der Umsatz von (+)-salinH₂ **12d** mit Triethoxyvanadat **13** in Ethanol führte nach Kristallisation zu VO(salin)(OEt) **5d** (Abbildung 2.4.2), das in Deuteromethanol ⁵¹V-NMR-Signale bei –534 und –538 ppm aufzeigt, in Lösung demzufolge als (*A,C*)-Diastereomerenmisch vorliegen sollte (44:56 ohne weitere Zuordnung der Diastereomere). Das Verhältnis der Isomere blieb nach Anreicherung eines der beiden Diastereomere durch fraktionierte Kristallisation über einen Zeitraum von 2 Wochen bei Raumtemperatur in Lösung (CDCl₃) konstant bei 72:28. Die Koordination der Schiffbase in der tetragonalen Pyramide von (*C*)-**5d** zeigt den Indanolrest des Liganden im oberen Halbraum der im Komplex aufgespannten Pyramide (Abbildung 2.4.3). Die roten Kristalle von **5d** sind an Luft nur begrenzt haltbar, sie zersetzen sich in bläulich lilafarbenes Pulver, bei dem es sich einerseits um das Sauerstoffverbückte Dimer handeln könnte, andererseits wäre durch Luftfeuchtigkeit eine Substitution von Ethanolat gegen OH[–] denkbar.^[37] Diesen Fragen wurde allerdings keine weitere Beachtung geschenkt, da der Umsatz mit TBHP unabhängig der Farbe des eingesetzten Komplexes **5** in den späteren Oxidationsreaktionen zu identischen Resultaten führte (s. Kapitel 3).

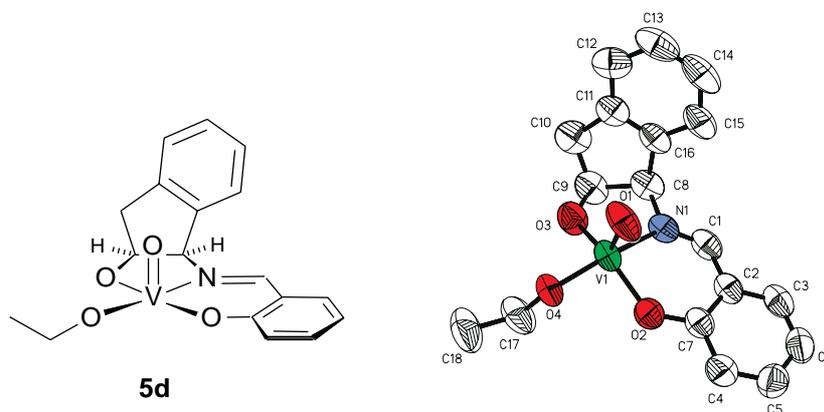


Abbildung 2.4.3. Kristallstruktur von VO(salin)(OEt) (*C*)-**5d**.

Die Tieftemperatur-Röntgenstrukturanalyse (143 K) von VO(salcampol)(OEt) **5e** barg eine Überraschung bezüglich des Isoborneolrestes (Abb. 2.4.4, Seite 26). Im Kristall liegt ein Diastereomerenpaar vor, das zum einen aus dem erwarteten Salicyliden-*exo*-aminoisoborneol **12e** in *A*-Konfiguration besteht. Der zweite Komplex dagegen trägt die Aminoalkoholkomponente der Schiffbase in *endo*-Position, obwohl der Ligand enantiomerenrein eingesetzt worden war (¹H-NMR, $[\alpha]_D^{25} = +32.65$ in MeOH). Interessanterweise konnten nur zwei Signale von **5e** im ⁵¹V-NMR bei –550 und –553 ppm in Deuteriochloroform gemessen werden, obwohl aufgrund der Umlagerung vier zu erwarten gewesen wären. Die Ursache der Isoborneol-

Isomerisierung könnte im Zusammenspiel des gespannten Borneol-Ringsystems mit der 5-Ring-Koordination (-N-V-O-) im Komplex liegen, tatsächlich konnte in keinem weiteren Fall der Vanadium(V)-Schiffbasekomplexsynthesen diese Art der Isomerisierung beobachtet werden.

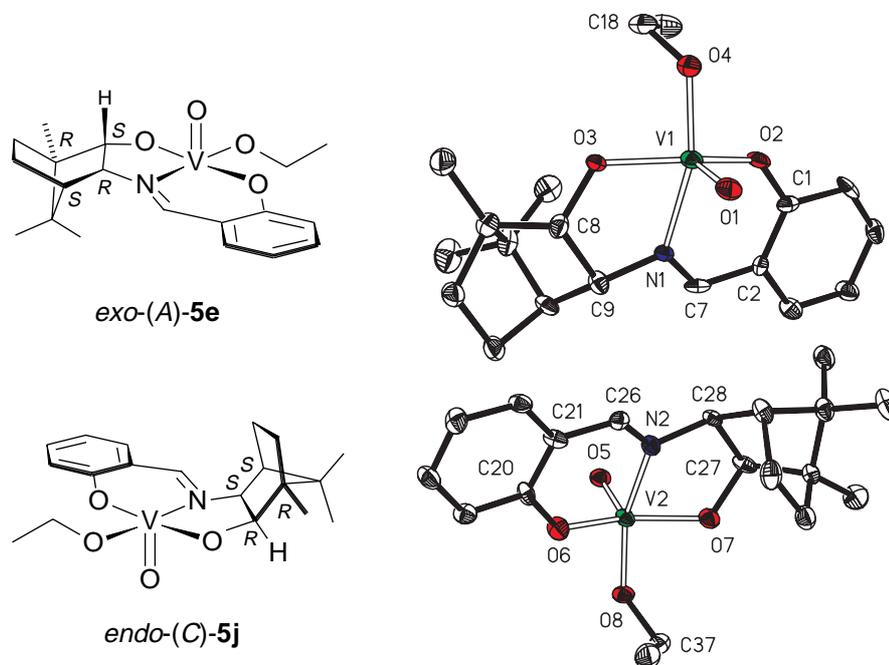
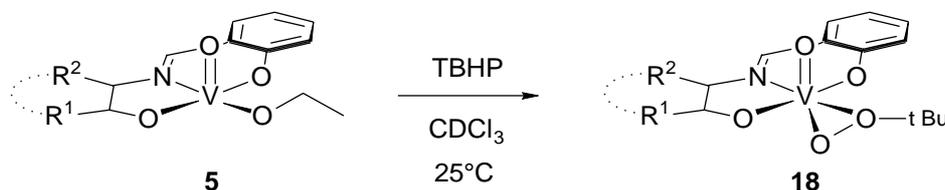


Abbildung 2.4.4. Kristallstruktur von VO(salcampol)(OEt) *exo-(A)-5e* und dem Isomer *endo-(C)-5e*.

2.5 Vanadium(V)-Peroxykomplexe

Die Umsetzung der Vanadium(V)-Schiffbasekomplexe **5** mit TBHP liefert laut ^{51}V -NMR-Untersuchungen in Lösung quantitativ neue Komplexe (~ -570 ppm), die Isolierung der Produkte in reiner Form war bislang nicht möglich, da die erhaltenen Kristalle gelöst in CDCl_3 wiederum mehrere Signale im ^{51}V -NMR (-529 bis -571 ppm) aufzeigten. Bisher konnten keine Kristallstrukturen von Vanadium(V)-Schiffbaseperoxykomplexen aufgenommen werden. Als Anhaltspunkt für die Bildung der Peroxykomplexe wurden daher die ^{51}V -NMR-Verschiebungen ausgewählter Vanadium(V)-Schiffbaseperoxykomplexe **18** mit denen der entsprechenden ungeladenen Verbindungen **5** in CDCl_3 verglichen. Die Beschränkung auf 3 Vertreter der Schiffbasekomplexe beruht auf der unterschiedlichen Löslichkeit der Vanadate **5** und Peroxyvanadate **18** in Chloroform, das für den Ligandenaustausch erforderlich ist. Der Hochfeldshift für diesen Austausch liegt zwischen 30 und 50 ppm.

Tabelle 2.4.2. Synthese und ^{51}V -NMR von Vanadium(V)-Schiffbaseperoxykomplexen **18**.

Komplex	Nr.	^{51}V [ppm] ^[a]	Komplex	Nr.	^{51}V [ppm] ^[a]
VO(salamp)(OEt)(EtOH)	5a	-529	VO(salamp)(TBP)	18a	-571
VO(salphamol)(OEt)	5b	-524/-527	VO(salphamol)(TBP)	18b	-575/-580
VO(salin)(OEt)	5d	-542/-545	VO(salin)(TBP)	18d	-574/-578

[a] in CDCl_3 ; $\text{VOCl}_3 = 0$ ppm

2.6 Fazit

In der vorliegenden Arbeit wurden aufbauend auf bekannten tridentaten Vanadium(V)-Schiffbasekomplexen, wie VO(salamp)(OEt)(EtOH) **5a**, und deren Oxidationsreaktionen^[5,13] verschiedene neuartige VBPO-Modelle für geplante Oxidationen substituierter Bishomoallylalkohole entwickelt und synthetisiert. Die Komplexe **5** unterscheiden sich in ihrer Ligandensphäre, die Reaktivität und Selektivität der Vanadium(V)-Komplexe in diesen Synthesen funktionalisierter Tetrahydrofurane und Tetrahydropyrane positiv beeinflussen sollten. Neben der spektroskopischen Charakterisierung (^{51}V -NMR, IR, UV) konnten von den Komplexen **5d**, **5e** und **5i** Kristallstrukturanalysen aufgenommen werden.

2.7 Experimenteller Teil

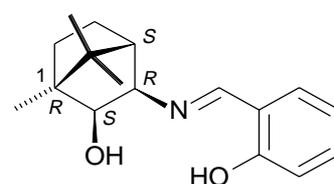
2.7.1 Allgemeine Vorbemerkungen

Die Ausgangsverbindungen und Reagenzien Natriumborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, *tert*-Butylhydroperoxid (5.5 M in Nonan), Triethoxyvanadat **13**, Salicylaldehyd (**17**), 1-Aminophenol (**15a**), (2*S*)-2-Amino-2-phenylethanol (**15b**), (1*R*,2*S*)-1-Amino-indan-2-ol (**15c**), (1*S*,2*R*)-2-Amino-1,2-diphenylethanol (**15d**), (1*R*)-(+)-Campherchinonoxim (**14**) und (1*S*)-1-Phenyl-ethylamin (**15g**) sind kommerziell erhältlich (Fluka, Aldrich, Merck). (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-Amino-isoborneol (**15e**)^[26] und (*S*)-Methioninol **15f**^[27] wurden nach Literaturvorschriften dargestellt sowie die Schiffbasen 2-*N*-Salicyliden-2-aminophenol (**12a**)^[29], (2*R*)-2-*N*-Salicylidenamino-2-phenylethanol (**12b**)^[30], (1*S*,2*R*)-2-*N*-Salicylidenamino-1,2-diphenylethanol (**12c**)^[31], (1*R*,2*S*)-1-*N*-Salicylidenaminoindan-2-ol (**12d**)^[33], (2*S*)-2-*N*-Salicylidenamino-4-methylsulfanylbutan-1-ol (**12f**)^[34] und (1*S*)-1-*N*-Salicylidenamino-1-phenylethanol (**12g**)^[32]. (*S*)-Methionin (**16**) wurde von der Degussa AG^[38], die Schiffbase 1,2-*N,N'*-Disalicylidendiaminoethan (**12h**) (salenH₂)^[25] freundlicherweise von Dr. J. Hartung zur Verfügung gestellt.

2.7.2 Synthese von (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-*N*-Salicylidenaminoisobornenol (**12e**)

Zu einer Lösung von Salicylaldehyd (**17**) (122 mg, 1.00 mmol) in Ethanol (2 ml) wurde nach Literaturvorschrift^[26] (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-Aminoisoborneol (**15e**) (169 mg, 1.00 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung 2 h unter Rückfluß gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (210 mbar/40°C) und Trocknen des erhaltenen kristallinen Feststoffes i. Vak. (0.01 mbar/25°C) wurde das Reaktionsprodukt säulenchromatographisch gereinigt [SiO₂, Et₂O].

Ausbeute: 167 mg (0.61 mmol, 61%), gelber Feststoff. $[\alpha]_D^{25} = 32.65$ ($c = 1.0$ in MeOH); ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 0.86$ (s, 3 H, 7-H), 1.01 (s, 3 H, 8-H), 1.26 (s, 3 H, 9-H), 0.91-1.22 (m, 5 H, 4-H, 5-H, 6-H), 3.61 (d, $J = 7.3$, 1 H, 2-H), 3.85 (d, $J = 7.3$, 1 H, 3-H), 6.91 (m_c, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.27 (m_c, 2 H, 4'-H, 6'-H); 8.36 (s, 1 H, 7'-H). ¹³C-NMR (CDCl₃,



63 MHz): $\delta = 11.3$ (C-8); 21.5 (C-9); 21.6 (C-10); 26.5 (C-6); 33.5 (C-5); 47.2 (C-4); 49.3 (C-7); 53.3 (C-1); 68.2 (C-3); 81.6 (C-2); 117.5 (C-3'); 118.3 (C-1'); 119.8 (C-5'); 131.7 (C-6'); 133.7 (C-4'); 137.0 (C-2'); 165.8 (C-7'). MS (70 eV, EI), m/z (%): 273 (100) [M^+], 230.1 (40) [$C_{14}H_{16}NO_2^+$], 161 (65) [$C_{10}H_{11}NO^+$], 122 (90) [$C_7H_8NO^+$], 41 (35) [$C_3H_5^+$]. $C_{17}H_{23}NO_2$ (273.4) Ber. C 74.69 H 8.48 N 5.12 Gef. C 75.13 H 7.97 N 4.85.

2.7.3 Synthese der Vanadium(V)-Schiffbasekomplexe **5**

2.7.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift

Die jeweilige Schiffbase **12** wurde in wasserfreiem Ethanol äquimolar mit Triethoxyvanadat **13** (202 mg, 1.00 mmol) versetzt und 5 min bei 78°C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (210 mbar/40°C) und Trocknen des kristallinen Feststoffes i. Vak. (0.01 mbar/25°C) wurde der jeweilige Vanadium-Schiffbasekomplex **5** in quantitativer Ausbeute erhalten.

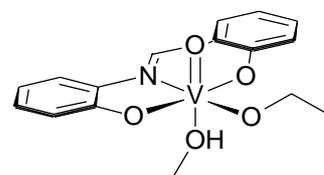
2.7.3.1.1 VO(salamp)(OEt)(EtOH) (**5a**)^[9]

Analog der allgemeinen Vorschrift 2.7.3.1 wurde salampH₂ **12a** (213 mg, 1.00 mmol) äquimolar mit Triethoxyvanadat **13** (202 mg, 1.00 mmol) in wasserfreiem EtOH (2 ml) umgesetzt.

Ausbeute: 367 mg (0.99 mmol, 99%), braun-schwarze Kristalle.

Schmp.: >350°C; IR (KBr): ν (V=O) = 990 cm^{-1} ; UV/Vis (EtOH):

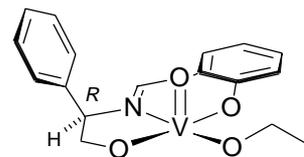
λ_{max} (lg ϵ): 659 (2.40); ⁵¹V-NMR (105 MHz, EtOH): $\delta = -529$ ppm (CD₃OD: -529) (CDCl₃: -529).^[9]



2.7.3.1.2 VO(salphamol)(OEt) (**5b**)

Analog der allgemeinen Vorschrift 2.7.3.1 wurde salphamolH₂ **12b** (241 mg, 1.00 mmol) äquimolar mit Triethoxyvanadat **13** (202 mg, 1.00 mmol) in wasserfreiem EtOH (2 ml) umgesetzt.

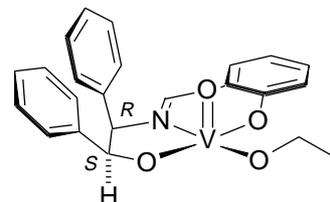
Ausbeute: 335 mg (0.98 mmol, 98%), braune Kristalle. Schmp.: $>350^{\circ}\text{C}$; IR (KBr): $\nu(\text{V}=\text{O}) = 997\text{ cm}^{-1}$; UV/Vis (EtOH): $\lambda_{\text{max}}(\lg \epsilon)$: 443 nm (1.88), 659 (2.20); ^{51}V -NMR (105 MHz, EtOH): $\delta = -538\text{ ppm}$ (CD_3OD : $-526/-534$, 1.5/1). $\text{VO}(\text{salphamol})(\text{OH})\cdot(\text{H}_2\text{O})$: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_5\text{V}$ (341.2) Ber. C 52.80, H 4.73, N 4.10; Gef. C 53.66, H 4.80, N 2.62.



2.7.3.1.3 VO(saldiphol)(OEt) (5c)

Analog der allgemeinen Vorschrift 2.7.3.1 wurde saldipholH₂ **12c** (317 mg, 1.00 mmol) äquimolar mit Triethoxyvanadat **13** (202 mg, 1.00 mmol) in wasserfreiem EtOH (2 ml) umgesetzt.

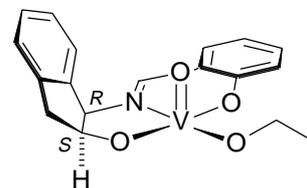
Ausbeute: 385 mg (0.96 mmol, 96%), braune Kristalle. Schmp.: $>350^{\circ}\text{C}$; IR (KBr): $\nu(\text{V}=\text{O}) = 984\text{ cm}^{-1}$; UV/Vis (EtOH): $\lambda_{\text{max}}(\lg \epsilon)$: 490 nm (2.04), 659 (2.35) 668 (2.03); ^{51}V -NMR (105 MHz, EtOH): $\delta = -520/-540\text{ ppm}$ (1/6). $\text{VO}(\text{saldiphol})(\text{OH})$: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{V}$ (399.3) Ber. C 63.17, H 4.54, N 3.51; Gef. C 63.22, H 4.46, N 3.34.



2.7.3.1.4 VO(salin)(OEt) (5d)

Analog der allgemeinen Vorschrift 2.7.3.1 wurde salinH₂ **12d** (253 mg, 1.00 mmol) äquimolar mit Triethoxyvanadat **13** (202 mg, 1.00 mmol) in wasserfreiem EtOH (2 ml) umgesetzt.

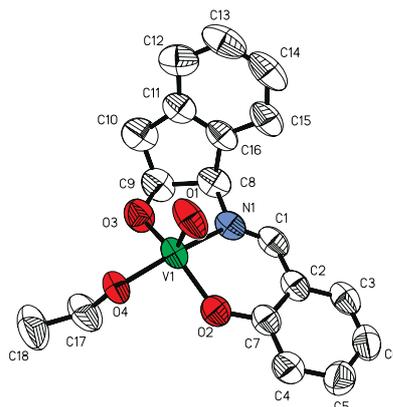
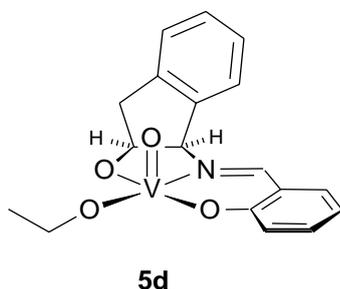
Ausbeute: 350 mg (0.99 mmol, 99%), rote Kristalle. Schmp.: $>350^{\circ}\text{C}$; IR (KBr): $\nu(\text{V}=\text{O}) = 997\text{ cm}^{-1}$; UV/Vis (EtOH): $\lambda_{\text{max}}(\lg \epsilon)$: 435 nm (2.44), 652 (2.39); ^{51}V -NMR (105 MHz, EtOH): $\delta = -541\text{ ppm}$ (CD_3OD : $-534/-538$, 1/1.2) (CDCl_3 : $-542/-545$ 1/1.2). $\text{VO}(\text{salin})(\text{OH})\cdot(\text{H}_2\text{O})$: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_5\text{V}$ (353.3) Ber. C 54.40, H 4.57, N 3.97; Gef. C 54.35, H 3.98, N 3.93.



Röntgenbeugungsanalyse von VO(salin)(OEt) (5d)

Kristalldaten und Strukturverfeinerung:

Summenformel:	C ₁₈ H ₁₈ NO ₄ V	
Molekulargewicht:	363.31	
Diffraktometer:	Enraf Nonius CAD4	
Strahlung:	MoK α	
Monochromator:	Graphit	
Temperatur:	300 (2) K	
Wellenlänge:	0.71093 Å	
Kristallsystem:	orthorhombisch	
Raumgruppe:	P212121	
Zelldimensionen:	a = 9.394 (3) Å	α = 90.000 (10)°
	b = 11.191 (2) Å	β = 90.000 (2)°
	c = 16.123 (4) Å	γ = 90.000 (10)°
Zellvolumen:	1695.0 (7) Å ³	
Z:	4	
Berechnete Dichte:	1.424 Mg/m ⁻³	
Absorptionskoeffizient:	0.585 mm ⁻¹	
F(000):	752	
Kristallgröße:	0.70 × 0.25 × 0.20 mm	
Gemessener θ -Bereich:	2.22 – 25.97°	
Indexgrenzen:	-11 ≤ h ≤ 2, -13 ≤ k ≤ 1, -19 ≤ l ≤ 1	
Anzahl der gemessenen Reflexe:	2607	
Unabhängige Reflexe:	2363 (R_{int} = 0.0414)	
Strukturverfeinerung:	Vollmatrix Least-Squares an F^2	
Daten / Restraints / Parameter:	2363 / 0 / 217	
Goodness-of-fit an F^2 :	1.081	
Endgültige R-Werte [$I > 2\sigma(I)$]:	R1 = 0.0387, wR2 = 0.0985	
R-Werte (sämtliche Daten):	R1 = 0.0584, wR2 = 0.1087	
Größtes Differenzen-Maximum und -Minimum:	0.343 und -0.267 e. Å ⁻³	
Verwendete Programme:	SHELXL-93, SHELXS-86	



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

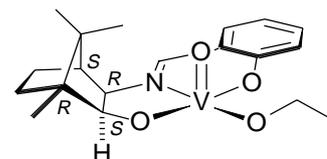
	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(1)	9761(4)	2654(3)	-551(3)	67(1)
C(2)	9222(4)	2836(3)	-1369(2)	61(1)
C(3)	8671(4)	3945(3)	-1605(2)	60(1)
C(4)	8234(4)	4126(3)	-2424(2)	72(1)
C(5)	8344(5)	3208(4)	-2988(2)	80(1)
C(6)	8903(5)	2116(4)	-2757(3)	81(1)
C(7)	9328(5)	1924(3)	-1969(3)	74(1)
C(8)	10232(4)	3083(4)	854(2)	68(1)
C(9)	10594(4)	4271(4)	1298(3)	78(1)
C(10)	10224(5)	4076(4)	2199(3)	87(1)
C(11)	9170(4)	3066(3)	2188(2)	67(1)
C(12)	8278(5)	2652(4)	2811(3)	83(1)
C(13)	7410(5)	1675(5)	2639(4)	94(2)
C(14)	7429(5)	1146(4)	1885(4)	96(2)
C(15)	8313(5)	1549(3)	1269(3)	78(1)
C(16)	9187(4)	2510(3)	1437(3)	64(1)
C(17)	9337(5)	7441(4)	-54(4)	92(1)
C(18)	8871(7)	8636(4)	129(3)	113(2)
N(1)	9625(3)	3382(2)	48(2)	59(1)
O(1)	7038(3)	4496(2)	380(2)	80(1)
O(2)	8613(3)	4855(2)	-1072(1)	72(1)
O(3)	9735(3)	5155(2)	939(2)	80(1)
O(4)	8251(3)	6588(2)	33(1)	64(1)
V(1)	8515(1)	5017(1)	71(1)	55(1)

Die isotropen Temperaturkoeffizienten U sind definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij} -Tensors.

2.7.3.1.5 VO(salcampol)(OEt) (**5e**)

Analog der allgemeinen Vorschrift 2.7.3.1 wurde salcampolH₂ **12e** (273 mg, 1.00 mmol) äquimolar mit Triethoxyvanadat **13** (202 mg, 1.00 mmol) in wasserfreiem EtOH (2 ml) umgesetzt.

Ausbeute: 361 mg (0.97 mmol, 97%), rote Kristalle. Schmp.: >350°C; IR (KBr): ν (V=O) = 986 cm⁻¹; UV/Vis (EtOH): λ_{\max} (lg ϵ): 444 nm (2.38), 652 (2.74); ⁵¹V-NMR (105 MHz, EtOH): δ = -518 ppm (CDCl₃: -550/-553, 1/3). VO(salcampol)(OH)·(H₂O): C₁₇H₂₄NO₅V (373.3) Ber. C 54.69, H 6.48, N 3.75; Gef. C 54.89, H 6.28, N 3.73.

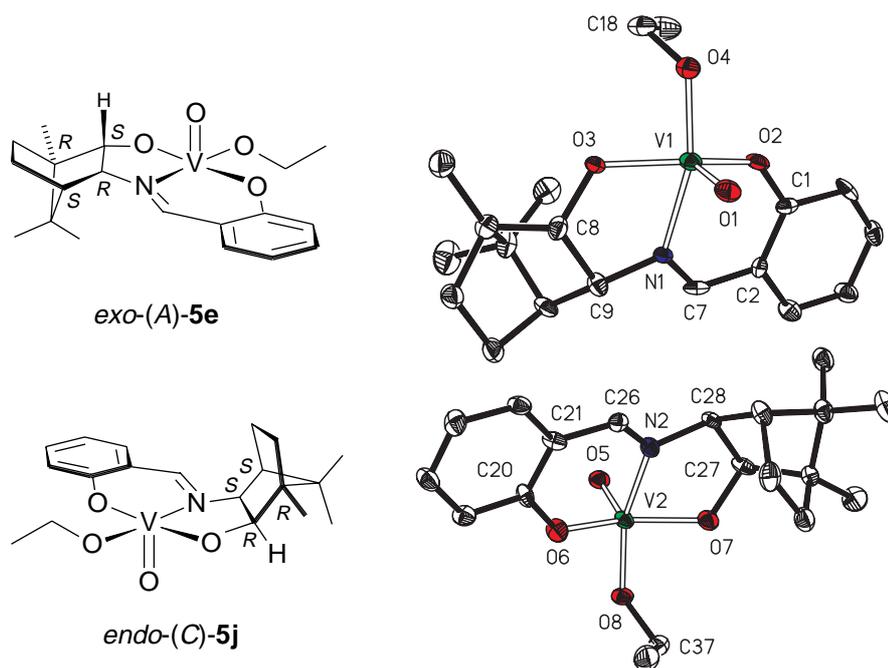
Röntgenbeugungsanalyse von VO(salcampol)(OEt) (**5e**)

Kristalldaten und Strukturverfeinerung:

Summenformel:	C ₁₉ H ₂₆ NO ₄ V	
Molekulargewicht:	383.35	
Diffraktometer:	Enraf Nonius CAD4	
Strahlung:	MoK α	
Monochromator:	Graphit	
Temperatur:	143 (2) K	
Wellenlänge:	0.71073 Å	
Kristallsystem:	triklin	
Raumgruppe:	P1	
Zelldimensionen:	a = 6.9707 (8) Å	α = 111.3240 (18)°
	b = 11.1716 (13) Å	β = 93.8790 (19)°
	c = 16.3400 (16) Å	γ = 106.3830 (10)°
Zellvolumen:	911.43 (18) Å ³	
Z:	2	
Berechnete Dichte:	1.397 Mg/m ⁻³	
Absorptionskoeffizient:	0.567 mm ⁻¹	
F(000):	404	
Kristallgröße:	0.40 × 0.20 × 0.10 mm	

Kristalldaten und Strukturverfeinerung:

Gemessener θ -Bereich:	1.67 – 25.37°
Indexgrenzen:	$-8 \leq h \leq 8, -13 \leq k \leq 13, -16 \leq l \leq 16$
Anzahl der gemessenen Reflexe:	6482
Unabhängige Reflexe:	6482 ($R_{\text{int}} = 0.0000$)
Strukturverfeinerung:	Vollmatrix Least-Squares an F^2
Daten / Restraints / Parameter:	6482 / 3 / 459
Goodness-of-fit an F^2 :	0.991
Endgültige R -Werte [$I > 2\sigma(I)$]:	$R1 = 0.0489, wR2 = 0.1109$
R -Werte (sämtliche Daten):	$R1 = 0.0679, wR2 = 0.1182$
Größtes Differenzen-Maximum und -Minimum:	0.459 und -0.336 e. \AA^{-3}
Verwendete Programme:	SHELXL-97, SHELXS-97



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

	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(1)	8092(9)	1586(6)	5051(5)	15(2)
C(2)	7065(10)	2513(6)	5198(5)	16(1)

	x	y	z	U(eq)
C(3)	5741(9)	2663(6)	5947(5)	20(2)
C(4)	5455(10)	1875(6)	6540(6)	22(2)
C(5)	6453(10)	931(6)	6387(5)	21(2)
C(6)	7746(10)	775(6)	5675(5)	20(2)
C(7)	7292(9)	3342(6)	4577(5)	16(2)
C(8)	9970(10)	4010(6)	2499(5)	19(2)
C(9)	8695(9)	4348(6)	3385(5)	18(1)
C(10)	6701(9)	4277(5)	2758(5)	19(1)
C(11)	7256(8)	5570(5)	2541(4)	24(1)
C(12)	8614(8)	5276(5)	1678(4)	24(1)
C(13)	8615(9)	3812(6)	1464(5)	21(2)
C(14)	6424(7)	3167(5)	1623(4)	21(1)
C(15)	9232(10)	3120(6)	409(5)	30(2)
C(16)	5952(8)	1720(5)	1584(4)	27(1)
C(17)	4732(8)	3098(6)	799(5)	38(1)
C(18)	10605(11)	50(6)	1751(5)	25(2)
C(19)	8644(11)	-923(7)	1787(7)	38(2)
C(20)	1840(10)	8371(6)	4891(5)	19(2)
C(21)	3020(9)	7518(6)	4832(6)	16(1)
C(22)	4376(10)	7436(6)	4115(5)	20(2)
C(23)	4564(10)	8140(6)	3454(6)	24(2)
C(24)	3411(11)	8994(6)	3541(6)	24(2)
C(25)	2064(10)	9122(6)	4268(5)	20(2)
C(26)	2856(10)	6785(6)	5514(5)	16(1)
C(27)	224(10)	6165(6)	7620(5)	19(2)
C(28)	1582(9)	5835(6)	6741(5)	15(1)
C(29)	3608(9)	6111(6)	7441(5)	20(1)
C(30)	4537(8)	7618(6)	8168(4)	27(1)
C(31)	3218(8)	7870(5)	9041(4)	25(1)
C(32)	1606(10)	6460(6)	8699(5)	20(2)
C(33)	2845(7)	5493(5)	8278(4)	22(1)
C(34)	1544(8)	3984(5)	7749(4)	26(1)
C(35)	4563(8)	5656(6)	9129(5)	33(1)
C(36)	426(9)	6321(6)	9579(5)	29(1)
C(37)	-849(10)	9943(6)	8133(5)	22(2)
C(38)	1228(11)	10797(6)	8114(6)	33(2)
N(1)	8579(8)	3405(5)	3933(4)	14(1)
N(2)	1548(8)	6698(5)	6135(4)	17(1)

	x	y	z	U(eq)
O(1)	12642(6)	3559(4)	4475(3)	22(1)
O(2)	9310(7)	1420(4)	4339(3)	20(1)
O(3)	10419(6)	2829(4)	2427(3)	15(1)
O(4)	11619(7)	1054(4)	2809(3)	20(1)
O(5)	-2579(6)	6339(4)	5553(3)	20(1)
O(6)	571(7)	8527(4)	5602(4)	23(1)
O(7)	-352(7)	7287(4)	7630(4)	21(1)
O(8)	-1797(7)	8862(4)	7099(3)	19(1)
V(1)	10749(1)	2399(1)	3604(1)	16(1)
V(2)	-753(1)	7588(1)	6393(1)	16(1)

Die isotropen Temperaturkoeffizienten U sind definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij} -Tensors.

2.7.3.1.6 VO(salmetol)(OEt) (5f)

Analog der allgemeinen Vorschrift 2.7.3.1 wurde salmetolH₂ **12f** (239 mg, 1.00 mmol) äquimolar mit Triethoxyvanadat **13** (202 mg, 1.00 mmol) in wasserfreiem EtOH (2 ml) umgesetzt.

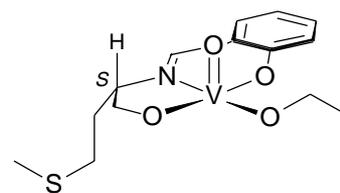
Ausbeute: 345 mg (0.97 mmol, 97%), brauner Feststoff. Schmp.:

>350°C; IR (KBr): ν (V=O) = 979 cm⁻¹; UV/Vis (EtOH): λ_{\max} (lg ϵ):

447 nm (2.30), 659 (2.48); ⁵¹V-NMR (105 MHz, EtOH): δ = -535/

-542 ppm (1.5/1). VO(salmetol)(OH)·2(H₂O): C₁₂H₂₀NO₆SV

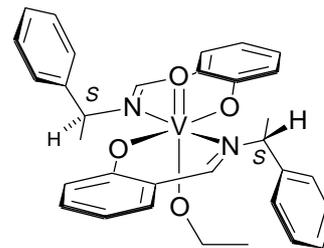
(357.3) Ber. C 40.34, H 5.64, N 3.92, S 8.97; Gef. C 39.51, H 4.55, N 3.90, S 8.94.



2.7.3.1.7 VO(salpheam)₂(OEt) (5g)

Analog der allgemeinen Vorschrift 2.7.3.1 wurde salpheamH **12g** (451 mg, 2.00 mmol) mit Triethoxyvanadat **13** (202 mg, 1.00 mmol) in wasserfreiem EtOH (2 ml) umgesetzt.

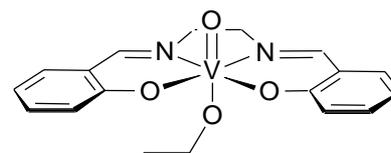
Ausbeute: 582 mg, (0.99 mmol, 99%), brauner Feststoff. Schmp.: $>350^{\circ}\text{C}$; IR (KBr): $\nu(\text{V}=\text{O}) = 988\text{ cm}^{-1}$; UV/Vis (EtOH): $\lambda_{\text{max}}(\lg \epsilon)$: 492 nm (2.03), 555 (2.06), 652 (2.31), 659 (2.43); ^{51}V -NMR (105 MHz, EtOH): $\delta = -511\text{ ppm}$. $\text{VO}(\text{salpbeam})_2(\text{OH})\cdot 3(\text{H}_2\text{O})$: $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_7\text{V}$ (586.6) Ber. C 61.43, H 6.01, N 4.78; Gef. C 60.73, H 5.63, N 4.58.



2.7.3.1.8 VO(salen)(OEt) (**5h**)^[39]

Analog der allgemeinen Vorschrift 2.7.3.1 wurde salenH₂ **12h** (268 mg, 1.00 mmol) äquimolar mit Triethoxyvanadat **13** (202 mg, 1.00 mmol) in wasserfreiem EtOH (2 ml) umgesetzt.

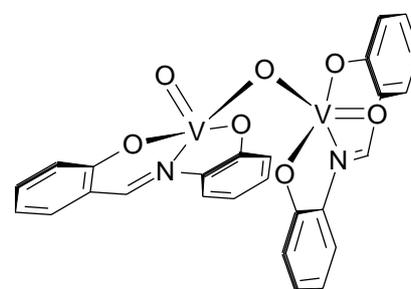
Ausbeute: 352 mg (0.93 mmol, 93%), grün-schwarze Kristalle. Schmp.: $>350^{\circ}\text{C}$; IR (KBr): $\nu(\text{V}=\text{O}) = 988\text{ cm}^{-1}$; UV/Vis (EtOH): $\lambda_{\text{max}}(\lg \epsilon)$: 582 nm (2.31), 659 (2.18); ^{51}V -NMR (105 MHz, EtOH): $\delta = -506\text{ ppm}$.^[39]



2.7.3.1.9 [VO(salamp)]₂O (**5i**)

$\text{VO}(\text{salamp}(\text{OEt})(\text{EtOH}))$ **5a** (37 mg, 0.10 mmol) wurde in Chloroform (2 ml) gelöst und das Lösungsmittel bei 25°C abgedampft (5 d).

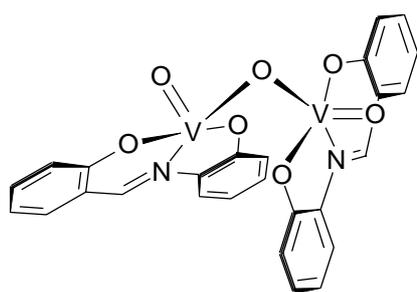
Ausbeute: 57 mg (0.10 mmol, 100%), schwarze Kristalle. Schmp.: $>350^{\circ}\text{C}$; IR (KBr): $\nu(\text{V}=\text{O}) = 991\text{ cm}^{-1}$; UV/Vis (EtOH): $\lambda_{\text{max}}(\lg \epsilon)$: 659 (2.44); ^{51}V -NMR (105 MHz, EtOH): $\delta = \delta = -529\text{ ppm}$ (CD_3OD : -529) (CDCl_3 : -529).



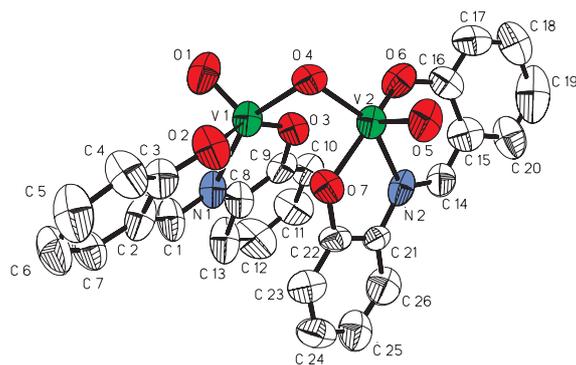
Röntgenbeugungsanalyse von [VO(salamp)]₂O (5i)

Kristalldaten und Strukturverfeinerung:

Summenformel:	C ₂₆ H ₁₈ N ₂ O ₇ V ₂	
Molekulargewicht:	572.34	
Diffraktometer:	Enraf Nonius CAD4	
Strahlung:	MoK _α	
Monochromator:	Graphit	
Temperatur:	301 (2) K	
Wellenlänge:	0.71093 Å	
Kristallsystem:	monoklin	
Raumgruppe:	P2 ₁ /n	
Zelldimensionen:	a = 8.485 (4) Å	α = 90°
	b = 9.186 (3) Å	β = 95.27(5)°
	c = 30.95 (4) Å	γ = 90°
Zellvolumen:	2402 (2) Å ³	
Z:	4	
Berechnete Dichte:	1.583 Mg/m ⁻³	
Absorptionskoeffizient:	0.765 mm ⁻¹	
F(000):	1160	
Kristallgröße:	0.40 × 0.28 × 0.15 mm	
Gemessener θ-Bereich:	1.32 – 26.02°	
Indexgrenzen:	-10 ≤ h ≤ 1, -11 ≤ k ≤ 0, -38 ≤ l ≤ 38 20	
Anzahl der gemessenen Reflexe:	5332	
Unabhängige Reflexe:	4744 (R _{int} = 0.1226)	
Strukturverfeinerung:	Vollmatrix Least-Squares an F ²	
Daten / Restraints / Parameter:	4744 / 0 / 335	
Goodness-of-fit an F ² :	1.272	
Endgültige R-Werte [I > 2σ (I)]:	R1 = 0.1498, wR2 = 0.3584	
R-Werte (sämtliche Daten):	R1 = 0.3303, wR2 = 0.4294	
Größtes Differenzen-Maximum und -Minimum:	1.626 und -2.018 e. Å ⁻³	
Verwendete Programme:	SHELXL-97, SHELXS-97	



5i

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

	x	y	z	U(eq)
C(1)	2240(20)	9379(17)	203(5)	67(4)
C(2)	2510(20)	8088(15)	-29(5)	70(5)
C(3)	1890(20)	6735(16)	103(5)	65(4)
C(4)	2140(20)	5480(18)	-132(6)	80(5)
C(5)	3020(30)	5610(20)	-478(6)	96(7)
C(6)	3600(20)	6860(20)	-618(6)	91(6)
C(7)	3302(19)	8127(19)	-388(5)	70(5)
C(8)	1322(18)	10879(13)	758(5)	54(4)
C(9)	446(17)	10765(14)	1102(5)	54(4)
C(10)	170(17)	11939(15)	1360(5)	59(4)
C(11)	960(20)	13209(15)	1281(7)	77(5)
C(12)	1870(20)	13347(16)	950(7)	96(7)
C(13)	2180(20)	12188(16)	668(6)	86(6)
C(14)	1476(18)	9819(17)	2344(5)	62(4)
C(15)	165(19)	9618(17)	2550(6)	68(4)
C(16)	-1222(17)	8899(15)	2361(6)	57(4)
C(17)	-2480(18)	8784(16)	2582(6)	68(5)
C(18)	-2570(30)	9360(20)	2983(7)	85(6)
C(19)	-1170(40)	10100(20)	3176(7)	125(9)
C(20)	150(30)	10220(20)	2964(6)	87(6)
C(21)	3203(14)	9468(14)	1787(5)	45(3)
C(22)	3375(14)	8553(14)	1423(5)	48(3)
C(23)	4661(16)	8622(17)	1204(6)	62(4)
C(24)	5786(17)	9590(20)	1306(6)	74(5)
C(25)	5620(20)	10610(20)	1653(6)	81(5)
C(26)	4400(20)	10500(20)	1886(6)	81(5)

	x	y	z	U(eq)
N(1)	1388(14)	9515(11)	522(4)	50(3)
N(2)	1827(14)	9179(12)	1982(4)	54(3)
O(1)	-1604(14)	8081(12)	428(4)	82(3)
O(2)	1128(13)	6687(9)	460(4)	68(3)
O(3)	-285(10)	9453(9)	1153(3)	51(2)
O(4)	-693(10)	6787(9)	1183(3)	49(2)
O(5)	907(12)	6220(10)	1997(4)	69(3)
O(6)	-1170(11)	8390(11)	1950(4)	64(3)
O(7)	2140(10)	7604(10)	1328(3)	54(2)
V(1)	-78(3)	7887(2)	752(1)	51(1)
V(2)	366(3)	7560(2)	1675(1)	47(1)

Die isotropen Temperaturkoeffizienten U sind definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij} -Tensors.

2.7.4 Synthese der Vanadium(V)-Peroxykomplexe **18**

2.7.4.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift

Zu einer Lösung des jeweiligen Schiffbasekomplexes **5** (0.01 mmol) in Deuteriochloroform wurde TBHP (5.5 M in Nonan, 0.015 mmol) gegeben und 5 min bei 78°C gerührt. Weder durch Entfernen des Lösungsmittels noch durch Umkristallisation aus anderen Lösungsmitteln (*n*-Pentan, Cyclohexan, Diethylether) gelang die Isolierung der reinen Produkte. Der Nachweis der Vanadium(V)-Peroxysalicylidenkomplexe **18** erfolgte somit ^{51}V -NMR-spektroskopisch aus dem Reaktionsgemisch in Lösung (CDCl_3):

Komplex		^{51}V [ppm] ^[a]
VO(salamp)(TBP)	18a	-571
VO(salphamol)(TBP)	18b	-575/-580 (1.5/1)
VO(salin)(TBP)	18d	-574/-578 (1/1.2)

[a] in CDCl_3 ; $\text{VOCl}_3 = 0$ ppm

2.8 Literatur

- [1] T. Hirao, Toshikazu, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2707–2724.
- [2] a) M. P. J. van Deuzren, F. van Rantwijk, R. A. Sheldon, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13183–13220. b) H. L. Holland, *Organic Synthesis with Oxidative Enzymes*, **1991**, VCH, Weinheim.
- [3] V. Conte, F. Di Furia, S. Moro, S. Rabbolini, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1996**, *113*, 175–184.
- [4] N. N. Greenwood, A. Earnshaw, *Chemie der Elemente*, 1. Auflage **1988**, VCH, Weinheim, 1257–1287.
- [5] M. J. Clague, N. L. Keder, A. Butler, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 4754–4761.
- [6] a) T. Nagaka, G. Schmid, B. Vranesic, M. Okigawa, T. Smith-Palmer, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2933–2935. b) M. Hashimoto, H. Harigaya, M. Yanagiya, H. Shirahama, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2299–2311. c) M. Hashimoto, T. Kan, M. Yanagiya, H. Shirahama, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5665–5668. d) M. Hashimoto, T. Kan, K. Nozaki, M. Yanagiya, H. Shirahama, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1143–1144. e) K. Mori, P. Puapoomchareon, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 1261–1262.
- [7] K. Mori, P. Puapoomchareon, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**.
- [8] G. X. Wang, J. X. Zhang, S. F. Chen, X. T. Liang, *Chin.. Chem. Lett.* **2001**, *12*, 199–202.
- [9] a) J.-C. Harmange, B. Figadère, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1711–1754. b) M. M. Faul, B. E. Huff, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2407–2473.
- [10] A. H. Vetter, A. Berkessel, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1741–1744.
- [11] K. B. Sharpless, *Proc. Robert A. Welch Found. Conf. Chem. Res.* **1984**, *27*, 59–89.
- [12] Y. Hoshino, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10452–10453.
- [13] H. Mimoun, M. Mignard, P. Brechot, L. Saussine, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3711–3718.
- [14] R. Wever, A. Messerschmidt, L. Prade, ACS Symposium Series Vanadium Compounds (Hrsg. A. Tracey, D. Crans), **1998**, *711*, 186–201.
- [15] a) M. Weyand, H.-J. Hecht, H. Vilter, D. Schomburg, *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.* **1996**, *D52*, 864–865. b) M. Weyand, H.-J. Hecht, M. Kiesz, M.-F. Liaud, H. Vilter, D. Schomburg, *J. Mol. Biol.* **1999**, *293*, 595–611.
- [16] M. Shang, R. K. Okuda, D. Worthen, *Phytochemistry* **1994**, *37*, 307–310.
- [17] A. Butler, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *187*, 17–35.

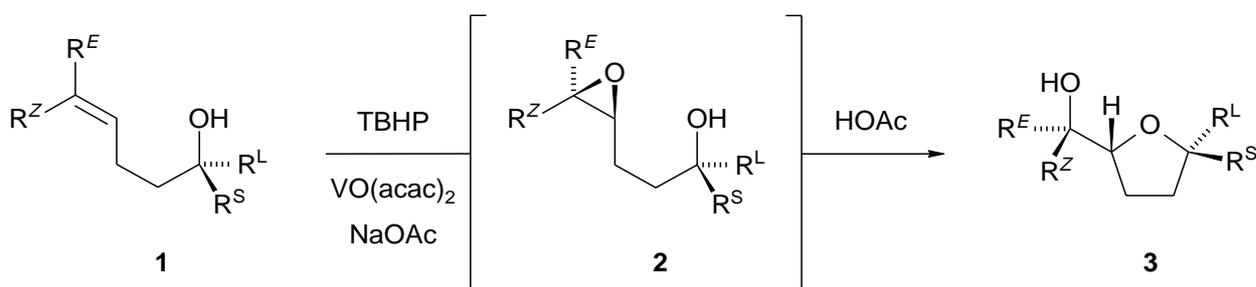
- [18] H. B. ten Brink, H. E. Schoemaker, R. Wever, *Eur. J. Biochem.* **2001**, *268*, 132–138.
- [19] a) J. L. Geigert, T. D. Lee, D. J. Dalietos, D. S. Hirano, S. L. Neidleman, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1986**, *136*, 778–782. b) F. J. Lakner, L. P. Hager, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3547–3550. c) F. J. Lakner, K. P. Cain, L. P. Hager, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 443–444. d) F. Van Rantwijk, R. A. Sheldon, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2000**, *11*, 554–564.
- [20] A. Butler, J. V. Walker, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1937–1944.
- [21] M. Čásný, D. Rehder, H. Schmidt, H. Vilter, V. Conte, *J. Inorg. Biochem.* **2000**, *80*, 157–160.
- [22] a) D. Rehder, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 152–172. b) E. M. Page, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *172*, 111–156. c) D. Rehder, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *182*, 297–322.
- [23] a) J. Felcman, M. C. T. A. Vaz, J. J. R. Frausto da Silva, *Inorg. Chim. Acta* **1984**, *93*, 101–108. b) S. K. Dutta, E. R. T. Tiekink, M. Chaudhury, *Polyhedron* **1997**, *16*, 1863–1871.
- [24] a) S. Drees, M. Greb, J. Hartung, P. Schmidt, *Peroxide Chem.* 2000, VCH, Weinheim, 281–300. b) J. Hartung, P. Schmidt, *Synlett* **2000**, 367–370.
- [25] Ich danke Herrn Dr. J. Hartung für die Bereitstellung des Diimins **12h**.
- [26] R. E. Gawley, P. Zhang, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8103–8112.
- [27] M. J. McKennon, A. I. Meyers, K. Drauz, M. Schwarm, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568–3571.
- [28] R. W. Layer, *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 489–510.
- [29] a) F. Fueleop, J. Mattinen, K. Pihlaja, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6545–6552. b) A. D. Westland, M. T. H. Tarafder, *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 3992–3995.
- [30] G. Desimoni, P. Quadrelli, P. P. Righetti, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2927–2934.
- [31] Y. Jiang, X. Zhou, W. Hu, L. Wu, A. Mi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 405–408.
- [32] a) T. Punniyamurthy, B. Bathia, J. Iqbal *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 850–853. b) S. Bathia, T. Punniyamurthy, B. Bathia, J. Iqbal *Tetrahedron* **1983**, *49*, 6101–6122.
- [33] L. Z. Flores-Lopéz, M. Parra-Hake, R. Somanathan, P. J. Walsh, *Organometallics* **2000**, *19*, 2153–2160.
- [34] G. Desimoni, G. Dusi, G. Faita, P. Quadrelli, P. P. Righetti, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4131–4144.

- [35] a) J. W. Buchler, P. Hammerschmitt, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, *11*, 1177–1188. b) T. Kawasaki, T. Kamata, H. Ushijima, M. Kanakubo, S. Murata, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, *2*, 193–198.
- [36] a) A. Butler, C. J. Carrano, *Coord. Chem. Rev.* **1991**, *109*, 61–105. b) G. Asgedom, A. Sreedhara, C. P. Rao, *Polyhedron* **1995**, *14*, 1873–1879. c) M. S. Reynolds, A. Butler, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 2378–2383. d) G. Asgedom, A. Sreedhara, J. Kivikoski, J. Valkonen, E. Kolehmainen, C. P. Rao, *Inorg. Chem* **1996**, *35*, 5674–5683. e) G. Asgedom, A. Sreedhara, C. P. Rao, *Polyhedron* **1996**, *15*, 3731–3739. f) W. Plass, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 799.805. g) A. G. J. Ligtenbarg, R. Hage, A. Meetsma, B. L. Feringa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 807–812.
- [37] K. Nakajima, M. Kojima, K. Toriumi, K. Saito, J. Fujita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 760–767.
- [38] Ich danke der Degussa AG für die Bereitstellung der Aminosäure **15**.
- [39] a) N. F. Choudhary, P. B. Hitchcock, G. J. Leigh, *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *310*, 10–20. b) M. Tsuchimoto, G. Hoshina, R. Uemura, K. Nakajima, M. Kojima, S. Ohba, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 2317–2323.

3 Vanadium(V)-katalysierte Oxidationen substituierter 4-Penten-1-ole

3.1 Motivation und Syntheseplanung

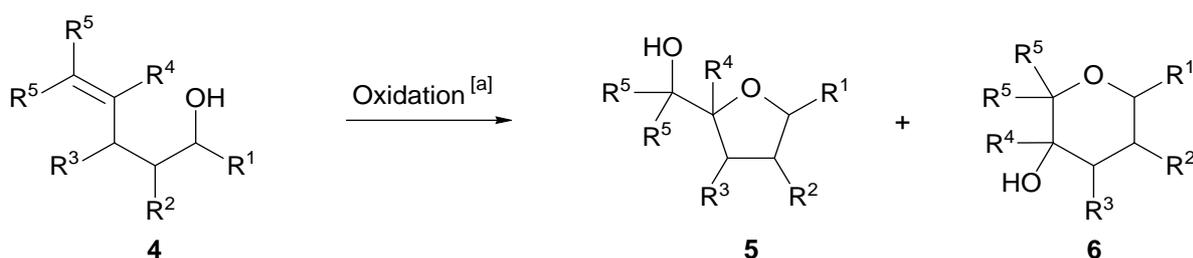
Vanadium-katalysierte Oxidationen δ,ϵ -ungesättigter Alkohole **1** mittels *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) wurden im Hinblick auf Regio- (*exo* oder *endo*) und Stereoselektivitäten (*cis* oder *trans*) bis dato nur in Einzelfällen 1-substituierter Substrate **3** für Naturstoffsynthesen untersucht. Als Katalysator diente dabei stets Vanadylbisacetylacetonat $[\text{VO}(\text{acac})_2]$.^[1] Bevorzugte Oxidationsprodukte sind in diesen Fällen 2,5-substituierte Tetrahydrofurane **3**. Die beobachtete Stereoselektivitäten werden dabei durch selektiven Sauerstofftransfer auf koordinativ gebundenes Pentenol **1** zu Epoxid **2** erklärt, das dem größeren Substituenten (R^{L}) abgewandt gebildet werden sollte. Es folgt eine Säure-katalysierte Umlagerung des Epoxyalkohols **2** unter 5-*exo*-tet-Selektivität zum 2,5-*cis*-konfigurierten Tetrahydrofuran **3**.^[2]



Schema 3.1.1 Synthese 2,5-substituierter Oxolane über stereoselektive Bildung von Epoxyalkoholen; (R^{S} = kleiner Substituent; R^{L} = großer Substituent).^[2]

Dieser Reaktion liegen fünf Variablen zugrunde, die es zu untersuchen galt. Zum einen stellte sich die Frage nach einem optimalen Lösungsmittelsystem, die Cyclisierungen wurden bis dato ausschließlich in Benzol durchgeführt. Dasselbe gilt für eine Variation der Temperatur (25°C) und des Oxidans (TBHP).^[1] Die vierte Variable besteht in der Optimierung eines Additivs, das die Selektivitäten der Reaktion steuern sollte, also einen Liganden, der koordinativ an Oxo-Vanadium(V) gebunden wird (Kapitel 2). Sind die ersten vier Faktoren aufeinander eingestellt, kann letztendlich eine eingehendere Beurteilung der Regio- und Stereoselektivitäten dieser oxidativen Cyclisierungen mit dem Einsatz unterschiedlich substituierter Bishomoallylalkohole **4** als fünfte Variable getroffen werden. Das dafür benötigte Substitutionsmuster

unterteilt sich in die Art der Substituenten und deren Position am Pentenol **4** (Tabelle 3.1.1). Für die Reste R^{1-3} wurden Aryl- und Alkylgruppen gewählt, um Unterschiede sterischer oder gar elektronischer Einflüsse auf die Oxidationsselektivität abschätzen zu können. Methylgruppen als Substituenten R^4 und R^5 sollten neben Selektivitätseinflüssen Aufschluß über die Reaktivität elektronenreicher Doppelbindungen in Alkenoxidationen geben können. Die Reihe der Tabelle 3.1.1. Geplante oxidative Cyclisierungen von Alkenolen **4** zu funktionalisierten sauerstoffhaltigen Heterocyclen **5** und **6**.



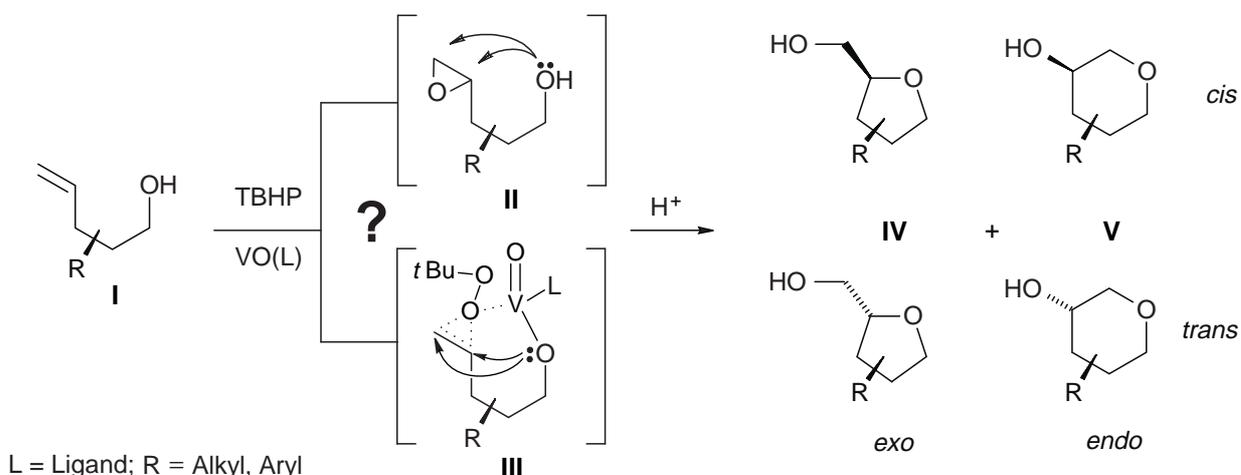
4-6	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5
a	Ph	H	H	H	CH ₃
b	<i>t</i> Bu	H	H	H	CH ₃
c	Ph	H	H	H	H
d	<i>t</i> Bu	H	H	H	H
e	H	Ph	H	H	CH ₃
f	H	<i>i</i> Pr	H	H	CH ₃
g	H	Ph	H	H	H
h	H	<i>i</i> Pr	H	H	H
i	H	H	Ph	H	CH ₃
j	H	H	<i>i</i> Pr	H	CH ₃
k	H	H	Ph	H	H
l	H	H	<i>t</i> Bu	H	H
m	Ph	H	H	CH ₃	H
n	-(CH ₂) ₄ -		H	H	CH ₃

[a] Vanadium(V)-Katalysator + TBHP oder Persäure

ausgewählten Pentenole **4** ergab sich demnach aus 1-Phenyl und 1-Alkyl-5,5-dimethyl-substituierten Pentenolen **4a** und **4b**, bzw. deren Analoga **4c** und **4d**, die keine Substituenten in Position 5 tragen. Mit gleichem Muster wurden 2-substituierte Pentenole **4e-h** und 3-substituierten Substrate **4i-l** ausgewählt. Der Einfluß einer Methylgruppe an C-4 in 1-Phenyl-

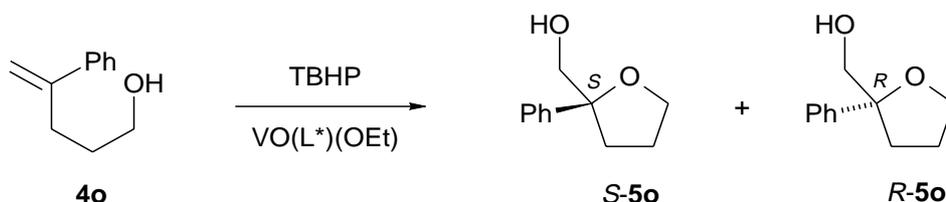
Penten-ol **4m** sollte darüberhinaus auf die Regio- und Stereoselektivität der Heterocyclen-Bildung untersucht werden, ebenso wie die Bicyclen-Bildung aus Cyclohexanol-Derivat **4m**. Weiterhin könnten durch die geplanten Vanadium(V)-katalysierten Oxygenierungen Reaktivitäts- und Selektivitätsunterschiede zu den Persäure-vermittelten Oxidationen nach Djerassi^[3] mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) aufgezeigt werden. Anhand der Produktselektivitäten der oxidativen Cyclisierungen sollte sich eine Beziehung zu dem jeweiligen Substitutionsmuster der Edukte **4** ergeben und somit die Möglichkeit, Vorhersagen für selektive Naturstoffsynthesen zu treffen.

Die Frage nach Stereo- und Regioselektivitäten dieser Vanadium-katalysierten Oxidationen beinhaltet mehrere mechanistische Aspekte, die im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden sollten. Findet die Sauerstoffübertragung auf die Doppelbindung des Alkenols **I** und die nachfolgende Cyclisierung konzertiert am Zentralatom in **III** statt (Schema 3.1.2, unten) oder wird ein Epoxid **II** als Intermediat gebildet, das seinerseits Säure-katalysiert (Lewis- oder Brønstedtsäure) zu den Heterocyclen **IV** und/oder **V** umgelagert wird (Schema 3.1.2, oben)? Die Oxiran-Bildung wäre in diesem Fall der stereoselektivitätsbestimmende Schritt, die Ringgröße der Produkte **IV** und **V** dagegen abhängig von der Regioselektivität der Epoxid-Öffnung. Bei einer konzertierten oxidativen Cyclisierung fänden sowohl die Sauerstoffübertragung als auch der Ringschluß in der Ligandensphäre des Metalls **III** statt, die Regio- und Stereoselektivität der Heterocyclen-Synthese könnte somit durch Ligandeneinflüsse möglicherweise kontrollierbar sein.



Schema 3.1.2 Darstellung substituierter Tetrahydrofurane **5** und Tetrahydropyrane **6** über ein postuliertes Epoxidintermediat (oben)^[2] oder eine Metall-assistierte direkte Oxidation (unten).

Der Einsatz enantiomerenreiner Liganden in Vanadium(V)-Katalysatoren könnte eine Möglichkeit zur enantioselektiven Synthese cyclischer Ether eröffnen. Geeignete prochirale 4-Penten-1-ole sollten daraufhin synthetisiert und Vanadium(V)-katalysiert mit TBHP oxidiert werden.



Schema 3.1.3 Geplante enantioselektive Synthese chiraler Tetrahydrofurane **5o** mittels optisch aktiver Liganden (L^*).

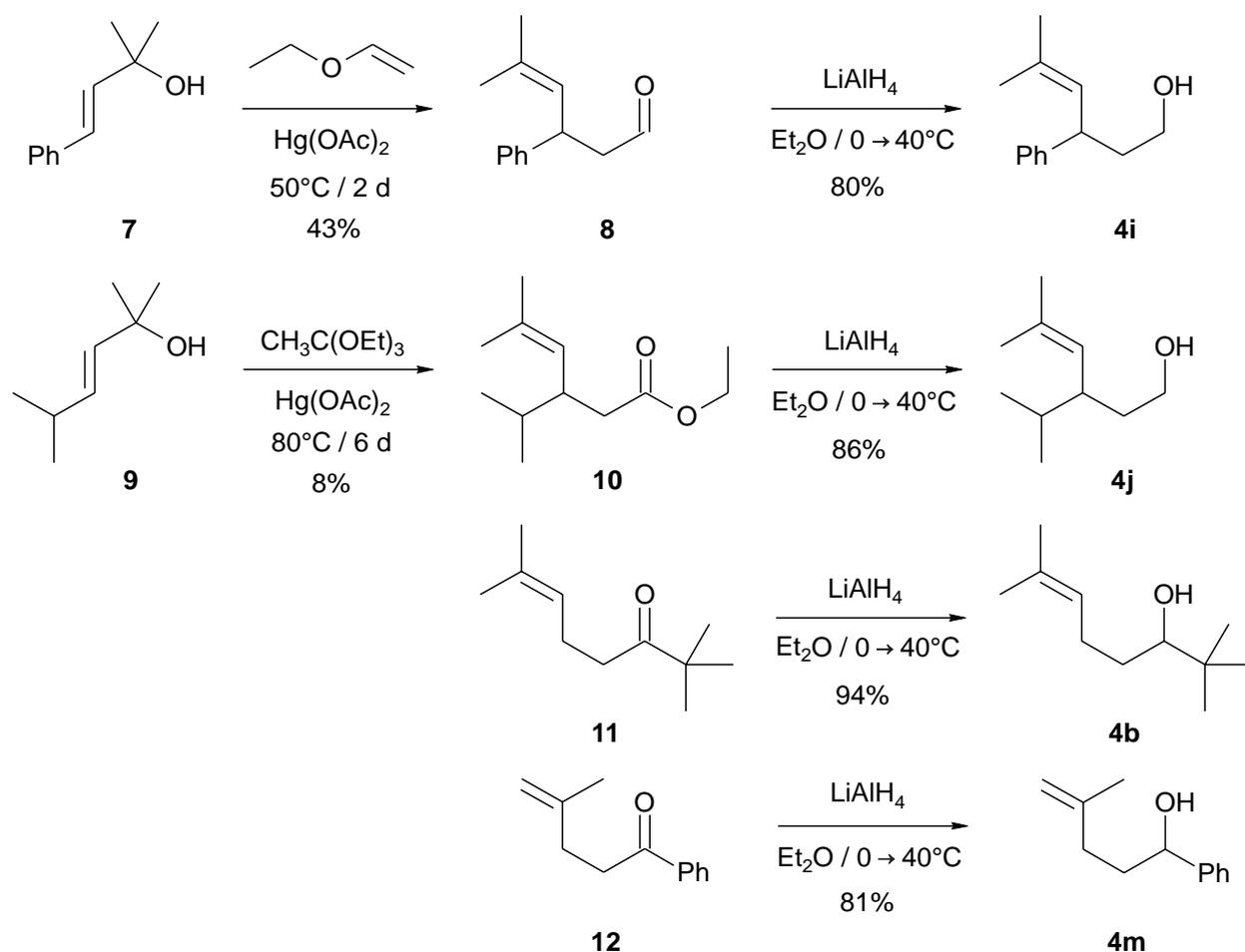
3.2 Vanadium(V)-katalysierte Oxidationen

3.2.1 Darstellung der 4-Penten-1-ole 4

Die Bishomoallylkohole 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**4a**)^[4], 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**4c**)^[5], 5-Methyl-2-phenyl-4-hexen-1-ol (**4e**)^[6], 2,6-Dimethyl-3-hydroxymethyl-5-hepten (**4f**)^[7], 2-Phenyl-4-penten-1-ol (**4g**)^[8], 3-Hydroxymethyl-2-methyl-5-hexen (**4h**)^[9], 3-Phenyl-4-penten-1-ol (**4k**)^[10], 2-(3-Methyl-2-butenyl)-1-cyclohexanol (**4n**)^[11] und 4-Phenyl-4-penten-1-ol (**4o**)^[12] wurden nach literaturbekannter Vorschrift dargestellt. 2,2-Dimethyl-6-hepten-3-ol (**4d**)^[13] wurde freundlicherweise von Dipl.-Chem. Simone Drees, 3-(1',1'-dimethylethyl)-4-penten-1-ol (**4l**)^[14] von Dipl. Chem. K. Špehar und 2-Methyl-5-hexen-2-ol (**4p**)^[15] von Dr. J. Hartung zur Verfügung gestellt. Die Pentenol-Vorläufer 2-Methyl-4-phenyl-3-buten-2-ol (**7**)^[16], 2,5-Dimethyl-3-hexen-2-ol (**9**)^[17] und 2,2,7-Trimethyl-6-octen-3-on (**11**)^[18] wurden in Anlehnung an veröffentlichte Vorschriften dargestellt, 4-Methyl-1-phenyl-4-penten-1-on (**12**)^[19] von Dr. J. Hartung freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

Die Synthesen 3-substituierter Pentenole **4i,k** erfolgten durch Claisen-Umlagerungen der Allylkohole **7** und **9** zum entsprechenden Aldehyd **8**, bzw. Ester **10**. Obwohl in den letzten Jahren Alternativen für diese Reaktionen erarbeitet wurden,^[20] konnten die besten Ergebnisse nach etablierter Vorschrift^[21] über Quecksilber(II)-acetat-assistierte Claisen-Umlagerung erzielt werden. Der Umsatz von 2-Methyl-4-phenyl-3-buten-2-ol (**7**) in Vinylethylether lieferte in

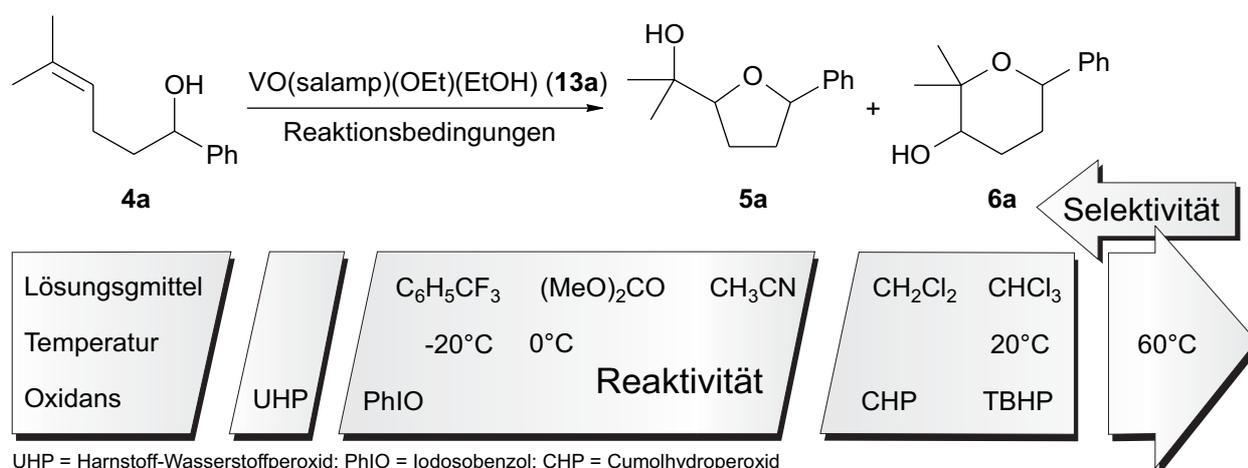
43proz. Ausbeute 5-Methyl-3-phenyl-4-hexen-1-al (**8**), das mittels LiAlH_4 reduktiv in das gewünschte 3-Phenyl-substituierte Alkenol **4i** in einer Ausbeute von 80% überführt wurde (Schema 3.2.2.1, oben). Die Reaktion von 2,5-Dimethyl-3-hexen-2-ol (**9**) mit Vinylethylether lieferte nicht den erwarteten Aldehyd als Umlagerungsprodukt, der Einsatz von Orthoessigsäuretriethylester führte dagegen nach sechstägigem Rühren unter Rückfluß zumindest in einer Ausbeute von 8% zu Ethyl-5-Methyl-3-(1'-methylethyl)-4-hexenoat (**10**), das Edukt **9** wurde in einer Ausbeute von 50% zurückgewonnen. Aus der anschließenden Reduktion von Ester **10** mit LiAlH_4 konnte 3-Isopropyl-5-methyl-4-hexen-1-ol (**4k**) in einer Ausbeute von 86% isoliert werden (Schema 3.2.2.1, Mitte). Das 1-*tert*-Butyl-substituierte Alkenol **4c** konnte nach Darstellung des literaturbekannten Ketons **11** reduktiv mittels LiAlH_4 in 94% ebenso wie Pentenol **4m** aus dem von Dr. J. Hartung zur Verfügung gestellten Pentenon **12** in 97proz. Ausbeute erhalten werden (Schema 3.2.2.1, unten).



Schema 3.2.2.1. Darstellung 4-, 3- und 1-substituierter 4-Penten-1-ole **4b,i,j,m**.

3.2.2 Lösungsmittel-, Temperatur- und Primäroxidationsmittel-Evaluierung

In eigenen Vorarbeiten^[22] erwiesen sich bei Oxidationen von Alkenolen chlorierte Lösungsmittel gegenüber Benzol als vorteilhaft, da diese die Reaktionszeiten ohne Selektivitätsverluste erheblich verkürzen. Dabei ging Chloroform als Lösungsmittel der Wahl hervor, was M. Greb^[23] anhand der Oxidation von 5-Methyl-1-phenyl-hexen-1-ol **4a** mit TBHP und VO(salamp)(OEt)(EtOH) **13a** als Testreaktion im Vergleich zu anderen Lösungsmitteln bestätigen konnte (Trifluortoluol, Dimethylcarbonat, Acetonitril; Schema 3.2.1.1). Die Oxidationsreaktivität kann durch Temperaturanstieg (60°C) zwar erhöht werden, allerdings auf Kosten der Produktselektivitäten. Diese sind bei niedrigeren Temperaturen (-20°C) geringfügig zu steigern, dagegen sinkt der Umsatz erheblich. Bessere Alternativen zu *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) als Oxidationsmittel konnten nicht gefunden werden. Wasserstoffperoxid, das in Form eines Harnstoff-Addukts (UHP) in organischen Medien aufgenommen werden kann, zeigte keine Oxidationsreaktion, Iodosobenzol gerade 7proz. Umsatz zu den erwarteten Oxidationsprodukten **5a** und **6a**. Cumolhydroperoxid, das oftmals durch seinen hohen sterischen Anspruch als Oxidationsalternative zu TBHP für stereoselektive Synthesen eingesetzt wird, konnte diese Ansprüche in dem vorliegenden Testsystem nicht erfüllen, da sich die Regio- und Stereoselektivitäten der Reaktion zu den cyclischen Ethern **5a** und **6a** nicht von denen der Oxidation mit TBHP unterscheiden. Somit ergab sich für die geplanten Oxidationen der Einsatz von TBHP in Chloroform bei Raumtemperatur als Standardreaktionsbedingung.



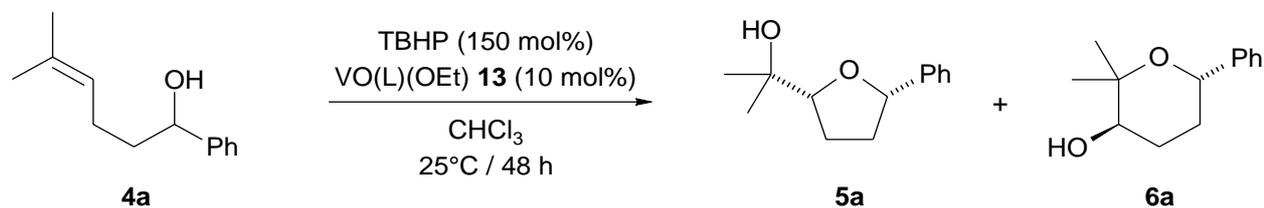
Schema 3.2.1.1 Optimierung der Vanadium-katalysierten Oxidationsbedingungen von Bishomoallylalkohol **4a**.^[22,23]

3.2.3 Auswahl der Vanadium(V)-Katalysatoren

Nachdem in Vorarbeiten die Oxidation von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**4a**) mit *m*CPBA nach Djerassi^[3] durchgeführt und die Produktselektivitäten bestimmt worden waren [*cis*-**5a**:*trans*-**5a** = 67:33 (53%) und *cis*-**6a**:*trans*-**6a** = 7:93 (19%)]^[24], konnten die in Kapitel 2 aufgeführten Vanadium(V)-Katalysatoren **13a,d,e,f,g,j,m,n** und darüber hinaus die in unserer Gruppe dargestellten Verbindungen **13b,c,h,i,k,l** auf Reaktivität, Umsatz und Regio- bzw. Stereoselektivität untersucht werden (Tabelle 3.2.1 und Abbildung 3.2.3.1).

Ohne den Zusatz eines Katalysators kann eine Reaktion von TBHP mit Pentenol **4a** unter Standardbedingungen und bei gegebener Reaktionszeit (48 h) nicht beobachtet werden (Eintrag 1). Vanadylbisacetylacetonat [VO(acac)₂] bildet in guten Ausbeuten (76%) selektiv das 2,5-*cis*-konfigurierte Tetrahydrofuran *cis*-**5a** (94:6). Die Regioselektivität wird im Vergleich zur Persäure-vermittelten Oxidation (**5a**:**6a** = 74:26) auf 80:20 gesteigert (Eintrag 2). Die Liganden der Komplexe **13a–c** sind achirale tridentate Schiffbasen **14a–c**, von denen nur die Oxidation durch Katalysator VO(salamp)(OEt) (**13a**) (Eintrag 3) vielversprechend zu sein scheint, da sowohl Ausbeuten als auch Selektivitäten gegenüber Eintrag 2 gesteigert werden konnten. Die Schiffbaseligenanden der Komplexe **13d–i** tragen mindestens ein Stereozentrum und sollten somit sterische Einflüsse durch Abschirmung am Metallzentrum auf die Alkenoxidation ausüben. Der größte Erfolg wurde hierbei durch den Einsatz von VO(salin)(OEt) (**13d**) erzielt (Eintrag 6), zusätzliche *tert*-Butyl-Gruppen am Salicylaldehyd-Rest hemmen dagegen die katalytischen Eigenschaften der Komplexe **13h** und **13i** (Eintrag 10, 11). Der Einsatz polarer Seitenketten in den Liganden **14j–l** bewirkt im Falle der Katalyse durch VO(salmetol)(OEt) **14j** eine drastische Verkürzung der Reaktionszeit auf 4 Stunden. Die Tatsache, daß polare Seitenketten der Schiffbasen **14k** und **14l** die Reaktivität der Oxidationen trotz der *tert*-Butyl-Reste gegenüber **13h** und **13i** erhöhen, könnte auf ein Löslichkeitsproblem der unpolaren Komplexe **13h** und **13i** in Chloroform zurückzuführen sein. Komplettiert wird die Untersuchung der Oxidation von **4a** einerseits durch den bidentaten Schiffbase-Komplex **13m**, dessen katalytische Eigenschaft mit der von VO(acac)₂ vergleichbar ist (Eintrag 2, 15) und andererseits durch den Einsatz der tetradentaten Schiffbase salenH₂ **14n**, die weitere Koordinierungen von Primäroxidans und Substrat **4a** an Komplex **13n** und somit die Reaktivität einschränken (Eintrag 16).

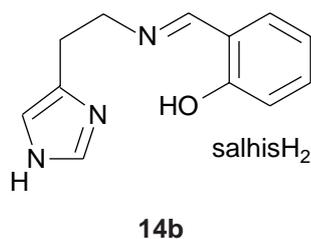
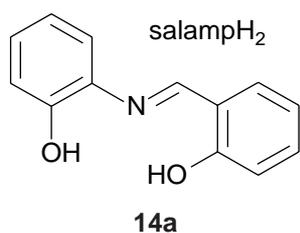
Tabelle 3.2.3.1. Oxidative Cyclisierung von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**4a**) unter Einsatz unterschiedlicher Katalysatoren **13a–n**.



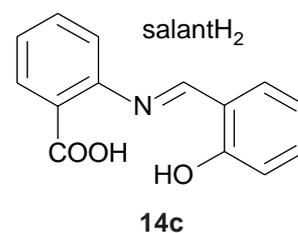
Eintrag	Komplex	Ligand (L)	5a		6a	
			Selektivität ^[a] <i>cis:trans</i>	Ausbeute ^[a] [%]	Ausbeute ^[a] [%]	Selektivität ^[a] <i>cis:trans</i>
1	–		–	–	–	–
2	VO(acac)_2		94:6	76	19	46:54
3	13a	salamp	98:2	81	14	49:51
4	13b	salhis	98:2	58	6	40:60
5	13c	salant	97:3	63	11	29:71
6	13d	salin	97:3	83	13	46:54
7	13e	salphamol	97:3	81	15	44:56
8	13f	saldiphol	97:3	80	16	49:51
9	13g ^[b]	salcampol	98:2	80	14	49:51
10	13h	dbsalval	98:2	29	3	40:60
11	13i	dbsalieu	97:3	36	7	30:70
12	13j	salmetol	98:2	82	12	39:61
13	13k	dbsalmetol	98:2	70	10	33:67
14	13l	dbsalisoser	98:2	59	7	33:67
15	13m	2-salpheam	97:3	62	13	46:54
16	13n	salen	86:14	6	5	13:87

[a] GC-analytisch; [b] vgl. Isomerisierung von **13g**, Kapitel 2.4, Seite 23–24.

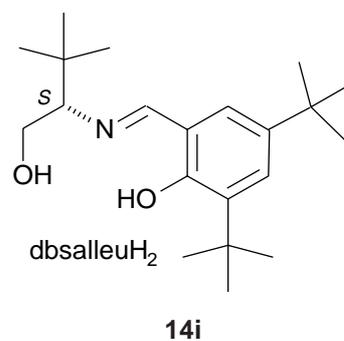
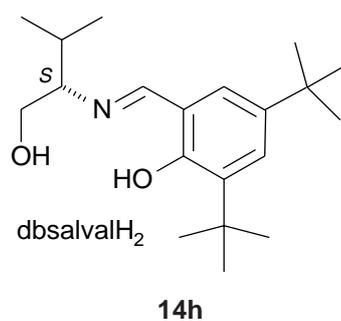
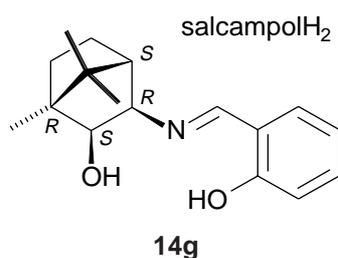
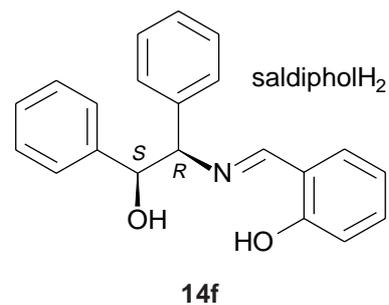
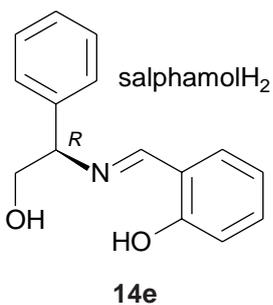
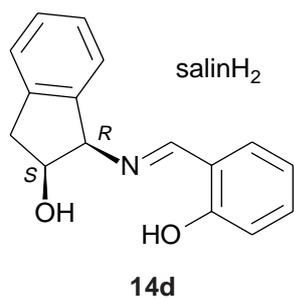
➔ achiral, tridentat



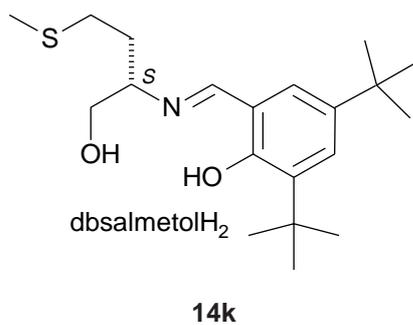
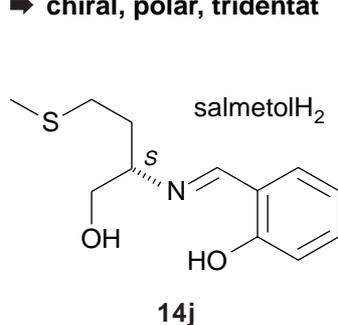
polar



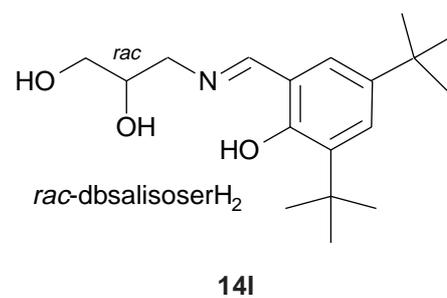
➔ chiral, unpolar, tridentat



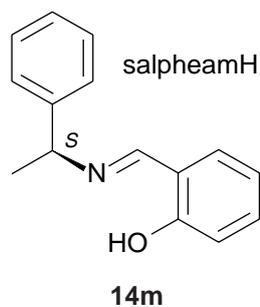
➔ chiral, polar, tridentat



achiral



➔ bidentat



➔ tetridentat

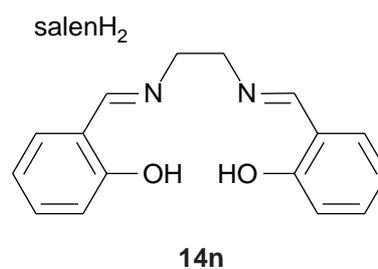
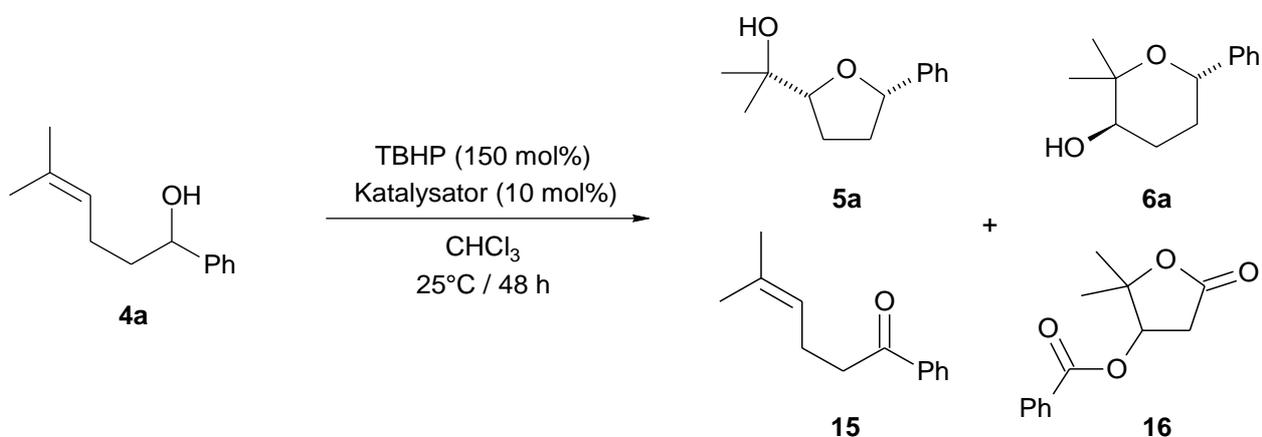


Abbildung 3.2.3.1 Ausgewählte Liganden **14a–n** für Vanadium(V)-katalysierte Oxidationen substituierter Pentenole **4** mit TBHP.

Bei der Oxidation von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**4a**) treten Nebenreaktionen und Folgeoxidationen auf. Das Keton 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-on (**15**) wird aus Alkohol **4a** gebildet, das bereits bei Lagerung des Edukts **4a** über den Zeitraum weniger Wochen bei Raumtemperatur durch Autoxidation entsteht. Bei dem anderen Nebenprodukt handelt es sich um 2,2-Dimethyl-3-benzoyloxy-5- γ -butyrolacton (**16**), dessen Bildung durch 4 Oxidationsschritte

Tabelle 3.2.3.2. Nebenproduktbildung der Oxidationsreaktion von Pentenol **4a**.

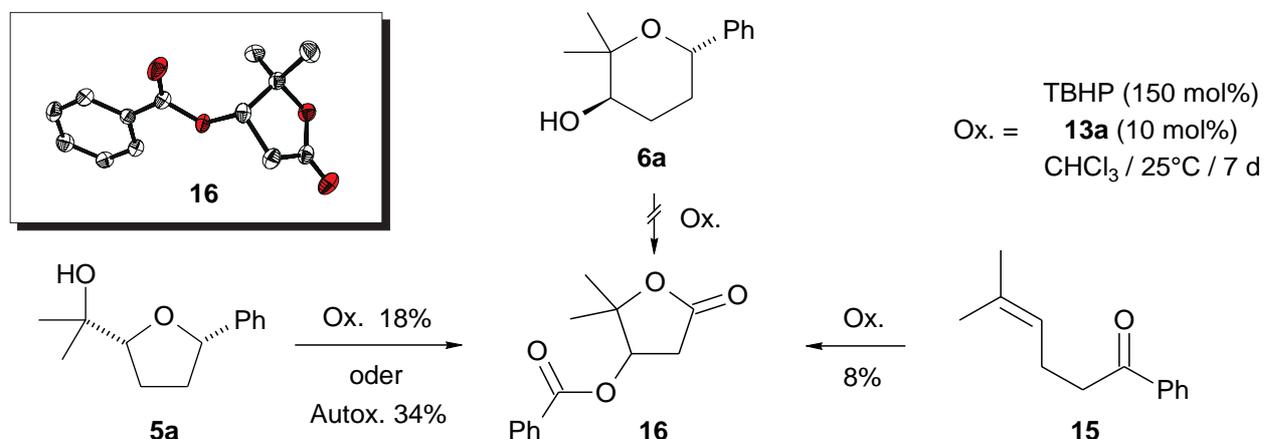


Eintrag	Komplex	Ligand (L)	5a	6a	Ausbeute ^[a] [%]	
					15	16
2	VO(acac) ₂	-	76	19	3	2
3	13a	salamp	81	14	4	-
4	13d	salin	83	13	1	-
16	13e	salphamol	81	15	1	3

[a] GC-analytisch.

eines der gebildeten Produkte, wie **15** oder **5a**, erklärt werden könnte. GC-analytisch verfolgte Oxidationen mit ausgewählten Katalysatoren (Tabelle 3.2.3.2) zeigen, daß VO(salin)(OEt) (**13d**) diese Nebenproduktbildung erfolgreicher als andere Katalysatoren zu unterdrücken vermag. Die Erklärung nach dem Ursprung des Lactons **16**, von dem eine Kristallstrukturanalyse erhalten werden konnte (Schema 3.2.3.2), ergaben Versuche, in denen die primären Oxidationsprodukte **5a**, **6a** und **15** den üblichen Reaktionsbedingungen über 7 Tage ausgesetzt wurden. Das Tetrahydropyran **6a** ist unter diesen Bedingungen in Lösung oxidationsinert, dagegen werden sowohl Keton **15** (8%) als auch Tetrahydrofuran **5a** (18%) zu Lacton **16** oxidiert. Ebenso zersetzt

sich das Tetrahydrofuran **5a** bei längerer Lagerung bei Raumtemperatur, vermutlich durch Autoxidation, zum größten Teil zu **16** (34%, NMR).



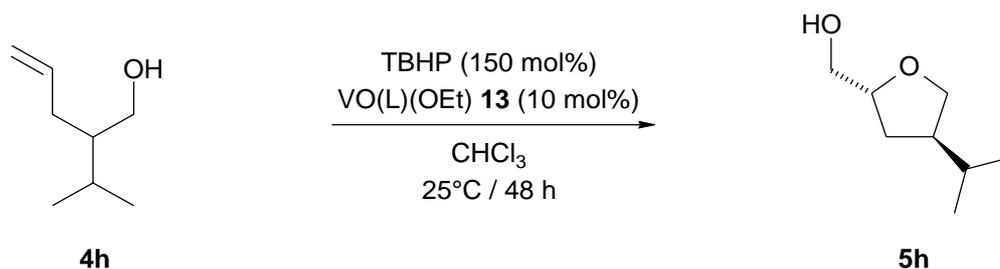
Schema 3.2.3.2. Mögliche Quellen für die Bildung von 2,2-Dimethyl-3-benzoyloxy-5- γ -butyrolacton (**16**)^[25].

Da für die Untersuchung der Oxidationen unterschiedlich substituierter δ,ϵ -ungesättigter Alkohole **4** nicht nur 5,5-dimethylierte, sondern auch terminal nicht substituierte Pentenole **4** verwendet werden sollten, wurde ein weiteres Testsystem den o.g. Reaktionsbedingungen und Katalysatoren **13a-l** unterzogen. Die Wahl fiel auf 3-Hydroxymethyl-2-methyl-5-hexen **4h**, das zu Tetrahydrofuran **5h** als einzig nachweisbares Produkt oxidiert wird. Da die Oxidationen terminal nicht substituierter Olefine **4b,d,f,j,h,l** langsamer als die der elektronenreicheren **4a,c,e,g,i,k** verlaufen (s. Tabelle 3.1.1), bestand das Interesse im Fall der Cyclisierung von **4h** nicht nur in der Beeinflussung der Vanadium(V)-Katalysatoren **13** auf die Stereoselektivität der Tetrahydrofuranbildung, sondern auch in der Reaktionszeit und somit der vollständigen Umsetzung des Edukts **4**.

Die unkatalysierte Reaktion zeigt wie bei Testsystem **4a** auch im Fall der Oxidation von 3-Hydroxymethyl-2-methyl-5-hexen (**4h**) keinen Umsatz (Eintrag 1, Tabelle 3.2.3.3). Die Umsatz- und Selektivitätssteigerung durch den Einsatz des unpolaren, achiralen VO(salamp)-Komplexes **13a** (94%, 40% de, Eintrag 3) gegenüber VO(acac)₂ (78%, 20% de, Eintrag 2) bestätigt ebenso die Vorteile tridentater Schiffbasekomplexe wie in erstgenannten Versuchen (Tabelle 3.2.3.1). Unpolare, sterisch anspruchsvolle Liganden **14d-i** (Eintrag 6-10) können mit Ausnahme von **14d** weder den Umsatz noch die Stereoselektivität der Reaktion gegenüber VO(salamp)(OEt) **13a** erhöhen. Wie in erster Versuchsreihe beschrieben wirkt sich auch in

diesen Oxidations-experimenten die Anwesenheit zweier *tert*-Butyl-Substituenten an der Salicylaldehyd-komponente in **13h,i,k,l** hinderlich auf die Reaktionsgeschwindigkeit aus (Eintrag 9,10,12,13).

Tabelle 3.2.3.3. Oxidative Cyclisierung von 2-Isopropyl-4-penten-1-ol **4h** unter Einsatz unterschiedlicher Katalysatoren **13a–e,g–l**.



Eintrag	Komplex	Ligand (L)	5h		
			Umsatz ^[a] [%]	Ausbeute ^[a] [%]	Selektivität ^[a] <i>cis:trans</i>
1	–	–	–	–	–
2	VO(acac) ₂	–	89	78	40:60
3	13a	salamp	98	94	30:70
4	13b	salhis	55	46	41:59
5	13c	salant	98	91	36:64
6	13d	salin	98	90	29:71
7	13e	salphamol	97	83	31:69
8	13g	salcampol	91	83	33:66
9	13h	dbsalval	50	42	39:61
10	13i	dbsallev	51	29	28:72
11	13j	salmetol	98	84	32:68
12	13k	dbsalmetol	52	47	31:69
13	13l	dbsalisoser	16	9	25:75

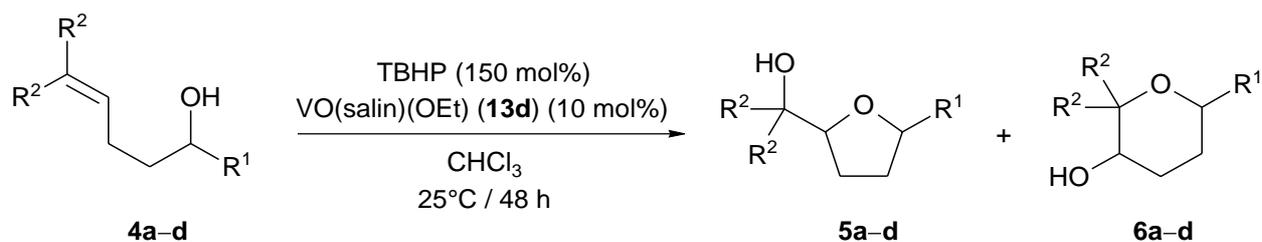
[a] GC-analytisch.

Unter Berücksichtigung beider o.g. Testreihen kristallisierte sich VO(salin)(OEt) (**13d**) als der Katalysator mit den besten Eigenschaften für die geplanten Oxidationsversuche heraus. Die Umsätze gehörten jeweils zu den höchsten aller getesteter Katalysatoren. Weiterhin konnten die besten Regio- wie Stereoselektivitäten erzielt werden und darüber hinaus wurden bei der Oxidation von **4a** die Nebenreaktionen fast vollständig unterdrückt.

3.2.4 Oxidation 1-substituierter 4-Penten-1-ole 4a–d

Vanadium(V)-katalysierte Oxidationen mit VO(salin)(OEt) (**13d**) und TBHP 1-substituierter 4-Penten-1-ole **4a–d** verliefen in guten Ausbeuten (47–75%) regioselektiv und in Abhängigkeit der Substitution an der Doppelbindung stereoselektiv zu den *cis*-konfigurierten Heterocyclen **5a,b** (Tabelle 3.2.4.1, Eintrag 1,2), bzw. *trans*-konfigurierten Tetrahydrofuranen **5c,d** (Eintrag 3,4). Die Substitution in 1-Position der Pentenole **4a–d** beeinflusst die Produktselektivität bei der Oxidation hinsichtlich der Stereo- und Regioselektivität in gleicher Weise, unabhängig ob Phenyl- (**a** und **c**) oder *tert*-Butyl-Gruppen (**b** und **d**) gewählt wurden. Entscheidend ist die Substitution der Doppelbindung, die im Fall der 5,5-Dimethyl-substituierten

Tabelle 3.2.4.1. Vanadium(V)-katalysierte Oxidation 1-substituierter 4-Penten-1-ole **4a–d**.



Eintrag	4–6	R ¹	R ²	5		6	
				Selektivität ^[a] <i>cis:trans</i>	Ausbeute ^[b] [%]	Ausbeute ^[b] [%]	Selektivität ^[a] <i>cis:trans</i>
1	a	Ph	CH ₃	97:3	75	9	46:54
2	b	<i>t</i> Bu	CH ₃	98:2	71	4	<2:>98 ^[d]
3	c	Ph	H	39:61	47	– ^[c]	–
4	d	<i>t</i> Bu	H	39:61	57	– ^[c]	–

[a] ¹H-NMR-analytisch; [b] Präparativ; [c] nicht detektiert (¹H-NMR); [d] *cis*-Isomer nicht detektiert (¹H-NMR).

Alkenole **4a,b** die 2,5-*cis*-konfigurierte Tetrahydrofurane *cis*-**5a** (73% Ausbeute) und *cis*-**5b** (70%) als Hauptprodukte lieferten (Eintrag 1 und 2, Tabelle 3.2.4.1). Aus der Oxygenierung der terminal nicht substituierten Pentenole **4c** und **4d** konnten dagegen unter Selektivitätsumkehr 2,5-*trans*-konfigurierte Tetrahydrofurane *trans*-**5c** (29%) und *trans*-**5d** (35%) als Hauptisomere isoliert werden, Tetrahydropyrane **6c,d** wurden nicht detektiert (Eintrag 3 und 4). Die letztgenannten Reaktionen (Eintrag 3,4) verliefen langsamer als die oben erwähnten (Eintrag 1,2)

und, obwohl auf nahezu vollständigen Umsatz geachtet wurde, auch mit weitaus geringeren Ausbeuten. Nebenprodukte konnten allerdings nach der Aufarbeitung weder isoliert, noch detektiert werden (NMR, GC). Die Zuordnung der Diastereomere von **5a–d** erfolgte durch *Nuclear-Overhauser-Enhancement*(NOE)-Experimente, mit denen Wechselwirkungen räumlich benachbarter Protonen untersucht werden können (Abbildung 3.2.4.1). Dabei konnten die jeweils signifikanten NOE-Effekte der ^1H -Kerne in Position 2 und 5 der Tetrahydrofurane *cis-5a*, *cis-5b* und *cis-5c* beobachtet werden. In *trans-5d* treten Wechselwirkungen zwischen 2-H und den Wasserstoffkernen des *tert*-Butyl-Substituenten auf.

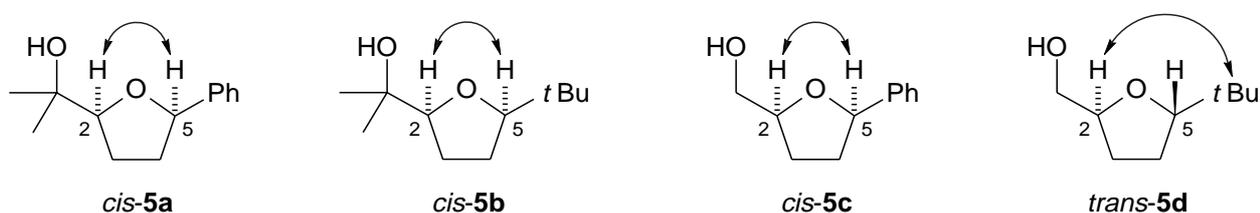


Abbildung 3.2.4.1. Signifikante NOE-Wechselwirkungen der 1-substituierten Tetrahydrofurane *cis-5a*^[24], *cis-5b*, *cis-5c*^[24] und *trans-5d*^[24].

Die Tetrahydropyrane **6a** und **6b** konnten durch Umkristallisation als farblose Kristalle erhalten werden. Die eindeutige Zuordnung des 3,6-*trans*-substituierten Tetrahydropyrans *trans-6a*, das bei der Persäure-vermittelten Oxidation in 18proz. Ausbeute erhalten wurde, gelang

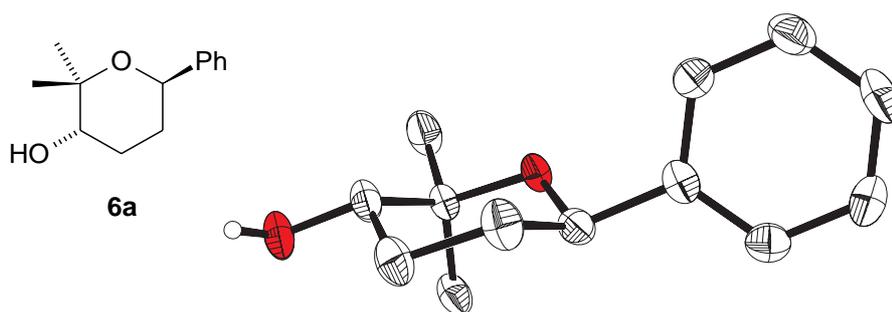


Abbildung 3.2.4.2. Ellipsoid-Darstellung der Kristallstruktur von *trans*-2,2-Dimethyl-3-hydroxy-6-phenyltetrahydropyran *trans-6a* (H-Atome wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt).^[26]

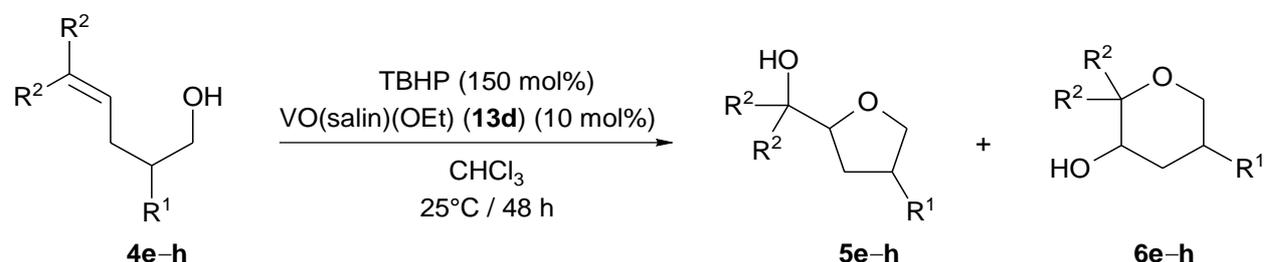
durch Kristallstrukturanalyse^[26] (Abbildung 3.2.4.2). Die äquatoriale Anordnung der Hydroxy-Gruppe in Position 3 und des Phenylrestes an C-6 sind in der Sessel-Konformation von *trans-6a* deutlich zu erkennen. Eine Kristallstruktur von *trans-6b* konnte nicht erhalten werden. Der

Vergleich der NMR-Daten von *trans*-**6a** und *trans*-**6b** ermöglichte allerdings eine Zuordnung des 6-*endo*-Cyclisierungsprodukts *trans*-**6b**.

3.2.5 Oxidation 2-substituierter 4-Penten-1-ole **4e-h**

Die Oxidation der 2-substituierten Pentenole **4e-h** verläuft in allen aufgeführten Beispielen regio- und stereoselektiv zu den 5-*exo*-Produkten *trans*-**5e-h** (Tabelle 3.2.5.1), wobei Methyl-Substituenten in Position 5 der Alkenole **4e,f** den Effekt gegenüber den terminal nicht substituierten Olefinen **4g,h** verstärken. Die Hydroxylierung des 2-Phenyl-substituierten Alkenols **4e** liefert im Gegensatz zu den übrig genannten Reaktionen in geringer Ausbeute das Tetrahydropyran *trans*-**6e** (4%). Wie in Kapitel 3.2.4 für die Oxidation der Alkenole **4c,d** beschrieben, konnte bei der Reaktion von **4g**, trotz vollständigen Umsatzes und ohne weitere Nebenprodukte zu isolieren, nur eine Ausbeute von 43% für **5g** erreicht werden.

Tabelle 3.2.5.1. Vanadium(V)-katalysierte Oxidation 2-substituierter 4-Penten-1-ole **4e-h**.



Eintrag	4-6	R ¹	R ²	5		6	
				Selektivität ^[a] <i>cis:trans</i>	Ausbeute ^[b] [%]	Ausbeute ^[b] [%]	Selektivität ^[a] <i>cis:trans</i>
1	e	Ph	CH ₃	9:91	55	4	<2:>98 ^[c]
2	f	<i>i</i> Pr	CH ₃	19:81	90	— ^[d]	—
3	g	Ph	H	36:64	43	— ^[d]	—
4	h	<i>i</i> Pr	H	29:71	74	— ^[d]	—

[a] ¹H-NMR-analytisch; [b] Präparativ; [c] *cis*-Isomer nicht detektiert (¹H-NMR); [d] nicht detektiert (¹H-NMR).

Die relative Konfiguration der Oxidationsprodukte der Olefine **4e-h** wurde wiederum durch NOE-Experimente aufgeklärt (Abbildung 3.2.5.1). Das benzyliche Proton des 4-Phenyl-substituierten Tetrahydrofurans *trans*-**5e** tritt mit einem der beiden Wasserstoffkerne in Position

3 in Wechselwirkung, das andere 3-H zeigt dagegen einen NOE-Effekt zu 2-H. In gleicher Weise konnten NOE-Effekte zwischen den Protonen an C-4 und den *trans*-angeordneten 3-H und 5-H des Tetrahydropyrans *trans*-**6e** beobachtet werden. Die Protonen der Isopropylmethylgruppen an C-4 des Oxolans *trans*-**5f** wechselwirken mit demselben 5-H wie das dazu *cis*-ständige 2-H, wogegen in *trans*-**5h** ein direkter NOE-Effekt zwischen 2-H und den Methyl-Wasserstoffkernen der Isopropylgruppe zu erkennen ist.

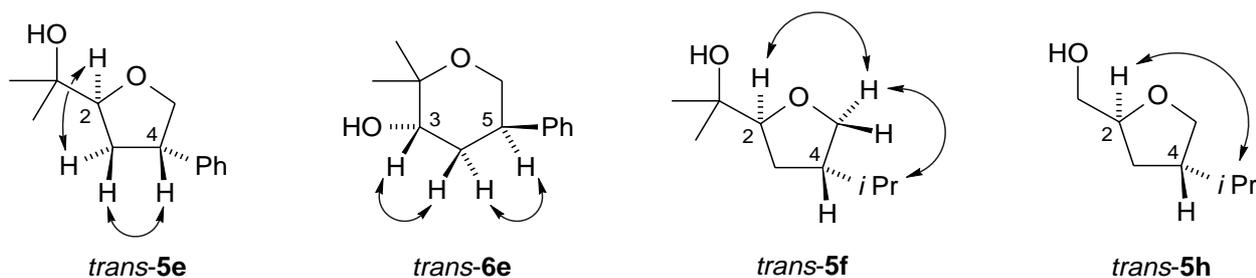
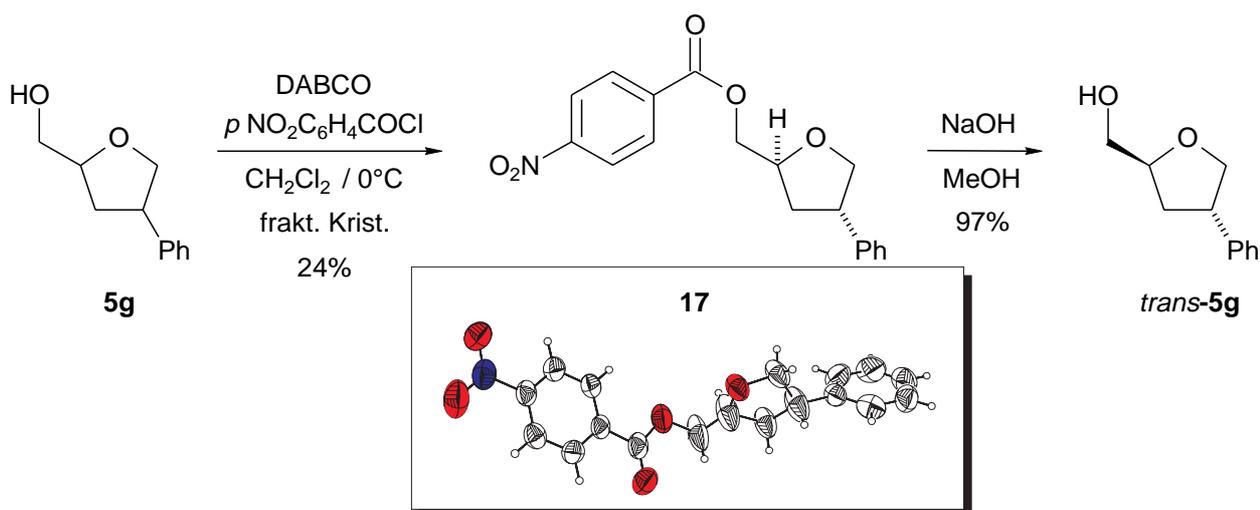


Abbildung 3.2.5.1. Signifikante NOE-Wechselwirkungen der 2-substituierten Tetrahydrofurane *trans*-**5e**^[24], *trans*-**5f**, und *trans*-**5h** und des Tetrahydropyrans *trans*-**6e**^[24].

Die Tetrahydrofurane *cis*- und *trans*-**5g** konnten weder säulenchromatographisch noch durch HPLC-Verfahren aufgetrennt werden. Da sich die ¹H-NMR-Signale der beiden Diastereomeren überlagern, war auch von einem NOE-Experiment abzusehen. Die Aufklärung der relativen Konfiguration gelang erst durch Veresterung der Hydroxymethyl-substituierten Oxolane **5g** mit *para*-Nitrobenzoylchlorid und anschließender fraktionierter Kristallisation.^[24]



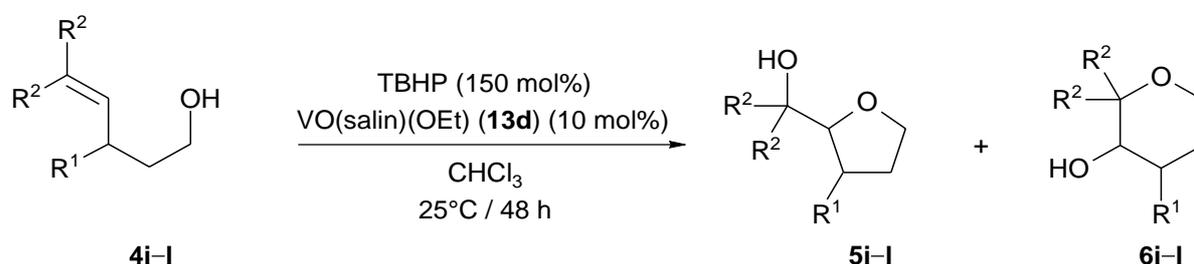
Schema 3.2.5.1. Charakterisierung von *trans*-**5g** über fraktionierte Kristallisation des *p*-Nitrobenzoats **17** und anschließender Verseifung (die Wasserstoffatome in **17** sind als Kugeln willkürlicher Größe eingetragen).^[24]

Von dem in 24proz. Ausbeute umkristallisiertem Tetrahydrofuran **17** konnte eine Kristallstrukturanalyse aufgenommen werden, die beide Ringsubstituenten eindeutig in *trans*-Konfiguration zeigt (Schema 3.2.5.1). Nach Verseifung des Esters **17** konnten die $^1\text{H-NMR}$ -Signale des Produktes *trans*-**5g** denen des Produktgemisches aus oben genannter Oxidation zugeordnet werden.^[24]

3.2.6 Oxidation 3-substituierter 4-Penten-1-ole **4i-l**

Die Vanadium(V)-katalysierten Oxidationen 3-substituierter 4-Penten-1-ole **4i-l** verliefen in guten Ausbeuten (51–76%) regio- und stereoselektiv zu den *trans*-konfigurierten Tetrahydrofuranen **5a-d** (Tabelle 3.2.6.1, Einträge 1–4). Alkyl- und Aryl-Substituenten in direkter Nachbarschaft der Doppelbindung der Pentenole **4i-l** beeinflussen die Vanadium-katalysierte Oxidation in höherem Maße als die in Kapitel 3.2.5 beschriebene Substitution an

Tabelle 3.2.6.1. Vanadium(V)-katalysierte Oxidation 3-substituierter 4-Penten-1-ole **4i-l**.



Eintrag	4–6	R ¹	R ²	5		6	
				Selektivität ^[a] <i>cis:trans</i>	Ausbeute ^[b] [%]	Ausbeute ^[b] [%]	Selektivität ^[a] <i>cis:trans</i>
1	i	Ph	CH ₃	<2:>98 ^[c]	76	– ^[d]	– ^[d]
2	j	<i>i</i> Pr	CH ₃	<2:>98 ^[c]	54	16	<2:>98 ^[c]
3	k	Ph	H	40:60	51	– ^[d]	– ^[d]
4	l	<i>t</i> Bu	H	<2:>98 ^[c]	61	– ^[d]	– ^[d]

[a] $^1\text{H-NMR}$ -analytisch; [b] Präparativ; [c] *cis*-Isomer nicht detektiert ($^1\text{H-NMR}$); [d] nicht detektiert ($^1\text{H-NMR}$).

Position 2. Mit Ausnahme der Oxygenierung von **4k** (40:60) werden mit hoher Selektivität (<2:>98) die *trans*-konfigurierten Oxolane *trans*-**5i,j,l** gebildet. Die Oxidation des 3-Isopropylpentenols **4j** liefert in einer Ausbeute von 16% weiterhin das 6-*endo*-Produkt *trans*-**6j**, dessen

Analoga *trans*-**6i** und *trans*-**6k** nur bei der Persäure-vermittelten Oxidation detektiert werden konnten.^[24] Das Phänomen geringer Ausbeuten bei quantitativem Alkenolumsatz tritt wiederum ausschließlich bei der katalytischen Oxidation terminal unsubstituierter Olefine **4k,l** auf.

Die NOE-Wechselwirkungen des benzylichen Protons an Position 3 und des dazu *trans*-ständigen 2-H mit den jeweiligen geminalen Wasserstoffkernen an C-5 konnten für Tetrahydrofuran *trans*-**5i** beobachtet werden (Abbildung 3.2.6.1). Die 2D-NMR-Experimente von *trans*-**5j** und *trans*-**5l** zeigten NOE-Effekte der Protonen der Substituenten an C-3 mit 2-H. Die Zuordnung der Diastereomeren *cis*- und *trans*-**5k** erfolgte durch Vergleich der ¹H- und ¹³C-NMR-spektralen Daten mit denen der hier aufgeführten Oxolane **5i,j,l**.

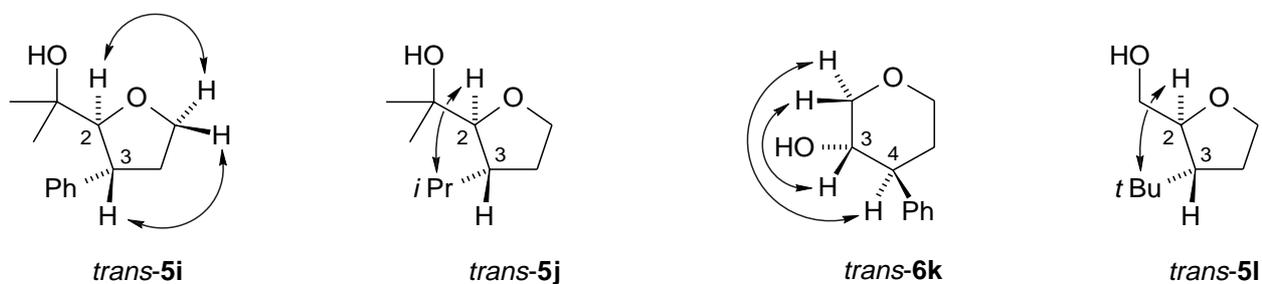


Abbildung 3.2.6.1. Signifikante NOE-Wechselwirkungen der 3-substituierten Tetrahydrofurane *trans*-**5i**^[24], *trans*-**5j**, und *trans*-**5l** und des Tetrahydropyrans *trans*-**6k**^[24].

Von Tetrahydropyran *trans*-**6k**, dessen relative Konfiguration mittels NOE-Experiment durch Wechselwirkungen zwischen den geminalen 5-H und den *trans*-ständigen 3-H und 4-H aufgeklärt wurde, konnte zusätzlich eine Kristallstrukturanalyse erhalten werden (Abbildung

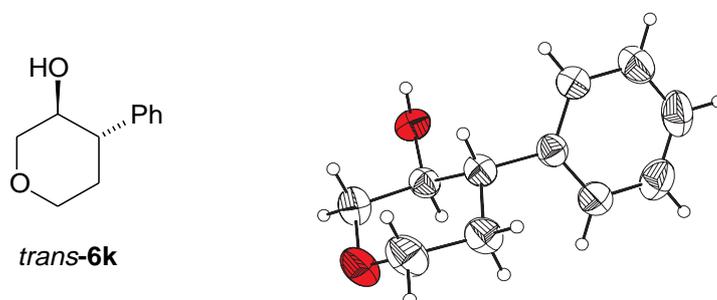
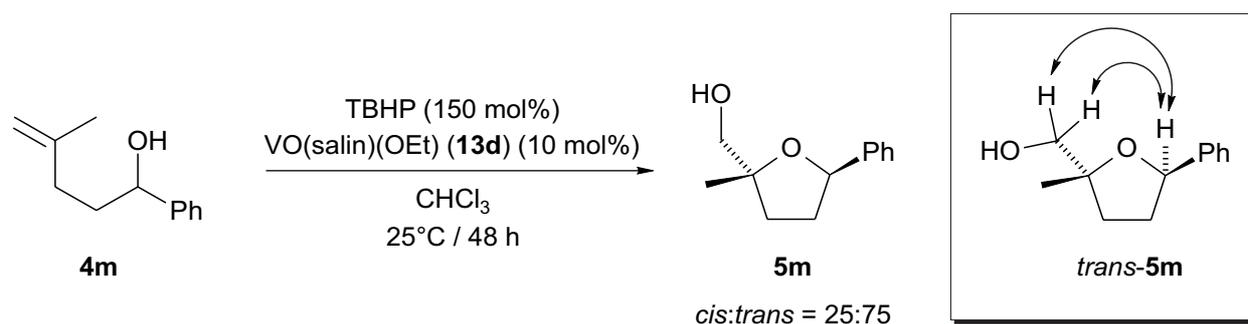


Abbildung 3.2.6.2. Ellipsoid-Darstellung der Kristallstruktur von *trans*-3-Hydroxy-4-phenyltetrahydropyran *trans*-**6k** (die Wasserstoffatome sind als Kugeln willkürlicher Größe eingezeichnet, es wurde willkürlich ein Enantiomer des Racemats *trans*-**6k** ausgewählt).^[27]

3.2.6.2). Die äquatoriale Anordnung der Hydroxy-Gruppe in Position 3 und des Phenylrestes an C-4 sind in der Sessel-Konformation von *trans*-**6k**, wie schon für *trans*-**6a** in Kapitel 3.2.4 beschrieben, deutlich zu erkennen.

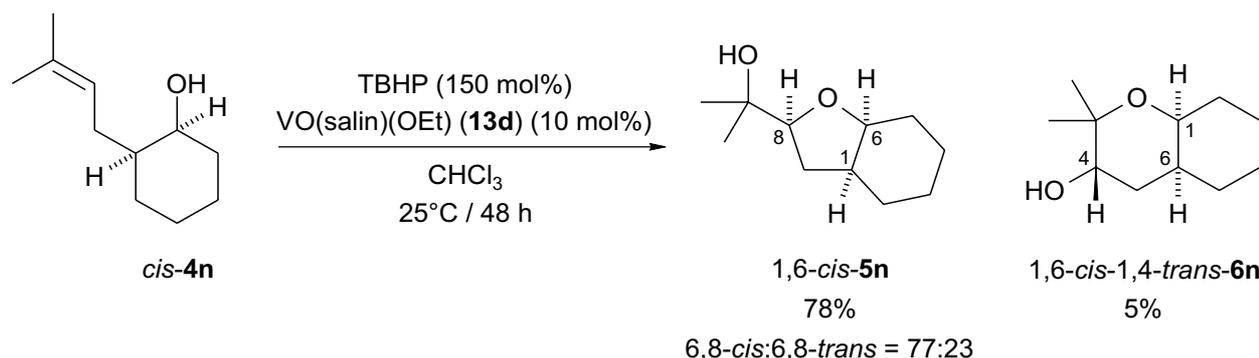
3.2.7 Oxidation mehrfach substituierter Penten-1-ole **4m,n**

Die Vanadium(V)-katalysierte Oxidation des 4-Methyl-1-phenyl-substituierten Bishomoallylalkohols **4m** stellt die Verbindung zu den in Kapitel 3.2.4 dargestellten Reaktionen des terminal dimethylierten 1-Phenyl-Pentenols **4a** und des monosubstituierten Alkenols **4c** dar. Die Reaktion verläuft selektiv zum 2,5-*trans*-konfigurierten Tetrahydrofuran *trans*-**5m** (62%), das mittels NOE-Experiment zugeordnet werden konnte (Schema 3.2.7.1). Die *trans*-Selektivität der Oxidation übertrifft die der Reaktion von **4c**, im Gegensatz zu der Oxidation von **4a** konnten 6-*endo*-Produkte nicht detektiert werden.



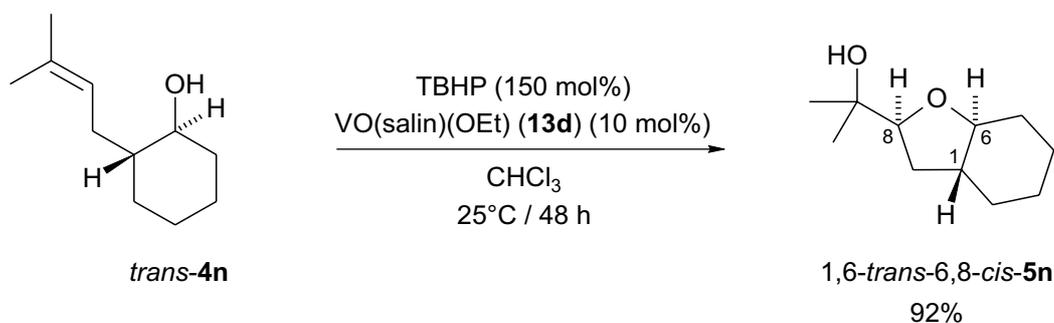
Schema 3.2.7.1. Vanadium(V)-katalysierte Oxidation von **4m** und die signifikanten NOE-Wechselwirkungen des Hauptprodukts *trans*-**5m** (rechts).

Die Cyclohexanol-Derivate **4n** stellen 1,2-disubstituierte Bishomoallylalkohole dar, deren Substituenten im Fall des *cis*-konfigurierten Cyclohexanols *cis*-**4n** (Schema 3.2.7.2) – werden die Stereoselektivitäten der Oxidationen von **4a,b** (Kapitel 3.2.4) und **4e,f** (Kapitel 3.2.5) zugrunde gelegt – entgegengesetzte Selektivitäten bei der Vanadium(V)-katalysierten Oxidation bewirken sollten (2,5-*cis* gegenüber 2,4-*trans*). Der Einfluß in Position 1 von *cis*-**4n** scheint bei dieser Reaktion zu 1,6-*cis*-**5n** größer zu sein, sowohl die Regio- (5-*endo*:6-*exo* = 94:6) als auch die Stereoselektivität (*cis:trans* = 77:23) zeigen deutlich das Muster, wie für die 1-substituierten Penten-1-ole **4a,b** beschrieben worden ist (Kapitel 3.2.4).



Schema 3.2.7.2. Vanadium(V)-katalysierte Oxidation des cyclischen Alkenols *cis-4n*.

Das *trans*-konfigurierte Cyclohexanol *trans-4n* sollte dagegen aufgrund seiner 1,2-Disubstitution die oben beschriebenen Substituenteneinflüsse verstärken und tatsächlich wurde bei der Umsetzung von *trans-4n* mit TBHP und VO(salin)(OEt) (**13d**) ausschließlich das 6,8-*cis*-Tetrahydrofuran 1,6-*trans*-6,8-*cis-5n* in 92proz. Ausbeute isoliert (Schema 3.2.7.3). Die Oxidation des Cyclohexanol-Derivats *trans-4n* mit *m*CPBA verläuft mit geringeren Selektivitäten [1,6-*trans*-6,8-*cis-5n*: 1,6-*trans*-6,8-*trans-5n* = 71:29 (67%); 1,6-*trans*-1,4-*trans-6n*: 25%] als die Vanadium-katalysierte Reaktion, sie liefert aber alle vier möglichen Oxidationsprodukte für eine vollständige Charakterisierung.



Schema 3.2.7.3. Vanadium(V)-katalysierte Oxidation von *trans-4n*.

Die Zuordnung der Hauptregioisomere aus den Oxidationen von *cis-4n* und *trans-4n* erfolgte durch NOE-Experimente, in denen sowohl eine Wechselwirkung zwischen 6-H und 8-H für die Oxolane 1,6-*cis*-6,8-*cis-5n* und 1,6-*trans*-6,8-*cis-5n*, als auch NOE-Effekte der unterschiedlichen Methyl-Gruppen mit 6-H und 9-H der jeweiligen *trans*-konfigurierten Oxixane 1,6-*cis*-1,4-*trans-6n* und 1,6-*trans*-1,4-*trans-6n* beobachtet werden konnte.

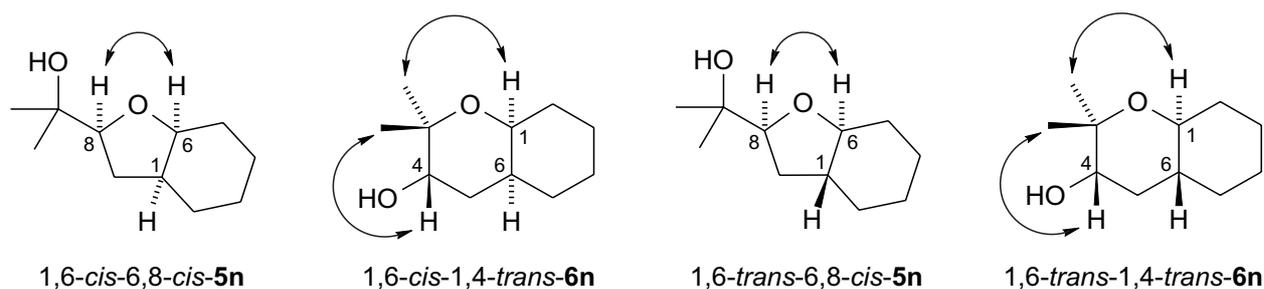


Abbildung 3.2.7.1. Signifikante NOE-Wechselwirkungen bicyclischer Oxidationsprodukte **5n** und **6n**.

3.2.8 Richtlinien zur Beschreibung stereoselektiver Tetrahydrofuransynthese anhand des Substitutionsmusters eingesetzter Alkenole

Die vorangegangenen Kapitel 3.2.4 – 3.2.6 beschreiben Vanadium-katalysierte Oxidationen bishomoallylischer Alkohole **4**, die einerseits in Position 1–3 unterschiedlich substituiert, andererseits terminal nicht substituiert oder durch Methyl-Gruppen an der Doppelbindung für elektrophile Angriffe aktiviert sind. Unterschiede durch Alkyl- oder Arylsubstitution konnten bis auf eine Ausnahme (Reaktion des 3-Phenyl-substituierten Pentenols **4k**, Kapitel 3.2.6) nicht beobachtet werden, daher kann bei den in Abbildung 3.2.8.1 gezeigten Selektivitäten für die Positionen 1–3 von „Mustern“ gesprochen werden. In sämtlichen Reaktionen werden Vanadium(V)-katalysiert 5-*exo*-Produkte **5** gebildet. Früheren Beobachtungen folgend könnten diese Regioselektivitäten durch Einsatz verwandter Übergangsmetallkomplexe (Molybdat, Wolframat) verändert oder gar umgekehrt werden.^[24]

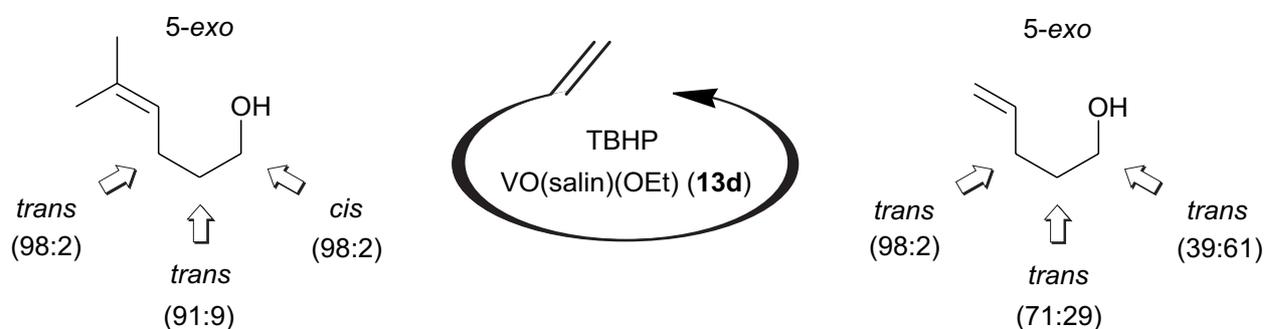


Abbildung 3.2.8.1. Richtlinien zur Beschreibung stereoselektiver Vanadium(V)-katalysierter Tetrahydrofuransynthese anhand des Substitutionsmusters eingesetzter 1–3-substituierter Alkenole **4**.

Die Oxidation 5,5-Dimethyl-substituierter Pentenole (links) liefert durch Substitution an C-1 selektiv *cis*-konfigurierte Tetrahydrofurane (98:2), 2-Substitution führt zu *trans*-substituierten Oxolanen (91:9) ebenso wie 3-Substitution (98:2). Alkohole terminal unsubstituierter Olefine (rechts) werden in der Reihenfolge C-1→C-3 mit ansteigender Selektivität zu *trans*-konfigurierten Tetrahydrofuranen cyclisiert, dabei scheint die unmittelbare Nähe der Reste zur Doppelbindung den entscheidenden stereoselektiven Einfluß auf die Oxidation auszuüben (Ausnahme: **4k** = 60:40, Kapitel 3.2.6).

3.3 Stereochemische Studien

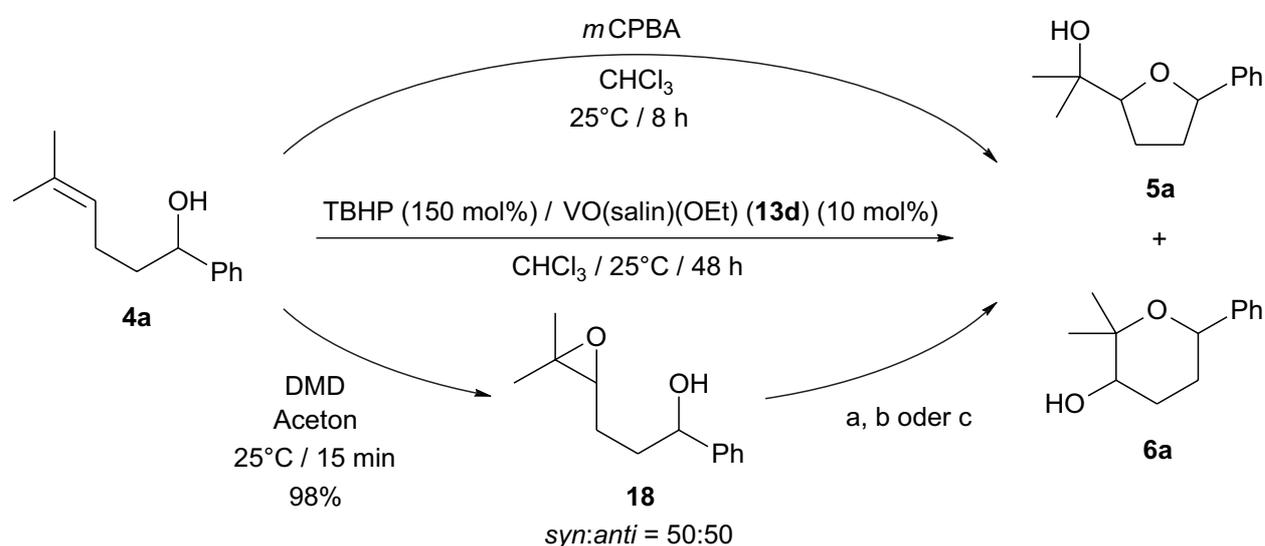
Die Ergebnisse der vorangegangenen Selektivitätsstudien Vanadium(V)-katalysierter Oxidationen substituierter Alkenole **4** können ohne eingehendere mechanistische Untersuchungen nicht bewertet werden. Wie in Kapitel 3.1 erwähnt, könnte der selektivitätsbestimmende Schritt in der Oxygenierung der Doppelbindung, als auch in einer sequenziellen Reaktion von Oxygenierung und Cyclisierung liegen. Um genauere Aussagen darüber treffen zu können, wurde die Oxidation von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**4a**) genaueren Studien unterzogen.

3.3.1 Treten Epoxyalkohole als Zwischenstufen auf?

In der Oxidation von Alkenol **4a** zu den Heterocyclen **5a** und **6a** konnte die Bildung des Epoxyalkohols **18** weder durch Persäure-vermittelte Oxidation mit *m*CPBA noch durch Vanadium-Katalyse mit TBHP beobachtet werden (Tabelle 3.3.1.1, Eintrag 1,2). Auch durch die Zugabe einer Base, beispielsweise Natriumacetat in Anlehnung an die Literaturvorschrift^[1a], konnte die Zwischenstufe **18**, die zumindest in erstgenannter Reaktion entsteht, nicht isoliert werden. Daher wurde **18** separat aus 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**4a**) unter neutralen Bedingungen durch Oxidation mit Dimethyldioxiran (DMD)^[28] in Aceton dargestellt. Die Reaktion verläuft quantitativ und das Produkt **18** kann nach Entfernen des Lösungsmittels ohne weitere Aufarbeitung erhalten werden. Diese Darstellungsmethode ist von besonderem Wert, da sowohl Destillation als auch Säulenchromatographie von **18** zu den bekannten Cyclisierungsprodukten **5a** und **6a** führt. Der Epoxyalkohol **18** (*like:unlike* = 50:50) zeigt sowohl nach Zugabe des Katalysators **13d** als auch einer Säure (*p*-Toluolsulfonsäure, TsOH) die Cyclisierungs-produktverhältnisse der Reaktion des Pentenols **4a** mit *m*CPBA (Eintrag 2,3,4,

Tabelle 3.3.1.1). Interessanterweise werden durch den Einfluß einer Base (NaOH) ausschließlich die Tetrahydrofurane **5a** gebildet (*cis:trans* = 50:50, Eintrag 5). Der Vergleich dieser Selektivitäten deutet daraufhin, daß im Falle der Vanadium-katalysierten Oxidation der Sauerstofftransfer auf das Alkenol **4a** der stereoselektivitätsbestimmende Schritt sein sollte. Weiterhin zeigt die identische Produktverteilung der Einträge 2–4, daß die Persäure-vermittelte Oxidation unselektiv zu den Diastereomeren **18** führt, die Cyclisierung der Epoxide dagegen Säure-katalysiert abläuft.

Tabelle 3.3.1.1. Cyclisierungen von Alkenol **4a** und Epoxyalkohol **18**.

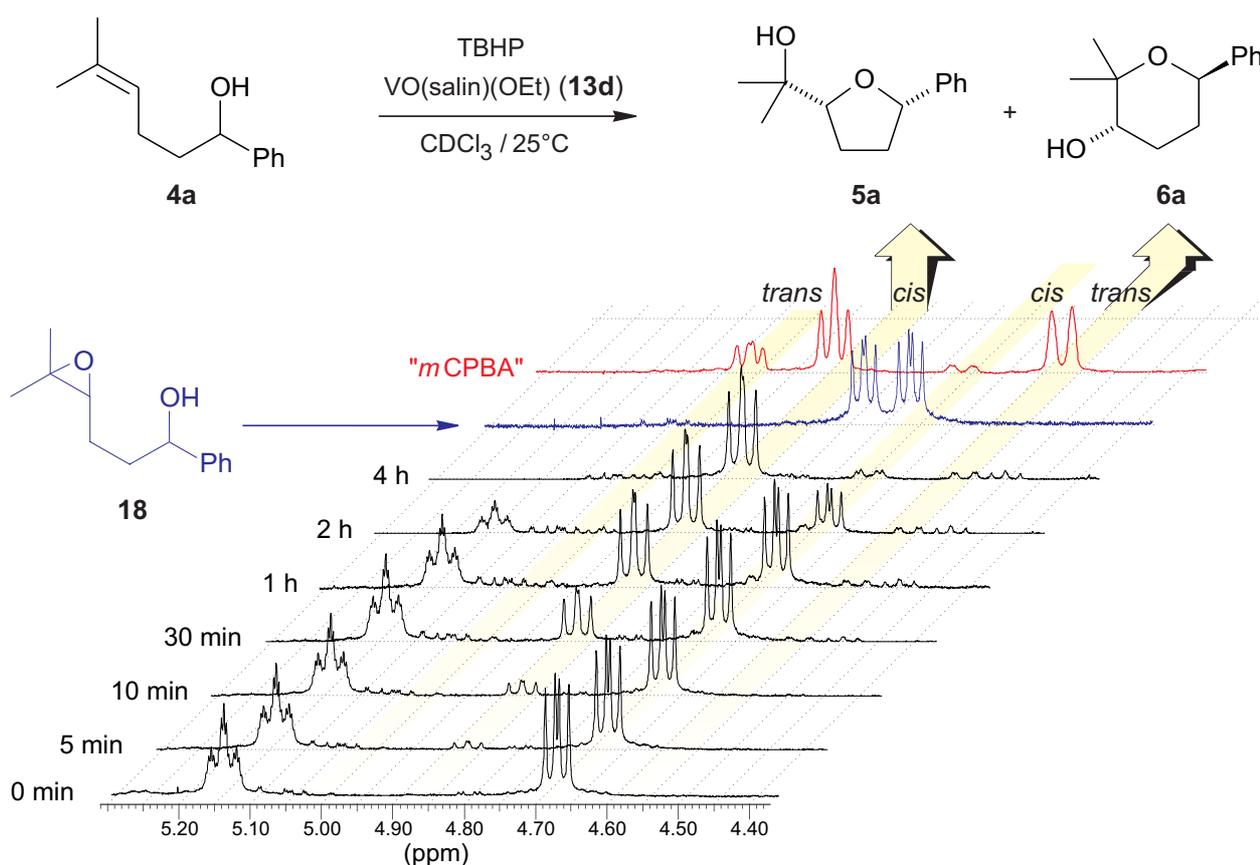


Eintrag	Reaktionsbedingungen	5		6	
		Selektivität ^[a] <i>cis:trans</i>	Ausbeute [%]	Ausbeute [%]	Selektivität ^[a] <i>cis:trans</i>
1	TBHP / 13d	98:2	74 ^[b]	12 ^[b]	46:54
2	<i>m</i> CPBA	67:33	53 ^[b]	19 ^[b]	5:95
3	a: 13d	67:33	74 ^[a]	26 ^[a]	5:95
4	b: TsOH	67:33	73 ^[a]	27 ^[a]	5:95
5	c: NaOH / MeOH	50:50	100 ^[a]	– ^[c]	–

[a] ¹H-NMR-analytisch; [b] Präparativ; [c] nicht detektiert (¹H-NMR).

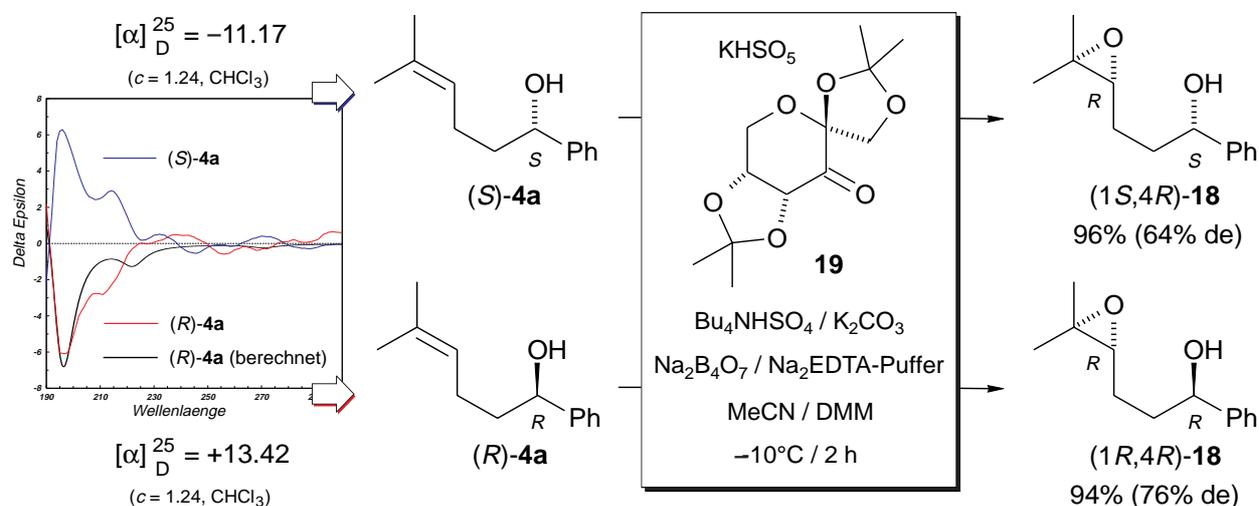
Eine zeitabhängige ¹H-NMR-Studie konnte keinen Aufschluß über die Bildung der Epoxide **18** in der Vanadium-katalysierten Oxidation von **4a** geben (Schema 3.3.1.1). Die ¹H-NMR-Signalintensität des benzyliischen Protons (dd, 4.68 ppm) und die der Doppelbindung

(quint, 5.14 ppm) von **4a** nimmt vom Zeitpunkt der Zugabe von TBHP (0 min) in gleicher Weise ab, wie die der Cyclisierungsprodukte **5a** (*trans*: dd, 5.02 ppm; *cis*: dd, 4.88 ppm) und **6a** (*cis*: dd, 4.72 ppm; *trans*: dd, 4.57 ppm) bis zum vollständigen Umsatz zunehmen (4 h). Als Anhaltspunkt aller gebildeten Heterocyclen dient das Spektrum der Persäure-vermittelten Reaktion. Die $^1\text{H-NMR}$ -Signale der zum Vergleich abgebildeten Epoxide **18** (Schema 3.3.1.1) konnten zu keinem Zeitpunkt der Reaktion detektiert werden. Diese Studie beweist allerdings nicht, daß die Epoxyalkohole **18** nicht gebildet werden, sondern vielmehr daß die Oxidation der Doppelbindung den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dieser Reaktion darstellt. Im Rahmen einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe Csuk, Universität Halle, wird momentan die mögliche Epoxidbildung in der Vanadium-katalysierten Oxidation des Pentenols **4a** massenspektrometrisch untersucht, da diese analytische Methode eine bedeutend höhere Empfindlichkeit besitzt.



Schema 3.3.1.1. Zeitabhängige $^1\text{H-NMR}$ -Studie der Vanadium(V)-katalysierten Oxidation von Alkenol **4a** (unten) und Vergleichsspektren der Epoxyalkohole **18a** sowie der Persäure-vermittelten Oxidation von **4a** (oben).

Für eine weitergehende Untersuchung der stereoselektiven Oxidation von **4a** durch Vanadium(V)-Katalysator **13** und TBHP mußten demnach die Epoxyalkohole **18** möglichst diastereomerenrein dargestellt werden, um mögliche Selektivitätskanäle der Cyclisierungsprodukte aufzuzeigen. Von den dafür benötigten Enantiomeren (*S*)-**4a** und (*R*)-**4a** ist bis dato nur der synthetische Zugang für erstgenanntes Isomer durch enantioselective Reduktion des entsprechenden Ketons **15** bekannt.^[29] Da aber beide Alkohole als Edukt eingesetzt werden sollten, wurde das racemische Gemisch von **4a** durch präparative HPLC an chiraler Säule getrennt (Chiralcel OD, Hexan/Isopropanol = 99/1), und die Konfiguration durch Vergleich des für (*R*)-**4a** berechneten CD-Spektrums mit den gemessenen aufgeklärt.^[30] Weiterhin wurden die Drehwerte der enantiomerenreinen Alkenole **4a** gemessen, der ermittelte Wert für (*S*)-**4a** ($[\alpha]_D^{25} = -11.17$; $c = 1.24$ in CHCl_3) stimmt mit dem aus der Literatur^[29] überein ($[\alpha]_D^{25} = -10.70$; $c = 1.60$ in CHCl_3). Durch „Shi-Epoxidierung“^[31] in der mittels Oxon® ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) und eines Fructose-Derivats **19** ein intermediäres chirales Dioxiran gebildet wird, konnten die zumindest Diastereomeren-angereicherten Epoxyalkohole (*1S,4R*)-**18** (64 % de) und (*1R,4R*)-**18** (76% de) nahezu quantitativ dargestellt werden.

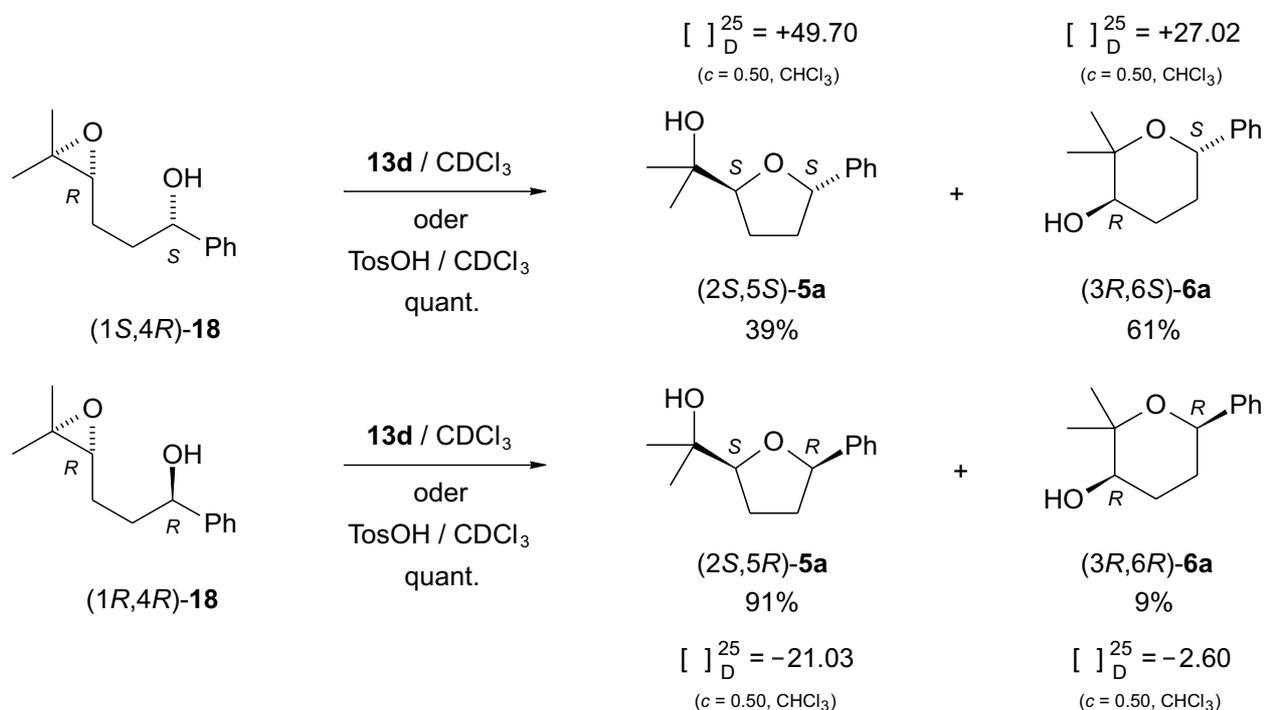


Schema 3.3.1.2. Darstellung diastereomerenangereicherter Oxirane **18** durch „Shi-Epoxidierung“ aus enantiomerenreinen Pentenolen (*S*)-**4a** und (*R*)-**4a**.

Die weitere Umsetzung der Epoxyalkohole (*1S,4R*)-**18** und (*1R,4R*)-**18** mit Katalysator **13d** zeigte, wie schon in Tabelle 3.3.1.1 abgebildet, identische Produktselektivitäten wie die Säure-katalysierte Cyclisierung (Schema 3.3.1.3). Durch die vorgegebenen Stereozentren an C-1 und C-4 werden die 5-*exo*-Produkte **5a** unter Inversion und die 6-*endo*-Produkte **6a** unter

Retention gebildet. Aus der Reaktion des *unlike*-konfigurierten Epoxids (1*S*,4*R*)-**18** gehen demnach das *trans*-konfigurierte Tetrahydrofuran (2*S*,5*S*)-**5a** und das *trans*-konfigurierte Tetrahydropyran (3*R*,6*S*)-**6a** hervor, das *like*-konfigurierte Epoxid (1*R*,4*R*)-**18** liefert die *cis*-konfigurierten Heterocyclen (2*S*,5*R*)-**5a** und (3*R*,6*R*)-**6a**. Interessanterweise unterscheiden sich die Regioselektivitäten der Cyclisierungen erheblich. Die 6-*endo*- wird der 5-*exo*-Cyclisierung des Epoxyalkohols *unlike*-**18** bevorzugt (61:39), das Tetrahydrofuran *cis*-**5a** ist dagegen das Hauptprodukt der Epoxidöffnung von *like*-**18** (91:9).

War die Existenz einer Epoxid-Zwischenstufe **18** bisher selbst nicht beobachtet worden, so konnten mit den Informationen der vorangegangenen Studien daraufhin die Stereoselektivität der Vanadium-katalysierten Oxidation der Doppelbindung von **4a** über die Cyclisierungsproduktverhältnisse zurückverfolgt werden. Die Tatsache, daß der Einfluß des Vanadium(V)-Komplexes auf die Cyclisierung zu den Heterocyclen **5a** und **6a** identisch mit dem der Säurekatalyse ist, und aus *like*-konfigurierten Epoxyalkoholen *like*-**18** *cis*-konfigurierte und aus *unlike*-konfigurierten die Cyclisierungsprodukte *trans*-**5a** und *trans*-**6a** hervorgehen (Schema 3.3.1.3), läßt den Rückschluß auf die Selektivität der Sauerstoff-Übertragung am Zentralion des Katalysators zu.



Schema 3.3.1.3. Selektivitätsvergleiche der katalysierten Epoxidöffnungen von (1*R*,4*R*)-**18** und (1*S*,4*R*)-**18**.

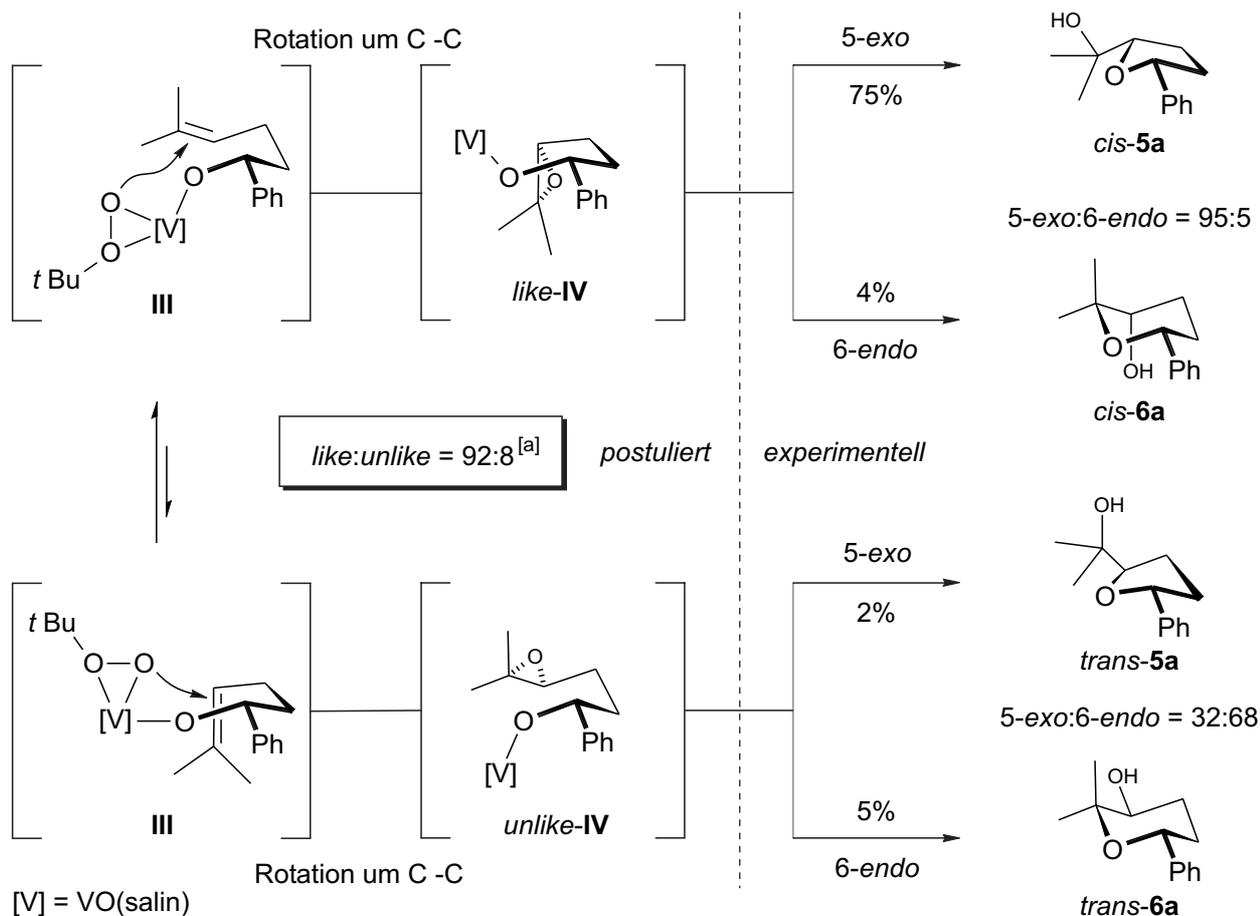
Eine differenzierte Betrachtung der eingangs genannten Oxidationsergebnisse (Tabelle 3.3.1.1), ergänzt mit den Daten der letztgenannten Epoxidöffnungen unter Berücksichtigung der Regioselektivitäten (*5-exo:6-endo*), zeigt für alle Reaktionen das gleiche Selektivitätsmuster (Tabelle 3.3.1.2).

Tabelle 3.3.1.2. Selektivitätsvergleiche der oxidativen Cyclisierung von Bishomoallylalkohol **4a** und der Umlagerung der Epoxyalkohole **18** zu den Heterocyclen **5a** und **6a**.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	<i>cis</i>		<i>trans</i>	
		Selektivität ^[a]	Ausbeute	Ausbeute	Selektivität ^[a]
		5:6	[%]	[%]	5:6
1	4a : TBHP / 13d	95:5	79 ^[b]	7 ^[b]	32:68
2	4a : <i>m</i> CPBA	97:3	34 ^[b]	36 ^[b]	49:51
3	18 : 13d	97:3	51 ^[a]	49 ^[a]	50:50
4	18 : TosOH	97:3	50 ^[a]	50 ^[a]	48:52
5	<i>unlike-18</i> : 13d oder TsOH	_ ^[c]	_ ^[c]	100 ^[a]	39:61
6	<i>like-18</i> : 13d oder TsOH	91:9	100 ^[a]	_ ^[c]	_ ^[c]

[a] ¹H-NMR-analytisch; [b] Präparativ; [c] nicht detektiert (¹H-NMR).

Die Bildung von Oxolan *cis-5a* wird der des Oxixans *cis-6a* vorgezogen (95:5), die Cyclisierung zu den *trans*-konfigurierten Heterocyclen sind weniger selektiv, das Tetrahydropyran *trans-6a* stellt das Hauptprodukt dar (~60:40). Unterschiede werden erst in der Betrachtung der Stereoselektivitäten deutlich: Die Persäure-vermittelte Oxidation (Eintrag 2) bildet die Oxiran-Zwischenstufen *unlike-18* und *like-18* ebenso im Verhältnis 50:50 wie die Epoxidierung mit DMD (Folgereaktionen in Eintrag 3 und 4). Allein die Stereoselektivität der Vanadium-Katalyse unterscheidet sich von den übrigen Reaktionen (*cis:trans* = 92:8, Eintrag 1), der selektivitätsbestimmende Schritt ist somit eindeutig in der Oxidation der Doppelbindung am Katalysator gegeben. Die denkbare Zwischenstufe **IV** scheint in *like*-Position bevorzugt gebildet zu werden (Schema 3.3.1.4).

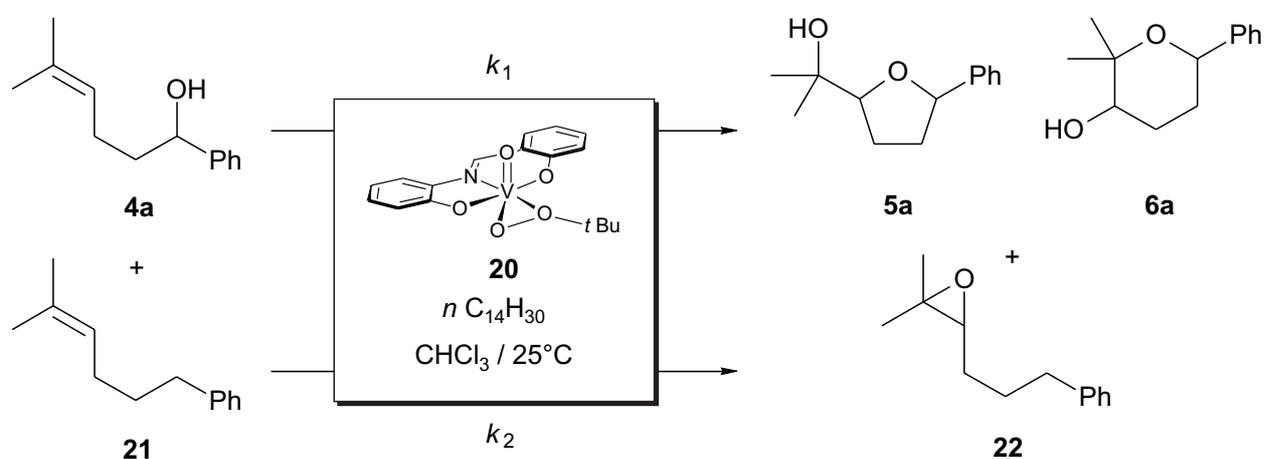


Schema 3.3.1.4. Bevorzugte Oxidation von **4a** am Zentralion des Vanadium(V)-Komplexes **13d** zu Zwischenstufe *like-IV* (92:8, postuliert) und anschließende Cyclisierung zu *cis-5a* (95:5, experimentell ermittelt); [a] berechnet aus Oxidationsproduktselektivitäten (Eintrag 1, Tabelle 3.3.1.2).

3.4 Konkurrenzkinetische Studien

VO(acac)₂-katalysierte Alkenol-Epoxidierungen mit TBHP sind bereits untersucht worden und zeigten, daß die Position der Hydroxy-Funktion entscheidenden Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit ausübt.^[32] Die relative Geschwindigkeitskonstante der Vanadium(V)-katalysierten Oxidation eines Alkenol zu einem strukturell analogen Alken wird von Homoallyl- ($k^{\text{rel}} = \sim 10$) zu Allylalkohol ($k^{\text{rel}} = >200$) um ein vielfaches erhöht, wobei selektiv *like*-konfigurierte Epoxyalkohole entstehen. Bishomoallylalkohol-Epoxidierungen wurden ebenfalls durchgeführt, die relative Geschwindigkeitskonstante der Oxidation lag hierbei im Bereich homoallylischer Alkohole ($k^{\text{rel}} = \sim 10$).

Für das Messen der relativen Geschwindigkeitskonstante der Oxidation von **4a** müßte das Pentenol **4a** in Gegenwart von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen (**21**) umgesetzt werden. Bleibt die Eduktkonzentration $[4a]$ bzw. $[21]$ während der Reaktion in erster Näherung konstant, d.h. wird das Oxidans **20** in deutlichem Unterschuß eingesetzt (hier: $<20\%$), kann bei dieser bimolekularen Reaktion von einer Reaktion *pseudo*-erster Ordnung gesprochen werden. Dies läßt die Näherung zu, daß das Verhältnis der zeitlichen Konzentrationsänderung der Produkte ($\frac{[5a]+[6a]}{[22]}$) abhängig der eingesetzten Eduktkonzentrationen ($\frac{[21]}{[4a]}$) im Rahmen der Meßgenauigkeit weitgehend konstant ist (Schema 3.4.1, unten). Diese Konstante (k^{rel}) beschreibt demnach die relative Geschwindigkeit der Vanadium-katalysierten Oxidation von Pentenol **4a** zur



$$\frac{d([5a] + [6a])}{dt} = v^1 = k^1 \cdot [20] \cdot [4a]$$

$$\frac{d[22]}{dt} = v^2 = k^2 \cdot [20] \cdot [21]$$



$$\frac{d([5a] + [6a])}{d[22]} = \frac{k^1 \cdot [20] \cdot [4a]}{k^2 \cdot [20] \cdot [21]}$$



$$\frac{\int_0^{[5a] + [6a]} d([5a] + [6a])}{\int_0^{[22]} d[22]} = \frac{[5a] + [6a]}{[22]} = \frac{k^1}{k^2} \cdot \frac{[4a]}{[21]}$$



Reaktion *pseudo*-erster Ordnung

$$k^{rel} = \frac{k^1}{k^2} = \frac{[21]}{[4a]} \cdot \frac{[5a] + [6a]}{[22]}$$

für $[21]$ und $[4a]$ = konstant

v = Reaktionsgeschwindigkeit; k = Geschwindigkeitskonstante; $[]$ = Konzentration (mol/l)

Schema 3.4.1. Vanadium-katalysierte Oxidation des Alkenols **4a** versus Epoxidierung des Alkens **21** zur Berechnung der relativen Geschwindigkeitskonstante k^{rel} und die dafür geltenden Grundlagen zur Näherung und Auswertung einer Reaktion *pseudo*-erster Ordnung.

Oxidation des Alkens **21**. Für die Ermittlung von k^{rel} wurden verschiedene Verhältnisse der Alkenkonzentrationen ($[\mathbf{21}]/[\mathbf{4a}]$) gegen die GC-analytisch detektierten Produktverhältnisse ($[\mathbf{5a}]+[\mathbf{6a}]/[\mathbf{22}]$) aufgetragen, deren Steigung der Mittelhalbierenden die relative Geschwindigkeitskonstante (120 ± 20) ergibt, die Oxidation des Pentenols **4a** verläuft also 120mal schneller als die Alkenoxidation (Abbildung 3.4.1).

Die in der Literatur^[32a] berechneten Geschwindigkeitskonstanten unterliegen anderen Reaktionsbedingungen [$\text{VO}(\text{acac})_2$, C_6H_6 , 80°C], weshalb ein direkter Vergleich mit k^{rel} der hier vorgestellten Reaktion nicht möglich ist. Die Cyclisierungsgeschwindigkeit des Pentenols **4a** könnte demnach zwischen den Epoxidierungsgeschwindigkeiten homoallylischer und allylischer Alkohole eingeordnet werden.

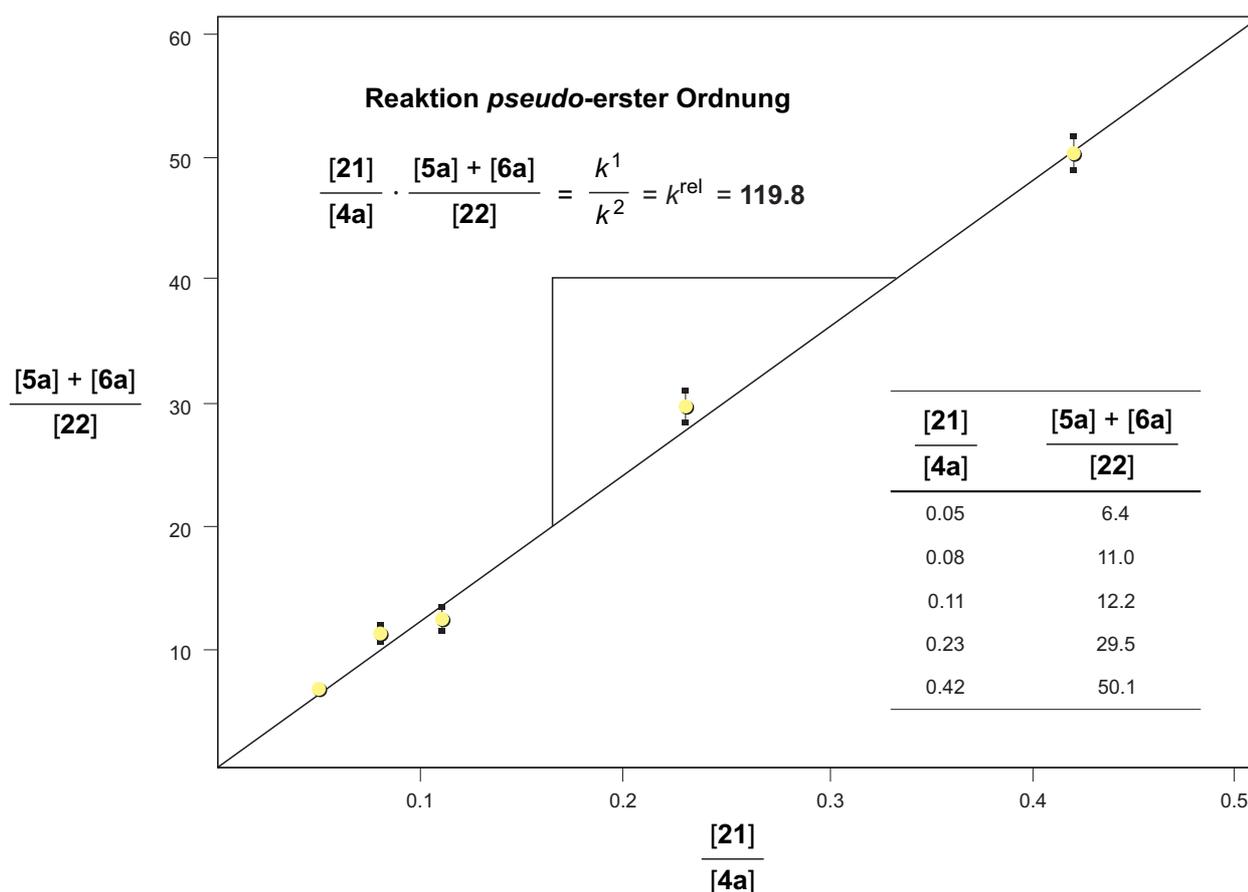
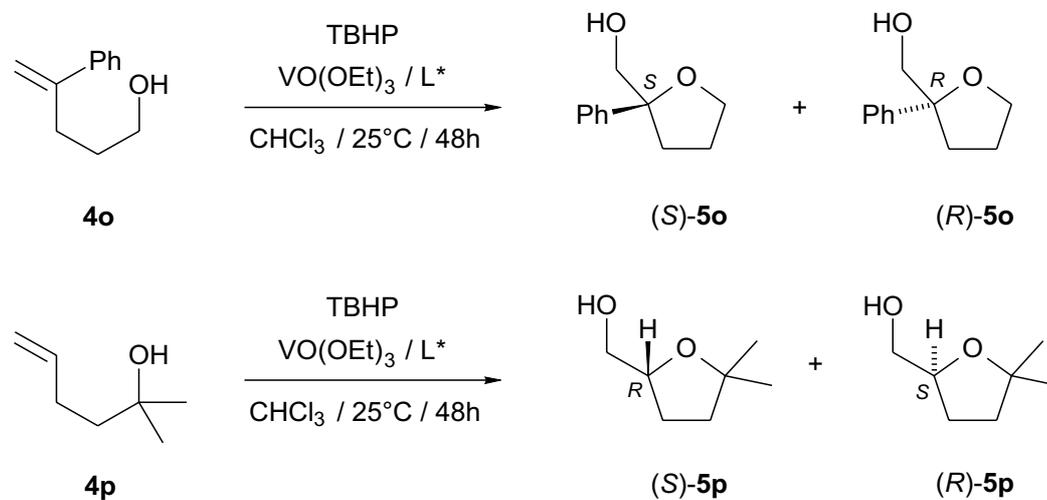


Abbildung 3.4.1. Berechnung der relativen Geschwindigkeitskonstante k^{rel} für die Vanadium(V)-katalysierte Oxidation von **4a** und **21**.

3.5 Versuche zu enantioselektiven Oxidationen substituierter Pentenole 4

Der Einsatz chiraler Liganden sollte es ermöglichen, prochirale 4-Penten-1-ole **4** in der Vanadium-katalysierten Oxidation mit TBHP enantioselektiv zu synthetisieren. Als Testsysteme wurden 4-Phenyl-4-penten-1-ol (**4o**) und 2-Methyl-5-hexen-2-ol (**4p**) ausgewählt. Vorversuche zeigten, daß kein Unterschied in den Produktverhältnissen zu beobachten ist, wenn der Katalysator **13** oder Vanadyltriethylat und der Ligand **14** separat der Reaktion zugeführt werden.^[22] Für diese Reaktion boten sich die Enantiomere *cis*-1-(*N*-Salicylidenamino)-2-indanol (1*S*,2*R*)-**14d** und (1*R*,2*S*)-**14d** an, um mögliche Umkehrungen gebildeter Enantiomerenüberschüsse (ee) in der Alkenoxidation detektieren zu können. Tatsächlich wurden weder bei der Reaktion von 4-Phenyl-4-penten-1-ol (**4o**) noch von 2-Methyl-5-hexen-2-ol (**4p**)

Tabelle 3.5.1. Versuche zu enantioselektiven Oxidationen von **4o** und **4p** mittels verschiedener chiraler Liganden.



Eintrag	Ligand (L*)	4,5	5	
			Ausbeute ^[a] [%]	Selektivität (S):(R)
1	(+)-salinH ₂ (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- 14d	o	82	50:50 ^[b]
2	(-)-salinH ₂ (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- 14d	o	91	50:50 ^[b]
3	(+)-salinH ₂ (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- 14d	p	85	50:50 ^[c]
4	(-)-salinH ₂ (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- 14d	p	87	50:50 ^[c]

[a] Präparativ; [b] GC-analytisch; [c] HPLC-analytisch.

enantiomerenangereicherte Tetrahydrofurane **5p**, bzw. **5o** bei guten Ausbeuten (>80%) beobachtet (Tabelle 3.5.1).

Die in Kapitel 2 erwähnte mögliche Bildung diastereomerer Komplexe (*C*)-**13d** und (*A*)-**13d** durch Erzeugung eines neuen Stereozentrums am Metall könnte bei den vorliegenden Reaktionen der Grund für das Ausbleiben enantioselektiver Oxidationen sein (Abbildung 3.5.1). Eine Möglichkeit, Konfigurationskontrolle am Zentralion und somit eventuell auch enantioselektive Oxidationen durchzuführen, könnte in fraktionierter Kristallisation der Komplexe **13d** liegen. Wie in Kapitel 2 gezeigt werden konnte, tritt in Lösung bei 25°C keine Isomerisierung der Diastereomere auf. Andererseits sollte der Einsatz C_2 -symmetrischer chiraler tridentater Liganden (tripodal) dieses Problem umgehen können, da diese keine Vorzugsrichtung in der Koordination am Metall aufweisen und somit kein neues Chiralitätszentrum erzeugen würden (*C,A*-Isomerie).

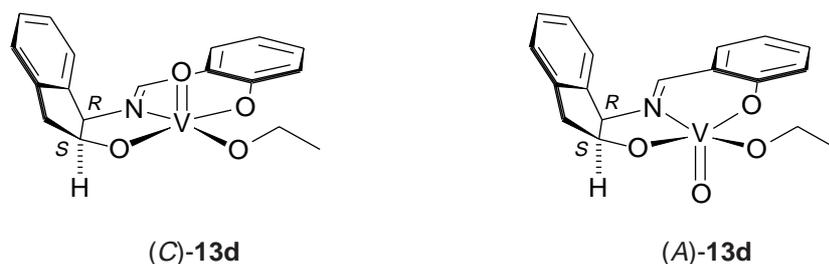


Abbildung 3.5.1. Diastereomerenpaar von (*C*)-**13d** und (*A*)-**13d** aus *cis*-1-(*N*-Salicylidene-amino)-2-indanol (1*R*,2*S*)-**14d**.

3.6 Fazit

In diesem Kapitel wurden Vanadium-katalysierte Oxidationen von Bishomoallylalkoholen **4** zu β -hydroxylierten Tetrahydrofuranen **5** durchgeführt, nachdem in unserer Arbeitsgruppe Optimierungen hinsichtlich des Oxidans (TBHP), Lösungsmittels (CHCl_3) und der Reaktionstemperatur (25°C) vorgenommenen worden waren. In Test-Oxidationen eignete sich VO(salin)(OEt) (**13d**) als Katalysator mit hohen Umsätzen und guten Regio- wie Stereoselektivitäten am besten, darüber hinaus konnten Nebenreaktionen fast vollständig unterdrückt werden (Kapitel 3.2). Aus den daraufhin durchgeführten VO(salin)(OEt)-katalysierten Oxidationen in Position 1–3 unterschiedlich substituierter Bishomoallylalkohole **4** (Alkyl oder Aryl) konnten Selektivitätsmuster abgeleitet werden (Kapitel 3.2).

Die Vanadium-katalysierte Oxidation des Alkenols 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**4a**) mittels VO(salamp)(OEt)(EtOH) (**13a**) und *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) wurde konkurrenzkinetisch (Alkenol **4a**:Alken **21**) ermittelt. Die relative Geschwindigkeitskonstante ($k^{\text{rel}} = 120 \pm 20$) weist deutlich auf eine Bindung des Alkenols **4a** an Vanadium während des Katalysezyklus hin (Kapitel 3.4). Mechanistische Untersuchungen der Oxidation von **4a** zeigten weiterhin, daß im selektivitätsbestimmenden Schritt die Oxygenierung der Doppelbindung von **4a** zu dem *cis*-konfigurierten Tetrahydrofuran *cis*-**4a** als Hauptprodukt führt (Kapitel 3.3).

Enantioselektive Oxidationen prochiraler 4-Penten-1-ole **4** in der Vanadium-katalysierten Oxidation mit TBHP konnten in dieser Arbeit mit enantiomerenreinen Liganden **14** bislang nicht realisiert werden (Kapitel 3.5).

3.7 Experimenteller Teil

3.7.1 Allgemeine Vorbemerkungen

Die Ausgangsverbindungen und Reagenzien Orthoessigsäureethylester, Quecksilber(II)-acetat, *m*CPBA (70proz.), LiAlH₄, *tert*-Butylhydroperoxid (5.5 M in Nonan), Oxon® und 1,2:4,5-Di-*O*-isopropyliden-β-D-erythro-2,3-hexodiulo-2,6-pyranose (**19**) sind kommerziell erhältlich (Fluka, Aldrich, Merck). Vinylethylether^[33] wurde freundlicherweise von Prof. Dr. Quast, Dimethyldioxiran (DMD)^[28] von Prof. Dr. Adam zur Verfügung gestellt. 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen (**19**),^[34] (1*S*,2*R*)-*cis*-1-(*N*-Salicylidenamino)-2-indanol (1*S*,2*R*)-**14d**^[35] und (1*R*,2*S*)-*cis*-1-(*N*-Salicylidenamino)-2-indanol (1*R*,2*S*)-**14d**^[35] sowie die Pentenol-Vorläufer 2-Methyl-4-phenyl-3-buten-2-ol (**7**)^[16], 2,5-Dimethyl-3-hexen-2-ol (**9**)^[17] und 1-*tert*-Butyl-5-methyl-4-hexen-1-on (**11**)^[18] wurden nach literaturbekannter Vorschrift dargestellt, ebenso wie die Bishomoallylalkohole 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**4a**)^[4], 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**4c**)^[5], 5-Methyl-2-phenyl-4-hexen-1-ol (**4e**)^[6], 2,6-Dimethyl-3-hydroxymethyl-5-hepten (**4f**)^[7], 2-Phenyl-4-penten-1-ol (**4g**)^[8], 3-Hydroxymethyl-2-methyl-5-hexen (**4h**)^[9], 3-Phenyl-4-penten-1-ol (**4k**)^[10], 2-(3-Methyl-2-butenyl)-1-cyclohexanol (**4n**)^[11] und 4-Phenyl-4-penten-1-ol (**4o**)^[12]. 2,2-Dimethyl-6-hepten-3-ol (**4d**)^[13] wurde freundlicherweise von Dipl.-Chem. Simone Drees, 3-(1',1'-dimethylethyl)-4-penten-1-ol (**4l**)^[14] von Dipl. Chem. K. Špehar, 2-Methyl-5-hexen-2-ol (**4p**)^[15], 4-Methyl-1-phenyl-4-penten-1-on (**12**)^[19] und die Vanadium(V)-Schiffbasekomplexe und VO(salhis)(OEt) **13b**^[36] VO(salant)(OEt) **13c**^[36] von Dr. J. Hartung, die Schiffbasekomplexe VO(OEt)(dbsalvalH₂) **13h**^[37], VO(OEt)(dbsallleuH₂) **13i**^[37], VO(OEt)(dbsalmetolH₂) **13k**^[37] und VO(OEt)(dbsalisoserH₂) **13l**^[37] von Dipl. Chem. M. Greb zur Verfügung gestellt.

3.7.2 Darstellung der 4-Penten-1-ole **4**

3.7.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur reduktiven Darstellung der 4-Penten-1-ole **4**

Zu einer Suspension von LiAlH₄ in wasserfreiem Diethylether (5 ml/mmol) wurden 2 Moläquiv. der entsprechenden Carbonylverbindung **8,11,12**, bzw. 1 Moläquiv. des Esters **10** in Et₂O (1 ml/mmol) bei 0°C zugetropft, bei 40°C unter Rückfluß gerührt und anschließend unter Kühlung mit Wasser (5 ml/mmol) hydrolysiert. Nach Lösen der ausgefallenen Salze mit ges. wäbr. NH₄Cl-Lösung (2 ml/mmol) wurde das Produkt mit Et₂O (2 × 2 ml/mmol) extrahiert, mit

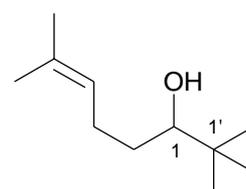
ges. wäbr. NaCl-Lösung (3 ml/mmol) und H₂O (2 × 3 ml/mmol) gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. (950 mbar/40°C) entfernt, das 4-Penten-1-ol 4 fraktioniert destilliert und falls erforderlich säulenchromatographisch (SiO₂) gereinigt.

3.7.2.1.1 2,2,7-Trimethyl-6-octen-3-ol (4b)

Analog der Vorschrift 3.7.2.1 wurde 2,2,7-Trimethyl-6-octen-3-on (**11**)^[18] (10.0 g, 59.4 mmol) mit 0.5 Moläquiv. LiAlH₄ zu Alkohol **4b** reduziert und fraktioniert destilliert (92°C/11 mbar).

Ausbeute: 9.47 g (55.6 mmol, 94%), farbloses Öl. ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ =: δ = 0.88 (s, 9 H, 2'-H), 1.29 (m_c, 1 H, 3-H), 1.56 (m_c, 1 H, 3-H), 1.63 (s, 3 H, 6-H), 1.70 (s, 3 H, 7-H), 2.13 (m_c, 2 H, 2-H), 3.20 (dd, *J* = 10.4 Hz, 1.9 Hz, 1 H, 1-H), 5.15 (t_{quint}, *J*_t = 7.2, *J*_{quint} = 1.5 Hz, 1 H, 4-H);

¹³C NMR (63 MHz): δ = 17.72 (C-6), 25.59 (C-7), 25.70 (C-3), 25.75 (C-2'), 31.52 (C-2), 34.89 (C-1'), 79.77 (C-1), 124.4 (C-4), 123.1 (C-5); MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 170 (4) [M⁺], 113 (17) [M⁺ - *t*Bu], 95 (67) [M⁺ - *t*Bu - H₂O], 82 (67) [C₆H₁₀⁺], 69 (100) [C₅H₉⁺]; C₁₃H₁₈O (190.29): Ber. C 82.06, H 9.53; Gef. C 81.82, H 9.37.



3.7.2.1.2 5-Methyl-3-phenyl-4-hexen-1-ol (4i)

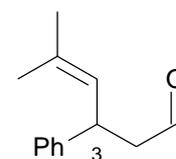
Nach literaturbekannter Vorschrift^[21] wurde Hg(OAc)₂ (0.505 g, 1.58 mmol) zu einer Lösung von 2-Methyl-4-phenyl-3-buten-2-ol (**7**)^[16] (4.00 g, 31.7 mmol) in Vinylethylether^[33] (20 ml) gegeben und bei 50°C für 24 h unter Rückfluß gerührt. Nach Zugabe von K₂CO₃ (0.5 g) wurde der überschüssige Ether i. Vak. (600 mbar/40°C) entfernt und das Pentenal **8** säulenchromatographisch gereinigt [SiO₂, PE/Aceton, 9/1 (v/v)].

5-Methyl-3-phenyl-4-hexen-1-al (8)

Ausbeute: 2.56 g (13.6 mmol, 43%), farbloses Öl. ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz):

δ =: 1.72 (s, 6 H, 6-H, 7-H), 2.76 (m_c, 2 H, 2-H), 4.13 (dt, *J*_d = 6.7 Hz, *J*_t = 9.3 Hz

1 H, 3-H), 5.29 (dq_{quint}, *J*_d = 9.3, *J*_{quint} = 1.5 Hz, 1 H, 4-H), 7.15–7.36 (m, 5 H, Ar-H) 9.70 (t, *J*_t = 2.2 Hz 1 H, 1-H); ¹³C NMR (63 MHz): δ = 18.65 (C-6), 26.49 (C-7), 39.38 (C-3), 42.03(C-2),



126.7 (C-Ar), 127.2 (C-Ar), 128.4 (C-4, C-Ar), 133.6 (C-5), 139.8(C-Ar), 200.2 (C-1); MS (70 eV, ED): m/z (%) = 188 (21) [M^+], 173 (45) [$M^+ - CH_3$], 145 (100) [$C_{11}H_{13}^+$], 117 (62) [$C_9H_9^+$]; $C_{13}H_{16}O$ (188.27): Ber. C 82.94, H 8.57; Gef. C 83.16, H 8.51.

Analog der Vorschrift 3.7.2.1 wurde 5-Methyl-3-phenyl-4-hexen-1-al (**8**) (2.48 g, 13.2 mmol) mit 0.5 Moläquiv. $LiAlH_4$ zu Alkohol **4i** reduziert und fraktioniert destilliert (150°C/0.05 mbar).

5-Methyl-3-phenyl-4-hexen-1-ol (**4i**)

Ausbeute: 2.00 g (10.5 mmol, 80%), farbloses Öl. 1H -NMR ($CDCl_3$, 250 MHz):

δ = 1.69 (d, J_d = 1.4 Hz, 3 H, 6-H), 1.71 (d, J_d = 1.4 Hz 3 H, 7-H), 1.81–2.03

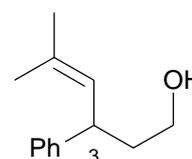
(m_c, 2 H, 2-H), 3.62 (t, J_t = 6.4 Hz, 2 H, 1-H), 3.67 (dt, J_d = 6.4 Hz, J_t = 9.3 Hz 1 H, 3-H), 5.30

(dq_{int}, J_d = 9.3, J_{quint} = 1.4 Hz, 1 H, 4-H), 7.16–7.33 (m, 5 H, Ph-H); ^{13}C NMR (63 MHz):

δ = 18.63 (C-1'), 26.36 (C-2'), 35.83 (C-3), 43.61(C-2), 65.84 (C-1), 126.4, 127.8 (C-Ph), 128.6

(C-4, C-Ph), 134.1 (C-5), 143.5 (C-Ph); MS (70 eV, ED): m/z (%) = 190 (10) [M^+], 145 (100)

[$C_{11}H_{13}^+$], 117 (32) [$C_9H_9^+$]; $C_{13}H_{18}O$ (190.3): Ber. C 82.06, H 9.53; Gef. C 81.73, H 9.21.

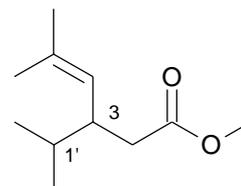


3.7.2.1.3 5-Methyl-3-(1'-methylethyl)-4-hexen-1-ol (**4j**)

Analog der Vorschrift 3.7.2.1.1 wurde $Hg(OAc)_2$ (1.74 g, 5.45 mmol) zu einer Lösung von 2,5-Dimethyl-*trans*-3-hexen-2-ol (**9**)^[17] (14.0 g, 109 mmol) in Orthoessigsäureethylester (30 ml) gegeben und 6 d bei 80°C unter Rückfluß gerührt. Nach Zugabe von K_2CO_3 (0.5 g) wurde der überschüssige Ester i. Vak. (20 mbar/60°C) entfernt und Ester **10** nach Säulenfiltration [SiO_2 , Et_2O] fraktioniert destilliert (91°C/20 mbar).

Ethyl-5-Methyl-3-(1'-methylethyl)-4-hexenoat (**10**)^[38]

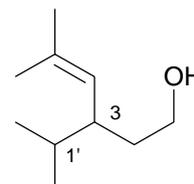
Ausbeute: 1.73 g (8.70 mmol, 8%). Die 1H -NMR-spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus der Literatur^[38] überein.



Analog der Vorschrift 3.7.2.1 wurde Ethyl-5-Methyl-3-(1'-methylethyl)-4-hexenoat (**10**) (1.73 g, 8.70 mmol) mit 1 Moläquiv. LiAlH₄ zu Alkohol **4j** reduziert und säulenchromatographisch gereinigt [SiO₂, PE/Et₂O/CH₂Cl₂, 4/1/1 (v/v/v)].

5-Methyl-3-(1'-methylethyl)-4-hexen-1-ol (**4j**)

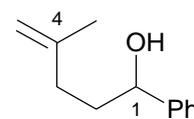
Ausbeute: 1.17 g (7.48 mmol, 86%), farbloses Öl. ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ =: δ = 0.82 (d, J = 6.7 Hz 3 H, 2'-H), = 0.87 (d, J = 6.7 Hz 3 H, 2'-H), 1.34–1.46 (m, 1 H, 2-H), 1.53 (m_c, 1 H, 1'-H), 1.62 (s, 3 H, 6-H), 1.72 (s, 3 H, 7-H), 1.66 - 1.78 (m, 1 H, 2-H), 2.17 (m_c, 1 H, 3-H), 3.56 (m_c, 2 H, 1-H), 4.93 (dq_{int}, J_d = 10.2, J_{quint} = 1.4 Hz, 1 H, 4-H); ¹³C NMR (63 MHz): δ = 19.32 (C-2'), 19.81 (C-3'), 20.48 (C-6), 26.22 (C-7), 33.29 (C-1'), 36.44 (C-2), 41.95 (C-3), 62.73 (C-1), 114.4 (C-4), 127.7 (C-5); MS (70 eV, EI): m/z (%) = 156 (16) [M⁺], 113 (42) [C₇H₁₃O⁺], 95 (83) [C₇H₁₂⁺], 69 (100) [C₅H₈⁺], 55 (53) [C₄H₇⁺]; C₁₀H₂₀O (156.3): Ber. C 76.86, H 12.90; Gef. C 76.94, H 12.63.



3.7.2.1.4 4-Methyl-1-phenyl-4-penten-1-ol (**4m**)

Analog der Vorschrift 3.7.2.1 wurde 4-Methyl-1-phenyl-4-penten-1-on (**12**)^[19] (4.0 g, 23.0 mmol) mit 0.5 Moläquiv. LiAlH₄ zu Alkohol **4m** reduziert und säulenchromatographisch gereinigt [SiO₂, PE/Et₂O/CH₂Cl₂, 1/1/1 (v/v/v)].

Ausbeute: 3.28 g (18.6 mmol, 81%), farbloses Öl. ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.66 (s, 3 H, 1'-H), 1.71–1.89 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 1.90–2.08 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 2.05 (s, br., 1 H, OH), 4.57 (dd, J = 7.3 Hz, 5.7 Hz, 1 H, 1-H), 4.64 (m_c, 1 H, 5-H), 4.67 (m_c, 1 H, 5-H), 7.18–7.32 (5 H, Ph-H); ¹³C NMR (63 MHz): δ = 22.47 (C-1'), 33.92 (C-3), 36.78 (C-2), 74.15 (C-1), 110.1 (C-5), 125.9, 127.5, 128.4, 144.6 (C-Ph), 145.4 (C-4); MS (70 eV, EI): m/z (%) = 176 (5) [M⁺], 161 (21) [C₁₁H₁₃O⁺], 145 (26) [C₁₁H₁₃⁺], 104 (100) [C₈H₈⁺], 77 (95) [C₆H₅⁺]; C₁₂H₁₆O (176.3): Ber. C 81.77, H 9.15; Gef. C 81.56, H 9.04.



3.7.3 Oxidationen der Bishomoallylkohole **4**

3.7.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift für Persäure-vermittelte Oxidationen

Eine Lösung von *m*CPBA (1.5 Moläquiv., 70proz.) in Dichlormethan (1 ml/mmol) wurde innerhalb einer halben Stunde zu einem Bishomoallylkohol **4** in Dichlormethan (1 ml/mmol) getropft. Die Reaktionsmischung wurde 8 h bei 25°C gerührt. Die ausgefallene *meta*-Chlorbenzoesäure wurde abfiltriert, das Filtrat mit Dichlormethan (2 × 2 ml/mmol) und die vereinigten organischen Phasen mit ges. wäßr. Na₂SO₄-Lösung (1 ml/mmol) und mit ges. wäßr. Na₂CO₃-Lösung (2 ml/mmol) gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert (2 ml/mmol), die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und i. Vak. (40°C/650 mbar) entfernt. Das Produkt wurde destilliert und anschließend säulenchromatographisch (SiO₂) gereinigt.

3.7.3.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift für Vanadium(V)-katalysierte Oxidationen

Eine Lösung eines 4-Penten-1-ols **4** (1.00 mmol) in Chloroform (5 ml/mmol) wurde mit dem entsprechenden Vanadium(V)-Schiffbasekomplex **13** (0.1 Moläquiv.) versetzt und bei 25°C 5 min gerührt. Zur tiefbraunen Reaktionsmischung wurde *TBHP* (5.5 M in Nonan, 1.5 Moläquiv.) zugegeben und die rot-schwarz verfärbte Lösung 48 h bei 25°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. (250 mbar/40°C) entfernt, das Rohprodukt säulenfiltriert [Al₂O₃, Et₂O], fraktioniert destilliert und anschließend säulenchromatographisch (SiO₂) gereinigt.

Analytische Ansätze (≤ 0.1 mmol) wurden mit einem internen Standard (*n*-C₁₄H₃₀, 0.01 mmol) versetzt. Die Ausbeuten wurden daraufhin GC-analytisch nach Extraktion der Produkte [CHCl₃/ges. wäßr. Na₂S₂O₃-Lösung (2 ml/2 ml)] über Flächenfaktoren bestimmt.

3.7.3.3 Oxidationen 1-substituierter Penten-1-ole **4a–d**

3.7.3.3.1 Oxidation von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**4a**)

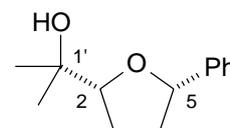
Analog der Vorschrift 3.7.3.2 wurde 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**4a**)^[4] (190 mg, 1.00 mmol) mit *TBHP* (273 µl, 5.5 M in Nonan, 1.50 mmol) und dem entsprechenden Vanadium-Katalysator **13** (0.10 mmol) umgesetzt und die Produkte nach Entfernen des Lösungsmittels

i. Vak. (250 mbar/40°C) und Säulenfiltration [Al₂O₃, Et₂O] fraktioniert destilliert und säulenchromatographisch gereinigt [SiO₂, PE/Aceton, 4/1 (v/v)], oder aber deren Ausbeuten über zugestztes *n*-Tetradecan (0.05 mmol) als internen Standard GC-analytisch bestimmt.

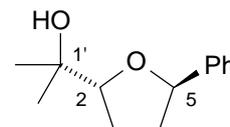
2-(2-Hydroxy-2-methylethyl)-5-phenyltetrahydrofuran (5a)^[24,39]

Ausbeute: 140 mg (0.74 mmol, 74%), farblose Flüssigkeit. Sdp.: 140°C/10⁻² mbar (Kugelrohr, Lit.^[39] keine Angaben) als Isomerengemisch, *cis:trans* = 98:2.

cis-**5a**: $R_f = 0.40$ (PE/Aceton = 4/1); GC (DB 5, TP1): $t_r = 11.54$ min; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.15$ (s, 3 H, 2'-H), 1.23 (s, 3 H, 3'-H), 1.66–1.80 (m_c, 1 H, 3-H), 1.85–1.95 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 2.05 (s, br., 1 H, OH), 2.17–2.29 (m_c, 1 H, 4-H), 3.80 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H, 2-H), 4.80 (dd, $J = 8.2, 6.7$, Hz, 1 H, 5-H), 7.19–7.35 (m, 5 H, Ph-H).



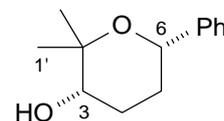
trans-**5a**: $R_f = 0.42$ (PE/Aceton = 4/1); GC (DB 5, TP1): $t_r = 11.62$ min; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.12$ (s, 3 H, 2'-H), 1.23 (s, 3 H, 3'-H), 1.74–1.96 (m, 3 H, 3-H, 4-H), 2.05 (s, br., 1 H, OH), 2.24–2.36 (m_c, 1 H, 4-H), 3.97 (dd, $J = 7.5, 6.7$, Hz, 1 H, 2-H), 4.92 (dd, $J = 8.2, 5.9$, Hz, 1 H, 5-H), 7.19–7.35 (m, 5 H, Ph-H).



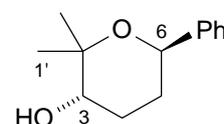
2,2-Dimethyl-3-hydroxy-6-phenyltetrahydropyran (6a)^[24,39]

Ausbeute: 24 mg (0.12 mmol, 12%), farblose Kristalle. Schmp.: 141°C (subl., Lit.^[39] 142–143°C) als Isomerengemisch, *cis:trans* = 46:54.

cis-**6a**: $R_f = 0.17$ (PE/Aceton = 4/1); GC (DB 5, TP1): $t_r = 12.35$ min; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.33$ (s, 3 H, 1'-H), 1.38 (s, 3 H, 2'-H), 1.58 (s, br., 1 H, OH), 1.60–1.97 (m, 4 H, 3-H, 4-H), 3.48 (t, $J = 2.9$ Hz, 1 H, 6-H), 4.70 (dd, $J = 11.7, 2.9$, Hz, 1 H, 3-H), 7.16–7.28 (m, 5 H, Ph-H).



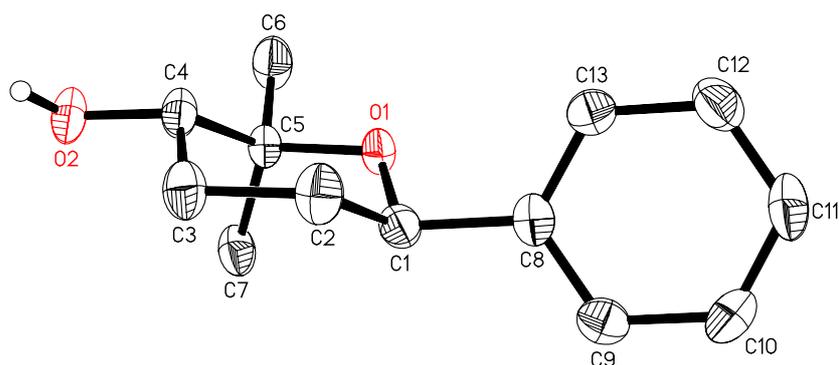
trans-**6a**: $R_f = 0.15$ (PE/Aceton = 4/1); GC (DB 5, TP1): $t_r = 12.45$ min; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.30$ (s, 3 H, 1'-H), 1.37 (s, 3 H, 2'-H), 1.56 (s, br., 1 H, OH), 1.61–1.78 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 1.90–1.97 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 3.56 (dd, $J = 11.4, 4.4$, Hz, 1 H, 6-H), 4.57 (dd, $J = 11.4, 2.0$, Hz, 1 H, 5-H), 7.19–7.32 (m, 5 H, Ph-H).



Röntgenbeugungsanalyse von *trans*-6a^[26]

Kristalldaten und Strukturverfeinerung:

Summenformel:	C ₁₃ H ₁₈ O ₂	
Molekulargewicht:	206.28	
Diffraktometer:	Enraf Nonius CAD4	
Strahlung:	MoK _α	
Monochromator:	Graphit	
Temperatur:	173 (2) K	
Wellenlänge:	0.71073 Å	
Kristallsystem:	Monoklin	
Raumgruppe:	P2(1)/n	
Zelldimensionen:	a = 9.4212 (6) Å	α = 90.000 (10)°
	b = 12.8792 (9) Å	β = 105.6090(10)°
	c = 10.0568 (7) Å	γ = 90.000 (10)°
Zellvolumen:	1175.26 (14) Å ³	
Z:	4	
Berechnete Dichte:	1.166 Mg/m ⁻³	
Absorptionskoeffizient:	0.077 mm ⁻¹	
F(000):	448	
Kristallgröße:	0.30 × 0.30 × 0.30 mm	
Gemessener θ-Bereich:	2.63 - 26.42°	
Indexgrenzen:	-11 ≤ h ≤ 11, 0 ≤ k ≤ 16, 0 ≤ l ≤ 12	
Anzahl der gemessenen Reflexe:	9524	
Unabhängige Reflexe:	2412 (R _{int} = 0.418)	
Strukturverfeinerung:	Vollmatrix Least-Squares an F ²	
Daten / Restraints / Parameter:	2263 / 0 / 208	
Goodness-of-fit an F ² :	1.339	
Endgültige R-Werte [I > 2σ (I)]:	R1 = 0.0829, wR2 = 0.1625	
R-Werte (sämtliche Daten):	R1 = 0.0883, wR2 = 0.1651	
Größtes Differenzen-Maximum und -Minimum:	0.335 und -0.216 e. Å ⁻³	
Verwendete Programme:	SHELXL-97, SHELXS-97	



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

	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(1)	2884(3)	1172(2)	5636(3)	27(1)
C(2)	4520(3)	1066(2)	6386(3)	34(1)
C(3)	4791(3)	1413(2)	7893(3)	34(1)
C(4)	4195(3)	2494(2)	7961(2)	29(1)
C(5)	2567(3)	2596(2)	7167(2)	24(1)
C(6)	2110(4)	3725(2)	6970(3)	40(1)
C(7)	1541(3)	2002(3)	7848(3)	33(1)
C(8)	2550(3)	950(2)	4100(2)	26(1)
C(9)	1781(3)	60(2)	3546(3)	33(1)
C(10)	1489(3)	-146(2)	2133(3)	39(1)
C(11)	1965(3)	539(3)	1288(3)	40(1)
C(13)	3019(3)	1624(2)	3223(3)	34(1)
O(1)	2384(2)	2212(1)	5764(2)	25(1)
O(2)	4327(2)	2817(2)	9350(2)	34(1)

Die isotropen Temperaturkoeffizienten U sind definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij} -Tensors.

Oxidation von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**4a**) mittels unterschiedlicher Vanadium(V)-Schiffbasekomplexe **13a–n**

Analog der Vorschrift 3.7.3.2 wurde 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**4a**) (19.0 mg, 0.10 mmol) mit TBHP (27 μ l, 5.5 M in Nonan, 0.15 mmol) und dem entsprechenden Vanadium-Katalysator **13** (0.01 mmol) in Gegenwart von *n*-Tetradecan (0.05 mmol, interner Standard) umgesetzt und die Ausbeuten GC-analytisch bestimmt.

Tabelle 3.7.3.3.1.1. Oxidation von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**4a**) mittels unterschiedlicher Vanadiumschiffbasekomplexe **13a–n**

Eintrag	Komplex	Ligand (L)	5a		6a	
			Selektivität ^[a] <i>cis:trans</i>	Ausbeute ^[a] [%]	Ausbeute ^[a] [%]	Selektivität ^[a] <i>cis:trans</i>
1	–		–	–	–	–
2	VO(acac) ₂		94:6	76	19	46:54
3	13a	salamp	98:2	81	14	49:51
4	13b	salhis	98:2	58	6	40:60
5	13c	salant	97:3	63	11	29:71
6	13d	salin	97:3	83	13	46:54
7	13e	salphamol	97:3	81	15	44:56
8	13f	saldiphol	97:3	80	16	49:51
9	13g	salcampol	98:2	80	14	49:51
10	13h	dbsalval	98:2	29	3	40:60
11	13i	dbsallev	97:3	36	7	30:70
12	13j	salmetol	98:2	82	12	39:61
13	13k	dbsalmetol	98:2	70	10	33:67
14	13l	dbsalisoser	98:2	59	7	33:67
15	13m	2-salpheam	97:3	62	13	46:54
16	13n	salen	86:14	6	5	13:87

[a] GC-analytisch.

3.7.3.3.2 Oxidation von 2,2,7-Trimethyl-6-octen-3-ol (**4b**)

Analog der Vorschrift 3.7.3.2 wurde 2,2,7-Trimethyl-6-octen-3-ol (**4b**) (170 mg, 1.00 mmol) mit TBHP (273 μ l, 5.5 M in Nonan, 1.50 mmol) und VO(salin)(OEt) (**13d**) (36.3 mg, 0.10

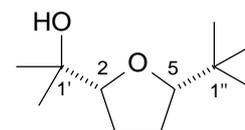
mmol) umgesetzt und die Produkte nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (250 mbar/40°C) und Säulenfiltration [Al₂O₃, Et₂O] fraktioniert destilliert und säulenchromatographisch gereinigt [SiO₂, PE/Et₂O/CH₂Cl₂, 4/1/1 (v/v/v)].

2-(2-Hydroxy-2-methylethyl)-5-*tert*-butyltetrahydrofuran (5b)

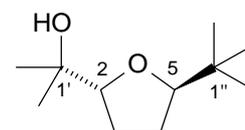
Ausbeute: 133 mg (0.71 mmol, 71%), farblose Flüssigkeit. Sdp.: 140°C/10 mbar (Kugelrohr) als Isomergemisch, *cis:trans* = 91:9.

MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 186 (1) [M⁺], 129 (5) [M⁺ - C₄H₉], 85 (32) [C₅H₉O⁺] 59 (100) [C₃H₇O⁺], 57 (62) [C₄H₉⁺], 39 (31) [C₃H₃⁺]; C₁₁H₂₂O₂ (186.3): Ber. C 70.92, H 11.90; Gef. C 70.37, H 11.89.

cis-**5b**: *R*_f = 0.78 (PE/Et₂O/CH₂Cl₂, 4/1/1); GC (DB 5, TP2): *t*_r = 10.25 min; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.90 (s, 9 H, 2''-H), 1.13 (s, 3 H, 2'-H), 1.23 (s, 3 H, 3'-H), 1.52–1.83 (m, 4 H, 3-H, 4-H), 3.54 (dd, *J* = 8.2, 6.4 Hz, 1 H, 5-H), 3.65 (dd, *J* = 7.5, 6.9 Hz, 1 H, 2-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 24.63 (C-2'), 26.26 (C-2''), 26.40 (C-3') 27.72 (C-3), 29.21 (C-4), 34.64 (C-1''), 71.85 (C-1'), 85.54 (C-5), 87.55 (C-2).



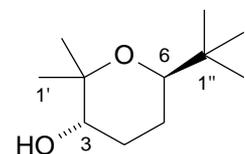
trans-**5b** *R*_f = 0.75 (PE/Et₂O/CH₂Cl₂, 4/1/1); GC (DB 5, TP2): *t*_r = 10.28 min; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.87 (s, 9 H, 2''-H), 1.10 (s, 3 H, 2'-H), 1.21 (s, 3 H, 3'-H), 1.60–1.90 (m, 4 H, 3-H, 4-H), 3.63 (dd, *J* = 10.7, 6.0 Hz, 1 H, 5-H), 3.67 (dd, *J* = 9.1, 5.6 Hz, 1 H, 2-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 24.25 (C-2'), 26.05 (C-2''), 26.35 (C-3') 27.62 (C-3), 28.77 (C-4), 33.94 (C-1''), 71.97 (C-1'), 86.44 (C-5), 88.45 (C-2).



trans-2,2-Dimethyl-3-hydroxy-6-*tert*-butyltetrahydrofuran *trans*-(6b)

Ausbeute: 7 mg (0.04 mmol, 4%), farblose Kristalle. Schmp.: 43°C, Sdp.: 140°C/10 mbar (Kugelrohr).

trans-**6b**: *R*_f = 0.65 (PE/Et₂O/CH₂Cl₂, 4/1/1); GC (DB 5, TP2): *t*_r = 11.26 min; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.77 (s, 9 H, 2''-H), 1.05 (s, 3 H, 1'-H), 1.14 (s, 3 H, 2'-H), 1.45–1.92 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 3.04 (dd, *J* = 11.2, 2.4 Hz, 1 H, 3-H), 3.35 (dd, *J* = 11.0, 4.8 Hz, 1 H, 6-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 24.06



(C-1'), 25.58 (C-2''), 25.87 (C-2') 27.32 (C-4), 28.37 (C-5), 33.47 (C-1''), 74.32 (C-3), 74.62 (C-6), 76.61 (C-2); MS (70 eV, EI), m/z (%): 186 (1) [M^+], 169 (16) [$M^+ - OH$], 129 (30) [$M^+ - C_4H_9$], 111 (27) [$M^+ - C_4H_9 - H_2O$], 85 (38) [C_5H_9O], 59 (100) [$C_3H_7O^+$], 57 (89) [$C_4H_9^+$]; $C_{11}H_{22}O_2$ (186.3): Ber. C 70.92, H 11.90; Gef. C 70.80, H 11.82.

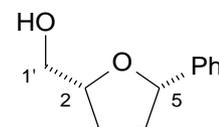
3.7.3.3.3 Oxidation von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**4c**)

Analog der Vorschrift 3.7.3.2 wurde 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**4c**)^[5] (162 mg, 1.00 mmol) mit TBHP (273 μ l, 5.5 M in Nonan, 1.50 mmol) und VO(salin)(OEt) (**13d**) (36.3 mg, 0.10 mmol) umgesetzt und die Produkte nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (250 mbar/40°C) und Säulenfiltration [Al_2O_3 , Et_2O] fraktioniert destilliert und säulenchromatographisch gereinigt [SiO_2 , PE/Aceton, 2/1 (v/v)].

2-Hydroxymethyl-5-phenyltetrahydrofuran (**5c**)^[24,40]

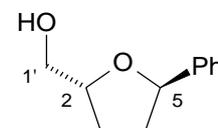
Ausbeute: 84 mg (0.47 mmol, 47%), farblose Flüssigkeit. Sdp.: 135°C/10⁻² mbar (Kugelfrohr, Lit.^[40] keine Angaben) als Isomerengemisch, *cis:trans* = 39:61.

cis-**5c**: R_f = 0.19 (PE/Aceton = 2/1); GC (DB 5, TP1): t_r = 10.93 min; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.74–1.87 (m, 2H, 3-H, 4-H), 1.91–2.09 (m, 1H, 4-H),



2.04 (s, 1H, OH), 2.20–2.37 (m, 1H, 3-H), 3.67 (ddd, J = 17.1, 11.5, 6.1 Hz, 2H, 1'-H), 4.13 (m, 1H, 2-H), 4.84 (dd, J = 7.8, 6.6 Hz, 1H, 5-H), 7.17–7.29 (m, 5H, Ph-H).

trans-**5c**: R_f = 0.21 (PE/Aceton = 2/1); GC (DB 5, TP1): t_r = 10.76 min; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.74–1.87 (m, 2H, 3-H, 4-H), 1.91–2.09 (m, 1H,



4-H), 2.04 (s, 1H, OH), 2.20–2.37 (m, 1H, 3-H), 3.67 (ddd, J = 15.0, 11.6, 3.4 Hz, 2H, 1'-H), 4.29 (m, 1H, 2-H), 4.92 (dd, J = 7.8, 6.3 Hz, 1H, 5-H), 7.17–7.29 (m, 5H, Ph-H).

3.7.3.3.4 Oxidation von 2,2-Dimethyl-6-hepten-3-ol (**4d**)

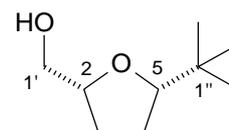
Analog der Vorschrift 3.7.3.2 wurde 2,2-Dimethyl-6-hepten-3-ol (**4d**)^[13] (142 mg, 1.00 mmol) mit TBHP (273 μ l, 5.5 M in Nonan, 1.50 mmol) und VO(salin)(OEt) (**13d**) (36.3 mg, 0.10 mmol) umgesetzt und die Produkte nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (250 mbar/40°C)

und Säulenfiltration [Al_2O_3 , Et_2O] fraktioniert destilliert und säulenchromatographisch gereinigt [SiO_2 , $\text{PE}/\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 4/1/1 (v/v/v)].

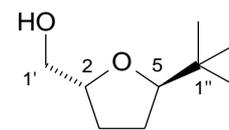
2-(2-Hydroxy-2-methylethyl)-5-*tert*-butyltetrahydrofuran (**5d**)^[40,41]

Ausbeute: 133 mg (0.57 mmol, 57%), farblose Flüssigkeit. Sdp.: 100°C/10 mbar (Kugelrohr, Lit.^[41a] 91–92°C/10 mbar) als Isomerengemisch, *cis:trans* = 39:61.

cis-**5d**: $R_f = 0.66$ ($\text{PE}/\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 4/1/1); GC (DB 5, TP2): $t_r = 9.66$ min; ¹H-NMR (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 0.89$ (s, 9 H, 2''-H), 1.62–1.89 (m, 4 H, 3-H, 4-H), 3.46 (dd, $J = 11.2, 6.1$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.65 (dd, $J = 11.2, 8.4$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.61 (m_c, 1H, 5-H), 4.00 (m_c, 1H, 2-H).



trans-**5d** $R_f = 0.64$ ($\text{PE}/\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 4/1/1); GC (DB 5, TP2): $t_r = 9.69$ min; ¹H-NMR (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 0.88$ (s, 9 H, 2''-H), 1.55–1.96 (m, 4 H, 3-H, 4-H), 3.48 (dd, $J = 11.4, 6.3$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.65 (dd, $J = 11.4, 9.6$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.66 (m_c, 1H, 5-H), 4.01 (m_c, 1H, 2-H).



3.7.3.4 Oxidationen 2-substituierter Penten-1-ole 4e–h

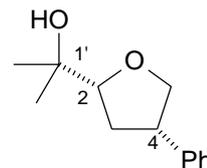
3.7.3.4.1 Oxidation von 5-Methyl-2-phenyl-4-hexen-1-ol (**4e**)

Analog der Vorschrift 3.7.3.2 wurde 5-Methyl-2-phenyl-4-hexen-1-ol (**4e**)^[6] (190 mg, 1.00 mmol) mit TBHP (273 μl , 5.5 M in Nonan, 1.50 mmol) und VO(salin)(OEt) (**13d**) (36.3 mg, 0.10 mmol) umgesetzt und die Produkte nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (250 mbar/40°C) und Säulenfiltration [Al_2O_3 , Et_2O] fraktioniert destilliert und säulenchromatographisch gereinigt [SiO_2 , PE/Aceton , 3/1 (v/v)].

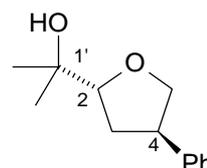
2-(2-Hydroxy-2-methylethyl)-4-phenyltetrahydrofuran (**5e**)^[24]

Ausbeute: 114 mg (0.55 mmol, 55%), farblose Flüssigkeit. Sdp.: 130°C/10⁻² mbar (Kugelrohr) als Isomerengemisch, *cis:trans* = 9:91.

cis-**5e**: $R_f = 0.29$ (PE/Aceton = 3/1); GC (DB 5, TP1): $t_r = 13.10$ min; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.20$ (s, 3H, 2'-H), 1.30 (s, 3H, 3'-H), 1.80–2.00 (m_c , 1H, 3-H), 2.27–2.39 (m_c , 1H, 3-H), 3.48–3.66 (m_c , 1H, 4-H), 3.77 (dd, $J = 9.6, 7.8$ Hz, 1H, 5-H), 3.93 (dd, $J = 9.5, 5.5$ Hz, 1H, 2-H), 4.26 (dd, $J = 8.9, 7.9$ Hz, 1H, 5-H), 7.23–7.36 (m, 5H, Ph-H).



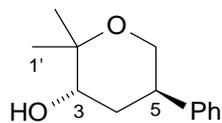
trans-**5e**: $R_f = 0.31$ (PE/Aceton = 3/1); GC (DB 5, TP1): $t_r = 12.06$ min; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.17$ (s, 3H, 2'-H), 1.29 (s, 3H, 3'-H), 1.91–2.02 (m_c , 1H, 3-H), 1.97 (s, br., 1H, OH), 2.27–2.39 (m_c , 1H, 3-H), 3.37–3.49 (ddd, $J = 13.7, 9.0, 6.9$ Hz, 1H, 4-H), 3.84 (dd, $J = 8.5, 7.0$ Hz, 1H, 5-H), 3.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, 2-H), 4.25 (dd, $J = 8.6, 7.0$ Hz, 1H, 5-H), 7.23–7.36 (m, 5H, Ph-H).



trans-2,2-Dimethyl-3-hydroxy-5-phenyltetrahydropyran *trans*-(**6e**)^[24]

Ausbeute: 8.03 mg (0.04 mmol, 4%), farblose Flüssigkeit. Sdp.: $130^\circ\text{C}/10^{-2}$ mbar (Kugelrohr).

trans-**6e**: $R_f = 0.25$ (PE/Aceton = 3/1); GC (DB 5, TP1): $t_r = 12.98$ min; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.31$ (s, 3H, 1'-H), 1.37 (s, 3H, 2'-H), 1.84 (s, 1H, OH), 1.98–2.08 (m_c , 1H, 4-H), 2.16–2.27 (m_c , 1H, 4-H), 3.20 (m_c , 1H, 5-H), 3.61 (dd, $J = 3.7, 3.4$ Hz, 1H, 6-H), 3.73 (dd, $J = 11.9, 10.4$ Hz, 1H, 3-H), 3.81 (ddd, $J = 11.6, 5.5, 1.5$ Hz, 1H, 6-H), 7.20–7.36 (m, 5H, Ph-H).



3.7.3.4.2 Oxidation von 2,6-Dimethyl-3-hydroxymethyl-5-hepten (**4f**)

Analog der Vorschrift 3.7.3.2 wurde 2,6-Dimethyl-3-hydroxymethyl-5-hepten (**4f**)^[7] (156 mg, 1.00 mmol) mit TBHP (273 μl , 5.5 M in Nonan, 1.50 mmol) und VO(salin)(OEt) (**13d**) (36.3 mg, 0.10 mmol) umgesetzt und die Produkte nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (250 mbar/ 40°C) und Säulenfiltration [Al_2O_3 , Et_2O] fraktioniert destilliert und säulenchromatographisch gereinigt [SiO_2 , PE/ $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 2/1/1 (v/v/v)].

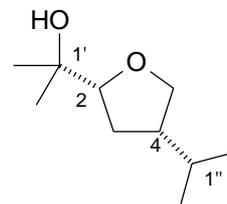
2-(2-Hydroxy-2-methylethyl)-4-isopropyltetrahydrofuran (**5f**)

Ausbeute: 149 mg (0.90 mmol, 90%), farblose Flüssigkeit. Sdp.: $120^\circ\text{C}/10$ mbar (Kugelrohr) als Isomerengemisch, *cis:trans* = 19:81.

MS (70 eV, EI), m/z (%): 172 (1) [M^+], 113 (54) [$C_7H_{13}O^+$], 95 (50) [$C_7H_{11}^+$] 59 (100) [$C_3H_7O^+$]; $C_{11}H_{22}O_2$ (186.3): Ber. C 69.72, H 11.70; Gef. C 69.62, H 11.58.

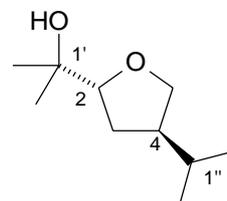
cis-**5f**: $R_f = 0.75$ (PE/Et₂O/CH₂Cl₂ = 2/1/1); GC (DB 5, TP2): $t_r = 13.10$ min;

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 0.87$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, 2''-H), 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, 3''-H), 1.11 (s, 3 H, 2'-H), 1.24 (s, 3 H, 3'-H), 1.44 (sept, $J = 6.7$ Hz, 1 H, 1''-H), 1.36–1.60 (m, 1H, 3-H), 1.76–2.05 (m, 1H, 3-H), 3.45 (dd, $J = 9.1, 8.1$ Hz, 1H, 5-H), 3.75 (dd, $J = 8.0, 5.3$ Hz, 1H, 2-H), 3.99 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, 5-H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 21.33$ (C-2'), 21.64 (C-2''), 24.12 (C-3''), 27.26 (C-3'), 29.65 (C-1''), 31.78 (C-3), 47.95 (C-4), 71.31 (C-1'), 72.95 (C-5), 86.63 (C-2).



trans-**5f**: $R_f = 0.75$ (PE/Et₂O/CH₂Cl₂ = 2/1/1); GC (DB 5, TP2): $t_r = 12.06$ min; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 0.87$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, 2''-H), 0.91

(d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, 3''-H), 1.11 (s, 3 H, 2'-H), 1.20 (s, 3 H, 3'-H), 1.48 (sept, $J = 6.6$ Hz, 1 H, 1''-H), 1.37–1.59 (m, 1H, 3-H), 1.78–1.98 (m, 1H, 3-H), 3.38 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H, 5-H), 3.73 (dd, $J = 8.6, 5.8$ Hz, 1H, 2-H), 4.04 (dd, $J = 8.6, 5.9$ Hz, 1H, 5-H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 21.34$ (C-2'), 21.53 (C-2''), 24.43 (C-3''), 26.83 (C-3'), 31.19 (C-1''), 31.69 (C-3), 47.17 (C-4), 71.66 (C-1'), 72.96 (C-5), 85.67 (C-2).



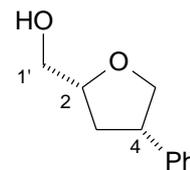
3.7.3.4.3 Oxidation von 2-Phenyl-4-penten-1-ol (**4g**)

Analog der Vorschrift 3.7.3.2 wurde 2-Phenyl-4-penten-1-ol (**4g**)^[8] (162 mg, 1.00 mmol) mit TBHP (273 μ l, 5.5 M in Nonan, 1.50 mmol) und VO(salin)(OEt) (**13d**) (36.3 mg, 0.10 mmol) umgesetzt und die Produkte nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (250 mbar/40°C) und Säulenfiltration [Al₂O₃, Et₂O] fraktioniert destilliert und säulenchromatographisch gereinigt [SiO₂, PE/Aceton, 2/1 (v/v)].

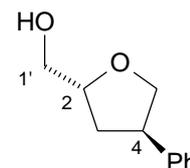
2-Hydroxymethyl-4-phenyltetrahydrofuran (**5g**)^[24]

Ausbeute: 77.1 mg (0.43 mmol, 43%), farblose Flüssigkeit. Sdp.: 145°C/10⁻² mbar (Kugelrohr) als Isomerengemisch, *cis:trans* = 36:64.

cis-**5g**: $R_f = 0.6$ (PE/Aceton = 2/1); GC (DB 5, TP1): $t_r = 11.26$ min; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.86$ (dt, $J_d = 12.3$ Hz, $J_t = 10.5$ Hz, 1H, 3-H), 2.28 (ddd, $J = 12.3, 7.4, 6.3$ Hz, 1H, 3-H), 2.34 (s, br., 1H, OH), 3.47 (m_c, 1H, 4-H), 3.61 (dd, $J = 11.6, 5.8$ Hz, 1H, 1'-H), 3.75 (m_c, 1H, 1'-H), 3.76 (dd, $J = 11.0, 8.6$ Hz, 1H, 5-H), 4.22 (dd, $J = 8.6, 7.0$ Hz, 1H, 5-H), 4.33 (m_c, 1H, 2-H), 7.16-7.32 (m, 5H, Ph-H).



trans-**5g**: $R_f = 0.6$ (PE/Aceton = 2/1); GC (DB 5, TP1): $t_r = 11.26$ min; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 2.08$ (dt, $J_d = 12.9$ Hz, $J_t = 7.9$ Hz, 1H, 3-H), 2.18 (ddd, $J = 12.9, 8.8, 5.8$ Hz, 1H, 3-H), 2.34 (s, br., 1H, OH), 3.42 (quint, $J = 7.9$ Hz, 1H, 4-H), 3.55 (dd, $J = 11.6, 5.8$ Hz, 1H, 1'-H), 3.71 (dd, $J = 11.6, 8.5$ Hz, 1H, 1'-H), 3.73 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H, 5-H), 4.24 (dd, $J = 8.6, 7.0$ Hz, 1H, 5-H), 4.30 (m_c, 1H, 2-H), 7.16-7.32 (m, 5H, Ph-H).



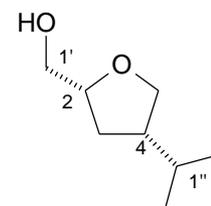
3.7.3.4.4 Oxidation von 3-Hydroxymethyl-2-methyl-5-hexen (**4h**)

Analog der Vorschrift 3.7.3.2 wurde 3-Hydroxymethyl-2-methyl-5-hexen (**4h**)^[9] (128 mg, 1.00 mmol) mit TBHP (273 μl , 5.5 M in Nonan, 1.50 mmol) und VO(salin)(OEt) (**13d**) (36.3 mg, 0.10 mmol) umgesetzt und die Produkte nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (250 mbar/40°C) und Säulenfiltration [Al_2O_3 , Et_2O] fraktioniert destilliert und säulenchromatographisch gereinigt [SiO_2 , PE/Aceton, 4/1 (v/v)].

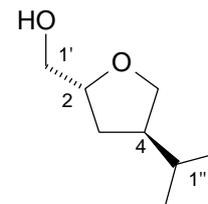
2-Hydroxymethyl-4-isopropyltetrahydrofuran (**5h**)^[9a]

Ausbeute: 77.1 mg (0.74 mmol, 74%), farblose Flüssigkeit. Sdp.: 95°C/10 mbar (Kugelrohr, Lit.^[9a] keine Angaben) als Isomerengemisch, *cis:trans* = 29:71.

cis-**5h**: $R_f = 0.48$ (PE/Aceton = 4/1); GC (DB 5, TP2): $t_r = 10.65$ min; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 0.87$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, 2''-H), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, 3''-H), 1.34 (m_c, 1H, 3-H), 1.47 (sept, $J = 6.6$ Hz, 1 H, 1''-H), 1.98 (m_c, 1H, 4-H), 2.00 (m_c, 1H, 3-H), 3.45 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5-H), 3.51 (dd, $J = 11.6, 5.9$ Hz, 1H, 1'-H), 3.69 (dd, $J = 11.6, 3.1$ Hz, 1H, 1'-H), 3.96 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5-H), 4.05 (m_c, 1H, 2-H).



trans-**5h**: $R_f = 0.47$ (PE/Aceton = 4/1); GC (DB 5, TP2): $t_r = 10.71$ min; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 0.87$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, 2''-H), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, 3''-H), 1.47 (sept, $J = 6.6$ Hz, 1 H, 1''-H), 1.64 (dt, $J_d = 12.5$ Hz, $J_t = 8.5$ Hz, 1H, 3-H), 1.82 (ddd, $J = 12.7, 8.5, 4.8$ Hz, 1H, 3-H), 1.93 (m_c, 1H, 4-H), 3.40 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, 5-H), 3.47 (dd, $J = 11.5, 6.2$ Hz, 1H, 1'-H), 3.62 (dd, $J = 11.5, 3.5$ Hz, 1H, 1'-H), 4.02 (dd, $J = 8.2, 7.5$ Hz, 1H, 5-H), 4.08 (m_c, 1H, 2-H).



Oxidation von 3-Hydroxymethyl-2-methyl-5-hexen (**4h**) mittels unterschiedlicher Vanadiumschiffbasekomplexe **13a–e,g–l**

Analog der Vorschrift 3.7.3.2 wurde 3-Hydroxymethyl-2-methyl-5-hexen (**4h**)^[9] (12.8 mg, 0.10 mmol) mit TBHP (27 μl , 5.5 M in Nonan, 0.15 mmol) und dem entsprechenden Vanadium-Katalysator **13** (0.01 mmol) in Gegenwart von *n*-Tetradecan (0.05 mmol, interner Standard) umgesetzt und die Ausbeuten GC-analytisch bestimmt.

Tabelle 3.7.3.4.4.1. Oxidation von 3-Hydroxymethyl-2-methyl-5-hexen (**4h**) mittels unterschiedlicher Vanadiumschiffbasekomplexe **13a–e,g–l**

Eintrag	Komplex	Ligand (L)	4h	5h	
			Ausbeute ^[a] [%]	Ausbeute ^[a] [%]	Selektivität ^[a] <i>cis:trans</i>
1	–	–	–	–	–
2	VO(acac) ₂	–	11	78	40:60
3	13a	salamp	2	94	30:70
4	13b	salhis	45	46	41:59
5	13c	salant	2	91	36:64
6	13d	salin	2	90	29:71
7	13e	salphamol	3	83	31:69
8	13g	salcampol	9	83	33:66
9	13h	dbsalval	50	42	39:61
10	13i	dbsallev	49	29	28:72
11	13j	salmetol	2	84	32:68
12	13k	dbsalmetol	48	47	31:69
13	13l	dbsalisoser	84	9	25:75

[a] GC-analytisch.

3.7.3.5 Oxidationen 3-substituierter Penten-1-ole 4i-l

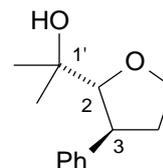
3.7.3.5.1 Oxidation von 5-Methyl-3-phenyl-4-hexen-1-ol (4i)

Analog der Vorschrift 3.7.3.2 wurde 5-Methyl-3-phenyl-4-hexen-1-ol (**4i**) (190 mg, 1.00 mmol) mit TBHP (273 μ l, 5.5 M in Nonan, 1.50 mmol) und VO(salin)(OEt) (**13d**) (36.3 mg, 0.10 mmol) umgesetzt und die Produkte nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (250 mbar/40°C) und Säulenfiltration [Al₂O₃, Et₂O] fraktioniert destilliert und säulenchromatographisch gereinigt [SiO₂, PE/CH₂Cl₂/Aceton, 2/1/1 (v/v/v)].

trans-2-(2-Hydroxy-2-methylethyl)-3-phenyltetrahydrofuran *trans*-(5i)

Ausbeute: 156 mg (0.76 mmol, 76%), farblose Flüssigkeit. Sdp.: 140°C/10⁻² mbar (Kugelrohr).

trans-**5i**: R_f = 0.45 (PE/CH₂Cl₂/Aceton = 2/1/1); GC (DB 5, TP2): t_r = 11.94 min; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.26 (s, 3 H, 2'-H), 1.29 (s, 3 H, 3'-H), 2.18 (s, br., 1 H, OH), 1.96–2.20 (m_c, 2 H, 4-H), 2.69 (dt, J_d = 9.5, J_t = 7.5 Hz, 1 H, 3-H), 2.97 (d, J = 9.5 Hz, 1 H, 2-H), 3.62 (dt, J_d = 11.3, J_t = 6.4, Hz, 1 H, 5-H), 3.76 (ddd, J = 11.1, 6.4, 5.8 Hz, 1 H, 5-H), 7.18–7.36 (m, 5 H, Ph-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 18.99 (C-3'), 24.84 (C-2'), 38.08 (C-4), 42.44 (C-3), 59.72 (C-1'), 60.75 (C-5), 68.00 (C-2), 126.8, 127.4, 128.8, 141.5 (C-Ph); MS (70 eV, EI), m/z (%): 206 (1) [M⁺], 148 (25) [M⁺ – C₃H₇O + H], 119 (40) [C₉H₁₁⁺], 117 (100) [M⁺ – C₇H₅], 103 (44) [C₈H₇⁺], 91 (73) [C₇H₇⁺], 77 (39) [C₆H₅⁺], 59 (20) [C₃H₇O⁺], 51 (29) [C₄H₃⁺], 39 (31) [C₃H₃⁺]; C₁₃H₁₈O₂ (206.3): Ber. C 75.69, H 8.80; Gef. C 75.32, H 8.68.



Analog der Vorschrift 3.7.3.1 wurden *m*CPBA [370 mg (70proz.), 1.50 mmol] und 5-Methyl-3-phenyl-4-hexen-1-ol (**4i**) (190 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und die Produkte nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (250 mbar/40°C) fraktioniert destilliert und säulenchromatographisch gereinigt [SiO₂, PE/CH₂Cl₂/Aceton = 2/1/1 (v/v/v)].

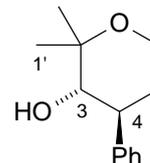
trans-2-(2-Hydroxy-2-methylethyl)-3-phenyltetrahydrofuran *trans*-(5i)

Ausbeute: 87.0 mg (0.48 mmol, 48%), farblose Flüssigkeit. Sdp.: 140°C/10⁻² mbar (Kugelrohr).

***trans*-2,2-Dimethyl-3-hydroxy-4-phenyltetrahydropyran *trans*-(6i)**

Ausbeute: 48.8 mg (0.24 mmol, 24%), farblose Flüssigkeit. Sdp.: 140°C/10⁻² mbar (Kugelrohr).

trans-6i: $R_f = 0.65$ (PE/CH₂Cl₂/Aceton = 2/1/1); GC (DB 5, TP2): $t_r = 12.14$ min; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.27$ (s, 3 H, 1'-H), 1.31 (s, 3 H, 2'-H), 1.66–1.78 (m_c, 1 H, 5-H), 1.82–2.00 (m_c, 1 H, 5-H), 2.76 (ddd, $J = 12.5, 10.7, 4.3$ Hz, 1 H, 4-H), 3.50 (d, $J = 10.7$ Hz, 1 H, 3-H), 3.70 (ddd, $J = 10.7, 6.4, 2.1$ Hz, 2 H, 6-H), 7.22–7.35 (m, 5H, Ph-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 16.42$ (C-1'), 28.56 (C-2'), 33.85 (C-5), 45.48 (C-4), 60.77 (C-6), 75.20 (C-2), 78.07 (C-3), 127.1, 128.0, 128.8, 141.8 (C-Ph); MS (70 eV, EI), m/z (%): 206 (6) [M⁺], 148 (21) [C₁₀H₁₂O⁺], 146 (39) [C₁₀H₁₀O⁺], 120 (92) [C₈H₈O⁺], 104 (41) [C₈H₈⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺], 43 (56) [C₂H₃O⁺]; C₁₃H₁₈O₂ (206.3): Ber. C 75.69, H 8.80; Gef. C 75.53, H 8.67.

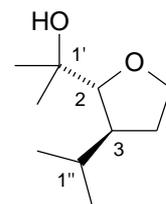
**3.7.3.5.2 Oxidation von 5-Methyl-3-(1'-methylethyl)-4-hexen-1-ol (4j)**

Analog der Vorschrift 3.7.3.2 wurde 5-Methyl-3-(1'-methylethyl)-4-hexen-1-ol (**4j**) (156 mg, 1.00 mmol) mit TBHP (273 μ l, 5.5 M in Nonan, 1.50 mmol) und VO(salin)(OEt) (**13d**) (36.3 mg, 0.10 mmol) umgesetzt und die Produkte nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (250 mbar/40°C) und Säulenfiltration [Al₂O₃, Et₂O] fraktioniert destilliert und säulenchromatographisch gereinigt [SiO₂, PE/Et₂O/CH₂Cl₂, 2/1/1 (v/v/v)].

***trans*-2-(2-Hydroxy-2-methylethyl)-3-isopropyltetrahydrofuran *trans*-(5j)**

Ausbeute: 93.6 mg (0.54 mmol, 54%), farblose Flüssigkeit. Sdp.: 120°C/10 mbar (Kugelrohr).

trans-5j: $R_f = 0.70$ (PE/ Et₂O/CH₂Cl₂ = 2/1/1); GC (DB 5, TP2): $t_r = 11.42$ min; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 0.90$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, 2''-H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, 3''-H), 1.20–1.32 (m, 1H, 3-H), 1.30 (s, 3 H, 2'-H), 1.33 (s, 3 H, 3'-H), 1.55–1.69 (m, 1H, 4-H), 1.67 (dq, $J_d = 7.3$ Hz, $J_q = 6.7$ Hz, 1 H, 1''-H), 1.78–1.92 (m, 1H, 4-H), 2.62 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, 2-H), 3.67 (dt, $J_d = 11.0$ Hz, $J_t = 6.1$ Hz, 1H,

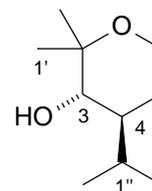


5-H), 3.75–3.82 (m_c, 1H, 5-H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 19.99 (C-2'), 20.35 (C-2''), 20.49 (C-3''), 25.19 (C-3'), 30.88 (C-1''), 33.94 (C-4), 41.81 (C-3), 60.04 (C-1'), 61.92 (C-5), 68.19 (C-2). MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 172 (2) [M⁺], 129 (18) [M⁺ – C₃H₇], 113 (24) [C₇H₁₃O⁺], 83 (42) [C₅H₇O⁺], 71 (97) [C₄H₇O⁺], 59 (100) [C₃H₇O⁺]; C₁₁H₂₂O₂ (186.3): Ber. C 69.72, H 11.70; Gef. C 69.33, H 11.45.

trans-2,2-Dimethyl-3-hydroxy-4-isopropyltetrahydropyran *trans*-(6j)

Ausbeute: 27.3 mg (0.16 mmol, 16%), farblose Flüssigkeit. Sdp.: 120°C/10 mbar (Kugelrohr).

trans-6j: *R*_f = 0.65 (PE/ Et₂O/CH₂Cl₂ = 2/1/1); GC (DB 5, TP2): *t*_r = 12.77 min; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.20 (s, 3 H, 1'-H), 1.24 (s, 3 H, 2'-H), 1.67–1.74 (m_c, 1 H, 5-H), 1.82–1.95 (m_c, 1 H, 1''-H), 1.97–2.06 (m_c, 1 H, 4-H), 2.07–2.15 (m_c, 1 H, 5-H), 3.65 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H, 3-H), 3.76–3.84 (m_c, 1 H, 6-H), 3.88–3.96 (m_c, 1 H, 6-H).



Eine Auftrennung für weitere Analytik (¹³C, MS) war nicht möglich.

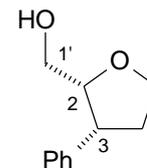
3.7.3.5.3 Oxidation von 3-Phenyl-4-penten-1-ol (4k)

Analog der Vorschrift 3.7.3.2 wurde 3-Phenyl-4-penten-1-ol (**4k**)^[10] (162 mg, 1.00 mmol) mit TBHP (273 μl, 5.5 M in Nonan, 1.50 mmol) und VO(salin)(OEt) (**13d**) (36.3 mg, 0.10 mmol) umgesetzt und die Produkte nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (250 mbar/40°C) und Säulenfiltration [Al₂O₃, Et₂O] fraktioniert destilliert und säulenchromatographisch gereinigt [SiO₂, PE/Aceton, 3/1 (v/v)].

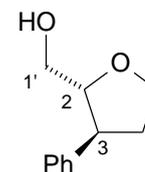
2-Hydroxymethyl-3-phenyltetrahydrofuran (5k)^[24]

Ausbeute: 77.1 mg (0.43 mmol, 43%), farblose Flüssigkeit. Sdp.: 125°C/10⁻² mbar (Kugelrohr) als Isomerenmischung, *cis:trans* = 40:60.

cis-**5k**: $R_f = 0.39$ (PE/Aceton = 3/1); GC (DB 5, TP1): $t_r = 11.03$ min; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 2.17\text{--}2.40$ (m_c , 2H, 4-H), 3.19 (dd, $J = 6.4, 5.2$ Hz, 2H, 1'-H), 3.54 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, 3-H), 3.94 (td, $J_t = 8.5$ Hz, $J_d = 7.6$ Hz, 1H, 5-H), 4.16 (m_c , 1H, 2-H), 4.21 (m_c , 1H, 5-H), 7.23–7.36 (m, 5H, Ph-H).



trans-**5k**: $R_f = 0.41$ (PE/Aceton = 3/1); GC (DB 5, TP1): $t_r = 10.66$ min; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 2.12\text{--}2.39$ (m_c , 2H, 4-H), 3.19 (q, $J = 8.6$ Hz, 1H, 3-H), 3.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, 1'-H), 3.75 (dd, $J = 11.8, 2.9$ Hz, 1H, 1'-H), 3.93 (m_c , 1H, 2-H), 4.00 (td, $J_t = 8.2$ Hz, $J_d = 7.0$ Hz, 1H, 5-H), 4.11 (td, $J_t = 8.2$ Hz, $J_d = 4.6$ Hz, 1H, 5-H), 7.23–7.36 (m, 5H, Ph-H).



Analog der Vorschrift 3.7.3.1 wurden *m*CPBA [1.19 g (70proz.), 4.82 mmol] und 3-Phenyl-4-penten-1-ol (**4k**) (521 mg, 3.21 mmol) umgesetzt und die Produkte nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (250 mbar/40°C) fraktioniert destilliert und säulenchromatographisch gereinigt [SiO_2 , PE/Aceton, 3/1 (v/v)].

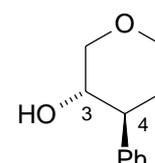
2-Hydroxymethyl-3-phenyltetrahydrofuran (**5k**)^[24]

Ausbeute: 360 mg (2.02 mmol, 64%), farblose Flüssigkeit. Sdp.: 125°C/10⁻² mbar (Kugelrohr) als Isomerengemisch, *cis:trans* = 25:75.

trans-3-Hydroxy-4-phenyltetrahydropyran *trans*-(**6k**)^[24]

Ausbeute: 185 mg (1.04 mmol, 32%), farblose Kristalle. Schmp.: 73°C, *cis:trans* = <2:>98.

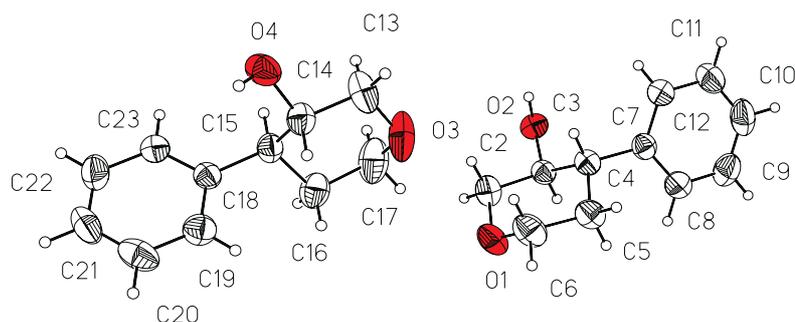
trans-**6k**: $R_f = 0.43$ (PE/Aceton = 3/1); GC (DB 5, TP1): $t_r = 10.76$ min; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.69$ (s, 1H, OH), 1.72–1.98 (m_c , 2H, 5-H), 2.57 (ddd, $J = 11.9, 9.9, 4.6$ Hz, 1H, 4-H), 3.18 (dd, $J = 10.3, 9.9$ Hz, 1H, 6-H), 3.43 (dt, $J_d = J_t = 11.6$ Hz, 2.9 Hz, 1H, 2-H), 3.75 (dt, $J_t = 9.9$ Hz, $J_d = 4.9$ Hz, 1H, 3-H), 3.96 (dd, $J = 11.3, 4.6$ Hz, 1H, 2-H), 4.08 (dd, $J = 10.8, 4.8$ Hz, 1H, 6-H), 7.18–7.36 (m, 5H, Ph-H).



Röntgenbeugungsanalyse von *trans*-3-Hydroxy-4-phenyltetrahydropyran *trans*-(6k)^[27]

Kristalldaten und Strukturverfeinerung:

Summenformel:	C ₁₁ H ₁₄ O ₂	
Molekulargewicht:	178.25	
Diffraktometer:	Enraf Nonius CAD4	
Strahlung:	MoK _α	
Monochromator:	Graphit	
Temperatur:	299 (2) K	
Wellenlänge:	0.71073 Å	
Kristallsystem:	Triklin	
Raumgruppe:	P-1	
Zelldimensionen:	a = 9.580 (3) Å	α = 77.380 (10)°
	b = 10.0150 (10) Å	β = 85.68(2)°
	c = 10.670 (2) Å	γ = 73.550 (10)°
Zellvolumen:	985.0 (4) Å ³	
Z:	4	
Berechnete Dichte:	1.236 Mg/m ⁻³	
Absorptionskoeffizient:	0.047 mm ⁻¹	
F(000):	384	
Kristallgröße:	0.50 × 0.22 × 0.10 mm	
Gemessener θ-Bereich:	1.69 - 25.97°	
Indexgrenzen:	-11 ≤ h ≤ 1, -12 ≤ k ≤ 11, -13 ≤ l ≤ 13	
Anzahl der gemessenen Reflexe:	4275	
Unabhängige Reflexe:	3752 (R _{int} = 0.1496)	
Strukturverfeinerung:	Vollmatrix Least-Squares an F ²	
Daten / Restraints / Parameter:	3752 / 0 / 254	
Goodness-of-fit an F ² :	0.979	
Endgültige R-Werte [I > 2σ (I)]:	R1 = 0.0616, wR2 = 0.1481	
R-Werte (sämtliche Daten):	R1 = 0.0138, wR2 = 0.1979	
Größtes Differenzen-Maximum und -Minimum:	0.290 und -0.349 e. Å ⁻³	
Verwendete Programme:	SHELXL-97, SHELXS-97	



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

	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(2)	3676(3)	3320(3)	1973(3)	49(1)
C(3)	4224(3)	1720(3)	2310(3)	38(1)
C(4)	2995(3)	1025(3)	2293(3)	38(1)
C(5)	2184(3)	1670(3)	1030(3)	48(1)
C(6)	1726(4)	3276(4)	799(4)	58(1)
C(7)	3541(3)	-594(3)	2562(3)	39(1)
C(8)	4282(3)	-1316(3)	1635(3)	49(1)
C(9)	4801(4)	-2781(4)	1903(4)	60(1)
C(10)	4590(4)	-3541(4)	3090(4)	65(1)
C(11)	3864(5)	-2841(4)	4021(4)	66(1)
C(12)	3337(4)	-1366(3)	3753(3)	50(1)
C(13)	-1576(4)	6643(4)	3879(4)	63(1)
C(14)	-2089(3)	8236(3)	3394(3)	44(1)
C(15)	-790(3)	8846(3)	3037(3)	40(1)
C(16)	209(3)	8020(4)	2113(4)	54(1)
C(17)	575(4)	6442(4)	2651(5)	74(1)
C(18)	-1230(3)	10438(3)	2552(3)	37(1)
C(19)	-1881(3)	11070(4)	1370(3)	49(1)
C(20)	-2291(4)	12535(4)	967(4)	60(1)
C(21)	-2066(4)	13386(4)	1725(4)	60(1)
C(22)	-1424(4)	12789(4)	2885(4)	59(1)
C(23)	-1000(3)	11320(3)	3292(3)	46(1)
O(1)	2956(2)	3828(2)	778(2)	57(1)
O(2)	4926(2)	1316(2)	3521(2)	44(1)
O(3)	-685(3)	5958(3)	2952(3)	81(1)
O(4)	-2959(2)	8830(3)	4379(2)	56(1)

Die isotropen Temperaturkoeffizienten U sind definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij} -Tensors.

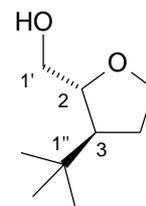
3.7.3.5.4 Oxidation von 3-(1',1'-dimethylethyl)-4-penten-1-ol (**4l**)

Analog der Vorschrift 3.7.3.2 wurde 3-(1',1'-dimethylethyl)-4-penten-1-ol (**4l**)^[14] (142 mg, 1.00 mmol) mit TBHP (273 μ l, 5.5 M in Nonan, 1.50 mmol) und VO(salin)(OEt) (**13d**) (36.3 mg, 0.10 mmol) umgesetzt und die Produkte nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (250 mbar/40°C) und Säulenfiltration [Al₂O₃, Et₂O] fraktioniert destilliert und säulenchromatographisch gereinigt [SiO₂, PE/Aceton, 4/1 (v/v)].

trans-2-Hydroxymethyl-3- *tert*-Butyltetrahydrofuran *trans*-(**5l**)

Ausbeute: 97.1 mg (0.61 mmol, 61%), farblose Flüssigkeit. Sdp.: 110°C/10 mbar (Kugelrohr).

cis-**5l**: R_f = 0.60 (PE/Aceton = 41); GC (DB 5, TP2): t_r = 9.54 min; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.96 (s, 9 H, 2''-H), 0.87–0.96 (m_c, 1H, 3-H), 1.56–1.70 (m_c, 1H, 4-H), 1.85–1.97 (m_c, 1H, 4-H), 2.62 (dd, J = 4.7, 2.9 Hz, 1H, 1'-H), 2.82 (ddd, J = 9.3, 3.8, 2.9 Hz, 1H, 2-H), 2.91 (dd, J = 4.7, 3.8 Hz, 1H, 1'-H), 3.68 (m_c, 1H, 5-H), 3.78 (m_c, 1H, 5-H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 27.94 (C-2''), 32.10 (C-1''), 33.34 (C-4), 49.31 (C-3), 54.61 (C-1'), 61.95 (C-5), 80.79 (C-2). MS (70 eV, EI), m/z (%): 158 (1) [M⁺], 141 (8) [C₉H₁₇O⁺], 127 (14) [C₈H₁₅O⁺], 69 (18) [C₄H₆O⁺], 57 (100) [C₄H₉⁺], 41 (34) [C₃H₆⁺]; C₉H₁₈O₂ (158.2): Ber. C 68.31, H 11.47; Gef. C 68.77, H 11.18.



3.7.3.6 Oxidationen mehrfach substituierter Penten-1-ole **4m,n**

3.7.3.6.1 Oxidation von 4-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**4m**)

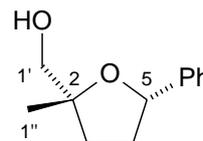
Analog der Vorschrift 3.7.3.2 wurde 4-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**4m**) (176 mg, 1.00 mmol) mit TBHP (273 μ l, 5.5 M in Nonan, 1.50 mmol) und VO(salin)(OEt) (**13d**) (36.3 mg, 0.10 mmol) umgesetzt und die Produkte nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (250 mbar/40°C) und Säulenfiltration [Al₂O₃, Et₂O] fraktioniert destilliert und säulenchromatographisch gereinigt [SiO₂, PE/Et₂O/CH₂Cl₂, 1/1/1 (v/v/v)].

2-Hydroxymethyl-2methyl-4-phenyltetrahydrofuran (**5m**)

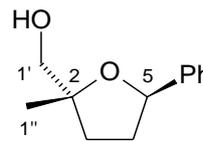
Ausbeute: 114 mg (0.82 mmol, 82%), farblose Flüssigkeit. Sdp.: 145°C/10⁻² mbar (Kugelrohr) als Isomerengemisch, *cis:trans* = 25:75.

MS (70 eV, EI, *m/z* (%): 161 (32) [C₁₁H₁₃O⁺], 117 (5) [C₉H₁₀⁺], 77 (7) [C₆H₅⁺] 43 (100) [C₂H₃O⁺]; C₁₂H₁₆O₂ (192.3): Ber. C 74.97, H 8.39; Gef. C 74.68, H 8.49.

cis-5m: *R*_f = 0.50 (PE/Et₂O/CH₂Cl₂, 1/1/1); GC (DB 5, TP1): *t*_r = 10.92 min; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.32 (s, 3H, 1''-H), 1.75–2.00 (m_c, 2H, 4-H, 3-H), 2.07–2.16 (m_c, 1H, 3-H), 2.18 (s, br., 1 H, OH), 2.27–2.39 (m_c, 1H, 4-H), 3.55 (dd, *J* = 18.4, 11.2 Hz, 2H, 1'-H), 5.00 (dd, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H, 5-H), 7.25–7.33 (m, 5H, Ph-H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 24.01 (C-1''), 34.99 (C-4), 35.66 (C-3), 69.72 (C-1'), 80.88 (C-2), 84.05 (C-5), 126.4, 128.0, 128.9, 142.7 (C-Ph).



trans-5m: *R*_f = 0.45 (PE/Et₂O/CH₂Cl₂, 1/1/1); GC (DB 5, TP1): *t*_r = 11.53 min; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.34 (s, 3H, 1''-H), 1.74–1.85 (m_c, 1H, 3-H), 1.87–2.00 (m_c, 1H, 4-H), 2.04–2.17 (m_c, 1H, 3-H), 2.25–2.36 (m_c, 1H, 4-H), 2.48 (s, br., 1 H, OH), 3.54 (s, 2H, 1'-H), 4.93 (dd, *J* = 9.3, 5.5 Hz, 1H, 5-H), 7.19–7.35 (m, 5H, Ph-H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 24.68 (C-1''), 34.44 (C-4), 36.03 (C-3), 69.06 (C-1'), 82.48 (C-2), 84.31 (C-5), 126.4, 128.0, 128.9, 142.7 (C-Ph).



3.7.3.6.2 Oxidation von *cis*-2-(3-Methyl-2-butenyl)-1-cyclohexanol *cis*-(**4n**)

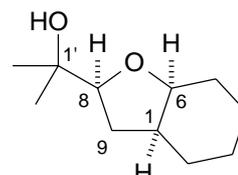
Analog der Vorschrift 3.7.3.2 wurde *cis*-2-(3-Methyl-2-butenyl)-1-cyclohexanol *cis*-(**4n**)^[11] (168 mg, 1.00 mmol) mit TBHP (273 μl, 5.5 M in Nonan, 1.50 mmol) und VO(salin)(OEt) (**13d**) (36.3 mg, 0.10 mmol) umgesetzt und die Produkte nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (250 mbar/40°C) und Säulenfiltration [Al₂O₃, Et₂O] fraktioniert destilliert und säulenchromatographisch gereinigt [SiO₂, PE/Et₂O, 1/1 (v/v)]. Die Oxidationsprodukte **5n** und **6n** ließen sich säulenchromatographisch nicht auftrennen und wurden deshalb mittels präparativer HPLC in die Isomere 1,6-*cis*-6,8-*cis*-**5n**, 1,6-*cis*-6,8-*trans*-**5n** und 1,6-*cis*-1,4-*trans*-**6n** aufgetrennt, bzw. angereichert.

1,6-cis-8-(2-Hydroxy-2-methylethyl)-7-oxabicyclo[4.3.0]-nonan 1,6-cis-(5n)

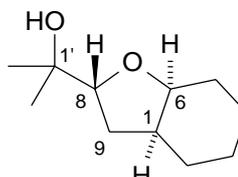
Ausbeute: 143 mg (0.78 mmol, 78%), farblose Flüssigkeit. Sdp.: 145°C/10 mbar (Kugelrohr) als Isomerengemisch, *cis:trans* = 77:23.

MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 184 (1) [M^+], 125 (44) [$C_8H_{13}O^+$], 102 (39) [$C_{10}H_5O_2^+$], 81 (93) [$C_6H_9^+$], 59 (100) [$C_3H_7O^+$]; $C_{11}H_{20}O_2$ (184.3): Ber. C 71.70, H 10.80; Gef. C 70.23, H 10.66.

1,6-cis-6,8-cis-**5n**: R_f = 0.38 (PE/Et₂O, 1/1); HPLC (Nova Pak HR, 19 × 300 mm, Hexan/Isopropanol = 99/1, 10 ml/min, UV 204): t_r = 21.9 min; GC (DB 5, TP2): t_r = 13.19 min; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.14 (s, 3 H, 2'-H), 1.24 (s, 3 H, 3'-H), 1.21–1.92 (m, 8 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H), 1.56–1.84 (m, 2 H, 9-H), 2.12–2.23 (m_c, 1 H, 1-H), 3.69 (dd, J = 9.0, 7.3 Hz, 1 H, 8-H), 3.85 (dt, J_d = 5.8 Hz, J_t = 5.6 Hz, 1H, 6-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 21.93 (C-4), 22.99 (C-3), 24.43 (C-2'), 27.79 (C-2), 27.85 (C-3'), 29.25 (C-5), 31.71 (C-9), 37.39 (C-1), 70.54 (C-1'), 77.40 (C-6), 85.55 (C-8).



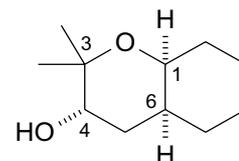
1,6-cis-6,8-trans-**5n**: R_f = 0.38 (PE/Et₂O, 1/1); HPLC (Nova Pak HR, 19 × 300 mm, Hexan/Isopropanol = 99/1, 10 ml/min, UV 204): t_r = 24.6 min; GC (DB 5, TP2): t_r = 13.09 min; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.10 (s, 3 H, 2'-H), 1.20 (s, 3 H, 3'-H), 1.12–1.64 (m, 8 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H), 1.81–1.94 (m, 2 H, 9-H), 1.98–2.11 (m_c, 1 H, 1-H), 3.93 (dd, J = 9.1, 7.0 Hz, 1 H, 8-H), 3.95 (dd, J = 6.9, 4.3 Hz, 1 H, 6-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 20.49 (C-4), 23.69 (C-3), 23.99 (C-2'), 26.99 (C-2), 27.51 (C-3'), 28.34 (C-5), 33.49 (C-9), 38.50 (C-1), 72.48 (C-1'), 77.99 (C-6), 83.95 (C-8).



1,6-cis-1,4-trans-3,3-Dimethyl-4-hydroxy-2-oxabicyclo[4.4.0]-decan 1,6-cis-1,4-trans-(6n)

Ausbeute: 8.94 mg (0.05 mmol, 5%), farblose Flüssigkeit. Sdp.: 145°C/10 mbar (Kugelrohr).

1,6-cis-1,4-trans-**6n**: R_f = 0.38 (PE/Et₂O, 1/1); HPLC (Nova Pak HR, 19 × 300 mm, Hexan/Isopropanol = 99/1, 10 ml/min, UV 204): t_r = 23.0 min; GC (DB 5, TP2): t_r = 13.69 min; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.16 (s, 3 H, 2'-H), 1.28 (s, 3 H, 3'-H), 1.16–1.95 (m, 11 H, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 10-H), 3.40 (dd, J = 3.1, 2.9 Hz, 1 H, 9-H), 3.75–3.78 (m_c, 1 H, 6-H);



Eine Auftrennung für weitere Analytik (^{13}C , MS) war nicht möglich.

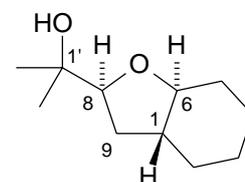
3.7.3.6.3 Oxidation von *trans*-2-(3-Methyl-2-butenyl)-1-cyclohexanol *trans*-(**4n**)

Analog der Vorschrift 3.7.3.2 wurde *trans*-2-(3-Methyl-2-butenyl)-1-cyclohexanol *trans*-(**4n**)^[11] (168 mg, 1.00 mmol) mit TBHP (273 μl , 5.5 M in Nonan, 1.50 mmol) und VO(salin)(OEt) (**13d**) (36.3 mg, 0.10 mmol) umgesetzt und die Produkte nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (250 mbar/40°C) und Säulenfiltration [Al_2O_3 , Et_2O] fraktioniert destilliert.

1,6-*trans*-6,8-*cis*-8-(2-Hydroxy-2-methylethyl)-7-oxabicyclo[4.3.0]-nonan 1,6-*trans*-6,8-*cis*-(**5n**)

Ausbeute: 154 mg (0.92 mmol, 92%), farblose Flüssigkeit. Sdp.: 145°C/10 mbar (Kugelrohr).

1,6-*trans*-6,8-*cis*-**5n**: $R_f = 0.37$ (PE/ Et_2O , 1/1); HPLC (Nova Pak HR, 19 \times 300 mm, Hexan/Isopropanol = 99/1, 10 ml/min, UV 204): $t_r = 25.3$ min; GC (DB 5, TP2): $t_r = 13.11$ min; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.13$



(s, 3 H, 2'-H), 1.21 (s, 3 H, 3'-H), 1.18–1.28 (m_c , 1 H, 1-H), 1.01–1.36 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H), 1.49 (dt, $J_d = 9.6$ Hz, $J_t = 11.3$ Hz, 1H, 9-H), 1.65–1.72 (m_c , 1 H, 3-H), 1.77–1.82 (m_c , 1 H, 4-H), 1.89 (ddd, $J = 11.3, 8.2, 3.6$ Hz, 1H, 9-H), 1.87–1.93 (m_c , 1 H, 2-H), 2.02 (s, br., 1H, OH), 2.07–2.14 (m_c , 1 H, 5-H), 3.05 (dt, $J_d = 3.4$ Hz, $J_t = 10.2$ Hz, 1H, 6-H), 3.77 (dd, $J = 9.6, 3.6$ Hz, 1 H, 8-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 24.28$ (C-4), 24.51 (C-3), 25.80 (C-2'), 26.69 (C-2), 29.29 (C-3'), 31.19 (C-5), 32.00 (C-9), 45.28 (C-1), 71.86 (C-1'), 83.68 (C-6), 84.25 (C-8). MS (70 eV, EI), m/z (%): 184 (3) [M^+], 102 (23) [$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2^+$], 82 (22) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$], 67 (58) [C_5H_7^+], 59 (100) [$\text{C}_3\text{H}_7\text{O}^+$], 41 (30) [C_3H_6^+]; $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (184.3): Ber. C 71.70, H 10.80; Gef. C 72.29, H 11.00.

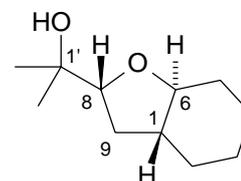
Analog der Vorschrift 3.7.3.1 wurden *m*CPBA [370 mg (70proz.), 1.50 mmol] und *trans*-2-(3-Methyl-2-butenyl)-1-cyclohexanol *trans*-(**4n**) (168 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und die Produkte nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (250 mbar/40°C) fraktioniert destilliert und säulenchromatographisch gereinigt [SiO_2 , PE/ Et_2O , 1/1 (v/v)]. Die Oxidationsprodukte **5n**

und **6n** ließen sich säulenchromatographisch nicht auftrennen und wurden deshalb mittels präparativer HPLC in die Isomere 1,6-*trans*-6,8-*cis*-**5n**, 1,6-*trans*-6,8-*trans*-**5n** und 1,6-*trans*-1,4-*trans*-**6n** aufgetrennt.

1,6-*trans*-6,8-*trans*-8-(2-Hydroxy-2-methylethyl)-7-oxabicyclo[4.3.0]-nonan 1,6-*trans*-6,8-*trans*-(5n**)**

Ausbeute: 112 mg (0.67 mmol, 67%), farblose Flüssigkeit. Sdp.: 145°C/10 mbar (Kugelrohr) als Isomerengemisch, *cis:trans* = 71:29.

1,6-*trans*-6,8-*trans*-**5n**: $R_f = 0.37$ (PE/Et₂O, 1/1); HPLC (Nova Pak HR, 19 × 300 mm, Hexan/Isopropanol = 99/1, 10 ml/min, UV 204): $t_r = 27.6$ min; GC (DB 5, TP2): $t_r = 13.33$ min; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.12$

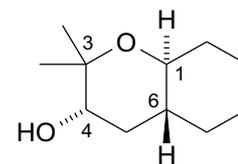


(s, 3 H, 2'-H), 1.24 (s, 3 H, 3'-H), 1.11–1.32 (m, 2 H, 2-H, 5-H), 1.21–1.31 (m_c, 1 H, 1-H), 1.49 (m_c, 1H, 9-H), 1.44–1.96 (m, 5 H, 2-H, 3-H, 4-H), 1.88–1.95 (m_c, 1 H, 9-H), 1.98 (s, br., 1H, OH), 2.06–2.14 (m_c, 1 H, 5-H), 3.14 (dt, $J_d = 3.7$ Hz, $J_t = 10.2$ Hz, 1H, 6-H), 3.85 (dd, $J = 9.6, 6.1$ Hz, 1 H, 8-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 23.81$ (C-4), 24.28 (C-3), 25.59 (C-2'), 27.11 (C-2), 28.92 (C-3'), 31.65 (C-5), 32.61 (C-9), 46.19 (C-1), 72.27 (C-1'), 84.08 (C-6), 85.40 (C-8).

1,6-*trans*-1,4-*trans*-3,3-Dimethyl-4-hydroxy-2-oxabicyclo[4.4.0]-decan 1,6-*trans*-1,4-*trans*-(6n**)**

Ausbeute: 41.6 mg (0.25 mmol, 25%), farblose Flüssigkeit. Sdp.: 145°C/10 mbar (Kugelrohr).

1,6-*trans*-1,4-*trans*-**6n**: $R_f = 0.37$ (PE/Et₂O, 1/1); HPLC (Nova Pak HR, 300 × 19 mm, Hexan/Isopropanol = 99/1, 10 ml/min, UV 204): $t_r = 31.9$ min; GC (DB 5, TP2): $t_r = 13.82$ min; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.17$



(s, 3 H, 2'-H), 1.28 (s, 3 H, 3'-H), 1.01–1.32 (m, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H), 1.52–1.68 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 10-H), 1.70–1.84 (m, 3 H, 2-H, 5-H, 10-H), 3.08 (ddd, $J = 10.1, 9.6, 3.8$ Hz, 1H, 9-H), 3.48 (dd, $J = 11.3, 4.6$ Hz, 1 H, 6-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 16.63$ (C-1'), 25.07 (C-4), 25.48 (C-3), 28.25 (C-2'), 31.30 (C-2), 32.46 (C-5), 35.79 (C-10), 42.21 (C-1), 73.97 (C-9), 74.59 (C-6), 75.36 (C-8). MS (70 eV, EI), m/z (%): 184 (3) [M^+], 102 (34) [$C_{10}H_{16}O_2^+$], 82

(27) [C₆H₁₀⁺], 67 (33) [C₅H₇⁺], 59 (100) [C₃H₇O⁺]; C₁₁H₂₀O₂ (184.3): Ber. C 71.70, H 10.80; Gef. C 70.37, H 11.43.

3.7.3.7 Oxidationen prochiraler Penten-1-ole **4o,p**

3.7.3.7.1 Oxidation von 4-Phenyl-4-penten-1-ol (**4o**)

Analog der Vorschrift 3.7.3.2 wurde 4-Phenyl-4-penten-1-ol (**4o**)^[12] (162 mg, 1.00 mmol) mit TBHP (273 μ l, 5.5 M in Nonan, 1.50 mmol) und VO[(+)-(salin)](OEt) **13d** bzw. VO[(-)-(salin)](OEt) **13d** (36.3 mg, 0.10 mmol) umgesetzt (alternativ können VO(OEt)₃ (2.1 mg, 0.10 mmol) und wahlweise (1*S*,2*R*)-**14d**^[35] oder (1*R*,2*S*)-**14d**^[35] (2.5 mg, 0.10 mmol) zu Pentenol **4o** und TBHP gegeben werden) und die Produkte nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (250 mbar/40°C) und Säulenfiltration [Al₂O₃, Et₂O] fraktioniert destilliert und säulenchromatographisch gereinigt [SiO₂, PE/Aceton, 2/1 (v/v)].

2-Hydroxymethyl-2-phenyltetrahydrofuran (**5o**)

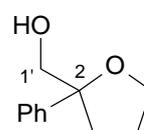
Ausbeute: s. Tabelle, farblose Flüssigkeit. Sdp.: 115°C/10⁻² mbar (Kugelrohr).

Tabelle 3.7.3.7.1.1 Oxidation von 4-Phenyl-4-penten-1-ol (**4o**)

Eintrag	Ligand (L*)	5o	
		Ausbeute ^[a] [%]	Selektivität (S):(R)
1	(+)-salinH ₂ (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- 14d	82	50:50 ^[b]
2	(-)-salinH ₂ (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- 14d	91	50:50 ^[b]

[a] Präparativ; [b] GC-analytisch; [c] HPLC-analytisch.

cis-**5m**: *R*_f = 0.40 (PE/Aceton = 2/1); HPLC (Daicel Chiracel OD-H, 250 × 4.6 mm, Hexan/Isopropanol = 98.5/1.5, 1.0 ml/min, UV 260): *t*_r = 20.8, 22.6 min; GC (DB 5, TP1): *t*_r = 9.29 min; (Beta Dex 325, TP3): *t*_r = 23.1, 24.0 min; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.78–1.91 (m_c, 1 H, 4-H), 1.92–2.04 (m_c, 1 H, 4-H), 2.12 (ddd, *J* = 15.7, 12.1, 7.1 Hz, 1H, 3-H), 2.37 (dt, *J*_d = 12.1 Hz, *J*_t = 8.2 Hz, 1H, 3-H), 2.75 (s, br., 1 H, OH), 3.66



(dd, $J = 12.8, 11.8$ Hz, 2H, 1'-H), 3.99 (ddt, $J_d = 15.7, 8.2$ Hz, $J_t = 7.1$ Hz, 2H, 5-H), 7.22-7.41 (m, 5H, Ph-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 26.09$ (C-4), 33.95 (C-3), 68.41 (C-1'), 68.94 (C-5), 87.40 (C-2), 125.3, 127.0, 128.2, 144.2 (C-Ph). MS (70 eV, EI), m/z (%): 178 (0.1) [M^+], 147 (100) [$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}^+$], 105 (95) [$\text{C}_7\text{H}_5\text{O}^+$], 77 (36) [C_6H_5^+], 51 (10) [C_4H_3^+]; $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (178.2): Ber. C 74.13, H 7.92; Gef. C 74.46, H 8.74.

3.7.3.7.2 Oxidation von 2-Methyl-5-hexen-2-ol (**4p**)

Analog der Vorschrift 3.7.3.2 wurde 4-Phenyl-4-penten-1-ol (**4p**)^[15] (162 mg, 1.00 mmol) mit TBHP (273 μl , 5.5 M in Nonan, 1.50 mmol) und VO[(+)-(salin)](OEt) **13d** bzw. VO[(-)-(salin)](OEt) **13d** (36.3 mg, 0.10 mmol) umgesetzt (alternativ können VO(OEt)₃ (2.1 mg, 0.10 mmol) und wahlweise (1*S*,2*R*)-**14d**^[35] oder (1*R*,2*S*)-**14d**^[35] (2.5 mg, 0.10 mmol) zu Pentenol **4o** und TBHP gegeben werden) und die Produkte nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (250 mbar/40°C) und Säulenfiltration [Al_2O_3 , Et_2O] fraktioniert destilliert und säulenchromatographisch gereinigt [SiO_2 , PE/Aceton, 2/1 (v/v)].

5,5-Dimethyl-2-Hydroxymethyltetrahydrofuran (**5p**)^[42]

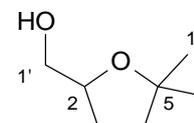
Ausbeute: s. Tabelle, farblose Flüssigkeit. Sdp.: 90°C/10 mbar (Kugelrohr).

Tabelle 3.7.3.7.2.1 Oxidation von 2-Methyl-5-hexen-2-ol (**4p**)

Eintrag	Ligand (L*)	5o	
		Ausbeute ^[a] [%]	Selektivität S:R
1	(+)-salinH ₂ (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- 14d	85	50:50 ^[b]
2	(-)-salinH ₂ (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- 14d	87	50:50 ^[b]

[a] Präparativ; [b] GC-analytisch; [c] HPLC-analytisch.

5p: $R_f = 0.55$ (PE/ $\text{Et}_2\text{O} = 3/1$); GC (DB 5, TP2): $t_r = 9.29$ min; (Beta Dex 325, TP4): $t_r = 13.3, 13.8$ min; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.24$ (s, 3H, 1''-H), 1.26 (s, 3H, 2''-H), 1.70–2.03 (m, 4H, 3-H, 4-H), 1.99 (s, br., 1 H, OH), 3.47 (dd, $J = 11.4, 5.3$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.67 (dd, $J = 11.4, 3.2$ Hz, 1 H, 1'-H), 4.10 (m_c, 1 H, 2-H).

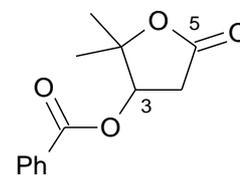


3.7.4 Darstellung von 2,2-Dimethyl-3-benzoyloxy-5- γ -butyrolacton (**16**).

Zu 2-(2-Hydroxy-2-methylethyl)-5-phenyltetrahydrofuran (**5a**) (84 mg, 0.40 mmol) in Chloroform (2 ml) wurde TBHP (110 μ l, 5.5 M in Nonan, 0.60 mmol) und VO(salamp)(OEt)(EtOH) **13a** (14.8 mg, 0.04 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 7 d bei 25°C gerührt, und das Produkt säulenfiltriert [Al_2O_3 , Et_2O] und säulenchromatographisch gereinigt [SiO_2 , PE/Aceton, 4/1 (v/v)].

Ausbeute: 17.2 mg (0.073 mmol, 18%), farblose Kristalle. Sdp.: 140°C/10⁻² mbar (Kugelrohr), Schmp.: 89°C

R_f = 0.35 (PE/Aceton = 4/1); GC (DB 5, TP1): t_r = 14.35 min; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.51 (s, 3 H, 1'-H), 1.52 (s, 3 H, 2'-H), 2.71 (dd, J = 18.4, 2.2 Hz, 1 H, 4-H), 3.18 (dd, J = 18.4, 6.8, Hz, 1 H, 4-H), 5.46 (dd, J = 6.8, 2.2, Hz, 1 H, 3-H), 7.46–7.64 (m, 3 H, Ph-H), 8.03–8.05 (m_c, 2 H, Ph-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz):

δ = 21.82 (C-1'), 26.42 (C-2'), 36.07 (C-4), 75.12 (C-3), 86.48 (C-2), 128.6, 128.8, 129.7, 133.7 (C-Ph), 165.6 (C-Bz), 173.5 (C-5); MS (70 eV, EI), m/z (%): 161 (30) [$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_2^+$], 147 (40) [$\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_2^+$], 129 (30) [$\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_3^+$], 91 (97) [C_7H_7^+], 43 (100) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$]; $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (234.3): Ber. C 66.66, H 6.02; Gef. C 67.13, H 5.88.

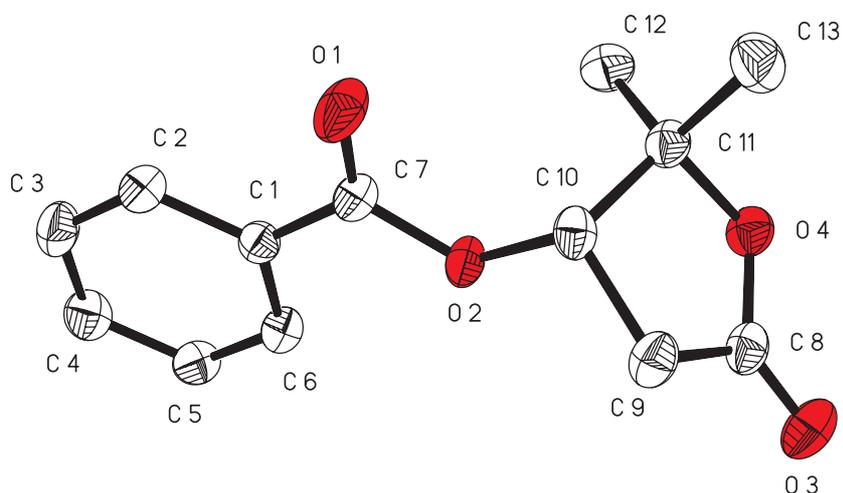
Röntgenbeugungsanalyse von 2,2 Dimethyl-3-benzoyloxy-5- γ -butyrolacton **16**^[25]

Kristalldaten und Strukturverfeinerung:

Summenformel:	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4$
Molekulargewicht:	234.24
Diffraktometer:	Enraf Nonius CAD4
Strahlung:	MoK α
Monochromator:	Graphit
Temperatur:	173 (2) K
Wellenlänge:	0.71073 Å

Kristalldaten und Strukturverfeinerung:

Kristallsystem:	monoklin	
Raumgruppe:	$P2_1/c$	
Zelldimensionen:	$a = 10.811 (2) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 5.4155 (5) \text{ \AA}$	$\beta = 98.871 (2)^\circ$
	$c = 20.210 (5) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen:	1169.0 (4) \AA^3	
Z:	4	
Berechnete Dichte:	1.331 Mg/m^{-3}	
Absorptionskoeffizient:	0.099 mm^{-1}	
$F(000)$:	496	
Kristallgröße:	0.30 × 0.30 × 0.30 mm	
Gemessener θ -Bereich:	3.00 - 22.46°	
Indexgrenzen:	$-11 \leq h \leq 11, -5 \leq k \leq 5, 0 \leq l \leq 21$	
Anzahl der gemessenen Reflexe:	2926	
Unabhängige Reflexe:	1512 ($R_{\text{int}} = 0.0610$)	
Strukturverfeinerung:	Vollmatrix Least-Squares an F^2	
Daten / Restraints / Parameter:	1512 / 0 / 152	
Goodness-of-fit an F^2 :	1.062	
Endgültige R -Werte [$I > 2\sigma(I)$]:	$R1 = 0.0377, wR2 = 0.0838$	
R -Werte (sämtliche Daten):	$R1 = 0.0555, wR2 = 0.0909$	
Größtes Differenzen-Maximum und -Minimum:	0.120 und -0.156 e. \AA^{-3}	
Verwendete Programme:	SHELXL-97, SHELXS-97	



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

	x	y	z	$U(\text{eq})$
O(1)	4351(1)	5420(3)	9117(1)	43(1)
O(2)	3448(1)	1986(3)	8641(1)	26(1)
O(3)	291(2)	-2385(3)	8291(1)	39(1)
O(4)	1387(1)	-947(3)	9235(1)	29(1)
C(1)	5535(2)	2787(4)	8511(1)	22(1)
C(2)	6580(2)	4323(4)	8612(1)	28(1)
C(3)	7632(2)	3726(5)	8338(1)	35(1)
C(4)	7658(2)	1598(5)	7969(1)	33(1)
C(5)	6629(2)	39(4)	7875(1)	30(1)
C(6)	5570(2)	634(4)	8144(1)	26(1)
C(7)	4416(2)	3577(4)	8795(1)	26(1)
C(8)	903(2)	-753(4)	8585(1)	27(1)
C(9)	1238 (2)	1712(4)	8320(1)	29(1)
C(10)	2273(2)	2677(5)	8846(1)	24(1)
C(11)	2057(2)	1334(4)	9486(1)	25(1)
C(12)	3220(2)	530(4)	9941(1)	33(1)
C(13)	1173(4)	2819(4)	9847(1)	38(1)

Die isotropen Temperaturkoeffizienten U sind definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_j -Tensors.

3.7.5 Stereochemische Studien und konkurrenzkinetische Untersuchungen

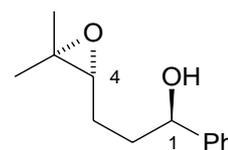
3.7.5.1 Epoxidierung von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (4a)

In einem Zeitraum von 15 min wurde Dimethyldioxiran^[28] (11.56 ml, 0.05 M in Aceton, 0.578 mmol) zu 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**4a**) (100 mg, 0.526 mmol) in Aceton (10 ml) bei 0°C zugetropft und weitere 30 min bei 25°C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion (KI/Stärke-Nachweis) wurden die Produkte **18** nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (650 mbar/40°C) ohne weitere Aufarbeitung quantitativ erhalten.

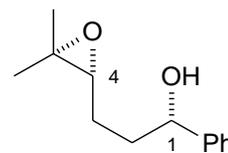
Ausbeute: 108 mg (0.522 mmol, 99%), farblose Flüssigkeit. Sdp.: 140°C/10 mbar (Kugelrohr) als Isomergemisch, *like:unlike* = 50:50.

MS (70 eV, EI), m/z (%): 206 (1) [M^+], 148 (14) [$C_{10}H_{12}O^+$], 104 (100) [$C_8H_8^+$], 77 (47) [$C_6H_5^+$], 59 (36) [$C_3H_7O^+$]; $C_{13}H_{18}O_2$ (206.3): Ber. C 75.69, H 8.80; Gef. C 75.79, H 8.89.

like-18: R_f = 0.40 (PE/Aceton = 4/1); 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 1.26 (s, 3 H, 2'-H), 1.31 (s, 3 H, 3'-H), 1.51–1.69 (m_c , 2 H, 3-H), 1.71–1.89 (m_c , 1 H, 2-H), 1.88–1.96 (m_c , 1 H, 2-H), 2.70 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1 H, 4-H), 4.80 (dd, J = 7.4, 5.7, Hz, 1 H, 1-H), 7.23–7.36 (m, 5 H, Ph-H). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 63 MHz): δ = 18.63 (C-1'), 24.80 (C-3), 25.14 (C-2'), 35.89 (C-2), 58.77 (C-5), 64.15 (C-4), 74.13 (C-1), 125.9, 127.6, 128.6 (C-5), 144.5 (C-Ph).



unlike-18: R_f = 0.40 (PE/Aceton = 4/1); 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 1.24 (s, 3 H, 2'-H), 1.30 (s, 3 H, 3'-H), 1.58–1.64 (m_c , 2 H, 3-H), 1.82–1.92 (m_c , 1 H, 2-H), 1.95–2.04 (m_c , 1 H, 2-H), 2.75 (t, J = 6.3 Hz, 1 H, 4-H), 4.73 (dd, J = 7.7, 5.7, Hz, 1 H, 1-H), 7.19–7.35 (m, 5 H, Ph-H). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 63 MHz): δ = 18.66 (C-1'), 24.80 (C-3), 25.35 (C-2'), 35.89 (C-2), 58.57 (C-5), 64.30 (C-4), 73.73 (C-1), 125.7, 127.5, 128.4 (C-5), 144.5 (C-Ph).



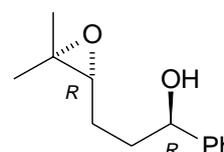
3.7.5.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die enantioselektive Epoxidierung von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (4a)

Zu 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**4a**) (19.0 mg, 0.526 mmol) in Dimethoxymethan/Acetonitril/ $Na_2B_4O_7$ -Puffer (0.05 M) / Na_2EDTA -Puffer (4×10^{-4} M) (2/1/1/1 v/v/v/v, Σ 2.5 ml) wurden 1,2-4,5-Di-*O*-isopropyliden- β -D-erythro-2,3-hexodiulo-2,6-pyranose (**19**) (7.74 mg, 0.03 mmol) und Bu_4NHSO_4 (1.5 mg, 0.004 mmol) gegeben und bei $-10^\circ C$ gerührt. Über einen Zeitraum von 2 h wurden mittels einer Spritzenpumpe zeitgleich Oxon® (85 mg, 0.138 mmol) in Na_2EDTA -Puffer (4×10^{-4} M, 0.65 ml) und K_2CO_3 (80 mg, 5.8 mmol) in H_2O (0.65 ml) separat zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde mit PE/ H_2O (1/1, v/v, 10 ml) versetzt, das Produkt mit PE (2 \times 10ml) extrahiert, mit ges. wäßr. NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet.

3.7.5.2.1 Enantioselektive Epoxidierung von (1*R*)-5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (1*R*)-(4a) und Folgereaktionen

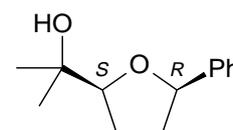
Analog der Vorschrift 3.7.5.2 wurde mittels HPLC [Chiralcel OD (21 × 250 mm)] enantiomerenrein aufgereinigtes (1*R*)-5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (1*R*)-(4a) (19.0 mg, 0.526 mmol) zu (1*R*,1'*R*)-3-(3',3'-Dimethyloxiranyl)-1-phenyl-propan-1-ol (1*R*,1'*R*)-(18) umgesetzt und nach Aufarbeitung aufgrund geringer Stabilität in CDCl₃ für Folgereaktionen aufgenommen.

Ausbeute: 19.4 mg (0.094 mmol, 94%), farblose Flüssigkeit als Isomerengemisch, *like:unlike* = 88:12 (¹H-NMR-analytisch).

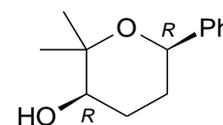


Toluolsulfonsäure (34.4 mg, 0.20 mmol) bzw. VO(salin)(OEt) (13d) (3.7 mg, 0.01 mmol) wurden zu (1*R*,1'*R*)-3-(3',3'-Dimethyl-oxiranyl)-1-phenyl-propan-1-ol (1*R*,1'*R*)-18 in CDCl₃ (0.7 ml) gegeben, 2 h bei 25°C gerührt und die Produkte nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (250 mbar/40°C) säulenfiltriert [Al₂O₃, Et₂O] und säulenchromatographisch getrennt [SiO₂, PE/Aceton, 4/1 (v/v)].

Ausbeute: 19.0 mg (0.092 mmol, 98%), farblose Flüssigkeit als Isomerengemisch vor säulenchromatographischer Trennung, *cis*-(2*S*,5*R*)-5a:*cis*-(3*R*,6*R*)-6a = 91:9 (¹H-NMR-analytisch).



cis-(2*S*,5*R*)-5a: *R*_f = 0.40 (PE/Aceton = 4/1); [α]_D²⁵ = -21.03 (*c* = 0.50, CHCl₃)



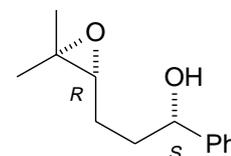
cis-(3*R*,6*R*)-6a: *R*_f = 0.17 (PE/Aceton = 4/1); [α]_D²⁵ = -2.60 (*c* = 0.50, CHCl₃)

3.7.5.2.2 Enantioselektive Epoxidierung von (1*S*)-5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (1*S*)-(4a) und Folgereaktionen

Analog der Vorschrift 3.7.5.2 wurde mittels HPLC [Chiralcel OD (21 × 250 mm)] enantiomerenrein aufgereinigtes (1*S*)-5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (1*S*)-(4a) (19.0 mg, 0.526 mmol) zu (1*R*,1'*R*)-3-(3',3'-Dimethyl-oxiranyl)-1-phenyl-propan-1-ol (1*R*,1'*R*)-(18)

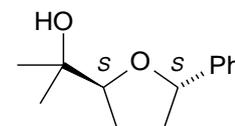
umgesetzt und nach Aufarbeitung aufgrund geringer Stabilität in CDCl_3 für Folgereaktionen aufgenommen.

Ausbeute: 19.4 mg (0.094 mmol, 96%), farblose Flüssigkeit als Isomerengemisch, *like:unlike* = 82:18 ($^1\text{H-NMR}$ -analytisch).

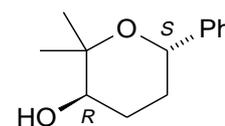


Toluolsulfonsäure (34.4 mg, 0.20 mmol) bzw. $\text{VO}(\text{salin})(\text{OEt})$ (**13d**) (3.7 mg, 0.01 mmol) wurden zu (1*S*,1'*R*)-3-(3',3'-Dimethyl-oxiranyl)-1-phenyl-propan-1-ol (1*S*,1'*R*)-**18** in CDCl_3 (0.7 ml) gegeben, 2 h bei 25°C gerührt und die Produkte nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (250 mbar/40°C) säulenfiltriert [Al_2O_3 , Et_2O] und säulenchromatographisch gereinigt [SiO_2 , PE/Aceton, 4/1 (v/v)].

Ausbeute: 18.9 mg (0.092 mmol, 97%), farblose Flüssigkeit als Isomerengemisch vor säulenchromatographischer Trennung, *trans*-(2*S*,5*S*)-**5a**:*trans*-(3*R*,6*S*)-**6a** = 39:61 ($^1\text{H-NMR}$ -analytisch).



trans-(2*S*,5*S*)-**5a**: $R_f = 0.42$ (PE/Aceton = 4/1); $[\alpha]_D^{25} = +49.70$ ($c = 0.50$, CHCl_3)



trans-(3*R*,6*S*)-**6a**: $R_f = 0.15$ (PE/Aceton = 4/1); $[\alpha]_D^{25} = +27.02$ ($c = 0.50$, CHCl_3)

3.7.5.3 Konkurrenzkinetische Untersuchungen

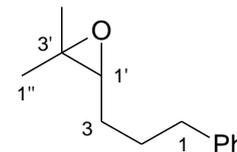
3.7.5.3.1 Epoxidierung von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen (21)

Analog der Vorschrift 3.7.3.2 wurde 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen (**21**)^[34] (174 mg, 1.00 mmol) mit TBHP (273 μl , 5.5 M in Nonan, 1.50 mmol) und $\text{VO}(\text{salamp})(\text{OEt})(\text{EtOH})$ **13a** (36.9 mg, 0.10 mmol) umgesetzt und das Produkt nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (250 mbar/40°C) und Säulenfiltration [Al_2O_3 , Et_2O] fraktioniert destilliert und säulenchromatographisch gereinigt [SiO_2 , PE/Aceton, 4/1 (v/v)].

3-(3',3'-Dimethyloxiranyl)-1-phenyl-propan (22)

Ausbeute: 165 mg (0.87 mmol, 87%), farblose Flüssigkeit. Sdp.: 110°C/10⁻² mbar (Kugelrohr).

$R_f = 0.75$ (PE/Aceton = 4/1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.25$ (s, 3 H, 1''-H), 1.31 (s, 3 H, 2''-H), 1.55–1.61 (m_c, 2 H, 3-H), 1.69–1.79 (m_c, 1 H, 2-H), 1.80–1.91 (m_c, 1 H, 2-H), 2.63–2.74 (m_c, 2 H, 1-H), 2.75 (t, $J = 6.2$ Hz, 1 H, 1'-H), 7.19–7.31 (m, 5 H, Ph-H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 18.68$ (C-1''), 24.84 (C-2''), 28.27 (C-2), 28.43 (C-3), 35.63 (C-1), 58.16 (C-3'), 64.27 (C-1'), 125.8, 128.3, 128.4 (C-5), 142.0 (C-Ph). MS (70 eV, EI), m/z (%): 190 (21) [M⁺], 104 (98) [C₈H₈⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺], 71 (21) [C₄H₇O⁺]; C₁₃H₁₈O (190.3): Ber. C 82.06, H 9.53; Gef. C 79.30, H 9.48.



3.7.5.3.2 Konkurrenzreaktion von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (4a) und 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen (21)

Analog der Vorschrift 3.7.3.2 wurden 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**4a**) (ca. 12 mg, 0.06 mmol) und 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen (**21**) (23 mg, 0.13 mmol/ 42 mg, 0.23 mmol/ 92 mg, 0.53 mmol/ 142 mg, 0.82 mmol/ 176 mg, 1.0 mmol) mit TBHP (18.2 μ l, 5.5 M in Nonan, 0.01 mmol) und VO(salamp)(OEt)(EtOH) **13a** (3.69 mg, 0.01 mmol) in Gegenwart eines internen Standards (*n*-C₁₄H₃₀, 0.04 mmol) umgesetzt (48 h) und die Ausbeuten GC-analytisch nach Extraktion der Produkte [CHCl₃/ges. wäbr. Na₂S₂O₃-Lösung (1/1 v/v 4 ml)] bestimmt.

Es wurden je 3 Reaktionen für fünf verschiedene Edukt-Konzentrationsverhältnisse (2.4/1, 4.4/1, 9.1/1, 12.3/1, 18.5/1, [**21**]/[**4a**]) durchgeführt (Tabelle 3.7.5.3.1.1), deren Mittelwert gegen die der jeweiligen Produktverhältnisse ([**5a**]+[**6a**]/[**22**]) aufgetragen zu einer Mittelhalbierenden führen (Tabelle 3.7.5.3.1.2). Die Steigung dieser Geraden zeigt die relative Geschwindigkeit der Pentenoxidation gegenüber der Alkenepoxidierung (Abbildung 3.7.5.3.1.1).

Tabelle 3.7.5.3.1.1. Stoffmengenangaben in der Konkurrenzreaktion von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**4a**) und 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen (**21**)

Eintrag	Stoffmengen (μmol)				
	[21]	[4a]	[22] ^[a]	[5a] ^[a]	[6a] ^[a]
1a	984	59.9	1.31	6.59	1.24
1b	1007	54.7	1.14	(9.56)	(1.22)
1c	1048	49.4	1.49	9.34	0.89
2a	823	64.1	0.93	8.02	0.98
2b	814	66.2	1.03	10.5	0.94
2c	816	69.4	0.97	10.6	1.32
3a	504	64.6	0.74	6.49	1.05
3b	543	52.6	(0.72)	(6.05)	(0.79)
3c	543	61.0	0.70	8.83	1.03
4a	230	58.9	0.28	7.96	0.82
4b	249	54.7	0.31	8.41	0.91
4c	232	53.1	0.23	6.48	0.74
5a	133	48.3	0.15	6.08	0.91
5b	127	64.6	0.11	5.21	0.71
5c	131	49.4	0.12	5.22	0.80

[a] GC-analytisch.

Tabelle 3.7.5.3.1.2. Stoffmengenverhältnisse der Edukte **4a** / **21** und der Produkte **5a** + **6a** / **22**

Eintrag	Stoffmengenverhältnis			
	[4a] / [21]	\emptyset	[5a] + [6a] / [22]	\emptyset
1a	0.0609		5.98	
1b ^[a]	(0.0543)	0.054 \pm 0.007	(9.46)	6.4 \pm 0.5
1c	0.0472		6.89	
2a	0.0779		9.66	
2b	0.0814	0.081 \pm 0.004	11.09	11.0 \pm 1.4
2c	0.0850		12.38	

Eintrag	Stoffmengenverhältnis			
	[4a] / [21]	Ø	[5a] + [6a] / [22]	Ø
3a	0.128		10.24	
3b ^[a]	(0.097)	0.11 ± 0.02	(9.47)	12.2 ± 2.0
3c	0.112		14.18	

4a	0.256		31.6	
4b	0.219	0.23 ± 0.02	31.7	29.5 ± 2.7
4c	0.229		25.1	

5a	0.365		47.2	
5b	0.507	0.42 ± 0.07	53.1	50.1 ± 2.9
5c	0.378		49.8	

[a] Nicht berücksichtigt.

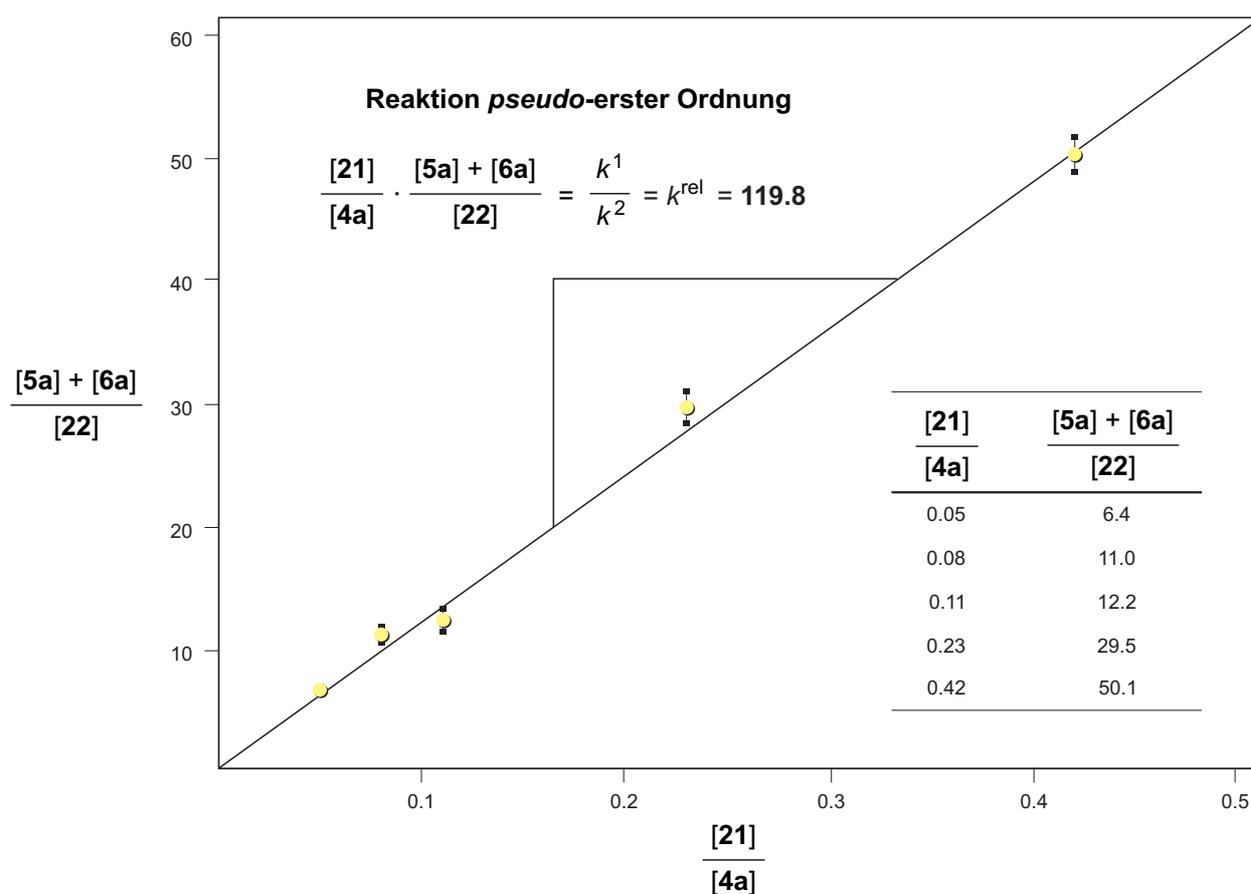


Abbildung 3.7.5.3.1.1 Berechnung der relativen Geschwindigkeitskonstanten (k^{rel}) von **4a** zu **21**.

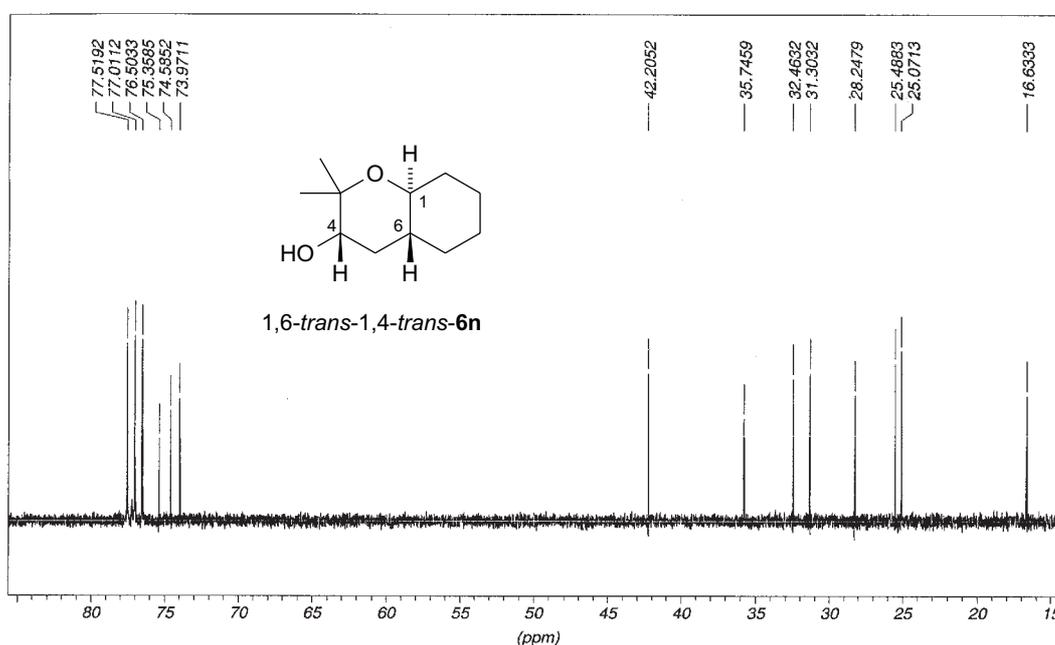
3.8 Anhang

3.8.1 ^{13}C -NMR-Spektren ausgewählter Verbindungen

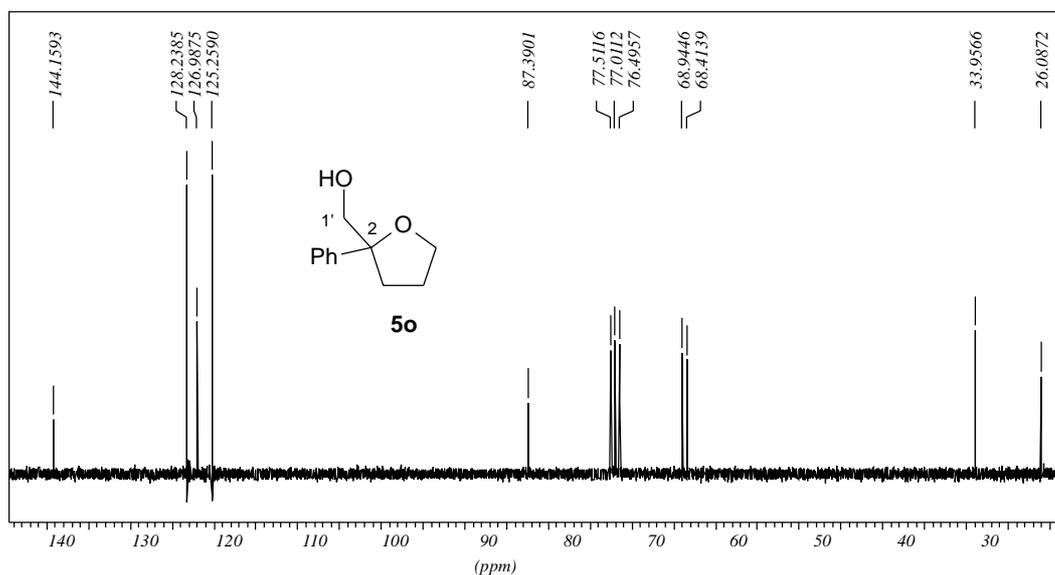
Aufgrund nicht exakt übereinstimmender Elementaranalysen sind im Folgenden die ^{13}C -NMR-Spektren der jeweiligen Verbindungen als Reinheitsnachweis aufgeführt:

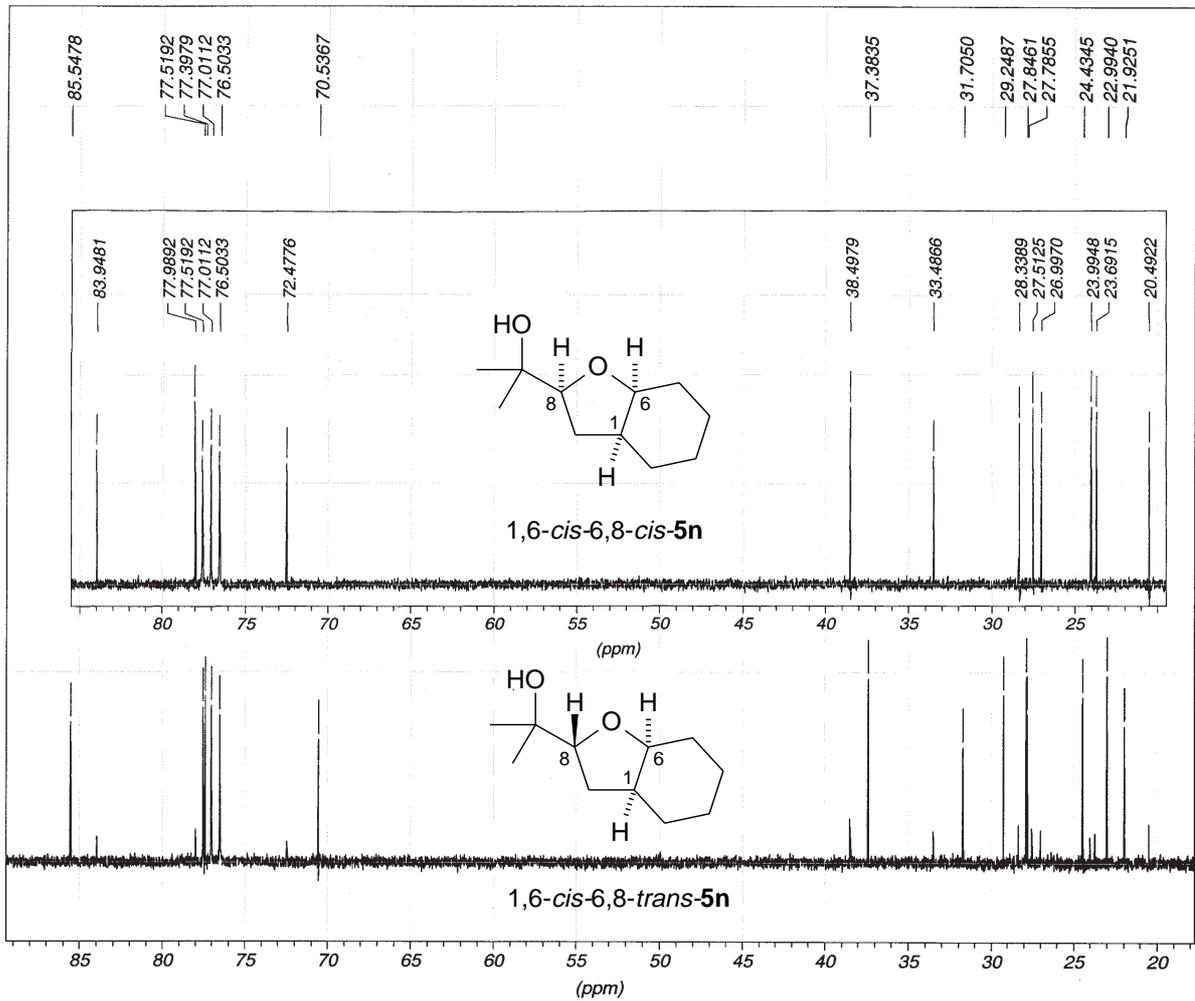
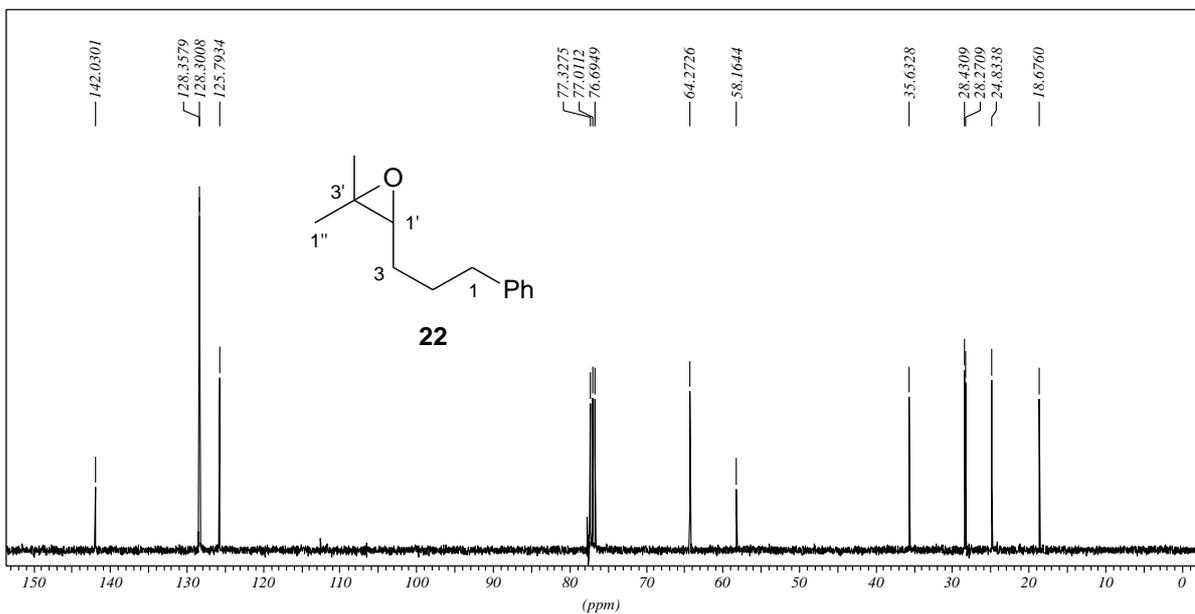
1,6-*trans*-1,4-*trans*-3,3-Dimethyl-4-hydroxy-2-oxabicyclo[4.4.0]-decan

1,6-*trans*-1,4-*trans*-(6n)



2-Hydroxymethyl-2-phenyltetrahydrofuran (5o)



(2-Hydroxy-2-methylethyl)-7-oxabicyclo[4.3.0]-nonan (5n)**3-(3',3'-Dimethyl-oxiranyl)-1-phenyl-propan (21)**

3.9 Literatur

- [1] a) T. Nagaka, G. Schmid, B. Vranesic, M. Okigawa, T. Smith-Palmer, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2933–2935. b) M. Hashimoto, H. Harigaya, M. Yanagiya, H. Shirahama, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2299–2311. c) M. Hashimoto, T. Kan, M. Yanagiya, H. Shirahama, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5665–5668. d) M. Hashimoto, T. Kan, K. Nozaki, M. Yanagiya, H. Shirahama, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1143–1144. e) K. Mori, P. Puapoomchareon, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 1261–1262.
- [2] a) J.-C. Harmange, B. Figadère, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1711–1754. b) M. M. Faul, B. E. Huff, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2407–2473.
- [3] M. M. Cook, C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3678–3686.
- [4] J. Hartung, M. Hiller, P. Schmidt, *Liebigs Ann.* **1996**, *9*, 1425–1436.
- [5] V. H. Rawal, S. P. Singh, C. Du Jour, C. Michoud, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7718–7727.
- [6] L. A. Paquette, J. P. Gilday, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *53*, 4972–4978.
- [7] a) M. Chastrette, E. Rallet, *Flavour Fragrance J.* **1998**, *13*, 5–18. b) T. Fujita, S. Watanabe, K. Suga, T. Miura, K. Sugahara, H. Kikjuchi, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1982**, *32*, 476–84.
- [8] J. Iqbal, R. R. Srivastava, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3155–3170.
- [9] a) G. Descotes, B. Giroud-Abel, J.-C. Martin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, *7*, 2466–2472. b) D. M. Hodgson, A. M. Foley, P. J. Lovell, *Synlett* **1999**, 744–746. c) D. M. Hodgson, A. M. Foley, L. T. Boulton, P. J. Lovell, G. N. Maw, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2911–2922.
- [10] J. Hartung, M. Hiller, P. Schmidt, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1014–1023.
- [11] P. A. Bartlett, P. C. Ting, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2230–2240.
- [12] Y. Taura, M. Tanaka, X. M. Wu, K. Funakoshi, K. Sakai, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4879–4888.
- [13] Ich danke Frau Dipl. Chem. S. Drees für die Bereitstellung des Alkenols 2,2-Dimethyl-6-hepten-3-ol (**4d**).
- [14] Ich danke Frau Dipl. Chem. K. Špehar für die Bereitstellung des Alkenols 3-(1',1'-dimethylethyl)-4-penten-1-ol (**4l**).
- [15] Ich danke Herrn Dr. J. Hartung für die Bereitstellung des Alkenols 2-Methyl-5-hexen-2-ol (**4p**).
- [16] J. G. Duboudin, B. Jousseau, *J. Organomet. Chem.* **1979**, *168*, 1–11.

- [17] S. Raucher, G. A. Koolpe, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4252–4253.
- [18] a) R. Antonioletti, S. Magnanti, A. Scettri, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2619–2620. b) R. F. Salinaro, J. A. Berson, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1451–1454.
- [19] Ich danke Herrn Dr. J. Hartung für die Bereitstellung des Alkenons 4-Methyl-1-phenyl-4-penten-1-on (**12**).
- [20] a) B. Ganem, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1014–1023. b) H. Ito, T. Taguchi, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 43–50. c) U. Kazmaier, *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 285–295.
- [21] D. E. Vogel, G. H. Büchi, *Org Synth.* **1993**, *Coll. Vol VIII*, 536–539.
- [22] a) J. Hartung, P. Schmidt, *Synlett* **2000**, 367–370. b) S. Drees, M. Greb, J. Hartung, P. Schmidt, *Peroxide Chemistry* **2000**, 281–300.
- [23] M. Greb, Diplomarbeit, Univ. Würzburg, **2000**.
- [24] P. Schmidt, Diplomarbeit, Univ. Würzburg, **1997**.
- [25] Die Kristallstruktur wurde von Dr. M. Pfeiffer in der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. D. Stalke, Institut für Anorganische Chemie der Universität Würzburg, gemessen.
- [26] Die Kristallstruktur wurde von Dipl. Chem. A. Murso in der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. D. Stalke, Institut für Anorganische Chemie der Universität Würzburg, gemessen.
- [27] Die Kristallstruktur wurde von Frau I. Svoboda in der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. H. Fueß, TU Darmstadt, gemessen.
- [28] Ich danke Herrn Prof. Dr. W. Adam, Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg, für die Bereitstellung des Peroxids Dimethyldioxiran (DMD).
- [29] a) J. L. Von dem Bussche-Huennefeld, D. Seebach, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5719–5730. b) J. Yun, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5640–5644.
- [30] Ich danke Herrn Dr. J. Kraus, Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg, für die Berechnung und die Aufnahmen der CD-Spektren von Alkenol **S-4a** und **R-4a**.
- [31] a) Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J.-R. Zhang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224–11235. b) M. Frohn, M. Dalkiewicz, Y. Tu, Z.-X. Wang, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2948–2953.
- [32] a) K. B. Sharpless, R. C. Michaelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136–6137. b) R. A. Sheldon, *J. Mol. Catal.* **1983**, *20*, 1–26.
- [33] Ich danke Herrn Prof. Dr. H. Quast, Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg, für die Bereitstellung von Vinylethylether.

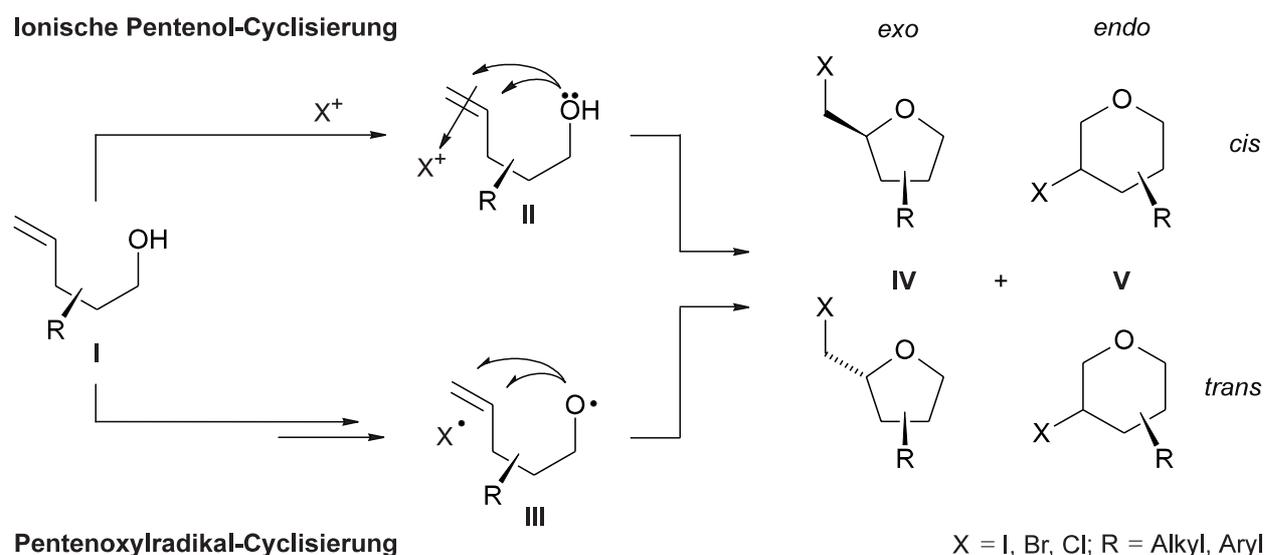
- [34] a) J. Yin, W. M. Jones, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4395–4406. b) M. Trost, I. Fleming, *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 8, Pergamon, New York, **1991**, 327-362.
- [35] L. Z. Flores-Lopéz, M. Parra-Hake, R. Somanathan, P. J. Walsh, *Organometallics* **2000**, *19*, 2153-2160.
- [36] Ich danke Herrn Dr. J. Hartung für die Bereitstellung der Schiffbasenkomplexe VO(salhis)(OEt) **13b** und VO(salant)(OEt) **13c**.
- [37] Ich danke Herrn Dipl. Chem. M. Greb für die Bereitstellung der Schiffbasenkomplexe VO(OEt)(dbsalvalH₂) **13h**, VO(OEt)(dbsallleuH₂) **13i**, VO(OEt)(dbsalmetolH₂) **13k** und VO(OEt)(dbsalisoserH₂) **13l**.
- [38] S. V. Kelkar, A. A. Arbale, G. S. Joshi, G. H. Kulkarni, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 839–847.
- [39] J. P. Michael, M. M. Nkwelo, *Tetrahedron* **1986**, *46*, 2549-2560.
- [40] S. Inoki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1990**, 67-70.
- [41] a) J. Colonge, A. Girantet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**, *2*, 1166-1171. b) M. C. Benhamou, G. Etemad-Moghadam, V. Speziale, A. Lattes, *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *15*, 1313–1318.
- [42] a) U. Koert, H. Wagner, U. Pidun, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1447–1457. b) J. Penninger, P. Weyerstahl, *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 191–192.

4 Bromcyclisierungen

4.1 Motivation und Syntheseplanung

Nach der Entwicklung einfacher VBPO-Modelle und deren Einsatz in Vanadium(V)-katalysierten Oxidationen in der Synthese β -hydroxylierter Tetrahydrofurane (Kapitel 2 und 3) lag ein weiteres Ziel dieser Arbeit in der Bromidoxidation, der zweiten VBPO-Modellreaktion in der Synthese β -funktionalisierter *O*-Heterocyclen. Die in eigenen Vorarbeiten^[1] erzielten ersten Ergebnisse in der Vanadium(V)-Schiffbase-katalysierten Bromidoxidation wurden in unserer Arbeitsgruppe von M. Greb weiterentwickelt und optimiert.^[2] In dieser Arbeit wurden die dafür benötigten Referenzverbindungen **IV** und **V** auf klassischem Weg mittels *N*-Bromsuccinimid (NBS) dargestellt.^[3] Da durch diese Methode nicht alle möglichen Regio- und Stereoisomere der Cyclisierungsprodukte von Alkenol **I** verfügbar waren, wurde eine alternative Syntheseroute gewählt: Die nucleophile Hydroxyfunktion des Bishomoallylalkohols **I** sollte durch ein geeignetes Verfahren in ein elektrophiles Sauerstoffradikal umgepolt werden und über in unserer Arbeitsgruppe etablierte Radikal-induzierte Cyclisierungen^[4-8] zu möglicherweise komplementären Regio- und Stereoselektivitäten der Referenzprodukte führen (Schema 4.1.1).

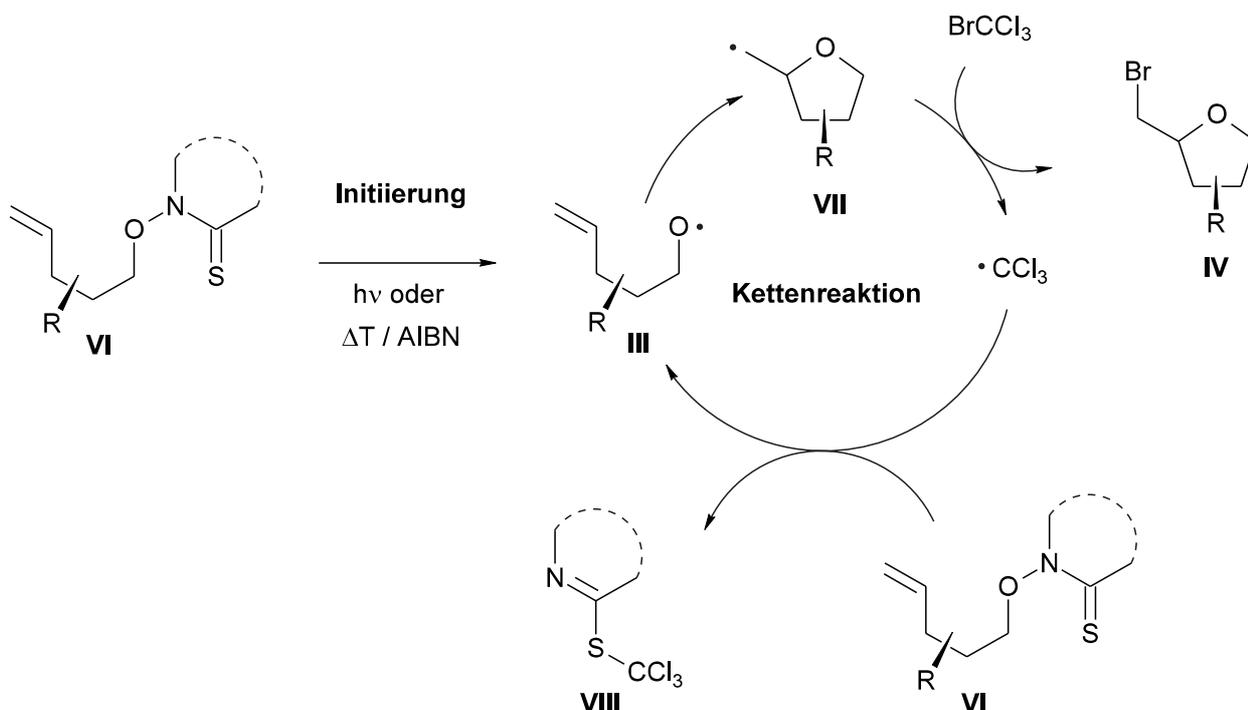
Die erstgenannte klassische Variante ist die ionische Cyclisierungsreaktion substituierter 4-Penten-1-ole **I**, die durch einen nucleophilen Angriff des Hydroxyl-Sauerstoffatoms in **II** an



Schema 4.1.1. Darstellung β -halogener cyclischer Ether **IV** und **V** durch ionische (oben) und durch Radikal-Cyclisierungen (unten).^[3-9]

eine Elektrophil-aktivierte Doppelbindung zu β -halogenierten Ethern **IV** und **V** führt.^[9] Als elektrophile Halogenquellen (X) dienen *N*-Chlor- oder *N*-Bromsuccinimid, 2,4,4,6-Tetrabromcyclohexa-2,5-dienon (TBCO) sowie Iod (Schema 4.1.1, oben). In der alternativen neuen Methode liefern Alkoxyradikal-vermittelte Cyclisierungen geeigneter Radikalvorläufer in Gegenwart von Tetrachlormethan, Bromtrichlormethan oder Iodoform als Halogenquellen in guten Ausbeuten β -chlorierte^[4], bromierte^[5,7] oder iodierte^[7] Oxolane **IV** (Schema 4.1.1, unten). Die Alkoxyradikal-Cyclisierung erfolgt durch den Angriff eines elektrophilen *O*-Radikals **III** an eine elektronenreiche Doppelbindung (Schema 4.1.1, unten).

Das Sauerstoff-Radikal **III** wird durch Photoreaktion eines zuvor von unserer Arbeitsgruppe entwickelten cyclischen Thiohydroxamsäureester-Derivats **VI** der entsprechenden Alkenole **I** generiert (Schema 4.1.2).^[8] Nach der Ringschlußreaktion zum Tetrahydrofuryl-Radikal **VII** und dem anschließenden radikalischen Bromeinfang zu Oxolan **IV** wird die Kettenreaktion durch die Generierung eines weiteren Alkenoxyl-Radikals **III** mittels des gebildeten CCl_3 -Radikals fortgeführt. Die Ausbeute des so gebildeten *S*-alkylierten Abfangprodukts **VIII** ist ein Qualitäts- und Quantitätsmerkmal der Kettenreaktion. Trotz der hohen Cyclisierungsgeschwindigkeit ($k \approx 10^8 \text{ s}^{-1}$) zeigten unterschiedlich substituierte 4-Penten-

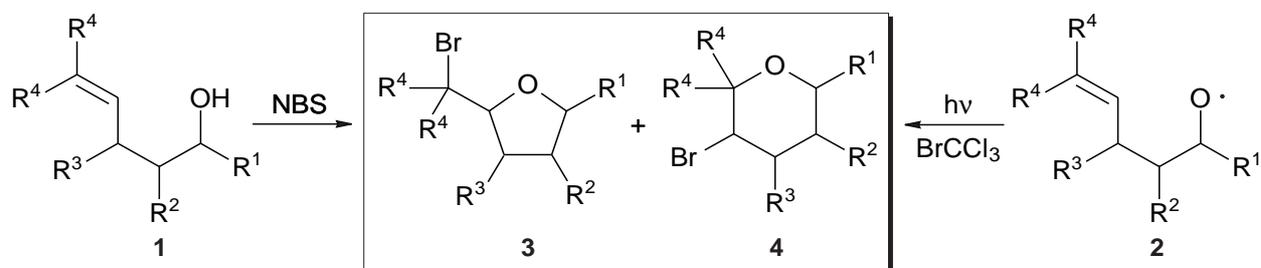


Schema 4.1.2 Ringschlußreaktion eines 4-Penten-1-oxyl-Radikals **III** in Anwesenheit von Bromtrichlormethan [R = Ph, AIBN = 2',2'-Azobis(isobutyronitril)].

1-oxyl-Radikale **III** in vorangegangenen Studien mit Tributylzinnhydrid als Radikalfänger erstaunlich hohe Substituenten-abhängige Regio- und Stereoselektivitäten in Ringschlußreaktionen zu substituierten Tetrahydrofuranen **IV**.^[4-8]

Aufgrund der gegensätzlichen Polaritäten der Sauerstoffatome in **II** der ionischen und **III** der Radikal-Cyclisierung (Schema 4.1.1) sollten daraufhin Reaktionen 1-, 2-, und 3-substituierter 4-Penten-1-ole **1** beider Reaktionstypen durchgeführt werden, um durch unterschiedliche Reaktionskanäle möglicherweise komplementäre Regio- und Stereoselektivitäten zu

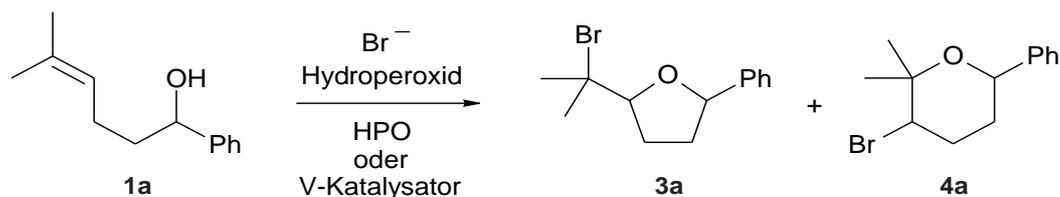
Tabelle 4.1.1. Geplante Bromcyclisierungen unterschiedlich substituierter 4-Penten-1-ole **1** und 4-Penten-1-oxyl-Radikale **2**.



1-4	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
a	Ph	H	H	CH ₃
b	H	Ph	H	CH ₃
c	H	H	Ph	CH ₃
d	Ph	H	H	H
e	H	Ph	H	H
f	H	H	Ph	H

entsprechend unterschiedlichen β -bromierten Heterocyclen **3a-f** und **4a-f** zu gelangen (Tabelle 4.1.2). Wie in Kapitel 3 sollten auch für diese Bromcyclisierungen Selektivitätsunterschiede abhängig des Substitutionsmusters erstellt werden, bei denen sich die Pentenole **1a-f**, bzw. die Pentenoxyl-Radikale **2a-f** in Position 1-3 und 5 unterscheiden, um Vorhersagen über Regio- und Stereoselektivitäten für geplante Cyclisierungen in Naturstoffsynthesen treffen zu können.

Weiterhin sollten Halogenidperoxidase- (HPO), und Vanadium-katalysierten Bromidoxidation in Gegenwart des aus Kapitel 3 bekannten Modellsystems 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**1a**) untersucht werden (Schema 4.1.3).



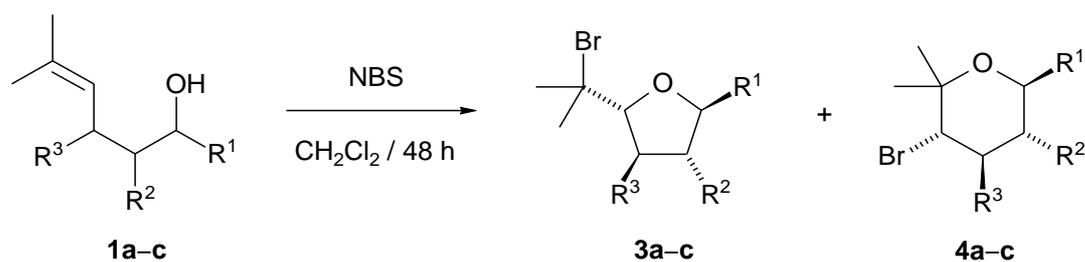
Schema 4.1.3. Mögliche Enzym- oder Vanadium-katalysierte Bromidoxidation zur Cyclisierung von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**1a**).

4.2 Oxidative Bromierungen substituierter 4-Penten-1-ole

Die Bishomoallylalkohole 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**1a**)^[6], 5-Methyl-2-phenyl-4-hexen-1-ol (**1b**)^[10], 5-Methyl-3-phenyl-4-hexen-1-ol (**1c**)^[11], 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**1d**)^[5,12], 2-Phenyl-4-penten-1-ol (**1e**)^[13] und 3-Phenyl-4-penten-1-ol (**1f**)^[5] wurden nach literaturbekannter Vorschrift dargestellt.

Die Referenzverbindungen der Vanadium(V)-Schiffbase-katalysierten Bromidoxidationen in Gegenwart substituierter Bishomoallylalkohole wurden oxidativ mittels NBS nach Demole^[3] dargestellt. In der Reaktion von **1a–c** konnten die β -bromierten Tetrahydropyrane **4a–c**

Tabelle 4.2.1. Bromcyclisierung der Pentenole **1a–c** mittels NBS.



Eintrag	1,3,4	R ¹	R ²	R ³	3		4	
					Selektivität ^[b] <i>cis:trans</i>	Ausbeute ^[b] [%]	Ausbeute ^[b] [%]	Selektivität ^[a] <i>cis:trans</i>
1	a	Ph	H	H	33:67	7	79	6:94
2	b	H	Ph	H	67:33	17	67	>98:<2 ^[c]
3	c	H	H	Ph	<2:>98 ^[c]	7	72	<2:>98 ^[c]

[a] Präparativ; [b] ¹H-NMR-analytisch; [c] *cis*-Isomer nicht detektiert (¹H-NMR);

in Ausbeuten zwischen 67–79% isoliert werden. Die 1- und 3-Phenyl-substituierten Alkenoln **1a** und **1c** reagieren zu den *trans*-substituierten Tetrahydropyranen *trans*-**4a** (Eintrag 1) und *trans*-**4c** (Eintrag 3), während der Phenylrest in Position 2 des Pentenols **2b** die Cyclisierung zu *cis*-**4b** dirigiert (Eintrag 2).

Die Zuordnung der Diastereomere von **4a–c** erfolgte durch *Nuclear-Overhauser-Enhancement*(NOE)-Experimente, mit denen Wechselwirkungen räumlich benachbarter Wasserstoffkerne untersucht werden können. Das benzyliche Proton des 6-Phenyl-substituierten Tetrahydropyrans *trans*-**4a** tritt mit einem Proton in Position 5 in Wechselwirkung, das geminale 5-H zeigt dagegen einen NOE-Effekt zu 3-H (Abbildung 3.2.4.1, links). Die jeweils signifikanten NOE-Effekte der ¹H-Kerne konnten in Position 3 und 5 des 3,5-disubstituierten Tetrahydropyrans *cis*-**4b** beobachtet werden (Abbildung 3.2.4.1, mitte). Im Fall des 4-Phenyl-substituierten Tetrahydropyrans *trans*-**4c** treten die Protonen an den substituierten Positionen in 3 und 4 mit denen der beiden unterschiedlichen Methylgruppen an C-2 in Wechselwirkung.

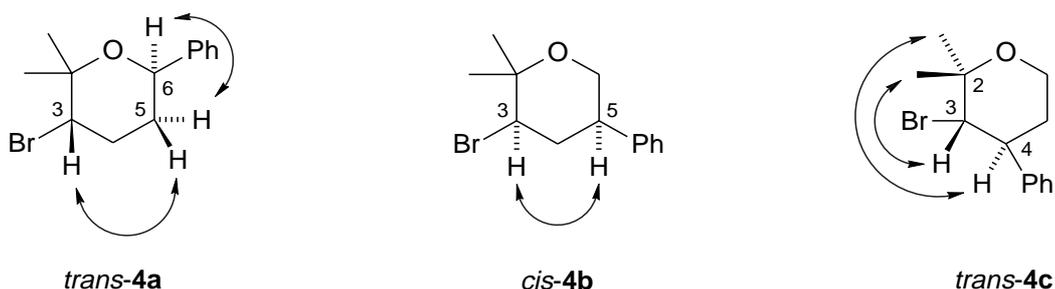


Abbildung 4.2.1. Signifikante NOE-Wechselwirkungen der β -bromierten Oxixane *trans*-**4a**, *cis*-**4b** und *trans*-**4c**.

Von Tetrahydropyran *cis*-**4b**, das farblos kristallin erhalten wurde, konnte eine Kristallstrukturanalyse^[14] aufgenommen werden, durch die ebenfalls eine eindeutige

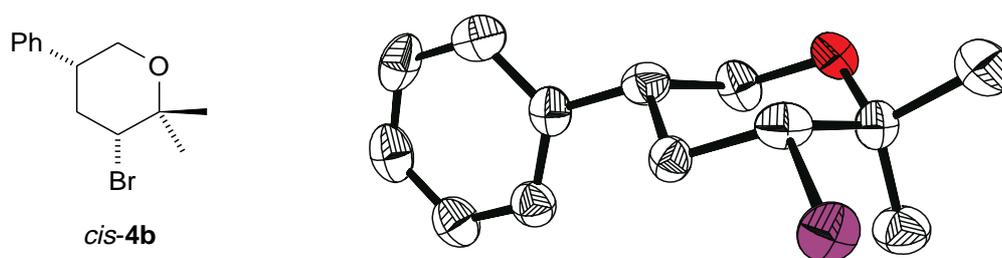
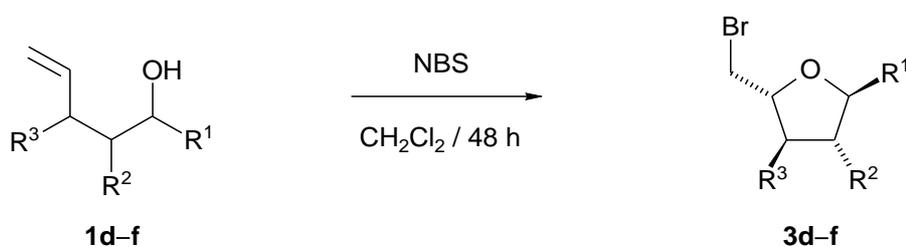


Abbildung 4.2.2. Ellipsoid-Darstellung der Kristallstrukturanalyse von *cis*-3-Brom-2,2-dimethyl-5-phenyltetrahydropyran (*cis*-**4b**).^[14]

Zuordnung des 3,5-*cis*-substituierten Oxixans *cis*-**4b** möglich war.

Aus den ionischen Bromierungen der terminal unsubstituierten Pentenole **1d–f** gingen regioselektiv die β -bromierten Tetrahydrofurane **3d–f** in Ausbeuten zwischen 54 und 81% hervor, Tetrahydropyrane **4d–f** konnten nicht isoliert werden (Tabelle 4.2.2). Die Phenyl-Substitution in Position 1 und 3 der Pentenole **1d,f** steuert die Cyclisierung stereoselektiv zu den *trans*-konfigurierten Oxolanen *trans*-**3d** (54%, Eintrag 1) und *trans*-**3f** (36%, Eintrag 3), aus der Bromcyclisierung des 2-Phenyl-substituierten Alkenols **2e** konnte das 2,4-*cis*-substituierte Tetrahydrofuran *cis*-**3e** (47%, Eintrag 2) isoliert werden.

Tabelle 4.2.2. Oxidative Bromcyclisierung der Pentenole **1d–f** mittels NBS.



Eintrag	1,3	R ¹	R ²	R ³	3	Ausbeute ^[a] [%]	Selektivität ^[b] <i>cis:trans</i>
1	d	Ph	H	H		81	33:67
2	e	H	Ph	H		60	78:22
3	f	H	H	Ph		54	33:67

[a] Präparativ; [b] ¹H-NMR-analytisch.

4.3 Radikal-Cyclisierungen zur Synthese β -bromierter Tetrahydrofurane

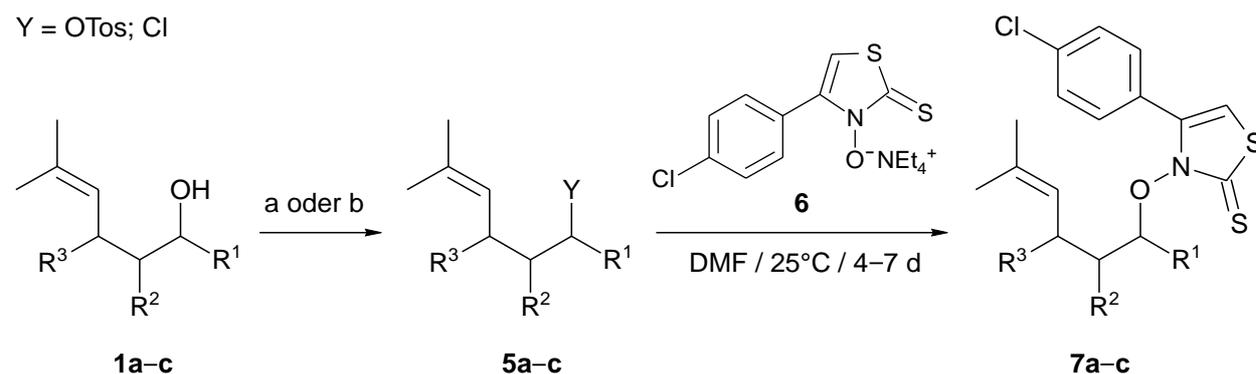
Die Bishomoallylalkohole 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**1a**)^[6], 5-Methyl-2-phenyl-4-hexen-1-ol (**1b**)^[10], 5-Methyl-3-phenyl-4-hexen-1-ol (**1c**)^[11], 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**1d**)^[5,12], 2-Phenyl-4-penten-1-ol (**1e**)^[13], 3-Phenyl-4-penten-1-ol (**1f**)^[5] sowie die Ausgangsverbindungen 1-Chlor-5-methyl-1-phenyl-4-hexen (**5a**)^[6] und *N*-Hydroxy-4-(*p*-chlorphenyl)thiazol-2(3*H*)-thion-Tetraethylammoniumsalz (**6**)^[15] wurden nach literaturbekannter Vorschrift dargestellt. Der Radikalvorläufer *N*-(3-Phenyl-4-penten-1-oxy)pyridin-2(1*H*)-thion (**11f**)^[16] wurde freundlicherweise von Dr. R. Kneuer zur Verfügung gestellt.

Aufgrund der regioselektiven Tetrahydropyranbildung der NBS-vermittelten Bromcyclisierungen 5,5-dimethylierter Bishomoallylkohole **1a–c** konnten die 5-*exo*-Produkte **3a–c** nicht vollständig isoliert und charakterisiert werden. Die Umpolung des Sauerstoffatoms durch die Synthese geeigneter Thiohydroxamsäureester **7** und deren Umwandlung in Sauerstoff-Radikale sollte in der Radikal-induzierten Bromcyclisierung zu den erwarteten Tetrahydrofuranen **3a–c** führen.

4.3.1 Synthese der Radikalvorläufer **7a–c**

Die Entwicklung neuartiger Radikalvorläufer auf Basis cyclischer Thiohydroxamsäureestern wurde in unserer Arbeitsgruppe in den letzten Jahren von tageslichtempfindlichen, zähflüssigen *N*-Alkoxy-pyridinthionen zu kristallinen, tageslichtstabilen *N*-Alkoxythiazolthionen **7** vorangetrieben und deren Synthesen optimiert.^[8,15,17,18] Da eine nucleophile Substitution an der Hydroxygruppe der Thiohydroxamsäuren nicht möglich ist, muß die Hydroxyfunktion der Alkenole **1** in eine geeignete Abgangsgruppe Y überführt werden.

Tabelle 4.3.1.1. Darstellung der Alkoxyradikal-Vorläufer **7a–c** aus Alkylhalogeniden bzw. -tosylaten **5a–c** durch Thiohydroxamat-Verfahren.



1,2,5	R ¹	R ²	R ³	Eintrag	Bed.	Y	5 Ausbeute [%]	Eintrag	7 Ausbeute [%]
a	Ph	H	H	1	a	Cl	89	4	57
b	H	Ph	H	2	b	OTs	96	5	48
c	H	H	Ph	3	b	OTs	88	6	53

[a] PPh₃, CCl₄; [b] DABCO, TsCl, CH₂Cl₂.

Hierzu eignen sich einerseits Halogenide **5a** (Y = Cl, Eintrag 1, Tabelle 4.3.1.1) bzw. Tosylate **5b,c** (Y = OTs, Eintrag 2,3, Tabelle 4.3.1.1). Im Fall 1-Phenyl-substituierter Penten-1-ole **1a,d** versagt die Tosylierung aufgrund Eliminierungsreaktion an benzyli-scher Position, weswegen die zuvor schon vielfach angewandte Chlorierung des Alkohols **1a** zu 1-Chlor-5-methyl-1-phenyl-4-hexen (**5a**) in 47proz. Ausbeute durchgeführt wurde (Eintrag 1).^[4-6] Die Tosylierungen der Alkenole **1b,c** verliefen durch die in unserer Arbeitsgruppe entwickelte Methode mittels 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan (DABCO)^[19] nahezu quantitativ und konnten ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt werden (Eintrag 2,3). Bei der anschließenden Substitution der Addukte **5a-c** mit Tetraethylammoniumsalz **6** konnten die Radikalvorläufer **7a-c** in zufriedenstellenden Ausbeuten erhalten werden (~50%, Eintrag 4-6).

In der Darstellung der Thiazolthione **7** treten Nebenprodukte auf, die bislang nicht vollständig charakterisiert wurden. Bei der Reaktion von **1a** konnte 1,2-Bis[4-(*p*-chlorphenyl)-2-thiazyl]disulfan (**8**) in 23proz. Ausbeute isoliert und von dem weiß-kristallinen Feststoff eine Kristallstrukturanalyse^[20] erhalten werden (Abbildung 4.3.1.1). In früheren Arbeiten^[18,21] wird das Dimer **8** als ein Folgeprodukt von Photoreaktionen der Thiazolthione **7** beschrieben, in der die Radikalkette, z.B. durch Photoreaktion in Abwesenheit eines Radikalfängers, nicht gewährleistet wurde.

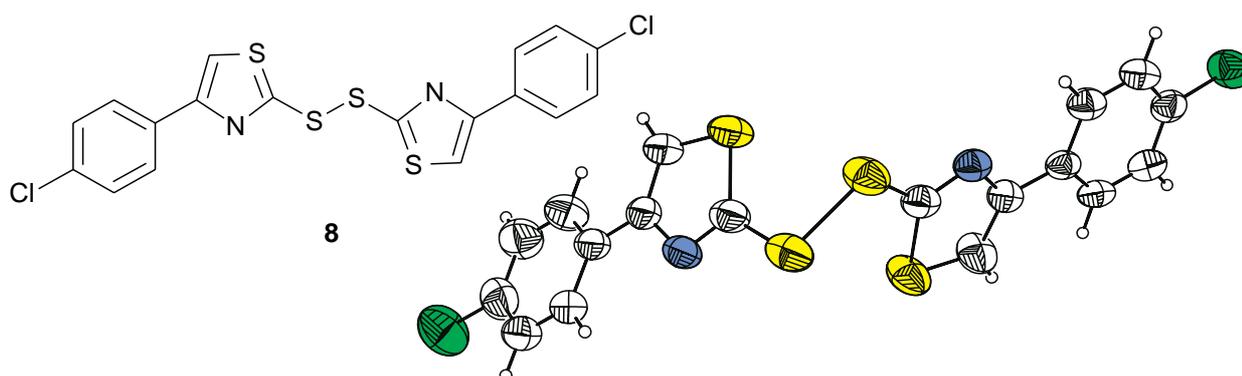


Abbildung 4.3.1.1. Kristallstrukturanalyse des Nebenprodukts 1,2-Bis[4-(*p*-chlorphenyl)-2-thiazyl]disulfan (**8**) aus der Radikalvorläufersynthese zu **7a**.^[20]

4.3.2 Darstellung β -bromierter Tetrahydrofurane durch 4-Penten-1-oxylradikal-Cyclisierungen

In der Radikal-induzierten Cyclisierung zu β -bromierten Tetrahydrofuranen hat sich Bromtrichlormethan in eigenen Arbeiten bewährt^[5,7] und wurde darüberhinaus als Radikalkettenträger und Radikalfänger bereits gut untersucht.^[22] Ergänzend dazu wurden in eigenen Vorarbeiten Alternativen getestet, die weniger flüchtig sind und somit leichter zu handhaben sein sollten. Die Ausbeuten der Photoreaktion von Thiazolthion **7a** zu 2-(1-Brom-1-methylethyl)-5-phenyltetrahydrofuran (**3a**) (vgl. Tabelle 4.3.1.1) nahmen bei Einsatz nachfolgender Bromfänger von BrCCl_3 (87% Ausbeute) über 2-Brom-2-chlordimedon (32%), 2-Brom-2-methylmalonsäurediethylester (26%) und 1,2-Dibromtetrachlorethan (25%) zu $\text{C}_6\text{F}_{13}\text{Br}$ (9%) ab, die der Nebenprodukte wie Pentenol **1a** und dem entsprechenden Keton dagegen zu (Abbildung 4.3.1.1).^[23]

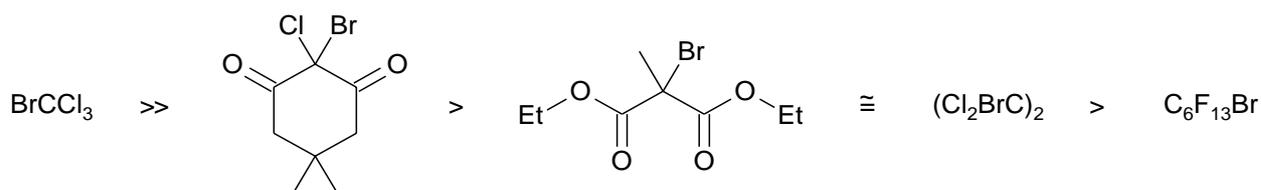


Abbildung 4.3.2.1. Effizienz unterschiedlicher Bromatom-Donoren zur Synthese des β -bromierten Tetrahydrofurans **3a**.^[23]

Die photoinduzierten Radikalreaktionen der 5,5-dimethylierten Pentenoxythiazolthione **7a–c** lieferten mit dem daraufhin eingesetzten Reagenz Bromtrichlormethan regioselektiv und in hohen Ausbeuten (75–90%) die β -bromierten Oxolane **3a–c** (Tabelle 4.3.2.1) neben dem

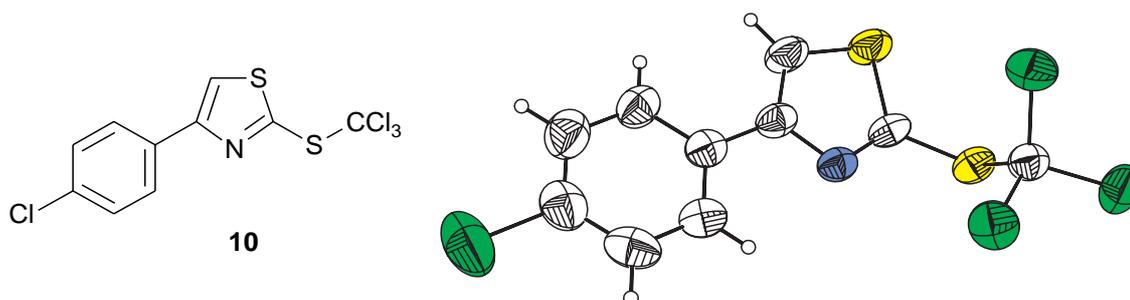
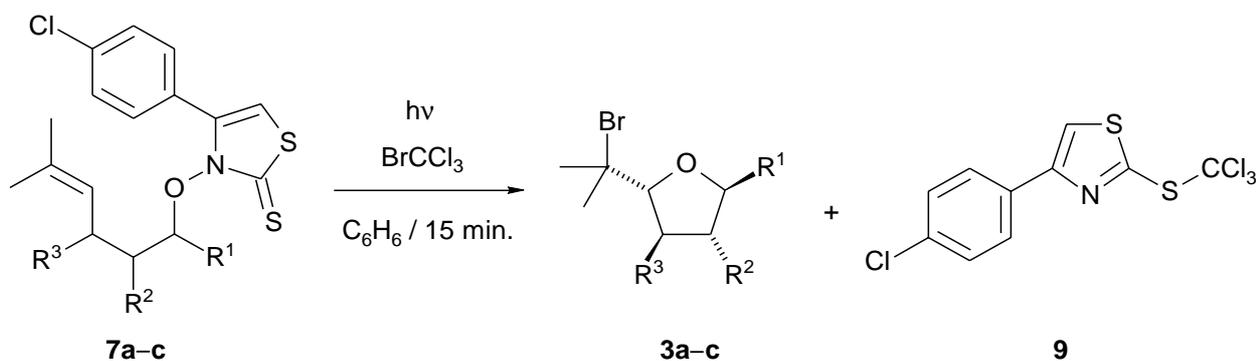


Abbildung 4.3.2.2. Kristallstrukturanalyse von 4-(*p*-Chlorphenyl)-2-trichlormethylsulfanylthiazol (**9**).^[20]

Abfangprodukt 4-(*p*-Chlorphenyl)-2-trichlormethylsulfanyl-thiazol (**9**), von dem eine Kristallstrukturanalyse^[20] aufgenommen werden konnte (Abbildung 4.3.2.2). Phenylsubstituenten in Position 1 und 3 der Radikalvorläufer **7a** und **7c** steuern den Ringschluß stereoselektiv zu den *trans*-konfigurierten Tetrahydrofuranen *trans*-**3a** (63%, Eintrag 1) und *trans*-**3c** (88%, Eintrag 3), das 2-Phenyl-substituierte Thiazolthion **7b** dagegen liefert selektiv das 2,4-*cis*-substituierte Oxolan *cis*-**3b** (51%, Eintrag 2). Die Stereoselektivitäten der Radikalcyclisierung 1–3 substituierter Alkenoxyl-Radikalvorläufer **7a–c** bestätigen die bisher beobachteten Ringschluß-Selektivitäten früherer Arbeiten.^[4–8]

Tabelle 4.3.2.1. Photoreaktion der Radikalvorläufer **7a–c** in Gegenwart von Bromtrichlormethan.



Eintrag	7,3	R ¹	R ²	R ³	3 Ausbeute ^[a] [%]	3 Selektivität ^[b] <i>cis:trans</i>	9 Ausbeute [%]
1	a	Ph	H	H	87	28:72	71 ^[a]
2	b	H	Ph	H	75	68:32	67 ^[b]
3	c	H	H	Ph	90	<2:>98 ^[c]	70 ^[b]

[a] Präparativ; [b] ¹H-NMR-analytisch; [c] *cis*-Isomer nicht detektiert (¹H-NMR);

Die Zuordnung der Diastereomere von **3a–c** erfolgte wiederum durch NOE-Experimente (Abbildung 4.3.2.3). Dabei konnten die jeweils signifikanten NOE-Effekte der ¹H-Kerne in Position 2 und 5 des Minderisomers *cis*-**3a** (Abbildung 4.3.2.3, links) und in Position 2 und 4 des Hauptprodukts *cis*-**3b** (Abbildung 4.3.2.3, mitte) beobachtet werden. Das benzyliche Proton des 3-Phenyl-substituierten Tetrahydrofurans *trans*-**3c** (Abbildung 4.3.2.3, rechts) tritt mit einem Wasserstoffkern in Position 4 in Wechselwirkung, das geminale 4-H zeigt dagegen einen NOE-Effekt zu 2-H.

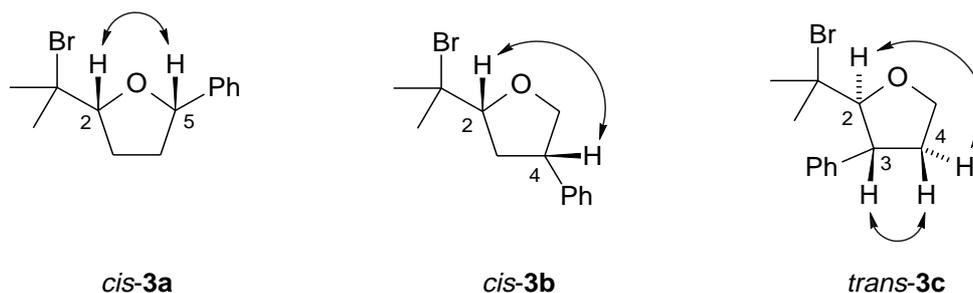
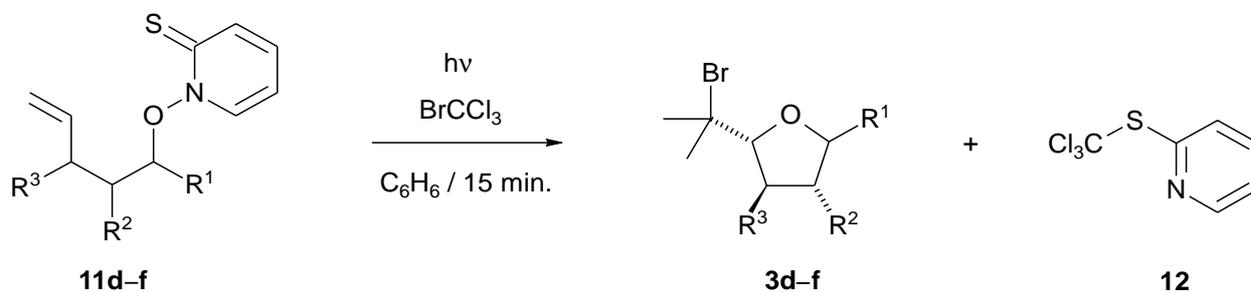


Abbildung 4.3.2.3. Signifikante NOE-Wechselwirkungen der β -bromierten Photoprodukte *cis-3a*, *cis-3b* und *trans-3c*.

Aus den Radikalreaktionen der 4-Penten-1-oxypyridinthione **11d–f** konnten ebenfalls regioselektiv die β -bromierten Tetrahydrofurane **3d–f** (Tabelle 4.3.2.2) und das *S*-alkylierte Abfangprodukt **12** erhalten werden. Die Bromcyclisierung des 1-Phenyl-substituierten

Tabelle 4.3.2.1. Photoreaktionen der Radikalvorläufer **11d–f** in Gegenwart von Bromtrichlormethan.^[5,7]



Eintrag	11,3	R ¹	R ²	R ³	3		12
					Ausbeute ^[a] [%]	Selektivität ^[b] <i>cis:trans</i>	Ausbeute ^[b] [%]
1 ^[5]	d	Ph	H	H	67	50:50	70
2 ^[7]	e	H	Ph	H	51	97:3	76
3	f	H	H	Ph	73	2:98	69

[a] Präparativ; [b] ¹H-NMR-analytisch.

Radikalvorläufers **11d**, die in eigenen früheren Arbeiten durchgeführt wurde, lieferte 5-*exo-trig* die diastereomeren Oxolane **3d** (67%, *cis:trans* = 50:50, Eintrag 1).^[5] Aus der Photoreaktion des 2-Phenyl-substituierten Pyridinthions **11e** mit BrCCl₃, die in unserer Arbeitsgruppe von

Dr. J. Hartung durchgeführt wurde, konnte das 2,4-*cis*-konfigurierte Tetrahydrofuran *cis*-**3e** (49%, Eintrag 2) isoliert werden.^[7] Der Phenylsubstituent in Position 3 des *N*-Pentenoxy-Restes in Pyridinthion **11f**^[16] hingegen steuert den Ringschluß stereoselektiv zu Oxolan *trans*-**3f** (73%, Eintrag 3). Die Zuordnung der Diastereomere von **3f** erfolgte durch den Vergleich der spektralen Daten (¹H-, ¹³C-NMR) mit denen aus früheren Arbeiten.^[1a]

4.4 VBPO-katalysierte Bromidoxidationen und Modellreaktionen

Vanadium-abhängige Bromidperoxidasen (VBPO), die Bromidoxidation katalysieren können, wurden bis heute nur aus Meeresorganismen und hierbei insbesondere in Algen isoliert (Kapitel 2).^[24] Eine der best untersuchten Bromidperoxidasen (VBPO) ist die aus dem Knotentang isolierte *Ascophyllum nodosum* I (A.n.I).^[25] Aufgrund der Verfügbarkeit der Algen (Knock, Emden) und der Stabilität der A.n.I in vielen verschiedenen organischen Lösungsmitteln (z.B. Aceton, Ethanol) bei Temperaturen bis 70°C^[25] wurde in einem einfachen Verfahren *Ascophyllum nodosum* Acetonpulver (A.n.A.P.) für erste Versuche hergestellt.

Aus den schockgefrorenen Algen wurde in Anlehnung an literaturbekannte Verfahren^[26] durch insgesamt fünfmaliges Zerkleinern in Aceton bei -20°C und anschließender Filtration der Großteil des Wasser und wasserlöslicher Pflanzenbestandteile wie Alginat und Chlorophyll extrahiert (Abbildung 4.4.1). Eine Portion von 500 g Algenmaterial ergaben 125 mg Filtrerrückstand als A.n.A.P.

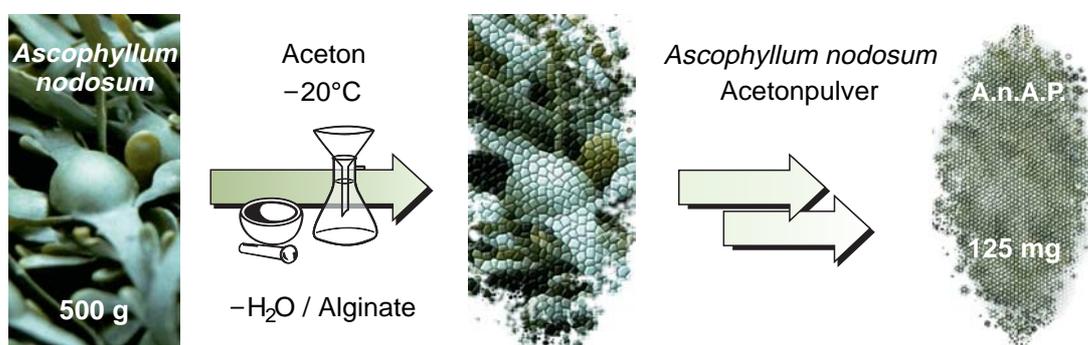
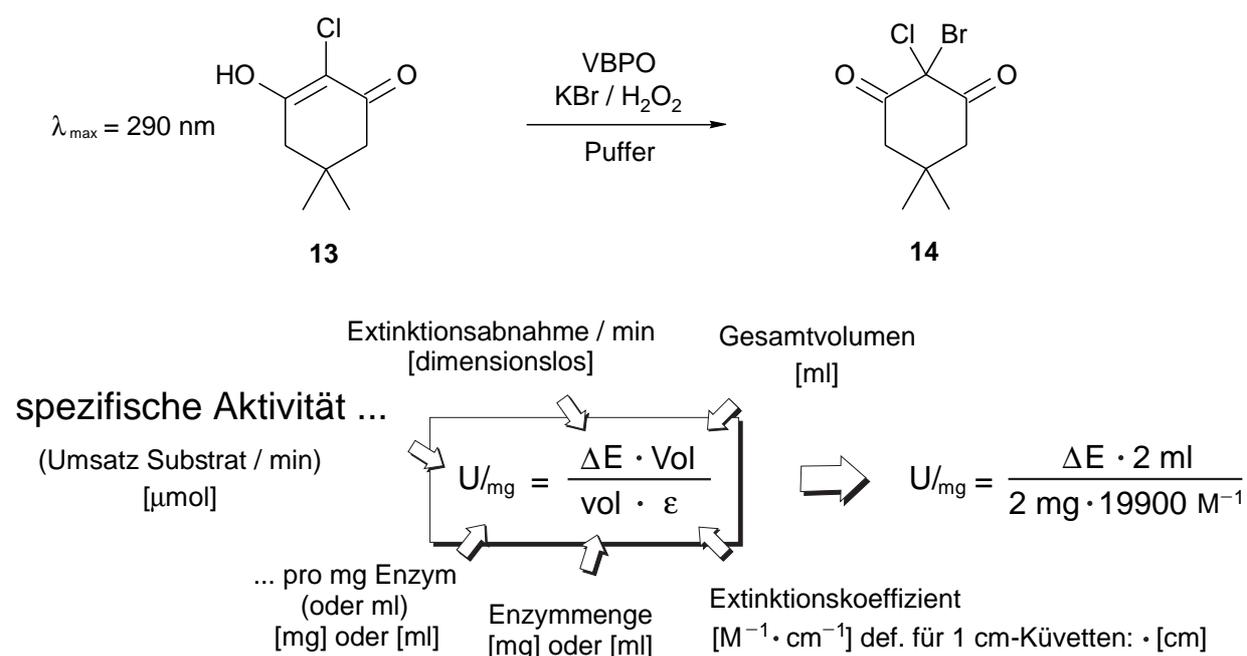


Abbildung 4.4.1. Herstellungsverfahren des *Ascophyllum nodosum* Acetonpulvers (A.n.A.P.).

In einem Standard-Aktivitätstest, mit dem die spezifische Aktivität (U/mg Enzym) von Halogenidperoxidasen berechnet werden kann, wird die Bromierung von Monochlordimedon **13**

mit KBr und H₂O₂ in Gegenwart des Enzyms zu 2-Brom-2-chlordimedon **14** UV-spektroskopisch verfolgt (Schema 4.4.1, oben).^[27] Die Aktivität Unit (U) beschreibt den Stoffmengenumsatz eines Substrats (μmol) innerhalb einer Minute pro mg (oder ml) eines Enzyms oder eines Enzymextrakts. Gemessen wird die zeitliche Extinktionsabnahme bei λ_{max} 290 nm, dem UV-Maximum der Enolform **13**. Der Extinktionskoeffizient berechnet sich aus Subtraktion derjenigen des Produkts **14** (100 M⁻¹cm⁻¹) von der des Edukts **13** (20000 M⁻¹cm⁻¹). So konnte für die gewonnene Charge A.n.A.P. die spezifische Aktivität (U = Unit) pro mg Acetonpulver mit 0.012 U/mg bestimmt werden (Schema 4.4.1, unten). Innerhalb einer Kooperation mit Prof. Dr. Rehder, Universität Hamburg,^[28] und Dr. Vilter^[25] wurde ein hochaufgereinigter A.n.I-Extrakt (1.3 mM) zur Verfügung gestellt, der sich in dem oben beschriebenen Aktivitätstest als inaktiv erwies, und somit nicht für die Bromierungsreaktionen des Testsystems 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**1a**) verwendet werden konnte. Eine zweite zur Verfügung gestellte Charge wurde innerhalb der vorliegenden Arbeit nicht mehr getestet.

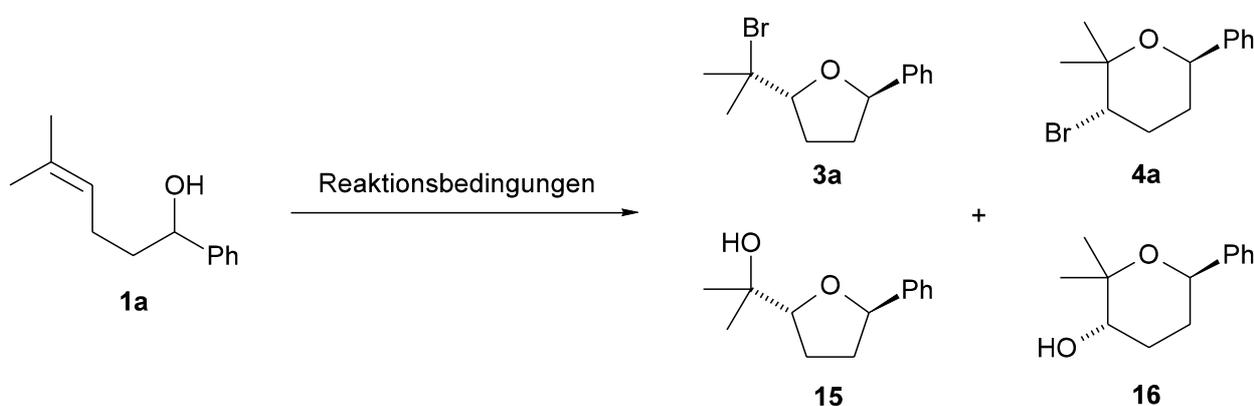


Schema 4.4.1. Grundlagen zur UV-spektroskopischen Bestimmung der Bromidperoxidasae-Aktivität im Monochlordimedon-Assay (MCD).

Nach der Isolierung und der Bestimmung der spezifischen Aktivität des A.n.A.P. sollte die Möglichkeit untersucht werden, durch VBPO-katalysierte Bromidoxidation aus Bishomoallylalkoholen **1** β-bromierter cyclische Ether **3,4** darzustellen. Der Umsatz des Pentenols **1a** in Phosphatpuffer (0.1 M, pH 6) mit KBr und H₂O₂ in Gegenwart von A.n.A.P.

führte allerdings nicht zu den vermuteten β -bromierten Heterocyclen **3a** und **4a**, sondern lieferte die hydroxylierten Oxolane **15** (41%) und Oxixane **16** (33%) (Tabelle 4.4.1, Eintrag 1). Interessanterweise versagte die Umsetzung des Alkohols **1a** bei Abwesenheit des Bromids, möglicherweise wird das Halogenid essentiell für die Oxidation der Substrate durch Peroxidasen benötigt, wie in früheren Arbeiten^[29] für andere HPOs beschrieben. In eigenen Arbeiten wurde die Cyclisierung des Pentenols **1a** bereits durch Häm-abhängige Halogenidperoxidasen

Tabelle 4.4.1. Katalytische Bromcyclisierungen von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**1a**) in Gegenwart von Halogenidperoxidasen, bzw. deren Modelle; Einträge 1–3: GC-analytisch, Eintrag 4: Präparativ.



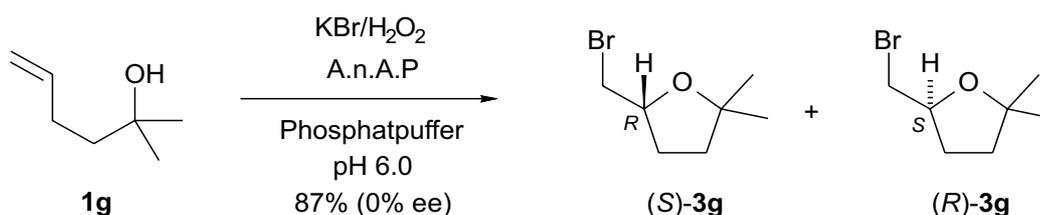
Eintrag	Reaktionsbedingungen	3a		4a		15		16	
		[%]	<i>cis:trans</i>	[%]	<i>cis:trans</i>	[%]	<i>cis:trans</i>	[%]	<i>cis:trans</i>
1	H ₂ O ₂ /KBr/A.n.A.P. Phosphatpuffer/pH 6.0	–	–	–	–	41	57:43	33	11:89
2 ^[1a]	H ₂ O ₂ /KBr/CPO Citratpuffer/pH 4.8	–	–	–	–	40	67:33	52	20:80
3 ^[1a]	H ₂ O ₂ /KBr/NH ₄ VO ₃ H ₂ O/CHCl ₃ /pH 1	24	72:28	59	20:80	–	–	–	–
4 ^[30]	TBHP/Py·HBr/CHCl ₃ VO(salamp)(OEt) 17	13	44:56	60	5:95	–	–	–	–

durchgeführt.^[1a] Die Chloridperoxidase (CPO) aus *Caldariomyces fumago* und Meerrettichperoxidase (HRP) aus Meerrettichwurzeln besitzen im aktiven Zentrum ein Eisen(II)-Porphyrin-Gerüst (Häm) als Cofaktor, von dem angenommen wird, daß er wie die o.g. VHPOs die

Umsetzung eines Halogenidions mit Hydroperoxid oder mit H_2O_2 zu Hypohalogenit katalysiert.^[29] Die Umsetzung des Pentenols **1a** mit KBr und TBHP in Gegenwart des Enzyms CPO in Citratpuffer (0.1 M, pH 4.8) führte ebenfalls ausschließlich zu den hydroxylierten Cyclisierungsprodukten **15** und **16** (Tabelle 4.4.1, Eintrag 2).^[1a] Der Einsatz von Meerrettichperoxidase führte trotz breiter Variation der Reaktionsbedingungen in keinem der Versuche mit **1a** zu detektierbaren Ergebnissen (nicht in Tabelle aufgeführt).^[1a]

In Anlehnung an Olefinoxidationen mit Hilfe von KBr und Vanadium(V)-Peroxo-komplexen in Zweiphasensystemen zu den entsprechenden Bromhydrinen oder Dibromiden durch Conte et al.^[31] wurde Pentenol **1a** mit Ammoniummetavanadat (AMV), H_2O_2 und KBr im Zweiphasensystem $\text{H}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$ (Chlorpersäure, 0.09 M, pH 1) zu den β -bromierten Heterocyclen **3a** und **4a** umgesetzt.^[1a] Daß die Säurekatalyse eine entscheidende Rolle in der Vanadium-katalysierten Bromidoxidation in Gegenwart von Olefinen spielt, konnte in unserer Arbeitsgruppe von M. Greb gezeigt werden.^[2,30] Wird für die Umsetzung von **1a** mit Bu_4NBr und TBHP in Chloroform stöchiometrische Mengen von $\text{VO}(\text{salamp})(\text{OEt})$ (**17**) benötigt,^[1] genügen beim Einsatz von Pyridinhydrobromid katalytische Mengen des Komplexes **17** (1-5 mol%), um die oxidative Bromierung des Pentenols **1a** zu beschleunigen (> Faktor 10). Das *trans*-konfigurierte Tetrahydropyran *trans*-**4a** wird bei der Reaktion als Hauptprodukt in 57% Ausbeute gebildet, hydroxylierte Produkte **15,16** konnten auch in dieser Reaktion nicht detektiert werden.^[30]

Abschließend sollte untersucht werden, ob A.n.I nicht nur enantioselektive Sulfoxidationen katalysiert,^[32] sondern auch die Reaktion zu den β -bromierten Heterocyclen enantioselektiv zu steuern vermag. Dafür wurde das prochirale Test-Pentenol **1g** unter Standardbedingungen in Gegenwart von A.n.A.P umgesetzt. Die GC-analytisch verfolgte



Schema 4.4.2. Versuch zur Enzym-katalysierten Bromidoxidation und anschließenden enantioselektiven Cyclisierung von 2-Methyl-5-hexen-2-ol (**1g**).

Reaktion zu den β -bromierten Tetrahydrofuranen **3g** verlief in 87proz. Ausbeute, hydroxylierte Oxolane wurden kaum gebildet (< 3%). Eine Erklärung dafür könnte im Substitutionsgrad der Doppelbindung liegen, da es sich bei **1g** um ein terminal nicht substituiertes Alkenol handelt. Bishomoallylkohol **1a** dagegen ist 5,5-dimethyliert und sollte somit für eine Bromhydrinbildung leichter zugänglich sein. Ein Enantiomerenüberschuß in der Cyclisierung von **1g** konnte nicht festgestellt werden (GC-analytisch an chiraler Säule).

4.5 Selektivitätsmuster und Fazit

Die Regioselektivitäten der ionischen Bromierungen könnten durch die Aktivierung der Doppelbindungen beeinflusst werden (Abbildung 4.5.1). Die Partialladung des Bromiranium-Ions **IIa** sollte an der tertiären Position 5 besser stabilisiert werden als an der des unsubstituierten Analogons **IIb**, weswegen die Bromcyclisierung der Pentenole **1a–c** 6-*endo*-tet zu den Tetrahydropyranen **4a–c** und die der terminal nicht substituierten Olefine **1d–f** 5-*exo*-tet zu den Tetrahydrofuranen **3a–c** führt. Die Stereoselektivitäten der Cyclisierung folgen ansonsten bedingt durch die äquatorial angeordneten Phenylsubstituenten in **IIa** und **IIb** dem Substitutionsmuster 2,5-*trans*-, 3,5-*cis*- und 4,5-*trans* für **IIa**, bzw. 2,5-*trans*-, 2,4-*cis*- und 2,3-*trans* für **IIb**.

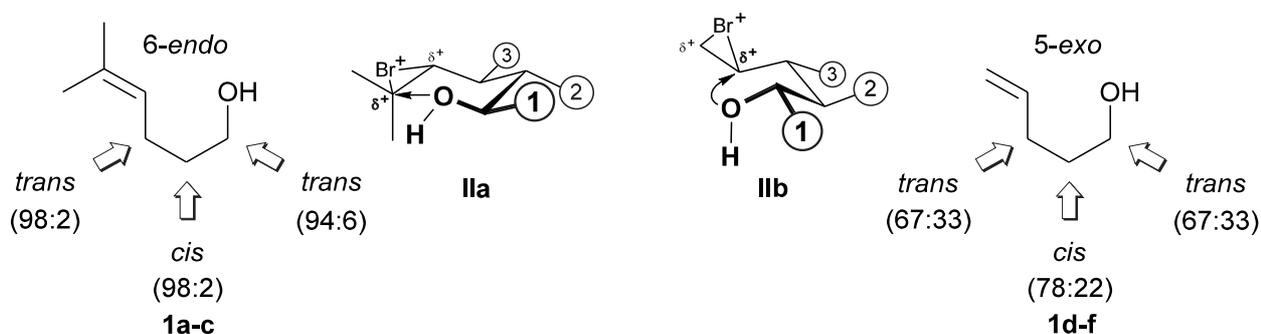


Abbildung 4.5.1. Substitutionsmuster ionischer Bromcyclisierungen 1–3 Phenyl-substituierter Pentenole **II**; () = Stereoselektivitäten zugunsten der Hauptprodukte.

Die Regio- und Stereoselektivitäten der radikalischen Bromcyclisierungen folgen dagegen unabhängig der Methylsubstituenten an der Doppelbindung der Pentenoxy-Radikale **2a–f** dem schon in früheren Arbeiten aufgestellten Substitutionsmuster (Abbildung 4.5.2).^[4–6] Der Sesselförmige Übergangszustand der Radikale **III** führt kinetisch kontrolliert regioselektiv zu den β -bromierten Oxolanen **3a–f**. Die in der Sesselkonformation des Übergangszustands

äquatorial angeordneten Substituenten 1–3 der Radikale **III** lenken die Cyclisierungen stereoselektiv zu den 2,5-*trans*-, 2,4-*cis*- und 2,3-*trans*-konfigurierten Tetrahydrofuranen. Einzige Ausnahme stellt die Cyclisierung des 1-Phenyl-substituierten 4-Penten-1-oxyl-Radikals **2d** dar, die nicht stereoselektiv zu den 5-*exo*-Produkten **3d** führt (50:50).

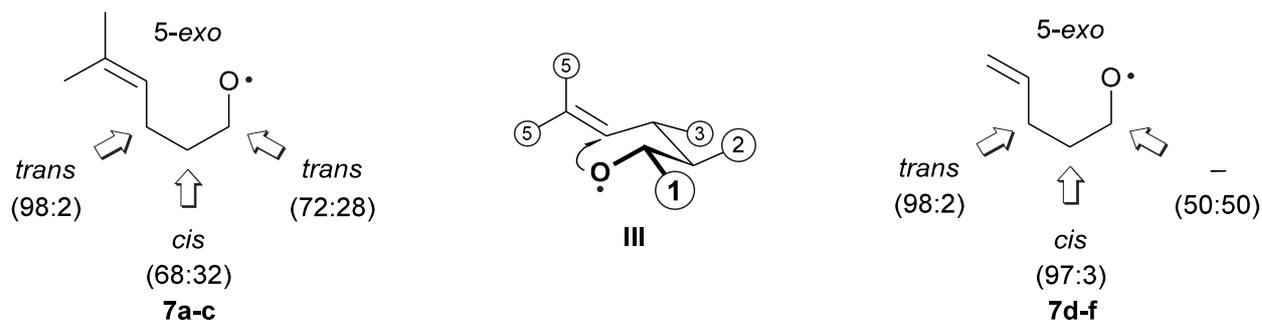
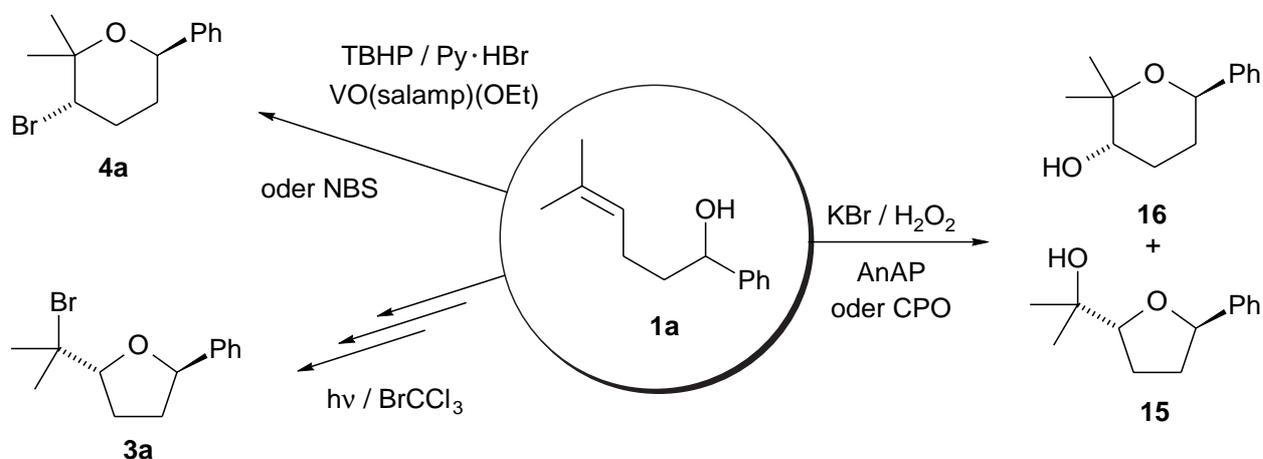


Abbildung 4.5.2. Substitutionsmuster radikalischer Bromcyclisierungen 1–3 Phenyl-substituierter Pentenoxy-Radikale **III**.

Die Bromidoxidation durch TBHP und Pyridiniumhydrobromid mittels VO(salamp)(OEt)(EtOH) (**17**) in Gegenwart des 1-Phenyl-substituierten Testsystems **1a** führt in vergleichbarer Ausbeute und Selektivität zu Tetrahydropyran *trans*-**4a**,^[30] wie in der Bromcyclisierung mit NBS beobachtet werden konnte (Schema 4.5.1, oben links).^[1a] Daraus läßt sich schließen, daß die Oxidation des Bromids durch **17** katalysiert wird, die Cyclisierung allerdings nicht wie in der Vanadium-katalysierten Hydroxylierung (Kapitel 3) am Zentralion



Schema 4.5.1. Vergleich der Regio- und Stereoselektivitäten unterschiedlicher Bromcyclisierungsmodi von **1a** mit Angabe der detektieren Hauptprodukte.

stattfindet. Die VHPO-katalysierte Ringschlußreaktion verläuft dagegen in geringer Selektivität zu den β -hydroxylierten Heterocyclen **15** und **16**, was eine Beurteilung der Reaktionsart erschwert (Schema 4.5.1, rechts). Die Untersuchung einer möglichen Bromhydrinbildung, die innerhalb letztgenannter Reaktion zu **15** und **16** führen könnte, wird momentan in unserer Arbeitsgruppe durchgeführt.^[2]

4.6 Experimenteller Teil

4.6.1 Allgemeine Vorbemerkungen

Die Ausgangsverbindungen und Reagenzien 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), Bromtrichlormethan, *p*-Toluolsulfonsäurechlorid und *N*-Bromsuccinimid (NBS) sind kommerziell erhältlich (Fluka, Aldrich, Merck). Die Bishomoallylalkohole 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**1a**)^[6], 5-Methyl-2-phenyl-4-hexen-1-ol (**1b**)^[10], 5-Methyl-3-phenyl-4-hexen-1-ol (**1c**)^[11], 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**1d**)^[12], 2-Phenyl-4-penten-1-ol (**1e**)^[13], 3-Phenyl-4-penten-1-ol (**1f**)^[5] sowie die Ausgangsverbindungen 1-Chlor-5-methyl-1-phenyl-4-hexen (**5a**)^[6], *N*-Hydroxy-4-(*p*-chlorphenyl)thiazol-2(3*H*)-thion-Tetraethylammoniumsalz (**6**)^[15], und 2-Brom-2-chlordimedon **14**^[33] wurden nach literaturbekannter Vorschrift dargestellt. Der Radikalvorläufer *N*-(3-Phenyl-4-penten-1-oxy)pyridin-2(1*H*)-thion (**11f**)^[16] wurde freundlicherweise von Dr. R. Kneuer, das Pentenol 2-Methyl-5-hexen-2-ol (**1g**)^[34] und Monochlordimedon **13** (MCD)^[35] von Dr. J. Hartung zur Verfügung gestellt.

4.6.2 Synthese der Radikalvorläufer **7a–c**

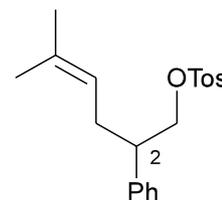
4.6.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Tosylate **5b,c**

Zu dem entsprechenden 4-Penten-1-ol **1b,c** (500 mg, 2.63 mmol) und DABCO (590 mg, 5.26 mmol) in CH₂Cl₂ (1 ml/mmol) wurde *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (751 mg, 3.94 mmol) bei 0°C zugegeben, 1 h bei 0°C und 2 h bei 25°C gerührt. Nach Lösen der ausgefallenen Salze mit wässr. 2N HCl (10 mL) wurde Et₂O (10 mL) zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (2 × 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit wässr. 2N HCl (10 mL), ges. wässr. NaHCO₃-Lösung (10 ml) und ges. wässr. NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen und anschließend mit MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (950 mbar/40°C) konnten die 4-Penten-1-yl-*p*-toluolsulfonate **5b,c** ohne weitere Aufreinigung für die Synthese der Radikalvorläufer verwendet werden.

4.6.2.1.1 2-Phenyl-5-methyl-4-hexen-1-yl-*p*-toluolsulfonat (5b)

Analog der Vorschrift 4.6.2.1 wurde 5-Methyl-2-phenyl-4-hexen-1-ol (**1b**) (500 mg, 2.63 mmol) mit DABCO (590 mg, 5.26 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (751 mg, 3.94 mmol) bei 0°C in CH₂Cl₂ (2.5 ml) umgesetzt.

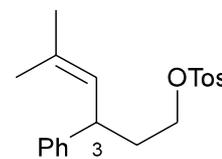
Ausbeute: 869 mg (2.52 mmol, 96%), farbloses Öl. $R_f = 0.90$ (PE/Et₂O = 1/1). ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.50$ (s, 3 H, 6-H), 1.60 (s, 3 H, 7-H), 2.21–2.30 (m_c, 1 H, 3 H), 2.35–2.50 (m, 1 H, 3 H), 2.43 (s, 3 H, TosMe), 2.91 (quint, $J_{\text{quint}} = 6.4$ Hz, 1 H, 2-H), 4.13 (ddd, $J = 6.4, 6.7, 9.6$ Hz, 2 H, 1-H), 4.92 (m_c, 1 H, 4-H), 7.06 (m, 2 H, Tos-H), 7.21–7.38 (m, 5 H, Ph-H), 7.62 (d, $J_d = 8.2$ Hz, 2 H, Tos-H); ¹³C-NMR (63 MHz): $\delta = 17.79$ (C-6), 21.60 (C-TosMe), 25.66 (C-7), 30.52 (C-3), 45.22 (C-2), 73.19 (C-1), 120.6 (C-4). 126.9, 127.8, 127.8 (C-Ar), 128.4 (C-5), 128.5, 129.7, 134.0, 140.5, 144.5 (C-Ar); MS (70 eV): m/z (%) = 190 (6) [M⁺-Tos], 155 (20) [Tos⁺], 104 (41) [C₈H₈⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺]; C₂₀H₂₄O₃S (344.47): Ber. C 69.74, H 7.02, S 9.31; Gef. C 70.02, H 6.92, S 8.96.



4.6.2.1.2 3-Phenyl-5-methyl-4-hexen-1-yl-*p*-toluolsulfonat (5c)

Analog der Vorschrift 4.6.2.1 wurde 5-Methyl-3-phenyl-4-hexen-1-ol (**1c**) (500 mg, 2.63 mmol) mit DABCO (590 mg, 5.26 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (751 mg, 3.94 mmol) bei 0°C in CH₂Cl₂ (2.5 ml) umgesetzt.

Ausbeute: 800 mg (2.32 mmol, 88%), farbloses Öl. $R_f = 0.85$ (PE/Et₂O = 1/1). ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.60$ (d, $J_d = 1.4$, 3 H, 6-H), 1.66 (d, $J_d = 1.4$ Hz, 3 H, 7-H), 1.83–2.08 (m_c, 1 H, 2-H), 2.45 (s, 3 H, TosMe), 3.59 (dt, $J_d = 6.9$ Hz, $J_t = 9.3$ Hz, 1 H, 3-H), 3.91–4.06 (m_c, 2 H, 1-H), 5.16 (dq, $J_d = 9.3$ Hz, $J_{\text{quint}} = 1.4$ Hz, 1 H, 4-H), 7.08–7.35 (m, 7 H, Ar-H), 7.76 (d, $J_d = 8.2$ Hz, 2 H, Tos-H); ¹³C-NMR (63 MHz): $\delta = 18.09$ (C-6), 25.88 (C-7), 29.89 (C-TosMe), 34.63 (C-3), 40.91 (C-2), 71.07 (C-1), 126.0 (C-4). 126.4, 127.2, 127.4, 127.9 (C-Ar), 128.3 (C-5), 128.5, 136.9, 137.5, 144.5 (C-Ar); MS (70 eV): m/z (%) = 190 (10) [M⁺ - Tos], 155 (30) [Tos⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺]; C₂₀H₂₄O₃S (344.47): Ber. C 69.74, H 7.02, S 9.31; Gef. C 68.96, H 6.78, S 9.58.



4.6.2.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Thiohydroxamsäureester 7

In wasserfreiem DMF (11 mL) wurde 1-Chlor-5-methyl-1-phenyl-4-hexen (**5a**) (417 mg, 2.00 mmol) bzw. die entsprechenden Tosylate **5b,c** (689 mg, 2.00 mmol) gelöst und in Anlehnung an die Literaturvorschrift^[15] zusammen mit *N*-Hydroxy-4-(*p*-chlorphenyl)thiazol-2(3*H*)-thion-Tetraethylammoniumsalz (**6**) (1.28 g, 5.27 mmol) bei 25°C 4-7 d unter Argon und Lichtausschluß gerührt. Anschließend gab man die braune Reaktionslösung in ein Gemisch aus Et₂O (40 ml) und Wasser (40 ml), trennte die Phasen und wusch die wässrige Phase mit Et₂O (2 × 40 ml). Nach Extraktion der vereinigten organischen Phasen mit 2 N NaOH (30 ml), Trocknen mit MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (950 mbar/40°C) wurde ein braunes Öl erhalten, welches säulenchromatographisch gereinigt wurde [SiO₂, PE/Et₂O, 1/1, (v/v) oder PE/Et₂O/CH₂Cl₂ = 5/1/1 (v/v/v)]. Der erhaltene Feststoff wurde aus Diethylether/*n*-Pentan umkristallisiert.

4.6.2.2.1 *N*-(5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-oxy)-4-(*p*-chlorphenyl)thiazol-2(3*H*)-thion (**7a**)

Analog der Allgemeinen Vorschrift 4.6.2.2 wurde 1-Chlor-5-methyl-1-phenyl-4-hexen (**5a**) (417 mg, 2.00 mmol) äquimolar mit mit *N*-Hydroxy-4-(*p*-chlorphenyl)thiazol-2(3*H*)-thion-Tetraethylammoniumsalz (**6**) (1.28 g, 5.27 mmol) in DMF (11 ml) umgesetzt.

Ausbeute: 476 mg (1.14 mmol, 57%), weiß-gelber kristalliner Feststoff.

$R_f = 0.35$ (PE/Et₂O = 1/1). Schmp.: 102°C ± 2 ermittelt durch DTA.

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.44 (s, 3H, 6-H), 1.64 (s, 3H, 7-H),

1.75–2.10 (m, 4H, 2-H, 3-H), 5.07 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, 1-H), 5.99 (dd, $J =$

8.2, 6.4 Hz, 1H, 4-H), 6.18 (s, 1H, 5'-H), 6.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, Ar-H),

6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.17–7.35 (m, 5H, Ph-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 17.66

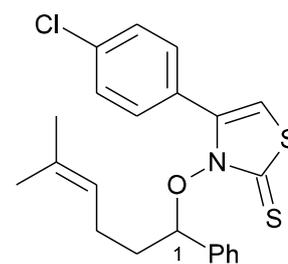
(C-6), 24.09 (C-3), 25.64 (C-7), 32.28 (C-2), 86.30 (C-1), 104.3 (C-5'), 123.0 (C-4), 127.3,

128.0, 128.4, 128.9, 129.1, 129.6, 132.6 (C-5, C-Ph, C-Ar), 135.7 (C-4'), 141.7 (C-Ph), 172.3

(C-2'); MS (70 eV); m/z (%): 416 (0.1) [M⁺ – H], 227 (100) [Cl(C₆H₄)C₃H₂NS₂⁺], 192 (17)

[(C₆H₄)C₃H₂NS₂⁺], 168 (46) [Cl(C₆H₄)C₂H₃NO⁺], 134 (22) [C₉H₁₀O⁺]; C₂₂H₂₂ClNOS₂ (416.0):

Ber. C 63.52, H 5.33, N 3.37, S 15.42; Gef. C 63.29, H 5.61, N 3.18, S 14.29.

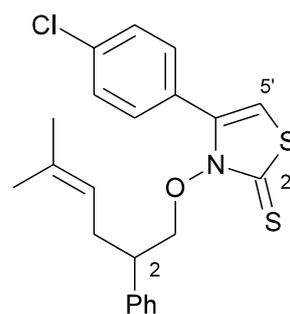


4.6.2.2.2 *N*-(5-Methyl-2-phenyl-4-hexen-1-oxy)-4-(*p*-chlorphenyl)thiazol-2(3*H*)-thion (7b)

Analog der Allgemeinen Vorschrift 4.6.2.2 wurde 2-Phenyl-5-methyl-4-hexen-1-yl-*p*-toluolsulfonat (**5b**) (689 mg, 2.00 mmol) äquimolar mit mit *N*-Hydroxy-4-(*p*-chlorphenyl)thiazol-2(3*H*)-thion-Tetraethylammoniumsalz (**6**) (1.28 g, 5.27 mmol) in DMF (11 ml) umgesetzt.

Ausbeute: 398 mg (0.96 mmol, 48%), weißer kristalliner Feststoff. $R_f = 0.4$ (PE/Et₂O/CH₂Cl₂ = 5/1/1). Schmp.: 98°C ± 2 ermittelt durch DTA.

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.64 (s, 3 H, 6-H), 1.76 (s, 3 H, 7-H), 2.29-2.40 (m, 1 H, 3-H), 2.49–2.61 (m, 1 H, 3-H), 3.17 (quint, $J_{\text{quint}} = 6.4$ Hz, 1 H, 2-H), 4.26 (t, $J_t = 7.6$ Hz, 1 H, 1-H), 4.56 (dd, $J_d = 5.7, 7.6$ Hz, 1 H, 1-H), 5.10 (m_c, 1 H, 4-H), 6.61 (s, 1 H, 5'-H), 7.15–7.21 (m,



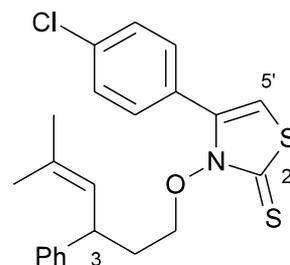
2 H, Ph-H), 7.35–7.55 (m, 7 H, Ar-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 17.81 (C-6), 25.63 (C-7), 31.14 (C-3), 44.59 (C-2), 79.15 (C-1), 105.2 (C-5'), 120.9 (C-4), 126.0, 126.7, 127.7, 128.3, 128.9, 129.3, 133.6 (C-5, C-Ph, C-Ar), 135.9 (C-4'), 139.8, 140.9 (C-Ph), 176.6 (C-2'); MS (70 eV); m/z (%): 188 (12) [C₁₃H₁₆O⁺], 120 (100) [C₈H₈O⁺], 104 (39) [C₈H₈⁺], 91 (46) [C₇H₇⁺]; C₂₂H₂₂ClNOS₂ (416.0) Ber. C 63.52, H 5.33, N 3.37, S 15.42; Gef. C 63.23, H 5.24, N 3.39, S 15.43.

4.6.2.2.3 *N*-(5-Methyl-3-phenyl-4-hexen-1-oxy)-4-(*p*-chlorphenyl)thiazol-2(3*H*)-thion (7c)

Analog der Allgemeinen Vorschrift 4.6.2.2 wurde 3-Phenyl-5-methyl-4-hexen-1-yl-*p*-toluolsulfonat (**5c**) (689 mg, 2.00 mmol) äquimolar mit mit *N*-Hydroxy-4-(*p*-chlorphenyl)thiazol-2(3*H*)-thion-Tetraethylammoniumsalz (**6**) (1.28 g, 5.27 mmol) in DMF (11 ml) umgesetzt.

Ausbeute: 443 mg (1.07 mmol, 53%), weißer kristalliner Feststoff. $R_f = 0.4$ (PE/Et₂O/CH₂Cl₂ = 5/1/1). Schmp.: 100°C ± 2 ermittelt durch DTA.

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.69 (s, 3 H, 6-H), 1.74 (s, 3 H, 7-H), 2.02 (m_c, 2 H, 2-H), 3.56 (dt, $J_d = 6.3$ Hz, $J_t = 7.5$ Hz, 1 H, 3-H), 4.12 (t, $J_t = 6.7$ Hz, 2 H, 1-H), 5.20 (dq, $J_d = 9.3$ Hz, $J_{\text{quint}} = 1.2$ Hz, 1 H,



4-H), 6.57 (s, 1 H, 5'-H), 7.09 (m_c, 2 H, Ar-H), 7.23–7.36 (m, 3 H, Ph-H), 7.52–7.59 (m, 4 H, Ph-H, Ar-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 18.60 (C-6), 26.20 (C-7), 34.97 (C-3), 40.79 (C-2), 75.43 (C-1), 105.83 (C-5'), 126.5 (C-4), 127.1, 127.8, 128.4, 129.6, 130.0, 133.1 (C-5,

C-Ph, C-Ar), 136.7 (C-4'), 140.3, 144.8 (C-Ph), 181.1(C-2'); MS (70 eV); m/z (%): 226 (5) [$C_9H_5NCIS_2^+$], 188 (31) [$C_{13}H_{16}O^+$], 117 (47) [$C_9H_9^+$], 91 (42) [$C_7H_7^+$]; $C_{22}H_{22}ClNOS_2$ (416.0) Ber. C 63.52, H 5.33, N 3.37, S 15.42; Gef. C 63.16, H 5.28, N 3.37, S 15.19.

4.6.2.3 1,2-Bis[4-(*p*-chlorphenyl)-2-thiazyl]disulfan (8)^[18,21]

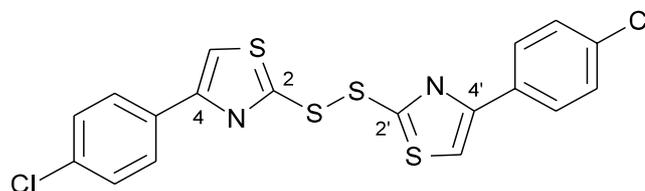
Analog der Allgemeinen Vorschrift 4.6.2.2 wurde 1-Chlor-5-methyl-1-phenyl-4-hexen (5a) (417 mg, 2.00 mmol) äquimolar mit mit *N*-Hydroxy-4-(*p*-chlorphenyl)thiazol-2(3*H*)-thion-Tetraethylammoniumsalz (6) (1.28 g, 5.27 mmol) in DMF (11 ml) umgesetzt.

N-(5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-oxy)-4-(*p*-chlorphenyl)thiazol-2(3*H*)-thion (7a)

Ausbeute: 476 mg (1.14 mmol, 57%)

1,2-Bis[4-(*p*-chlorphenyl)-2-thiazyl]disulfan (8)^[18,21]

Ausbeute: 208 mg (0.46 mmol, 23%), farblose Kristalle. $R_f = 0.45$ (PE/Et₂O = 1/1). Schmp.: 156°C, Lit.: 156–158.^[21a] Die



¹H-NMR-spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus der Literatur^[21a] überein.

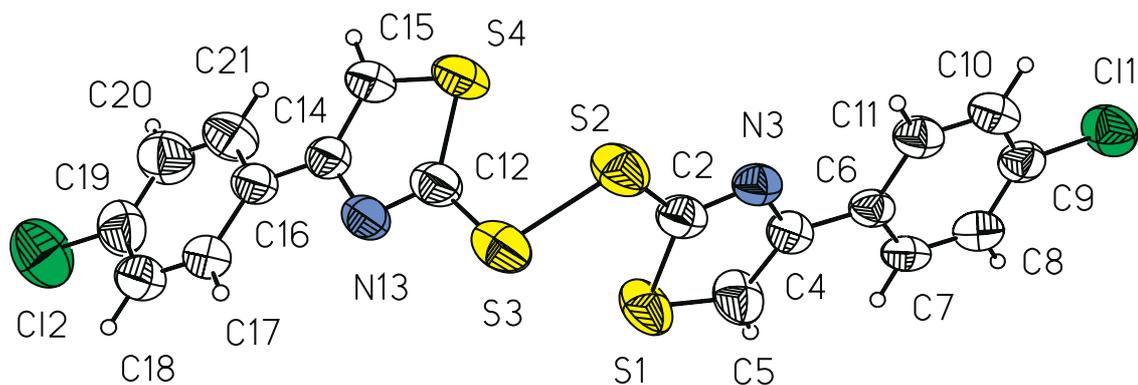
Röntgenbeugungsanalyse von 1,2-Bis[4-(*p*-chlorphenyl)-2-thiazyl]disulfan (8)

Kristalldaten und Strukturverfeinerung:

Summenformel:	$C_{18}H_{10}Cl_2N_2S_4$
Molekulargewicht:	453.44
Diffraktometer:	Enraf Nonius CAD4
Strahlung:	MoK α
Monochromator:	Graphit
Temperatur:	301 (2) K
Wellenlänge:	0.71093 Å
Kristallsystem:	monoklin
Raumgruppe:	<i>P</i> 21/ <i>c</i>

Kristalldaten und Strukturverfeinerung:

Zelldimensionen:	$a = 22.643 (2) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 5.702 (2) \text{ \AA}$	$\beta = 106.280 (10)^\circ$
	$c = 15.315 (3) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen:	1898.0 (8) \AA^3	
Z:	4	
Berechnete Dichte:	1.587 Mg/m^3	
Absorptionskoeffizient:	0.790 mm^{-1}	
$F(000)$:	920	
Kristallgröße:	0.75 × 0.08 × 0.03 mm	
Gemessener θ -Bereich:	1.87 – 22.97°	
Indexgrenzen:	$-23 \leq h \leq 24, -6 \leq k \leq 0, -16 \leq l \leq 1$	
Anzahl der gemessenen Reflexe:	2751	
Unabhängige Reflexe:	2626 ($R_{\text{int}} = 0.0314$)	
Strukturverfeinerung:	Vollmatrix Least-Squares an F^2	
Daten / Restraints / Parameter:	2626 / 0 / 235	
Goodness-of-fit an F^2 :	0.967	
Endgültige R -Werte [$I > 2\sigma(I)$]:	$R_1 = 0.0390, wR2 = 0.0924$	
R -Werte (sämtliche Daten):	$R_1 = 0.1457, wR2 = 0.1176$	
Größtes Differenzen-Maximum und -Minimum:	0.218 und -0.259 e. \AA^{-3}	
Verwendete Programme:	SHELXL-97, SHELXS-97	



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

	x	y	z	U(eq)
C(2)	1483(2)	-298(8)	-388(3)	52(1)
C(4)	491(2)	116(8)	-1049(3)	48(1)
C(5)	703(2)	2094(10)	-1344(3)	68(2)
C(6)	-150(2)	-649(8)	-1253(3)	46(1)
C(7)	-637(2)	707(8)	-1766(3)	52(1)
C(8)	-1234(2)	-20(8)	-1953(3)	57(1)
C(9)	-1362(2)	-2162(9)	-1628(3)	54(1)
C(10)	-896(2)	-3544(9)	-1102(3)	58(1)
C(11)	-299(2)	-2769(8)	-924(3)	55(1)
C(12)	3002(2)	-633(9)	-793(4)	59(1)
C(14)	3432(2)	-888(9)	-1923(4)	59(1)
C(15)	3172(2)	-3042(9)	-1973(4)	71(2)
C(16)	3771(2)	104(9)	-2518(4)	60(1)
C(17)	4110(2)	2157(9)	-2292(4)	63(1)
C(18)	4426(2)	3049(10)	-2866(4)	72(2)
C(19)	4416(2)	1923(12)	-3656(4)	76(2)
C(20)	4090(3)	-128(12)	-3891(4)	84(2)
C(21)	3773(3)	-990(11)	-3324(4)	80(2)
N(3)	953(2)	-1259(7)	-498(3)	52(1)
N(13)	3329(2)	487(7)	-1226(3)	57(1)
S(1)	1481(1)	2366(3)	-936(1)	74(1)
S(2)	2153(1)	-1582(3)	316(1)	68(1)
S(3)	2821(1)	627(2)	148(1)	69(1)
S(4)	2789(1)	-3452(2)	-1180(1)	78(1)
Cl(1)	-2115(1)	-3189(3)	-1899(1)	80(1)
Cl(2)	4826(1)	3031(4)	-4365(1)	118(1)

Die isotropen Temperaturkoeffizienten U sind definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_j -Tensors.

4.6.3 Photolysen

4.6.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Radikal-induzierten Darstellung β -bromierter Phenyl-substituierter Tetrahydrofurane **3**

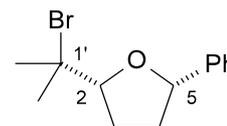
Zu einer Lösung von Bromtrichlormethan (159 mg, 0.800 mmol) in Benzol (10 ml) wurde das entsprechende 4-(*p*-Chlorphenyl)thiazol-2(3*H*)-thion (**7a–c**) (34.5 mg, 0.100 mmol) gegeben. Die Lösung wurde 15 min durch einleiten von Argon entgast und weitere 20 min mit einer 250 W Entladungslampe unter Rühren bei 15°C bestrahlt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. (150 mbar/40°C) entfernt, das Rohprodukt destilliert (150°C/0.05 mbar) und säulenchromatographisch gereinigt [SiO₂, PE/EA = 9/1 v/v or PE/Et₂O/CH₂Cl₂, 10/1/1 (v/v/v)].

4.6.3.1.1 2-(1-Brom-1-methylethyl)-5-phenyltetrahydrofuran (**3a**)^[1a]

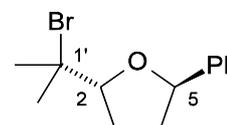
Analog der Allgemeinen Vorschrift 4.6.3.1 wurde *N*-(5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-oxy)-4-(*p*-chlorphenyl)thiazol-2(3*H*)-thion (**7a**) (34.5 mg, 0.100 mmol) in Gegenwart von Bromtrichlormethan (159 mg, 0.800 mmol) in C₆H₆ (10 ml) photolysiert.

Ausbeute: 23.5 mg (0.087 mmol, 87%), farbloses Öl, Sdp.: 130°C/10⁻² mbar, *cis:trans* = 20:80.

cis-**3a**: $R_f = 0.6$ (PE/EA = 9/1); ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.82$ (s, 3H, 2'-H), 1.84 (s, 3H, 3'-H), 2.04–2.19 (m, 2H, 3-H), 2.20–2.34 (m, 2H, 4-H), 3.96 (dd, $J = 7.6, 6.1$ Hz, 1H, 2-H), 4.90 (dd, $J = 9.5, 5.8$ Hz, 1H, 5-H), 7.24–7.38 (m, 5H, Ph-H).



trans-**3a**: $R_f = 0.6$ (PE/EA = 9/1); ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.78$ (s, 3 H, 2'-H), 1.84 (s, 3 H, 3'-H), 1.81–1.98 (m_c, 1 H, 3-H), 2.03–2.19 (m_c, 1 H, 4-H), 2.14–2.36 (m, 1 H, 3-H), 2.38–2.47 (m, 1 H, 4-H), 4.11 (dd, $J = 8.2, 6.7$ Hz, 1 H, 2-H), 5.12 (dd, $J = 9.0, 5.7$ Hz, 1 H, 5-H), 7.24–7.38 (m, 5 H, Ph-H).



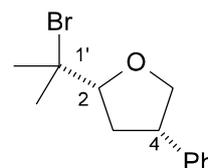
4.6.3.1.2 2-(1-Brom-1-methylethyl)-4-phenyltetrahydrofuran (3b)

Analog der Allgemeinen Vorschrift 4.6.3.1 wurde *N*-(5-Methyl-2-phenyl-4-hexen-1-oxy)-4-(*p*-chlorphenyl)thiazol-2(3*H*)-thion (**7b**) (34.5 mg, 0.100 mmol) in Gegenwart von Bromtrichlormethan (159 mg, 0.800 mmol) in C₆H₆ (10 ml) photolysiert.

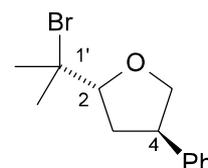
Ausbeute: 20.2 mg (0.075 mmol, 75%), farbloses Öl; Sdp.: 130°C/10⁻² mbar, *cis:trans* = 68:32.

MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 270/268 (7) [M⁺], 147 (59) [C₁₀H₁₁O⁺], 131 (90) [C₁₀H₁₁⁺], 117 (35) [C₉H₉⁺], 104 (100) [C₈H₈⁺], 91 (92) [C₇H₇⁺], 77 (16) [C₆H₅⁺], 71 (21) [C₄H₇O⁺], 51 (15) [C₄H₃⁺], 43 (30) [C₂H₃O⁺], 41 (23) [C₃H₅⁺], 39 (14) [C₃H₃⁺]; C₁₃H₁₇BrO (269.2): Ber. C 58.00, H 6.37 Gef. C 57.71, H 6.10.

cis-**3b**: *R*_f = 0.7 (PE/Et₂O/CH₂Cl₂ = 10/1/1); ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.75 (s, 3 H, 2'-H), 1.84 (s, 3 H, 3'-H), 2.06–2.20 (m_c, 1 H, 3-H), 2.43–2.53 (m_c, 1 H, 3-H), 3.45–3.60 (m_c, 1 H, 4-H), 3.90 (dd, *J* = 8.1, 10.1 Hz, 1 H, 5-H), 3.98 (dd, *J* = 6.1, 9.3 Hz, 1 H, 2-H), 4.26 (t, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 5-H), 7.21–7.36 (m, 5 H, Ph-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 30.34 (C-2'), 30.66 (C-3'), 37.69 (C-3), 45.64 (C-4), 68.93 (C-1'), 75.15 (C-5), 87.32 (C-2), 126.3, 127.2, 128.7, 140.0 (C-Ph).



trans-**3b**: *R*_f = 0.8 (PE/Et₂O/CH₂Cl₂ = 10/1/1); ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.74 (s, 3 H, 2'-H), 1.81 (s, 3 H, 3'-H), 2.09–2.19 (m_c, 1 H, 3-H), 2.37–2.49 (m_c, 1 H, 3-H), 3.51 (dq, *J*_d = 8.8, *J*_q = 6.9 Hz, 1 H, 4-H), 3.88 (dd, *J* = 6.9, 8.6 Hz, 1 H, 5-H), 4.03 (dd, *J* = 6.7, 7.9 Hz, 1 H, 2-H), 4.33 (dd, *J* = 6.9, 8.6 Hz, 1 H, 5-H), 7.20–7.37 (m, 5 H, Ph-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 29.80 (C-2'), 30.89 (C-3'), 37.32 (C-3), 44.93 (C-4), 68.67 (C-1'), 75.25 (C-5), 88.17 (C-2), 126.6, 127.1, 128.6, 140.0 (C-Ph).

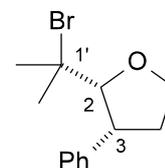


4.6.3.1.3 2-(1-Brom-1-methylethyl)-3-phenyltetrahydrofuran (3c)

Analog der Allgemeinen Vorschrift 4.6.3.1 wurde *N*-(5-Methyl-3-phenyl-4-hexen-1-oxy)-4-(*p*-chlorphenyl)thiazol-2(3*H*)-thion (**7c**) (34.5 mg, 0.100 mmol) in Gegenwart von Bromtrichlormethan (159 mg, 0.800 mmol) in C₆H₆ (10 ml) photolysiert.

Ausbeute: 24.1 mg (0.090 mmol, 90%), farbloses Öl; Sdp.: 130°C/10⁻² mbar, *cis:trans* = <2:>98.

trans-**3c**: $R_f = 0.75$ (PE/Et₂O/CH₂Cl₂ = 10/1/1); ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.57 (s, 3 H, 2'-H), 1.76 (s, 3H, 3'-H), 2.00–2.15 (m_c, 1 H, 4-H), 2.41–2.54 (m_c, 1 H, 4-H), 3.45 (dt, $J_d = 6.9$, $J_t = 8.4$ Hz, 1 H, 3-H), 3.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H, 2-H), 4.13 (dd, $J = 5.7$, 7.9 Hz, 2 H, 5-H), 7.18–7.34 (m, 5 H, Ph-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 31.52 (C-2'), 31.91 (C-3'), 38.21 (C-4), 49.01 (C-3), 69.30 (C-1'), 75.37 (C-5), 93.12 (C-2), 127.7, 128.6, 128.8, 137.3 (C-Ph). MS (70 eV, EI), m/z (%): 270/268 (2) [M⁺], 188 (5) [M⁺ – HBr], 147 (99) [C₁₀H₁₁O⁺], 117 (100) [C₉H₉⁺], 91 (76) [C₇H₇⁺]; C₁₃H₁₇BrO (269.2): Ber. C 58.00, H 6.37; Gef. C 57.67, H 6.21.

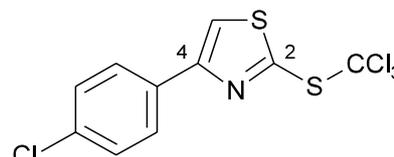


4.6.3.2 4-(*p*-Chlorphenyl)-2-trichlormethylsulfanylthiazol (9)

Der Destillationsrückstand aus den Photoreaktionen der Vorschrift 4.6.3.1.1 wurde aus CH₂Cl₂/PE umkristallisiert.

Ausbeute: 24.5 mg (0.071 mmol, 71%), farblose Kristalle. Schmp.: 102°C

$R_f = 0.85$ (PE/Et₂O/CH₂Cl₂ = 10/1/1). ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 7.42 (m_c, 2 H, 2'-H), 7.84 (s, 1H, 5-H), 7.89 (m_c, 2 H, 3'-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 96.74 (CCl₃), 120.8 (C-5), 127.8 (C-3'), 129.1 (C-2'), 131.8 (C-1'), 134.8 (C-4'), 154.8 (C-2), 156.7 (C-4). MS (70 eV, EI), m/z (%): 345 (28) [M⁺], 310 (8) [M⁺ – Cl], 226 (63) [M⁺ – CCl₃], 191 (26) [C₉H₅NS₂⁺], 168 (100) [C₈H₅ClS⁺]; C₁₀H₅Cl₄NS₂ (345.1): Ber. C 34.81, H 1.46, N 4.06, S 18.58; Gef. C 35.78, H 2.06, N 3.94, S 17.88.



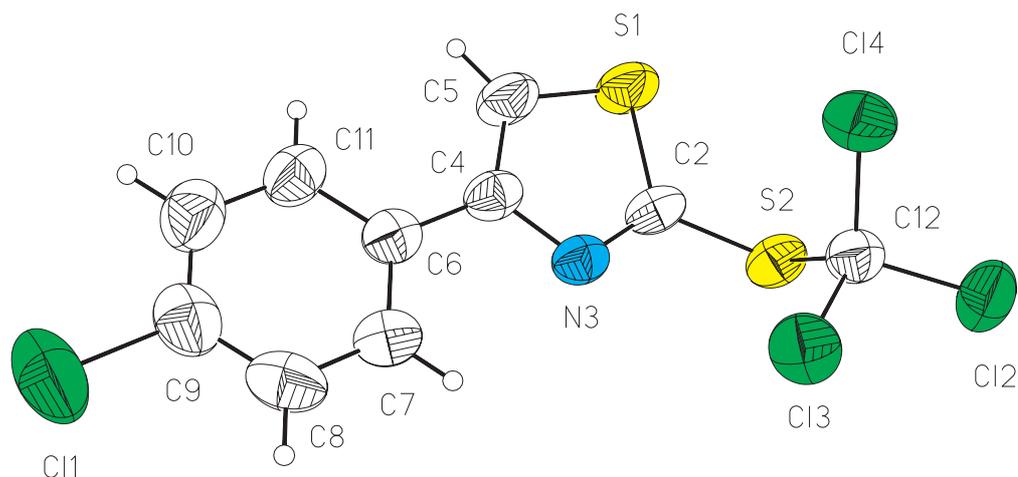
Röntgenbeugungsanalyse von 4-(*p*-Chlorphenyl)-2-trichlormethylsulfanylthiazol 9

Kristalldaten und Strukturverfeinerung:

Summenformel:	C ₁₀ H ₅ Cl ₄ NS ₂
Molekulargewicht:	345.08
Diffraktometer:	Enraf Nonius CAD4

Kristalldaten und Strukturverfeinerung:

Strahlung:		MoK α
Monochromator:		Graphit
Temperatur:		303 (2) K
Wellenlänge:		0.71093 Å
Kristallsystem:		monoklin
Raumgruppe:		<i>P</i> 21
Zelldimensionen:	a = 10.353 (3) Å b = 6.107 (2) Å c = 10.882 (4) Å	$\alpha = 90.000 (10)^\circ$ $\beta = 102.23 (2)^\circ$ $\gamma = 90.000 (10)^\circ$
Zellvolumen:		672.4 (3) Å ⁻³
Z:		2
Berechnete Dichte:		1.704 Mg/m ⁻³
Absorptionskoeffizient:		1.073 mm ⁻¹
<i>F</i> (000):		344
Kristallgröße:		0.90 × 0.13 × 0.05 mm
Gemessener θ -Bereich:		1.92 – 25.99°
Indexgrenzen:		$-12 \leq h \leq 12, -7 \leq k \leq 0, -13 \leq l \leq 13$
Anzahl der gemessenen Reflexe:		2901
Unabhängige Reflexe:		1453 ($R_{\text{int}} = 0.0298$)
Strukturverfeinerung:		Vollmatrix Least-Squares an F^2
Daten / Restraints / Parameter:		1453 / 1 / 154
Goodness-of-fit an F^2 :		1.086
Endgültige <i>R</i> -Werte [$I > 2\sigma(I)$]:		$R_1 = 0.0330, wR2 = 0.0797$
<i>R</i> -Werte (sämtliche Daten):		$R_1 = 0.0507, wR2 = 0.0883$
Größtes Differenzen-Maximum und -Minimum:		0.296 und -0.314 e. Å ⁻³
Verwendete Programme:		SHELXL-93, SHELXS-86



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

	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(2)	2637(4)	5661(7)	1499(4)	51(1)
C(4)	4312(4)	7100(8)	2802(4)	49(1)
C(5)	3545(5)	8920(9)	2514(5)	62(1)
C(6)	5626(4)	7000(9)	3654(3)	50(1)
C(7)	6374(5)	5118(9)	3767(4)	61(1)
C(8)	7596(5)	5017(11)	4561(5)	72(2)
C(9)	8086(5)	6791(12)	5278(4)	70(2)
C(10)	7371(6)	8711(13)	5189(5)	75(2)
C(11)	6138(5)	8829(10)	4381(4)	62(1)
C(12)	2401(4)	3411(9)	-739(4)	53(1)
N(3)	3771(4)	5230(7)	2221(3)	49(1)
S(1)	2131(1)	8334(2)	1489(1)	67(1)
S(2)	1601(1)	3740(2)	581(1)	55(1)
Cl(1)	9599(2)	6661(5)	6312(2)	110(1)
Cl(2)	1331(1)	1706(3)	-1787(1)	75(1)
Cl(3)	3968(1)	2172(3)	-308(1)	69(1)
Cl(4)	2611(2)	5946(3)	-1468(1)	79(1)

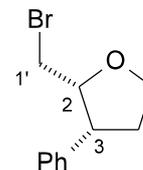
Die isotropen Temperaturkoeffizienten U sind definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij} -Tensors.

4.6.3.3 2-Brommethyl-3-phenyltetrahydrofuran (**3f**)^[1a]

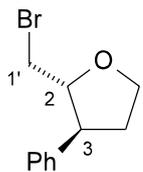
Analog der Allgemeinen Vorschrift 4.6.3.1 wurde *N*-(3-Phenyl-4-penten-1-oxy)pyridin-2(1*H*)-thion (**11f**)^[16] (27.1 mg, 0.100 mmol) in Gegenwart von Bromtrichlormethan (159 mg, 0.800 mmol) in C₆H₆ (10 ml) photolysiert.

Ausbeute: 415 mg (1.72 mmol, 54%), farbloses Öl; Sdp.: 120°C/10⁻² mbar, *cis:trans* = 2:98.

cis-**3f**: *R*_f = 0.42 (PE/Aceton/CH₂Cl₂ = 5/1/1); GC: *t*_r = 12.26 min. ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 2.12–2.27 (m_c, 1H, 4-H), 2.37–2.51 (m_c, 1H, 4-H), 2.89 (dd, *J* = 10.4, 5.2 Hz, 1H, 1'-H), 3.04 (dd, *J* = 10.4, 7.9 Hz, 1H, 1'-H), 3.50 (dt, *J*_d = 8.2 Hz, *J*_t = 5.8 Hz, 1H, 3-H), 3.95 (td, *J*_t = 8.9 Hz, *J*_d = 7.3 Hz, 1H, 5-H), 4.20–4.28 (m_c, 2H, 5-H, 2-H), 7.15–7.35 (m, 5H, Ph-H).



trans-**3f**: *R*_f = 0.46 (PE/Aceton/CH₂Cl₂ = 5/1/1); GC: *t*_r = 12.45 min. ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 2.14–2.25 (m_c, 1H, 4-H), 2.35–2.48 (m_c, 1H, 4-H), 3.21 (td, *J*_t = 9.5 Hz, *J*_d = 7.9 Hz, 1H, 3-H), 3.39 (dd, *J* = 10.7, 5.3 Hz, 1H, 1'-H), 3.54 (dd, *J* = 10.7, 3.7 Hz, 1H, 1'-H), 4.01–4.08 (m_c, 1H, 2-H), 4.04–4.16 (m_c, 2H, 5-H), 7.16–7.35 (m, 5H, Ph-H).



4.6.4 Oxidative Bromcyclisierungen

4.6.4.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zu oxidativen Bromcyclisierungen der Penten-1-ole (**1a–g**)

In Dichlormethan (2 ml) wurde das entsprechende 4-Penten-1-ol **1a–f** (1.00 mmol) und 1.5 Moläquiv. NBS (267 mg, 1.50 mmol) gelöst und 72 Stunden bei 25°C gerührt. Nach Zugabe von Petrolether (2 ml) wurde die Reaktionsmischung filtriert, der Rückstand mit Petrolether (2 × 5 ml) gewaschen, und die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaOAc (15 mg) versetzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. (950 mbar/40°C) entfernt, das Produkt destilliert (150°C/0.05 mbar) und säulenchromatographisch gereinigt [SiO₂, PE/EA = 9/1 v/v oder PE/Et₂O/CH₂Cl₂, 10/1/1 (v/v/v)].

4.6.4.1.1 2-(1-Brom-1-methylethyl)-5-phenyltetrahydrofuran (**3a**) und 3-Brom-2,2-dimethyl-6-phenyltetrahydropyran (**4a**)

Analog der Allgemeinen Vorschrift 4.6.4.1 wurde 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol **1a** (190 mg, 1.00 mmol) mit 1.5 Moläquiv. NBS (267 mg, 1.50 mmol) in CH₂Cl₂ (10 ml) umgesetzt.

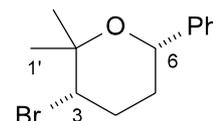
2-(1-Brom-1-methylethyl)-5-phenyltetrahydrofuran (**3a**)

Ausbeute: 19.4 mg (0.07 mmol, 7%), *cis:trans* = 33:67.

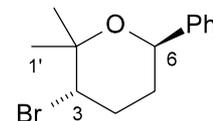
3-Brom-2,2-dimethyl-6-phenyltetrahydropyran (**4a**)

Ausbeute: 212 mg (0.79 mmol, 79%), farblose Kristalle; Schmp.: 39°C, Sdp.: 130°C/10⁻² mbar, *cis:trans* = 6:94. MS (70 eV, EI), m/z (%): 270/268 (1) [M⁺], 212/10 (3) [M⁺ - 2CH₃ - 2CH₂], 172 (24) [M⁺ - Br - H₂O + H], 147 (30) [C₁₀H₁₁O⁺], 129 (21) [C₁₀H₁₁O⁺ - H₂O], 121 (47) [C₈H₈O⁺ + H], 104 (100) [C₈H₈⁺], 91 (33) [C₇H₇⁺], 77 (21) [C₆H₅⁺]; C₁₃H₁₇BrO (269.2): Ber. C 58.00, H 6.37, Gef. C 57.58, H 6.06.

cis-**4a**: *R*_f = 0.3 (PE/EA = 9/1); ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.44 (s, 3 H, 1'-H), 1.51 (s, 3 H, 2'-H), 1.61–1.71 (m, 2 H, 4-H), 2.12–2.22 (m, 2 H, 5-H), 4.28 (dd, *J* = 3.7, 2.5 Hz, 1 H, 3-H), 4.70 (dd, *J* = 11.6, 3.0 Hz, 1 H, 5-H), 7.29–7.44 (m, 5 H, Ph-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 22.52 (C-2'), 28.25 (C-3'), 29.95 (C-4), 32.07 (C-5), 59.33 (C-3), 72.83 (C-6), 74.10 (C-2), 126.2, 127.5, 128.4, 142.1 (C-Ph).



trans-**4a**: *R*_f = 0.6 (PE/EA = 9/1); ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.39 (s, 3 H, 1'-H), 1.44 (s, 3 H, 2'-H), 1.61–1.71 (m, 1 H, 5-H), 1.73–1.88 (m, 1 H, 5-H), 2.19–2.29 (m, 2 H, 4-H), 3.99 (dd, *J* = 8.5, 8.2 Hz, 1 H, 3-H), 4.62 (dd, *J* = 11.6, 2.7 Hz, 1 H, 5-H), 7.19–7.28 (m, 5 H, Ph-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 17.98 (C-2'), 29.64 (C-3'), 32.05 (C-4), 36.54 (C-5), 57.34 (C-3), 72.20 (C-6), 76.13 (C-2), 125.9, 127.5, 128.4, 142.4 (C-Ph).



4.6.4.1.2 2-(2-Brom-2-methylethyl)-4-phenyltetrahydrofuran (**3b**) und 3-Brom-2,2-dimethyl-5-phenyltetrahydropyran (**4b**):

Analog der Allgemeinen Vorschrift 4.6.4.1 wurde 5-Methyl-2-phenyl-4-hexen-1-ol **1b** (190 mg, 1.00 mmol) mit 1.5 Moläquiv. NBS (267 mg, 1.50 mmol) in CH₂Cl₂ (10 ml) umgesetzt.

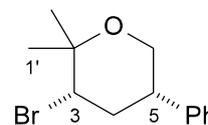
2-(2-Brom-2-methylethyl)-4-phenyltetrahydrofuran (**3b**)

Ausbeute: 46.4 mg (0.17 mmol, 17%), *cis:trans* = 67:33.

cis-3-Brom-2,2-dimethyl-5-phenyltetrahydropyran (*cis*-**4b**)

Ausbeute: 181 mg (0.67 mmol, 67%), farblose Kristalle. Schmp.: 64°C, Sdp.: 145°C/10⁻² mbar, *trans:cis* = -:100.

cis-**4b**: *R*_f = 0.4 (PE/Aceton/CH₂Cl₂ = 8/1/1); GC: *t*_r = 14.02 min. ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.43 (s, 3 H, 1'-H), 1.48 (s, 3 H, 2'-H), 2.31–2.44 (m, 2 H, 4-H), 3.03 (sept, *J* = 5.5 Hz, 1 H, 5-H), 3.64–3.82 (m_c, 2 H, 6-H), 4.10 (ddd, *J* = 11.3, 9.5, 7.3 Hz, 1 H, 3-H), 7.20–7.33 (m, 5 H, Ph-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 17.41 (C-2'), 29.17 (C-1'), 38.01 (C-4), 45.50 (C-5), 56.40 (C-3), 66.53 (C-6), 74.98 (C-2), 127.1, 127.2, 128.7, 140.0 (C-Ph); MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 270/268 (6) [M⁺], 212/210 (21) [M⁺ – 2CH₃ – 2CH₂], 131 (100) [C₁₀H₁₁⁺], 117 (24) [C₉H₉⁺], 104 (87) [C₈H₈⁺], 91 (70) [C₇H₇⁺], 77 (12) [C₆H₅⁺]; C₁₃H₁₇BrO (269.2): Ber. C 58.00, H 6.37, Gef. C 58.17, H 6.16.



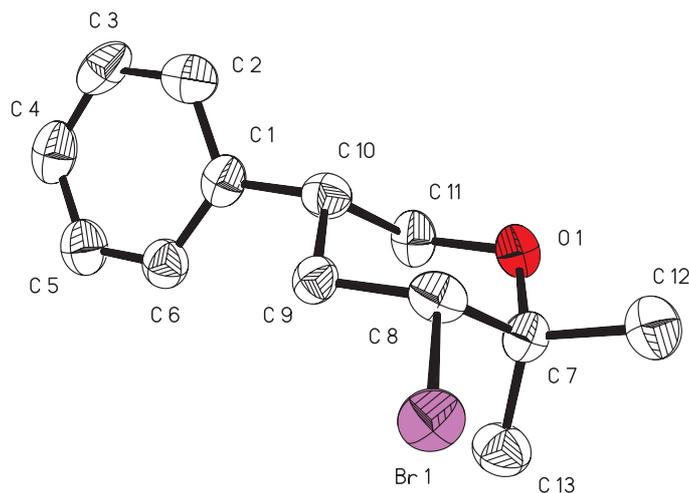
Röntgenbeugungsanalyse von *cis*-3-Brom-2,2-dimethyl-5-phenyltetrahydropyran *cis*-**4b**

Kristalldaten und Strukturverfeinerung:

Summenformel:	C ₁₃ H ₁₇ BrO
Molekulargewicht:	269.18
Diffraktometer:	Enraf Nonius CAD4
Strahlung:	MoK _α

Kristalldaten und Strukturverfeinerung:

Monochromator:	Graphit	
Temperatur:	173 (2) K	
Wellenlänge:	0.71073 Å	
Kristallsystem:	orthorhombisch	
Raumgruppe:	$P2_1/2_1/2$	
Zelldimensionen:	$a = 13.269 (2) \text{ \AA}$	$\alpha = 90.000 (10)^\circ$
	$b = 16.085 (2) \text{ \AA}$	$\beta = 90.000 (2)^\circ$
	$c = 5.728 (4) \text{ \AA}$	$\gamma = 90.000 (10)^\circ$
Zellvolumen:	1222.5 (3) Å ⁻³	
Z:	4	
Berechnete Dichte:	1.462 Mg/m ⁻³	
Absorptionskoeffizient:	3.335 mm ⁻¹	
$F(000)$:	552	
Kristallgröße:	0.30 × 0.20 × 0.20 mm	
Gemessener θ -Bereich:	3.07 – 22.48°	
Indexgrenzen:	$-14 \leq h \leq 8, 0 \leq k \leq 17, -6 \leq l \leq 6$	
Anzahl der gemessenen Reflexe:	2915	
Unabhängige Reflexe:	1598 ($R_{\text{int}} = 0.0359$)	
Strukturverfeinerung:	Vollmatrix Least-Squares an F^2	
Daten / Restraints / Parameter:	1598 / 0 / 147	
Goodness-of-fit an F^2 :	1.068	
Endgültige R -Werte [$I > 2\sigma(I)$]:	$R_1 = 0.0308, wR2 = 0.0684$	
R -Werte (sämtliche Daten):	$R_1 = 0.0434, wR2 = 0.0726$	
Größtes Differenzen-Maximum und -Minimum:	0.386 und -0.268 e. Å ⁻³	
Verwendete Programme:	SHELXL-97, SHELXS-97	



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

	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(1)	-1333(4)	4298(3)	936(9)	35(1)
C(2)	-1450(4)	4883(4)	-862(9)	42(1)
C(3)	-2169(5)	5520(3)	-654(10)	48(2)
C(4)	-2758(5)	5575(4)	1322(12)	50(2)
C(5)	-2633(4)	5009(3)	3079(10)	47(1)
C(6)	-1935(4)	4391(3)	2894(9)	39(1)
C(7)	188(3)	1919(3)	1890(8)	31(1)
C(8)	766(3)	2727(3)	2293(9)	37(1)
C(9)	119(4)	3481(3)	2745(8)	31(1)
C(10)	-595(4)	3594(3)	641(9)	36(1)
C(11)	-1159(3)	2776(2)	271(11)	39(1)
C(12)	859(4)	1246(3)	937(10)	49(2)
C(13)	-418(4)	1617(3)	3955(10)	48(1)
O(1)	-479(2)	2104(2)	-97(7)	39(1)
Br(1)	1716(1)	2592(1)	4931(1)	43(1)

Die isotropen Temperaturkoeffizienten U sind definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij} -Tensors.

4.6.4.1.3 2-(2-Brom-2-methylethyl)-3-phenyltetrahydrofuran (**3c**) und 3-Brom-2,2-dimethyl-4-phenyltetrahydropyran (**4c**)

Analog der Allgemeinen Vorschrift 4.6.4.1 wurde 5-Methyl-3-phenyl-4-hexen-1-ol **1c** (190 mg, 1.00 mmol) mit 1.5 Moläquiv. NBS (267 mg, 1.50 mmol) in CH₂Cl₂ (10 ml) umgesetzt.

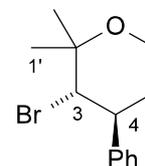
2-(2-Brom-2-methylethyl)-3-phenyltetrahydrofuran (**3c**)

Ausbeute: 19.6 mg (0.07 mmol, 7%), *cis:trans* = <2:>98.

cis-3-Brom-2,2-dimethyl-4-phenyltetrahydropyran (*trans*-**4c**)

Ausbeute: 194 mg (0.72 mmol, 72%), farblose Kristalle. Schmp.: 81°C, Sdp.: 145°C/10⁻² mbar, *trans:cis* = 100:-.

cis-**4b**: $R_f = 0.80$ (PE/Et₂O/CH₂Cl₂ = 10/1/1); ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.48$ (s, 3 H, 1'-H), 1.53 (s, 3 H, 2'-H), 1.85 (dddd, $J = 1.8, 2.8, 4.6, 13.7$ Hz, 1 H, 5-H), 1.97 (dddd, $J = 1.8, 5.8, 12.0, 13.7$ Hz, 1 H, 5-H), 3.17 (ddd, $J = 4.6, 11.8, 12.0$ Hz, 1 H, 4-H), 3.76 (ddd, $J = 1.8, 5.8, 12.0$ Hz, 1 H, 6-H), 3.84 (dt, $J_d = 2.8$ Hz, $J_t = 12.0$ Hz, 1 H, 6-H), 4.09 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H, 3-H), 7.19–7.39 (m, 5 H, Ph-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 18.20$ (C-2'), 29.98 (C-1'), 37.02 (C-5), 46.97 (C-4), 60.90 (C-3), 63.26 (C-6), 75.97 (C-2), 127.0, 127.3, 128.5, 143.5 (C-Ph); MS (70 eV, EI), m/z (%): 270/268 (7) [M⁺], 189 (51) [M⁺ – Br], 147 (36) [C₁₀H₁₁O⁺], 131 (100) [C₁₀H₁₁⁺], 91 (65) [C₇H₇⁺]; C₁₃H₁₇BrO (269.2): Ber. C 58.00, H 6.37, Gef. C 58.36, H 6.25.

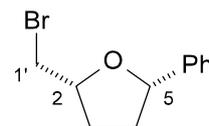


4.6.4.1.4 2-Brommethyl-5-phenyltetrahydrofuran (**3d**)^[5]

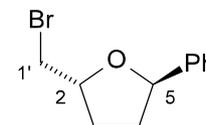
Analog der Allgemeinen Vorschrift 4.6.4.1 wurde 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol **1d** (162 mg, 1.00 mmol) mit 1.5 Moläquiv. NBS (267 mg, 1.50 mmol) in CH₂Cl₂ (10 ml) umgesetzt.

Ausbeute: 196 mg (0.81 mmol, 81%), farbloses Öl; Sdp.: 120°C/10⁻² mbar, *cis:trans* = 33:67.

cis-**3d**: $R_f = 0.42$ (PE/Aceton/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 5/1/1$); GC: $t_r = 12.26$ min. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.86\text{--}2.01$ (m, 2H, 3-H, 4-H), 2.17–2.35 (m, 2H, 3-H, 4-H), 3.50 (dd, $J = 10.1, 6.3$ Hz, 1H, 1'-H), 3.58 (dd, $J = 10.1, 5.4$ Hz, 1H, 1'-H), 4.31–4.39 (m_c, 1H, 2-H), 4.96 (dd, $J = 8.1, 5.9$ Hz, 1H, 5-H), 7.24–7.41 (m, 5H, Ph-H).



trans-**3d**: $R_f = 0.6$ (PE/EA = 5/1); GC: $t_r = 12.61$ min. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.86\text{--}2.01$ (m, 2H, 3-H, 4-H), 2.17–2.35 (m, 1H, 4-H), 2.38–2.56 (m, 1H, 3-H), 3.46 (dd, $J = 10.1, 7.2$ Hz, 1H, 1'-H), 3.55 (dd, $J = 10.1, 3.8$ Hz, 1H, 1'-H), 4.43–4.52 (m_c, 1H, 2-H), 5.10 (dd, $J = 8.3, 6.1$ Hz, 1H, 5-H), 7.24–7.41 (m, 5H, Ph-H).

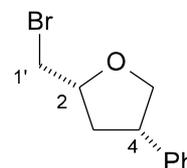


4.6.4.1.5 2-Brommethyl-4-phenyltetrahydrofuran (**3e**)^[1a]

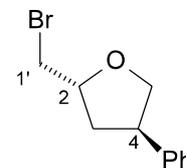
Analog der Allgemeinen Vorschrift 4.6.4.1 wurde 5-Methyl-2-phenyl-4-hexen-1-ol **1e** (162 mg, 1.00 mmol) mit 1.5 Moläquiv. NBS (267 mg, 1.50 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) umgesetzt.

Ausbeute: 144 mg (0.60 mmol, 60%), farbloses Öl; Sdp.: $120^\circ\text{C}/10^{-2}$ mbar, *cis:trans* = 78:22.

cis-**3e**: $R_f = 0.55$ (PE/Aceton/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 5/1/1$); GC: $t_r = 12.83$ min. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.87\text{--}2.00$ (m_c, 1H, 3-H), 2.51–2.61 (m_c, 1H, 3-H), 3.48 (dd, $J = 5.4, 1.4$ Hz, 2H, 1'-H), 3.45–3.61 (m_c, 1H, 4-H), 3.89 (dd, $J = 9.2, 8.2$ Hz, 1H, 5-H), 4.25 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, 5-H), 4.30–4.42 (m_c, 1H, 2-H), 7.21–7.37 (m, 5H, Ph-H).



trans-**3e**: $R_f = 0.57$ (PE/Aceton/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 5/1/1$); GC: $t_r = 12.90$ min. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 2.15\text{--}2.36$ (m_c, 2H, 3-H), 3.48 (dd, $J = 5.7, 2.0$ Hz, 2H, 1'-H), 3.45–3.61 (m_c, 1H, 4-H), 3.83 (dd, $J = 8.5, 7.6$ Hz, 1H, 5-H), 4.31 (dd, $J = 8.5, 7.0$ Hz, 1H, 5-H), 4.41–4.50 (m_c, 1H, 2-H), 7.21–7.37 (m, 5H, Ph-H).



4.6.4.1.6 2-Brommethyl-3-phenyltetrahydrofuran (**3f**)^[1a]

Analog der Allgemeinen Vorschrift 4.6.4.1 wurde 5-Methyl-3-phenyl-4-hexen-1-ol **1f** (162 mg, 1.00 mmol) mit 1.5 Moläquiv. NBS (267 mg, 1.50 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) umgesetzt.

Ausbeute: 131 mg (0.54 mmol, 54%), farbloses Öl; Sdp.: 120°C/10⁻² mbar, *cis:trans* = 33:67.

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): Kapitel 4.6.3.3.

4.6.5 Halogenidperoxidase-katalysierte Bromidoxidationen

4.6.5.1 Gewinnung von *Ascophyllum nodosum* Acetonpulver (A.n.A.P.)

Der Knotentang wurde mit Hilfe von Herrn Dr. Kneuer im September 1998 an der Nordsee am Stauwerk von Knock (Emden) frisch geerntet. In Anlehnung an literaturbekannte Verfahren^[26] wurde das schockgefrorene, bei -20°C gelagerte Algenmaterial von *Ascophyllum nodosum* (2 × 250 mg) in Aceton (2 × 500 ml) bei -20°C mit einem Stabmixer (Metallgehäuse!) zerkleinert, abfiltriert und der Vorgang mit dem Filtrerrückstand sooft wiederholt (ca. 5mal), bis das Filtrat keine Färbung mehr zeigte. Der Filtrerrückstand wurde vom Lösungsmittel mittels Gefriertrocknung befreit.

Ausbeute: 125 mg, hellgelb-grünes Pulver.

4.6.5.2 Bestimmung der spezifischen Aktivität von *Ascophyllum nodosum* Acetonpulver (A.n.A.P.)

Analog literaturbekannter Verfahren^[27] wurden in einer Phosphat-Pufferlösung (0.1 M, pH = 6.0) jeweils MCD **13**^[35] (200 µM; Endkonz.: 50 µM), KBr (400 mM; Endkonz.: 100 mM) H₂O₂ (8 mM, Endkonz.: 2 mM) und Na₂SO₄ (400 mM; Endkonz.: 100 mM) gelöst. Von den Stammlösungen wurden jeweils 500 µl vereint, A.n.A.P. (2 mg) zugegeben und die Schwebstoffe, da eine Filtration nicht möglich war, absetzen lassen.^[27] Die Reaktion wurde UV-spektroskopisch bei 290nm verfolgt und die Extinktionsabnahmen, um eine Verfälschung durch die Schwebstoffe des A.n.A.P.s zu korrigieren, mit denen von Versuchen ohne Zugabe von H₂O₂ subtrahiert.

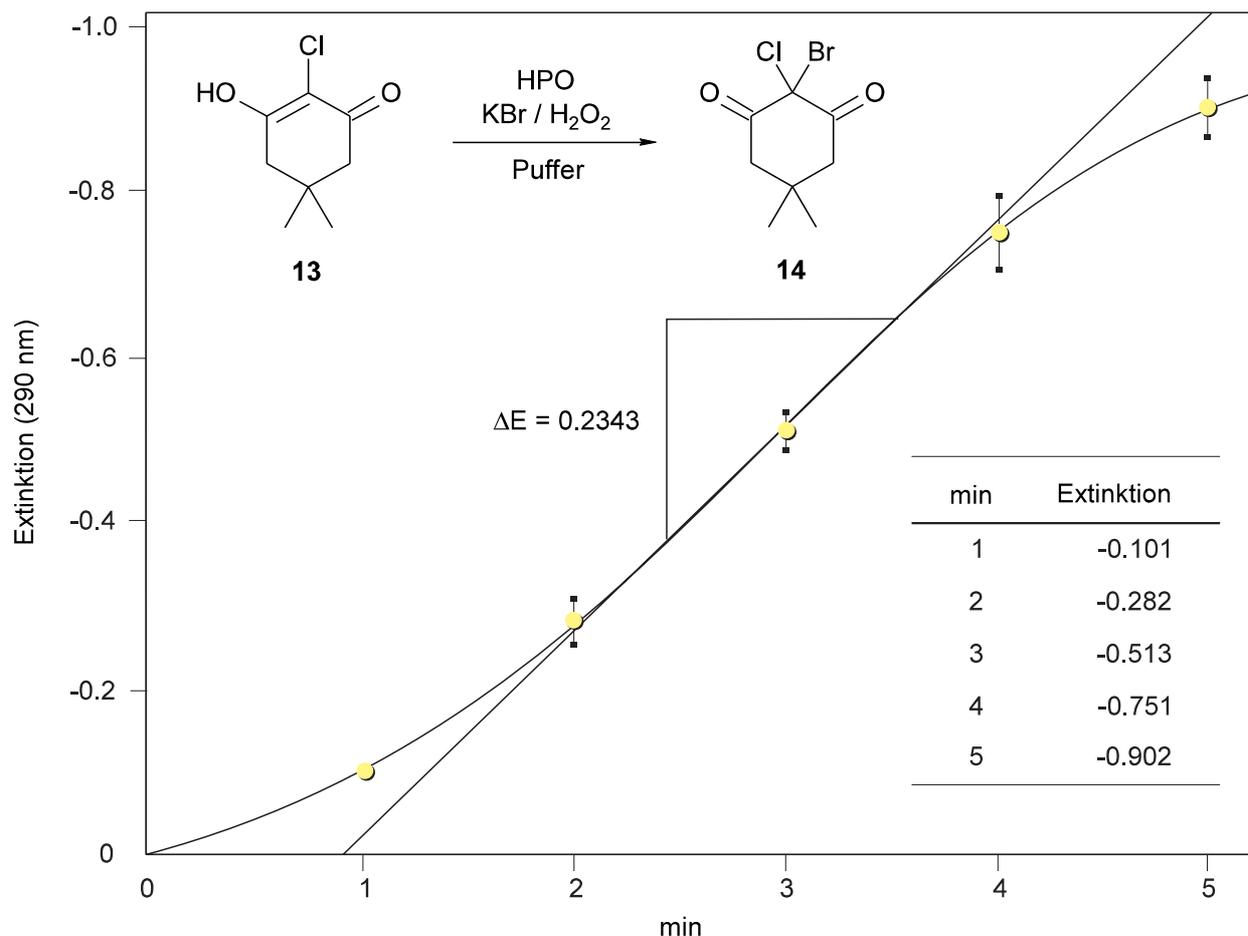


Abbildung 4.6.5.2.1 Berechnung der relativen Extinktionsabnahme ΔE von MCD **14** durch A.n.A.P.-katalysierte Bromierung.

Die Berechnung der spezifischen Aktivität von A.n.A.P. erfolgte durch Ermittlung der relativen Extinktionsabnahme ΔE (Abbildung 4.6.5.2.1) der Bromierung von MCD **13** in einem Gesamtvolumen (2 ml), der Menge des eingesetzten Enzymextrakts (2 mg) und des Extinktionskoeffizienten (19900 M^{-1}) bei λ_{max} 290 nm (UV-Maximum der Enolform **13**). Der

$$U/\text{mg} = \frac{\Delta E \cdot \text{Vol}}{\text{vol} \cdot \varepsilon} \quad \Rightarrow \quad U/\text{mg} = \frac{0.2343 \cdot 2 \text{ ml}}{2 \text{ mg} \cdot 19900 \text{ M}^{-1}} = 0.012$$

Extinktionskoeffizient berechnet sich aus Subtraktion derjenigen des Produkts **14** ($100 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) von der des Edukts **13** ($20000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) in einer Küvette von 1 cm Schichtdicke. So konnte für die gewonnene Charge A.n.A.P. die spezifische Aktivität ($U = \text{Unit}$) pro mg Acetonpulver mit 0.012 U/mg bestimmt werden.

4.6.5.3 Oxidation von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol **1a** in Gegenwart von A.n.A.P.

In einer Phosphat-Pufferlösung (9 ml, 0.1 M, pH = 6.0) wurden Alkohol **1a** (20 mg, Endkonz.: 10.5 mM), KBr (250 mg, Endkonz.: 210 mM) und A.n.A.P. (20 mg, 0.24 Units) zugegeben und mit H₂O₂ (54 µl in 1 ml Phosphatpuffer, Endkonz.: 52.6 mM) versetzt, 48 h bei 25°C gerührt und mit 5 ml ges. Na₂S₂O₃-Lösung und 10 ml Trichlormethan versetzt. Nach Abtrennen der wäßrigen Phase und Zugabe eines internen Standards (*n*-C₁₄H₃₀, 0.01 mmol) wurden die Ausbeuten GC-analytisch bestimmt:

2-(2-Hydroxy-2-methylethyl)-5-phenyltetrahydrofuran (**5a**)^[1a,36]

Ausbeute: 0.043 mmol (41%), *cis:trans* = 57:43.

2,2-Dimethyl-3-hydroxy-6-phenyltetrahydropyran (**6a**)^[1a,36]

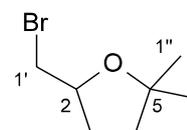
Ausbeute: 0.035 mmol (33%), *cis:trans* = 11:89.

4.6.5.4 Versuch zur enantioselektiven Bromcyclisierung von 2-Methyl-5-hexen-2-ol (**1g**) in Gegenwart von A.n.A.P.

In einer Phosphat-Pufferlösung (9 ml, 0.1 M, pH = 6.0) wurden Alkohol **1g**^[34] (11.4 mg, Endkonz.: 10.0 mM), KBr (250 mg, Endkonz.: 200 mM) und A.n.A.P. (20 mg, 0.24 Units) zugegeben und mit H₂O₂ (50 µl in 1 ml Phosphatpuffer, Endkonz.: 50 mM) versetzt, 48 h bei 25°C gerührt und mit 5 ml ges. Na₂S₂O₃-Lösung und 10 ml Trichlormethan versetzt. Nach Abtrennen der wäßrigen Phase und Zugabe eines internen Standards (*n*-C₁₄H₃₀, 0.01 mmol) wurden die Ausbeuten GC-analytisch bestimmt:

5,5-Dimethyl-2-brommethyltetrahydrofuran **3g**^[37]

Ausbeute: 0.087 mmol (87%), *R:S* = 50:43. *R_f* = 0.85 (PE/ Et₂O = 3/1); GC (DB 5, TP2): *t_r* = 11.14 min.; (Beta Dex 325, TP4): *t_r* = 17.5, 18.2 min.



Die ¹H-NMR-spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus der Literatur^[37] überein.

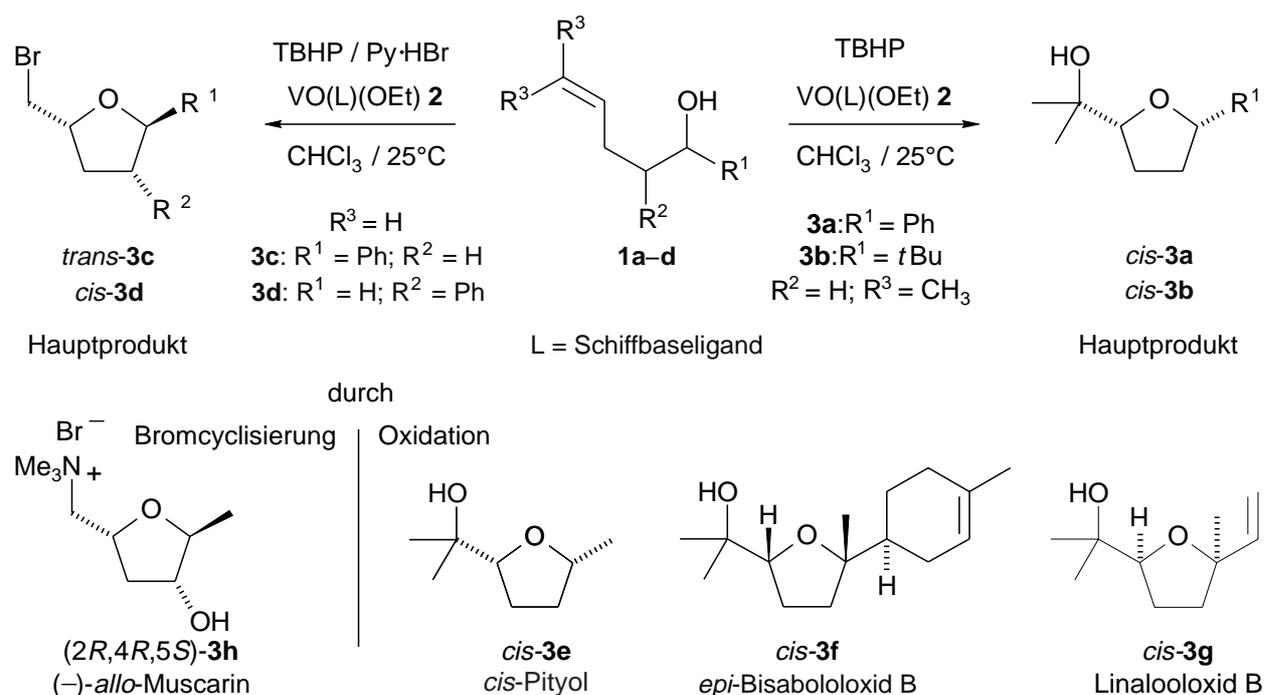
4.7 Literatur

- [1] a) P. Schmidt, Diplomarbeit, Univ. Würzburg, **1997**. b) S. Drees, M. Greb, J. Hartung, P. Schmidt, *Peroxide Chemistry* **2000**, 281–300.
- [2] M. Greb, Dissertation, Univ. Würzburg, voraussichtlich **2003**.
- [3] E. Demole, P. Enggist, *Helv. Chim. Acta.* **1971**, *54*, 456–463.
- [4] J. Hartung, F. Gallou, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6706–6716.
- [5] J. Hartung, M. Hiller, P. Schmidt, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1014–1023.
- [6] J. Hartung, M. Hiller, P. Schmidt, *Liebigs Ann.* **1996**, *9*, 1425–1436.
- [7] J. Hartung, R. Kneuer, T. M. Kopf, P. Schmidt, *Comptes Rendus de l'Academie des Sciences, Serie IIc: Chimie* **2001**, *4*, 649–666.
- [8] J. Hartung, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *4*, 619–632.
- [9] a) J.-C. Harmange, B. Figadère, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1711–1754. b) M. Orena, *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, Bd. E 21, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1989**, 4760–4817.
- [10] L. A. Paquette, J. P. Gilday, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *53*, 4972–4978.
- [11] Zur Darstellung von 5-Methyl-3-phenyl-4-hexen-1-ol (**1c**) siehe Kapitel 3.6.2.1.2.
- [12] V. H. Rawal, S. P. Singh, C. Du Jour, C. Michoud, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7718–7727.
- [13] a) H. Nishiyama, T. Naritomi, K. Sakuta, K. Itoh, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1557–1559. b) J. Iqbal, R. R. Srivastava, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3155–3170.
- [14] Die Kristallstruktur wurde von Dr. M. Pfeiffer in der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. D. Stalke, Institut für Anorganische Chemie der Universität Würzburg, gemessen.
- [15] J. Hartung, M. Schwarz, *Synlett* **1997**, 848–850.
- [16] Ich danke Herrn Dr. R. Kneuer für die Bereitstellung des Radikalvorläufers *N*-(3-Phenyl-4-penten-1-oxy)pyridin-2(1*H*)-thion (**2f**).
- [17] J. Hartung, *Synlett* **1996**, 1206–1209.
- [18] J. Hartung, M. Schwarz, I. Svoboda, H. Fuess, M. T. Duarte, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *6*, 1275–1290.
- [19] J. Hartung, S. Hünig, R. Kneuer, M. Schwarz, H. Wenner, *Synthesis* **1997**, 1433–1438.
- [20] Die Kristallstruktur wurde von Frau I. Svoboda in der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. H. Fueß, TU Darmstadt, gemessen.

- [21] a) W. Adam, J. Hartung, H. Okamoto, C. R. Saha-Moller, K. Špehar, *Photochemistry and Photobiology* **2000**, *72*, 619–624. b) J. Hartung, R. Kneuer, K. Špehar, *Chem. Commun.* **2001**, *9*, 799–800.
- [22] a) I. Tabushi, Y. Aoyama, Z. Yoshida, *J. Amer. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2077–2078. b) D. H. R. Barton, B. Lacher, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5939–5942. c) W. G. Dauben, B. A. Kowalczyk, D. P. Bridon, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2461–2464. d) D. H. R. Barton, E. Csuhai, D. Doller, N. Ozbalik, N. Senglet, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3097–3100. e) M. Hamdani, B. De Jeso, H. Deleuze, B. Maillard, *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, *4*, 1229–1232.
- [23] J. Hartung, R. Kneuer, P. Schmidt, K. Špehar, I. Svoboda, H. Fuess, *Eur. J. Org. Chem.*, Manuskript in Vorbereitung.
- [24] R. Wever, A. Messerschmidt, L. Prade, ACS Symposium Series Vanadium Compounds (Hrsg. A. Tracey, D. Crans), **1998**, *711*, 186–201.
- [25] a) M. Weyand, H.-J. Hecht, H. Vilter, D. Schomburg, *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.* **1996**, *D52*, 864–865. b) M. Weyand, H.-J. Hecht, M. Kiesz, M.-F. Liaud, H. Vilter, D. Schomburg, *J. Mol. Biol.* **1999**, *293*, 595–611.
- [26] M. Shang, R. K. Okuda, D. Worthen, *Phytochemistry* **1994**, *37*, 307–310.
- [27] L. P. Hager, D. R. Morris, F. S. Brown, H. Eberwein, *J. Biol. Chem.* **1966**, *241*, 1769–1777.
- [28] Ich danke Herrn Prof. Dr. D. Rehder, Inst. Bioanorg. Chemie, Universität Hamburg, für die Bereitstellung des A.n.I.-Extrakts (1.3 mM in HEPES-Puffer, pH 8.1).
- [29] S. L. Needleman, J. Geigert, Biohalogenations, Wiley, New York, **1986**.
- [30] J. Hartung, M. Greb, P. Schmidt, K. Špehar, R. Kluge, R. Csuk, H. Fuess, *Eur. J. Org. Chem.*, Manuskript in Vorbereitung.
- [31] V. Conte, F. Di Furia, S. Moro, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7429–7432
- [32] H. B. ten Brink, H. E. Schoemaker, R. Wever, *Eur. J. Biochem.* **2001**, *268*, 132–138.
- [33] a) Norris, Thorpe, *J. Chem. Soc.* **1921**, 119, 1206. b) Hirst, Macbeth, *J. Chem. Soc.* **1922**, *121*, 2175.
- [34] Ich danke Herrn Dr. J. Hartung für die Bereitstellung von 2-Methyl-5-hexen-2-ol (**1g**).
- [35] Ich danke Herrn Dr. J. Hartung für die Bereitstellung des Monochlordimedons **13**.
- [36] J. P. Michael, M. M. Nkwelo, *Tetrahedron* **1986**, *46*, 2549–2560.
- [37] A. J. Bloodworth, A. G. Davies, R. S. Hay-Motherwell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1988**, 575–582.

5 Naturstoffsynthesen

In den vorangegangenen Kapiteln dieser Arbeit wurden Methoden vorgestellt, 4-Penten-1-ole **1** mittels neuartiger Vanadium(V)-Halogenidperoxidase-Modellkatalysatoren **2** zu β -hydroxylierten (Kapitel 3) oder β -bromierten sauerstoffhaltigen Heterocyclen **3** (u. a. Kapitel 4)^[1] zu oxidieren. Die in diesem Kapitel vorgestellten Naturstoffsynthesen basieren auf den Regio- und Stereoselektivitäten dieser Cyclisierungsreaktionen. Die Vanadium(V)-katalysierten Oxidationen 1-substituierter Bishomoallylalkohole **1a,b** führte zu den 2,5-*cis*-konfigurierten Tetrahydrofuranen *cis*-**3a,b** als Hauptprodukte (Schema 5.1.1, oben rechts) und sollte somit in den Synthesen von *cis*-Pityol **3e**, *epi*-Bisabololoxid B **3f** und Linalooloxid B **3g** angewendet werden (Schema 5.1.1, unten rechts).



Schema 5.1.1. Vanadium(V)-katalysierte Oxidationen substituierter Alkenole **1a–d** zu β -funktionalisierten Heterocyclen **3a–d** (oben) und Strukturen ähnlicher Naturstoffe **3e–h** als Zielmoleküle der vorliegenden Arbeit (unten).

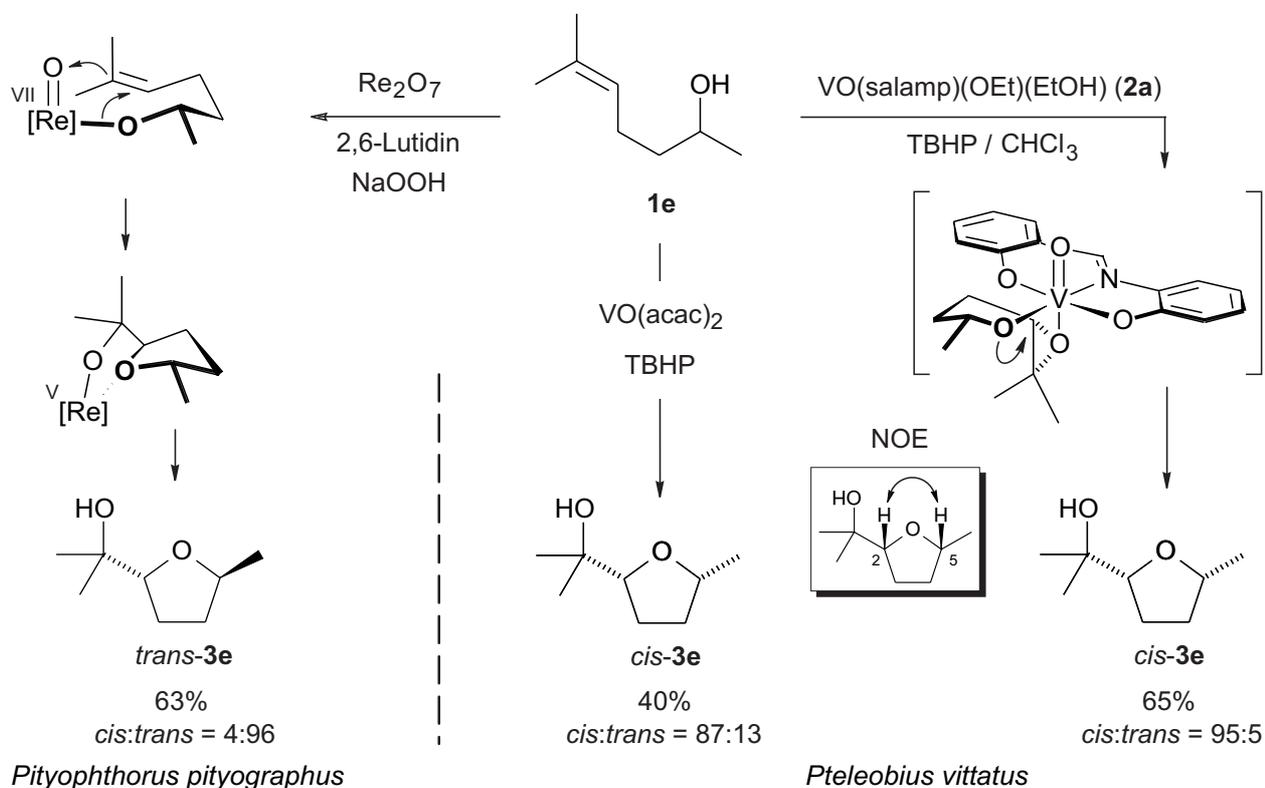
Die von M. Greb in unserer Arbeitsgruppe durchgeführten Vanadium(V)-katalysierten Bromidoxidationen 2- bzw. 3-substituierter Bishomoallylalkohole **1a,b**^[1] führten wie die in Kapitel 4 vorgestellten Bromcyclisierung durch *N*-Bromsuccinimid zu den 2,5-*trans*- und 2,4-*cis*-konfigurierten Tetrahydrofuranen *trans*-**3c** und *cis*-**3d** als Hauptprodukte (Schema 5.1.1,

oben links). Aus den beobachteten Stereoselektivitäten sollte in der Synthese der natürlichen Muscarin-Alkaloide *allo*-Muscarin **3h** als Hauptisomer abgeleitet werden (Schema 5.1.1, unten links). Im Folgenden sollen unter Berücksichtigung der erstellten Substituenten-abhängigen Cyclisierungen diese einfachen Naturstoffsynthesen vorgestellt werden.

5.1 Synthese β -hydroxylierter Tetrahydrofuran-Naturstoffe

5.1.1 *cis*-Pityol *cis*-(**3e**)

Das Borkenkäferpheromon Pityol **3e**, das in ersten Freilandtests als Köder eingesetzt wurde,^[2] tritt sowohl in der *cis*-Konfiguration im bunten Ulmenbastkäfer (*Pteleobius vittatus*)^[3] als auch in der *trans*-Konfiguration im kleinen Kupferstecher (*Pityophthorus pityographus*)^[4] auf. Synthetisch sind die Diastereomere *cis*-**3e** und *trans*-**3e** durch Übergangsmetall-katalysierte Oxidation von 6-Methyl-5-hepten-2-ol (Sulcatol) (**1e**) zugänglich.^[5] Durch *syn*-Oxidation konnte *trans*-Pityol *trans*-(**3e**) mittels Dirheniumheptoxid und Lutidin dargestellt werden (Schema

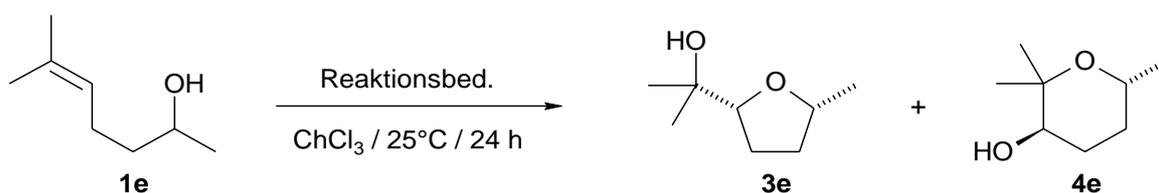


Schema 5.1.1.1. Darstellungsmodi der Borkenkäferpheromone *trans*-Pityol *trans*-(**3e**) (links)^[6] und *cis*-Pityol *cis*-(**3e**) (mitte^[7] und rechts).

5.1.1.1, links),^[6] *cis*-Pityol *cis*-(**3e**) dagegen wurde mit TBHP und Vanadylbisacetylacetonat [VO(acac)₂] über eine Vanadium-Peroxykomplex-vermittelte Epoxidierung in einer präparativen Ausbeute von 40% (*cis:trans* = 87:13) synthetisiert (Schema 5.1.1.1, mitte).^[7] Der Einsatz von VO(salamp)(OEt)(EtOH) (**2a**) in der Oxidation von Sulcatol (**1e**) mit TBHP (Schema 5.1.1.1, rechts) führt zu einer größeren präparativen Ausbeute (65%) als die zuvor genannte Oxidation mittels VO(acac)₂, weiterhin wird *cis*-Pityol *cis*-(**3e**) stereoselektiver gebildet (*cis:trans* = 95:5).

Die Zuordnung der Diastereomere von **3e** erfolgte durch *Nuclear-Overhauser-Enhancement*(NOE)-Experiment, in dem der signifikante NOE-Effekt der Protonen in Position 2 und 5 des Tetrahydrofurans *cis*-**3e** beobachtet werden konnte (Schema 5.1.1.1). Als Nebenprodukt der Oxidation von Sulcatol (**1e**) entsteht das 6-*endo*-Cyclisierungsprodukt Vittatol (**4e**), das durch Persäure-vermittelte Oxidation mit *m*CPBA in 32proz. Ausbeute gebildet wird (Eintrag 1, Tabelle 5.1.1.1).

Tabelle 5.1.1.1. Oxidation von Sulcatol (**1e**) zu Pityol (**3e**) und Vittatol (**4e**) unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.



Eintr.	Reaktionsbedingungen		3e		4e	
	Komplex	Oxidans	Selektivität ^[a] <i>cis:trans</i>	Ausbeute ^[a] [%]	Ausbeute ^[a] [%]	Selektivität ^[a] <i>cis:trans</i>
1	–	<i>m</i> CPBA	67:33	64	32	15:85
2	VO(acac) ₂	TBHP	88:12	76	19	46:54
3	VO(salamp)(OEt)(EtOH) (2a)	TBHP	95:5	77	14	49:51
4	VO(salin)(OEt) (2b)	TBHP	94:6	75	13	50:50

[a] GC-analytisch.

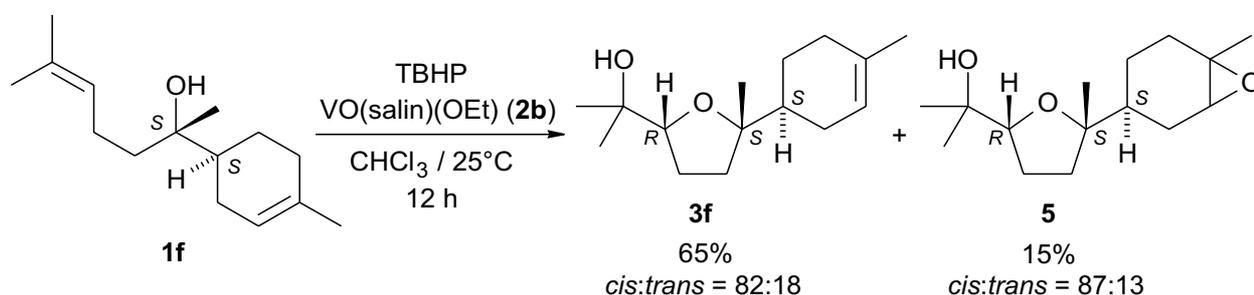
Die Stereoselektivität der Oxidation mit Schiffbasekomplexen gegenüber der VO(acac)₂-katalysierten Reaktion konnte von 76% auf 90% gesteigert werden (Einträge 2–4). Die Bildung des Tetrahydropyrans **4e** konnte durch Einsatz der Schiffbaseliganden in **2a** und **2b**

gegenüber Acetylacetonat in $\text{VO}(\text{acac})_2$ in der Oxidation von Sulcatol (**1e**) hingegen von 19% auf 13% gesenkt werden (Einträge 2–4, Tabelle 5.1.1.1.).

Durch den Einsatz der Vanadium-Schiffbasekatalysatoren in der Oxidation von Sulcatol (**1e**) liessen sich Ausbeuten und Selektivitäten gegenüber literaturbekannten Reaktionen^[7] erhöhen, die Bildung der Nebenprodukte wurden dagegen gesenkt, was letztlich für die Katalyse mit den optimierten Schiffbasekomplexen spricht.

5.1.2 *epi*-Bisabololoxid B *cis*-(**3f**)

Das Sesquiterpenol (–)- α -Bisabolol (**1f**) ist ebenso wie seine Oxidationsprodukte Bisabololoxid A–C Bestandteil der Kamille (*Chamomilla recutita*) und deren ätherische Öle, die krampflösend, antimikrobiell und entzündungshemmend wirken.^[8] Zumindest von **1f** und seinem Oxidationsprodukt (–)-Bisabololoxid B *trans*-(**3f**) konnte die entzündungshemmende Wirkung bislang nachgewiesen werden (Schema 5.1.2.1).^[9] Die Oxidation des Bis-penten-1-ols **1f** lieferte den Erwartungen entsprechend selektiv das *cis*-konfigurierte Tetrahydrofuran (–)-*epi*-Bisabololoxid B *cis*-(**3f**) in 53proz. Ausbeute, das entsprechende Tetrahydropyran Bisabololoxid A (**4f**) konnte dagegen nicht detektiert werden (¹H-NMR). Als Nebenprodukte fallen in einer Ausbeute von 15% die epoxidierten Tetrahydrofurane **5** an, deren Stereoselektivität der 5-Ringbildung ungefähr derjenigen des Hauptprodukts entsprechen (74% de). Diese Tatsache und die Beobachtung, daß während der Oxidationsreaktion keine offenkettigen Epoxide, jedoch die



Schema 5.1.2.1. Vanadium-katalysierte Oxidation von (–)- α -Bisabolol (**1f**) zu (–)-*epi*-Bisabololoxid B *cis*-(**3f**).

Oxirane **3f** und **5** in gleichbleibendem Verhältnis (80:20) detektiert werden konnten (GC, ¹H-NMR), lassen auf eine Epoxidierung des Primäroxidationsprodukts **3f** schließen, noch bevor das

Edukt **1f** vollständig umgesetzt wurde. Die mögliche Nebenproduktbildung in der Darstellung der Bisabololoxide zeigt sich bei der oxidativen Cyclisierung von Bisabolol **1f** durch Konkurrenzoxidation der Doppelbindung im Cyclohexenyl-Ring, die der Penten-1-ol-Doppelbindung elektronisch ähnlich sein sollte. Allerdings könnte letztere durch freie Drehbarkeit der Kette über den am Metallzentrum gebundenen Alkohol während der Epoxidierung räumlich näher an der Peroxy-Gruppe des katalytisch aktiven Komplexes gelegen sein und führt somit ausschließlich zu Tetrahydrofuran **3f**.

Die Zuordnung der Hauptdiastereomere *cis*-**3f** und *cis*-**5** aus den Oxidationen von **1f** erfolgte durch NOE-Experimente, in denen jeweils eine Wechselwirkung zwischen 2-H und 1''-H der Methylgruppe an C-5 beobachtet werden konnte (Abbildung 5.1.2.1). Der gemessene Drehwert des bislang nicht als Naturstoff nachgewiesenen Tetrahydrofurans (–)-*epi*-Bisabololoxid B *cis*-(**3f**) stimmt in Anbetracht unterschiedlich verwendeter Lösungsmittel mit dem Literaturwert^[10] überein .

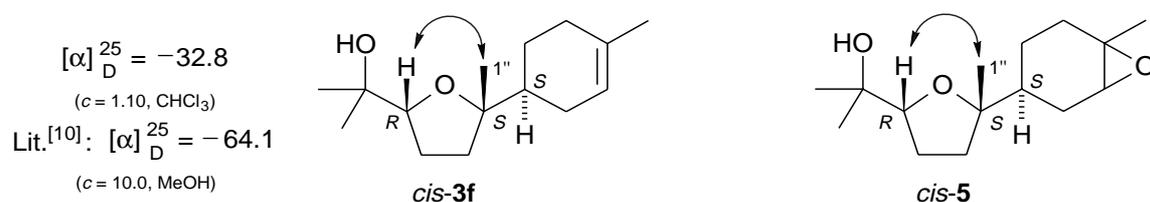


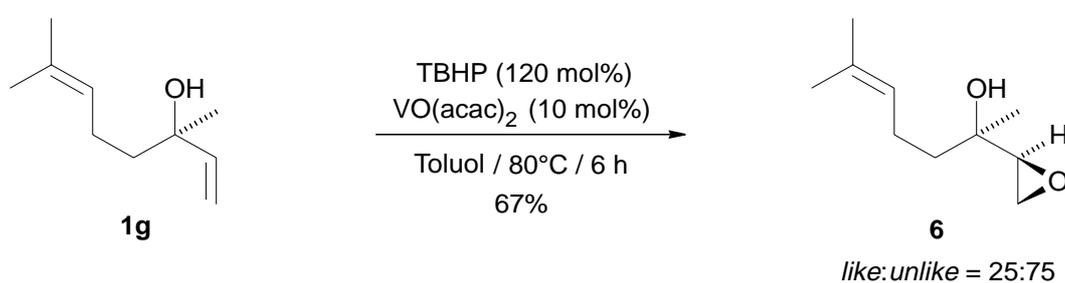
Abbildung 5.1.2.1. Gemessener und literaturbekannter^[10] Drehwert von (–)-*epi*-Bisabololoxid B *cis*-(**3f**) und signifikante NOE-Wechselwirkungen der cyclischen Oxidationsprodukte *cis*-**3f** und *cis*-**5** von (–)- α -Bisabolol (**1f**).

5.1.3 Linalooloxid A *trans*-(**3g**) und Linalooloxid B *cis*-(**3g**)

Das Monoterpen (–)-Linalool (**1g**) und seine Oxidationsprodukte (–)-Linalooloxid A *trans*-(**3g**) und B *cis*-(**3g**) sowie C *trans*-(**4g**) und D *cis*-(**4g**) sind Duftstoffe in Kräutern^[11], deren ätherische Öle antimikrobiell und antioxidativ wirken (Schema 5.1.3.2).^[12] Diese Aromastoffe, deren biologischen Aktivitäten bislang nicht untersucht wurden, sind darüberhinaus in Tee^[13] und Kaffee^[14], aber auch in einer Vielzahl von Früchten^[15] vertreten. Die Enantiomeren von Linalooloxid B *cis*-(**3g**), das in Kosmetika für lavendelartigen Duft^[16] verwendet wird, besitzen unterschiedliche Aromen [(5*R*,2*S*)-**3g**: herb, erdig-laubig; (5*S*,2*R*)-**3g**: süß, cremig-blumig],^[17]

die während des Alterungsprozesses von Weißweinen für die sortentypische Aromenentwicklung^[18] mitverantwortlich sind.

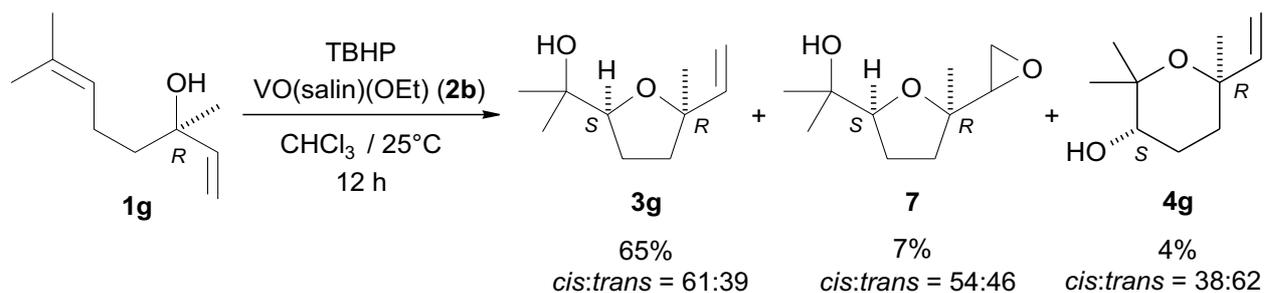
Synthesen der Linalooloxide A, bzw. B (**3g**) wurden mehrfach publiziert,^[19] Vanadium-assistierte Oxidation-Cyclisierungssequenzen von Linalool (**1g**) sind dagegen bislang nicht bekannt. Vanadylbisacetylacetonat wurde lediglich in der Epoxidierung von Linalool **1g** eingesetzt, die bei 80°C regioselektiv allylische Oxirane **6** liefern,^[20] wobei in 50% de stereoselektiv gebildetes *like-6* isoliert werden konnte.^[21]



Schema 5.1.3.1. Vanadium-katalysierte allylische Epoxidierung von Linalool (**1g**).^[21]

Bis heute wurden vermutlich deshalb keine Vanadium-katalysierten Oxidationen von Substraten mit allylischer und bishomoallylischer Hydroxygruppe in der Tetrahydrofuransynthese vorgenommen, weil angenommen wurde, allylische Epoxide zu synthetisieren.

Unter Standardbedingungen der Vanadiumschiffbase-katalysierten Oxidationsreaktion (25°C / CHCl₃) wurde Linalooloxid A und B (**3g**) in 65proz. Ausbeute (*cis:trans* = 61:39) als Hauptprodukte gebildet, das offenkettige Epoxid **6** konnte dagegen nicht detektiert werden (Schema 5.1.3.2). Als Nebenprodukte konnten die Linalooloxide C und D (**4g**) in einer Ausbeute von 4% und die Epoxytetrahydrofurane **7** (7%) isoliert werden. Wie im vorangegangenen Kapitel 5.1.2 konnten während der Oxidationsreaktion keine offenkettigen Epoxide **6**, jedoch in gleichbleibendem Verhältnis die Tetrahydrofuryloxirane **7** (**3g:7** = 90:10) detektiert werden (GC, ¹H-NMR). Es kann daher ebenfalls von einer Epoxidierung der Primäroxidationsprodukte **3g** ausgegangen werden. Der geringe Diastereomerenüberschuß von 12% in der Bildung der Hauptprodukte **3g** kann auf den geringen sterischen Unterschied der Methyl- und Vinylgruppe am Alkohol zurückgeführt werden.



Schema 5.1.3.2. Oxygenierung von (–)-Linalool (**1g**) unter Oxidationsstandardbedingungen zu Linalooloxiden B *cis*-(**3g**) und A *trans*-(**3g**).

Die relative Konfiguration der Linalooloxide **3g** wurde in der Zuordnung spektroskopischer Daten mehrfach unterschiedlich postuliert,^[19] auf die widersprüchlichen Zuordnungen der Diastereomere **3g** wurde daher in jüngeren Arbeiten bereits hingewiesen.^[16] Deshalb erfolgte eine Neuordnung der Stereoisomere *cis*-**3g** und *trans*-**3g** durch NOE-Experimente, bei denen die jeweils signifikanten NOE-Effekte der Protonen in Position 2 und 5 des *cis*-konfigurierten Linalooloxids B *cis*-(**3g**), bzw. die Wechselwirkungen zwischen 2-H und den Protonen des Vinyl-Substituenten in Linalooloxid A *trans*-(**3g**) beobachtet werden konnten (Abbildung 5.1.3.1).

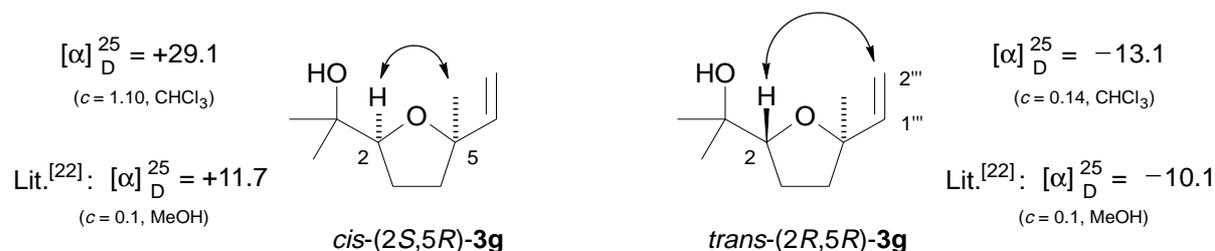


Abbildung 5.1.3.1. Drehwerte von (+)-Linalooloxid B (*2S,5R*)-(**3g**) und (–)-Linalooloxid A (*2R,5R*)-(**3g**) und deren signifikante NOE-Wechselwirkungen.

5.2 Totalsynthese von Muscarin-Alkaloiden **3h**

In der Gruppe cyclischer Ether sind die Muscarin-Alkaloide **3h** sicherlich die am häufigsten synthetisch dargestellten Naturstoffe.^[23] Durch drei Stereozentren im Tetrahydrofuranring liegen vier Diastereomere und deren Enantiomerenpaare vor. Dabei wird zwischen der „natürlichen“, aus Pilzen wie dem Fliegenpilz *Amanita muscaria* isolierten

(Abbildung 5.2.1, oben), und der „synthetischen“ Muscarinreihe unterschieden (Abbildung 5.2.1, unten).^[23] (+)-Muscarin (2*S*,4*R*,5*S*)-(3*h*)^[24] wurde als erstes der Isomere 1957 in seiner absoluten Konfiguration durch Kristallstrukturanalyse bestimmt. Durch die strukturelle Verwandtschaft zu Acetylcholin wirken die Muscarine **3h** als Mimetikum in der Rolle eines Transmitters zwischen Nerven- oder Muskelzellen und werden aus diesem Grund im Zusammenhang mit der *Alzheimer*- und *Parkinson*-Krankheit untersucht.^[25]

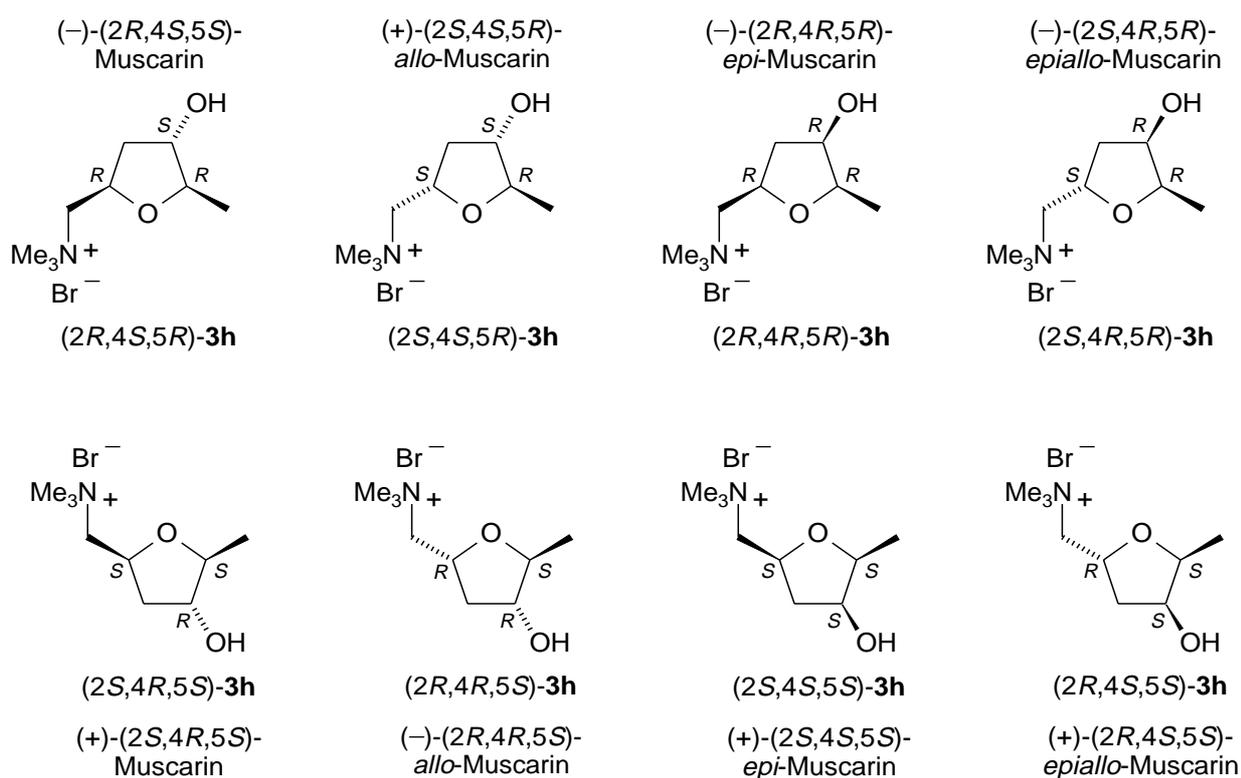


Abbildung 5.2.1. „Synthetische“ (oben) und „natürliche“ Reihe der Muscarine **3h** (unten).

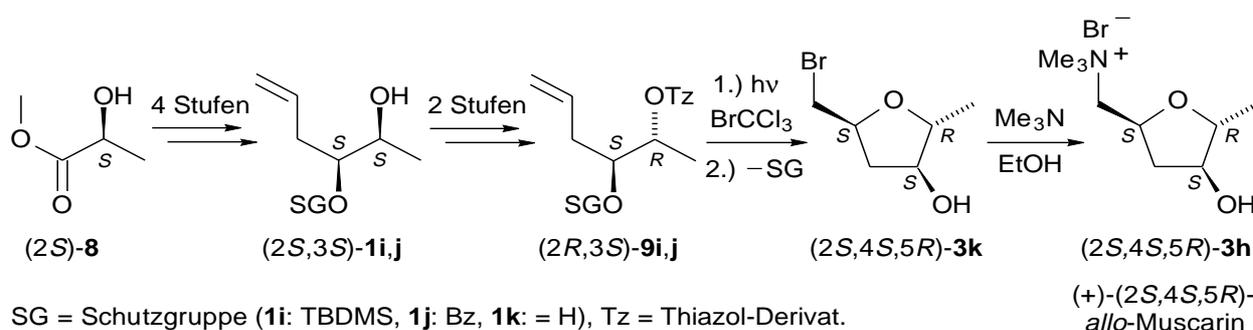
Die bislang bekannten Synthesen der Muscarin-Alkaloide **3h** sind so zahl- wie variantenreich,^[23] die häufigsten beschreiten den Weg der Kohlenhydratchemie. Dazu ist die Cyclisierung δ,ϵ -ungesättigter Alkohole **1** eine Alternative, deren Gesamtausbeute in der Totalsynthese eines der Muscarine **3h** (20%)^[26] durch geringere Zahl der Syntheseschritte deutlich höher als die der erstgenannten Synthesen liegen ($\leq 8\%$).^[23] Gemein ist diesen Naturstoffsynthese-Verfahren ein enantiomerenreines Edukt, ausgehend entweder von z.B. D-Glucose oder D-Mannitol, bzw. von L-Lactat. Nachdem es in unserer Arbeitsgruppe gelang, die Reihe der „unnatürlichen“ Muscarine **3h** aus (2*S*)-Milchsäuremethylester (*S*)-**8** zu synthetisieren (Schema 5.2.1.1.1),^[27] sollen im Folgenden zwei 3-stufige Synthesemethoden vorgestellt werden,

deren Ausgangssubstanzen unterschiedlich sind, deren Zielverbindungen jedoch die „natürliche“ Muscarinreihe beschreiben (Abbildung 5.2.1, unten).

5.2.1 Stufe 1: Synthese der Penten-1-ole **1i–k**

5.2.1.1 Ex-Chiral Pool

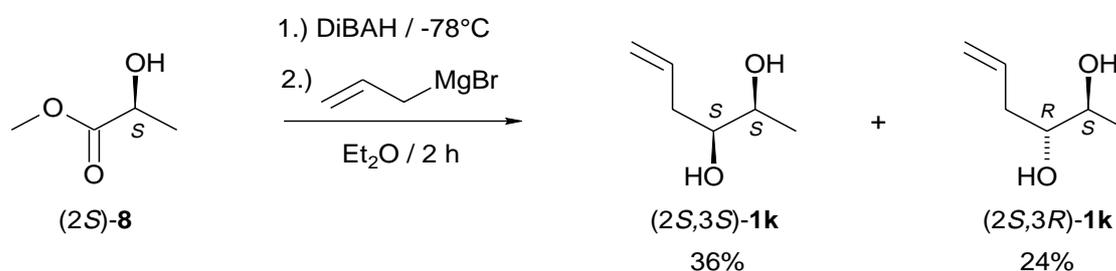
Der in unserer Arbeitsgruppe von J. Hartung und R. Kneuer entwickelte Syntheseweg verfolgte eine ausgefeilte Schutzgruppenstrategie, um aus (2*S*)-Milchsäure-methylester (**8**) über einfach geschützte Diolen **1i–k** unter Inversion der Konfiguration an C-2 Radikalvorläufer **9i–k** aufzubauen, die in Gegenwart von Bromtrichlormethan photolysiert wurden.^[27] Das stereoselektiv gebildete β -bromierte und anschließend verseifte Oxolan **3k** wurde mit Trimethylamin zu (+)-*allo*-Muscarin (2*S*,4*S*,5*R*)-(**3h**) umgesetzt (Schema 5.2.1.1.1). Als Schutzgruppen (SG) für den α -ständigen Alkohol in **1i,f** und **9i,j** wurden neben dem ungeschützten Radikalvorläufer **9i** Benzoyl (Bz) und *tert*-Butyldimethylsilyl (TBDMS) gewählt, die durch sterischen Anspruch, aber auch aufgrund unterschiedlicher elektronischer Natur, erwartete Stereoselektivitäten in der Radikal-Cyclisierung von **9i,j** erhöhen sollten (s. Kapitel 4).



Schema 5.2.1.1.1. Totalsynthese von (–)-*allo*-Muscarin (2*S*,4*S*,5*R*)-(**3h**) aus (2*S*)-Milchsäure-methylester (*S*)-(**8**) (TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Bz = Benzoyl).^[27]

Die in Position 3 geschützten Pentenole **1i,j** aus der Synthesesequenz zu den Radikalvorläufern **9i,j**^[27] sollten daraufhin in einer Vanadium-katalysierten Bromidoxidation eingesetzt werden, um mögliche Stereoselektivitätsunterschiede in der Tetrahydrofuranbildung zwischen oxidativer und radikalischer Cyclisierung zu untersuchen. Das dihydroxylierte Alken **1k**, das aus Gründen der gewählten Schutzgruppenstrategie nicht dargestellt wurde und zu dessen

Radikalvorläufer **9k** über Verseifung des Benzoats **9j** gelangt worden war, sollte für die oxidative Bromcyclisierung separat dargestellt werden. Die Synthese von **1k** entspricht der Sequenz o.g. Totalsynthese und konnte in situ durch die Sequenz Reduktion und Grignardreaktion aus **8** verwirklicht werden (Schema 5.2.1.1.2). Bei -78°C wurde (*2S*)-Milchsäuremethylester (*S*)-**8** mittels Diisobutylaluminiumhydrid (DiBAH) zum entsprechenden Aldehyd reduziert, der seinerseits mit Allylmagnesiumbromid bei gleicher Temperatur zu 5-Hexen-2,3-diol **1k** umgesetzt wurde. Die in 60proz. Ausbeute erhaltenen enantiomerenreinen Diastereomere (*2S,3S*)-**1k** und (*2S,3R*)-**1k** (60:40) konnten säulenchromatographisch getrennt und separat in den Cyclisierungsreaktionen eingesetzt werden.

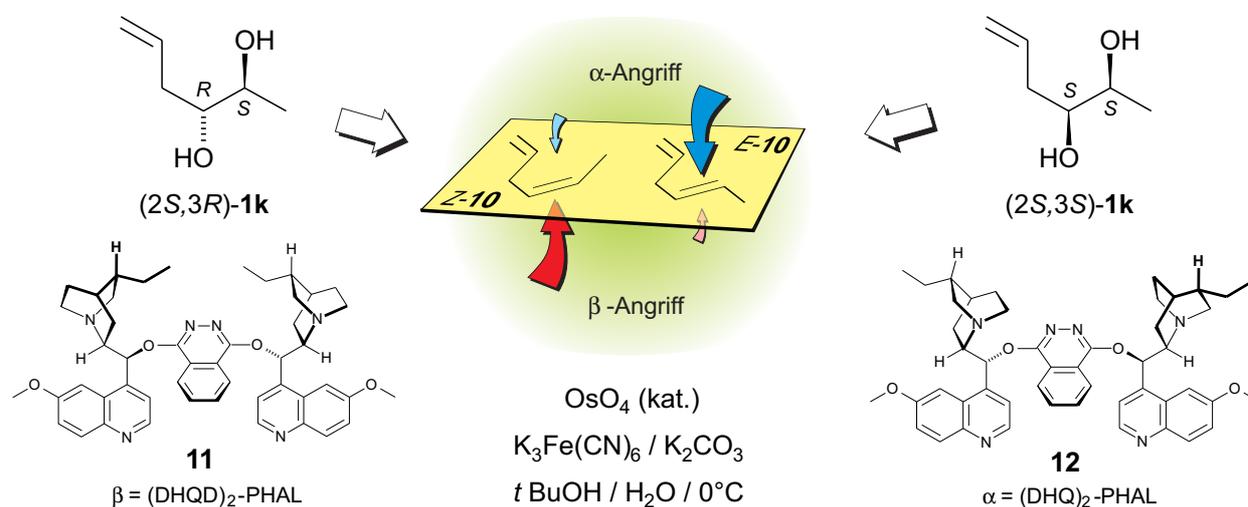


Schema 5.2.1.1.2. In situ Darstellung von 5-Hexen-2,3-diol **1k** durch Reduktion und Grignardreaktion aus (*2S*)-Milchsäuremethylester (*2S*)-**8**.

5.2.1.2 Asymmetrische Dihydroxylierung von Hexadienen **10**

Die Synthese der 5-Hexen-2,3-diole **1k** aus (*S*)-Milchsäuremethylester (*S*)-**8** ist die Methode der Wahl, um die enantiomerenreine Edukte (*2S,3S*)-**1k** und (*2S,3R*)-**1k** für die geplante Bromcyclisierung zu gewinnen. Bei der Grignardreaktion werden jedoch stets beide Diastereomere **1k** [(*2S,3S*):(*2S,3R*) = 60:40] gebildet, die säulenchromatographisch voneinander getrennt werden müssen, was die Einzelausbeuten auf 36% für (*2S,3S*)-**1k**, bzw 24% für (*2S,3R*)-**1k** mindert. Daher sollte eine Alternative gefunden werden, die Pentenole **1k** auf unabhängigem Weg voneinander darzustellen. Naheliegend war eine asymmetrische Dihydroxylierung (AD) eines Diens **10** nach Sharpless, bei dem durch Substituentengröße der Doppelbindungen Prioritäten für Regio- und Enantioselektivität gesetzt werden.^[28] Der α -AD- bzw. β -AD-Mix besteht dabei aus $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ als Oxidationsmittel, $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ als Katalysator und Chinin- bzw. Chinidin-Derivaten als Liganden [(DHQ)₂-PHAL **12** für α -AD, bzw. (DHQD)₂-PHAL **11** für β -AD] im Zweiphasensystem *tert*-Butanol/Wasser [1/1 (v/v)]. Im Falle des 1,4-Hexadiens **10** sollte die höher substituierte Doppelbindung bevorzugt oxidiert

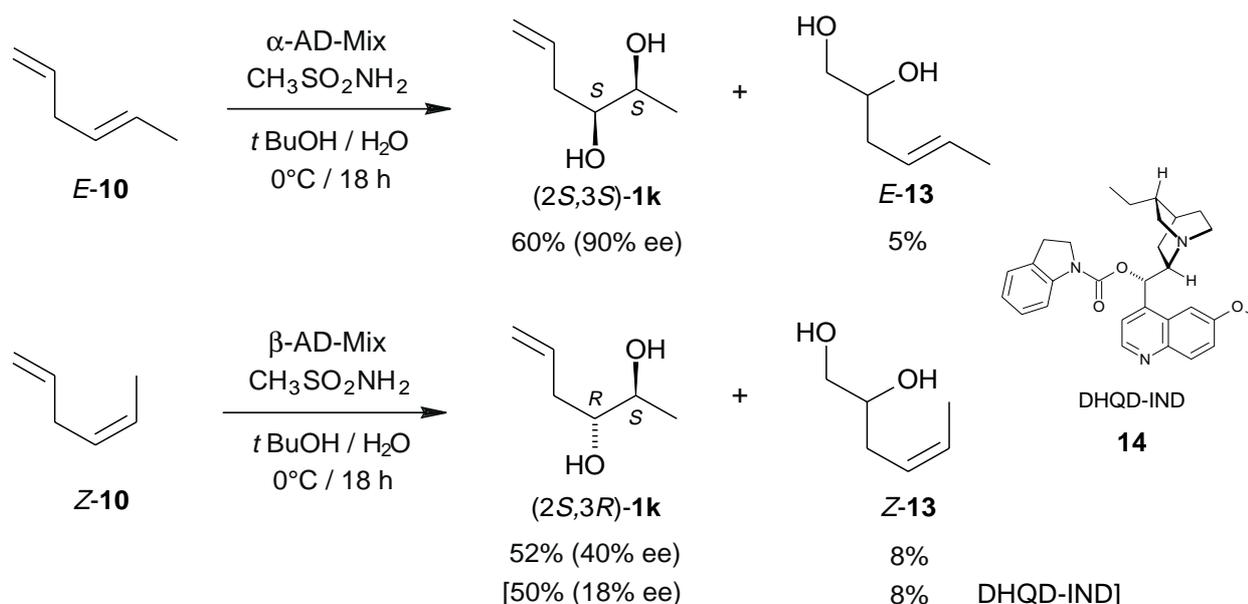
werden, und somit ein 2,3-dihydroxyliertes terminales Alken **1k** liefern (Schema 5.2.1.2.1). Da es sich bei der Dihydroxylierung um eine Osmiumtetroxid-katalysierte *syn*-Oxidation handelt, mußte für die Synthese des (2*S*,3*S*)-konfigurierten Diols (2*S*,3*S*)-**1k** das (*E*)-konfigurierte 1,4-Hexadien (*E*)-**10** und für die Darstellung des (2*S*,3*R*)-konfigurierten Diols (2*S*,3*R*)-**1k** das (*Z*)-konfigurierte 1,4-Hexadien (*Z*)-**10** eingesetzt werden. Um die für die spätere „natürliche“ Muscarinreihe erforderliche absolute Konfiguration der Diole **1k** zu gewährleisten, sollte im Falle des 1,4-Hexadiens (*E*)-**10** Bis-(dihydrochinyl)-1,4-phthalazindiether [(DHQ)₂-PHAL] **12** für einen sterisch abhängigen α-Angriff eingesetzt und Bis-(dihydrochinidyl)-1,4-phthalazindiether [(DHQD)₂-PHAL] **11** bei der Dihydroxylierung von (*Z*)-**10** für einen β-Angriff gewählt werden.^[28]



Schema 5.2.1.2.1. Geplante asymmetrische Dihydroxylierung (AD) der *E/Z*-Isomere **10** nach Sharpless^[28].

Das (*E*)-konfigurierte Dien (*E*)-**10** wurde in dem 2-Phasensystem *tert*-Butanol/Wasser bei 0°C mit α-AD-Mix [OsO₄ (kat.), K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃, (DHQ)₂-PHAL] und Methansulfonsäureamid^[28] in 60proz. Ausbeute und 90proz. Enantiomerenüberschuß (GC-analytisch) zu Diol (2*S*,3*S*)-**1k** umgesetzt (Schema 5.2.1.2.2, oben). Als Nebenprodukt entsteht 4-Hexen-1,2-diol (*E*)-**13** (**13:1k** = 8:92), von dessen Bildung bei der β-AD bereits in einem Verhältnis von 7:93 (**13:1k**) berichtet worden war.^[28b] Die Umsetzung des 1,4-Hexadiens (*Z*)-**10** mit β-AD-Mix (Schema 5.2.1.2.2, unten) lieferte das Hexendiol (2*S*,3*R*)-**1k** in 52proz. Ausbeute und 40% ee (GC) und 4-Hexen-1,2-diol (*Z*)-**13** in einer Ausbeute von 8% (**13:1k** = 13:87). Von (*Z*)-konfigurierten Alkenen ist der geringere ee im Vergleich zu (*E*)-Alkenen bei Einsatz des α- bzw. β-AD-Mixes bekannt, weshalb alternative Liganden entwickelt wurden, die höhere

Enantiomerenüberschüsse erzielten.^[29] Dihydrochinidyl-(indoliny)lcarbamoylether) (DHQD-IND) **14** erwies sich in diesen Arbeiten^[29] als Ligand der Wahl und wurde daher in der Dihydroxylierung von (*Z*)-**10** eingesetzt (Schema 5.2.1.2.2). Bei gleichbleibender Ausbeuten des Haupt- (50%) und Nebenprodukts (8%) konnte der Enantiomerenüberschuß überraschenderweise nicht gesteigert werden, im Gegenteil sank er dazu sogar auf 18% ee (Schema 5.2.2.2, unten).



Schema 5.2.1.2.2. Enantioselektive Darstellung der Diole $(2S,3S)$ -**1k** aus α -AD des (*E*)-konfigurierten 1,4-Hexadiens (*E*)-**10** und $(2S,3R)$ -**1k** aus der β -AD von (*Z*)-**10**.

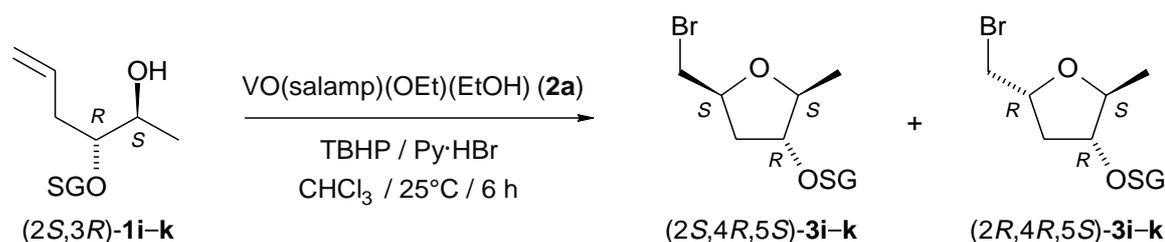
5.2.2 Stufe 2: Vanadium(V)-Schiffbase-katalysierte Bromidoxidation in der Synthese β -bromierter Tetrahydrofurane **3i–k**

Die Bromcyclisierungen dieser daraufhin zur Verfügung stehenden Pentenole **1i–k** sollten Aufschluß geben, ob und in welchem Maße geeignete Schutzgruppen Stereoselektivitäten in dieser Reaktion beeinflussen. Darüberhinaus sollten diese mit den Radikal-induzierten Cyclisierungsergebnissen von R. Kneuer^[27] verglichen werden (Tabellen 5.2.2.1 und 5.2.2.2).

Die Vanadium-katalysierte Bromidoxidation mittels Pyridiniumhydrobromid und TBHP^[1] in Gegenwart der *unlike*-konfigurierten Alkenole $(2S,3R)$ -**1i–k** verliefen in guten [($2S,3R$)-**1k**: 59%, Eintrag 3] bis sehr guten Ausbeuten [($2S,3R$)-**1j**: 77%, ($2S,3R$)-**1i**: 86%, Einträge 2,1] aber mäßigen Stereoselektivitäten (4-*trans*-5-*cis*-**3i**: 8% de, 4-*trans*-5-*cis*-**3j**: 20%

de, 4-*trans*-5-*cis*-**3k**: 20% de, Tabelle 5.2.2.1). Die dem in Kapitel 4 aufgestellten Substitutionsmuster für Bromcyclisierungen einfach substituierter Pentenole (2,4-*cis*; 2,5-*trans*) entgegengesetzten Stereoselektivitäten überraschen ebenso wie der kaum merkliche Unterschied der Substituenteneinflüsse in **1i** zu **1j** und **1k**. Ein Vergleich zu der Radikalcyclisierung des TBDMS-Ethers (2*R*,3*S*)-**9i** (Eintrag 1)^[27] war aufgrund geringer Ausbeuten des Tetrahydrofurans **3i** nicht möglich (Primärreaktion: β-C-C-Fragmentierung)^[30]. Ebenso entfällt ein Vergleich mit der Reaktion des Radikalvorläufers (2*R*,3*S*)-**9k**, hier konnten keine Cyclisierungsprodukte **3k** detektiert werden.^[27] Die 4-*trans*-5-*cis*-Selektivität der Cyclisierung des Benzoyl-geschützten Alkenols (2*S*,3*R*)-**1j** (60:40) ist derjenigen der Photolyse von (2*R*,3*S*)-**9j** entgegengesetzt (67:33, Eintrag 2).

Tabelle 5.2.2.1. Vanadium-katalysierte Bromidoxidation in Gegenwart (2*S*,3*R*)-konfigurierter Pentenole (2*S*,3*R*)-**1i–k** (SG = Schutzgruppe: TBDMS, Bz, H).



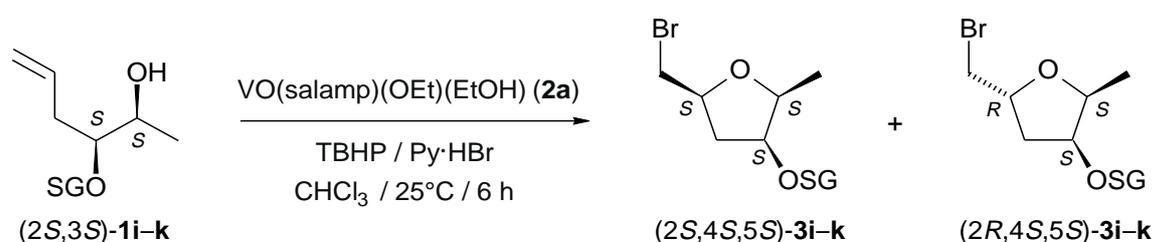
Eintrag	1,3	SG	3i–k		Selektivität ^[b]	
			Ausbeute [%] ^[a]		4- <i>trans</i> -5- <i>cis</i> :4- <i>cis</i> -5- <i>trans</i>	
			oxidativ	radikalisch ^[c]	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>):(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>):(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)
1	i	TBDMS	86	16	54:60	<2:>98 ^[d]
2	j	Bz	77	79	60:40	67:33
3	k	H	59	– ^[e]	60:40	– ^[e]

[a] Präparativ; [b] ¹H-NMR-analytisch. [c] Radikalcyclisierungsausbeuten der jeweiligen Enantiomere **3i**;^[27] [d] 4-*trans*-5-*cis*-**3i** nicht detektiert.^[27] [e] kein Umsatz^[27]

Die Vanadium-katalysierte Bromidoxidation in Gegenwart der *like*-konfigurierten Alkenole (2*S*,3*S*)-**1i–k** verliefen in vergleichbar guten Ausbeuten [(2*S*,3*S*)-**1i**: 95%, (2*S*,3*S*)-**1j**: 77%, (2*S*,3*S*)-**1k**: 58%, Tabelle 5.2.2.1], allerdings stereoselektiver als o.g. Oxidationen in Gegenwart der *unlike*-konfigurierten Alkenole (2*S*,3*R*)-**1i–k**. Auch hier führen die Oxidationen stereoselektiv zu den 2,4-*trans*-konfigurierten Oxolanen **3i–k**, der Substituenteneinfluß dagegen

ist umgekehrt proportional zu der Größe der Substituenten in **1i** über **1j** zu **1k** (4-*trans*-5-*trans*-**3i**: 8% de, 4-*trans*-5-*trans*-**3j**: 34% de, 4-*trans*-5-*trans*-**3k**: 46% de). Ein Vergleich zu der Photolyse^[27] des TBDMS-Ethers (2*R*,3*R*)-**1i** ist auch in diesem Fall nicht möglich, da es nicht gelang, den entsprechenden Radikalvorläufer zu synthetisieren. Die photoinduzierte Cyclisierung^[27] des Benzoyl-geschützten Radikalvorläufers (2*R*,3*R*)-**9j** (50:50) verlief im Gegensatz zu der Vanadium-katalysierten (33:67, Eintrag 2) unselektiv und die Radikalreaktion von (2*R*,3*R*)-**9k** wurde vermutlich aufgrund der Ergebnisse des *unlike*-konfigurierten Radikalvorläufers (2*R*,3*S*)-**9k** nicht durchgeführt.

Tabelle 5.2.2.2. Vanadium-katalysierte Bromidoxidation in Gegenwart *like*-konfigurierter Pentenole (2*S*,3*S*)-**1i-k** (SG = Schutzgruppe: TBDMS, Bz, H).



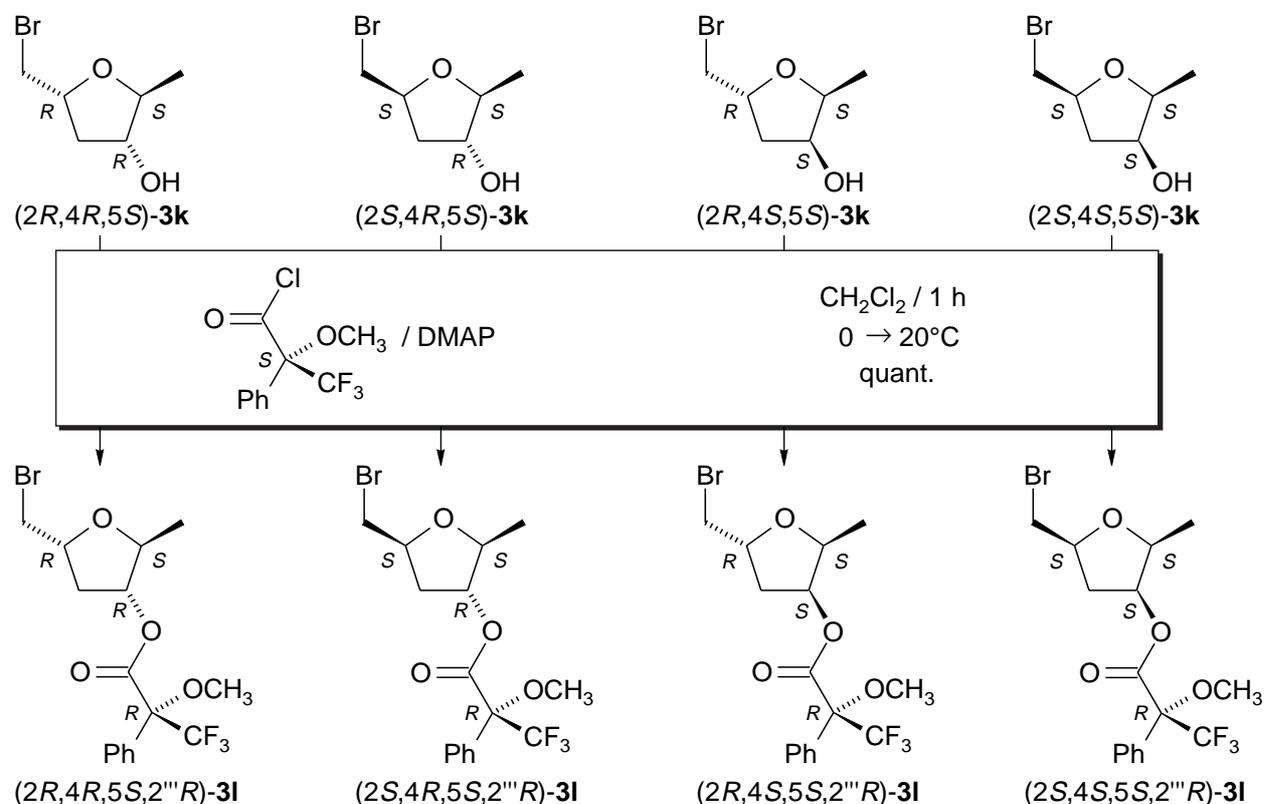
Eintrag	1,3	SG	3i-k		Selektivität ^[b]	
			Ausbeute [%] ^[a]		4- <i>cis</i> -5- <i>cis</i> :4- <i>trans</i> -5- <i>trans</i>	
			oxidativ	radikalisch ^[c]	(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>):(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>):(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)
1	i	TBDMS	95	— ^[d]	48:52	— ^[d]
2	j	Bz	77	79	33:67	50:50
3	k	H	58	— ^[d]	27:73	— ^[d]

[a] Präparativ; [b] ¹H-NMR-analytisch. [c] Radikalcyclisierungsausbeuten der jeweiligen Enantiomere **3**; ^[27]; [d] nicht durchgeführt.

Eine Erklärung für die unerwarteten Stereoselektivitäten der Vanadium-katalysierten Bromidoxidation in den Cyclisierungen von **1i-k** fällt angesichts der erstellten Substitutionsmuster in Kapitel 4 schwer, da zumindest für die Bromierung der *unlike*-konfigurierten Pentenole (2*S*,3*R*)-**1i-k** ein kumulativer Effekt der Substituenten erwartet worden war. Andererseits könnten elektronische Einflüsse des SGO-Substituenten bei der Cyclisierung eine Rolle spielen, zumal die Hydroxyfunktion des Diols (2*S*,3*S*)-**1k** die Selektivität gegenüber dem Ester in (2*S*,3*S*)-**1j** und dem Silylether in (2*S*,3*S*)-**1i** erhöhen. Darüberhinaus konnten mit

dieser Methode ergänzend zu den Radikal-induzierten Bromcyclisierungen im Fall des *unlike*-konfigurierten 3-Benzoyl-Pentenols ($2S,3R$)-**1j** umgekehrte Stereoselektivitäten und für das *like*-konfigurierte Pentenol ($2S,3S$)-**1j** im Gegensatz zur unselektiven Photolyse eine *4-trans-5-trans*-Selektivität erzielt werden. Dies und die Tatsache, daß durch die S_N2 -vermittelte Inversion bei der Darstellung der Radikalvorläufer und die anschließende Photolyse und Verseifung der Benzoate **3j** die jeweiligen Enantiomere zu den oxidativ gebildeten Tetrahydrofuranen **3k** zur Verfügung stehen,^[27] eröffnet den Zugang zu allen acht möglichen Muscarinen

Von der Aminierung des β -bromierten Tetrahydrofurans **3k** mit Trimethylamin zu den entsprechenden Muscarinen **3h** ist bekannt, daß keine Racemisierung auftritt.^[31] Um dies bei der Vanadium-katalysierten oxidativen Bromcyclisierung auf dem Syntheseweg zu den Muscarinen ebenfalls ausschließen zu können, wurden die Cyclisierungsprodukte **3k** aus den enantiomerenreinen Diolen **1k** mit (*S*)-3,3,3-Trifluormethyl-2-methoxy-2-phenylessigsäurechlorid [(*S*)-Mosherensäurechlorid] bei 0°C in Gegenwart von *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin

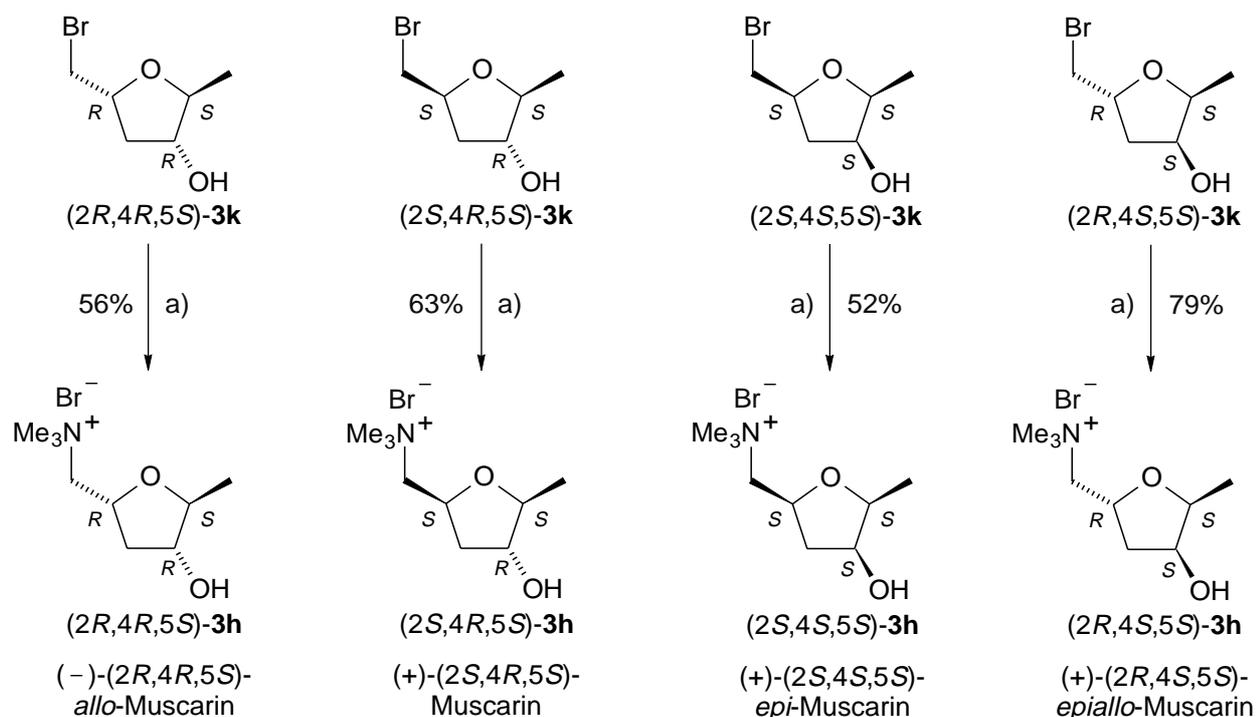


Schema 5.2.2.1. Enantiomerenanalytik der Cyclisierungsprodukte **3k** durch Überführung in die entsprechenden (*R*)-Mosherester **3l**.

(DMAP) quantitativ umgesetzt (Schema 5.2.2.1).^[32] Die ¹H-NMR-Analysen der Reaktionsmischungen aller einzelnen vier Isomere **3l** zeigten Signale jeweils einer Verbindung. Es konnten dazu keine Diastereomeren^[27] detektiert werden, was eine Racemisierung während der Bromcyclisierung ausschließt.

5.2.3 Stufe 3: Die Muscarin-Alkaloide **3h**

Die enantiomerenangereicherten Diole (2*S*,3*R*)-**1k** (40% ee) und (2*S*,3*S*)-**1k** (90% ee) aus der asymmetrischen Dihydroxylierung (AD) nach Sharpless wurden durch VO(salamp)(OEt)-katalysierte Bromidoxidation von TBHP und Pyridiniumhydrobromid^[1] zu den jeweiligen β -bromierten Tetrahydrofuranen **3k** cyclisiert (Kapitel 5.2.2, Tabelle 5.2.2.1 und 5.2.2.2). Die Darstellung der Muscarine **3h** erfolgte daraufhin durch Umsatz mit Trimethylamin in Ethanol bei 60°C. Die schwankenden Ausbeuten zwischen 52 und 79% könnten sich aus Druckschwankungen innerhalb der Reaktionsgefäße erklären, denen mehrfach Trimethylamin (Sdp.: 3°C) zugeführt werden mußte. Die zeitlich begrenzte Stabilität der Bromtetrahydrofurane **3k** limitierte dagegen die Reaktionszeit, weshalb die Reaktionen nach sechs Tagen abgebrochen wurden.



Schema 5.2.3.1. Darstellung der Muscarinreihe **3h** aus den β -bromierten Oxolanen **3k** mittels Trimethylamin; Reaktionsbedingungen: a) NMe₃ / EtOH, 60°C / 6 d.

Die gemessenen Drehwerte der enantiomerenangereicherten Muscarine (–)-*allo*-Muscarin (2*R*,4*R*,5*S*)-(3*h*) und (+)-Muscarin (2*S*,4*R*,5*S*)-(3*h*) (jeweils 40% ee), bzw. (+)-*epi*-Muscarin (2*S*,4*S*,5*S*)-(3*h*) und (+)-*epiallo*-Muscarin (2*R*,4*S*,5*S*)-(3*h*) (jeweils 90% ee) korrelierten aufgrund der Enantiomerenüberschüsse mit den Literaturwerten^[26,33–35] zufriedenstellend (Tabelle 5.2.3.1).

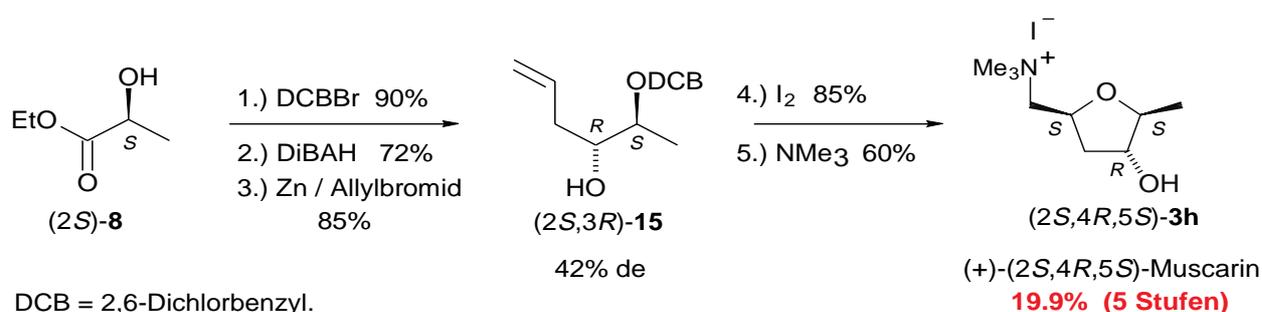
Tabelle 5.2.3.1. Drehwerte der synthetisierten Muscarinreihe 3*h* und dazugehörige Literaturwerte^[32–35].

Muscarin	gef. $[\alpha]_D^{25}$	Lit. $[\alpha]_D^{25}$
(–)- <i>allo</i> -Muscarin (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-(3 <i>h</i>)	–13.1 (<i>c</i> = 1.9, EtOH) ^[a]	–39.1 (<i>c</i> = 0.4, EtOH) ^[33]
(+)-Muscarin (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-(3 <i>h</i>)	+6.0 (<i>c</i> = 1.0, EtOH) ^[a]	+6.4 (<i>c</i> = 0.3, EtOH) ^[34]
(+)- <i>epi</i> -Muscarin (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-(3 <i>h</i>)	+19.8 (<i>c</i> = 0.9, EtOH) ^[b]	+41.9 (<i>c</i> = 0.3, EtOH) ^[26]
(+)- <i>epiallo</i> -Muscarin (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-(3 <i>h</i>)	+14.6 (<i>c</i> = 2.2, EtOH) ^[b]	≥0.0 (<i>c</i> = 0.7, EtOH) ^[35]

[a] 40% ee; [b] 90% ee

5.2.4 Gesamtausbeuten und Fazit

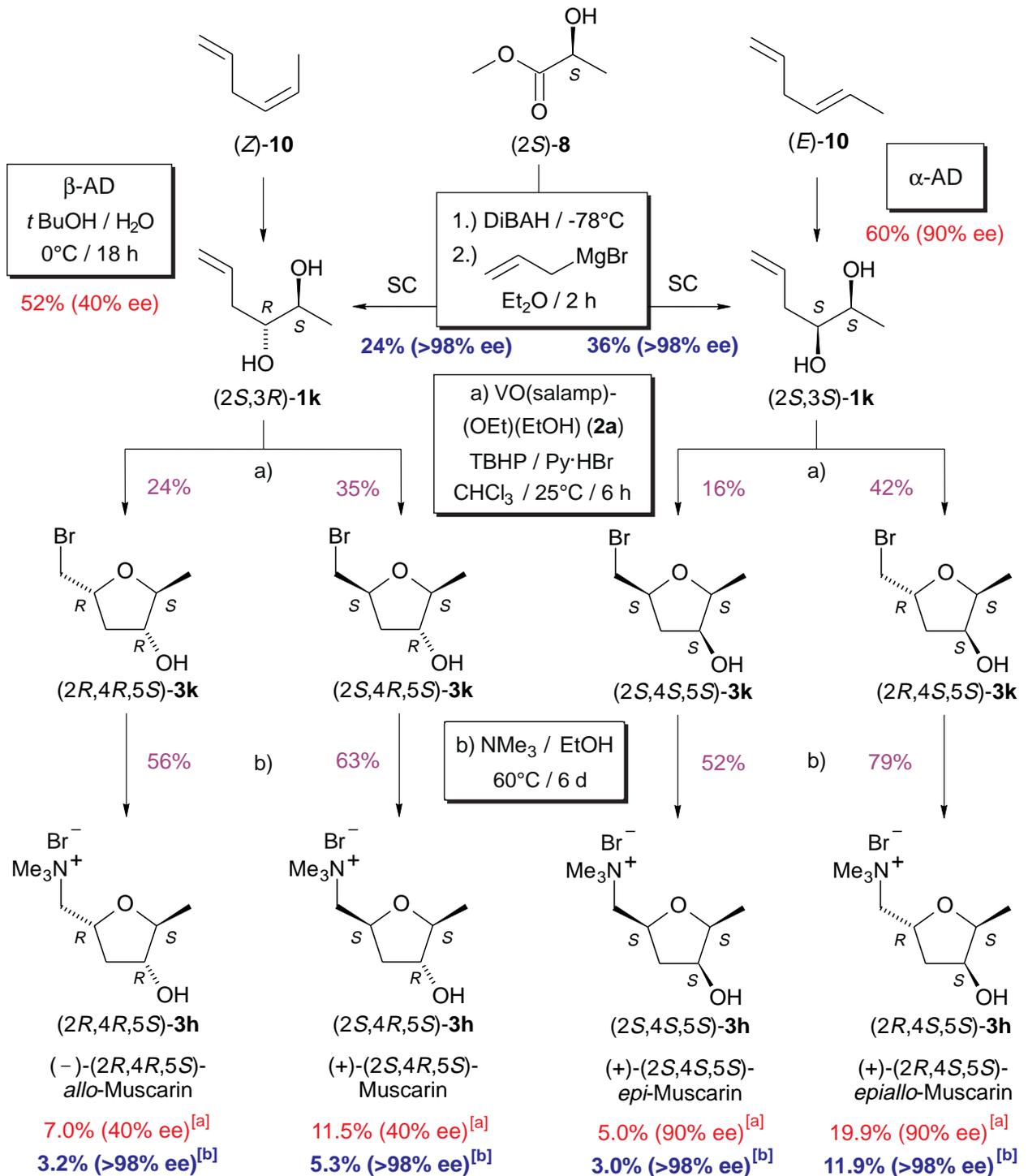
Die häufigsten Totalsynthesen enantiomerenreiner oder –angereicherter Muscarine entspringen der Kohlenhydratchemie, liefern Ausbeuten ≤8% und benötigen meist zehn und mehr Stufen.^[23] In unserer Arbeitsgruppe gelang es R. Kneuer, ausgehend von (*S*)-Milchsäuremethylester (*S*)-(8) in neun Stufen über eine radikalische Bromcyclisierung als Schlüsselschritt enantiomerenreines (+)-*allo*-Muscarin (2*S*,4*S*,5*R*)-(3*h*) in 7.6proz. Ausbeute darzustellen (Schema 5.2.1.1.1, Kapitel 5.2.1.1).^[27] Die bislang kürzeste Totalsynthese von



Schema 5.2.4.1. Fünfstufige Synthese zur Darstellung von (+)-Muscarin (2*S*,4*R*,5*S*)-(3*h*) ausgehend von Lactat (*S*)-8 über Iodcyclisierung.^[26]

(+)-Muscarin (2*S*,4*R*,5*S*)-(3h) wurde, ebenfalls von (2*S*)-8 ausgehend, in fünf Stufen über die von Bartlett entwickelte Iodcyclisierung^[36] mit einer Gesamtausbeute von 19.9% durchgeführt (Schema 5.2.4.1).^[26] Der Vorteil, mittels Iodcyclisierung stereoselektiv 2,5-*cis*-konfigurierte β -iodierte Tetrahydrofurane darstellen zu können, beschränkt die Synthesen allerdings auf Muscarin 4-*trans*,5-*cis*-(3h) und *epi*-Muscarin 4-*trans*,5-*cis*-(3h). Die Synthesen von *allo*-Muscarin 4-*cis*,5-*trans*-(3h) und *epiallo*-Muscarin 4-*cis*,5-*trans*-(3h) könnten mit dieser Methode nicht realisiert werden.

In dieser Arbeit wurden zwei alternative Methoden entwickelt, 5-Hexen-2,3-diole 1k darzustellen, deren Bromcyclisierung über Vanadium-katalysierte Bromidoxidation zu β -bromierten Tetrahydrofuranen 3k und die anschließende Aminierung zu den vier möglichen Isomeren 3h der „natürlichen“ Muscarinreihe führte (Schema 5.2.3.2). Die Sequenz aus Reduktion und Grignardreaktion von (*S*)-Milchsäuremethylester (*S*)-(8) (Schema 5.2.3.2, mitte) lieferte die säulenchromatographisch trennbaren enantiomerenreinen Diole (2*S*,3*S*)-1k und (2*S*,3*R*)-1k ((2*S*,3*S*):(2*S*,3*R*) = 60:40), die separat durch asymmetrische Dihydroxylierung (AD) der 1,4-Hexa-diene (*Z*)-10 (Schema 5.2.4.2, links) und (*E*)-10 (Schema 5.2.4.2, rechts) enantiomerenangereichert (40, bzw. 90%ee) dargestellt werden konnten. Die Vanadium-katalysierte Bromidoxidation in Gegenwart der so erhaltenen Diole 1k mittels TBHP und Pyridiniumhydrobromid führte daraufhin zu den β -bromierten Oxolanen 3k (4-*cis*,5-*trans*: 4-*trans*,5-*cis* = 40:60 und 4-*cis*,5-*cis*:4-*trans*,5-*trans* = 27:73), die ihrerseits mit Trimethylamin zu den entsprechenden Muscarinen 3h umgesetzt wurden (Schema 5.2.3.2, unten). Die Gesamtausbeuten der Muscarine über die AD-synthetisierten Diole 1k liegen zwischen 5.0 und 19.9%, beinhalten aber nur angereicherte Enantiomere, die Ausbeuten der Synthese aus (*S*)-Lactat (*S*)-8 liegen zwischen 3.0 und 11.9%, beziehen sich dafür auf enantiomerenreine Verbindungen 3h. In beiden Fällen werden bevorzugt 2,4-*trans*-konfigurierte Oxolane 3k gebildet, die ihrerseits zu (+)-Muscarin (2*S*,4*R*,5*S*)-(3h) und (+)-*epiallo*-Muscarin (2*R*,4*S*,5*S*)-(3h) führen. Die Gesamtausbeuten der Muscarine 3h befinden sich im Bereich bislang bekannter Synthesen^[23,26], deren Aufwand innerhalb der beiden vorgestellten Synthesewege jedoch um ein Vielfaches unterschritten wird. Weiterhin ergänzen die Totalsynthesen der vier möglichen „natürlichen“ Muscarine 3h die in unserer Arbeitsgruppe von R. Kneuer^[27] entwickelten Radikal-induzierten Muscarinsynthesen und eröffnen somit den Zugang zu sämtlichen acht Isomeren 3h.



Schema 5.2.4.2. Dreistufige Totalsynthesen der „natürlichen“ Muscarinreihe **3h** und Gesamtausbeuten; [a] ausgehend von 1,4-Hexadien (*Z*)-**10** (links) und (*E*)-**10** (rechts) [b] ausgehend von (*S*)-Milchsäuremethylester (*S*)-**(8)** (mitte).

5.3 Experimenteller Teil

5.3.1 Allgemeine Vorbemerkungen

Die Ausgangsverbindungen und Reagenzien Sulcatol (**1e**), (-)- α -Bisabolol (**1f**), (-)-Linalool (**1g**), (*Z*)-1,4-Hexen (**Z-10**), (*E*)-1,4-Hexen (**E-10**), α - und β -AD-Mix, Trimethylamin (4.2 M in Ethanol), (*S*)-3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropionsäurechlorid [(*S*)-Mosher-säurechlorid], *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin (DMAP), *m*CPBA (70proz.), *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP, 5.5 M in Nonan), *N*-Bromsuccinimid (NBS) und Pyridiniumhydrobromid sind kommerziell erhältlich (Fluka, Aldrich, Merck, Roth, Chemsampco). Die 4-Hexen-2-ole 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-hexen-2-ol (**1i**)^[27] und 3-Benzoyloxy-5-hexen-2-ol (**1j**)^[27] wurden ebenso nach literaturbekannten Vorschriften dargestellt wie Dihydrochinidyl-(indolinylnylcarbamoylether) (DHQD-IND) (**14**)^[29].

5.3.2 Oxidationen zu β -hydroxylierten Naturstoffen

5.3.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift für Persäure-vermittelte Oxidationen

Eine Lösung von *m*CPBA (1.5 Moläquiv., 70proz.) in Dichlormethan (1 ml/mmol) wurde innerhalb einer halben Stunde zu einem 4-Penten-1-ol **1** in Dichlormethan (1 ml/mmol) getropft. Die Reaktionsmischung wurde 8 h bei 25°C gerührt. Die ausgefallene *meta*-Chlorbenzoesäure wurde abfiltriert, das Filtrat mit Dichlormethan (2 \times 2 ml/mmol) und die vereinigten organischen Phasen mit ges. wäbr. Na₂SO₄-Lösung (1 ml/mmol) und mit ges. wäbr. Na₂CO₃-Lösung (2 ml/mmol) gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert (2 ml/mmol), die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und i. Vak. (40°C/650 mbar) entfernt. Das Produkt wurde destilliert und anschließend säulenchromatographisch (SiO₂) gereinigt.

5.3.2.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift für Vanadium(V)-katalysierte Oxidationen

Eine Lösung eines 4-Penten-1-ols **1** (1.00 mmol) in Chloroform (5 ml/mmol) wurde mit dem entsprechenden Vanadium(V)-Schiffbasekomplex **2** (0.1 Moläquiv.) versetzt und bei 25°C 5 min gerührt. Zur tiefbraunen Reaktionsmischung wurde TBHP (5.5 M in Nonan, 1.5 Moläquiv.) zugegeben und die rot-schwarz verfärbte Lösung 48 h bei 25°C gerührt. Das

Lösungsmittel wurde i. Vak. (250 mbar/40°C) entfernt, das Rohprodukt säulenfiltriert [Al₂O₃, Et₂O], fraktioniert destilliert und anschließend säulenchromatographisch (SiO₂) gereinigt.

Analytische Ansätze (≤ 0.1 mmol) wurden mit einem internen Standard (*n*-C₁₄H₃₀, 0.01 mmol) versetzt. Die Ausbeuten wurden daraufhin GC-analytisch nach Extraktion der Produkte [CHCl₃/ges. wäbr. Na₂S₂O₃-Lösung (2 ml/2 ml)] bestimmt.

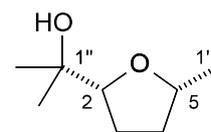
5.3.2.3 Oxidation von Sulcatol (1e)

Analog der Vorschrift 5.3.2.2 wurde 6-Methyl-5-hepten-2-ol (**1e**) (128 mg, 1.00 mmol) mit TBHP (273 μ l, 5.5 M in Nonan, 1.50 mmol) und VO(salamp)(OEt)(EtOH) (**2a**) (37.0 mg, 0.10 mmol) umgesetzt und die Produkte nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (40°C/250 mbar) und Säulenfiltration [Al₂O₃, Et₂O] fraktioniert destilliert und säulenchromatographisch gereinigt [SiO₂, PE/Et₂O/Aceton, 5/2/2 (v/v)].

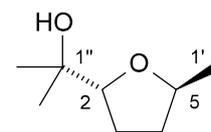
2-(2-Hydroxy-2-methylethyl)-5-methyltetrahydrofuran (**3e**)^[5-7]

Ausbeute: 80.1 mg (0.65 mmol, 65%), farblose Flüssigkeit als Isomerengemisch. Sdp.: 110°C/10 mbar (Kugelrohr, Lit.^[5-7] keine Angaben), *cis:trans* = 95:5.

cis-**3e**: $R_f = 0.55$ (PE/Et₂O/Aceton = 5/2/2); GC (DB 5, TP2): $t_r = 7.97$ min; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.13$ (s, 3 H, 2''-H), 1.22 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H, 1'-H), 1.23 (s, 3 H, 3''-H), 1.37–1.50 (m_c, 1 H, 4-H), 1.81 (dd, $J = 15.0, 7.6$, Hz, 2 H, 3-H), 1.91–2.05 (m_c, 1 H, 4-H), 2.04 (s, br., 1 H, OH), 3.69 (dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz, 1 H, 2-H), 4.04 (ddq, $J_d = 7.3, 6.4$ Hz, $J_q = 6.1$ Hz, 1 H, 5-H).



trans-**3e**: $R_f = 0.50$ (PE/Et₂O/Aceton = 5/2/2); GC (DB 5, TP2): $t_r = 8.17$ min; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.11$ (s, 3 H, 2''-H), 1.22 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H, 1'-H), 1.22 (s, 3 H, 3''-H), 1.41–1.49 (m_c, 1 H, 3-H), 1.63–1.71 (m_c, 1 H, 4-H), 1.74–1.82 (m_c, 1 H, 4-H), 1.95–2.04 (m_c, 2 H, 3-H), 2.04 (s, br., 1 H, OH), 3.82 (dd, $J = 9.2, 6.4$ Hz, 1 H, 2-H), 4.02–4.12 (m_c, 1 H, 5-H).

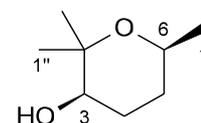


Vittatol (4e)^[37]

Ausbeute: 24 mg (0.12 mmol, 12%), farblose Flüssigkeit. als Isomerengemisch.
 Sdp.: 110°C/10 mbar (Kugelrohr, Lit.^[37] keine Angaben), *cis:trans* = 49:51.

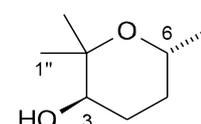
cis-**4e**: $R_f = 0.47$ (PE/Et₂O/Aceton = 5/2/2); GC (DB 5, TP2): $t_r = 9.14$ min;

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.15$ (d, $J = 7.4$ Hz, 3 H, 1'-H), 1.24 (s, 3 H, 1''-H), 1.26 (s, 3 H, 2''-H), 1.39–1.48 (m_c, 1 H, 5-H), 1.52–1.61 (m_c, 1 H, 5-H), 1.72–1.83 (m_c, 1 H, 4-H), 1.86–2.01 (m_c, 2 H, 4-H), 2.05 (s, br., 1 H, OH), 3.35–3.40 (m_c, 1 H, 3-H), 3.71–3.84 (m_c, 1 H, 6-H).



trans-**4e**: $R_f = 0.46$ (PE/Et₂O/Aceton = 5/2/2); GC (DB 5, TP2): $t_r = 9.45$ min;

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.11$ (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H, 1'-H), 1.17 (s, 3 H, 1''-H), 1.26 (s, 3 H, 2''-H), 1.46–1.53 (m_c, 1 H, 5-H), 1.63–1.71 (m_c, 1 H, 4-H), 1.74–1.82 (m_c, 1 H, 5-H), 1.95–2.04 (m_c, 2 H, 4-H), 2.04 (s, br., 1 H, OH), 3.41 (dd, $J = 11.3, 4.6$ Hz, 1 H, 3-H), 3.66 (ddq, $J_d = 12.2, 3.8$ Hz, $J_q = 6.1$ Hz, 1 H, 6-H).

**Oxidation von Sulcatol (1e) unter verschiedenen Reaktionsbedingungen**

Analog der Vorschrift 3.6.3.1 wurde 6-Methyl-5-hepten-2-ol (**1e**) (12.8 mg, 0.10 mmol) mit *m*CPBA [37.0 mg (70proz.), 0.15 mmol] oder analog der Vorschrift 3.6.3.2 mit TBHP (27 μ l, 5.5 M in Nonan, 0.15 mmol) und dem entsprechenden Vanadium-Katalysator **2a,b** oder VO(acac)₂ (0.01 mmol) in Gegenwart von *n*-Tetradecan (0.05 mmol, interner Standard) umgesetzt und die Ausbeuten GC-analytisch (DB 5, TP2) bestimmt.

Eintr.	Komplex	Oxidans	3e		4e	
			Selektivität ^[a] <i>cis:trans</i>	Ausbeute ^[a] [%]	Ausbeute ^[a] [%]	Selektivität ^[a] <i>cis:trans</i>
1	–	<i>m</i> CPBA	67:33	64	32	15:85
2	VO(acac) ₂	TBHP	88:12	76	19	22:78
3	VO(salamp)(OEt) 2a	TBHP	95:5	77	14	49:51
4	VO(salin)(OEt) 2b	TBHP	94:6	75	13	50:50

[a] GC-analytisch.

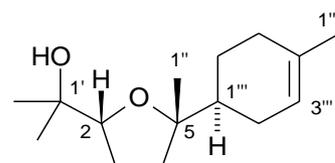
5.3.2.4 Oxidation von (-)- α -Bisabolol (2*S*,1'*S*)-(1f)

Analog der Vorschrift 5.3.2.2 wurde (-)- α -Bisabolol (2*S*,1'*S*)-(1f) (222 mg, 1.00 mmol) mit TBHP (273 μ l, 5.5 M in Nonan, 1.50 mmol) und VO(salin)(OEt) **2b** (40.9 mg, 0.10 mmol) umgesetzt und die Produkte nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (40°C/250 mbar) und Säulenfiltration [Al₂O₃, Et₂O] fraktioniert destilliert und säulenchromatographisch gereinigt [SiO₂, PE/Et₂O/Aceton, 5/1/1 (v/v)].

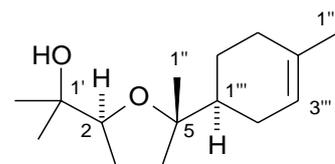
2-(2-Hydroxy-2-methylethyl)-5-methyl-5-(4-methyl-3-cyclohexenyl)tetrahydrofuran (**3f**)^[10]

Ausbeute: 155 mg (0.65 mmol, 65%), farblose Flüssigkeit als Isomerengemisch. Sdp.: 125°C/10⁻² mbar (Kugelrohr, Lit.^[10] keine Angaben), *cis:trans* = 82:18.

cis-(2*R*,5*S*,1'''*S*)-**3f**: $[\alpha]_D^{25} = -32.8$ (CHCl₃, *c* = 1.0), Lit.^[10]: $[\alpha]_D^{25} = -64.1$ (MeOH, *c* = 0.5); *R*_f = 0.65 (PE/Et₂O/Aceton = 5/1/1); GC (DB 5, TP1): *t*_r = 12.61 min; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.10$ (s, 3 H, 2'-H), 1.11 (s, 3 H, 1''-H), 1.19 (s, 3 H, 3'-H), 1.62 (s, 3 H, 1'''-H), 1.51–2.01 (m, 11 H, 3-H, 4-H, 1'''-H, 2'''-H, 5'''-H, 6'''-H), 2.05 (s, br., 1 H, OH), 3.76 (dd, *J* = 7.3, 7.0 Hz, 1 H, 2-H), 5.34–5.37 (m_c, 1 H, 3'''-H).



trans-(2*S*,5*S*,1'''*S*)-**3f**: *R*_f = 0.62 (PE/Et₂O/Aceton = 5/1/1); GC (DB 5, TP1): *t*_r = 12.73 min; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.06$ (s, 3 H, 2'-H), 1.09 (s, 3 H, 1''-H), 1.18 (s, 3 H, 3'-H), 1.62 (s, 3 H, 1'''-H), 1.51–2.01 (m, 11 H, 3-H, 4-H, 1'''-H, 2'''-H, 5'''-H, 6'''-H), 2.05 (s, br., 1 H, OH), 3.75 (dd, *J* = 10.8, 6.6 Hz, 1 H, 2-H), 5.34–5.37 (m_c, 1 H, 3'''-H).



2-(2-Hydroxy-2-methylethyl)-5-methyl-5-(6-methyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]-3-heptyl)-tetrahydrofuran (**5**)^[10]

Ausbeute: 37.8 mg (0.15 mmol, 15%), farblose Flüssigkeit als Isomerengemisch. Sdp.: 125°C/10⁻² mbar (Kugelrohr, Lit.^[10] keine Angaben), *cis:trans* = 87:13.

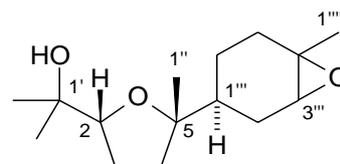
cis-**5**: $R_f = 0.55$ (PE/Et₂O/Aceton = 5/1/1); GC (DB 5, TP1):

$t_r = 14.29$ min; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.11$ (s, 3 H, 2'-H),

1.19 (s, 6 H, 3'-H, 1''-H), 1.29 (s, 3 H, 1'''-H), 1.51–2.01 (m, 11 H,

3-H, 4-H, 1'''-H, 2'''-H, 5'''-H, 6'''-H), 2.05 (s, br., 1 H, OH), 2.97 (dd, $J = 6.1, 5.4$ Hz, 1 H, 3'''-H),

3.65 (dd, $J = 9.0, 6.1$ Hz, 1 H, 2-H).



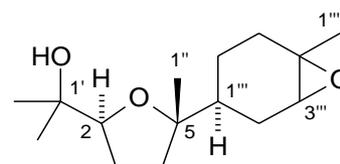
trans-**5**: $R_f = 0.55$ (PE/Et₂O/Aceton = 5/1/1); GC (DB 5, TP1):

$t_r = 14.63$ min; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.05$ (s, 3 H, 2'-H),

1.08 (s, 3 H, 1''-H), 1.18 (s, 3 H, 3'-H), 1.29 (s, 3 H, 1'''-H), 1.51–

2.01 (m, 11 H, 3-H, 4-H, 1'''-H, 2'''-H, 5'''-H, 6'''-H), 2.05 (s, br., 1 H, OH), 2.96–2.99 (m_c, 1 H,

3'''-H), 3.64 (dd, $J = 11.5, 4.6$ Hz, 1 H, 2-H).



5.3.2.5 Oxidation von (2*R*)-Linalool (2*R*)-(1*g*)

Analog der Vorschrift 5.3.2.2 wurde (2*R*)-Linalool (**1g**) (154 mg, 1.00 mmol) mit TBHP (273 μ l, 5.5 M in Nonan, 1.50 mmol) und VO(salamp)(OEt)(EtOH) (**2a**) (37.0 mg, 0.10 mmol) umgesetzt und die Produkte nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (40°C/250 mbar) und Säulenfiltration [Al₂O₃, Et₂O] fraktioniert destilliert und säulenchromatographisch gereinigt [SiO₂, PE/Et₂O/Aceton, 5/2/1 (v/v)].

2-(2-Hydroxy-2-methylethyl)-5-methyl-5-vinyltetrahydrofuran (**3g**)^[19,22]

Ausbeute: 111 mg (0.65 mmol, 65%), farblose Flüssigkeit als Isomerengemisch. Sdp.: 80°C/10 mbar (Kugelrohr, Lit.^[19a] 78°C/13 Torr), *cis:trans* = 61:39.

cis-(2*S*,5*R*)-**3g**: $[\alpha]_D^{25} = +29.1$ (CHCl₃, $c = 1.1$), Lit.^[22]: $[\alpha]_D^{25} = +11.7$

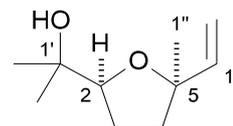
(CH₃OH, $c = 0.1$); $R_f = 0.48$ (PE/Et₂O/Aceton = 5/2/1); GC (DB 225, TP2):

$t_r = 8.26$ min; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.11$ (s, 3 H, 2'-H), 1.20

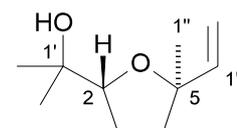
(s, 3 H, 3'-H), 1.29 (s, 3 H, 1''-H), 1.75–1.89 (m, 4 H, 3-H, 4-H), 2.05 (s, br., 1 H, OH), 3.84 (dd,

$J = 7.6, 6.6$ Hz, 1 H, 2-H), 4.97 (dd, $J = 10.6, 1.8$ Hz, 1 H, 2'''-H), 5.17 (dd, $J = 17.4, 1.8$ Hz, 1 H,

2'''-H), 5.96 (dd, $J = 17.4, 10.6$ Hz, 1 H, 1'''-H).



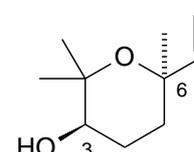
trans-(2*R*,5*R*)-**3g**: $[\alpha]_D^{25} = -13.1$ (CHCl₃, *c* = 1.0), Lit.^[22]: $[\alpha]_D^{25} = -10.1$ (CH₃OH, *c* = 0.1); *R_f* = 0.45 (PE/Et₂O/Aceton = 5/2/1); GC (DB 225, TP2): *t_r* = 7.87 min; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.10 (s, 3 H, 2'-H), 1.21 (s, 3 H, 3'-H), 1.29 (s, 3 H, 1''-H), 1.66–1.74 (m_c, 1 H, 3-H), 1.75–1.93 (m, 3 H, 3-H, 4-H), 2.05 (s, br., 1 H, OH), 3.78 (t, *J* = 7.1 Hz, 1 H, 2-H), 4.98 (dd, *J* = 10.6, 1.8 Hz, 1 H, 2'''-H), 5.18 (dd, *J* = 17.4, 1.8 Hz, 1 H, 2'''-H), 5.85 (dd, *J* = 17.4, 10.6 Hz, 1 H, 1'''-H).



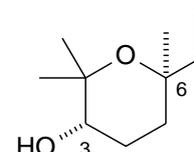
3-Hydroxy-2,2,6-trimethyl-6-vinyltetrahydropyran (**4g**)^[19]

Ausbeute: 7.4 mg (0.04 mmol, 4%), farblose Flüssigkeit als Isomerengemisch. Sdp.: 80°C/10 mbar (Kugelrohr, Lit.^[19] keine Angaben), *cis:trans* = 38:62.

cis-**4g**: *R_f* = 0.42 (PE/Et₂O/Aceton = 5/2/2); GC (DB 5, TP2): *t_r* = 10.08 min. Die ¹H-NMR-spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus der Literatur^[19] überein.



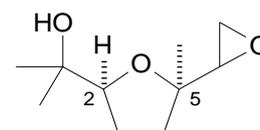
trans-**4g**: *R_f* = 0.41 (PE/Et₂O/Aceton = 5/2/2); GC (DB 5, TP2): *t_r* = 10.17 min. Die ¹H-NMR-spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus der Literatur^[19] überein.



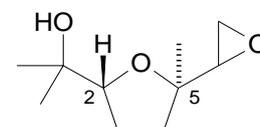
2-(2-Hydroxy-2-methylethyl)-5-Methyl-5-oxiranyltetrahydrofuran (**7**)^[38]

Ausbeute: 13.0 mg (0.07 mmol, 7%), farblose Flüssigkeit als Isomerengemisch. Sdp.: 80°C/10 mbar (Kugelrohr, Lit.^[38] keine Angaben), *cis:trans* = 54:46.

cis-**7**: *R_f* = 0.39 (PE/Et₂O/Aceton = 5/2/2); GC (DB 5, TP2): *t_r* = 11.65, 11.95 min. Die ¹H-NMR-spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus der Literatur^[38] überein.



trans-**7**: *R_f* = 0.39 (PE/Et₂O/Aceton = 5/2/2); GC (DB 5, TP2): *t_r* = 12.23, 12.31 min. Die ¹H-NMR-spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus der Literatur^[38] überein.



5.3.3 Muscarin **3h**

5.3.3.1 Synthese der Hexen-1,2-diole **1k**

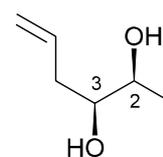
5.3.3.1.1 Darstellung aus (*S*)-Methylactat (*S*)-(8)

Zu (*S*)-Methylactat (*S*)-(8) (1.04 g, 10.0 mmol) in Diethylether (50 ml) wurde bei -78°C tropfenweise Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (30.0 ml, 1 M in Hexan) zugetropft und 30 min bei -78°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend bei dieser Temperatur tropfenweise mit Allylmagnesiumbromid in Diethylether versetzt [aus Magnesiumspänen (0.535 g, 22.0 mmol) und Allylbromid (2.42 g, 20.0 mmol) in Diethylether (20 ml)] und weitere 2 h bei -78°C gerührt, auf -10°C erwärmt und mit 2 N HCl (25 ml) versetzt. Die wäßrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert (5×20 ml) und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. ($40^{\circ}\text{C}/250$ mbar) entfernt und das Produkt anschließend säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Et_2O).

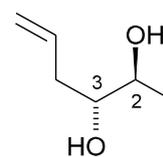
5-Hexen-2,3-diol (**1k**)^[39]

Ausbeute: 698 mg (6.01 mmol, 60%), farblose Flüssigkeit als Isomerengemisch. Sdp.: $95^{\circ}\text{C}/10$ mbar (Kugelrohr, Lit.^[39] keine Angaben), (*2S,3S*):(*2S,3R*) = 60:40.

(*2S,3S*)-**1k**: $R_f = 0.59$ (Et_2O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.21$ (d, $J = 6.4$ Hz 3H, 1-H), 2.11–2.24 (m_c , 1H, 4-H), 2.14 (s, br., 2H, OH), 2.30–2.42 (m_c , 1H, 4-H), 3.42 (ddd, $J = 8.2, 6.2, 3.8$ Hz 1H, 3-H), 3.64 (quint., $J = 6.3$, Hz 1H, 2-H), 5.11–5.21 (m, 2H, 6-H), 5.85 (m_c , 1H, 5-H).



(*2S,3R*)-**1k**: $R_f = 0.61$ (Et_2O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.15$ (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 1-H), 2.11–2.34 (m_c , 2H, 4-H), 2.39 (s, br., 2H, OH), 3.64 (ddd, $J = 8.2, 4.7, 3.6$ Hz, 1H, 3-H), 3.83 (dq, $J = 3.6, 6.4$, Hz 1H, 2-H), 5.10–5.22 (m, 2H, 6-H), 5.83 (m_c , 1H, 5-H).



5.3.3.1.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der Penten-1-ole (**1k**) aus 1,4-Hexadien **10**

Analog der Literaturvorschrift^[28] wurde eine Lösung von α -AD- bzw. β AD-Mix [1.4 g: $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (980 mg, 3.0 mmol); K_3CO_3 (410 mg, 3.0 mmol); $(\text{DHQ})_2\text{-PHAL}$ **12** für α -AD, bzw. $(\text{DHQD})_2\text{-PHAL}$ **11** für β (7.8 mg, 0.01 mmol); $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ (0.74 mg, 0.002 mmol)] in *tert*-Butanol/Wasser [10 ml, 1/1 (v/v)] bei 25°C mit Methansulfonsäureamid (95 mg, 1.00 mmol) versetzt und unter Rühren auf 0°C abgekühlt. Zu der Reaktionsmischung wurde 1,4-Hexadien **10** (82.2 mg, 1.00 mmol) bei 0°C gegeben und 18 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von Na_2SO_3 (1.5 g, 11.9 mmol) wurde auf 25°C erwärmt, mit Ethylacetat extrahiert (5×10 ml) und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. (40°C/250 mbar) entfernt und das Produkt anschließend säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Et_2O).

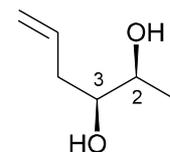
5.3.3.1.2.1 Asymmetrische Dihydroxylierung aus (*E*)-1,4-Hexadien (*E*)-**10**

Analog der Vorschrift 5.3.3.1.2 wurde (*E*)-1,4-Hexadien (*E*)-**10** (82 mg, 1.00 mmol) mit α -AD-Mix (1.4 g) und Methansulfonsäureamid (95 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und das Produkt nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (40°C/250 mbar) säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Et_2O).

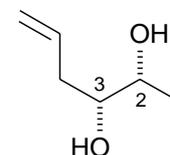
(2*S*,3*S*)-5-Hexen-2,3-diol (2*S*,3*S*)-**1k**^[39]

Ausbeute: 69.7 mg (0.60 mmol, 60%), farblose Flüssigkeit als Isomergemisch. Sdp.: 95°C/10 mbar (Kugelrohr, Lit.^[39] keine Angaben), (2*S*,3*S*):(2*R*,3*R*) = 95:5.

(2*S*,3*S*)-**1k**: GC (DB 225, TP2): $t_r = 9.16$ min; (Beta Dex 325, TP5):
 $t_r = 15.53$ min.



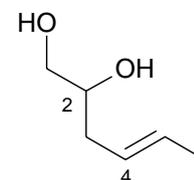
(2*R*,3*R*)-**1k**: GC (DB 225, TP2): $t_r = 9.16$ min; (Beta Dex 325, TP5):
 $t_r = 17.05$ min.



4-Hexen-1,2-diol (13)^[28b]

Ausbeute: 5.8 mg (0.05 mmol, 5%), farblose Flüssigkeit. Sdp.: 95°C/10 mbar (Kugelrohr, Lit.^[28b] keine Angaben).

(*E*)-**13**: $R_f = 0.69$ (Et₂O). GC (DB 225, TP2): $t_r = 9.38$ min; Die ¹H-NMR-spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus der Literatur^[28b] überein.

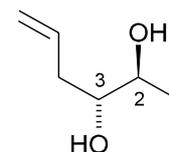
**5.3.3.1.2.2 Asymmetrische Dihydroxylierung aus (*Z*)-1,4-Hexadien (*Z*)-10**

Analog der Vorschrift 5.3.3.1.2 wurde (*Z*)-1,4-Hexadien (*Z*)-**10** (82 mg, 1.00 mmol) mit β -AD-Mix (1.4 g) und Methansulfonsäureamid (95 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und das Produkt nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (40°C/250 mbar) säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Et₂O).

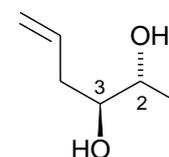
(2*S*,3*R*)-5-Hexen-2,3-diol (2*S*,3*R*)-1k^[39]

Ausbeute: 60.4 mg (0.52 mmol, 52%), farblose Flüssigkeit als Isomerengemisch. Sdp.: 95°C/10 mbar (Kugelrohr, Lit.^[39] keine Angaben), (2*S*,3*R*):(2*R*,3*S*) = 70:30.

(2*S*,3*R*)-**1k**: GC (DB 225, TP2): $t_r = 9.16$ min; (Beta Dex 325, TP5): $t_r = 17.82$ min.

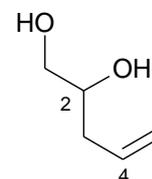


(2*R*,3*S*)-**1k**: GC (DB 225, TP2): $t_r = 9.16$ min; (Beta Dex 325, TP5): $t_r = 18.21$ min.

**4-Hexen-1,2-diol (13)^[28b]**

Ausbeute: 9.3 mg (0.08 mmol, 8%), farblose Flüssigkeit. Sdp.: 95°C/10 mbar (Kugelrohr, Lit.^[28b] keine Angaben).

(*Z*)-**13**: $R_f = 0.69$ (Et₂O). GC (DB 225, TP2): $t_r = 9.35$ min. Die ¹H-NMR-spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus der Literatur^[28b] überein.



Analog der Vorschrift 5.3.3.1.2 wurde (*Z*)-1,4-Hexadien (*Z*)-**10** (82 mg, 1.00 mmol) mit $K_3Fe(CN)_6$ (980 mg, 3.0 mmol), K_3CO_3 (410 mg, 3.0 mmol), DHQD-IND **14**^[29] (4.9 mg, 0.01 mmol), $K_2OsO_2(OH)_4$ (0.74 mg, 0.002 mmol) und Methansulfonsäureamid (95 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und das Produkt nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (40°C/250 mbar) säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Et_2O).

(2*S*,3*R*)-5-Hexen-2,3-diol (2*S*,3*R*)-1k^[39]

Ausbeute: 58.1 mg (0.50 mmol, 50%).

4-Hexen-1,2-diol (13)^[39]

Ausbeute: 9.3 mg (0.08 mmol, 8%).

5.3.3.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift für Vanadium(V)-katalysierte Bromid-oxidationen in Gegenwart substituierter Bishomoallylalkohole

Eine Lösung eines 4-Penten-1-ols **1** (1.00 mmol) in Chloroform (5 ml/mmol) wurde mit dem entsprechenden Vanadium(V)-Schiffbasekomplex **2** (0.1 Moläquiv.) versetzt und bei 25°C 5 min gerührt. Zur tiefbraunen Reaktionsmischung wurde TBHP (5.5 M in Nonan, 1.1 Moläquiv.) und Pyridiniumhydrobromid (1.1 mmol) zugegeben und die rot-schwarze Lösung 3–6 h bei 25°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. (250 mbar/40°C) entfernt, das Rohprodukt säulenfiltriert [Al_2O_3 , Et_2O], fraktioniert destilliert und anschließend säulenchromatographisch (SiO_2) gereinigt.

5.3.3.3 Bromcyclisierung von 3-[(*tert*-Butyl)dimethylsilyloxy]-5-hexen-2-ol (1i)

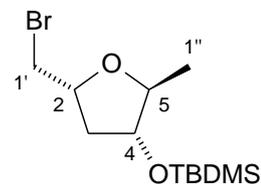
5.3.3.3.1 Bromcyclisierung von (2*S*,3*R*)-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-hexen-2-ol (2*S*,3*R*)-(1i)

Analog der Vorschrift 5.3.3.2 wurde (2*S*,3*R*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-hexen-2-ol (2*S*,3*R*)-**1i** (23.4 mg, 0.10 mmol) mit VO(salamp)(OEt)(EtOH) (**2a**) (3.7 mg, 0.01 mmol), TBHP (20 μ l, 5.5 M in Nonan, 0.11 mmol) und Pyridiniumhydrobromid (17.6 mg, 0.11 mmol) in Chloroform (2 ml) umgesetzt. Das erhaltene Produkt wurde nach Aufarbeitung säulenchromatographisch gereinigt [SiO_2 , PE/ Et_2O = 5/1 (v/v)].

Ausbeute: 26.6 mg (0.086 mmol, 86%), farblose Flüssigkeit als Isomerenmischung.
 4-*cis*-5-*trans*:4-*trans*-5-*cis* = 46:54.

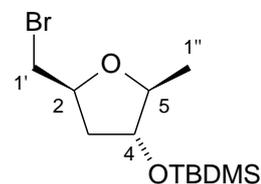
**(2*R*,4*R*,5*S*)-2-Brommethyl-4-[(*tert*-butyl)dimethylsilyloxy]-5-methyltetrahydrofuran
 (2*R*,4*R*,5*S*)- (3i)^[27]**

4-*cis*-5-*trans*-3i: $R_f = 0.60$ (PE/Diätylether = 5/1). GC (DB 225, TP2): $t_r = 8.83$ min; $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 0.06$ (s, 6 H, SiCH₃), 0.88 (s, 9 H, Si*t*Bu), 1.16 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, 1''-H), 1.84 (dt, $J_d = 13.2$ Hz, $J_t = 5.3$ Hz, 1 H, 3-H), 2.31 (ddd, $J = 13.2, 7.5, 6.0$ Hz, 1 H, 3-H), 3.45 (dd, $J = 9.8, 5.8$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.49 (dd, $J = 9.8, 5.8$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.84 (dq, $J_d = 4.3$ Hz, $J_q = 6.3$ Hz, 1 H, 5-H), 3.93–3.99 (m_c, 1 H, 4-H), 4.24–4.38 (m_c, 1 H, 2-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): = -4.80 (SiCH₃), -4.66 (SiCH₃), 18.01 (SiC(CH₃)₃), 19.16 (C-1''), 25.76 (SiC(CH₃)₃), 36.09 (C-1'), 39.66 (C-3), 76.83 (C-2), 77.67 (C-4), 82.94 (C-5).



**(2*S*,4*R*,5*S*)-2-Brommethyl-4-[(*tert*-butyl)dimethylsilyloxy]-5-methyltetrahydrofuran
 (2*S*,4*R*,5*S*)- (3i)^[27]**

4-*trans*-5-*cis*-3i: $R_f = 0.55$ (PE/Diätylether = 5/1). GC (DB 225, TP2): $t_r = 8.83$ min; $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 0.06$ (s, 6 H, SiCH₃), 0.88 (s, 9 H, Si*t*Bu), 1.21 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, 1''-H), 1.93 (ddd, $J = 7.5, 6.6, 5.5$ Hz, 2 H, 3-H), 3.45 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.45 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.88 (dq, $J_d = 2.8$ Hz, $J_q = 6.3$ Hz, 1 H, 5-H), 3.91–3.95 (m_c, 1 H, 4-H), 4.24–4.38 (m_c, 1 H, 2-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): = -4.87 (SiCH₃), -4.72 (SiCH₃), 17.94 (SiC(CH₃)₃), 18.92 (C-1''), 25.72 (SiC(CH₃)₃), 36.09 (C-1'), 38.92 (C-3), 77.38 (C-2), 77.76 (C-4), 81.86 (C-5).



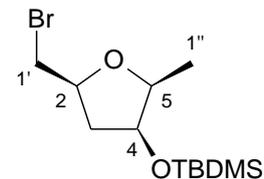
**5.3.3.3.2 Bromcyclisierung von (2*S*,3*S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-hexen-2-ol
 (2*S*,3*S*)-(1i)**

Analog der Vorschrift 5.3.3.2 wurde (2*S*,3*S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-hexen-2-ol (2*S*,3*S*)-1i (23.4 mg, 0.10 mmol) mit VO(salamp)(OEt)(EtOH) (2a) (3.7 mg, 0.01 mmol), TBHP (20 μl , 5.5 M in Nonan, 0.11 mmol) und Pyridiniumhydrobromid (17.6 mg, 0.11 mmol) in Chloroform (2 ml) umgesetzt. Das erhaltene Produkt wurde nach Aufarbeitung säulenchromatographisch gereinigt [SiO₂, PE/Et₂O = 5/1 (v/v)].

Ausbeute: 29.4 mg (0.095 mmol, 95%), farblose Flüssigkeit als Isomerengemisch.
4-*cis*-5-*trans*:4-*trans*-5-*cis* = 48:52.

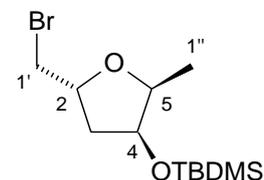
**(2*S*,4*S*,5*S*)-2-Brommethyl-4-[(*tert*-butyl)dimethylsilyloxy]-5-methyltetrahydrofuran
(2*S*,4*S*,5*S*)-(3i)^[27]**

4-*cis*-5-*cis*-3i: $R_f = 0.60$ (PE/Diethylether = 5/1). GC (DB 225, TP2):
 $t_r = 9.61$ min; $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 0.06$ (s, 3 H, SiCH₃), 0.08 (s, 3 H,
SiCH₃), 0.90 (s, 9 H, Si*t*Bu), 1.21 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, 1''-H), 1.94 (ddd, $J =$
13.7, 3.6, 3.4 Hz, 1 H, 3-H), 2.26 (ddd, $J = 13.7, 8.5, 5.2$ Hz, 1 H, 3-H), 3.44 (dd, $J = 7.9, 6.1$ Hz,
1 H, 1'-H), 3.48 (dd, $J = 7.9, 6.1$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.95 (dq, $J_d = 3.4$ Hz, $J_q = 6.4$ Hz, 1 H, 5-H),
4.12–4.23 (m, 2 H, 2-H, 4-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): = -5.07 (SiCH₃), -4.76 (SiCH₃), 15.39
(SiC(CH₃)₃), 18.11 (C-1''), 25.78 (SiC(CH₃)₃), 35.82 (C-1'), 39.93 (C-3), 73.46 (C-2), 77.75
(C-4), 80.44 (C-5).



**(2*R*,4*S*,5*S*)-2-Brommethyl-4-[(*tert*-butyl)dimethylsilyloxy]-5-methyltetrahydrofuran
(2*R*,4*S*,5*S*)-(3i)^[27]**

4-*trans*-5-*trans*-3i: $R_f = 0.55$ (PE/Diethylether = 5/1). GC (DB 225, TP2):
 $t_r = 9.96$ min; $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 0.06$ (s, 3 H, SiCH₃), 0.07 (s, 3 H,
SiCH₃), 0.90 (s, 9 H, Si*t*Bu), 1.19 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H, 1''-H), 1.93 (ddd, $J =$
13.1, 9.2, 4.3 Hz, 1 H, 3-H), 2.04 (ddd, $J = 13.1, 6.4, 1.6$ Hz, 1 H, 3-H), 3.46 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H,
1'-H), 3.46 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H, 1'-H), 4.09 (dq, $J_d = 3.1$ Hz, $J_q = 6.1$ Hz, 1 H, 5-H), 4.18–4.24
(m_c, 1 H, 4-H), 4.38–4.49 (m_c, 1 H, 2-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): = -5.02 (SiCH₃), -5.02
(SiCH₃), 14.97 (SiC(CH₃)₃), 15.05 (C-1''), 25.75 (SiC(CH₃)₃), 36.75 (C-1'), 41.11 (C-3), 74.34
(C-2), 76.18 (C-4), 79.80 (C-5).



5.3.3.4 Bromcyclisierung von 3-Benzoyloxy-5-hexen-2-ol (1j)

5.3.3.4.1 Bromcyclisierung von (2*S*,3*R*)-3-Benzoyloxy-5-hexen-2-ol (2*S*,3*R*)-(1j)

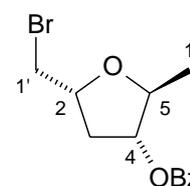
Analog der Vorschrift 5.3.3.2 wurde (2*S*,3*R*)-3-Benzoyloxy-5-hexen-2-ol (2*S*,3*R*)-(1j)
(22.0 mg, 0.10 mmol) mit VO(salamp)(OEt)(EtOH) (2a) (3.7 mg, 0.01 mmol), TBHP (20 μl ,
5.5 M in Nonan, 0.11 mmol) und Pyridiniumhydrobromid (17.6 mg, 0.11 mmol) in Chloroform
(2 ml) umgesetzt. Die erhaltenen Produkte wurde nach Aufarbeitung säulenchromatographisch

gereinigt [SiO₂, PE/Et₂O = 5/1 (v/v)] und mittels präparativer HPLC (Nova Pak HR, Hexan/Isopropanol = 99/1, 20 ml/min) aufgetrennt.

Ausbeute: 23.1 mg (0.077 mmol, 77%), farblose Flüssigkeit als Isomergemisch.
4-*cis*-5-*trans*:4-*trans*-5-*cis* = 40:60.

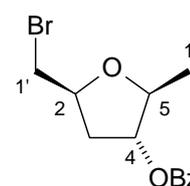
(2*R*,4*R*,5*S*)-2-Brommethyl-4-benzoyloxy-5-methyltetrahydrofuran (2*R*,4*R*,5*S*)-(3j)^[27]

4-*cis*-5-*trans*-3j: $[\alpha]_D^{25} = +19.8$ (CHCl₃, $c = 0.5$); $R_f = 0.60$ (PE/Diethylether = 5/1). GC (DB 5, TP1): $t_r = 15.94$ min; HPLC (Nova Pak HR, 19 × 300 mm, Hexan/Isopropanol = 99/1, 20 ml/min, UV 254 nm): $t_r = 6.9$ min; ¹H-NMR (250 MHz): $\delta = 1.30$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, 1''-H), 2.16 (ddd, $J = 14.3, 4.9, 3.7$ Hz, 1 H, 3-H), 2.63 (ddd, $J = 14.3, 7.9, 6.7$ Hz, 1 H, 3-H), 3.47 (dd, $J = 9.9, 7.3$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.55 (dd, $J = 9.9, 7.3$ Hz, 1 H, 1'-H), 4.39 (dq, $J_d = 2.8$ Hz, $J_q = 6.6$ Hz, 1 H, 5-H), 4.44–4.51 (m_c, 1 H, 2-H), 5.17 (dt, $J_d = 6.7$ Hz, $J_t = 2.8$ Hz, 1 H, 4-H), 7.43–7.49 (m_c, 2 H, Ar-H), 7.57–7.60 (m_c, 1 H, Ar-H), 7.99–8.03 (m_c, 2 H, Ar-H).



(2*S*,4*R*,5*S*)-2-Brommethyl-4-benzoyloxy-5-methyltetrahydrofuran (2*S*,4*R*,5*S*)-(3j)^[27]

4-*trans*-5-*cis*-3j: $[\alpha]_D^{25} = -17.7$ (CHCl₃, $c = 0.5$); $R_f = 0.58$ (PE/Diethylether = 5/1). GC (DB 5, TP1): $t_r = 16.17$ min; HPLC (Nova Pak HR, 19 × 300 mm, Hexan/Isopropanol = 99/1, 20 ml/min, UV 254 nm): $t_r = 9.2$ min; ¹H-NMR (250 MHz): $\delta = 1.36$ (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, 1''-H), 2.16 (ddd, $J = 13.7, 9.6, 6.0$ Hz, 1 H, 3-H), 2.26 (ddd, $J = 13.7, 6.0, 2.3$ Hz, 1 H, 3-H), 3.48 (dd, $J = 10.5, 5.2$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.55 (dd, $J = 10.5, 5.2$ Hz, 1 H, 1'-H), 4.26 (dq, $J_d = 2.8$ Hz, $J_q = 6.4$ Hz, 1 H, 5-H), 4.36–4.46, (m_c, 1 H, 2-H), 5.16 (dt, $J_d = 5.8$ Hz, $J_t = 2.3$ Hz, 1 H, 4-H), 7.43–7.47 (m_c, 2 H, Ar-H), 7.56–7.60 (m_c, 1 H, Ar-H), 8.01–8.05 (m_c, 2 H, Ar-H).



5.3.3.4.2 Bromcyclisierung von (2*S*,3*S*)-3-Benzoyloxy-5-hexen-2-ol (2*S*,3*S*)-(1j)

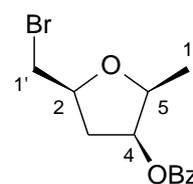
Analog der Vorschrift 5.3.3.2 wurde (2*S*,3*S*)-3-Benzoyloxy-5-hexen-2-ol (2*S*,3*S*)-(1j) (22.0 mg, 0.10 mmol) mit VO(salamp)(OEt)(EtOH) (2a) (3.7 mg, 0.01 mmol), TBHP (20 μ l, 5.5 M in Nonan, 0.11 mmol) und Pyridiniumhydrobromid (17.6 mg, 0.11 mmol) in Chloroform (2 ml) umgesetzt. Die erhaltenen Produkte wurde nach Aufarbeitung säulenchromatographisch

gereinigt [SiO₂, PE/Et₂O = 5/1 (v/v)] und mittels präparativer HPLC (Nova Pak HR, Hexan/Isopropanol = 99/1, 20 ml/min) aufgetrennt.

Ausbeute: 22.9 mg (0.077 mmol, 77%), farblose Flüssigkeit als Isomerengemisch.
4-*cis*-5-*trans*:4-*trans*-5-*cis* = 33:67.

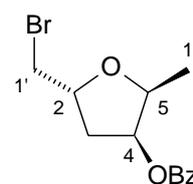
(2*S*,4*S*,5*S*)-2-Brommethyl-4-benzoyloxy-5-methyltetrahydrofuran (2*S*,4*S*,5*S*)-(3j)^[27]

4-*cis*-5-*cis*-**3j**: $[\alpha]_D^{25} = -23.9$ (CHCl₃, *c* = 0.6); *R*_f = 0.59 (PE/Diethylether = 5/1). GC (DB 5, TP1): *t*_r = 16.12 min; HPLC (Nova Pak HR, 19 × 300 mm, Hexan/Isopropanol = 99/1, 20 ml/min, UV 254 nm): *t*_r = 7.3 min; ¹H-NMR (250 MHz): δ = 1.33 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H, 1''-H), 2.07 (ddd, *J* = 14.7, 5.3, 1.8 Hz, 1 H, 3-H), 2.62 (ddd, *J* = 14.7, 8.2, 6.3 Hz, 1 H, 3-H), 3.45 (dd, *J* = 10.5, 5.2 Hz, 1 H, 1'-H), 3.54 (dd, *J* = 10.5, 5.2 Hz, 1 H, 1'-H), 4.15 (dq, *J*_d = 3.7 Hz, *J*_q = 6.4 Hz, 1 H, 5-H), 4.26 (ddt, *J*_d = 8.2, 6.3 Hz, *J*_t = 5.3 Hz, 1 H, 2-H), 5.50 (ddd, 1 H, *J* = 8.2, 5.3, 3.7 Hz, 4-H), 7.44–7.48 (m_c, 2 H, Ar-H), 7.57–7.61 (m_c, 1 H, Ar-H), 8.03–8.07 (m_c, 2 H, Ar-H).



(2*R*,4*S*,5*S*)-2-Brommethyl-4-benzoyloxy-5-methyltetrahydrofuran (2*R*,4*S*,5*S*)-(3j)^[27]

4-*trans*-5-*trans*-**3j**: $[\alpha]_D^{25} = +23.2$ (CHCl₃, *c* = 0.5); *R*_f = 0.57 (PE/Diethylether = 5/1). GC (DB 5, TP1): *t*_r = 16.55 min; HPLC (Nova Pak HR, 19 × 300 mm, Hexan/Isopropanol = 99/1, 20 ml/min, UV 254 nm): *t*_r = 9.0 min; ¹H-NMR (250 MHz): δ = 1.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H, 1''-H), 2.24 (ddd, *J* = 14.0, 8.9, 4.9 Hz, 1 H, 3-H), 2.37 (ddd, *J* = 14.0, 7.8, 6.4 Hz, 1 H, 3-H), 3.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 2 H, 1'-H), 4.38 (dq, *J*_d = 3.4 Hz, *J*_q = 6.4 Hz, 1 H, 5-H), 4.55 (ddt, *J*_d = 8.9, 6.4 Hz, *J*_q = 5.2 Hz, 1 H, 2-H), 5.57 (m_c, 1 H, 4-H), 7.44–7.48 (m_c, 2 H, Ar-H), 7.57–7.61 (m_c, 1 H, Ar-H), 8.04–8.08 (m_c, 2 H, Ar-H).



5.3.3.5 Bromcyclisierung von 5-Hexen-2,3-diol (1k)

5.3.3.5.1 Bromcyclisierung von (2*S*,3*R*)-5-Hexen-2,3-diol (2*S*,3*R*)-(1k)

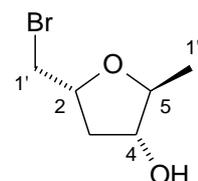
Analog der Vorschrift 5.3.3.2 wurde (2*S*,3*R*)-5-Hexen-2,3-diol (2*S*,3*R*)-(1k) (116 mg, 1.00 mmol) mit VO(salamp)(OEt)(EtOH) (2a) (36.9 mg, 0.10 mmol), TBHP (200 µl, 5.5 M in Nonan, 1.10 mmol) und Pyridiniumhydrobromid (176 mg, 1.10 mmol) in Chloroform (10 ml)

umgesetzt. Die erhaltenen Produkte wurde nach Aufarbeitung säulenchromatographisch gereinigt und aufgetrennt [SiO₂, PE/Et₂O = 2/1 (v/v)].

Ausbeute: 116 mg (0.059 mmol, 59%), farblose Flüssigkeit als Isomerengemisch.
4-*cis*-5-*trans*:4-*trans*-5-*cis* = 40:60.

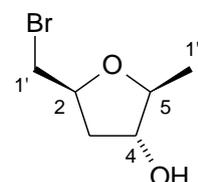
(2*R*,4*R*,5*S*)-2-Brommethyl-4-hydroxy-5-methyltetrahydrofuran (2*R*,4*R*,5*S*)-(3k)^[27]

4-*cis*-5-*trans*-3k: $[\alpha]_D^{25} = +25.5$ (CHCl₃, $c = 0.4$); $R_f = 0.45$ (PE/Diethylether = 2/1). GC (DB 225, TP2): $t_r = 9.56$ min; ¹H-NMR (250 MHz): $\delta = 1.19$ (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, 1''-H), 1.87 (ddd, $J = 13.7, 5.6, 4.9$ Hz, 1 H, 3-H), 1.96 (s, br., 2H, OH), 2.43 (ddd, $J = 13.7, 7.8, 6.0$ Hz, 1 H, 3-H), 3.52 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H, 1'-H), 4.01–4.11 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 4.26 (ddt, $J_d = 7.8, 5.6$ Hz, $J_t = 5.8$ Hz, 1 H, 2-H), ¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 18.54$ (C-1''), 36.47 (C-1'), 38.49 (C-3), 76.56 (C-4), 77.23 (C-2), 82.18 (C-5).



(2*S*,4*R*,5*S*)-2-Brommethyl-4-hydroxy-5-methyltetrahydrofuran (2*S*,4*R*,5*S*)-(3k)^[27]

4-*trans*-5-*cis*-3k: $[\alpha]_D^{25} = -4.8$ (CHCl₃, $c = 0.4$); $R_f = 0.40$ (PE/Diethylether = 2/1). GC (DB 225, TP2): $t_r = 9.78$ min; ¹H-NMR (250 MHz): $\delta = 1.25$ (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, 1''-H), 1.95 (s, br., 2H, OH), 1.98–2.03 (m_c, 2 H, 3-H), 3.42 (dd, $J = 10.4, 5.5$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.47 (dd, $J = 10.4, 4.9$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.94 (dq, $J_d = 3.5$ Hz, $J_q = 6.4$ Hz, 1 H, 5-H), 4.06 (dt, $J_d = 3.5$ Hz, $J_t = 4.7$ Hz, 1 H, 4-H), 4.36 (tt, $J_t = 7.6, 5.2$ Hz, 1 H, 2-H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 19.62$ (C-1''), 35.75 (C-1'), 39.25 (C-3), 76.94 (C-4), 77.35 (C-2), 83.07 (C-5).



5.3.3.5.2 Bromcyclisierung von (2*S*,3*S*)-5-Hexen-2,3-diol (2*S*,3*S*)-(1k)

Analog der Vorschrift 5.3.3.2 wurde (2*S*,3*S*)-5-Hexen-2,3-diol (2*S*,3*S*)-(1k) (116 mg, 1.00 mmol) mit VO(salamp)(OEt)(EtOH) (2a) (36.9 mg, 0.10 mmol), TBHP (200 μ l, 5.5 M in Nonan, 1.10 mmol) und Pyridiniumhydrobromid (176 mg, 1.10 mmol) in Chloroform (10 ml) umgesetzt. Die erhaltenen Produkte wurde nach Aufarbeitung säulenchromatographisch gereinigt und aufgetrennt [SiO₂, PE/Et₂O = 2/1 (v/v)].

Ausbeute: 113 mg (0.058 mmol, 58%), farblose Flüssigkeit als Isomerengemisch.
4-*cis*-5-*trans*:4-*trans*-5-*cis* = 27:73.

(2*S*,4*S*,5*S*)-2-Brommethyl-4-hydroxy-5-methyltetrahydrofuran (2*S*,4*S*,5*S*)-(3k)^[27]

4-*cis*-5-*cis*-**3k**: $[\alpha]_D^{25} = -7.3$ (CHCl₃, *c* = 0.8); *R*_f = 0.50 (PE/Diethylether = 2/1).

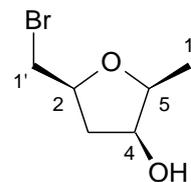
GC (DB 225, TP2): *t*_r = 9.22 min; ¹H-NMR (250 MHz): δ = 1.30 (d, *J* = 6.4 Hz,

3 H, 1''-H), 1.83 (s, 2H, OH), 1.88 (ddd, *J* = 14.3, 4.9, 1.3 Hz, 1 H, 3-H), 2.41

(ddd, *J* = 14.3, 8.9, 6.0 Hz, 1 H, 3-H), 3.50 (dd, *J* = 10.4, 4.6 Hz, 1 H, 1'-H), 3.61 (dd, *J* = 10.4,

5.3 Hz, 1 H, 1'-H), 3.86 (dq, *J*_d = 3.1 Hz, *J*_q = 6.4 Hz, 1 H, 5-H), 4.10–4.23 (m, 2 H, 2-H, 4-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 13.94 (C-1''), 36.68 (C-1'), 39.80 (C-3), 73.26 (C-4), 76.40 (C-2), 79.76 (C-5).

**(2*R*,4*S*,5*S*)-2-Brommethyl-4-hydroxy-5-methyltetrahydrofuran (2*R*,4*S*,5*S*)-(3k)^[27]**

4-*trans*-5-*trans*-**3k**: $[\alpha]_D^{25} = -21.76$ (CHCl₃, *c* = 1.0); *R*_f = 0.45 (PE/Diethylether

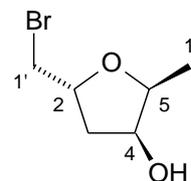
= 2/1). GC (DB 225, TP2): *t*_r = 9.80 min; ¹H-NMR (250 MHz): δ = 1.26 (d, *J* =

6.4 Hz, 3 H, 1''-H), 1.69 (s, 2H, OH), 2.04 (ddd, *J* = 13.8, 9.2, 4.7 Hz, 1 H, 3-H),

2.20 (ddd, *J* = 13.8, 6.7, 1.2 Hz, 1 H, 3-H), 3.46 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H, 1'-H), 3.46 (d, *J* = 5.0 Hz,

1 H, 1'-H), 4.12 (dq, *J*_d = 2.8 Hz, *J*_q = 6.4 Hz, 1 H, 5-H), 4.20–4.27 (m_c, 1 H, 4-H) 4.41–4.53

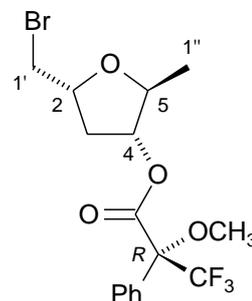
(m_c, 1 H, 2-H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 14.12 (C-1''), 36.51 (C-1'), 40.48 (C-3), 74.21 (C-4), 76.06 (C-2), 78.96 (C-5).

**5.3.3.6 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung (*R*)-konfigurierter Mosher-Ester im analytischen Maßstab (¹H-NMR Analyse)**

Eine Lösung des Alkohols **3k** (~20 μmol) in Dichlormethan (5 ml) wurde bei 0 °C mit Dimethylaminopyridin (DMAP, 2.0 Moläquiv.) versetzt. Anschließend erfolgte tropfenweise Zugabe von (*S*)-α-Methoxy-α-trifluormethylphenylessigsäurechlorid (1.5 Moläquiv.), und die erhaltene Reaktionsmischung wurde bei 20°C 1 h gerührt. Das Gemisch wurde mit Diethylether verdünnt (5 ml) und nacheinander mit 2 N HCl, ges. NaHCO₃-Lösung und NaCl-Lösung (je 2 ml) gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Die Mosher-Ester wurden durch das Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. (750 mbar/40°C) in quantitativen Ausbeuten erhalten.

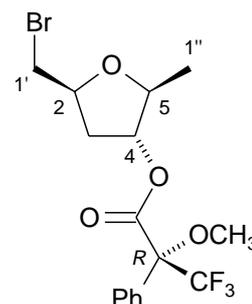
(R)-Mosher-Ester aus (2R,4R,5S)-2-Brommethyl-4-hydroxy-5-methyltetrahydrofuran 4-cis-5-trans-(3l)^[27]

4-cis-5-trans-3l: ¹H NMR (250 MHz): δ = 1.13 (d, 6.4 Hz, 3 H, 1''-H), 2.02 (ddd, J = 14.8, 4.8, 1.7 Hz, 1 H, 3-H), 2.56 (ddd, J = 14.8, 8.2, 6.3 Hz, 1 H, 3-H), 3.17 (dd, J = 10.1, 7.9 Hz, 1 H, 1'-H), 3.30 (dd, J = 10.1, 5.3 Hz, 1 H, 1'-H), 3.54 (q, J = 1.2 Hz, 3 H, OCH₃), 4.09 (dq, J_d = 3.8 Hz, J_q = 6.4 Hz, 1 H, 5-H), 4.20 (tt, J_t = 8.2, 4.8 Hz, 1 H, 2-H), 5.44 (ddd, J_d = 6.3, 3.8, 1.7 Hz, 1 H, 4-H), 7.41–7.47 (m, 3 H, Ar-H), 7.49–7.53 (m, 2 H, Ar-H).



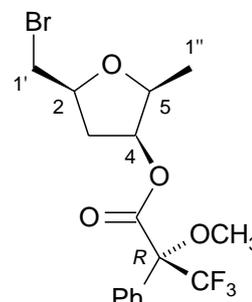
(R)-Mosher-Ester aus (2S,4R,5S)-2-Brommethyl-4-hydroxy-5-methyltetrahydrofuran 4-trans-5-cis-(3l)^[27]

4-trans-5-cis-3l: ¹H NMR (250 MHz): δ = 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, 1''-H), 2.25 (ddd, J = 7.6, 6.7, 4.7 Hz, 1 H, 3-H), 2.27 (ddd, J = 7.6, 3.8, 1.8 Hz, 1 H, 3-H), 3.46 (d, J = 5.2 Hz, 2 H, 1'-H), 3.56 (q, J = 1.2 Hz, 3 H, OCH₃), 4.31 (dq, J_d = 3.2 Hz, J_q = 6.4 Hz, 1 H, 5-H), 4.39 (ddt, J_d = 6.7, 3.8 Hz, J_t = 5.2 Hz, 1 H, 2-H), 5.48–5.50 (m_c, 1 H, 4-H), 7.38–7.43 (m, 3 H, Ar-H), 7.49–7.52 (m, 2 H, Ar-H).



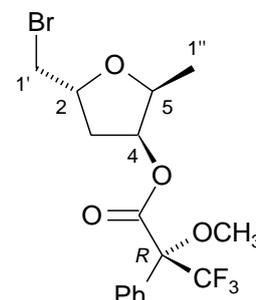
(R)-Mosher-Ester aus (2S,4S,5S)-2-Brommethyl-4-hydroxy-5-methyltetrahydrofuran 4-cis-5-cis-(3k)^[27]

4-cis-5-cis-3k: ¹H NMR (250 MHz): δ = 1.25 (d, 3 H, 6.6 Hz, 1''-H), 1.98 (ddd, J = 14.5, 3.8, 2.6 Hz, 1 H, 3-H), 2.55 (ddd, J = 14.5, 8.2, 6.4 Hz, 1 H, 3-H), 3.09 (dd, J = 10.1, 7.6 Hz, 1 H, 1'-H), 3.28 (dd, J = 10.1, 5.8 Hz, 1 H, 1'-H), 3.55 (q, J = 1.2 Hz, 3 H, OCH₃), 4.32 (dq, J_d = 2.3 Hz, J_q = 6.6 Hz, 1 H, 5-H), 4.38 (dddd, J = 8.2, 7.6, 5.8, 3.8 Hz, 1 H, 2-H), 5.14 (ddd, J_d = 6.4, 2.7, 2.3 Hz, 1 H, 4-H), 7.31–7.42 (m, 3 H, Ar-H), 7.45–7.53 (m, 2 H, Ar-H).



(R)-Mosher-Ester aus (2R,4S,5S)-2-Brommethyl-4-hydroxy-5-methyltetrahydrofuran 4-trans-5-trans-(3k)^[27]

4-trans-5-trans-**3l**: ¹H NMR (250 MHz): $\delta = 1.33$ (d, 3 H, 6.6 Hz, 1''-H), 2.02–2.20 (m, 2 H, 3-H), 3.44–3.49 (m, 2 H, 1'-H), 3.56 (q, $J = 1.2$ Hz, 3 H, OCH₃), 4.14–4.28 (m, 2 H, 2-H, 5-H), 5.12 (m_c, 1 H, 4-H), 7.36–7.46 (m, 3 H, Ar-H), 7.49–7.53 (m, 2 H, Ar-H).



5.3.3.7 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Muscarine 3h

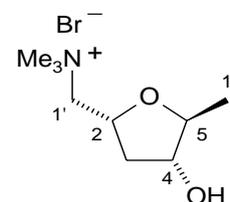
Das Brommethyltetrahydrofuran **3k** wurde mit Trimethylamin-Lösung (4.2 M in Ethanol) versetzt und in einem verschlossenen Kolben 7 Tage bei 60 °C gerührt (kein Rückfluß!). Nach dem Einengen des Lösungsmittels i. Vak. (250 mbar/70°C) wurde der Rückstand mit Diethylether überschichtet und das Produkt auskristallisiert. Die Umkristallisation der Produkte erfolgte aus PE/Aceton.

(-)-allo-Muscarin (2R,4R,5S)-(3h)

Analog Vorschrift 5.3.3.7 wurde (2R,4R,5S)-2-Brommethyl-4-hydroxy-5-methyltetrahydrofuran 4-cis-5-trans-(**3k**) (14.3 mg, 73.3 μ mol) in ethanolischer Trimethylamin-Lösung (0.50 ml, 4.2 M) 7 d gerührt.

Ausbeute: 10.4 mg (41.1 μ mol, 56%), farblose Kristalle.

4-cis-5-trans-**3h**: $[\alpha]_D^{25} = -13.1$ (EtOH, $c = 1.9$), Lit.^[33]: $[\alpha]_D^{25} = -39.1$ ($c = 0.4$, EtOH); ¹H-NMR (250 MHz, D₂O): $\delta = 1.16$ (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, 1''-H), 1.63 (ddd, 1 H, $J = 13.7, 5.7, 5.0$ Hz, 3-H), 2.56 (ddd, 1 H, $J = 13.7, 8.1, 6.1$ Hz, 3-H), 3.16 (s, 9 H, NCH₃), 3.41 (dd, $J = 14.0, 1.7$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.65 (dd, $J = 14.0, 9.8$ Hz, 1 H, 1'-H), 4.00–4.09 (m_c, 2 H, 4-H, 5-H), 4.65–4.69 (m_c, 1 H, 2-H). ¹³C-NMR [D₂O, 63 MHz, Dioxan (Lock)]: $\delta = 20.00$ (C-1''), 40.01 (C-3), 56.41 (N(CH₃)₃), 72.16 (C-1'), 73.81 (C-4), 77.75 (C-2), 84.30 (C-5).

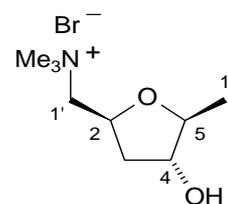


(+)-Muscarin (2*S*,4*R*,5*S*)-(3h)

Analog Vorschrift 5.3.3.7 wurde (2*S*,4*R*,5*S*)-2-Brommethyl-4-hydroxy-5-methyltetrahydrofuran 4-*trans*-5-*cis*-(**3k**) (22.6 mg, 116 μmol) in ethanolischer Trimethylamin-Lösung (0.75 ml, 4.2 M) 6 d gerührt.

Ausbeute: 18.6 mg (73.5 μmol , 63%), farblose Kristalle.

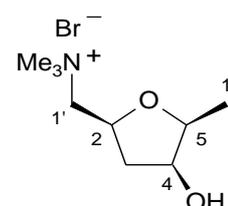
4-*trans*-5-*cis*-**3h**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +6.0$ (EtOH, $c = 1.0$), Lit.^[34]: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +6.4$ ($c = 0.3$, EtOH); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, D_2O): $\delta = 1.16$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, 1''-H), 1.97 (ddd, $J = 13.7, 9.6, 5.5$ Hz, 1 H, 3-H), 2.09 (ddd, $J = 13.7, 6.6, 2.4$ Hz, 1 H, 3-H), 3.17 (s, 9 H, NCH_3), 3.44 (dd, $J = 13.9, 9.2$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.58 (dd, $J = 13.9, 1.8$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.98 (dq, $J_{\text{d}} = 6.6, 2.6$ Hz, 1 H, 5-H), 4.10 (ddd, $J = 5.5, 2.6, 2.4$ Hz, 1 H, 4-H), 4.63 (m_{c} , 1 H, 2-H). $^{13}\text{C-NMR}$ [D_2O , 63 MHz, Dioxan (Lock)]: $\delta = 21.70$ (C-1''), 40.07 (C-3), 56.53 ($\text{N}(\text{CH}_3)_3$), 73.06 (C-1'), 74.51 (C-4), 77.72 (C-2), 86.62 (C-5).

**(+)-*epi*-Muscarin (2*S*,4*S*,5*S*)-(3h)**

Analog Vorschrift 5.3.3.7 wurde (2*S*,4*S*,5*S*)-2-Brommethyl-4-hydroxy-5-methyltetrahydrofuran 4-*cis*-5-*cis*-(**3k**) (12.7 mg, 65.1 μmol) in ethanolischer Trimethylamin-Lösung (0.50 ml, 4.2 M) 7 d gerührt.

Ausbeute: 8.6 mg (34.0 μmol , 52%), farblose Kristalle.

4-*cis*-5-*cis*-**3h**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +19.8$ (EtOH, $c = 0.9$), Lit.^[26]: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +41.9$ ($c = 0.3$, EtOH); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, D_2O): $\delta = 1.22$ (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, 1''-H), 1.60 (ddd, $J = 14.3, 5.8, 1.8$ Hz, 1 H, 3-H), 2.59 (ddd, $J = 14.3, 8.6, 5.8$ Hz, 1 H, 3-H), 3.16 (s, 9 H, NCH_3), 3.52 (dd, $J = 10.8, 2.6$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.54 (dd, $J = 10.8, 8.2$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.95 (dq, $J_{\text{d}} = 3.4$ Hz, $J_{\text{q}} = 6.4$ Hz, 1 H, 5-H), 4.24 (ddd, 1 H, $J = 5.8, 3.4, 1.8$ Hz, 4-H), 4.46 (m_{c} , 1 H, 2-H). $^{13}\text{C-NMR}$ [D_2O , 63 MHz, Dioxan (Lock)]: $\delta = 15.89$ (C-1''), 41.72 (C-3), 56.47 ($\text{N}(\text{CH}_3)_3$), 72.73 (C-1'), 73.79 (C-4), 73.96 (C-2), 83.28 (C-5).

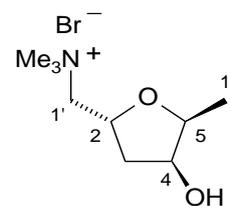


(+)-epiallo-Muscarin (2*R*,4*S*,5*S*)-(3h)

Analog Vorschrift 5.3.3.7 wurde (2*R*,4*S*,5*S*)-2-Brommethyl-4-hydroxy-5-methyltetrahydrofuran 4-*trans*-5-*trans*-(**3k**) (21.7 mg, 111 μ mol) in ethanolischer Trimethylamin-Lösung (0.75 ml, 4.2 M) 6 d gerührt.

Ausbeute: 22.3 mg (88.1 μ mol, 79%), farblose Kristalle

4-*trans*-5-*trans*-**3h**: $[\alpha]_D^{25} = +14.6$ (EtOH, $c = 2.2$), Lit^[35]: $[\alpha]_D^{25} = \geq 0.0$ ($c = 0.7$, EtOH); ¹H-NMR (250 MHz, D₂O): $\delta = 1.20$ (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, 1''-H), 1.93 (ddd, $J = 13.9, 8.9, 4.9$ Hz, 1 H, 3-H), 2.22 (dd, $J = 13.9, 7.0$ Hz, 1 H, 3-H), 3.18 (s, 9 H, NCH₃), 3.36 (dd, $J = 14.0, 1.7$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.52 (dd, $J = 14.0, 9.3$ Hz, 1 H, 1'-H), 4.09 (dq, $J_d = 2.4$ Hz, $J_q = 6.4$ Hz, 1 H, 5-H), 4.22 (dd, $J = 4.9, 2.4$ Hz, 1 H, 4-H), 4.58 (m_c, 1 H, 2-H). ¹³C-NMR [D₂O, 63 MHz, Dioxan (Lock)]: $\delta = 15.66$ (C-1''), 41.42 (C-3), 56.50 (N(CH₃)₃), 71.75 (C-1'), 73.60 (C-4), 74.44 (C-2), 81.51 (C-5).



5.4 Literatur

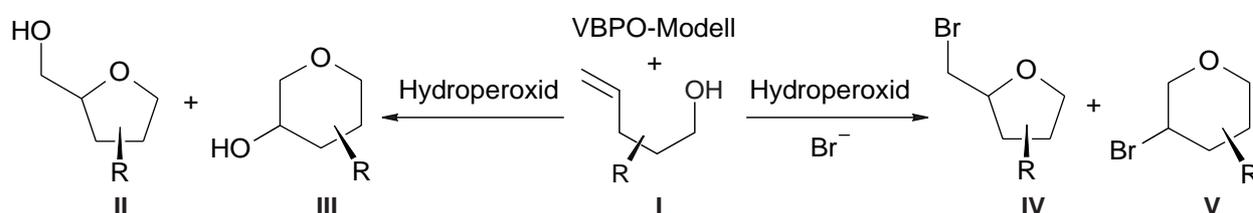
- [1] a) M. Greb, *geplante Dissertation*, Univ. Würzburg, voraussichtlich **2003**. b) J. Hartung, M. Greb, P. Schmidt, K. Špehar, I. Svoboda, H. Fuess, *Eur. J. Org. Chem.*, Manuskript in Vorbereitung.
- [2] D. R. Miller, D. Heppner, *J. Entomol. Soc. Brit. Columbia* **1999**, *99*, 73–76.
- [3] D. Klimetzek, J. Bartels, W. Francke, *Z. Ang. Entomol.* **1989**, *107*, 518–523.
- [4] W. Francke, M.-L. Pan, W.A. König, K. Mori, P. Puapoomchareon, H. Heuer, J.P. Vité, *Naturwissenschaften* **1987** *74*, 343–345.
- [5] a) K. Mori, P. Puapoomchareon, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 271–272. b) A. Bhaumik, T. Tatsumi, *J. Catal.* **2000**, *189*, 31–39. c) A. Lattanzi, G. D. Sala, M. Russo, A. Scettri, *Synlett* **2001**, 1479–1481.
- [6] a) R. M. Kennedy, S. Tang, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3729–3731. b) S. Tang, R. M. Kennedy Robert M.; TELEAY; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5303–5306.
- [7] K. Mori, P. Puapoomchareon, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 1261–1262.
- [8] M. Miyazawa, H. Nankai, H. Kameoka, *Phytochemistry* **1995**, *39*, 1077–1080.
- [9] B. Hempel, R. Hirschelmann, *Dtsch. Apoth. Ztg.* **1998**, *138*, 4237–4242.
- [10] E. Flaskamp, G. Nonnenmacher, G. Zimmermann, O. Isaac, *Z. Naturforsch. B* **1981**, *36*, 1023–1030.
- [11] L. R. Salguero, R. Vila, F. Tomi, X. Tomas, S. Canigueral, *Phytochemistry* **1997**, *45*, 1177–1184.
- [12] a) M. T. Baratta, H. J. D. Dorman, S. G. Deans, D. M. Biondi, G. Ruberto, *J. Essent. Oil Res.* **1998**, *10*, 618–627. b) R. Vila, L. Valenzuela, H. Bello, S. Canigueral, M. Montes, T. Adzet, *Planta Med.* **1999**, *65*, 178–179. c) H. J. D. Dorman, P. Surai, S. G. Deans, *J. Essent. Oil Res.* **2000**, *12*, 241–248. d) N. Tabanca, N. Kirimer, B. Demirci, F. Demirci, K. H. Baser, *J. Agric. Food Chem.* **2001**, *49*, 4300–4303.
- [13] a) K. Saijo, *Agric. Biol. Chem.* **1967**, *31*, 389–392. b) P. O. Owuor, M. Obanda, *Food Chem.* **1999**, *66*, 147–152. c) D. Wang, K. Kubota, A. Kobayashi, I.-M. Juan, *J. Agric. Food Chem.* **2001**, *49*, 5391–5396.
- [14] a) E. Cantergiani, H. Brevard, Y. Krebs, A. Feria-Morales, R. Amado, C. Yeretizian, *Eur. Food Res. Tech.* **2001**, *212*, 648–657. b) M. Stoll, M. Winter, F. Gautschi, I. Flament, B. Willhalm, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 628–694.

- [15] a) P. J. Williams, C. R. Strauss, B. Wilson, *J. Agric. Food Chem.* **1980**, *28*, 766–771. b) B. Wilson, C. R. Strauss, P. J. Williams, *J. Agric. Food Chem.* **1984**, *32*, 919–924. c) P. Winterhalter, D. Katzenberger, P. Schreier, *Phytochemistry* **1986**, *25*, 1347–1350. c) J. A. Pino, R. Marbot, C. Vazquez, *J. Agric. Food Chem.* **2001**, *49*, 5883–5887.
- [16] J. C. R. Demyttenaere, A. Adams, J. Vanoverschelde, N. De Kimpe, *J. Agric. Food Chem.* **2001**, *49*, 5895–5901.
- [17] M. Wüst, A. Mosandl, *Eur. Food Res. Tech.* **1999**, *209*, 3–11.
- [18] a) M. A. Sefton, *Aust. J. Grape Wine Res.* **1998**, *4*, 30–38. b) J. M. Oliveira, M. O. Maia, R. L. Baumes, C. L. Bayonove, Claude L., *Wein-Wissenschaft* **2000**, *55*, 13–20. c) J. Pet'ka, J. Mocak, P. Farkas, B. Balla, M. Kovac, Milan *J. Agric. Food Chem.* **2001**, *49*, 1533–1539. C. Delfini, C. Cocito, M. Bonino, R. Schellino, P. Gaia, C. Baiocchi, Milan *J. Agric. Food Chem.* **2001**, *49*, 5397–5408.
- [19] a) M. Castrette, G. P. Axiotis, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *206*, 139–147. b) L. David, H. Veschambre, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 543–546. c) W. W. Epstein, L. A. Gaudioso, *Phytochemistry* **1984**, *23*, 2257–2262. d) A. Meou, N. Bouanah, A. Archelas, X. M. Zhang, R. Guglielmetti, R. Furstoss, *Synthesis* **1990**, *9*, 752–753. e) D. Wang, K. Ando, K. Morita, K. Kubota, A. Kobayashi, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1994**, *58*, 2050–2053. f) J. G. Urones, D. Diez, I. S. Marcos, P. Basabe, A. M. Lithgow, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3691–3704.
- [20] a) K. B. Sharpless, R. C. Michaelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136–6137. b) K. Mori, T. Ebata, S. Takechi, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1761–1766. c) T. Yokoyama, M. Nishizawa, T. Kimura, T. M. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 3271–3276. d) H. E. B. Lempers, A. Ripolles i Garcia, R. A. Sheldon, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1408–1413.
- [21] G. Ohloff, W. Giersch, K. H. Schulte-Elte, P. Enggist, E. Demole, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 1582–1588.
- [22] L. David, H. Veschambre, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2259–2262.
- [23] a) P. C. Wang, M. M. Joullié, *The Alkaloids* **1984**, *23*, 327–380. b) V. Popsavin, O. Berić, M. Popsavin, L. Radić, J. Csanadi, V. Ćirin-Novta, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5929–5940, und darin enthaltenen Literatur.
- [24] F. Jellinek, *Acta Cryst.* **1957**, *10*, 277–280.
- [25] a) I. Aubert D. M. Araujo D. Cecyre Y. Robitaille S. Gauthier R. Quirion *J. Neurochem.* **1992**, *58*, 529–541. b) A. Fisher, D. Gurwitz, D. Barak, R. Haring, I. Karton, R. Brandeis, Z. Pittel, D. Marciano, H. Meshulam, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 839–844. c) M.

- De Amici, C. Dallanoce, C. De Micheli, P. Angeli, G. Marucci, F. Cantalamessa, L. Sparapassi, *Life Sciences* **2000**, *67*, 317–326.
- [26] T. H. Chan, C. J. Li, *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 2726–2729.
- [27] a) J. Hartung, R. Kneuer, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *9*, 1677–1683. b) J. Hartung, R. Kneuer, T. M. Kopf, P. Schmidt, *C. R. Acad. Sci. Paris, Chimie / Chemistry* **2001**, *4*, 649–666. c) R. Kneuer, *Dissertation*, Univ. Würzburg, **2000**.
- [28] a) K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768–2771. b) D. Xu, G. A. Crispino, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7570–7571.
- [29] L. Wang, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7568–7570.
- [30] a) A. Nishida, Y.-I. Kakimoto, Y. Ogasawara, N. Kawahara, M. Nishida, H. Takayanagi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5519–5522. b) S. Kim, K. H. Kim, C. R. Cho, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3915–3918.
- [31] A. M. Mubarak, D. M. Brown, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1982**, 809–813.
- [32] a) J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543–2549. b) G. R. Sullivan, J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2143–2547.
- [33] S. Pochet, T. Huynh-Dinh, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 193–198.
- [34] M. De Amici, C. D. Micheli, G. Molteni, D. Pitre, G. Carrera, S. Riva, S. Spezia, L. Zetta, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 67–72.
- [35] V. Popsavin, O. Beric, M. Popsavin, J. Csanadi, D. Miljkovic, *Carbohydr. Res.* **1995**, *269*, 343–347.
- [36] S. Rychnovsky, P. A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3963–3964.
- [37] K. Mori, P. Puapoomchareon, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 175–177.
- [38] a) G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 602–626. b) R. Amouroux, G. Folefoc, F. Chastrette, M. Chastrette, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2259–2262.
- [39] a) L. A. Paquette, T. M. Mitzel, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8799–8804. b) V. Cere, F. Peri, S. Pollicino, A. Ricci, *Synlett* **1999**; 1585–1587.

6 Zusammenfassung

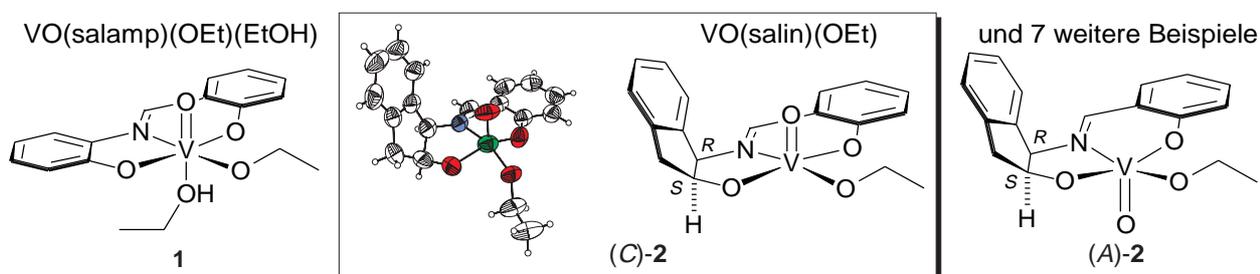
Biosynthesen β -hydroxylierter oder β -halogener cyclischer Ether in pharmakologisch und physiologisch relevanten Naturstoffen verlaufen vermutlich über Peroxidase- oder Halogenidperoxidase-katalysierte (HPO) Oxidationen in Gegenwart von Terpenen oder Acetogeninen und anschließenden Cyclisierungen.^[1] Letztgenannte Enzyme, insbesondere in marinen Organismen durch die Vanadium-abhängige Bromidperoxidase (VBPO) wie *Ascophyllum nodosum* I (A.n.I)^[2] in Knotentang vertreten, vermögen vier Reaktionstypen zu katalysieren. Neben der klassischen Peroxidase-reaktion (oxidative Dehydrierung) und der Katalasereaktion (Disproportionierung von Wasserstoffperoxid zu Wasser und Singulett-Sauerstoff), sind für die o.g. Cyclisierungsreaktionen sowohl direkte Oxygenierungen der Substratdoppelbindungen, als auch die Halogenidoxidation ausschlaggebend.^[3] In dieser Arbeit sollten VBPO-Modelle zur stereoselektiven Synthese funktionalisierter Heterocyclen **II–V** entwickelt werden, die einerseits durch Vanadium-katalysierte Oxygenierung von Bishomoallylalkoholen **1** mechanistisch untersucht (Schema 6.1, links) und andererseits zu einer neuen Variante der Bromcyclisierung^[4] durch Vanadium-katalysierte Bromidoxidation führen sollte (Schema 6.1, rechts).



Schema 6.1. Geplante Synthesen hydroxylierter Heterocyclen **II,III** und bromierter Analoga **IV,V** über VBPO-Modell-katalysierte Oxidationen; R = Alkyl, Aryl; VBPO = Vanadium-abhängige Bromidperoxidase.

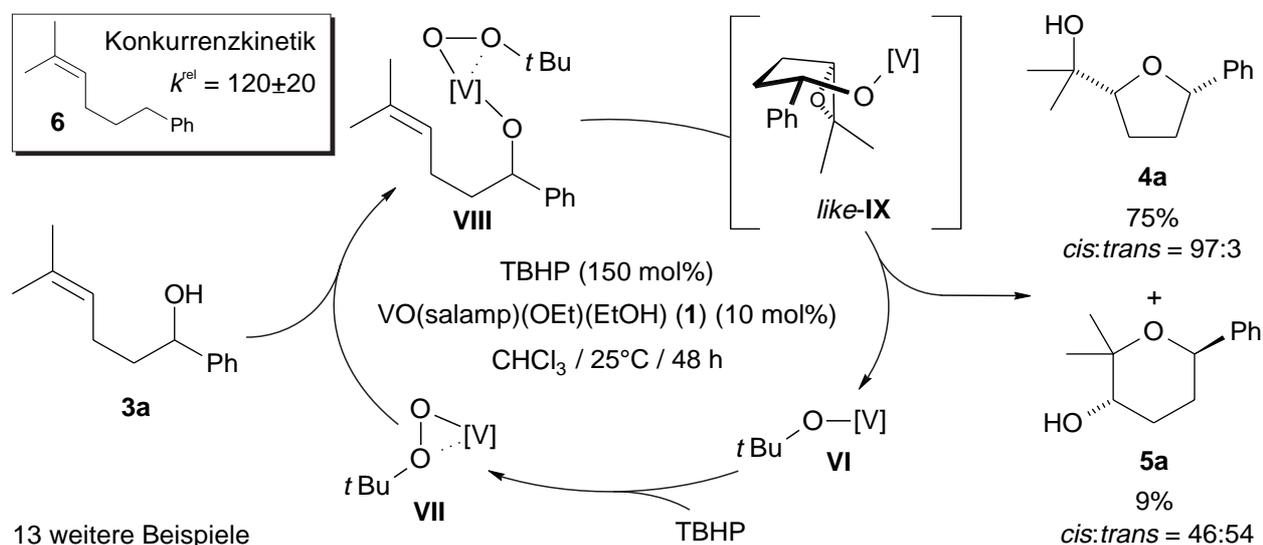
In eigenen Vorarbeiten^[5], in denen innerhalb unserer Arbeitsgruppe Optimierungen hinsichtlich des Oxidans, Lösungsmittels und der Reaktionstemperatur Vanadium-katalysierter Oxidationen von Bishomoallylalkoholen **I** zu β -hydroxylierten Tetrahydrofuranen **IV** vorgenommen worden waren, fiel der Vanadium(V)-komplex $\text{VO}(\text{salamp})(\text{OEt})(\text{EtOH})$ (**1**)^[6] mit der tridentaten Schiffbase Salicyliden-2-aminophenol (salampH_2) als geeignetes VBPO-Modell auf. Anhand dieser Leitstruktur wurden neue Vanadium(V)-Komplexe aus Triethoxyvanadat mit tridentaten Schiffbaseliganden, basierend auf Salicylaldehyd und Aminoalkoholen mit strukturell unterschiedlichen Seitenketten in quantitativen Ausbeuten synthetisiert und charakterisiert

(^{51}V -NMR, UV und IR). Die synthetisierten Salicyliden-Liganden unterscheiden sich hinsichtlich ihrer funktionellen Gruppen, des sterischen sowie des elektronischen Einflusses der Donoratome, was sich auf ihre Selektivität in der Katalyse zur Heterocyclensynthese vorteilhaft auswirken sollte (Kapitel 2). In Test-Cyclisierungen unterschiedlicher Bishomoallylalkohole **1** eignete sich VO(salin)(OEt) (**2**) mit hohen Umsätzen und guten Regio- wie Stereoselektivitäten am besten, darüber hinaus konnten Nebenreaktionen (z.B. Bildung von Carbonylverbindungen) fast vollständig unterdrückt werden (Kapitel 3).^[7] In der Vanadium(V)-Komplexsynthese mit chiralen Schiffbasen werden vermutlich Diastereomere gebildet, wie (C)-**2** und (A)-**2** (Hinweis aus ^{51}V -NMR-Studien)^[7], die bislang durch fraktionierte Kristallisationen noch nicht getrennt werden konnten (Schema 6.2).



Schema 6.2. Synthetisierte Vanadium-Schiffbasekomplexe VO(salamp)(OEt)(EtOH)^[6] (**1**) und VO(salin)(OEt) (**2**) als Diastereomere und Kristallstrukturanalyse von (C)-**2**.

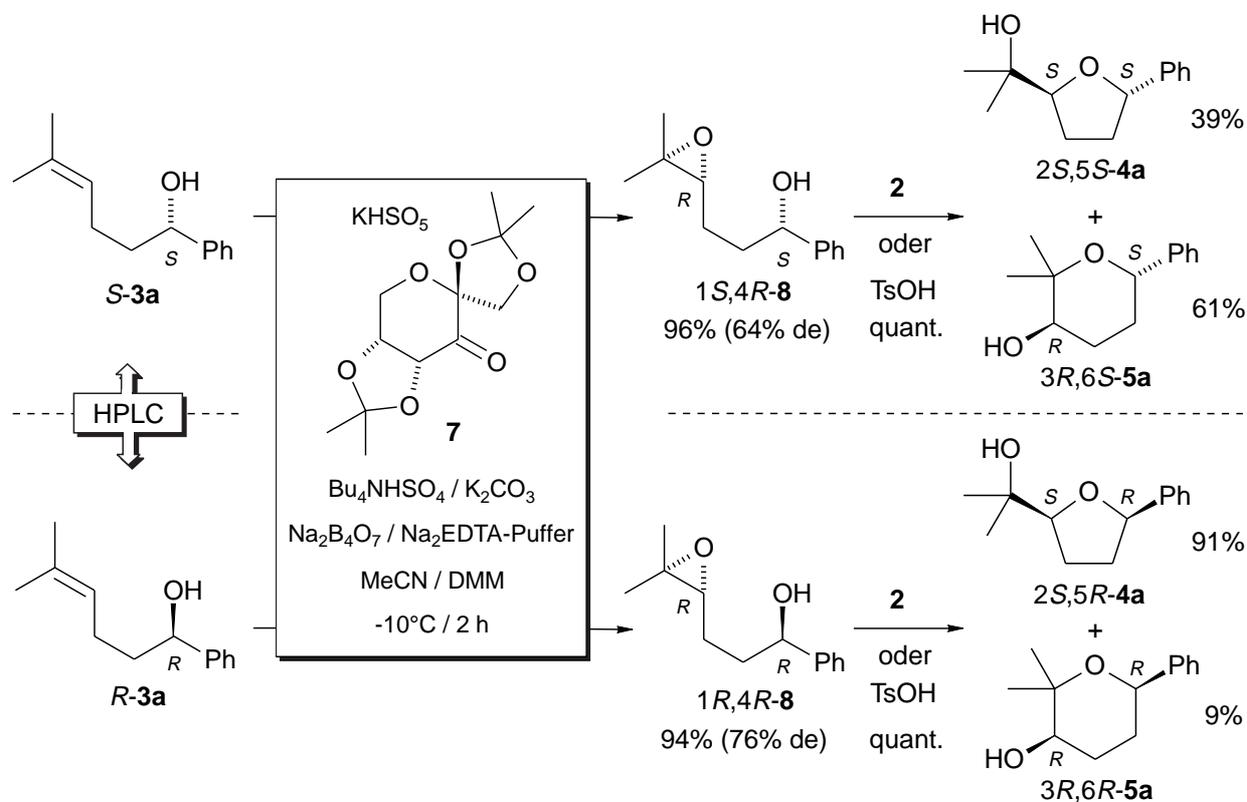
Die Vanadium-katalysierte Oxidation des Alkenols **3a** mittels VO(salamp)(OEt)(EtOH) (**1**) und *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) führt regioselektiv (5-*exo*:6-*endo* = 89:11) und stereo-



Schema 6.3. Katalysecyclus der Vanadium-katalysierten Oxidation von Bishomoallylalkohol **3a**.

selektiv (*cis:trans* = 97:3) zu Tetrahydrofuran *cis*-**4a** (Schema 6.3). Der Katalysezyklus verläuft nach Hinweisen eigener ^{51}V -NMR-Studien über einen Vanadium(V)-peroxykomplex **VII**, der das Alkenol **3a** bindet, um nach intramolekularer stereoselektiver *syn*-Oxidation der Doppelbindung in **VIII** über *like*-**IX** zu Ausgangskomplex **VI** und den Cyclisierungsprodukten **4a** und **5a** zu gelangen. Die relative Geschwindigkeitskonstante ($k^{\text{rel}} = 120 \pm 20$) der Vanadium-katalysierten Oxidation des Testsystems **3a** konnte über Konkurrenzkinetik^[8] (Alkenol **3a** versus Alken **6**) ermittelt werden und weist deutlich auf eine Bindung des Alkenols an Vanadium in der Zwischenstufe **VIII** hin (Kapitel 3).

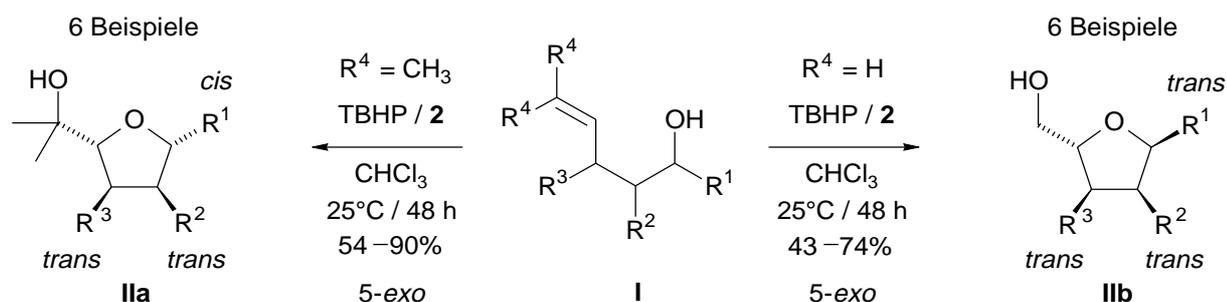
Anhand zeitabhängiger ^1H -NMR-Versuche der Vanadium-katalysierten Oxidation des Bishomoallylkohols **3a** mittels TBHP konnte eine erwartete Epoxidbildung zu **8** nicht nachgewiesen werden. Um die Regio- und Stereoselektivitäten Vanadium-Schiffbase-katalysierter Oxidationen von Bishomoallylkoholen verstehen zu können, wurden durch HPLC-Trennung der Enantiomeren **3a** an chiraler Phase und anschließender „Shi-



Schema 6.4. Darstellung Diastereomeren-angereicherter Epoxide **7** und deren Cyclisierungen als Nachweis des postulierten Mechanismus der Vanadiumperoxy-vermittelten *syn*-Oxygenierung des Alkenols **3a** zu Hauptprodukt *cis*-**4a**.

Epoxidierung^[9] über das Dioxiran des Fructosederivats **7** die diastereomerenangereicherten Epoxyalkohole (1*S*,4*R*)-**8** (64% de) und (1*S*,4*S*)-**8** (76% de) separat dargestellt (Schema 6.4). Die weitere Umsetzung mit Katalysator **2** zeigte identische Produktselektivitäten wie eine Säurekatalysierte Cyclisierung mittels Toluolsulfonsäure [5-*endo*:6-*exo* = 39:61 für (1*S*,4*R*)-**8** und 5-*endo*:6-*exo* = 91:9 für (1*R*,4*R*)-**8**]. Die Regioselektivität der Tetrahydrofuran- bzw. Tetrahydropyran-Bildung aus den Epoxyalkoholen **8** ist demnach unabhängig der Vanadiumkatalyse, die Oxidation der Doppelbindung in Zwischenstufe **VIII**→**IX** wird dagegen im selektivitätsbestimmenden Schritt dem Metallzentrum abgewandt in *syn*-Position bevorzugt gebildet (Schema 6.3: *like:unlike* = 92:8) und führt zu dem *cis*-konfigurierten Tetrahydrofuran *cis*-**4a** als Hauptprodukt (vgl. Schema 6.4).

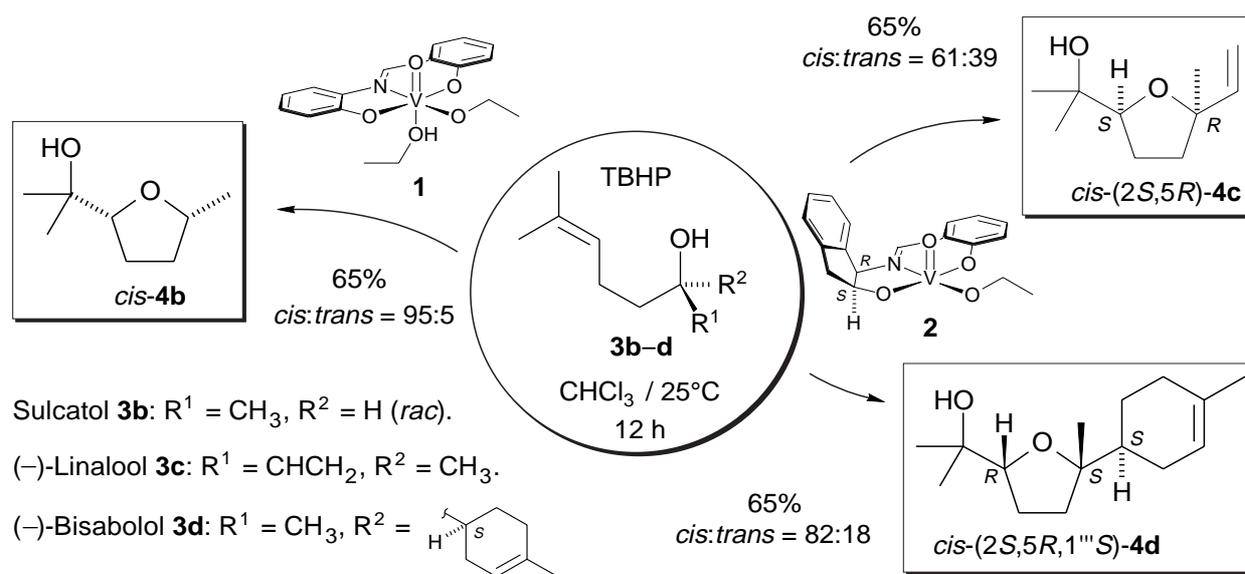
Im Folgenden wurden Vanadium-katalysierte Oxidationen bishomoallylischer Alkohole **I** durchgeführt, in Position 1–3 unterschiedlich (Alkyl oder Aryl) substituiert und in Position 5 durch Methyl-Gruppen an der Doppelbindung für Oxidationen aktiviert (Schema 6.5, oben) oder nicht substituiert (Schema 6.5, unten). Sämtliche Oxidationen führten regioselektiv zu Tetrahydrofuranen **II** als Hauptprodukte, die Oxygenierung Dimethyl-substituierter Pentenole **Ia** (oben) lieferte durch Substitution an C-1 selektiv *cis*-konfigurierte Tetrahydrofurane *cis*-**IIa**, 2-Substitution führte ebenso wie 3-Substitution zu *trans*-konfigurierte Oxolanen *trans*-**IIa**.



Schema 6.5. Substituenten-abhängige Selektivitätsmuster für Vanadium-katalysierte Oxidationen von Pentenolen **I** mittels VO(salin)(OEt) (**2**) und TBHP; R¹⁻³ = Alkyl, Aryl.

Alkohole nicht aktivierter Olefine **Ib** (unten) wurden mit Ausnahme des 3-Phenyl-substituierten Alkenols (*cis:trans* = 40:60) in der Reihenfolge C-1 → C-3 mit höherer Selektivität zu *trans*-konfigurierten Tetrahydrofuranen *trans*-**IIb** gebildet, dabei scheint die unmittelbare Nähe der Reste zur Doppelbindung einen entscheidenden Einfluß auf die Selektivität der Oxidation auszuüben (Kapitel 3).

Die gewonnenen Erkenntnisse über diese neuartige Methode, β -hydroxylierte substituierte Tetrahydrofurane **4** in z.T. bisher unbekannten Stereoselektivitäten darzustellen, ermöglichen alternative bzw. neue Wege in der Naturstoffsynthese cyclischer Ether und konnten in diesem Zusammenhang für strukturell einfache Naturstoffe genutzt werden. So wurden die 2,5-substituierten Oxolane *cis*-Pityol *cis*-(**4b**),^[10] Pheromon des Borkenkäfers *Pteleobius vittatus*, Linalooloxid A *trans*-(2*R*,5*R*)-(**4c**) und B *cis*-(2*S*,5*R*)-(**4c**),^[11] Duft- und Aromastoffe zahlreicher Früchte und Kräuter sowie (-)-*epi*-Bisabololoxid *cis*-(2*S*,5*R*,1''*S*)-(**4d**),^[12] Bestandteil der Kamille (*Chamomilla recutita*) selektiv unter Standardbedingungen der Vanadium-Schiffbase-katalysierten Oxidationen mit VO(salin)(OEt) (**2**) und TBHP dargestellt (Schema 6.5). Die Ausbeuten der isolierten Tetrahydrofurane **4b–d** beträgt jeweils 65%, die Stereoselektivitäten steigen proportional zu dem Größenunterschied der Substituenten an Position 1 der Bishomoallylalkohole **3b–d** (**4c**: 2,5-*cis*:2,5-*trans* = 61:39 < **4d**: *cis*:*trans* = 82:18 < **4b**: *cis*:*trans* = 95:5).

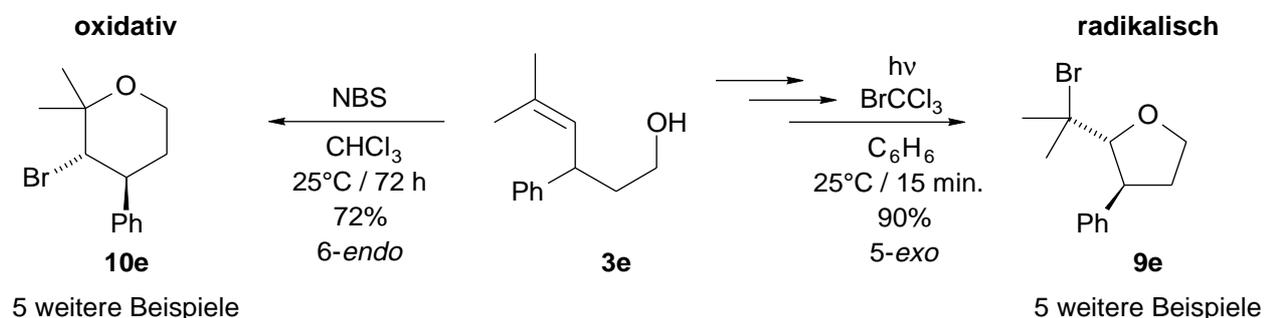


Schema 6.6. Vanadium(V)-katalysierte Naturstoffsynthesen von *cis*-Pityol *cis*-(**4b**), Linalooloxid B *cis*-(2*S*,5*R*)-(**4c**) und (-)-*epi*-Bisabololoxid B *cis*-(2*S*,5*R*,1''*S*)-(**4d**).

Insbesondere in der Linalooloxid-Synthese überraschte die Tatsache, daß kein offenkettiges Epoxid entsteht, das in früheren Arbeiten bei der Katalyse von **3c** mit VO(acac)₂ als einziges Produkt isoliert worden war.^[8,13] Bei den neu vorgestellten Synthesen von **4c** und **4d** wurden lediglich Epoxytetrahydrofurane (7%, bzw. 15%) in geringen Mengen isoliert, welche durch Epoxidierung der Primäroxidationsprodukte **4c**, bzw. **4d** entstehen (Kapitel 5).

Der zweite VBPO-Reaktionstyp, der in der vorliegenden Arbeit zum Aufbau funktionalisierter cyclischer Ether genutzt wurde, ist die Vanadium-katalysierte Bromidoxidation mit TBHP. Diese Reaktion, die im ersten Reaktionsschritt zur Erzeugung elektrophiler Brom-Intermediate führt, wurde in mechanistischer Hinsicht in unserer Arbeitsgruppe zeitgleich von M. Greb entwickelt und optimiert.^[14a,b] In der vorliegenden Arbeit wurden zur Unterstützung dieser Studie benötigte Referenzverbindungen auf klassischem Weg mittels *N*-Bromsuccinimid (NBS) und über eine in unserer Arbeitsgruppe neu entwickelte Alkoxyradikal-Cyclisierung mit Bromtrichlormethan als terminalem Radikalfänger synthetisiert.^[15]

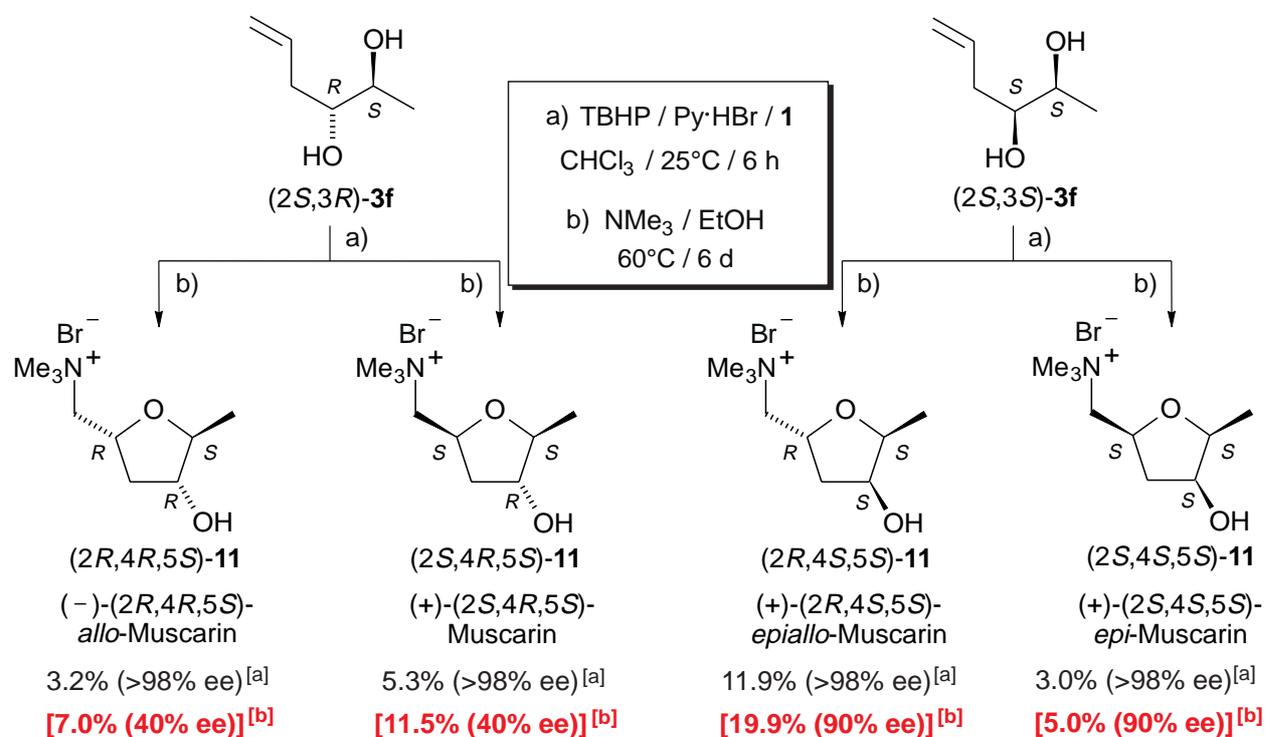
Die Regio- und Stereoselektivitäten der radikalischen Bromcyclisierungen folgen in Anlehnung an das Beckwith-Houk-Modell^[16] den schon in früheren Arbeiten unserer Arbeitsgruppe aufgestellten Richtlinien (*5-exo-trig*; *2,5-trans*-, *2,4-cis*- und *2,3-trans*).^[15,17] Die Radikal-Cyclisierung des 3-Phenyl-substituierten Pentenoxyl-Radikals, das aus einem geeigneten Radikalvorläufer des Bishomoallylalkohols **3e** photochemisch generiert wurde, führte in einer Ausbeute von 90% zum *trans*-konfigurierten Tetrahydrofuran *trans-4e* (Kapitel 4).



Schema 6.7. Oxidative (links) und radikalische Bromcyclisierung (rechts) 3-Phenyl-substituierter Alkenole **3e** mit komplementären Regioselektiven.

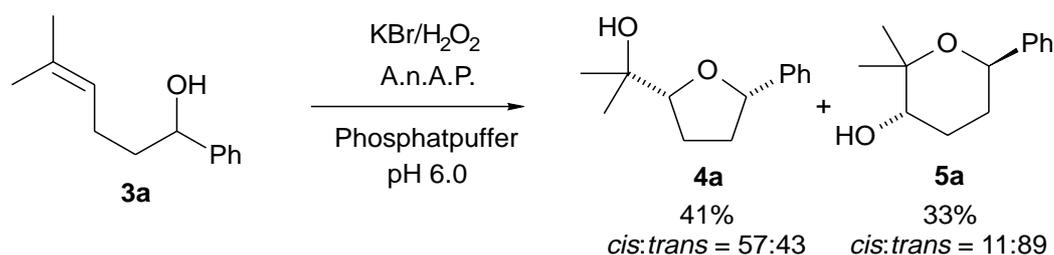
Im Fall der mittels NBS durchgeführten Bromcyclisierungen des Alkenols **3e** konnte dagegen das *trans*-konfigurierte Tetrahydropyran *trans-10e* in einer Ausbeute von 72% isoliert werden (Schema 6.7, links). Die ionischen Bromierungen 5,5-dimethylierter Bishomoallylalkohole verliefen komplementär zu den Radikal-Cyclisierungen regioselektiv und in Abhängigkeit der Phenylsubstituenten an C-1 – C-3 stereoselektiv zu den *2,5-trans*-, *3,5-cis*- und *4,5-trans*-konfigurierten Tetrahydropyranen (Kapitel 4). Die Kombination dieser beiden Methoden eröffnete somit den Zugang zu nahezu sämtlichen möglichen Isomeren β -bromierter Heterocyclen als Referenzverbindungen für die oben erwähnten Vanadium-katalysierten Bromidoxidationen.

In einem dritten Projekt zur stereoselektiven Synthese bromierter Tetrahydrofurane wurde die Vanadium-katalysierte Bromidoxidation mit TBHP genutzt, um eine neue dreistufige Totalsynthese der vier „natürlichen“ Muscarin-Isomere **11** auszuarbeiten^[18] Die VO(salamp)(OEt)(EtOH)-katalysierte Bromidoxidation mittels TBHP und Pyridiniumhydrobromid in Gegenwart der 5-Hexen-2,3-diole **3f** lieferte stereoselektiv β -bromierte Oxolane (4-*cis*,5-*trans*:4-*trans*,5-*cis* = 40:60 und 4-*cis*,5-*cis*:4-*trans*,5-*trans* = 27:73), die ihrerseits mit Trimethylamin zu den entsprechenden Muscarin-Alkaloiden **11** umgesetzt wurden (Schema 6.8). Für die Darstellung der Diole **3f** wurde einerseits die asymmetrische Dyhydroxilierung (AD) von 1,4-Hexadien, andererseits eine Reaktionssequenz aus Reduktion und Grignardreaktion ausgehend von (*S*)-Milchsäuremethylester und Allylbromid gewählt. Die Gesamtausbeuten der enantiomerenreinen Muscarin-Alkaloide **11** aus (*S*)-Lactat liegen zwischen 3.0 und 11.9%, die Reaktionssequenzen von AD, Bromcyclisierung und Substitution hingegen lieferte nur enantiomerenangereicherte Alkaloide **11** in Ausbeuten zwischen 5.0 und 19.9% (Kapitel 5). Diese Totalsynthesen der „natürlichen“ Muscarine **11** ergänzen die in unserer Arbeitsgruppe von R. Kneuer^[15a,19] entwickelten radikalischen Muscarinsynthesen und eröffnen somit den Zugang zu sämtlichen acht Isomeren der Muscarin-Alkaloide **11**.



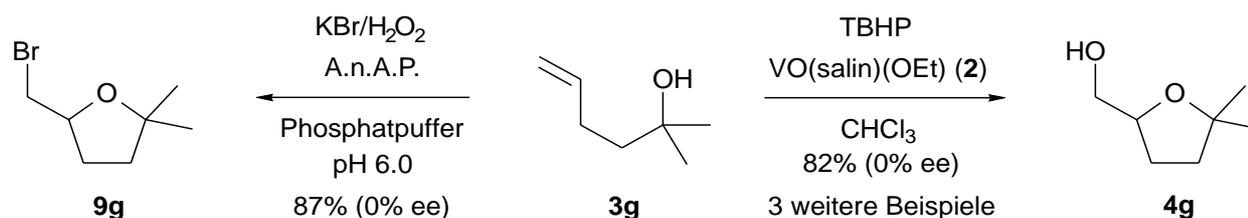
Schema 6.8. Synthese der natürlichen Muscarine **11** über Vanadium-katalysierte Bromidoxidation und Aminierung sowie dreistufige Gesamtausbeuten; [a] ausgehend von (*S*)-Lactat; [b] ausgehend von 1,4-Hexadien.

Als Abschluß dieser Arbeit sollten VBPO-katalysierte Bromidoxidationen in Gegenwart des Alkenols **3a** durchgeführt und mit den Vorarbeiten aus den Studien mit VBPO-Modellen verglichen werden. Die mittels eines Acetonpulvers aus *Ascophyllum nodosum* (A.n.A.P.) katalysierte Bromidoxidation führte überraschenderweise zu den β -hydroxylierten Heterocyclen **4a** und **5a** (Schema 6.9), die bei der Aufarbeitung aus den vermutlich gebildeten Bromhydrinen entstanden. Die Untersuchung der Bromhydrinbildung wird zur Zeit in unserer Arbeitsgruppe durchgeführt.^[14]



Schema 6.9. VBPO-katalysierte Oxidation des Bishomoallylalkohols **3a** mit $\text{KBr/H}_2\text{O}_2$ in Gegenwart von *Ascophyllum nodosum* Acetonpulver (An.A.P.).

Aus der Bromcyclisierung des prochiralen Pentenols 1,1-Dimethyl-4-penten-1-ol (**3g**) in Gegenwart von A.n.A.P. konnte das β -bromierte Tetrahydrofuran **9g** racemisch in 87proz. Ausbeute erhalten werden (Schema 6.10, links). Diese Tatsache bestätigt die Vermutung, daß sich die Vanadium-Katalyse auf die Bromidoxidation, allerdings nicht auf die Bromcyclisierung bezieht. Ebenso wenig führte der Einsatz chiraler Liganden wie (+)-salinH₂ in (1*R*,2*S*)-**2**, bzw. (–)-salinH₂ in (1*S*,2*R*)-**2**, in der Vanadium-katalysierten Oxygenierung von **3g** bei guten Ausbeuten (>80%) zu Enantiomeren-angereicherten Tetrahydrofuranen **4g** (Schema 6.10, rechts). Der Grund für das Ausbleiben enantioselektiver Oxidationen könnte die schon anfangs erwähnte Bildung diastereomerer Komplexe (*C*)-**2** und (*A*)-**2** sein, deren Trennung allerdings möglich sein sollte.



Schema 6.10. Ausgewähltes Beispiel zu Versuchen enantioselektiver Cyclisierungen des prochiralen Pentenols **3g** mittels VBPO und des Modellkatalysators **2**.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine VBPO-Modellreaktion-abgeleitete Methode entwickelt, neuartige Vanadium(V)-Schiffbasekatalysatoren in der Synthese cyclischer Ether zu etablieren und diese Oxidationen mechanistisch zu untersuchen. Weiterhin wurden Bromcyclisierungen von Bishomoallylalkoholen auf oxidativem und radikalischem Weg durchgeführt und die Selektivitätsmuster aus den Synthesen β -hydroxylierter und β -bromierter Tetrahydrofurane für einfache Naturstoffsynthesen genutzt.

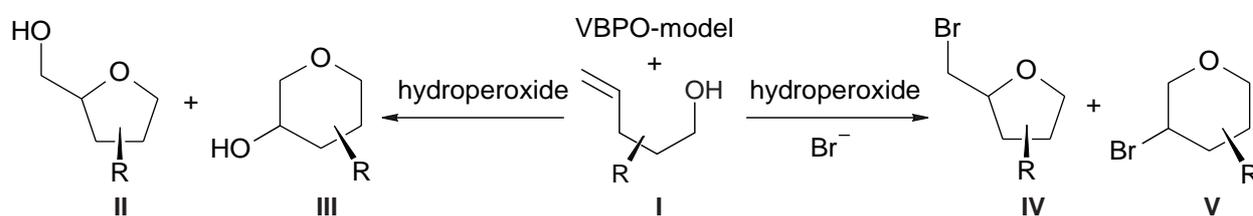
6.1 Literatur

- [1] a) M. Hashimoto, T. Kann, K. Nozaki, M. Yanagiya, H. Shirahama, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5088-5107. b) A. Fukuzawa, Y. Takasugi, A. Murai, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5597–5598. c) A. Fukuzawa, M. Aye, Y. Takasugi, M. Nakamura, M. Tamura, A. Murai, *Chem Lett.* **1994**, 2307–2310. d) M. Suzuki, Y. Matsuo, Y. Takahashi, M. Masuda, *Chem. Lett.* **1995**, 1045-1046.
- [2] a) M. Weyand, H.-J. Hecht, H. Vilter, D. Schomburg, *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.* **1996**, *D52*, 864-865. b) M. Weyand, H.-J. Hecht, M. Kiesz, M.-F. Liaud, H. Vilter, D. Schomburg, *J. Mol. Biol.* **1999**, *293*, 595-611.
- [3] a) M. P. J. van Deuzren, F. van Rantwijk, R. A. Sheldon, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13183-13220. b) H. L. Holland, *Organic Synthesis with Oxidative Enzymes*, 1991, VCH, Weinheim.
- [4] P. A. Bartlett, *Asymmetric Synthesis*, Academic Press, Bd. 3, **1984**, 411–453.
- [5] a) P. Schmidt, Diplomarbeit, Univ. Würzburg, **1997**. b) S. Drees, M. Greb, J. Hartung, P. Schmidt, *Peroxide Chemistry* **2000**, 281–300. c) J. Hartung, M. Greb, P. Schmidt, K. Špehar, I. Svoboda, H. Fuess, *Eur. J. Org. Chem.*, Manuskript in Vorbereitung.
- [6] a) H. Mimoun, M. Mignard, P. Brechot, L. Saussine, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3711-3718. b) M. J. Clague, N. L. Keder, A. Butler, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 4754-4761.
- [7] J. Hartung, P. Schmidt, *Synlett* **2000**, 367–370.
- [8] K. B. Sharpless, R. C. Michaelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136–6137. b) R. A. Sheldon, *J. Mol. Catal.* **1983**, *20*, 1–26.
- [9] a) Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J.-R. Zhang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224–11235. b) M. Frohn, M. Dalkiewicz, Y. Tu, Z.-X. Wang, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2948–2953.
- [10] a) K. Mori, P. Puapoomchareon, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 271–272. b) K. Mori, P. Puapoomchareon, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 1261–1262. c) A. Bhaumik, T. Tatsumi, *J. Catal.* **2000**, *189*, 31–39. d) A. Lattanzi, G. D. Sala, M. Russo, A. Scettri, *Synlett* **2001**, 1479–1481.
- [11] a) M. Castrette, G. P. Axiotis, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *206*, 139–147. b) L. David, H. Veschambre, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 543–546. c) W. W. Epstein, L. A. Gaudio, *Phytochemistry* **1984**, *23*, 2257–2262. d) A. Meou, N. Bouanah, A. Archelas, X. M. Zhang, R. Guglielmetti, R. Furstoss, *Synthesis* **1990**, *9*, 752–753. e) D. Wang, K. Ando,

- K. Morita, K. Kubota, A. Kobayashi, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1994**, *58*, 2050–2053.
- f) J. G. Urones, D. Diez, I. S. Marcos, P. Basabe, A. M. Lithgow, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3691–3704.
- [12] M. Miyazawa, H. Nankai, H. Kameoka, *Phytochemistry* **1995**, *39*, 1077–1080.
- [13] a) G. Ohloff, W. Giersch, K. H. Schulte-Elte, P. Enggist, E. Demole, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 1582–1588. b) K. Mori, T. Ebata, S. Takechi, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1761–1766. c) T. Yokoyama, M. Nishizawa, T. Kimura, T. M. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 3271–3276. d) H. E. B. Lempers, A. Ripolles i Garcia, R. A. Sheldon, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1408–1413.
- [14] a) M. Greb, *geplante Dissertation*, Univ. Würzburg, voraussichtlich **2003**. b) J. Hartung, M. Greb, P. Schmidt, K. Špehar, I. Svoboda, H. Fuess, *Eur. J. Org. Chem.*, Manuskript in Vorbereitung. c) F. Köhler, *Diplomarbeit*, Univ. Würzburg, **2001**.
- [15] a) J. Hartung, R. Kneuer, T. M. Kopf, P. Schmidt, *Comptes Rendus de l'Academie des Sciences, Serie IIc: Chimie* **2001**, *4*, 649–666. b) J. Hartung, R. Kneuer, P. Schmidt, K. Špehar, I. Svoboda, H. Fuess, *Eur. J. Org. Chem.*, Manuskript in Vorbereitung.
- [16] a) A. L. J. Beckwith, C. H. Schiesser, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3925–3941. b) D. C. Spellmeyer, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 959–974.
- [17] a) J. Hartung, F. Gallou, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6706–6716. b) J. Hartung, M. Hiller, P. Schmidt, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1014–1023. c) J. Hartung, M. Hiller, P. Schmidt, *Liebigs Ann.* **1996**, *9*, 1425–1436. d) J. Hartung, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *4*, 619–632.
- [18] P. C. Wang, M. M. Joullié, *The Alkaloids* **1984**, *23*, 327–380.
- [19] a) J. Hartung, R. Kneuer, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *9*, 1677–1683. b) R. Kneuer, *Dissertation*, Univ. Würzburg, **2000**.

7 Summary

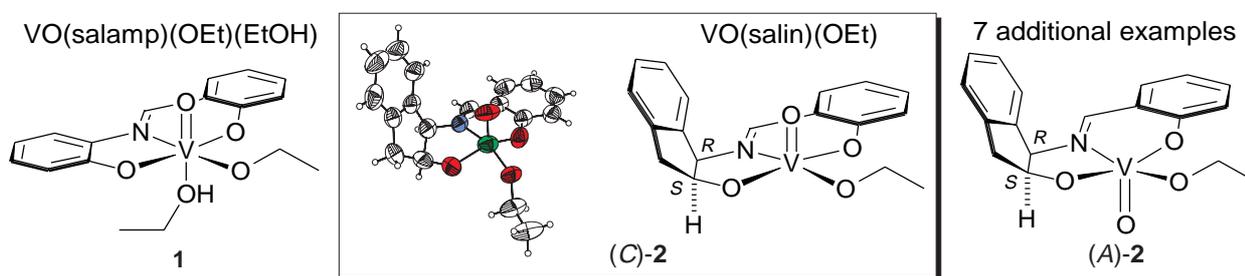
Biosyntheses of β -hydroxylated and β -halogenated cyclic ethers in pharmacological and physiological relevant natural products are supposed to be peroxidase or haloperoxidase (HPO) catalyzed oxidations of terpenes or acetogenines and subsequent cyclizations.^[1] These enzymes, which are occurring mainly in marine organisms as vanadium dependent bromoperoxidase (VBPO), e.g. *Ascophyllum nodosum* I (A.n.I)^[2] from the knot seaweed, are able to catalyze four different types of reactions. Besides the classical peroxidase reaction (oxidative dehydrogenation) and the catalase reaction (disproportionation of hydrogen peroxide into water and singlet oxygen), both direct oxygenation of substrate double bonds and halide oxidation are significant for the afore mentioned cyclizations.^[3] In this work, VBPO-models should be developed for the stereoselective synthesis of functionalized *O*-heterocycles **II**–**V** allowing for a mechanistic investigation of vanadium catalyzed oxygenations of bishomoallylic alcohols (scheme 6.1, left) and leading to a new variant of the bromine cyclization^[4] induced by vanadium catalyzed bromide oxidation (scheme 6.1, right).



Scheme 6.1. Scheduled syntheses of hydroxylated heterocycles **II**,**III** and brominated analogs **IV**,**V** by VBPO-model catalyzed oxidations; R = alkyl, aryl; VBPO = vanadium dependent bromoperoxidase.

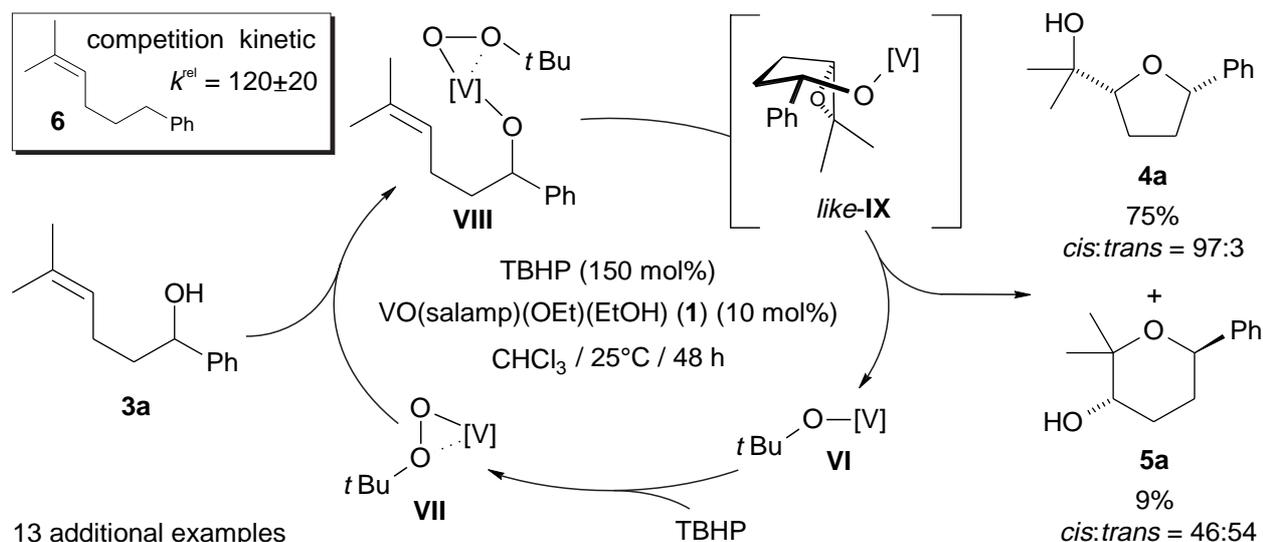
In preliminary work^[5] in our group reaction conditions like oxidizing agent, solvent and reaction temperature had been optimized for vanadium-catalyzed oxidations of bishomoallyl alcohols **I** to β -hydroxylated tetrahydrofurans **IV**. In these reactions vanadium(V)-complex VO(salamp)(OEt)(EtOH) (**1**)^[6] (scheme 6.2) proved to be suitable as a VBPO-model, including the tridentate Schiff-base ligand salicyliden-2-aminophenol (salampH₂). Based on this structure, new vanadium(V)-complexes were synthesized in quantitative yields from triethyl vanadate and tridentate Schiff-base ligands generated from salicylic aldehyde and amino alcohols with structurally differing side chains, and were characterized spectroscopically (^{51}V -NMR, UV and

IR). The salicyliden ligands differ in steric and electronic influences at the donor atoms, which should affect selectivities in those catalytic syntheses of heterocycles (chapter 2). Cyclizations of different bishomoallylic alcohols **I** indicated that VO(salin)(OEt) (**2**) was the best among the catalysts tested since it afforded high yields and good regio- and stereoselectivities of oxidation products. In addition, side reactions (e. g. formation of carbonyl compounds) could be suppressed almost completely (chapter 3).^[7] Using chiral Schiff-bases in vanadium(V)-complex synthesis, diastereomers like (C)-**2** and (A)-**2** (evidences by ⁵¹V-NMR-studies)^[7] could be produced, which until now could not be separated by fractionated crystallization to date (scheme 6.2).



Scheme 6.2. Synthesized vanadium(V)-shiffbase complexes VO(salamp)(OEt)(EtOH)^[6] (**1**) and VO(salin)(OEt) (**2**) as diastereomers and crystal structure analysis of (C)-**2**.

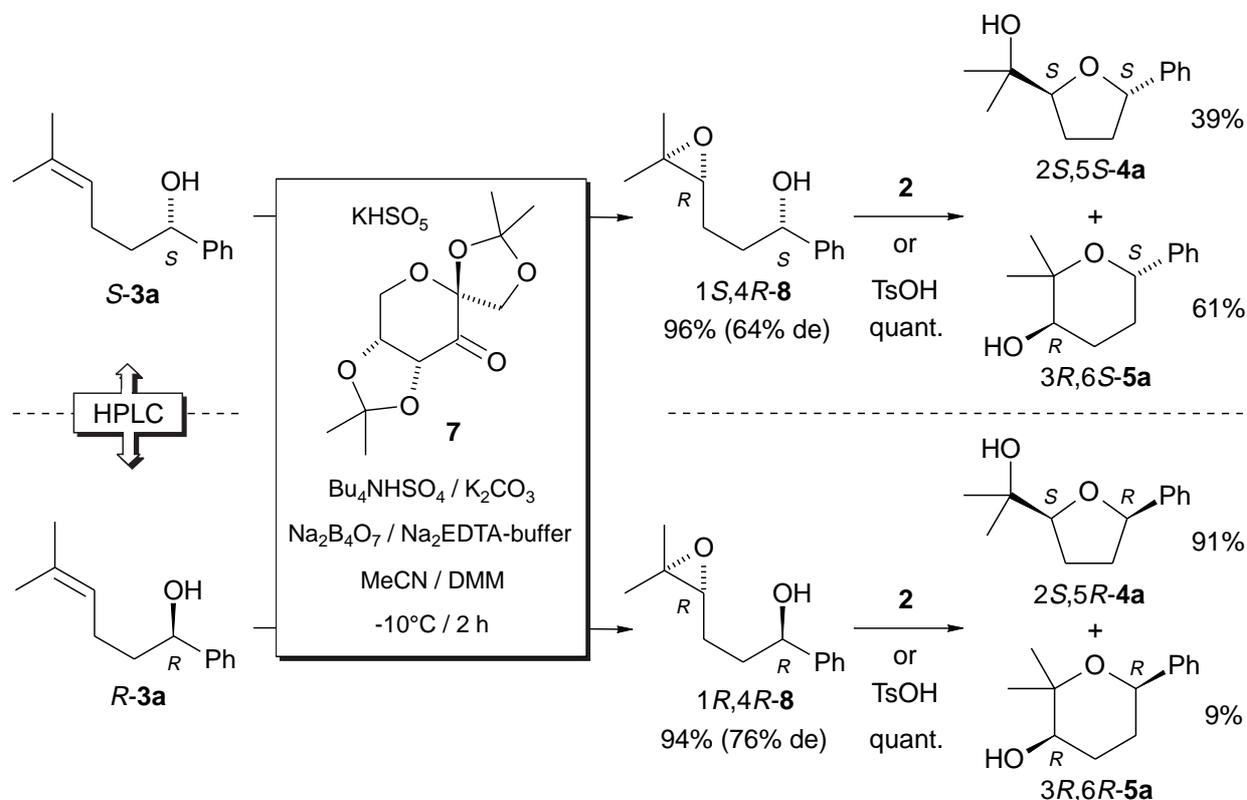
The vanadium catalyzed oxidation of alkenol **3a** with VO(salamp)(OEt)(EtOH) (**1**) and *tert*-butyl hydroperoxide (TBHP) leads to tetrahydrofuran *cis*-**4a** regio- (5-*exo*:6-*endo* = 89:11) and stereoselectively (*cis*:*trans* = 97:3) (Scheme 6.3). According to ⁵¹V-NMR-studies the



Scheme 6.3. Postulated cycle for the vanadium catalyzed oxidation of bishomoallyl alcohol **3a**.

catalytic cycle should involve a vanadium(V)-peroxy complex **VII**, which is next coordinated by alkenol **3a**, enabling an intramolecular attack on the double bond in **VIII** by stereoselective *syn*-oxidation. The postulated intermediary epoxide *like*-**IX** then could lead to initial complex **VI** and the cyclization products **4a** and **5a**. The relative rate constant ($k^{\text{rel}} = 120 \pm 20$) for the vanadium catalyzed oxidation of bishomoallylic alcohol **3a** was determined by competition kinetics^[8] (alkenol **3a** vs. alkene **6**) and is a clear indication for the coordination of the alkenol at vanadium in intermediate **VIII** (chapter 3).

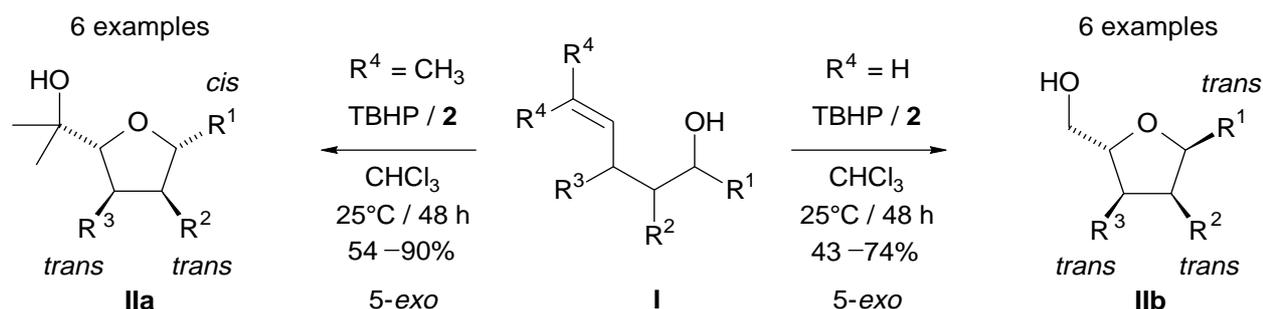
No evidence for a possible formation of epoxide **8** was found by time dependent ¹H-NMR studies of the vanadium catalyzed oxidation of bishomoallyl alcohol **3a** with TBHP. Insight into the regio- and stereoselectivities of vanadium Schiff-base catalyzed oxidations of pentenols were gained from "Shi epoxidation"^[9] with the dioxirane of the fructose derivative **7** of enantiomers **3a**, which were separated by HPLC on chiral phase. Those reactions led to the diastereomeric epoxy alcohols (1*S*,4*R*)-**8** (64% de) and (1*S*,4*S*)-**8** (76% de) (scheme 6.4). Further conversion with catalyst **2** showed identical product selectivities as compared to an acid catalyzed



Scheme 6.4. Syntheses of epoxides **7** and cyclizations as a proof of the formulated mechanism of vanadium peroxy *syn*-oxygenation of alkenol **3a** to main product *cis*-**4a**.

cyclization by toluene sulphonic acid [5-endo:6-exo = 39:61 for (1*S*,4*R*)-**8** and 5-endo:6-exo = 91:9 for (1*R*,4*R*)-**8**]. Thus the tetrahydrofuran and tetrahydropyran formation from epoxy alcohol **8** should be independent from the presence of vanadium catalysts and the oxidation of the double bond in intermediate **VIII**→**IX** has to be the selectivity determining step, proceeding in *like*-fashion (scheme 6.3: *like:unlike* = 92:8 for **IX**) and leading to the *cis*-configured tetrahydrofuran *cis*-**4a** as main product (cf. scheme 6.4).

Next, vanadium catalyzed oxidations of bishomoallylic alcohols **I** were performed, which were substituted in position 1-3 (alkyl or aryl) and/or activated for an electrophile attack in position 5 by additional methyl groups at the double bond (Scheme 6.4). All oxidations led to **II** regioselectively as main products. Oxygenation of 5,5-dimethyl substituted pentenols **Ia** (left) resulted in *cis*-configured tetrahydrofurans *cis*-**IIa** in case of C-1 substitution, 2- and 3-substitution led to oxolanes *trans*-**IIa**.

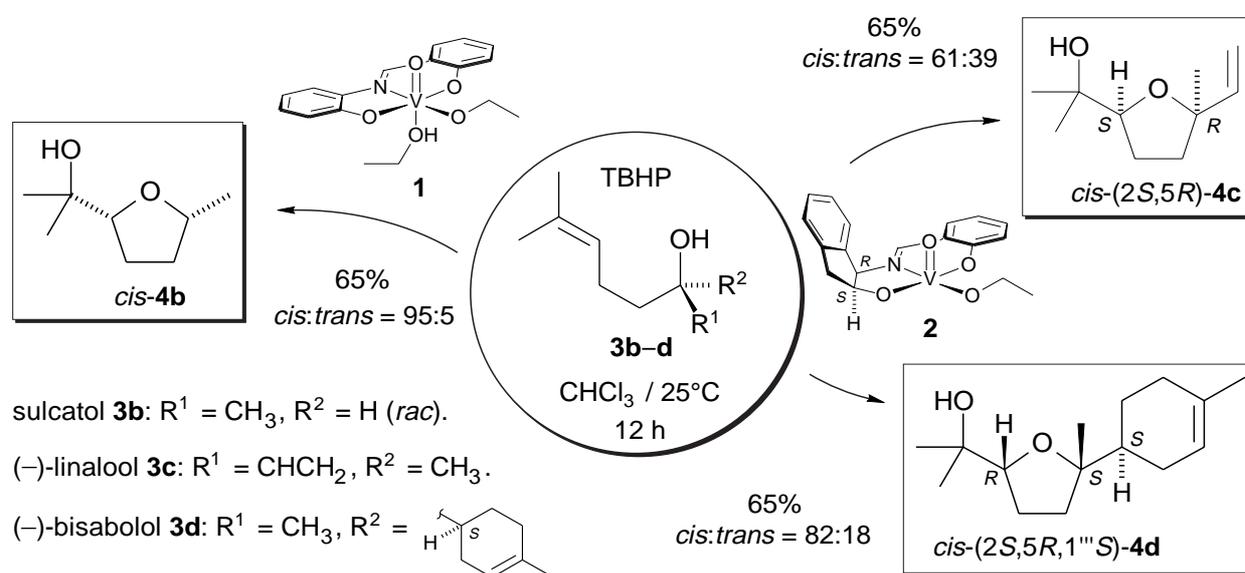


Scheme 6.5. Selectivity pattern for vanadium catalyzed oxidations of pentenols **I** by means of VO(salin)(OEt) (**2**) and TBHP; R¹⁻³ = alkyl, aryl.

Alcohols with non-activated olefins **Ib** (right) were converted into *trans*-substituted tetrahydrofurans *trans*-**IIb** with increasing selectivity in the order of C-1- → C-3-substitution with the only exception being the 3-phenyl-substituted alkenol (*cis:trans* = 40:60). Direct proximity of the residue to the double bond seems to be decisive for the selectivity of the oxidation (chapter 3).

This novel method for the preparation of substituted β -hydroxylated tetrahydrofurans **4** by partially unknown stereoselectivities might be used as an alternative and new pathway in the synthesis of naturally occurring cyclic ethers. As examples of structurally simple natural products, the 2,5-substituted oxolanes *cis*-pityol *cis*-(**4b**),^[10] pheromone of the bark beetle

Pteleobius vittatus, linalool oxide A *trans*-(2*R*,5*R*)-(4c) and B *cis*-(2*S*,5*R*)-(4c),^[11] fragrances and aromatics of numerous fruits and herbs, as well as (–)-*epi*-bisabololoxid *cis*-(2*S*,5*R*,1''*S*)-(4d),^[12] component of the chamomile (*Chamomilla recutita*) were synthesized selectively under standard conditions by vanadium Schiff-base catalyzed oxidations using VO(salin)(OEt) (2) and TBHP (Scheme 6.5). Yields of isolated tetrahydrofurans 4b–d were in each case 65%, the stereoselectivities increased proportionally with the size difference of the substituents in position 1 of bishomoallyl alcohols 3b–d (4c: 2,5-*cis*:2,5-*trans* = 61:39 < 4d: *cis*:*trans* = 82:18 < 4b: *cis*:*trans* = 95:5).



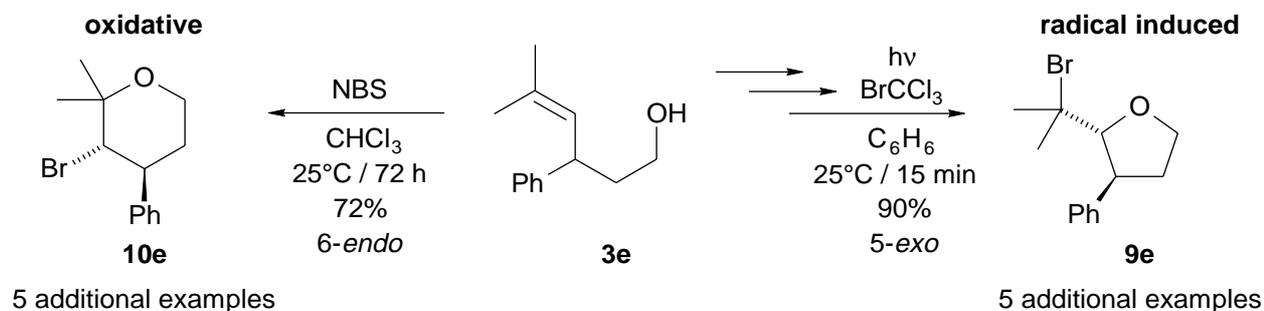
Scheme 6.6. Synthesis of natural products *cis*-pityol *cis*-(4b), linalool oxide *cis*-(2*S*,5*R*)-(4c) and (–)-*epi*-bisabololoxid B *cis*-(2*S*,5*R*,1''*S*)-(4d) by vanadium(V)-catalyzed oxidations.

Surprisingly, no allylic open chain epoxide was formed in the synthesis of linalool oxide 4c, which was isolated as the only product in former synthetic approaches using VO(acac)₂ and TBHP.^[8,13] Within the novel syntheses of 4c and 4d epoxy tetrahydrofurans were isolated just in minor amounts (7% and 15%) respectively, most likely produced by epoxidation of the primary oxidation products 4c and 4d (chapter 5).

The second type of VBPO-reactions to functionalised cyclic ethers used in the present work was the vanadium catalyzed bromide oxidation with TBHP. This reaction, which generates electrophilic bromine intermediates in the first step, was developed and optimized by M. Greb in our group simultaneously.^[14] Reference compounds required for those studies were synthesized

in the course of the current work by classical *N*-bromosuccinimide (NBS) transformation and by an alkoxyradical cyclization with BrCCl_3 as a terminal radical trap as developed further in our group.^[15]

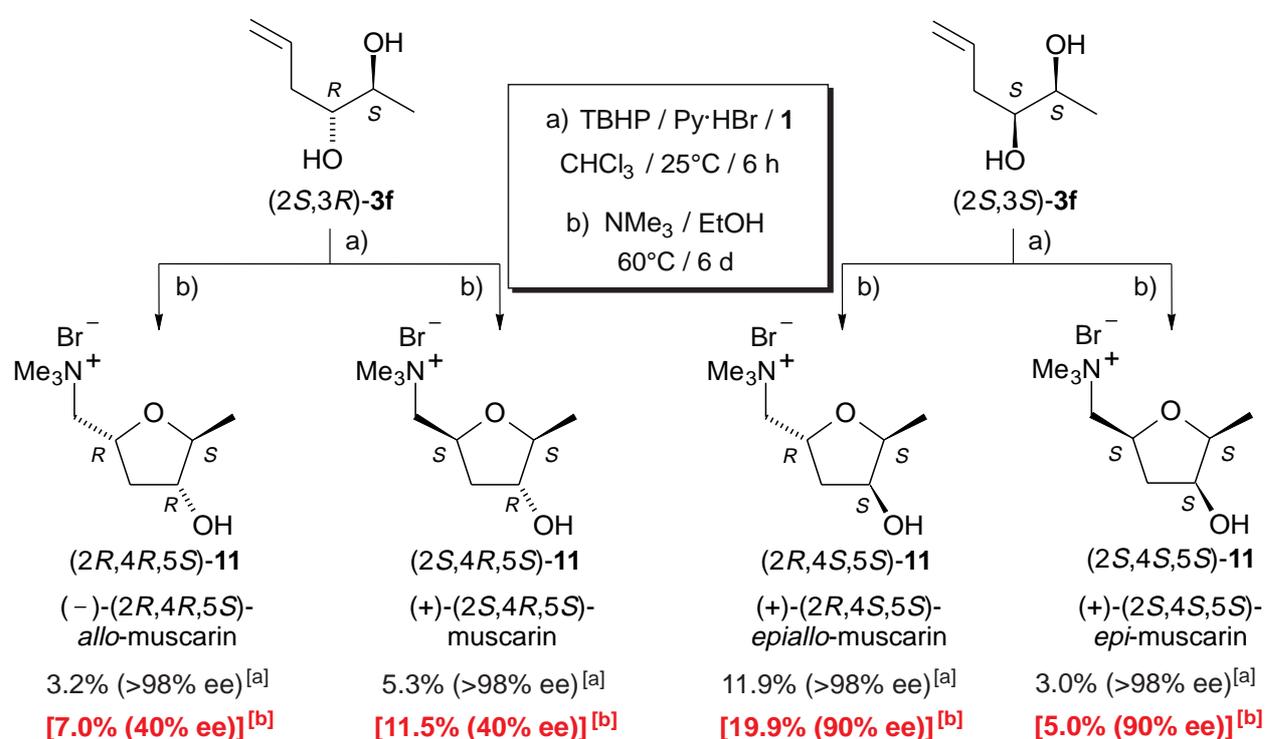
Following the Beckwith-Houk-model,^[16] the radical bromine cyclizations displayed same regio- and stereoselectivities as to be expected according to guidelines set up earlier in our group based on former results (*5-exo-trig*; *2,5-trans*-, *2,4-cis*- and *2,3-trans*).^[15,17] The radical cyclization of the 3-phenyl-substituted pentenoxy radical, generated photochemically from a suitable radical precursor of bishomoallylic alcohol **3e**, led to the *trans*-substituted tetrahydrofuran *trans-4e* in 90% yield (chapter 4). In case of oxidative bromine cyclization of alkenol **3e** carried out by NBS *trans*-substituted tetrahydropyran *trans-10e* was isolated in 72% yield (scheme 6.7, left). The ionic bromination of 5,5-dimethylated bishomoallylic alcohols proceeded regioselectively complementary to radical cyclizations and, depending on the phenyl substituents at C-1 – C-3, stereoselectively to *2,5-trans*-, *3,5-cis*- and *4,5-trans*-substituted tetrahydropyrans (Chapter 4). Thus, the combination of these two methods gave access to almost all possible isomers of β -brominated heterocycles as reference compounds for the above-mentioned vanadium catalyzed bromide oxidation.



Scheme 6.7. Oxidative (left) and radical bromine cyclization (right) of 3-phenyl-substituted alkenol **3e** with complementary regioselectivities.

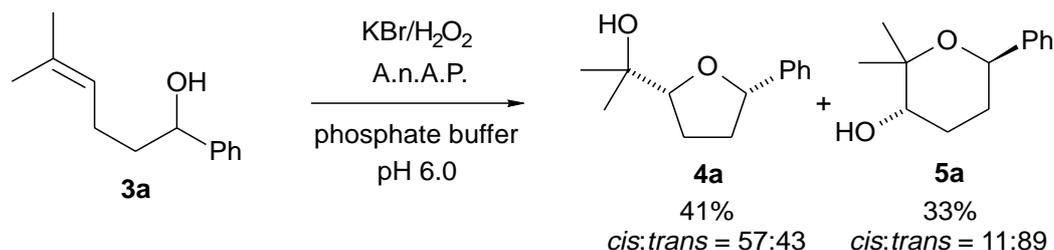
A third project on stereoselective syntheses of brominated tetrahydrofurans focused on vanadium catalyzed bromide oxidation with TBHP, which was used within a new three-step total synthesis of all four "natural" muscarin isomers **11**.^[18] β -Brominated oxolanes were formed stereoselectively (*4-cis,5-trans*:*4-trans,5-cis* = 40:60 and *4-cis,5-cis*:*4-trans,5-trans* = 27:73) from 5-hexen-2,3-diols **3f** by $\text{VO}(\text{salamp})(\text{OEt})(\text{EtOH})$ -catalyzed bromide oxidation by TBHP and pyridinium bromide. Those oxolanes were converted into the corresponding muscarine

alkaloids **11** with trimethylamine (Scheme 6.8). For the synthesis of diols **3f**, either asymmetric dihydroxylation (AD) of 1,4-hexadiens was used, or a reaction sequence reduction / allyl-Grignard reaction on (*S*)-methyl lactate was chosen. Overall yields for enantiomerically pure muscarine alkaloids **11** from (*S*)-lactate ranged between 3.0 to 11.9%, whereas the AD / bromine-cyclization / substitution sequence only resulted in enantiomerically enriched alkaloids **11** in yields from 5.0 to 19.9% (chapter 5). These total syntheses of "natural" muscarines **11** combined with the radical muscarine syntheses developed by Kneuer in our group^[15a,19] led to all possible isomers of muscarine alkaloids **11**.



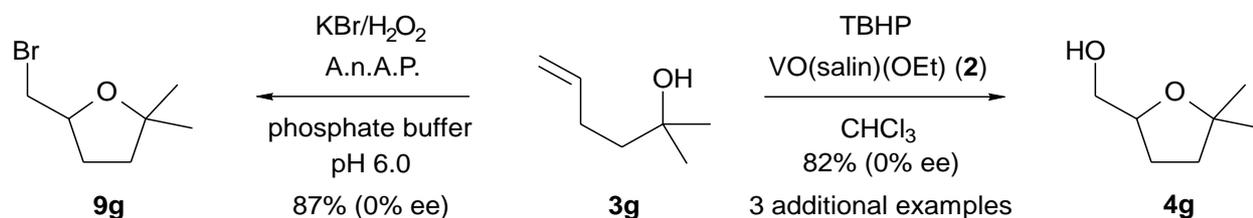
Scheme 6.8. Syntheses of "natural" muscarines **11** by vanadium catalyzed bromide oxidation and amination with overall yields; [a] from (*S*)-lactate; [b] from 1,4-hexadien.

Finally VBPO-catalyzed bromide oxidations in presence of alkenol **3a** should be analyzed and compared with the preliminary work with VBPO-models. Surprisingly, the bromide oxidation catalyzed by an acetone powder from *Ascophyllum nodosum* (A.n.A.P.) led to the β -hydroxylated heterocycles **4a** and **5a** (scheme 6.9), which might be generated from the supposed bromohydrines during workup. The possible bromohydrine formation is currently under investigation in our group.^[14]



Scheme 6.9. VBPO-catalyzed oxidation of bishomoallylic alcohol **3a** by $\text{KBr/H}_2\text{O}_2$ in presence of *Ascophyllum nodosum* acetone powder (A.n.A.P.).

Bromine cyclization of prochiral pentenol 1,1-dimethyl-4-penten-1-ol (**3g**) in presence of A.n.A.P. gave rise to the β -brominated tetrahydrofuran **9g** racemically in 87% yield (scheme 6.10, left). This fact confirms the assumption that vanadium catalysis is involved in bromide oxidation, but not in bromine cyclization. Even the use of chiral ligands like (+)-salinH₂ in (1*R*,2*S*)-**2** or (–)-salinH₂ in (1*S*,2*R*)-**2** (cf. scheme 6.2) in vanadium catalyzed oxygenation of **3g** led to no enantiomeric enriched tetrahydrofurans **4g** (yields >80%; scheme 6.10, right). The cause for the absence of enantioselectivity could be the formation of diastereomeric complexes (*C*)-**2** and (*A*)-**2** already mentioned at the beginning.



Scheme 6.10. Selected examples of intended enantioselective oxidations of prochiral pentenol **3g** by VBPO and model catalyst **2**.

In the course of the research presented herein, a method for the synthesis of cyclic ethers has been developed and examined mechanistically, which is based on VBPO-model reactions and establishes the use of novel vanadium(V)-Schiff-base catalysts for such oxidations. Furthermore bromine cyclizations of bishomoallylic alcohols were carried out by oxidative and radical pathways. The selectivity pattern observed from these syntheses of β -hydroxylated and β -brominated tetrahydrofurans were used for a rational design of stereoselective natural product syntheses.

7.1 References

- [1] a) M. Hashimoto, T. Kann, K. Nozaki, M. Yanagiya, H. Shirahama, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5088-5107. b) A. Fukuzawa, Y. Takasugi, A. Murai, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5597-5598. c) A. Fukuzawa, M. Aye, Y. Takasugi, M. Nakamura, M. Tamura, A. Murai, *Chem Lett.* **1994**, 2307-2310. d) M. Suzuki, Y. Matsuo, Y. Takahashi, M. Masuda, *Chem. Lett.* **1995**, 1045-1046.
- [2] a) M. Weyand, H.-J. Hecht, H. Vilter, D. Schomburg, *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.* **1996**, *D52*, 864-865. b) M. Weyand, H.-J. Hecht, M. Kiesz, M.-F. Liaud, H. Vilter, D. Schomburg, *J. Mol. Biol.* **1999**, *293*, 595-611.
- [3] a) M. P. J. van Deuzren, F. van Rantwijk, R. A. Sheldon, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13183-13220. b) H. L. Holland, *Organic Synthesis with Oxidative Enzymes*, 1991, VCH, Weinheim.
- [4] P. A. Bartlett, *Asymmetric Synthesis*, Academic Press, Bd. 3, **1984**, 411-453.
- [5] a) P. Schmidt, diploma thesis, Univ. Würzburg, **1997**. b) S. Drees, M. Greb, J. Hartung, P. Schmidt, *Peroxide Chemistry* **2000**, 281-300. c) J. Hartung, M. Greb, P. Schmidt, K. Špehar, I. Svoboda, H. Fuess, *Eur. J. Org. Chem.*, manuscript in preparation.
- [6] a) H. Mimoun, M. Mignard, P. Brechot, L. Saussine, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3711-3718. b) M. J. Clague, N. L. Keder, A. Butler, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 4754-4761.
- [7] J. Hartung, P. Schmidt, *Synlett* **2000**, 367-370.
- [8] K. B. Sharpless, R. C. Michaelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136-6137. b) R. A. Sheldon, *J. Mol. Catal.* **1983**, *20*, 1-26.
- [9] a) Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J.-R. Zhang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224-11235. b) M. Frohn, M. Dalkiewicz, Y. Tu, Z.-X. Wang, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2948-2953.
- [10] a) K. Mori, P. Puapoomchareon, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 271-272. b) K. Mori, P. Puapoomchareon, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 1261-1262. c) A. Bhaumik, T. Tatsumi, *J. Catal.* **2000**, *189*, 31-39. d) A. Lattanzi, G. D. Sala, M. Russo, A. Scettri, *Synlett* **2001**, 1479-1481.
- [11] a) M. Castrette, G. P. Axiotis, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *206*, 139-147. b) L. David, H. Veschambre, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 543-546. c) W. W. Epstein, L. A. Gaudioso, *Phytochemistry* **1984**, *23*, 2257-2262. d) A. Meou, N. Bouanah, A. Archelas, X. M. Zhang, R. Guglielmetti, R. Furstoss, *Synthesis* **1990**, *9*, 752-753. e) D. Wang, K. Ando,

- K. Morita, K. Kubota, A. Kobayashi, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1994**, *58*, 2050–2053.
- f) J. G. Urones, D. Diez, I. S. Marcos, P. Basabe, A. M. Lithgow, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3691–3704.
- [12] M. Miyazawa, H. Nankai, H. Kameoka, *Phytochemistry* **1995**, *39*, 1077–1080.
- [13] a) G. Ohloff, W. Giersch, K. H. Schulte-Elte, P. Enggist, E. Demole, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 1582–1588. b) K. Mori, T. Ebata, S. Takechi, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1761–1766. c) T. Yokoyama, M. Nishizawa, T. Kimura, T. M. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 3271–3276. d) H. E. B. Lempers, A. Ripolles i Garcia, R. A. Sheldon, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1408–1413.
- [14] a) M. Greb, planned PhD thesis, Univ. Würzburg, expected **2003**. b) J. Hartung, M. Greb, P. Schmidt, K. Špehar, I. Svoboda, H. Fuess, *Eur. J. Org. Chem.*, manuscript in preparation. c) F. Köhler, *diploma thesis*, Univ. Würzburg, **2001**.
- [15] a) J. Hartung, R. Kneuer, T. M. Kopf, P. Schmidt, *Comptes Rendus de l'Academie des Sciences, Serie IIc: Chimie* **2001**, *4*, 649–666. b) J. Hartung, R. Kneuer, P. Schmidt, K. Špehar, I. Svoboda, H. Fuess, *Eur. J. Org. Chem.*, manuscript in preparation.
- [16] a) A. L. J. Beckwith, C. H. Schiesser, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3925–3941. b) D. C. Spellmeyer, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 959–974.
- [17] a) J. Hartung, F. Gallou, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6706–6716. b) J. Hartung, M. Hiller, P. Schmidt, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1014–1023. c) J. Hartung, M. Hiller, P. Schmidt, *Liebigs Ann.* **1996**, *9*, 1425–1436. d) J. Hartung, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *4*, 619–632.
- [18] P. C. Wang, M. M. Joullié, *The Alkaloids* **1984**, *23*, 327–380.
- [19] a) J. Hartung, R. Kneuer, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *9*, 1677–1683. b) R. Kneuer, PhD thesis, Univ. Würzburg, **2000**.

8 Anhang

8.1 Allgemeine experimentelle Methoden

8.1.1 Verwendete Meßgeräte

Schmelzpunkte (Schmp.): Sämtliche Schmelzpunkte wurden an einem Kofler-Heiztisch-Mikroskop der Fa. *Reichert* bestimmt. Die angegebenen Werte sind unkorrigiert.

Differential-Thermoanalysen (DTA): Die DTA-Untersuchungen wurden mit einem Thermal-Analyser 9000 der Fa. *Du Pont* am Institut für Anorganische Chemie der Universität Würzburg durchgeführt.

Kernresonanzspektren (¹H-NMR, ¹³C-NMR, ⁵¹V-NMR): ⁵¹V-NMR-Spektren wurden bei Raumtemp. am AC 400 Spektrometer der Fa. Bruker aufgenommen, ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren an den AC 250, WM 400, AC 400 und DMX 600 Spektrometern derselben Fa. Die chemischen Verschiebungen der Signale sind in Einheiten der δ -Skala angegeben [ppm], als interner Standard dienten die Resonanzsignale der Restprotonen des verwendeten deuterierten Lösungsmittels bei ¹H-Spektren [z.B. $\delta_{\text{H}} = 7.26$ (CDCl₃)] bzw. die entsprechenden Resonanzsignale bei ¹³C-Spektren [z.B. $\delta_{\text{C}} = 77.0$ (CDCl₃)]. Als externer Standard für ⁵¹V-NMR-Spektren diente das Resonanzsignal von VOCl₃ ($\delta_{\text{V}} = 0$ (CDCl₃)). Die Multiplizität der Signale wird durch folgende Abkürzungen wiedergegeben: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quint = Quintett, sept = Septett, br. s = breites Singulett, m_c = zentriertes Multiplett und m = Multiplett. Die Kopplungskonstanten *J* sind in Hertz (Hz) angegeben. Aromatische Signalgruppen werden durch Ph-H bzw. C-Ph gekennzeichnet, wenn keine differenziertere Zuordnung möglich ist.

Probenvorbereitung für Nuclear-Overhauser-Enhancement-(NOE)-Spektren: Die NOE-Proben (in CDCl₃) wurden durch 15-minütiges Einleiten von Argon im Ultraschallbad gespült und sorgsam verschlossen. Die Spektren wurden an einem WM 400 Spektrometer der Fa. *Bruker* aufgenommen.

Massenspektren: Zur Aufnahme der Elektronenstoß-Massenspektren wurde das Gerät MATCH 7 der Fa. *Varian* verwendet. Die in runden Klammern gesetzten Zahlen geben die Intensitäten der Signale bezogen auf den Basispeak ($I = 100\%$) an.

UV/Vis-Spektren: Die Spektren wurden an einem UV/Vis-Spektrometer 330 der Fa. *Perkin Elmer* aufgenommen. Die Extinktionskoeffizienten (ϵ) sind in Klammern angegeben [$\text{l mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$].

Elementaranalysen: Die Bestimmungen der gewichtsprozentualen Anteile an Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff und Schwefel wurden in dem analytischen Labor der Universität Würzburg mit Hilfe der Geräte *Carlo Erba* 1106 und *LECO* CHNS-932 durchgeführt.

IR-Spektren: Die IR-Spektren wurden an dem Spektrometer FT/IR 1600 series der Fa. *Perkin Elmer* aufgenommen. Es wurden Natriumchlorid-Platten oder KBr-Presslinge verwendet. Die in Klammern angegebenen Kürzel beziehen sich auf die Intensitäten der Signale (s = stark; m = mittel; w = schwach).

Drehwerte: Die Drehwerte wurden mit einem *Perkin-Elmer*-Polarimeter des Typs 241 bei einer Spaltbreite von 1 mm bei den Wellenlängen $\lambda_1 = 546$ nm und $\lambda_2 = 579$ nm der Quecksilberdampfampe gemessen und nach der Drude-Gleichung^[1] auf die Natrium-D-Linie ($\lambda = 589$ nm) extrapoliert:

$$\alpha_D = \frac{\alpha_{579} \cdot 3.199}{4.199 - \frac{\alpha_{579}}{\alpha_{546}}} \quad [\alpha]_D^{25} = \frac{\alpha_D \cdot 100}{c \cdot d}$$

α gemessener Drehwert in $^\circ$, korrigiert um die Eigendrehung des leeren Strahlengangs

c Konzentration in g/100ml

d Schichtdicke in dm

Circulardichroismus-(CD)-Spektren: Die CD-Spektren wurden mit einem Dichrograph CD6 der Fa. *ISA/Jobin Yvon* aufgenommen und mit der entsprechenden Dichrograph-Software verarbeitet.

8.1.2 Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie (DC): Es wurden Kieselgel-Aluminiumfolien 60 F₂₅₄ der Fa. Merck verwendet. Zur Detektion der Substanzen wurden die Fluoreszenzlösungen bei 254 nm, die Anregung der Eigenfluoreszenzen bei 366 nm sowie das Färbeverhalten gegenüber einem Schwefelsäure-Anisaldehyd-Reagenz (Ekkerts-Reagenz) genutzt. Die angegebenen R_F-Werte beziehen sich auf oben genannte Kieselgel-Aluminiumfolien.

Säulenchromatographie (SC): Als Säulenfüllmaterial diente Kieselgel 0.063–0.2 mm der Fa. Merck. Die Säulen wurden naß befüllt.

Gaschromatographie (GC): Für GC-Analysen wurde ein GC 6000 (Vega Series 2), FID, der Fa. Carlo Erba Instruments benutzt. Die Chromatogramme wurden mit einem Spectra Physics Integrator 4290 aufgenommen. Als Trägergas diente Helium mit einer Flußrate von 3 ml/min (80 kPa Druck). Die Injektor- und die Detektor-Temp. betragen 240°C. Zur Trennung wurde eine DB-225 Säule (30 m × 0.32 mm, 0.25 µm Filmdicke) der Fa. J&W Scientific (Splitverhältnis 10:1), DB-5 Säule (30 m × 0.32 mm, 0.25 µm Filmdicke) der Fa. J&W Scientific (Splitverhältnis 10:1) verwendet und eine Beta Dex 325 Säule (30 m × 0.25 mm, 0.25 µm Filmdicke) der Fa. Supelco (Splitverhältnis 10:1, Flußrate: 6 ml/min (170 kPa Druck)).

Temperaturprogramm 1 (TP1): Anfangstemp. 120°C (5 min), linearer Temp.-Anstieg (10°C min⁻¹) bis 220 °C, Endtemp. 220°C (15 min).

Temperaturprogramm 2 (TP2): Anfangstemp. 70°C (5 min), linearer Temp.-Anstieg (10°C min⁻¹) bis 150°C, linearer Temp.-Anstieg (25°C min⁻¹) bis 220°C, Endtemp. 220°C (15 min).

Temperaturprogramm 3 (TP3): Anfangstemp. 140°C (5 min), linearer Temp.-Anstieg (1°C min⁻¹) bis 145°C, linearer Temp.-Anstieg (0.1°C min⁻¹) bis 147°C.

Temperaturprogramm 4 (TP4): Anfangstemp. 90°C (5 min), linearer Temp.-Anstieg (1°C min⁻¹) bis 95°C, linearer Temp.-Anstieg (0.1°C min⁻¹) bis 97°C.

Temperaturprogramm 5 (TP5): Anfangstemp. 85°C (5 min), linearer Temp.-Anstieg (1°C min⁻¹) bis 90°C, linearer Temp.-Anstieg (0.1°C min⁻¹) bis 92°C.

Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC): Für analytische Chromatogramme wurde eine Waters 515 Pumpe mit einem Waters 2487 Dual λ Abs. Dtetektor und einem Waters

746 Integrator benutzt. Präparative Trennungen wurden mit einer *Knauer* 64 Anlage mit einem *Soma* S-3702 UV/VIS-Detektor durchgeführt. Die Chromatogramme wurden mit einem *Shimadzu* C-R3A Integrator aufgenommen. Zur Trennung wurden Säulen folgenden Typs verwendet: Daicel Chiracel OD-H (250 × 4.6 mm), Nova Pak HR (19 × 300 mm) und Chiralcel OD (21 × 250 mm).

8.1.3 Belichtungsquellen

Für Belichtungsversuche wurden ein RPR-100 Rayonet[®] Photoreaktor der Fa. *Southern New England* Ultraviolet, bestückt mit RPR 350 nm Lampen, eine 250 W Halogenlampe (*Osram Power Star* HQI/D) und eine 150 W Tageslichtlampe (*Philips 150-W Spotline*[®] R80) verwendet.

8.1.4 Vorbereitung der Versuche

Lösungsmittel und Inertgase: Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach Standard-Methoden gereinigt und getrocknet.^[2] Als Inertgase wurden Reinststickstoff (99.95 %) (für synthetische Operationen unter Luft- oder Feuchtigkeitsausschluß) oder Argon (für Radikalreaktionen) verwendet.

Ausgangsverbindungen und Reagenzien: Die Synthesen und Bezugsquellen der benötigten Ausgangs- und Referenzverbindungen sind bereits in den einzelnen Kapiteln abgedruckt. Ausgangsverbindungen und Reagenzien, auf dessen Quelle nicht explizit verwiesen worden sind, wurden aus der Chemikalienausgabe der Universität Würzburg bezogen und nach Standardmethoden^[2] gereinigt.

8.2 Literatur

- [1] J. Flügge, *Grundlagen der Polarimetrie*, Bd. 88, Zeiss, Oberkochen/Württ., **1965**, 62.
- [2] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perin, *Purification of Laboratory Chemicals* 2. Aufl., Pergamon Press, Oxford, **1980**.

Dank

An dieser Stelle möchte ich einigen Personen danken, die mich während der Doktorarbeit begleitet und unterstützt haben:

Der erste Dank gilt meinen Chef, Herrn Priv.-Doz. Dr. Jens Hartung, für die Betreuung der vorliegenden Arbeit, die Diskussionsbereitschaft, Hilfestellung und Begeisterungsfähigkeit nicht nur auf wissenschaftlicher Basis.

Als nächstes sei der AK Hartung genannt, der nach den Anfängen aus dem Arbeitsquadrat (Margit, Micha, Rainer und Jens) mit Simone, Tina, Waldo & Marco, Tommi und Al inzwischen einen echten –kreis gebildet hat. Marco und Waldo gilt außerdem ein spezieller Dank für die erste Korrektur dieser Arbeit. Im erweiterten Sinne des AKs danke ich darüberhinaus besonders unseren Auszubildenden Steffi Laug und Patricia Kunz sowie meinen F-Praktikanten Alexander Murso und Binh Nguyen für die vielen tollen Ergebnisse.

Dem AK Bringmann, unserem „Schwester-AK“, sei für die vielen Möglichkeiten gedankt, die eine große Arbeitsgruppe zu bieten hat (von CD bis GC-MS). Speziell möchte ich den Rechnern Christian Rummey und Jürgen Kraus für die technische Unterstützung ;o) danken und Andi Wuzik, Matthias Wenzel, Doris Feineis, Petra Henschel, Manu Michel und Heike Endreß für Laborhilfe und Seelsorge.

Weiterhin danke ich den Mitarbeitern der Serviceabteilungen und Werkstätten der chemischen Institute der Universität Würzburg, deren Unterstützung ich in Anspruch genommen habe.

Mein besonderer Dank gilt all denjenigen, die eine wichtige Rolle in meinen Leben spielen und somit einen entscheidenden Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit geleistet haben:

Meine Würzburger Zeit wäre nicht halb so schön gewesen (eine einzige „Dauerwelle“) ohne meine Dalton-Brüder: Rainer Kneuer, Stefan Tasler, Heinrich Jehle, Matthias Pfeiffer (immer schön der Länge nach) und ihren „Frälas“.

Meine Familie hat mich während der gesamten Arbeit mit allen Kräften unterstützt, neben meinen Eltern gilt daher auch meinen „Schwiechelertern“ Monika und Wolfgang ein Riesen-Dank.

Mein größter Dank aber geht an meine Frau Dani, ohne die kaum etwas, mit der einfach alles geht (Yak älska Dei!).

Lebenslauf

- 24.11.1970 Geboren in Wolfenbüttel als Sohn von Diethild und Karl-Heinz Schmidt
- 07.1977 – 06.1981 Grundschule in Wolfenbüttel
- 07.1981 – 06.1983 Orientierungsstufe in Wolfenbüttel
- 07.1983 – 06.1990 Allgemeine Hochschulreife am Gymnasium Große Schule in Wolfenbüttel
- 07.1990 – 06.1991 Ableistung des Grundwehrdienstes als Sanitäter in Goslar
- 11.1991 – 12.1997 Studium der Chemie (Diplom)
- 04.1994 Vordiplomprüfung
- 12.1997 Abschluß des Diplom-Chemiker Hauptexamens mit der Diplomarbeit am Institut für Org. Chemie, Universität Würzburg unter Anleitung von Priv.-Doz. Dr. J. Hartung:

„Oxidative Transformationen von Alkenolen zu sauerstoffhaltigen Heterocyclen“
- seit 01.1998 Beginn der vorliegenden Arbeit
- 01.1998 – 02.2002 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg

Erklärung

Hiermit erkläre ich ehrenwörtlich, daß ich die Dissertation: „*Vanadium(V)-katalysierte Oxidationen substituierter Bishomoallylalkohole zur stereoselektiven O-Heterocyclen-Synthese*“ selbständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Ich erkläre außerdem, daß diese Dissertation weder in gleicher oder anderer Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Ich habe früher außer den mit dem Zulassungsgesuch urkundlich vorgelegten Graden keine weiteren akademischen Grade erworben oder zu erwerben versucht.

Würzburg, 21. August 2002

Philipp Schmidt