

**Zur Vanadium(V)-katalysierten Oxidation von Bromid
und deren Anwendung in der Synthese von
Aplysiapyranoid A und strukturell einfacher,
bromierter *O*-Heterocyclen**

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

vorgelegt von

Marco Greb

aus

Salmünster

Würzburg 2004

Eingereicht am: _____

Bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie

1. Gutachter: _____

2. Gutachter: _____

der Dissertation

1. Prüfer: _____

2. Prüfer: _____

3. Prüfer: _____

des öffentlichen Promotionskolloquiums

Tag der mündlichen Prüfung: _____

Doktorurkunde ausgehändigt am: _____

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 2000 bis Januar 2004
am Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg angefertigt.

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

meinen Eltern als Dank

Erläuterungen

Die vorliegende Arbeit ist in eine Einleitung (Kapitel 1), fünf thematische Teile (Kapitel 2–6), eine Zusammenfassung in deutsch (Kapitel 7) und in englisch (Kapitel 8) sowie in einen allgemeinen Anhang (Kapitel 9) gegliedert. Dabei sind Strukturformeln bzw. chemische Verbindungen, Abbildungen, Schemata und Tabellen für das jeweilige Kapitel chronologisch nummeriert. Stereoisomere wurden mit einer gemeinsamen Verbindungsnummer gekennzeichnet, wobei eine Unterscheidung durch den jeweiligen stereochemischen Deskriptor kenntlich gemacht ist. Bei Verbindungen die nicht mittels absoluten stereochemischen Deskriptoren (z.B. *R,S*) zugeordnet sind, handelt es sich um racemische Gemische.

Für jedes Kapitel ist ein separates Literaturverzeichnis mit Literaturangaben und Anmerkungen angegeben, wobei Literaturstellen, die mehrfach zitiert wurden, jeweils für jedes Kapitel neu berücksichtigt wurden.

Die thematischen Teile setzen sich jeweils zusammen aus einem theoretischen und dem dazugehörigen experimentellen Teil. Die allgemeinen experimentellen Methoden sowie die verwendeten Messgeräte, die für alle experimentellen Teile gelten, sind im allgemeinen Anhang (Kapitel 9) zusammengefasst und aufgeführt.

Verwendete Abkürzungen

Ac	Acetyl
acac	Monoanion von Acetylacetonat
AIBN	α,α' -Azoisobutyronitril
AMV	Ammoniummetavanadat
A.n.I	Bromidperoxidase I aus dem Knotentang <i>Ascophyllum nodosum</i>
<i>p</i> -An	<i>para</i> -Anisyl
Ar	Aryl
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
Enz	Enzym
Et	Ethyl
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N</i> -Dimethylformamid
E	Energie
ESI-MS	Electrospray Ionization Mass Spectrometry
Et	Ethyl
F.v.A.P.	Acetonpuder aus Algenmaterial des Blasentangs <i>Fucus vesiculosus</i>
GC	Gaschromatographie
IR	Infrarotspektroskopie
L	Ligand
LDA	Lithium-Diispropylamid
Me	Methyl
MCD	2-Monochlordimedon
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
MS	Massenspektroskopie
MTB	<i>tert</i> -Butylmethylether
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance

NOE	Nuclear Overhauser Enhancement
NOESY	NOE-spectroscopy
PPAA	Propylphosphonic acid anhydride
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
PP	Phosphatpuffer
PPAA	Propane phosphonic acid anhydride
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
Py	Pyridin
R	organischer Rest
Sdp.	Siedepunkt
Schmp.	Schmelzpunkt
Sub	Substrat
T	Temperatur
TBCD	2,2,4,4-Tetrabromcyclohexadien-1-on
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
Tos	<i>para</i> -Toluolsufonyl
TP	Temperaturprogramm für Gaschromatographie
U	Unit, spezifische Enzymaktivität
VBPO	Vanadium-abhängige Bromidperoxidase
VHPO	Vanadium-abhängige Halogenidperoxidase
X	Halogen

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Literatur	7
2	Vanadium als funktionale Modelle Vanadium-abhängiger Halogenidperoxidasen	9
2.1	Funktionale Modelle Vanadium-abhängiger Halogenidperoxidasen	9
2.2	Synthese und Eigenschaften von Vanadium(V)-Schiffbasekomplexen	14
2.2.1	Synthese von Schiffbaseliganden	14
2.2.2	Synthese und spektroskopische Eigenschaften von Vanadium(V)-Schiffbasekomplexen	16
2.2.3	Strukturelle Eigenschaften	18
2.2.4	Elektrophilie von Vanadium-Schiffbasekomplexen mit TBHP: Der X_{so} -Parameter	18
2.2.5	ESI-MS-Untersuchungen	20
2.2.5.1	ESI-MS-Untersuchungen von $VO(L^9)(OEt)$ (26)	21
2.2.5.2	ESI-MS-Untersuchungen von $VO(L^9)(OEt)$ (26) unter Zugabe von TBHP: spektrometrische Erfassung des Peroxykomplexes	22
2.2.6	Untersuchungen zur thermodynamischen Stabilität von Vanadium-Schiffbasekomplexen	23
2.3	Fazit	27
2.4	Experimenteller Teil	28
2.4.1	Allgemeine Vorbemerkungen	28
2.4.2	Synthese der Schiffbaseliganden 14a–g	28
2.4.2.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Schiffbaseliganden	28
2.4.2.1.1	2-(Salicylidenimin)-1-hydroxybenzol (14a) (H_2L^1)	29
2.4.2.1.2	2-(3,5-Di- <i>tert</i> -butylsalicylidenimin)-1-hydroxybenzol (14b) (H_2L^2)	29
2.4.2.1.3	2-(3,5-Di- <i>tert</i> -butylsalicylidenimin)propan-1,2-diol (14c) (H_2L^3)	30
2.4.2.1.4	(<i>2S</i>)-2-(3,5-Di- <i>tert</i> -butylsalicylidenimin)-3-methylbutan-1-ol (14d) (H_2L^4)	30
2.4.2.1.5	(<i>2S</i>)-2-(3,5-Di- <i>tert</i> -butylsalicylidenimin)-3,3-dimethylbutan-1-ol (14e) (H_2L^5)	31
2.4.2.1.6	(<i>2S</i>)-2-(3,5-Di- <i>tert</i> -butylsalicylidenimin)-4-sulfanylbutan-1-ol (14f) (H_2L^6)	32
2.4.2.1.7	(<i>2S</i>)-2-(3,5-Di- <i>tert</i> -butylsalicylidenimin)-4-sulfenylbutan-1-ol (14g) (H_2L^7)	33
2.4.3	Synthese der Vanadium(V)-Schiffbasekomplexe 9a–h	34

2.4.3.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Vanadium-Schiffbasekomplexen	34
2.4.3.2	VO(L ¹)(OEt)(EtOH) (9a)	34
2.4.3.3	VO(L ²)(OEt) (9b)	34
2.4.3.4	VO(L ³)(OEt) (9c)	35
2.4.3.5	VO(L ⁴)(OEt) (9d)	35
2.4.3.6	VO(L ⁵)(OEt) (9e)	36
2.4.3.7	VO(L ⁶)(OEt) (9f)	36
2.4.3.8	VO(L ⁷)(OEt) (9g)	37
2.4.3.9	VO(L ⁸)(OEt) (9h)	37
2.4.3.10	VO(L ⁹)(OEt) (26)	38
2.4.4	Untersuchungen zur Ermittlung des X _{so} -Parameters	38
2.4.5	ESI-MS-Untersuchungen	39
2.4.6	Untersuchungen zur thermodynamischen Stabilität der Vanadium(V)-Schiffbasekomplexen 9a , 30 und 31	40
2.4.6.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift und Vorbemerkungen	40
2.4.6.2	Umsetzung von VO(L ¹)(OEt)(EtOH) (9a) mit H ₂ L ¹⁰ 28 und Gegenexperiment	40
2.4.6.3	Umsetzung von VO(L ¹)(OEt)(EtOH) (9a) mit H ₂ L ¹¹ 29 und Gegenexperiment	41
2.4.6.4	Umsetzung von H ₂ L ¹ 14a und H ₂ L ¹⁰ 28 mit VO(OEt) ₃	41
2.5	Anhang	42
2.5.1	Röntgenstrukturdaten für VO(L ⁴)(O <i>i</i> Pr) (19)	42
2.5.2	¹³ C-Spektren ausgewählter Verbindungen	44
2.6	Literatur	47

3	Vanadium(V)-Schiffbasekomplexe als funktionale Modelle	
	Vanadium-abhängiger Halogenidperoxidasen in der Oxidation von Bromid zum Aufbau bromierter O-Heterocyclen	49
3.1	Motivation	49
3.2	Vanadium-Schiffbasekomplex-katalysierte Oxidation von Bromid	51
3.2.1	Vorarbeiten	51
3.2.2	Untersuchungen zur katalytischen Aktivität von Vanadium-Schiffbasekomplexen	53
3.2.3	Variation der Katalysatoren	54

3.2.4	Anwendung der Vanadium(V)-Schiffbasekatalysatoren in der Oxidation von Bromid zur Darstellung bromierter <i>O</i> -Heterocyclen	57
3.2.5	Diskussion der Ergebnisse	64
3.2.6	Erste Anwendungen der VBPO-Modellreaktion in Naturstoffsynthesen	65
3.2.6.1	Synthese von <i>allo</i> -Muscarin (23a) und Muscarin (23b)	65
3.2.6.2	Darstellung des 2-Epimers 26 von Magnosalicin	66
3.2.6.3	Synthese des Caespitan-Modells 29	67
3.2.7	Mechanistische Untersuchungen – Die Suche nach Intermediaten	68
3.3	Molybdän-katalysierte Oxidationen von Bromid und Chlorid	73
3.3.1	MoO ₂ (L ¹) (44) in der Oxidation von Bromid zur Umsetzung substituierter 4-Penten-1-ole zu bromierten Tetrahydrofuranen	73
3.3.2	MoO ₂ (L ¹) (44) in der Oxidation von Chlorid zum Aufbau chlorierter Tetrahydrofurane	75
3.4	Fazit	77
3.5	Experimenteller Teil	78
3.5.1	Allgemeine Vorbemerkungen	78
3.5.2	Umsetzung von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (1a) mit VO(L ¹)(OEt)(EtOH) (2a), H ₂ O ₂ und KBr	78
3.5.3	Vanadium(V)-Schiffbasekomplex-katalysierte Oxidationen von Bromid in wasserfreien Medien: Untersuchungen zur katalytischen Aktivität	78
3.5.4	Untersuchungen zur Zeitabhängigkeit der Bromidoxidation mit Vanadium-Schiffbasekomplexen, TBHP und PyHBr	79
3.5.4.1	Umsatzkurven der Katalysatoren 2a–h (1 mol%) in CH ₃ CN	79
3.5.4.2	Vergleich der Umsatzkurven der Katalysatoren 2a und 2f in CH ₃ CN mit variablen Mengen	80
3.5.4.3	Vergleich der Umsatzkurven der Katalysatoren 2a und 2f in CH ₃ CN mit variablen Mengen	80
3.5.4.4	Studie zur zeitabhängigen Bildung von Br ₂ durch VO(L ¹)(OEt)(EtOH) (2a), TBHP und PyHBr anhand der Bromcyclisierung von 1-Phenyl-4-penten-1-ol	81
3.5.5	Vanadium-Schiffbasekomplex-katalysierte Bromierungsreaktionen	81
3.5.5.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Oxidation von Bromid unter Anwendung der Vanadium(V)-Katalysatoren 2 , TBHP und PyHBr	81
3.5.5.2	Bromierung von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (1a)	82
3.5.5.3	Bromierung von 2-Phenyl-4-penten-1-ol (1b)	82

3.5.5.4	Bromierung von 3-Phenyl-4-penten-1-ol (1c)	82
3.5.5.5	Bromierung von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (6)	86
3.5.5.6	Bromierung von (<i>E</i>)-5-Methyl-1-phenyl-4-penten-1-ol (9a)	88
3.5.5.7	Bromierung von (<i>E</i>)-1-Methyl-5-phenyl-4-penten-1-ol (9b)	89
3.5.5.8	Bromierung von 1-(Methoxyphenyl)-4-penten-1-ol (12a)	91
3.5.5.9	Bromierung von 4-Methyl-1-phenyl-4-penten-1-ol (12b)	93
3.5.5.10	Bromierung von 4-Phenyl-4-penten-1-ol (12c)	94
3.5.5.11	Bromierung von 3-(2-Hydroxy-2-phenylethyl)-cyclohexen (14)	95
3.5.5.12	Bromierung von 4-Methyl-1-phenyl-3-penten-1-ol (17)	97
3.5.5.13	Bromierung von 6-Methyl-1-phenyl-5-hepten-1-ol (18)	98
3.5.5.14	Synthese von (2 <i>R</i> *, 3 <i>R</i> *, 4 <i>S</i> *, 5 <i>S</i> *)-2-Brommethyl-4-4-methyl-1,3-bis-(2', 4', 5'-trimethoxyphenyl)tetrahydrofuran (25)	99
3.5.5.15	Bromierung von 5-Methyl-2-phenyl-5-hepten-2-ol (27)	100
3.5.5.16	Bromierung von 1-Acetoxy-5-methyl-1-phenyl-4-hexen (33)	103
3.5.5.17	Bromierung von Anisol (39)	104
3.5.5.18	Bromierung von Thymol (41)	105
3.5.5.19	Bromierung von 2-Chlordimedon (35)	106
3.5.6	Bromierungsreaktionen substituierter Bishomoallylalkohole 1a und 6	107
3.5.6.1	Umsetzung von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (1a) mit elementarem Brom	107
3.5.6.2	Umsetzung von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (1a) mit TBCD	107
3.5.6.2	Umsetzung von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (6) mit TBCD	107
3.5.7	Molybdän-Schiffbasekomplex-katalysierte Halogenidoxidationsreaktionen	108
3.5.7.1	Darstellung von MoO ₂ (L ¹) (44)	108
3.5.8	Molybdän-Schiffbasekomplex-katalysierte Oxidation von Bromid mit MoO ₂ (L ¹) (44), TBHP und PyHBr	108
3.5.8.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Molybdän-katalysierten Oxidation von Bromid unter Verwendung von MoO ₂ (L ¹) (44), TBHP und PyHBr	108
3.5.8.2	Bromierung von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (1a)	109
3.5.8.3	Bromierung von 2-Phenyl-4-penten-1-ol (1b)	109
3.5.8.4	Bromierung von 3-Phenyl-4-penten-1-ol (1c)	109
3.5.9	Molybdän-Schiffbasekomplex-katalysierte Oxidation von Chlorid mit MoO ₂ (L ¹) (44), TBHP und PyHCl	110
3.5.9.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Molybdän-katalysierten Oxidation von Chlorid unter Verwendung von MoO ₂ (L ¹) (44), TBHP und PyHCl	110

3.5.9.2	Chlorierung von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (1a)	110
3.5.9.3	Chlorierung von 2-Phenyl-4-penten-1-ol (1b)	112
3.5.9.4	Versuch zur Chlorierung von 3-Phenyl-4-penten-1-ol (1c)	112
3.6	Anhang	113
3.6.1.1	Röntgenstrukturdaten von MoO ₂ (L ⁵)(EtOH) (45)	113
3.7	Literatur	116
4	Vanadium-abhängige Bromidperoxidase-(VBPO)-katalysierte Reaktionen – Vom funktionalen Modell zur Enzymreaktion	119
4.1	Motivation und Arbeitshypothese	119
4.2	Darstellung von Halohydrinen als Referenzverbindungen	122
4.3	Enzymatische Reaktionen und Vergleich mit Modellreaktionen	124
4.3.1	Allgemeine Vorbemerkungen	124
4.3.2	<i>Fucus vesiculosus</i> -Acetonpuder (F.v.A.P.)	124
4.3.3	Aktivitätsbestimmungen	125
4.3.4	Umsetzungen von substituierten Bishomoallylalkoholen unter Verwendung von VBPOs und Vergleich zu Modellreaktionen	126
4.3.4.1	Umsetzungen von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (8a)	126
4.3.4.2	Umsetzungen von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (8b)	129
4.3.4.3	Umsetzungen von 3-Brom-2,6-dimethyl-5-hepten-2-ol (21)	131
4.3.4.4	Diskussion der Ergebnisse	132
4.4	Fazit	134
4.5	Experimenteller Teil	135
4.5.1	Allgemeine Vorbemerkungen	135
4.5.2	Darstellung von Acetonpuder aus <i>Fucus vesiculosus</i> -Algenmaterial	135
4.5.3	Bestimmung der spezifischen Aktivität U von A.n.I-Enzympräparat und <i>Fucus vesiculosus</i> -Acetonpuder (F.v.A.P.)	136
4.5.3.1	Allgemeine Vorschrift zur Ermittlung der spezifischen Aktivität mittels MCD-Reaktion	137
4.5.3.2	Aktivitätsbestimmung für A.n.I	137
4.5.3.3	Aktivitätsbestimmung für F.v.A.P.	137
4.5.4	Umsetzungen der Bishomoallylalkohole 8a , 8b und 21 unter wässrigen Bedingungen zu Halohydrinen als Referenzsubstanzen	138
4.5.4.1	Umsetzung von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (8a) mit wässriger HOBr-Lösung	139

4.5.4.2	Umsetzungen von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (8a) mit wässrigen NBS-Lösungen	140
4.5.4.2.1	Umsetzung von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (8a) mit NBS in H ₂ O/Aceton	140
4.5.4.2.2	Umsetzung von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (8a) mit NBS in H ₂ O/CH ₃ CN	141
4.5.4.3	Umsetzung von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (8b) mit NBS in H ₂ O/CH ₃ CN	141
4.5.4.4	Umsetzung von 3-Brom-2,6-dimethyl-5-hepten-2-ol (21) zu 3,5-Dibrom-2,6-dimethyl-2,6-dihydroxyheptan (24) in H ₂ O/CH ₃ CN	142
4.5.5	Oxidative Bromierungsreaktionen in Anwesenheit von Anwesenheit von substituierten Bishomoallylkoholen	143
4.5.5.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Bromierungsreaktion mit VO(L ¹)(OEt)(EtOH) (18), TBHP und PyHBr	143
4.5.5.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung von Bishomoallylkoholen mit NH ₄ VO ₃ , H ₂ O ₂ und KBr in CHCl ₃ /H ₂ O	143
4.5.5.3	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung von Bishomoallylkoholen mit NH ₄ VO ₃ , H ₂ O ₂ und KBr in <i>t</i> BuOH/H ₂ O	144
4.5.5.4	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung von Bishomoallylkoholen unter Verwendung von A.n.I, H ₂ O ₂ und KBr	144
4.5.5.5	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung von Bishomoallylkoholen unter Verwendung von F.v.A.P., H ₂ O ₂ und KBr	144
4.5.5.6	Umsetzungen von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (8a) unter wasserfreien Bedingungen	145
4.5.5.6.1	Umsetzung von 8a mit VO(L ¹)(OEt)(EtOH) (18), TBHP und PyHBr in CHCl ₃	145
4.5.5.6.2	Umsetzung von 8a mit VO(L ¹)(OEt)(EtOH) (18), TBHP und PyHBr in CH ₃ CN	145
4.5.5.7	Umsetzungen von 8a mit NH ₄ VO ₃ , H ₂ O ₂ und KBr in CHCl ₃ /H ₂ O	146
4.5.5.8	Umsetzungen von 8a mit NH ₄ VO ₃ , H ₂ O ₂ und KBr in <i>t</i> BuOH/H ₂ O	147
4.5.5.9	Umsetzungen von 8a mit A.n.I, H ₂ O ₂ und KBr in Phosphatpuffer (pH 6)/CH ₃ CN	147
4.5.5.10	Umsetzungen von 8a mit F.v.A.P., H ₂ O ₂ und KBr in Phosphatpuffer (pH 6)/Aceton	148
4.5.5.11	Umsetzungen von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (8b) mit VO(L ¹)(OEt)(EtOH) (18), TBHP und PyHBr in CHCl ₃	148
4.5.5.12	Umsetzungen von 8b mit NH ₄ VO ₃ , H ₂ O ₂ und KBr in CHCl ₃ /H ₂ O	149
4.5.5.13	Umsetzungen von 8b mit NH ₄ VO ₃ , H ₂ O ₂ und KBr in <i>t</i> BuOH/H ₂ O	149
4.5.5.14	Umsetzungen von 8b mit A.n.I, H ₂ O ₂ und KBr in Phosphatpuffer (pH 6)/CH ₃ CN	150

4.5.5.15	Umsetzungen von 8b mit F.v.A.P., H ₂ O ₂ und KBr in Phosphatpuffer (pH 6)/Aceton	150
4.5.5.16	Umsetzungen von 3-Brom-2,6-dimethyl-5-hepten-2-ol (21)	
4.5.5.16.1	Umsetzungen von 21 mit A.n.I, H ₂ O ₂ und KBr in Phosphatpuffer (pH 6)/CH ₃ CN	151
4.5.5.16.2	Umsetzungen von 21 mit F.v.A.P., H ₂ O ₂ und KBr in Phosphatpuffer (pH 6)/Aceton	151
4.6	Literatur	152
5	Darstellung vicinaler Bromhydrine aus β-Hydroxycarbonsäuren	155
5.1	Motivation und Arbeitsgrundlage	155
5.2	Synthese von β-Hydroxycarbonsäuren	157
5.3	Radikalische Darstellung von 1,2-Bromhydrinen	158
5.3.1	Optimierung der Reaktionsbedingungen und mechanistische Untersuchungen	158
5.3.2	Darstellung Styrol-abgeleiteter Bromhydrine	160
5.3.3	Diastereoselektive 1,2-Bromhydrinbildung ausgehend von 3-Hydroxy-2-methyl- cyclohexylcarbonsäure	161
5.4	Versuche zur Darstellung von α- und γ-Bromhydrinen	163
5.5	Fazit	164
5.6	Experimenteller Teil	165
5.6.1	Allgemeine Vorbemerkungen	165
5.6.2	Darstellung der β -Hydroxycarbonsäuren 4a und 4d	165
5.6.2.1	Synthese von 2-Ethyl-3-hydroxy-3-methylbutansäure (4a)	165
5.6.2.1.1	Darstellung von Ethyl-(2-ethyl-3-hydroxy-3-methyl)butyrat (13)	165
5.6.2.1.2	Darstellung von 2-Ethyl-3-hydroxy-3-methylbutansäure (4a)	166
5.6.2.2	Synthese von 2-Ethyl-3-hydroxy-3-methylbutansäure (4d)	166
5.6.2.2.1	Darstellung von Ethyl-(1-methyl-2-oxocyclohexyl)carboxylat (15)	166
5.6.2.2.2	Darstellung von Ethyl-(2-hydroxy-1-methylcyclohexyl)carboxylat (16)	167
5.6.2.2.3	Darstellung von 2-Hydroxy-1-methylcyclohexylcarbonsäure (4d)	168
5.6.3	Allgemeine Arbeitsvorschriften zur Darstellung von <i>N</i> -(Acycloxy)- substituierten Pyridin-2(1 <i>H</i>)thionen und ihre photochemisch induzierte Umwandlung in Anwesenheit von BrCCl ₃	169
5.6.3.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umsetzung von Hydroxycarbonsäuren mit <i>N</i> -(Hydroxy)pyridin-2(1 <i>H</i>)thion (7)	169

5.6.3.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur photochemischen Umsetzung von mit <i>N</i> -(Acyloxy)pyridin-2(1 <i>H</i>)thionen in Anwesenheit von BrCCl ₃	170
5.6.4	Radikalische Darstellung von 3-Brom-2-methyl-2-pentanol (1a) und Optimierung der Reaktionsbedingungen	170
5.6.4.1	Darstellung von 3-Brom-2-methyl-2-pentanol (1a)	170
5.6.4.1.1	Darstellung von <i>N</i> -(2-Hydroxy-2-methyl-3-propyl-1-carboxyloxy)-pyridin-2(1 <i>H</i>)thion (3a) (Variante 1)	170
5.6.4.1.2	Photolyse von <i>N</i> -(2-Hydroxy-2-methyl-3-propyl-1-carboxyloxy)-pyridin-2(1 <i>H</i>)thion (3a) zu 3-Brom-2-methyl-2-pentanol (1a)	171
5.6.4.1.3	Darstellung von <i>N</i> -(2-Hydroxy-2-methyl-3-propyl-1-carboxyloxy)-pyridin-2(1 <i>H</i>)thion (3a) (Variante 2)	171
5.6.4.1.4	Photolyse von <i>N</i> -(2-Hydroxy-2-methyl-3-propyl-1-carboxyloxy)-pyridin-2(1 <i>H</i>)thion (3a) zu 3-Brom-2-methyl-2-pentanol (1a)	172
5.6.4.1.5	Darstellung von <i>N</i> -(2-Hydroxy-2-methyl-3-propyl-1-carboxyloxy)-pyridin-2(1 <i>H</i>)thion (3a) (Variante 3)	172
5.6.4.1.6	Photolyse von <i>N</i> -(2-Hydroxy-2-methyl-3-propyl-1-carboxyloxy)-pyridin-2(1 <i>H</i>)thion (3a) zu 3-Brom-2-methyl-2-pentanol (1a)	172
5.6.4.1.7	Versuch zur Darstellung von <i>N</i> -(2-Hydroxy-2-methyl-3-propyl-1-carboxyloxy)-5-(<i>p</i> -methoxyphenyl)-4-methylthiazol-2(3 <i>H</i>)thion (17)	173
5.6.5	Mechanistische Untersuchungen zur möglichen Bildung des 2-Ethyl-3,3-dimethyl- β -propiolacton (18)	173
5.6.5.1	Darstellung von 2-Ethyl-3,3-dimethyl- β -propiolacton (18) durch Umsetzung von 2-Ethyl-3-hydroxy-3-methylbutansäure (4a) mit DIC	173
5.6.5.2	Untersuchung zur nucleophilen Öffnung von 2-Ethyl-3,3-dimethyl- β -propiolacton (18) mit <i>N</i> -(Hydroxy)pyridin-2(1 <i>H</i>)thion (7)	174
5.6.6	Radikalische Synthese der Styrol-abgeleiteten Bromhydrine 1b und 1c	174
5.6.6.1	Darstellung von (<i>R</i>)-2-Brom-1-phenylethanol (1b)	174
5.6.6.2	Darstellung von 2-Brom-2-phenylethanol (1c)	175
5.6.7	Radikalische Darstellung von 2-Brom-2-methylcyclohexanol (1d)	176
5.6.7.1	Darstellung des Radikalvorläufers 3d aus 1-Methyl-2-hydroxycyclohexyl-carbonsäure (4d)	176
5.6.7.2	Photolyse von 3d zu 2-Brom-2-methylcyclohexanol (1d)	176
5.6.7.3	Umsetzung von 1-Methylcyclohexen (20) zu <i>trans</i> -2-Brom-2-methylcyclohexanol (1d) als Referenzverbindung	177

5.6.8	Versuche zur radikalischen Darstellung von 1-Brom-1-hydroxy-methylcyclohexan (25)	178
5.6.8	Versuche zur radikalischen Darstellung von 5-Brom-cyclohex-4-en-1,2,3-triol (28)	179
5.7	Literatur	180
6	Synthese von Aplysiapyranoid A und abgeleiteter Naturstoff-Derivate	183
6.1	Einleitung und Motivation	183
6.2	Synthese von Aplysiapyranoid-Modellsystemen – Methodische Arbeiten	184
6.2.1	Motivation	184
6.2.2	Strategie zum Aufbau von Aplysiapyranoid-Modellsystemen	186
6.2.3	Synthese substituierter tertiärer Bishomoallylalkohole	187
6.2.4	Bromcyclisierungsreaktionen substituierter tertiärer Bishomoallylalkohole	189
6.2.5	Alternative Syntheseroute von Aplysiapyranoid-Modellsystemen	191
6.2.6	Fazit	193
6.3	Totalsynthese von Aplysiapyranoid A (1), dessen 5-Epimer <i>epi-1</i> und abgeleiteter Strukturen	194
6.3.1	Synthesestrategie	194
6.3.2	Gerichteter Aufbau des tertiären Bishomoallylalkohols 37 als acyclischer Vorläufer für Tetrahydropyrane	195
6.3.3	Modulare Synthese zum Aufbau von mehrfach halogenierten Tetrahydropyranen	197
6.3.3.1	Halogencyclisierungen zum Aufbau der Tetrahydropyran-Grundgerüste	197
6.3.3.2	Decarboxylative Halogenierungen von substituierten Tetrahydropyran-carbonsäuren zum Aufbau mehrfach halogener Tetrahydropyrane	200
6.3.3.3	Versuche zur Erschließung enantiomerenreiner Bausteine	205
6.3.4	Finale Stufen zur Synthese von Aplysiapyranoid A (1) und dessen 5-Epimer <i>epi-1</i>	206
6.3.5	Fazit	208
6.4	Experimenteller Teil	210
6.4.1	Allgemeine Vorbemerkungen	210
6.4.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	210
6.4.2.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Verseifung von Carbonsäureestern mit LiOH	210

6.4.2.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Bromcyclisierung von substituierten Bishomoallylalkoholen unter Verwendung von VO(L ¹)(OEt)(EtOH) (24), TBHP und PyHBr	210
6.4.2.3	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von <i>N</i> -Acyl-substituierten Pyridin-2(1 <i>H</i>)thion-Radikalvorläufern	211
6.4.2.4	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Photolyse von <i>N</i> -Acyl-substituierten Pyridin-2(1 <i>H</i>)thionen in Anwesenheit von BrCCl ₃	211
6.4.2.4	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Photolyse von <i>N</i> -Acyl-substituierten Pyridin-2(1 <i>H</i>)thionen in Anwesenheit von CCl ₄	211
6.4.3	Synthese der substituierten tertiären Bishomoallylalkohole 17a–d	212
6.4.3.1	Synthese von 2,6-Dimethyl-5-hepten-2-ol (17a)	212
6.4.3.1.1	Darstellung von Ethyl-(2-acetyl-5-methyl)-4-hexenoat (15)	212
6.4.3.1.2	Darstellung von 6-Methyl-5-hepten-2-on (16)	212
6.4.3.1.3	Darstellung von 2,6-Dimethyl-5-hepten-2-ol (17a)	212
6.4.3.2	Synthese von Ethyl-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-methyl]-4-hexenoat (17b)	214
6.4.3.2.1	Darstellung von Diethyl-(3-methylbut-2-en-1-yl)malonat (19)	214
6.4.3.2.2	Darstellung von Ethyl-(5-methyl)-4-hexenoat (20)	214
6.4.3.2.3	Synthese von Ethyl-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-methyl]-4-hexenoat (17b)	215
6.4.3.3	Darstellung von 2-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-5-methyl-4-hexensäure (21)	216
6.4.3.4	Darstellung von <i>N</i> -{[2-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-5-methylhex-4-enoyl]oxy}-pyridin-2(1 <i>H</i>)thion (21)	217
6.4.3.5	Darstellung von 3-Brom-2,6-dimethyl-5-hepten-2-ol (17c)	218
6.4.3.6	Darstellung von 3-Chlor-2,6-dimethyl-5-hepten-2-ol (17d)	219
6.4.4	Bromcyclisierungen der Bishomoallylalkohole 17a–d unter Verwendung von VO(L ¹)(OEt)(EtOH) (24)	220
6.4.4.1	Bromcyclisierung von 2,6-Dimethyl-5-hepten-2-ol (17a)	220
6.4.4.2	Bromcyclisierung von Ethyl-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-methyl]-4-hexenoat (17b)	221
6.4.4.3	Bromcyclisierung von 3-Brom-2,6-dimethyl-5-hepten-2-ol (17c)	223
6.4.4.3	Bromcyclisierung von 3-Chlor-2,6-dimethyl-5-hepten-2-ol (17d)	224
6.4.5	Darstellung von 3,5- <i>cis</i> -5-Brom-2,2,6,6-tetramethyltetrahydropyran-3-carbonsäure (28)	226
6.4.6	Darstellung von <i>N</i> -[3,5- <i>cis</i> -5-Brom-2,2,6,6-tetramethyltetrahydropyran-3-carbonyloxy]pyridin-2(1 <i>H</i>)thion (29)	227

6.4.7	Darstellung von 3,5-Dibrom-2,2,6,6-tetramethyltetrahydropyran (25a)	227
6.4.8	Synthese des acyclischen Vorläufers Methyl-[(<i>E</i>)-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-phenyl]-4-hexenoat (37)	228
6.4.8.1	Darstellung von Methyl-(5-oxo-5-phenyl)pentanoat (32)	228
6.4.8.2	Darstellung von Methyl-(5-hydroxy-5-phenyl)hexanoat (33) und 6-Methyl-6-phenyltetrahydropyran-2-on (34)	229
6.4.8.3	Darstellung von Methyl-[(<i>E</i>)-(5-phenyl)]-4-hexanoat (35)	231
6.4.8.4	Darstellung von Methyl-[(<i>E</i>)-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-phenyl]-4-hexanoat (37)	232
6.4.9	Halogencyclisierungen von Methyl-[(<i>E</i>)-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-phenyl]-4-hexanoat (37)	233
6.4.9.1	Bromcyclisierung von Methyl-[(<i>E</i>)-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-phenyl]-4-hexanoat (37)	233
6.4.9.2	Darstellung von (<i>E</i>)-3-Brom-2-methyl-6-phenyl-5-hepten-2-ol (42)	236
6.4.9.3	Bromcyclisierung von (<i>E</i>)-3-Brom-2-methyl-6-phenyl-5-hepten-2-ol (42)	237
6.4.9.4	Chlorcyclisierung von Methyl-[(<i>E</i>)-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-phenyl]-4-hexanoat (37)	238
6.4.10	Darstellung von 5-Brom-2,2,6-trimethyl-6-phenyltetrahydropyran-3-carbonsäure (45a)	239
6.4.11	Darstellung von 5-Chlor-2,2,6-trimethyl-6-phenyltetrahydropyran-3-carbonsäure (45a)	240
6.4.12	Decarboxylative Halogenierungsreaktionen der Tetrahydropyrancarbonsäuren 45a und 45b	241
6.4.12.1	Darstellung von <i>N</i> -[5,6- <i>trans</i> -5-Brom-2,6,6-trimethyl-2-phenyltetrahydropyran-3-carboxyloxy]pyridin-2(<i>1H</i>)thion (47)	241
6.4.12.2	Darstellung von 2,3- <i>trans</i> -3,5-Dibrom-2,6,6-trimethyl-2-phenyltetrahydropyran (48)	242
6.4.12.3	Darstellung von 2,3- <i>trans</i> -3-Brom-5-chlor-2,6,6-trimethyl-2-phenyltetrahydropyran (49)	243
6.4.12.4	Darstellung von 5,6- <i>trans</i> -3-Brom-5-chlor-2,2,6-trimethyl-6-phenyltetrahydropyran (52)	246
6.4.12.5	Darstellung von 2,3- <i>trans</i> -3-Brom-5-fluor-2,2,6-trimethyl-2-phenyltetrahydropyran (52)	247
6.4.12.6	Umsetzung von 45a über Säureaktivierung mit (<i>R</i>)-Phenylethylamin	248

6.4.13	Darstellung von Methyl-(2,3- <i>trans</i> -3,5- <i>trans</i> -3,5-Dibrom-2,6,6-trimethyl-tetrahydropyran)-2-carboxylat (57a)	250
6.4.13.1	Darstellung von 2,3- <i>trans</i> -3,5- <i>trans</i> -3,5-Dibrom-2,6,6-trimethyltetrahydro- pyran-2-carbonsäure (56a)	250
6.4.13.2	Darstellung von Methyl-(2,3- <i>trans</i> -3,5- <i>trans</i> -3,5-Dibrom-2,6,6-trimethyl- tetrahydropyran)-2-carboxylat (57a)	251
6.4.14	Darstellung von Methyl-(2,3- <i>trans</i> -3,5- <i>cis</i> -3,5-Dibrom-2,6,6-trimethyl- tetrahydropyran)-2-carboxylat (57b)	252
6.4.14.1	Darstellung von 2,3- <i>trans</i> -3,5- <i>cis</i> -3,5-Dibrom-2,6,6-trimethyltetrahydro- pyran-2-carbonsäure (56b)	252
6.4.14.2	Darstellung von Methyl-(2,3- <i>trans</i> -3,5- <i>cis</i> -3,5-Dibrom-2,6,6-trimethyl- tetrahydropyran)-2-carboxylat (57b)	252
6.4.15	Darstellung des 5-Epimers <i>epi</i> - 1 von Aplysiapyranoid A (1)	253
6.4.15.1	Darstellung von 2,3- <i>trans</i> -3,5- <i>cis</i> -3,5-Dibrom-2,6,6-trimethyl- tetrahydropyran-2-carbaldehyd (58b)	253
6.4.15.2	Darstellung des 5-Epimers <i>epi</i> - 1 von Aplysiapyranoid A (1)	254
6.4.16	Darstellung von Aplysiapyranoid A (1)	253
6.4.16.1	Darstellung von 2,3- <i>trans</i> -3,5- <i>trans</i> -3,5-Dibrom-2,6,6-trimethyl- tetrahydropyran-2-carbaldehyd (58a)	255
6.4.16.2	Darstellung von Aplysiapyranoid A (1)	255
6.5	Anhang	257
6.5.1	Röntgenstrukturanalysen	257
6.5.2	¹³ C-Spektren ausgewählter Verbindungen	269
6.6	Literatur	272
7	Zusammenfassung	275
7.1	Literatur	281
8	Summary	283
8.1	References	289
9	Anhang	291
9.1	Allgemeine experimentelle Methoden	291
9.2	Literatur	293

1 Einleitung

Die Verbreitung von Organochlorverbindungen in der Biosphäre wurde lange Zeit auf eine Erzeugung aus anthropogenen Quellen zurückgeführt. So wurden Substanzen wie „Dichlordiphenyltrichlorethan“ (DDT), Hexachlorcyclohexan (Lindan), polychlorierte Biphenyle (PCBs) und Chlorphenole aufgrund ihrer toxischen Wirkung gegenüber Pilzen, Bakterien und Insekten über viele Jahre hinweg als Holzschutzmittel, Pestizide oder Insektizide eingesetzt, mit zu jener Zeit ungeahnten ökologischen Folgen.^[1-3] Allerdings sind entgegen diesen Erkenntnissen aus natürlichen Quellen stammende, halogenierte Verbindungen weiter verbreitet als weithin angenommen, so sind heute fast 3200 biogene Organohalogenverbindungen bekannt.^[4] Dabei ist nicht nur die hohe Diversität der isolierten Strukturen, sondern auch ihre Quantität beeindruckend. Beispielsweise übertrifft die biogene Erzeugung von Haloformen die der anthropogenen Generierung um das 10–100-fache. Organohalogenverbindungen sind somit Teil eines Kreislaufs (z.B. Bromkreislauf) zwischen Meer, Atmosphäre, Lithosphäre und Hydrosphäre (Abb. 1.1).^[4-6]

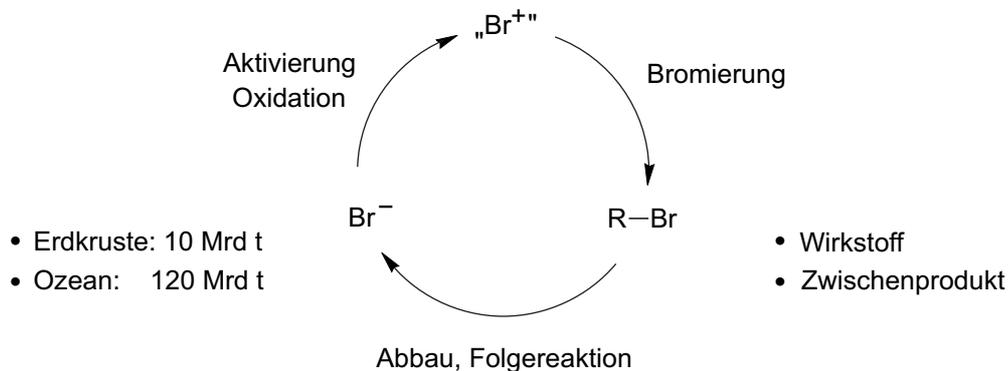


Abbildung 1.1. Bromkreislauf zwischen Lithosphäre (Br^-) über die Biosphäre („ Br^+ “ und R-Br , mit „ Br^+ “ = HOBr , Br_2 , Br_3^-) oder Atmosphäre (R-Br) zurück zu anorganischem Bromid (Br^-).

Aus diesen Gründen sind den vergangenen Jahrzehnten die Aufklärung natürlicher Halogenierungswege und die Etablierung biogen erzeugter halogener Verbindungen für die Naturstoffchemie zunehmend in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Meerwasser ist reich an Halogeniden ($c_{\text{Cl}} = 0.5 \text{ M}$, $c_{\text{Br}} = 0.1 \text{ mM}$, $c_{\text{I}} = 1 \text{ } \mu\text{M}$).^[7] So überrascht es nicht, dass insbesondere marine Lebewesen sich dieses nahezu unerschöpfliche Reservoir zunutze machen und Wege fanden, diese vergleichsweise inerten Anionen biosynthetisch zur Gewinnung von

Sekundärmetaboliten zu aktivieren. So sind neben Bakterien und Pilzen, z.B. *Curvularia inaequalis*, insbesondere Schwämme und Algen, wie die Braunalge *Ascophyllum nodosum* oder Rotalgen der Gattung *Laurencia* in der Lage halogenierte organische Verbindungen mit einer hohen strukturellen Vielfalt zu erzeugen. Bereits bei Betrachtung von aus marinen Organismen isolierten *O*-Heterocyclen wird diese Diversität ersichtlich: So sind u.a. terpenoide oder acetogenine cyclische Ether der Ringgröße fünf bis neun bekannt (Abbildung 1.2).^[8–12]

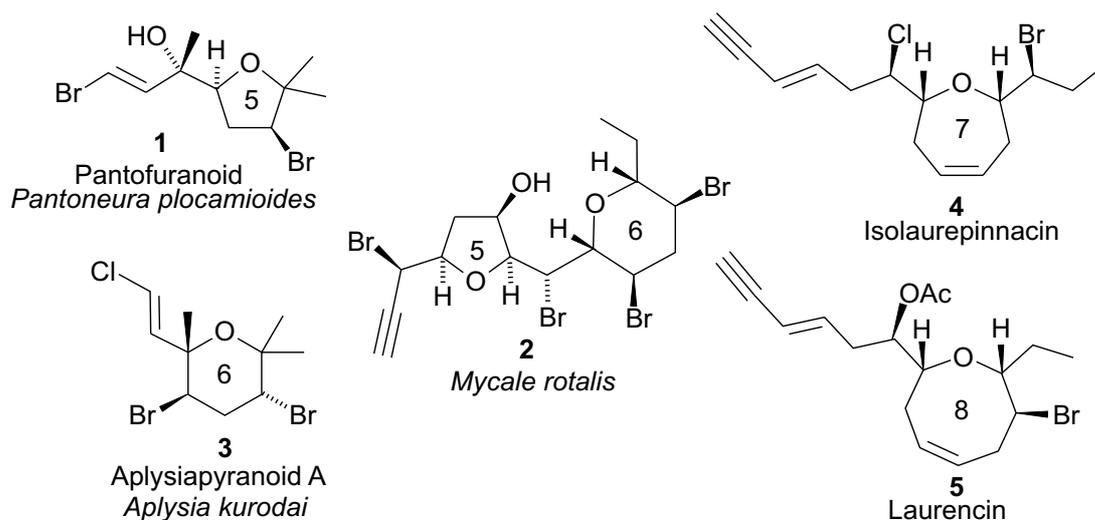
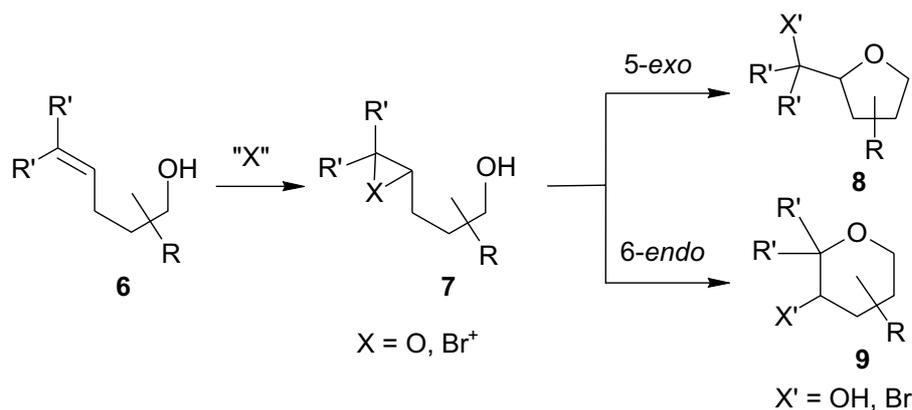


Abbildung 1.2. Beispiele für aus marinen Organismen isolierte terpenoide cyclische Ether verschiedener Ringgrößen.^[8–12]

Der Substanzklasse der halogenierten *O*-Heterocyclen wird eine Vielzahl diverser biologischer Aktivitäten zugesprochen (u.a. fungizid, cytotoxisch, antibakteriell oder antiviral), die auch aus pharmakologischer Sicht von großem Interesse sind.^[8] Der Entwicklung von Methoden und Synthesestrategien zum zielgerichteten Aufbau von funktionalisierten *O*-Heterocyclen wird deshalb eine große Aufmerksamkeit geschenkt, da sie neben den ihnen zugesprochenen biologischen Aktivitäten auch wichtige Synthesebausteine darstellen. Für den Aufbau von Tetrahydrofuranen spielt neben der C-C-Bindungsknüpfung^[13] die C-O-Bindungsknüpfung^[14] eine bedeutende Rolle.

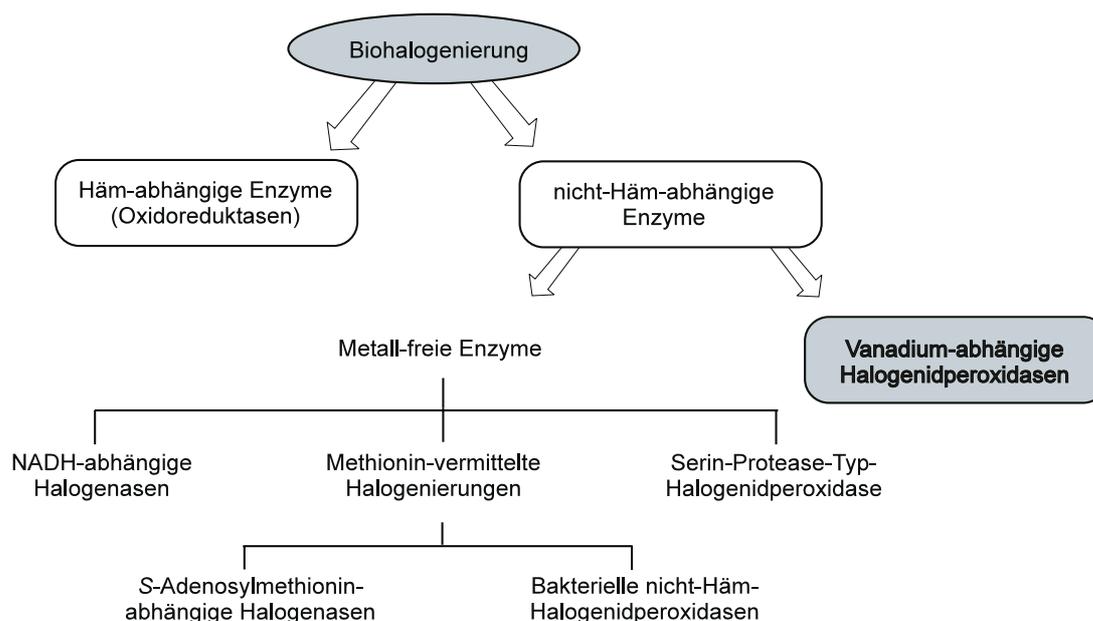
Besonderes Augenmerk liegt in dieser Arbeit nun auf Synthese von 5- und 6-Ringsystemen, die durch biomimetische Studien anhand von Modellsystemen entwickelt werden sollen. Substituierte Bishomoallylkohole **6** können nach oxidativer Aktivierung der Doppelbindung Cyclisierungsreaktionen zu möglichen Ringethern **8** und **9** eingehen (Schema 1.1).



Schema 1.1. Elektrophil-induzierte Cyclisierungsreaktionen substituierter Bishomoallylalkohole **6** zum Aufbau cyclischer Ether **8** und **9**.

Diese Aktivierung kann einerseits durch Oxygenierung^[14b,15] oder andererseits durch Angriff eines elektrophilen Halogenintermediats erfolgen. Insbesondere in der Synthese von Tetrahydrofuran-Derivaten kommen hierbei Übergangsmetall-katalysierte Oxygenierungen durch Peroxide oder Sauerstoff zum Einsatz. Halogencyclisierungsreaktionen werden meist mit Iod,^[16] *N*-Bromsuccinimid (NBS)^[17] oder 2,2,4,4-Tetrabromcyclohexa-2,5-dienon (TBCD)^[18] durchgeführt. Neben der durch spezielle Reagenzien herbeigeführten Halogenierung ist vor allem der Aspekt biomimetischer Reaktionen in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Ein zentraler Aspekt bei diesen Reaktionen ist die katalytische Prozessführung handelt, die dadurch eine Anwendung von äußerst umweltfreundlichen Methoden zur Halogenierung ermöglicht. Dies könnte neben der direkten Verwendung isolierter Enzyme auch durch davon abgeleiteter funktionaler Modelle erfolgen.

Die sogenannte „Biohalogenierung“ erfolgt in natürlichen Systemen durch Enzyme, die je nach Reaktionsmechanismus und Cofaktoren in verschiedene Klassen eingeteilt werden. So werden Enzyme, die direkt Halogenide in organische Moleküle einbauen als Halogenasen und Enzyme, die eine oxidative Aktivierung der Anionen ermöglichen als Halogenidperoxidasen bezeichnet (Schema 1.2).^[19–21] Zur Klassifizierung der Biohalogenierungsenzyme werden diese in Häm-abhängige Halogenidperoxidasen, deren aktivem Zentrum eine Porphyrin-Grundstruktur zugrunde liegt, und in Häm-unabhängige Enzyme unterteilt. Zur letztgenannten Gruppe zählen neben metallfreien Halogenidperoxidasen (z.B. Serin-Protease-Typ-Halogenidperoxidase) oder Halogenasen (NADH-abhängige Halogenasen, *S*-Adenosyl-methionin-abhängige Halogenasen) insbesondere die Vanadium-abhängigen Halogenidperoxidasen (VHPOs).



Schema 1.2. Übersicht über natürliche Biohalogenierungswege.

Halogenasen spielen bezüglich der Quantität erzeugter Organohalogenverbindungen für die Biohalogenierung soweit bekannt eher eine untergeordnete Rolle. Die weitaus größere Bedeutung kommt hierbei den Halogenidperoxidasen zu, wobei es sich insbesondere um Bromid- oder Chloridperoxidasen handelt. Diese Einteilung resultiert aus der Eigenschaft eines Enzyms, die Oxidation des jeweils oxidationsträgsten Halogenids katalysieren zu können. So können Chloridperoxidasen die Oxidation von Iodid, Bromid und Chlorid katalysieren, Bromidperoxidasen hingegen nur die von Iodid und Bromid.^[7] Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht die thematische Behandlung von Vanadium-abhängigen Halogenidperoxidasen, bzw. von ihren funktionalen Modelle zur Durchführung von Halogenierungsreaktionen.

Die Entdeckung der Vanadium-abhängigen Halogenidperoxidasen vor rund 20 Jahren, die Aufklärung der Struktur der Chloridperoxidase (CPO) aus *Curvularia inaequalis* (Abb. 1.2, links) durch Wever und Messerschmidt^[22] und die Aufklärung der Struktur der VBPO aus *Ascophyllum nodosum* durch Vilter und Weyand^[23] machte im Anschluß das Metall Vanadium für die bioanorganische Chemie interessant. Alle bisher bekannten VHPOs besitzen strukturell ähnliche aktive Zentren, d.h. die Struktur der CPO aus *Curvularia inaequalis* ist repräsentativ und ein gutes Modell für die strukturelle Betrachtung einer Vielzahl von VHPOs, auch derjenigen aus dem Knotentang *Ascophyllum nodosum*. In der aktivierten Form befindet sich im aktiven Zentrum des Enzyms vermutlich ein Vanadium(V)-Peroxo-Komplex **II**, der entsprechend des postulierten Katalysezyklus (Abb. 1.3, rechts) aus der Reaktion der Bishydroxy-Oxo-Vanadat-Einheit **I** mit H_2O_2 hervorgeht. Dieser Peroxo-Komplex ermöglicht nun einerseits

Sauerstofftransferreaktionen (in Abb. 1.2 nicht gezeigt), oder nach Protonierung zu **III** die Oxidation von Halogeniden (in Abb. 1.3 als Beispiel Bromid) zu aktivierten Halogenintermediaten. Hierbei könnte es sich um HOX, X₂ oder X₃⁻ (X = Br, Cl) handeln, was jedoch bislang noch weitgehend ungeklärt ist. Diese reaktiven Zwischenstufen könnten nun elektrophile Halogenierungsreaktion mit Olefinen, Aromaten oder Enolen eingehen: So würden aus Olefinen vicinale Dibromide oder Halohydrine, aus Aromaten Arylhalogenide und aus Enolen α -Halogenketone hervorgehen.^[24]

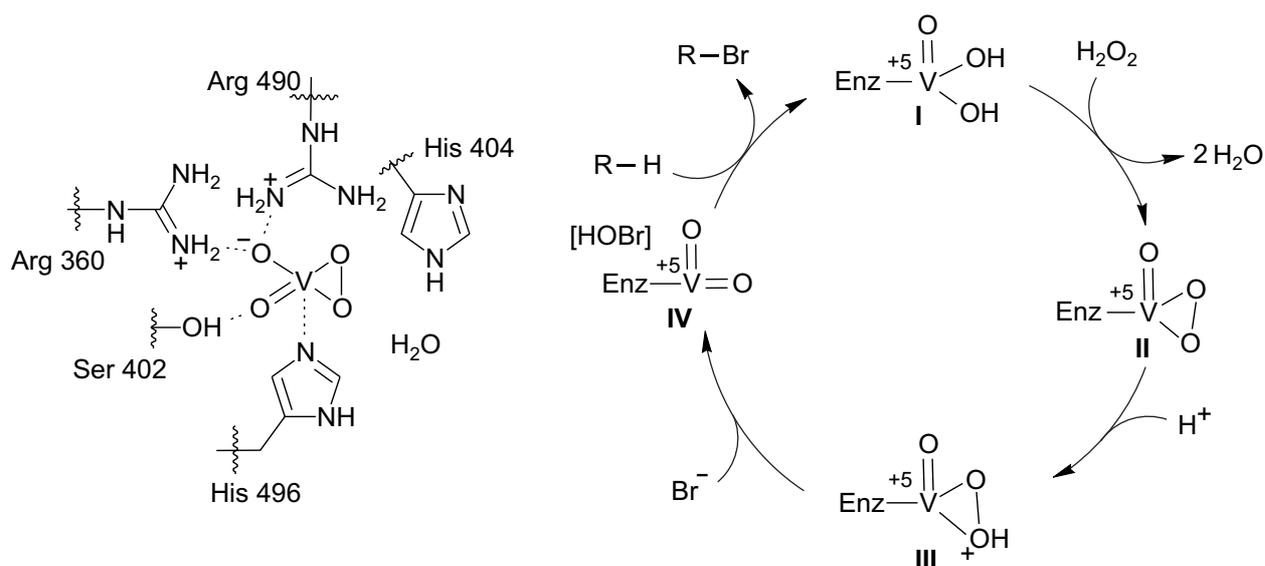
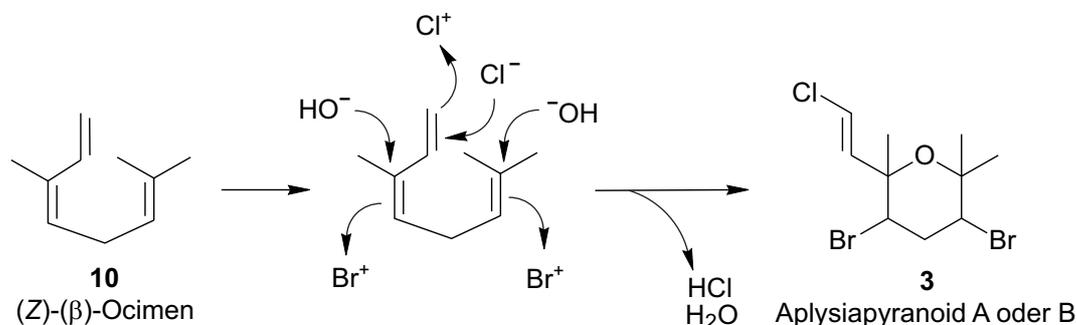


Abbildung 1.3. Peroxo-Form des aktiven Zentrums der Chloridperoxidase aus *Curvularia inaequalis* (links)^[22] und postulierter Katalysezyklus für enzymatische Halogenidoxidation im aktiven Zentrum (rechts).^[23]

Die Frage nach der Notwendigkeit für die Entwicklung einer so reichhaltigen Chemie kann mittels zweier Aspekte untermauert werden: Einerseits vermögen Halogensubstituenten physiologische Eigenschaften organischer Moleküle gezielt in Richtung spezifischer Wirkungen zu verändern oder zu verstärken, andererseits besitzen Organohalogenverbindungen stark polare Halogen-Kohlenstoff-Bindungen, wodurch sie als ideale Zwischenprodukte in (Bio-)Synthesen angesehen werden können. Den Halogenierungsreaktionen können schließlich z.B. Kettenverlängerungen, Austausch funktioneller Gruppen, Ringkontraktionen oder Cyclisierungsreaktionen folgen.^[25] Die Entwicklung und Anwendung biomimetischer Halogenierungsmethoden haben demzufolge ein großes synthetisches Potential, da dadurch präparativ das Tor zu einer Vielzahl interessanter Verbindungen geöffnet werden kann.

Der Vorschlag für eine biosynthetische Route für die Aplysiapyranoide A und B **3** zeigt beispielsweise, wie durch den Einbau oxidierter Halogenintermediate zielgerichtet das halogenierte Tetrahydropyrangerüst aus dem Terpen (*Z*)-(β)-Ocimen (**10**) aufgebaut werden könnte (Schema 1.3).



Schema 1.3. Vorschlag einer Biosynthese der Aplysiapyranoide A und B (**3**) aus dem Terpen (*Z*)-(β)-Ocimen (**10**).

In der vorliegenden Arbeit soll aufbauend auf den genannten Konzepten ein Zugang zu halogenierten *O*-Heterocyclen mittels Modellsystemen ermöglicht und diese Reaktionen mit denen der VHPOs verglichen werden. Des Weiteren sollen die so erhaltenen Erkenntnisse in der Synthese von Naturstoffen und hiervon abgeleiteter Strukturen untersucht und angewendet werden. Somit unterliegt die vorliegende Arbeit konkret folgender Aufgabenstellung:

- Die Synthese und Untersuchung von Vanadium(V)-Komplexen als funktionale Modelle Vanadium-abhängiger Halogenidperoxidasen;
- Die Entwicklung einer Halogenierungsreaktion durch Vanadium-katalysierte Oxidation von Bromid zum Aufbau halogenierter *O*-Heterocyclen auf der Grundlage von VHPO-Modellreaktionen;
- Die Untersuchung der Vanadium-abhängigen Bromidperoxidase aus *Ascophyllum nodosum* (A.n.I) in Halogenierungsreaktionen und der Vergleich zu funktionalen Modellen;
- Die Anwendung der aus den mechanistischen Untersuchungen hervorgehenden Halogenierungsmethodik in der Synthese des Naturstoffs Aplysiapyranoid A aus dem marinen Organismus *Aplysia kurodai* und davon abgeleiteten Strukturen.

1.1 Literatur

- [1] VCI, Umwelt und Chemie von A–Z, 10. Auflage, Herder Verlag Freiburg, **1996**.
- [2] G. Fellenberg, Chemie der Umweltbelastung, Teubner Studienbücher Stuttgart **1990**, 172.
- [3] J. Falbe und M. Regnitz (Hrsg.): CD Römpp, 9. erweiterte Auflage des Römpp Chemie Lexikons (CD-Rom), Vers. 1.0, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1995**.
- [4] a) G.W. Gribble, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 141–152; b) G.W. Gribble, *J. Nat. Prod.* **1993**, 55, 1353–1395; c) G.W. Gribble, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 335–346.
- [5] D.B. Harper, *Nature* **1985**, 315, 55–57.
- [6] R. Wever, M. G. Tromp, B. E. Krenn, A. Marjani, M. v. Tol, *Environ. Sci. Technol.* **1991**, 25, 446–449.
- [7] A. Butler, J. V. Walker, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1937–1944.
- [8] D.J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, 16, 155–198.
- [9] a) G.W. Gribble, *J. Chem. Educ.* **1994**, 71, 907–911; b) K. Erickson, *The constituents of Laurencia in Marine Natural Products* (Hrsg. P.J. Scheuer), **1983**, Academic Press, New York, Band 5, 131–257; c) T. Martin, M.A. Soler, J.M. Betancort, V.S. Martin, *J. Org. Chem.* **1997**, 6, 1570–1571.
- [10] F. Giordano, L. Mayol, G. Notaro, V. Picialli, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1559–1561.
- [11] M. Cueto, J. Diaras, *Tetrahedron* **1996**, 52, 5899–5906.
- [12] T. Kusumi, H. Uchida, Y. Inouye, M. Ishitsuka, H. Yamamoto, H. Kakisawa, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4597–4600.
- [13] a) P.A. Evans, T. Manangan, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4523–4528; b) M. K. Gurjar, L.M. Krishna, B.S. Reddy, M.S. Chorghade, *Synthesis* **2000**, 4, 557–560; c) S.R. Raychaudhuri, S. Ghosh, R.G. Salomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6841–6842.
- [14] a) J. Hartung, T. Gottwald, K. Špehar, *Synthesis* **2002**, 1469–1498; b) J. Hartung, M. Greb, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 661, 67–84.
- [15] P. Schmidt, Dissertation, Universität Würzburg **2002**.
- [16] S.D. Rychnovsky, P.A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3963–3964.
- [17] a) E. Demole, P. Enggist, *Helv. Chim. Acta* **1971**, 54, 456–463; b) J. Hartung, R. Kneuer, S. Laug, P. Schmidt, K. Špehar, I. Svoboda, H. Fuess, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4033–4052; c) C.A. Broka, Y.T. Lin, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5876–5885.

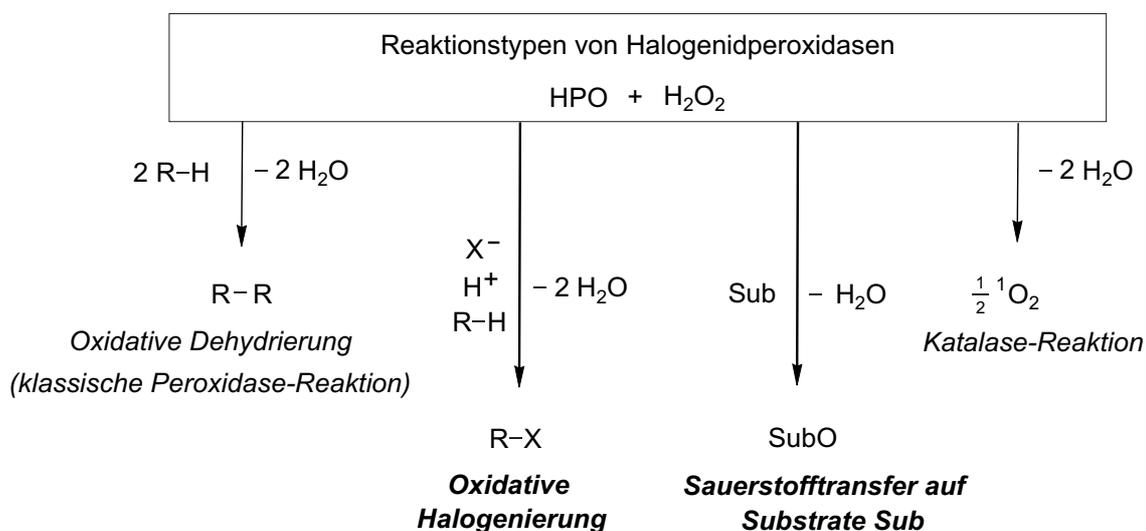
- [18] a) I.C. Gonzalez, C.J. Forsyth, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9099–9108; b) T. Kato, I. Ichinose, T. Hosogai, Y. Kitihara, *Chem. Lett.* **1976**, 1187–1190.
- [19] S.L. Neidleman, J. Geigert, *Biohalogenations: Principles, Basic Roles and Applications*, Ellis Horwood Ltd., Chichester, **1996**.
- [20] M.C.R. Fransen, *Biocatalysis* **1994**, *10*, 87–111.
- [21] M. Piccard, J. Gross, E. Lübbert, S. Tölzer, S. Krauss, K.H.van Pée, A. Berkessel, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1245–1247; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 390–392.
- [22] R. Wever, A. Messerschmidt, L. Prade, *ACS Symposium Series Vanadium Compounds* (Hrsg. A. Tracey, D. Crans), **1998**, *711*, 186–201.
- [23] a) M. Weyand, H.-J. Hecht, M. Kieß, M.-F. Liaud, H. Vilter, D. Schomburg, *J. Mol. Biol.* **1999**, *293*, 595–611; b) H. Vilter, *Metal Ions in Biological Systems* (Editor H. Sigel, A. Sigel), **1993**, *31*, 325–362.
- [24] J. Hartung, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1287–1289; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 1209–1211.
- [25] M.J. Garson, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1699–1733.

2 Vanadium(V)-Schiffbasekomplexe

2.1 Grundlagen

2.1.1 Funktionale Modelle Vanadium-abhängiger Halogenidperoxidasen

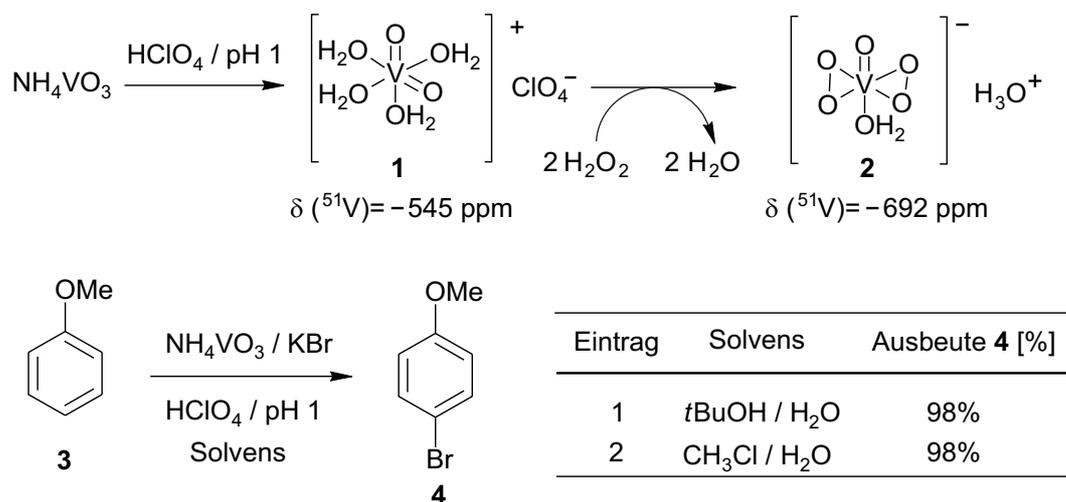
Eine zentrale Aufgabenstellung dieser Arbeit liegt in der Entwicklung funktionaler Modelle Vanadium-abhängiger Halogenidperoxidasen (VHPOs)^[1] und deren Anwendung zum Aufbau funktionalisierter *O*-Heterocyclen. Das grundlegende Konzept zur Verwendung funktionaler Modelle leitet sich direkt von der Breite der Reaktionstypen ab, die Halogenidperoxidasen eingehen können (Schema 2.1).^[2] Die Enzyme nutzen im aktiven Zentrum H_2O_2 als Primäroxidans. Somit können sie als Peroxidasen oxidative Dehydrierungsreaktionen (klassische Peroxidase-Reaktion) eingehen, bei der organische Substrate zu radikalischen Intermediaten oxidiert werden. Bei Abwesenheit organischer Substrate tritt eine Katalasereaktion ein, bei der die Disproportionierung von Wasserstoffperoxid zu Singulett-Sauerstoff und Wasser katalysiert wird.



Schema 2.1. Reaktionstypen Vanadium-abhängiger Halogenidperoxidasen (X = Halogen, Sub = Substrat).^[2]

Von Interesse für die vorliegende Arbeit sind hingegen der direkte Sauerstofftransfer auf organische Verbindungen und die Oxidation von Halogeniden zur Erzeugung elektrophiler Halogenierungsreagenzien (Schema 2.1, Mitte), die im Anschluß mit organischen Substraten zu Organohalogenverbindungen abgefangen werden können.

Das einfachste funktionale Modell ist das Metavanadat (VO_3^-), das in wässrigen Lösungsmittelsystemen verwendet wurde.^[3,4] Als Primäroxidans diente hierbei H_2O_2 , als Substrate wurden oftmals Aromaten, z.B. Anisol (**3**) verwendet, da hierbei nur wenige Produkte gebildet und somit der Verlauf der Halogenierungsreaktion analytisch (z.B. GC, NMR) gut verfolgbar ist (Schema 2.2).

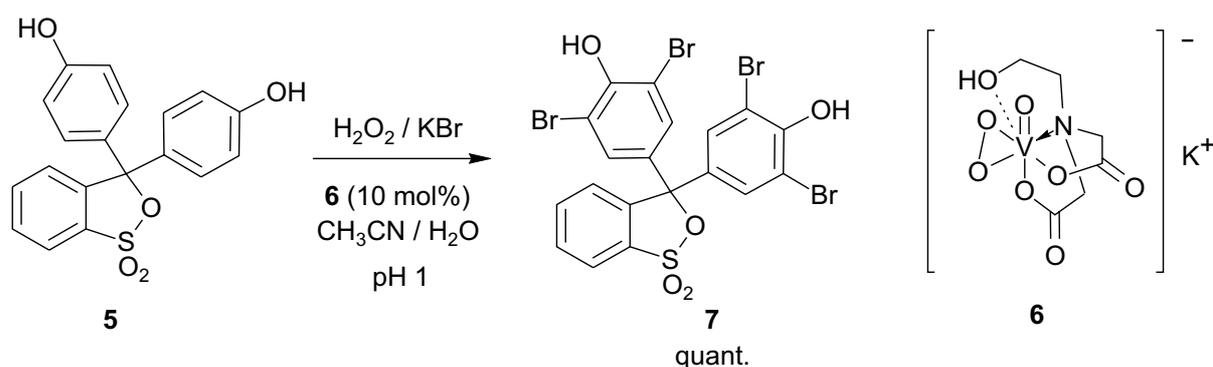


Schema 2.2. Vanadat als funktionales Modell von VHPOs: Bromierung von Anisol (**3**).^[3,4]

Hierbei sei insbesondere das Modell von Conte angeführt, bei dem das heterogene Lösungsmittelsystem $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ unter sauren Bedingungen (pH 1) in der Bromierung von Anisol (**3**) zu 4-Bromanisol (**4**) zum Einsatz kam.^[3] Auch in eigenen Arbeiten wurde für die gleiche Reaktion bereits von Metavanadat Gebrauch gemacht, hierbei wurde hingegen das homogene Lösungsmittelsystem *t*BuOH/H₂O eingesetzt.^[4]

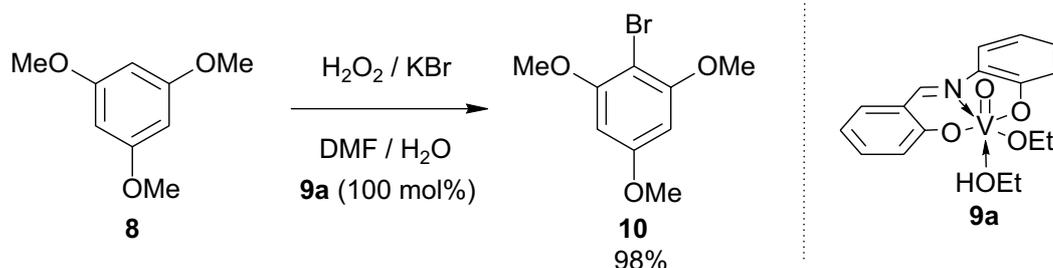
Im Gegensatz zur Chemie der VHPOs wird hierbei kein Oxomonoperoxo-^[5] sondern vermutlich der signifikant reaktivere Oxodiperoxokomplex **2** als Intermediat durchlaufen.^[3] Der Diperoxokomplex wird bevorzugt bei pH 1 gebildet. Da Vanadat(V) in wässrigen Lösungen in Abhängigkeit seiner Konzentration und des pH-Wertes eine große Neigung zeigt, Isopolysäuren zu bilden,^[6] ist es nicht verwunderlich, dass meist große Mengen an Vanadat bei niedrigem pH-Wert eingesetzt werden, um effizient den monomeren reaktiven Oxodiperoxokomplex als reaktives Intermediat zu erhalten. Daraus folgt, dass zudem scheinbar keine effektive Katalysezyklen durchlaufen werden.^[4]

Die extrem sauren Bedingungen haben allerdings zur Folge, dass auch stets neben möglichen Nebenreaktionen säurelabiler Verbindungen auch in hohem Umfang eine Untergrundreaktion ablaufen kann, in der das Primäroxidans durch Protonen aktiviert wird, in Analogie zur Bromgenerierung bei der Umsetzung von HBr mit H_2O_2 (Maas-Hiebert-Reaktion).^[7] Die hiergenannten Nachteile dieses einfachen Modells sollen nun durch die Verwendung organischer Liganden umgangen werden. So sollen diese eine Stabilisierung der Katalyse-aktiven Vanadium-Einheit und eine Reaktionsführung unter möglichst pH-neutralen Bedingungen ermöglichen. Tridentate Liganden ermöglichen eine gute Komplexierung an Vanadium, sofern die Donoratome harte Zentren wie Sauerstoff oder Stickstoff sind. Hierzu gibt es in der Literatur prinzipiell zwei Ansätze: So nutzte Peccoraro Monoperoxokomplexe mit tripodalen N,O,O-Liganden, beispielsweise den Komplex **6** zur Oxidation von Bromid zur Bromierung der aromatischen Verbindung **5** zu **7** (Schema 2.3).^[9]



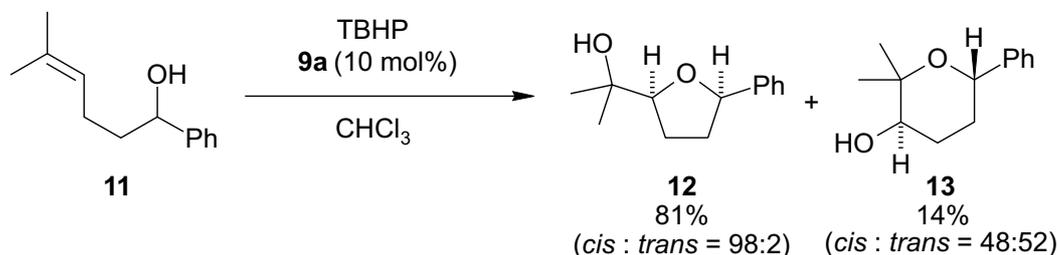
Schema 2.3. Tripodaler Vanadium-Komplex **6** als Katalysator in der Bromierungsreaktion von **5** nach Peccoraro.^[9]

Aus weiteren Anwendungen wird ersichtlich, dass insbesondere Vanadium-Schiffbasekomplexe als interessante und wirkungsvolle Oxidationskatalysatoren betrachtet werden können, die entsprechend den relevanten Reaktionstypen von VHPOs als funktionale Modelle Verwendung finden. So verwendete Butler^[10] den zuvor von Mimoun beschriebenen Komplex $\text{VO}(\text{L}^1)(\text{OEt})(\text{EtOH})$ (**9a**)^[11] [$\text{L}^1 = 2\text{-(Salicylidenimin)-hydroxybenzoldianion}$] mit H_2O_2 zur Bromidoxidation, um 1,3,5-Trimethoxybenzol (**8**) zu bromieren (Schema 2.4).



Schema 2.4. Bromierung von Trimethoxybenzol (**8**) nach Butler.^[10]

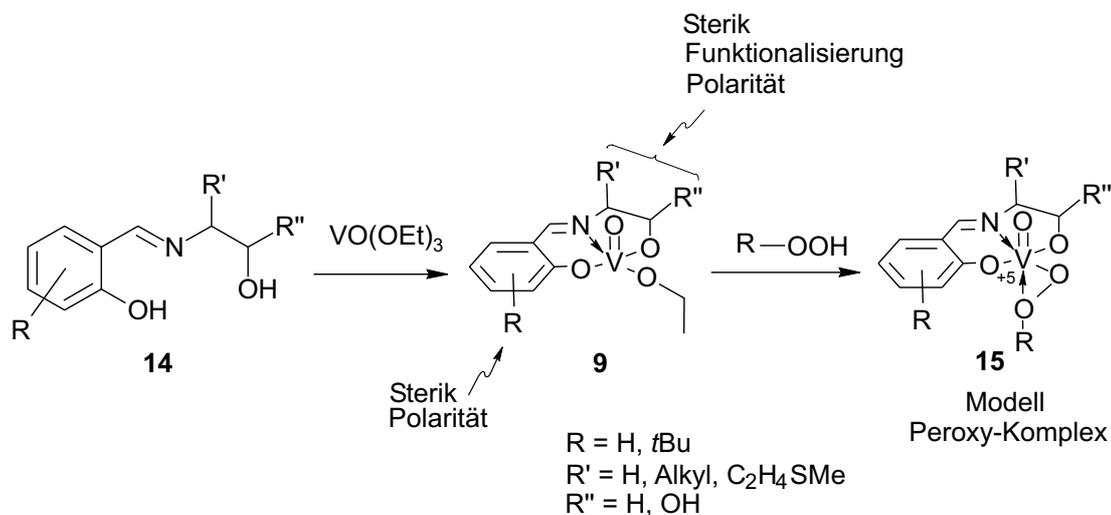
Die Reaktion von Butler dient für diese Arbeit als Grundlage, funktionale HPO-Modelle durch Vanadium-Komplexe mit Schiffbase-Grundgerüst darzustellen und effektive Methoden für die *in situ*-Halogenierung organischer Substrate zu entwickeln. Mimoun nutzte den Komplex **9a** zur Epoxidierung von Olefinen.^[11] Auf dieser Grundlage wurden von Schmidt in unserer Arbeitsgruppe bereits verschiedene Vanadium(V)-Schiffbasekomplexe synthetisiert und in Kombination mit *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) für die Oxygenierung substituierter Bishomoallylalkohole genutzt, was einen Zugang zu den hydroxylierten *O*-Heterocyclen **12** und **13** mit sehr guten Ausbeuten ermöglichte (Schema 2.5).^[12]



Schema 2.5. Vanadium-Schiffbasekomplex-katalysierte Oxygenierung von Bishomoallylalkohol **11** zu hydroxylierten *O*-Heterocyclen **12** und **13**.^[12]

Dieses Konzept sollte nun im Rahmen der vorliegenden Arbeit einerseits durch neue Vanadium-Schiffbasekomplexe ergänzt und andererseits neben der Oxygenierungsreaktion eine Halogenierungsmethodik zur Umwandlung von substituierten Bishomoallylalkoholen zu halogenierten *O*-Heterocyclen etabliert werden (vgl. Schema 1.1, Kapitel 1). Hierzu werden in diesem Kapitel Synthesen und Eigenschaften von Vanadium-Schiffbasekomplexen untersucht. Hierbei liegt zur Darstellung der Komplexe folgende Strategie zugrunde: Die tridentaten Schiffbaseligenanden **14** werden zunächst aus dem entsprechendem Hydroxyaldehyd und einem Aminoalkohol (in Schema 2.6 nicht gezeigt) synthetisiert, die nach Umsetzung mit

Trialkoxyvanadat [z.B. $\text{VO}(\text{OEt})_3$] als Vanadium-Quelle in die entsprechenden Komplexe **9** überführt werden sollten (Schema 2.6).



Schema 2.6. Arbeitshypothese zur Synthese von Vanadium-Schiffbasekomplexen **9** als funktionale VBPO-Modelle.

Der einfache Zugang zu Schiffbase-Liganden **14** ausgehend von Hydroxyaldehyden und Aminoalkoholen ermöglicht eine hohe Varianz der Seitenketten, so dass dadurch Faktoren wie sterische Effekte, Funktionalisierung oder die Polarität des Liganden auf den Erfolg der Reaktion überprüft und optimiert werden können. Des Weiteren variieren die Katalysatoren **9** in dem Schiffbase-Grundgerüst durch unterschiedliche Substitutionsmuster, einerseits sind sie durchgehend konjugiert, andererseits ist die Konjugation aufgehoben. Diese Parameter können neben direkten Einflüssen auf den Reaktionsverlauf auch die thermodynamischen Eigenschaften der Komplexe verändern, da die thermodynamische Stabilität eng mit dem Grundgerüst des Liganden korreliert sein sollte.

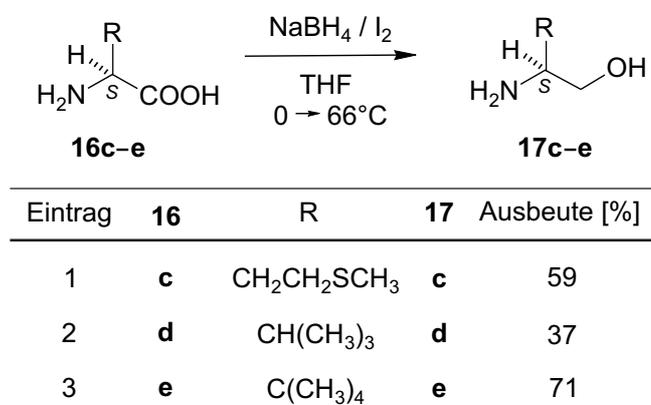
Die mögliche Umsetzung der Komplexe **9** mit H_2O_2 bzw. Alkylhydroperoxiden (z.B. TBHP) lassen die Bildung eines Peroxo- bzw. eines Peroxykomplexes **15** erwarten.^[13,14] Wichtig hierbei ist, dass bei dieser Reaktion die Oxidationsstufe +5 am Vanadium erhalten bleibt, um eine Regenerierung eines gebildeten Peroxykomplexes als Grundlage für eine Katalyse zu gewährleisten. Diese Voraussetzung ist an die angenommene Peroxoform des aktiven Zentrums des Enzyms angelehnt.

2.2 Synthese und Eigenschaften von Vanadium(V)-Schiffbasekomplexen

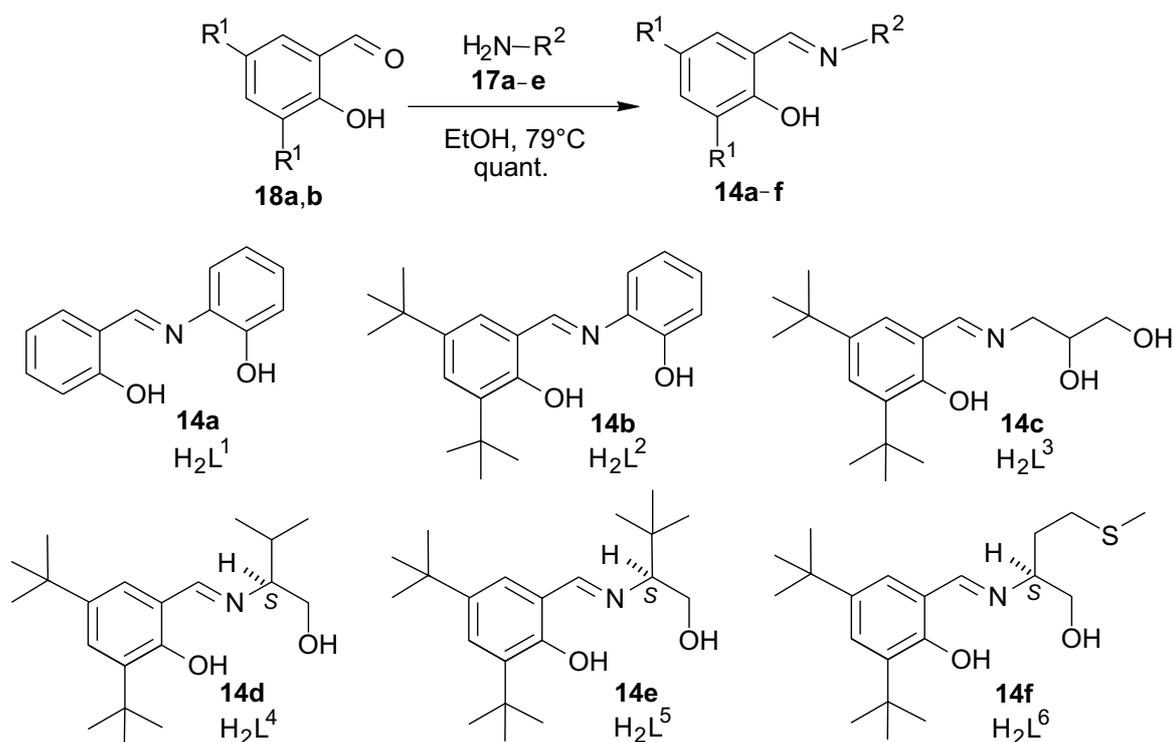
2.2.1 Synthese von Schiffbaseliganden

Zur Darstellung von Schiffbasen als Liganden wurden entsprechend der Arbeitshypothese funktionalisierte Aminoalkohole und Aldehyde zu den tridentaten Liganden umgesetzt. Als Hydroxyaldehyde wurden die kommerziell erhältlichen Verbindungen Salicylaldehyd **18a** und 3,5-Di-*tert*-butylsalicylaldehyd **18b** verwendet. Die verwendeten Aminoalkohole 1,2-Aminophenol (**17a**) und 2-Amino-1,3-dihydroxypropan (**17b**) sind kommerziell erhältlich, die von chiralen Aminosäuren abgeleiteten Verbindungen wie (*S*)-Methionol (**17c**), (*S*)-Valinol (**17d**) und (*S*)-*tert*-Leucinol (**17e**)^[15] wurden nach der Methode von Drauz^[16] ausgehend von den entsprechenden α -Aminosäuren **18c–e** über eine Reduktion mit NaBH₄/I₂ dargestellt (Tabelle 2.1).

Tabelle 2.1. Darstellung der chiralen Aminoalkohole **17c–e** nach Drauz.^[16]

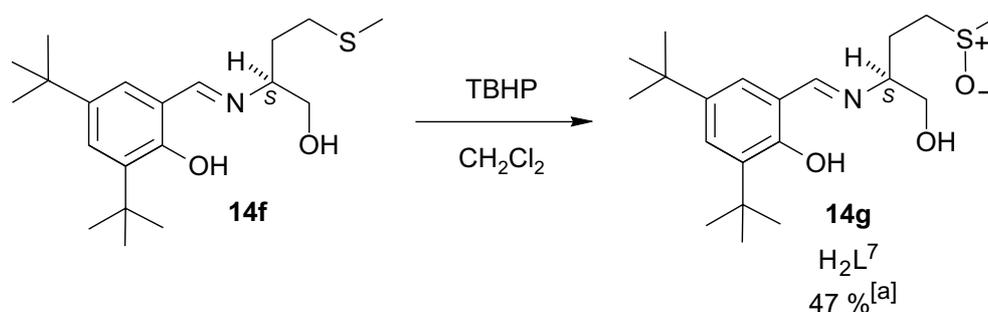


Die Aminoalkohole **17a–e** wurden mit dem entsprechenden Hydroxyaldehyd **18a** und **18b** in EtOH unter Rückfluß umgesetzt (Schema 2.7) und nach Entfernen des Lösungsmittels konnten die Schiffbasen **14a–f** in quantitativen Ausbeuten erhalten werden.



Schema 2.7. Darstellung der Schiffbaseligenanden H_2L^1 – H_2L^6 **14a–f**.

Der Schiffbaseliganand **14g** mit einer Sulfoxideinheit in der Seitenkette, wurde aus der Oxidation des Liganden **14f** mit TBHP in CH_2Cl_2 in einer Ausbeute von 47% erhalten (Schema 2.8).

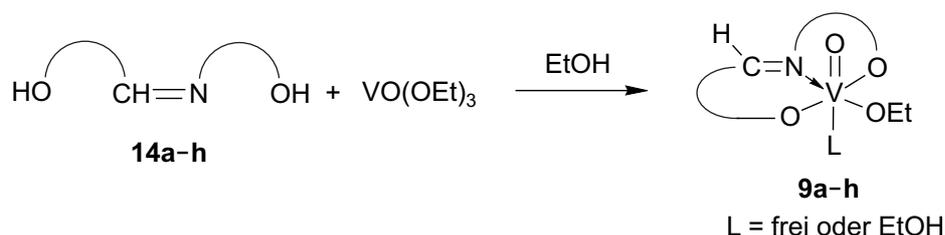


Schema 2.8. Oxidation von Ligand H_2L^6 **14f** mit TBHP zur Darstellung von **14g**. ([a]: Verhältnis der Diastereomere über $^1\text{H-NMR}$ nicht bestimmbar).

Die hier dargestellten Verbindungen **14a–g** werden im Folgenden als Liganden in der Synthese von Vanadium(V)-Schiffbasekomplexen eingesetzt, die in Kapitel 3 als Katalysatoren für die Oxidation von Bromid in der Synthese von halogenierten *O*-Heterocyclen verwendet werden.

2.2.2 Synthese und spektroskopische Eigenschaften von Vanadium(V)-Schiffbasekomplexen

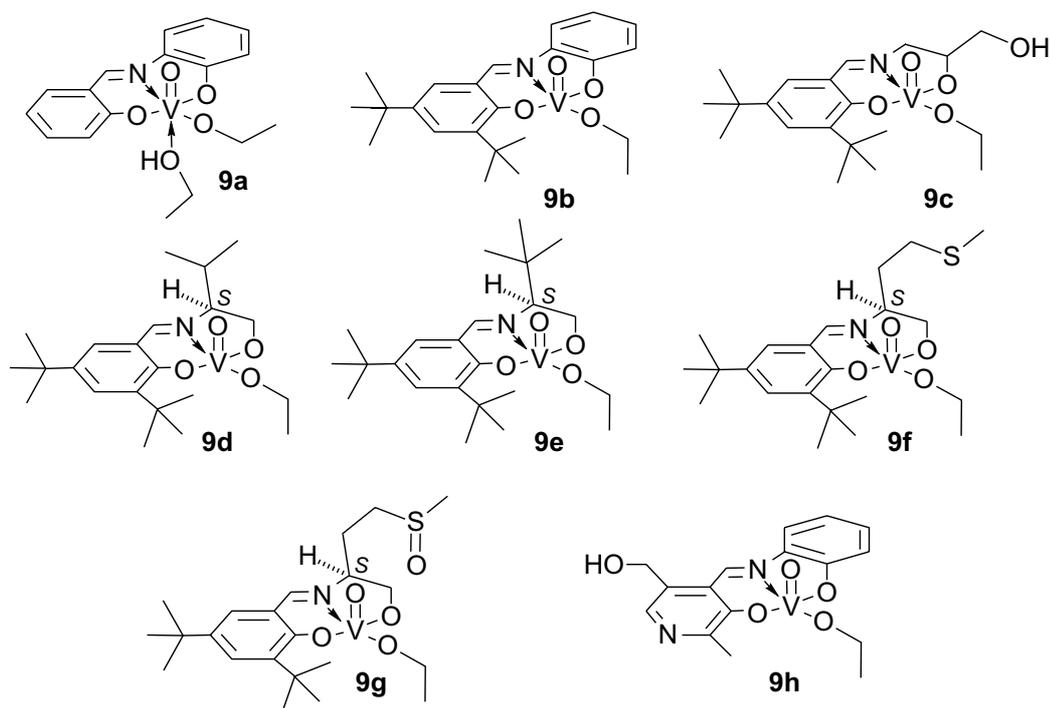
Schiffbaseliganden reagieren mit Trialkoxyvanadaten zu Vanadium(V)-Schiffbasekomplexen.^[13] Die Schiffbasen **14a–g** und der Ligand **14h**,^[17] (vgl. Tabelle 2.2) der analog einer literaturbekannten Synthese dargestellt wurde, wurden entsprechend der in Schema 2.9 dargelegten Synthese mit Triethoxyvanadat in EtOH zu den Vanadium(V)-Komplexen **9a–h** umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels konnten die Vanadium(V)-Schiffbasekomplexe **9a–h** in quantitativen Ausbeuten erhalten werden (Tabelle 2.2).



Schema 2.9. Synthese der Vanadium-Schiffbasekomplexe **9a–h**.

Eine Charakterisierung dieser Verbindungen über ¹H-NMR war nicht möglich, da keine hochaufgelösten Spektren zu erhalten waren. Zur Bestimmung wesentlicher Charakteristika von **9a–h** wurden demzufolge ⁵¹V-NMR- (in EtOH), IR- (KBr) und UV/Vis-Spektren (EtOH) aufgenommen (Tab. 2.2).

Die ⁵¹V-NMR-Verschiebungen (in EtOH) der Komplexe **14a–h** bewegen sich im Rahmen von –529 ppm bis –551 ppm, einem charakteristischen Bereich für Vanadium(V)-Schiffbasekomplexe.^[18] Bei den Komplexen mit chiralen Liganden treten jeweils zwei Signale unterschiedlicher Peak-Verhältnisse auf. Dieses Phänomen ist nicht eindeutig zuzuordnen, denn es lässt sich auf diverse mögliche Ursachen zurückführen: einerseits können sich durch die chiralen Liganden diastereomere Vanadiumkomplexe bilden, denn es wird am Vanadium-Zentralatom ein neues Stereozentrum generiert. Andererseits könnten dynamische Austauschreaktionen in der Ligandensphäre oder dynamische Veränderungen des Gesamtkomplexes auftreten, die selbst wiederum eine Veränderung der Konfiguration am Vanadium hervorrufen würden.

Tabelle 2.2. Spektroskopische Eigenschaften der dargestellten Vanadium-Komplexe **9a–h**.

Eintrag	Komplex	9	$^{51}\text{V-NMR}$ [ppm]	$\tilde{\nu}(\text{V=O})$ [cm^{-1}]	λ_{max} [nm] (lg ϵ [$\text{lmol}^{-1}\text{s}^{-1}$])
1	$\text{VO}(\text{L}^1)(\text{OEt})(\text{EtOH})$	a	– 529	990	361 (3.80) 659 (2.40)
2	$\text{VO}(\text{L}^2)(\text{OEt})$	b	– 539	999	349 (3.90) 625 (2.34)
3	$\text{VO}(\text{L}^3)(\text{OEt})$	c	– 548	966	324 (3.88) 659 (2.36) 448 (2.46)
4	$\text{VO}(\text{L}^4)(\text{OEt})$	d	– 543 / – 551	994	321 (3.88) 652 (2.66) 444 (2.53)
5	$\text{VO}(\text{L}^5)(\text{OEt})$	e	– 534 / – 536	987	350 (3.69) 652 (2.06) 437 (1.91)
6	$\text{VO}(\text{L}^6)(\text{OEt})$	f	– 533 / – 549	978	318 (3.80) 658 (2.50) 444 (2.53)
7	$\text{VO}(\text{L}^7)(\text{OEt})$	g	– 544	961	334 (3.76) 673 (2.88)
8	$\text{VO}(\text{L}^8)(\text{OEt})$	h	– 531	945	556 (2.81) 652 (2.66)

Die erhaltenen UV/Vis-Spektren der Vanadium(V)-Komplexe (d^0 -Verbindungen) zeigen starke Absorptionsbanden im Bereich von 318–361 nm (**9a–g** bzw. 556 für **9h**). Diese können aromatischen $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergängen der Liganden zugeschrieben werden. Weitere Banden bei 625–673 nm (**9a–h**) und 437–448 nm (für **9c–f**) werden entsprechend bereits bekannten strukturell ähnlichen Verbindungen einem Ligand-Metall Charge-Transfer des Phenolato-Sauerstoff- bzw. Alkoholato-Sauerstoff-Atoms auf freie d-Orbitale am Vanadium-Zentralatom zugeordnet.^[19]

Die gemessenen IR-Absorptionsbanden im Bereich von 945–999 cm^{-1} sind charakteristisch für die V=O-Streckschwingung monomerer Vanadyl(V)-Komplexe und konnten mit analogen Verbindungen verglichen werden.^[20]

2.2.3 Strukturelle Eigenschaften

Aus der Umsetzung des Liganden **14d** in einer gesättigten Lösung von *i*PrOH mit VO(*Oi*Pr)₃ konnte von Verbindung **19** nach Kristallisation ein Kristall von ausreichender Qualität erhalten werden, um eine Einkristall-Röntgenstrukturanalyse anzufertigen. Diese Daten liefern zu bereits bekannten Einkristall-Strukturdaten^[21] ähnlicher Verbindungen einen weiteren Baustein für strukturelle Parameter wie Bindungslängen und Winkel.

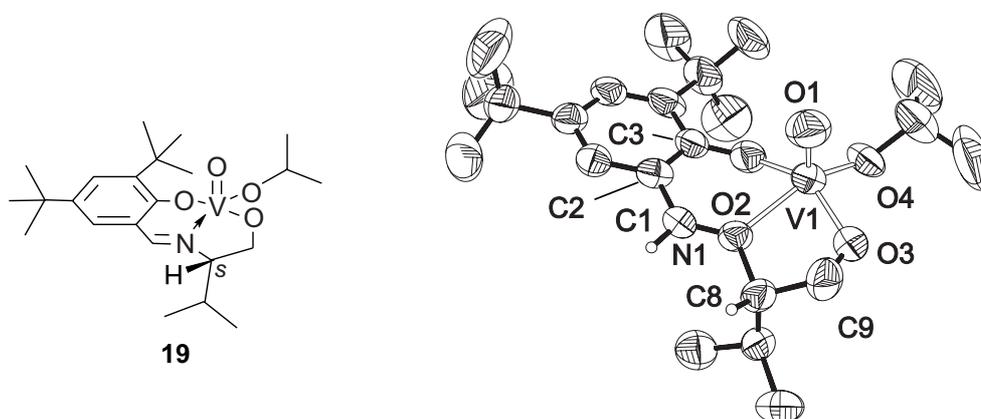
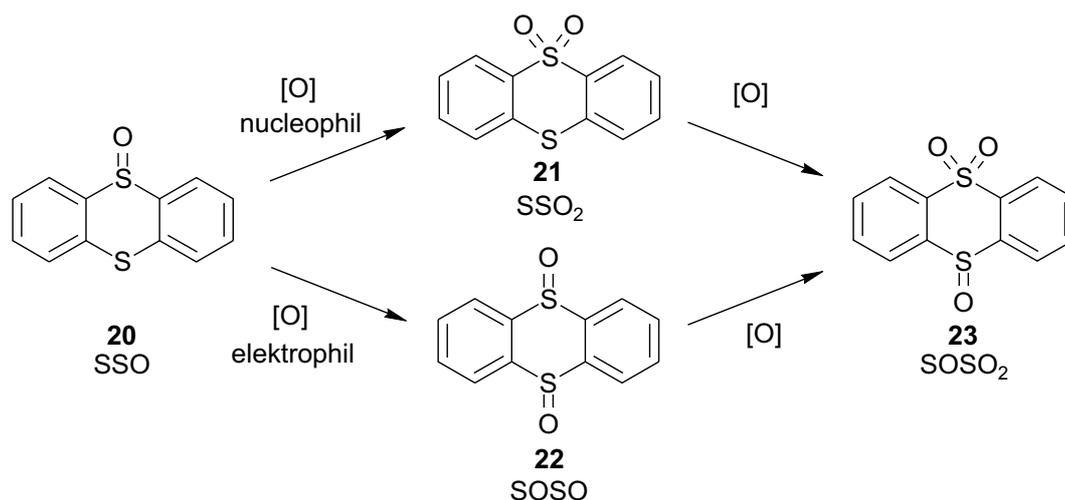


Abbildung 2.1. Einkristallstruktur von VO(L⁴)(*Oi*Pr) **19**.

2.2.4 Elektrophilie von Vanadium-Schiffbasekomplexen mit TBHP: Der X_{SO}-Parameter

Für die Anwendung von Metallkomplexen als Oxidationskatalysatoren gibt es eine von Adam et al.^[22] entwickelte Methode zur Bestimmung der Nucleophilie oder Elektrophilie von Oxidationsreagenzien: hierbei werden die aus der Oxidation von Thianthren-5-Oxid (**20**) (SSO)^[23] hervorgehenden Produkte **21–23** quantitativ bestimmt und daraus ein Parameter (X_{SO}-Parameter) ermittelt (Schema 2.10 und Gleichung 1).



Schema 2.10. Oxidation von SSO (**20**) und mögliche Oxidationsprodukte **21–23**.

$$X_{\text{SO}} = \frac{\text{"SO"-Oxidation}}{\text{gesamte Oxidation}} = \frac{n(\text{SSO}_2) + n(\text{SOSO}_2)}{n(\text{SSO}_2) + n(\text{SOSO}) + 2n(\text{SOSO}_2)} \quad (1)$$

Für mechanistische Untersuchungen ist dieser Parameter eine wichtige Größe, denn er gilt als Maß dafür, ob eine Reagenskombination, hier TBHP/VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**9a**), nucleophil oder elektrophil ist. Für eine Anwendung als Halogenidperoxidase-Modell ist es wichtig, dass die Reagenskombination elektrophile Eigenschaften besitzt. Liegt der Wert des X_{SO}-Parameters im Bereich 1.00–0.70 so kann von einem nuclephilen Oxidationsmittel gesprochen werden, liegt der Wert zwischen 0.00–0.30, so kann die Reagenskombination als elektrophil bezeichnet werden. Zwei Vergleichssysteme wurden für diese Untersuchungen gewählt: Vanadyl(IV)bisacetylacetonat und der Komplex VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**9a**). Beide Komplexe wurden in CH₂Cl₂ mit TBHP versetzt und diese Oxidationssysteme mit Thianthren-5-oxid (**20**) umgesetzt (Tabelle 2.4). Aus den erhaltenen Produkten **21–23** wurde nach obiger Gleichung (1) der X_{SO}-Parameter für beide Systeme bestimmt (vgl. Schema 2.10):

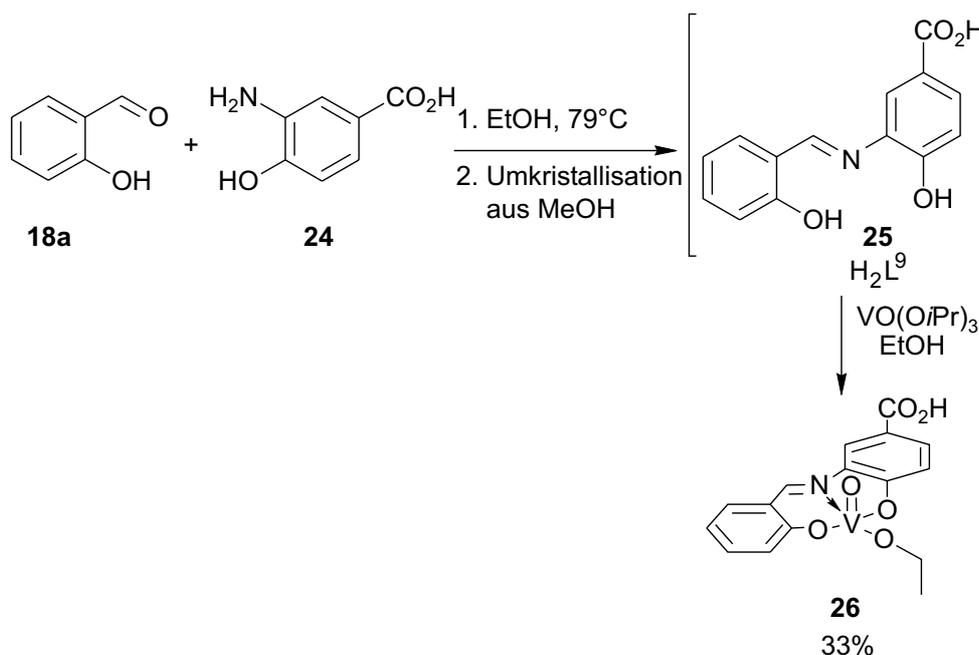
Tabelle 2.4. Ermittelte X_{SO}-Parameter für VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**9a**) und VO(acac)₂.

Oxidationssystem	X _{SO} -Parameter
VO(acac) ₂ / TBHP / CH ₂ Cl ₂	0.16
VO(L ¹)(OEt)(EtOH) (9a) / TBHP / CH ₂ Cl ₂	0.20

Aus den hier ermittelten Xso-Parametern folgt, dass es sich bei den untersuchten Vanadium-Reagenzkombinationen um elektrophile Oxidationssysteme handelt.

2.2.5 ESI-MS-Untersuchungen ^[24]

Trotz intensiver Bemühungen konnten Peroxyverbindungen des Typs VO(L)(OO*t*Bu) bislang nicht isoliert oder kristallisiert werden. Um nun weitere Details über die Eigenschaften von Vanadium(V)-Schiffbasekomplexe und daraus abgeleiteten Peroxykomplexen zu erhalten, wurden im Rahmen einer Zusammenarbeit mit Kluge (Universität Halle) ESI-MS-Untersuchungen durchgeführt. Ziel dieser Untersuchungen war es, zum einen Vanadium-Schiffbasekomplexe MS-spektrometrisch zu detektieren, zum anderen ergab sich die zentrale Fragestellung, ob sich die als labil angesehenen Vanadium-Peroxykomplexe aus einer Lösung heraus untersuchen lassen. ESI-MS-Methoden zählen im Gegensatz zu den gängigen MS-Methoden wie EI oder CI zu milden Ionisationsmethoden.^[24] Zunächst wurde eine dem Komplex VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**9a**) analoge Verbindung **26** in einer zweistufigen Synthese ausgehend von Salicylaldehyd (**18a**) und dem Carbonsäure-Derivat **24** des 2-Aminophenols **17a** dargestellt (Schema 2.11). Der Unterschied zwischen den Verbindungen **9a** und **26** liegt in der Einführung einer Carbonsäurefunktionalität, die aufgrund einer möglichen Deprotonierung eine wichtige Voraussetzung für ESI-MS-Untersuchungen liefert. Da sich der Schiffbaseligand **25** selbst nach mehrfacher Umkristallisation aus MeOH nicht rein erhalten ließ und eine Interpretation des ¹H-NMR-Spektrum sich als komplex erwies, wurde die Verbindung **25** als Rohprodukt direkt mit VO(O*i*Pr)₃ in EtOH umgesetzt. Nach Kristallisation konnte der Komplex **26** in einer Ausbeute von 33% rein erhalten werden konnte.



Schema 2.11. Synthese des Komplexes $VO(L^9)(OEt)$ (**26**).

2.2.5.1 ESI-MS-Untersuchungen von Komplex 26

Der Komplex **26** wurde ESI-MS-spektrometrisch direkt aus einer Lösung in CH_2Cl_2/CH_3CN untersucht. Das erhaltene Spektrum (*negative polarity mode*) zeigte einen intensiven Peak bei $m/z = 366$, der dem Komplex $[VO(L^9)(OEt)-H]^-$ entspricht, wobei die Isotopenverteilung der berechneten entsprach. Andere Peaks wurden ebenfalls detektiert, so entspricht der Peak bei $m/z = 338$ dem Hydrolyseprodukt $[VO(L^9)(OH)]^-$ und Peaks die durch Clusterbildung abgeleitet werden können, z.B. bei $m/z = 733$ entsprechend $[M(M-H)]^-$ oder bei $m/z = 1100$ entsprechend $[M_2(M-H)]^-$, deren Bildung charakteristisch für Carbonsäuren sind. Die Fragmentierungsanalyse CID (*Collision-Induced Dissociation*, des isolierten Ausgangsions bei $m/z = 366$, MS^3 -Experiment) zeigte ein Ion als Hauptprodukt bei $m/z = 322$, das wahrscheinlich durch Abspaltung von Acetaldehyd entsteht ($\Delta m/z = 44$ amu).

Diese Untersuchungen unterstreichen die Möglichkeit, dass eine massenspektrometrische Untersuchung von Komplexen dieser Art durch ESI-MS möglich ist. Eine Untersuchung des Komplexes **9a** war nicht möglich, da dieser aufgrund seiner mangelnden Ionisierbarkeit unter den Bedingungen der ESI-MS-Methodik keine auswertbaren Spektren lieferte.

2.2.5.2 ESI-MS-Untersuchungen von Komplex **26** unter Zugabe von TBHP: spektrometrische Erfassung des Peroxykomplexes

Für Oxidationsreaktionen mittels Vanadium-Schiffbasekomplexe unter Verwendung von TBHP als Primäroxidans lässt sich ein zunächst gebildeter Vanadium-Peroxykomplex als aktives Intermediat postulieren. Aus ^{51}V -NMR-Untersuchungen an Komplex $\text{VO}(\text{L}^9)(\text{OEt})$ **26** [$\delta = -535$ ppm (CDCl_3)] geht hervor, dass sich Zugabe von TBHP (10 Äquiv.) zu einer Lösung von **26** in CDCl_3 ein Signal bei $\delta = -578$ ppm detektieren lässt. Ein solcher Hochfeldshift ist charakteristisch für solche Peroxykomplexe^[11,25] und wird daher auf eine Bildung eines entsprechenden Komplexes $\text{VO}(\text{L}^9)(\text{OO}t\text{Bu})$ **27** zurückgeführt. Um Indizien für die Bildung des Peroxykomplexes **27** (^{51}V -NMR) mittels ESI-MS-Untersuchungen zu untermauern,^[26] wurden im folgenden Komplex **26** mit einem 10-fachen Überschuss von TBHP in CH_2Cl_2 versetzt, anschließend mit CH_3CN verdünnt und nach 30 min ESI-MS-spektrometrisch untersucht (Abb. 2.2). Hierbei veränderte sich das Spektrum im Vergleich zum Ausgangskomplex erheblich. Es konnte bei $m/z = 410$ ein Peak erhalten werden, der dem Molekülion $[\text{VO}(\text{L}^9)(\text{OO}t\text{Bu})-\text{H}]^-$ **27** zugeschrieben werden kann. Ein *Zoom*-Spektrum dieses Ions zeigte einen m/z -Wert von 409.9 (ber. 410.04) mit erwarteter Isotopenverteilung [Abb. 2.2, b) und c)]. Zusätzlich wurden weitere Peaks detektiert, die als Zersetzungsprodukte von **27**, z.B. $m/z = 338$ $[\text{VO}(\text{L}^9)(\text{OH})-\text{H}]^-$, $m/z = 352$ $[\text{VO}(\text{L}^9)(\text{OMe})-\text{H}]^-$, $m/z = 394$ $[\text{VO}(\text{L}^9)(\text{OtBu})-\text{H}]^-$ und den entsprechenden gemischten Cluster vom Typ $[\text{M}_A(\text{M}_B-\text{H})]^-$ bei $m/z = 691, 705, 733, 749$ und 763 zugeordnet wurden.

Die intermediäre Bildung des Peroxykomplexes **27** wurde nicht nur durch die Detektierung des Molekülionen-Peaks bei $m/z = 410$, sondern auch durch seine Fragmentierungsanalyse (CID) belegt [Abb. 2.2, d)]. Die Fragmentierung des isolierten Ausgangsion bei $m/z = 410$ zeigte zwei Hauptprodukte bei $m/z = 354$ ($\Delta m/z = 56$ amu) und $m/z = 336$ ($\Delta m/z = 74$ amu), was der möglichen Abspaltung von Isobuten bzw. einem Fragment $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2$ oder der Abspaltung von $t\text{BuOH}$ ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$) entsprechen würde.

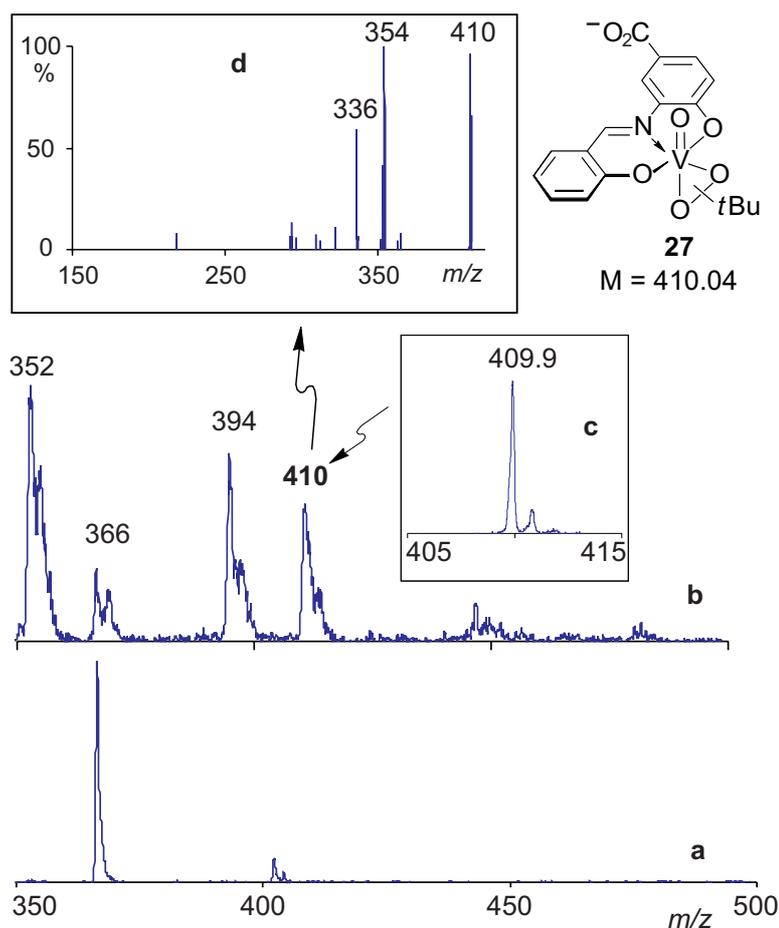
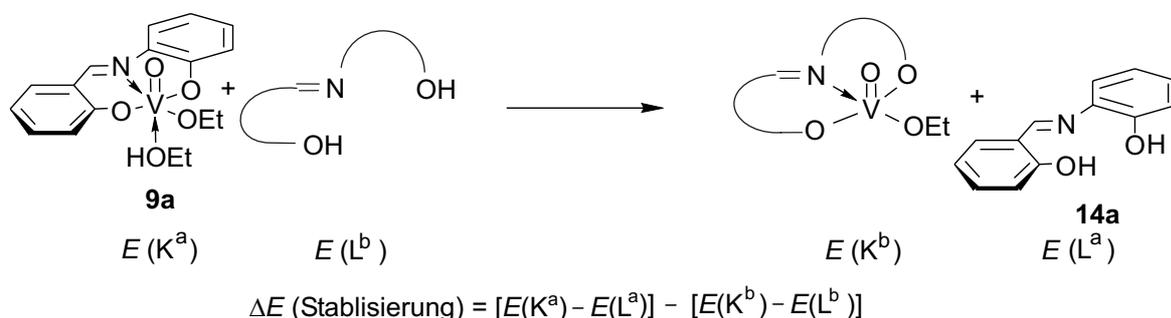


Abbildung 2.2. ESI-MS-Untersuchung des Peroxykomplexes **27** mit a) Full Screen-ESI-MS; b) und c) Zoom-Spektren; d) CID-Fragmentierungsanalyse.

2.2.6 Untersuchungen zur thermodynamischen Stabilität von Vanadium-Schiffbasekomplexen

Um einen weiteren Einblick in das Verhalten von Vanadium(V)-Schiffbasekomplexen zu erhalten, wurden im Rahmen einer Kooperation mit dem Arbeitskreis Engels (Universität Würzburg) Rechnungen bezüglich der thermodynamischen Stabilität durchgeführt. Hierzu wurden von Sturm auf Basis einer isodesmischen Reaktion^[27] (Schema 2.12) die relativen Grundzustandsenergien verschiedener Vanadiumkomplexe mit unterschiedlichen Ligandensphären berechnet. Eine isodesmische Reaktion wurde bei diesen Rechnungen zugrundegelegt, da eine direkte Bestimmung der Komplexstabilität durch Dissoziation des Liganden vom Zentralatom mit großen Fehlern behaftet sein kann.^[27b]

Dies resultiert aus der Tatsache, dass die aus einer Dissoziation entstehenden Fragmente im Vergleich zum Komplex elektronisch stark unterschiedlich sind und somit zu einer korrekten Beschreibung der elektronischen Verhältnisse diffuse Basissätze nötig wären, die lange Rechenzeiten erfordern würden. Ein deutlich kleinerer Fehler ist bei der Verwendung einer isodesmischen Reaktion zur Bestimmung der relativen Stabilität zu erwarten. Hierbei tauscht der Referenzkomplex (K^a) seinen Liganden (L^a) gegen den zu vergleichenden Liganden (L^b) in jeweils protonierter Form unter Bildung des korrespondierenden Komplexes (K^b) aus (Schema 2.12). Aus den jeweiligen Energie-Differenzen lässt sich eine gesamte ΔE berechnen, was der gesuchten Stabilisierungsenergie entspricht.

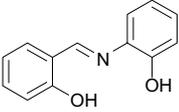
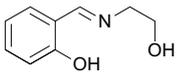
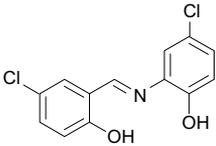


Schema 2.12. Berechnung der Stabilisierungsenergie ΔE (Stabilisierung) unter der Verwendung des Prinzips der isodesmischen Reaktion.

Neben der Kompensation von Fehlern auf Grundlage einer isodesmischen Reaktion für die Beschreibung der relativen Stabilität, lassen sich hierbei auch durch die Verwendung kleinerer Basissätze verlässliche Ergebnisse erhalten.

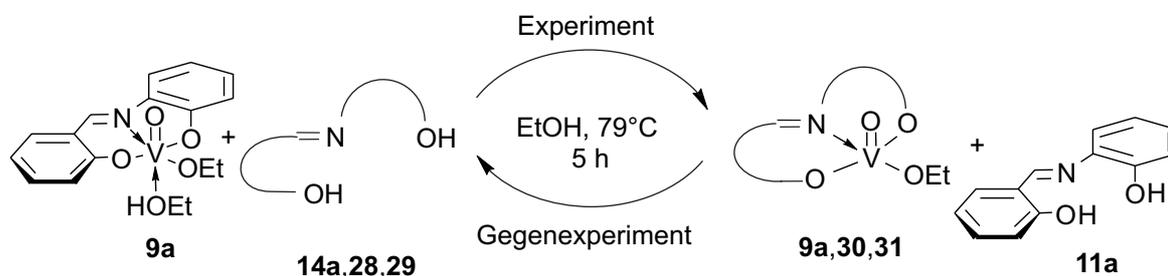
Die Rechnungen wurden unter Verwendung von Dichtefunktionalmethoden (DFT) ausgeführt: Alle Geometrien wurden mit BP86/SVP unter Verwendung des RI-Ansatzes optimiert ($\epsilon = 24$: mit Lösungsmittel EtOH; $\epsilon = 1$: Gasphase). Zur Berechnung der Energien wurden Einzelpunktrechnungen mit B3PW91/LANL2DZ durchgeführt, da mit dieser Methode die besten Übereinstimmungen mit den vorhandenen Röntgenstrukturdaten erzielt wurden. Aus den Rechnungen wurde für den Komplex **9a** mit dem Liganden **14a** $\Delta E = 0 \text{ kJ} \times \text{mol}^{-1}$ als Referenzenergie gesetzt (Tabelle 2.5) und für die Komplexe für den Komplex **30** wurde ein $\Delta E = 18 \text{ kJ} \times \text{mol}^{-1}$ und für den Komplex **31** ein $\Delta E = 1 \text{ kJ} \times \text{mol}^{-1}$ erhalten. Hierbei entsprechen Werte von $\Delta E > 0$ einer Destabilisierungsenergie.

Tabelle 2.5. Berechnete Stabilisierungsenergien [$\text{kJ}\times\text{mol}^{-1}$] für die Komplexe **9a**, **30** und **31**.^[28]

Eintrag	Ligand	Komplex	$\Delta E(\text{Stabilisierung})$ [KJ/mol] (B3PW91/LanI2DZ)
1		14a VO(L ¹)(OEt)(EtOH)(9a)	$\equiv 0$ (Referenz)
2		VO(L ¹⁰)(OEt) 30	18 ^[a]
3		VO(L ¹¹)(OEt) 31	1 ^[a]

[a] positive ΔE -Werte entsprechen einer Destabilisierung

Um die gefundenen Ergebnisse mit experimentellen Daten zu untermauern, bzw. deren Aussagekraft für Vanadium-Schiffbasekomplexe anzuwenden, sollten im folgenden Vanadium-Schiffbasekomplexe mit einem jeweils unterschiedlichen Schiffbaseliganden in EtOH unter thermodynamischen Bedingungen (5 h, 79°C) umgesetzt werden. Die Lösung sollte anschließend ⁵¹V-NMR-spektroskopisch untersucht werden, um aus den erhaltenen Daten Rückschlüsse über den Verlauf der Reaktion zu erhalten. So kann eine errechnete isodesmische Reaktion in ein Experiment umgesetzt werden. Dadurch sollten, je nach relativer Stabilisierungsenergie, die Vanadium-Verbindungen detektiert werden, die entsprechend den Rechnungen zufolge thermodynamisch begünstigt sind. Das dazugehörige Gegenexperiment resultierte analog dazu aus der Gegenreaktion (Schema 2.13).



Schema 2.13. Experimenteller Ansatz zur Bestimmung relativer Komplexstabilitäten.

Entsprechend dieser Arbeitshypothese wurden in dieser Studie drei verschiedene Liganden untersucht. Einerseits der Komplex $\text{VO}(\text{L}^1)(\text{OEt})(\text{EtOH})$ (**9a**), der Komplex **31**^[29] mit einem zweifach chlorierte Liganden (H_2L^{11}) **29**^[29] und der Komplex **30** mit einem Schiffbaseligand (H_2L^{10}) **28**^[30], bei dem im Aminoalkoholteil die Aromatizität aufgehoben ist (Tabelle 2.6, zum Vergleich Tabelle 2.5).

Bei der Umsetzung von $\text{VO}(\text{OEt})_3$ mit der Schiffbase (H_2L^1) **14a** und (H_2L^{10}) **28** in einem Molverhältnis von 1:1:1 wurde nach Erhitzen in EtOH unter Rückfluss ausschließlich der Komplex **9a** detektiert (⁵¹V-NMR, direktes Vermessen der Reaktionslösung). Auch bei der Umsetzung im Molverhältnis $\text{VO}(\text{OEt})_3$:**14a**:**28** = 1:1:2 konnte ausschließlich die Bildung des Komplexes **9a** beobachtet werden (Eintrag 1). Diese Vorversuche stellen eine Grundlage für die Durchführung der folgenden Experimente dar. Die Umsetzung von $\text{VO}(\text{L}^{10})(\text{OEt})$ (**30**) mit (H_2L^1) **14a** bei 20°C und 79°C (Eintrag 2 und 3), bzw. das entsprechende Gegenexperiment, bei dem $\text{VO}(\text{L}^{10})(\text{OEt})$ (**30**) mit (H_2L^1) **14a** bei 79°C umgesetzt wurde (Eintrag 4) konnte nur ein Signal bei $\delta = -530$ ppm erhalten werden, welches dem Komplex $\text{VO}(\text{L}^1)(\text{OEt})(\text{EtOH})$ (**9a**) zuzuordnen ist. Bei der Reaktion von $\text{VO}(\text{L}^1)(\text{OEt})(\text{EtOH})$ (**9a**) mit (H_2L^{11}) **29** (Eintrag 5) und dem entsprechendem Gegenexperiment (Eintrag 6) wurde ein breites Signal bei $\delta = -530$ bis -532 ppm erhalten. Dieses breite Signal ist komplex, es liegen hierbei mehrere Signale übereinander. Es handelt sich dabei vermutlich nicht um eine einzige Verbindung, vielmehr muss hier angenommen werden, dass mindestens beide Komplexe **9a** und **30** nebeneinander vorliegen und sich noch andere analoge Verbindungen gebildet haben könnten.

Tabelle 2.6. Experimentelle Umsetzung zur Bestimmung der relativen Komplexstabilität der Komplexe **9a**, **30** und **31**.

Eintrag	Komplex	Ligand	Bedingungen	⁵¹ V-NMR-Signal [ppm]	Produkt
1	$\text{VO}(\text{OEt})_3$	$\text{H}_2\text{L}^1 + \text{H}_2\text{L}^{10}$	EtOH, 20°C, 8 h	- 530	$\text{VO}(\text{L}^1)(\text{OEt})(\text{EtOH})$
2	$\text{VO}(\text{L}^1)(\text{OEt})(\text{EtOH})$	H_2L^{10}	EtOH, 79°C, 8 h	- 530	$\text{VO}(\text{L}^1)(\text{OEt})(\text{EtOH})$
3	$\text{VO}(\text{L}^{10})(\text{OEt})(\text{EtOH})$	H_2L^1	EtOH, 20°C, 8 h	-530	$\text{VO}(\text{L}^1)(\text{OEt})(\text{EtOH})$
4	$\text{VO}(\text{L}^{10})(\text{OEt})(\text{EtOH})$	H_2L^1	EtOH, 79°C, 8 h	-530	$\text{VO}(\text{L}^1)(\text{OEt})(\text{EtOH})$
5	$\text{VO}(\text{L}^1)(\text{OEt})(\text{EtOH})$	H_2L^{11}	EtOH, 79°C, 8 h	- 530–532 ^[a]	$\text{VO}(\text{L}^1)(\text{OEt})(\text{EtOH})$ $\text{VO}(\text{L}^{11})(\text{OEt})(\text{EtOH})$
6	$\text{VO}(\text{L}^{11})(\text{OEt})(\text{EtOH})$	H_2L^1	EtOH, 79°C, 8 h	- 530–532 ^[b]	$\text{VO}(\text{L}^1)(\text{OEt})(\text{EtOH})$ $\text{VO}(\text{L}^{11})(\text{OEt})(\text{EtOH})$

^[a] 2 Signale im Verhältnis 1.8:1

^[b] 3 Signale im Verhältnis 1:1:1.4

Die Aussage aus den hier erhaltenen experimentellen Ergebnissen ist gut mit den theoretischen Werten in Einklang zu bringen. So wird deutlich, dass der Komplex im Vergleich zu $\text{VO}(\text{L}^{10})(\text{OEt})$ (**30**) eine größere thermodynamische Stabilität aufweist, was durch die Rechnungen ($\Delta E = 18 \text{ kJ}\times\text{mol}^{-1}$) untermauert wird. Hingegen sind sich die Komplexe $\text{VO}(\text{L}^1)(\text{OEt})(\text{EtOH})$ (**9a**) und $\text{VO}(\text{L}^{11})(\text{OEt})$ (**31**) thermodynamisch so ähnlich (vgl. Rechnung $\Delta E = 1 \text{ kJ}\times\text{mol}^{-1}$), dass keiner der beiden unter den beschriebenen Bedingungen eine bevorzugte Bildung eingeht.

2.3 Fazit

Im Rahmen dieses Kapitel wurden aufbauend auf dem Konzept von Mimoun neue Vanadium(V)-Schiffbasekomplexe dargestellt, die im Folgenden als funktionelle Modelle Vanadium-abhängiger Halogenidperoxidasen verwendet werden sollen. Die Variabilität in der Ligandensphäre soll es ermöglichen Unterschiede in der Reaktivität und Selektivität in der oxidativen Synthese von *O*-Heterocyclen, ausgehend von substituierten Bishomoallylalkoholen, zu untersuchen. Hierbei wurden neben der Synthese und den spektroskopischen Eigenschaften (^{51}V -NMR, IR, UV/Vis) weitere wichtige Charakteristika untersucht: Es konnten strukturelle Eigenschaften, abgeleitet von einer Röntgenstrukturanalyse, die Bildung von Vanadium(V)-Peroxykomplexen bei Zusatz von TBHP (^{51}V -NMR), deren erstmaliger Nachweis mittels ESI-MS und der SSO-Parameter als Maß der Elektrophilie des Oxidationssystems $\text{VO}(\text{L})/\text{TBHP}$ erhalten werden. In einer Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Engels wurde des Weiteren eine Möglichkeit zur Erfassung relativer thermodynamischer Stabilitäten jener Komplexe erfolgreich evaluiert, wobei sich quantenchemische Rechnungen mit experimentellen Ergebnissen korrelieren ließen.

2.4 Experimenteller Teil

2.4.1 Allgemeine Vorbemerkungen

Die hier verwendeten Verbindungen 2-Aminophenol (**17a**), 3-Aminopropan-1,2-diol (**17b**), Salicylaldehyd **18a**, 3,5-Di-*tert*-butylsalicylaldehyd **18b**, 3-Amino-4-hydroxybenzoesäure (**24**), Triethoxyvanadat und *tert*-Butylhydroperoxid (5.5 M in Nonan) sind kommerziell erhältlich. (*S*)-Methioninol (**17c**), (*S*)-Valinol (**17d**) und (*S*)-*tert*-Leucinol (**17d**) wurden entsprechend der Methode nach Drauz dargestellt,^[16] wobei die hierbei verwendeten Edukte (*S*)-Methionin (**16c**), (*S*)-Valin (**16d**) und (*S*)-*tert*-Leucin (**16e**) kommerziell erhältlich sind.^[15] Die Pyridoxal-abgeleitete Schiffbase H_2L^8 **11h** wurde in Analogie der Literaturvorschrift^[17] dargestellt, wobei anstelle der hierbei verwendete Base NaOAc eine entsprechende Menge frisch dargestellter NaOEt-Lauge in EtOH verwendet wurde. Der Ligand H_2L^{10} **28** wurde entsprechend der Vorschrift 2.4.2.1 erhalten und mit den Literaturdaten verglichen.^[29] Für die Bereitstellung der Schiffbase H_2L^{11} **29** und der Komplex $VO(L^{11})(OEt)$ **31** danke ich Dipl. Chem. A. Ludwig.^[30]

2.4.2 Synthese der Schiffbaseligenanden 14a–g

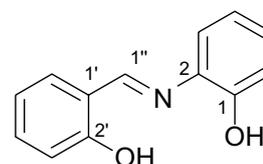
2.4.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Schiffbaseligenanden

Zur Darstellung der Schiffbaseligenanden wurden der entsprechende Hydroxyaldehyd (2.0 mmol, 1.0 Äquiv.) und der entsprechende Aminoalkohol (2.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in trockenem EtOH (3.5 ml/mmol) 3–4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und intensivem Trocknen im Fernvakuum (5×10^{-3} mbar, mit mehrmaligen Freeze-and- Thaw-Cyclen, Kühlung mit flüssigem N_2), wurden die Schiffbaseligenanden in quantitativen Ausbeuten erhalten.

2.4.2.1.1 2-(Salicylidimin)-1-hydroxybenzol (**14a**) (H_2L^1)^[11]

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift 2.4.2.1 wurden Salicylaldehyd **18a** (244 mg, 2.0 mmol) mit 2-Aminophenol (**17a**) (218 mg, 2.0 mmol) in trockenem EtOH (7 ml) umgesetzt.

Ausbeute: 424 mg (2.0 mmol, quant.), orangener mikrokristalliner Feststoff.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 6.94\text{--}7.07$ (m, 4 H, Ph-H), 7.13–7.23 (m, 2 H, Ph-H), 7.32–7.46 (m, 2 H, Ph-H), 8.69 (s, 1 H, $1''\text{-H}$).

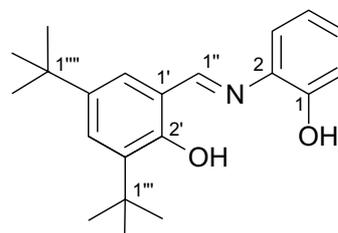
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 115.8, 117.3, 118.3, 119.3, 119.6, 121.1, 128.8, 132.7, 133.8, 135.8, 149.9, 160.5$ (C-Ph), 164.0 (C- $1''$).

2.4.2.1.2 2-(3,5-Di-*tert*-butylsalicylidimin)-1-hydroxybenzol (**14b**) (H_2L^2)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift 2.4.2.1 wurden 3,5-Di-*tert*-butylsalicylaldehyd **18b** (469 mg, 2.0 mmol) mit 2-Aminophenol **17a** (218 mg, 2.0 mmol) in trockenem EtOH (7 ml) umgesetzt.

Ausbeute: 644 mg (1.98 mmol, 99%), hellgelber Feststoff.

Schmp.: 128°C.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.40$ (s, 9 H, $1'''\text{-CH}_3$ oder $1''''\text{-CH}_3$), 1.53 (s, 9 H, $1'''\text{-CH}_3$ oder $1''''\text{-CH}_3$), 6.98–7.10 (m, 2 H, Ar-H), 7.19–7.30 (m, 2 H, Ar-H), 7.32 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.55 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.76 (s, 1 H, $1''\text{-H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 29.42, 31.43$ ($1'''\text{-CH}_3, 1''''\text{-CH}_3$) 34.1, 35.12 (C- $1'''$, C- $1''''$), 115.7, 118.2, 118.5, 121.0, 127.3, 128.4, 128.7, 136.0, 137.1, 141.2, 149.9, 157.7 (C-Ar), 165.2 (C- $1''$).

IR (KBr): $\nu = 3544\text{ cm}^{-1}, 3484, 2953, 2903, 2870, 1615, 1583, 1489, 1168, 756$.

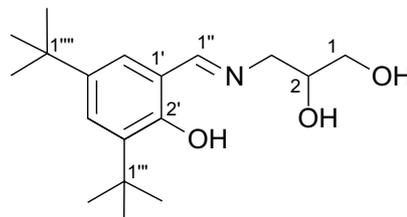
MS (70 eV, EI): m/z (%) = 325 (48) [M^+], 310 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 268 (24) [$\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3$], 282 (43) [$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_2^+$], 254 (13) [$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_2^+$], 120 (31) [$\text{C}_7\text{H}_6\text{NO}_2^+$], 57 (61) [C_4H_9^+].

HRMS ($\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_2$, 325.5): Ber. 325.2042; Gef. 325.2038.

2.4.2.1.3 3-(3,5-Di-*tert*-butylsalicylidimin)propan-1,2-diol (**14c**) (H₂L³)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift 2.4.2.1 wurden 3,5-Di-*tert*-butylsalicylaldehyd **18b** (469 mg, 2.0 mmol) mit 3-Aminopropan-1,2-diol **17b** (182 mg, 2.0 mmol) in trockenem EtOH (7 ml) umgesetzt.

Ausbeute: 610 mg (99 %), zähes gelbes Öl.



¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.30 (s, 9 H, 1'''-CH₃ oder 1''''-CH₃), 1.44 (s, 9 H, 1'''-CH₃ oder 1''''-CH₃), 3.56–3.81 (m, 4 H, 1-H, 3-H), 3.99–4.05 (m, 1 H, 2-H), 7.10 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 1 H, Ar-H), 7.40 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 1 H, Ar-H), 8.41 (s, 1 H, 1''-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 29.40, 31.45 (1'''-CH₃, 1''''-CH₃), 34.10, 34.99 (C-1''', C-1''''), 61.91 (C-3), 64.62 (C-1), 71.60 (C-2), 117.6, 126.1, 127.3, 136.7, 140.3, 158.0 (C-Ar), 168.3 (C-1'').

IR (KBr): ν = 3385 cm⁻¹, 2959, 1636, 1458, 1440, 1362, 1273, 1252, 1043.

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 307 (51) [M⁺], 292 (100) [C₁₇H₂₆NO₃⁺], 250 (24) [C₁₄H₂₀NO₃⁺], 219 (33) [C₁₃H₁₇NO⁺], 74 (51) [C₃H₆O₂⁺], 57 (56) [C₄H₉⁺].

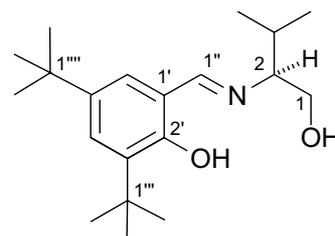
HRMS (C₁₈H₂₉NO₃, 307.4): Ber. 307.2147; Gef. 307.2148.

2.4.2.1.4 (2*S*)-2-(3,5-Di-*tert*-butylsalicylidimin)-3-methylbutan-1-ol (**14d**) (H₂L⁴)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift 2.4.2.1 wurden 3,5-Di-*tert*-butylsalicylaldehyd (**18b**) (469 mg, 2.0 mmol) mit (*S*)-Valinol (**17d**) (206 mg, 2.0 mmol) in trockenem EtOH (7 ml) umgesetzt.

Ausbeute: 635 mg (quant.), gelber Feststoff.

Schmp.: 104–105°C.



$[\alpha]_D^{25} = -32.5^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 0.96$ (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3 H, 4-H), 0.97 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, 4-H), 1.31 (s, 9 H, $1'''$ -CH $_3$ oder $1''''$ -CH $_3$), 1.45 (s, 9 H, $1'''$ -CH $_3$ oder $1''''$ -CH $_3$), 1.90–2.03 (m, 1 H, 3-H), 3.07 (m $_c$, 1 H, 2 H), 3.67–3.87 (m, 2 H, 1-H), 7.18 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.44 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H, $1''$ -H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 18.82$ (C-4a), 19.82 (C-4b), 29.43 ($1'''$ -CH $_3$ oder $1''''$ -CH $_3$), 30.10 (C-3), 31.48 ($1'''$ -CH $_3$ oder $1''''$ -CH $_3$), 34.15, 35.04 (C- $1'''$, C- $1''''$), 64.70 (C-2), 77.92 (C-1), 117.7, 126.1, 127.1, 136.7, 140.2, 158.1 (C-Ar), 167.1 (C- $1''$).

IR (KBr): $\nu = 3298$ cm^{-1} , 3223, 2953, 2871, 1624, 1468, 1435, 1275, 1250, 1025, 851.

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 319 (62) [M^+], 304 (100) [$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NO}_2^+$], 276 (50) [$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_2^+$], 219 (19) [$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2^+$], 162 (11) [$\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_2^+$], 57 (53) [C_4H_9^+], 41 (28) [C_3H_5^+].

HRMS($\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_2$, 319.49): Ber. 319.2511; Gef. 319.2510.

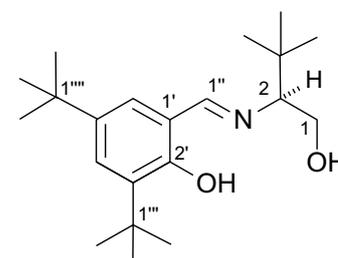
2.4.2.1.5 (2S)-2-(3,5-Di-*tert*-butylsalicylidimin)-3,3-dimethylbutan-1-ol (14e) (H_2L^5)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift 2.4.2.1 wurden 3,5-Di-*tert*-butylsalicylaldehyd (**18b**) (469 mg, 2.0 mmol) mit (*S*)-*tert*-Leucinol (**17e**) (234 mg, 2.0 mmol) in trockenem EtOH (7 ml) umgesetzt.

Ausbeute: 663 mg (quant.), zähes gelbes Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -36.6^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 0.98$ (s, 9 H, $1'''$ -CH $_3$ oder $1''''$ -CH $_3$), 1.31 (s, 9 H, $1'''$ -CH $_3$ oder $1''''$ -CH $_3$), 1.45 (s, 9 H, 4-H), 2.94 (dd, $^3J = 9.4$, 2.9 Hz, 1 H, 2-H), 3.74 (dd, $^2J_{\text{d}} = 11.3$ Hz, $^3J_{\text{d}} = 2.9$ Hz, 1 H, 1-H), 3.93 (dd, $^2J_{\text{d}} = 11.3$, $^3J_{\text{d}} = 9.4$ Hz, 1 H, 1-H), 7.14 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.41 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.38 (s, 1 H, $1''$ -H).



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): 27.11 (C-4), 29.45, 31.49 ($1'''$ -CH $_3$, $1''''$ -CH $_3$), 33.24 (C-3), 34.15, 35.06 (C- $1'''$, C- $1''''$), 62.53 (C-2), 81.39 (C-1), 117.7, 126.2, 127.2, 136.8, 140.2, 158.2 (C-Ar), 167.2 (C- $1''$).

IR (KBr): $\nu = 3387 \text{ cm}^{-1}$, 2960, 2907, 2869, 1631, 1474, 1440, 1172, 1062.

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 333 (90) [M^+], 318 (100) [$M^+ - \text{CH}_3$], 290 (44) [$\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}^+$], 276 (48) [$M^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 219 (31) [$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}^+$], 162 (6) [$\text{C}_{11}\text{H}_{13}^+$], 57 (35) [C_4H_9^+]

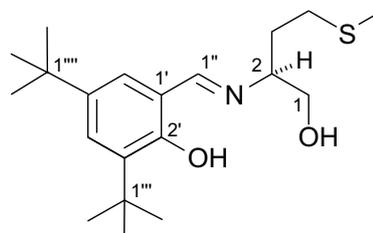
HRMS ($\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{NO}_2$, 333.5): Ber. 333.2668; Gef. 333.2667.

2.4.2.1.6 (2*S*)-2-(3,5-Di-*tert*-butylsalicylidenimin)-4-methylsulfanylbutan-1-ol (**14f**) (H_2L^6)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift 2.4.2.1 wurden 3,5-Di-*tert*-butylsalicylaldehyd (**18b**) (469 mg, 2.0 mmol) mit (*S*)-Methioninol (**17c**) (270 mg, 2.0 mmol) in trockenem EtOH (7 ml) umgesetzt.

Ausbeute: 682 mg (1.94 mmol, 97%), zähes gelbes Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -77.6^\circ$ (c 1.1, CHCl_3).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.32$ (s, 9 H, $1'''$ - CH_3 oder $1''''$ - CH_3), 1.45 (s, 9 H, $1'''$ - CH_3 oder $1''''$ - CH_3), 1.81–1.96 (m, 2 H, 3-H), 2.09 (s, 3 H, 5-H), 2.08–3.63 (m, 2 H, 4-H), 3.48 (m, 1 H, 2-H), 3.65–3.79 (m, 2 H, 1-H), 7.14 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.41 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.44 (s, 1 H, $1''$ -H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 15.33$ (C-5), 29.42 ($1'''$ - CH_3 oder $1''''$ - CH_3), 30.66, 31.01 (C-3, C-4), 31.45 ($1'''$ - CH_3 oder $1''''$ - CH_3), 34.12, 34.99 (C- $1'''$, C- $1''''$), 66.12 (C-2), 70.3 (C-1), 117.6, 126.2, 127.3, 136.7, 140.3, 157.9 (C-Ar), 167.6 (C- $1''$).

IR (KBr): $\nu = 3420 \text{ cm}^{-1}$, 2957, 2903, 2862, 1624, 1476, 1249, 1173, 1045, 880, 826.

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 351 (100) [M^+], 336 (94) [$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NO}_2^+$], 277 (34) [$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2^+$], 203 (26) [$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2^+$], 118 (34) [$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{OS}^+$], 57 (61) [C_4H_9^+], 41 (30) [C_3H_5^+].

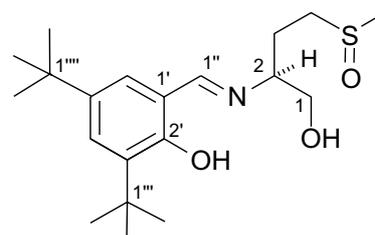
HRMS ($\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{S}$, 351.6): Ber. 351.2232; Gef. 351.2233.

2.4.2.1.7 (2*S*)-(3,5-Di-*tert*-butylsalicylideneimin)-4-methylsulfonylbutan-1-ol (**14g**) (H₂L⁷)

Eine Lösung von (2*S*)-2-(3,5-Di-*tert*-butylsalicylideneimin)-4-methylsulfonylbutan-1-ol (**14f**) (100 mg, 0.29 mmol, 1.0 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (4 mL) wurde mit TBHP (56 µL, 0.31 mmol, 1.1 Äquiv., 5.5 M in Nonan) für 5 d bei 20°C gerührt. Anschließend wurde mittels Säulenfiltration [SiO₂, PE/Et₂O = 1/1 (v/v)] zunächst das Edukt eluiert. Um das Produkt zu erhalten wurde mit MeOH eluiert und nach Entfernen des Lösungsmittels das Produkt (Gemisch der *like/unlike*-Diastereomere, Verhältnis im ¹H-NMR nicht bestimmbar) erhalten.

Ausbeute: 50.1 mg (136 µmol, 47%), zähes gelbes Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.31 (s, 9 H, 1'''-CH₃ oder 1''''-CH₃), 1.43 (s, 9 H, 1'''-CH₃ oder 1''''-CH₃), 2.09–2.29 (m, 2 H, 3-H), 2.58 (s, 3 H, 5-H), 2.67–2.81 (m, 2 H, 4-H), 3.43–3.63 (m, 1 H, 2-H), 3.69–3.96 (m, 2 H, 1-H), 7.17 (m_c, 1 H), 7.43 (d, *J* = 1.9 Hz), 8.48 (s, 1 H, 1^u-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 24.76, 25.88 (C-3), 29.26, 29.43, 31.30, 31.46 (1'''-CH₃, 1''''-CH₃), 34.16, 35.04 (C-1''', C-1'''), 38.41, 38.82 (C-5), 50.50, 51.21 (C-4), 65.80, 65.85 (C-2), 70.08, 70.81 (C-1), 117.5, 126.4 (2C), 127.6, 127.8, 131.9, 136.8, 136.9, 140.6, 157.9 (C-Ar), 168.0, 168.1 (C-1''). (2 fehlende aromatische C-Atome konnten aufgrund Überlagerung nicht detektiert werden).

IR (KBr): ν = 3387 cm⁻¹, 3318, 2956, 2910, 2866, 1630, 1467, 1440, 1032.

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 367 (100) [M⁺], 351 (11) [M⁺-O], 336 (10) [C₁₉H₃₀NO₂S⁺], 303 (61) [C₁₉H₃₀NO₂⁺], 288 (93) [C₁₉H₂₉NO⁺], 272 (23) [C₁₈H₂₉NO⁺], 232 (29) [C₁₅H₂₂NO⁺], 71 (13) [C₄H₈O⁺], 57 (50) [C₄H₉⁺], 41 (18) [C₃H₅⁺].

HRMS (C₂₀H₃₃NO₃S, 367.6): Ber. 367.2181; Gef. 367.2182.

2.4.3 Synthese der Vanadium(V)-Schiffbasenkomplexe 9a-h

2.4.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Vanadium(V)-Schiffbasekomplexen

Zu einer Lösung aus Triethoxyvanadat $[\text{VO}(\text{OEt})_3]$ (1.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in trockenem EtOH (5 ml) wurde unter Stickstoffatmosphäre eine Lösung des Schiffbasenliganden (1.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in trockenem EtOH (10 ml) gegeben. Nach Rühren der Reaktionslösung für 1 h bei 20°C wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und nach Trocknen des Rückstandes i. Vak. wurden die entsprechenden Komplexe erhalten.

2.4.3.2 $\text{VO}(\text{L}^1)(\text{OEt})(\text{EtOH})$ (9a)

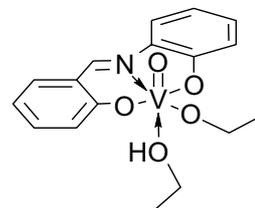
Entsprechend der allgemeinen Vorschrift 2.4.3.1 wurden 2-(Salicylidenimin)-1-hydroxybenzol (**14a**) (H_2L^1) (213 mg, 1.0 mmol) mit $\text{VO}(\text{OEt})_3$ (216 mg, 1.0 mmol) in trockenem EtOH (15 ml) umgesetzt.

Ausbeute: 360 mg (quant.), dunkelbrauner, grünlicher mikrokristalliner Feststoff.

^{51}V NMR (105 MHz): $\delta = -529$ ppm (EtOH); -529 ppm (CDCl_3).

IR (KBr): $\nu = 990$ cm^{-1} (V=O).

UV/Vis (EtOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 242 nm (4.16), 341 (3.78), 361 (3.80), 659 (2.40).



2.4.3.3 $\text{VO}(\text{L}^2)(\text{OEt})$ (9b)

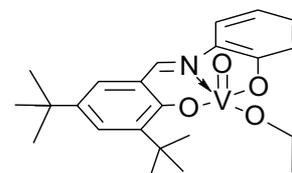
Entsprechend der allgemeinen Vorschrift 2.4.3.1 wurden 2-(3,5-Di-*tert*-butylsalicylidenimin)-1-hydroxybenzol (**14b**) (H_2L^2) (325 mg, 1.0 mmol) mit $\text{VO}(\text{OEt})_3$ (216 mg, 1.0 mmol) in trockenem EtOH (15 ml) umgesetzt.

Ausbeute: 440 mg (quant.), dunkelbrauner, schwarzer Feststoff.

Schmp.: 163°C.

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_4\text{V}$ (435.4): Ber. C 63.44 H 6.94 N 3.22

Gef. C 63.48 H 6.89 N 3.18.



^{51}V -NMR (105 MHz): -539 ppm (EtOH).

IR (KBr): $\nu = 999$ cm^{-1} (V=O).

UV/Vis (EtOH): λ_{max} (lg ϵ): 257 nm(4.15), 349 (3.90), 485 (2.98), 526 (2.53), 625 (2.34).

2.4.3.4 VO(L³)(OEt) (9c)

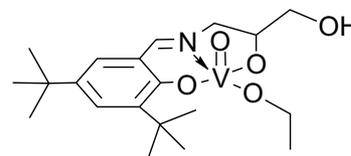
Entsprechend der allgemeinen Vorschrift 2.4.3.1 wurden 3-(3,5-Di-*tert*-butylsalicylidenimin)propan-1,2-diol (**14c**) (H_2L^3) (307 mg, 1.0 mmol) mit VO(OEt)₃ (216 mg, 1.0 mmol) in trockenem EtOH (15 ml) umgesetzt.

Ausbeute: 424 mg (quant.), dunkelbrauner, schwarzer Feststoff.

Schmp.: $>300^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{NO}_5\text{V}$ (417.4): Ber. C 57.55 H 7.73 N 3.36

Gef. C 55.98 H 7.09 N 3.48.



^{51}V NMR: $\delta = -548$ ppm (EtOH); -520 ppm (CDCl_3).

IR (KBr): $\nu = 966$ cm^{-1} (V=O).

UV/Vis (EtOH): λ_{max} (lg ϵ) = 231 nm (4.44), 324 (3.88), 448 (2.46), 659 (2.36), 659 (2.35).

2.4.3.5 VO(L⁴)(OEt) (9d)

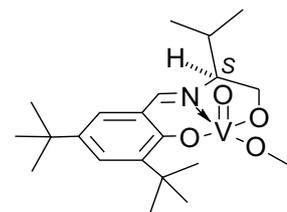
Entsprechend der allgemeinen Vorschrift 2.4.3.1 wurden (2*S*)-2-(3,5-Di-*tert*-butylsalicylidenimin)-3-methylbutan-1-ol (**14d**) (H_2L^4) (320 mg, 1.0 mmol) mit VO(OEt)₃ (216 mg, 1.0 mmol) in trockenem EtOH (15 ml) umgesetzt.

Ausbeute: 436 mg (quant.), schwarzer mikrokristalliner Feststoff.

Schmp.: 143°C .

$\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{NO}_4\text{V}$ (429.5): Ber. C 61.53 H 8.45 N 3.26

Gef. C 61.12 H 7.85 N 3.50.



^{51}V -NMR (105 MHz): $-543 / -551$ ppm (1.9:1) (EtOH); $-560 / -562$ ppm (CDCl_3).

IR (KBr): $\nu = 2962 \text{ cm}^{-1}$, 2869, 1622, 1555, 1463, 1437, 1387, 1270, 994 (V=O), 943.

UV/Vis (EtOH): λ_{max} (lg ϵ): 248 nm (4.36), 321 (3.78), 440 (2.53), 652 (2.50).

2.4.3.6 VO(L⁵)(OEt) (9e)

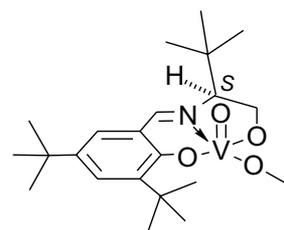
Entsprechend der allgemeinen Vorschrift 2.4.3.1 wurden (2*S*)-2-*N*-(3,5-Di-*tert*-butylsalicylidenimine)-3,3-dimethylbutane-1-ol (**14e**) (H_2L^5) (334 mg, 1.0 mmol) mit VO(OEt)₃ (216 mg, 1.0 mmol) in trockenem EtOH (15 ml) umgesetzt.

Ausbeute: 447 mg (quant.), schwarzer mikrokristalliner Feststoff.

Schmp.: 173°C.

$\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{NO}_4\text{V}$ (443.5): Ber. C 62.29 H 8.64 N 3.16

Gef. C 61.37 H 7.98 N 3.19.



^{51}V -NMR (EtOH): $-533 / -549$ ppm (1.2.6) (EtOH) ; $-562 / - (571-575)$ ppm (CDCl_3).

IR (KBr): $\nu = 2962 \text{ cm}^{-1}$, 2902, 2867, 1617, 1540, 1446, 1438, 978 (V=O), 851.

UV/Vis (EtOH): λ_{max} (lg ϵ): 259 nm (4.33), 318 (3.80), 362 (3.19), 423 (2.33), 658 (1.94).

2.4.3.7 VO(L⁶)(OEt) (9f)

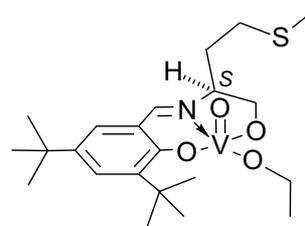
Entsprechend der allgemeinen Vorschrift 2.4.3.1 wurden (2*S*)-2-*N*-(3,5-Di-*tert*-butylsalicylidenimin)-4-methylsulfanylbutan-1-ol (**14f**) (H_2L^6) (352 mg, 1.0 mmol) mit VO(OEt)₃ (216 mg, 1.0 mmol) in trockenem EtOH (15 ml) umgesetzt.

Ausbeute: 466 mg (quant.), schwarzer mikrokristalliner Feststoff.

Schmp.: 152°C.

$\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{NO}_4\text{SV}$ (461.5): Ber. C 57.25 H 7.86 N 3.03 S 6.95

Gef. C 56.13 H 7.22 N 3.24 S 7.00.



^{51}V -NMR (105 MHz): $-534 / -556$ ppm (1.7:1) (EtOH); $-563 / -(571-575)$ ppm (CDCl_3).

IR (KBr): $\nu = 987$ cm^{-1} (V=O).

UV/Vis (EtOH): λ_{max} (lg ϵ): 251 nm (4.25), 350 (3.69), 437 (1.91), 652 (2.06).

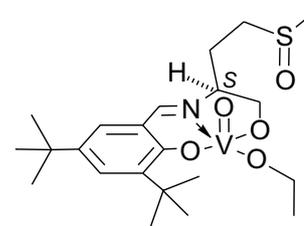
2.4.3.8 $\text{VO}(\text{L}^7)(\text{OEt})$ (**9g**)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift 2.4.3.1 wurden (2*S*)-2-*N*-(3,5-Di-*tert*-butylsalicylideneimin)-4-methylsulfenylbutan-1-ol (**14g**) (H_2L^7) (368 mg, 1.0 mmol) mit $\text{VO}(\text{OEt})_3$ (216 mg, 1.0 mmol) in trockenem EtOH (15 ml) umgesetzt.

Ausbeute: 471 mg (quant.), schwarzer mikrokristalliner Feststoff.

Schmp.: 59°C .

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NO}_5 \times \text{H}_2\text{O}$ (467.5): Ber. C 51.38 H 7.33 N 3.00 S 6.86
Gef. C 49.56 H 7.33 N 2.04 S 5.06.



^{51}V -NMR (105 MHz): -544 ppm (EtOH); $-439, -433, -558$ ppm (CDCl_3).

IR (KBr): $\nu = 961$ (V=O) cm^{-1} .

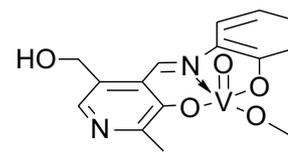
UV/Vis (EtOH): λ_{max} (lg ϵ): 260 nm (4.33), 334 (3.76), 518 (3.01), 673 (2.88).

2.4.3.9 $\text{VO}(\text{L}^8)(\text{OEt})$ (**9h**)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift 2.4.3.1 wurden die Pyridoxal-abgeleitete Schiffbase **14h** (H_2L^8)^[17] (258 mg, 1.0 mmol) mit $\text{VO}(\text{OEt})_3$ (216 mg, 1.0 mmol) in trockenem EtOH (15 ml) umgesetzt.

Ausbeute: 360 mg (quant.), schwarzer mikrokristalliner Feststoff.

Schmp.: $>300^\circ\text{C}$.



^{51}V -NMR (105 MHz): -531 ppm (EtOH).

IR (KBr): $\nu = 3376-2600$ cm^{-1} , 1577, 1464, 1383, 945 (V=O), 886, 749.

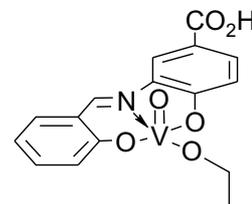
UV/Vis (EtOH): λ_{max} (lg ϵ): 549 nm (2.87), 556 (2.81), 652 (2.66).

2.4.3.10 VO(L⁹)(OEt) (26)

Eine Lösung von 3-Amino-4-hydroxybenzoesäure (**24**) (306 mg, 2.00 mmol) und Salicylaldehyd (**18a**) (244 mg, 2.00 mmol) in trockenem EtOH (15 ml) wurde 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Trocknen i. Vak. wurde der erhaltene Feststoff zweimal in MeOH umkristallisiert. Nach der Umkristallisation wurden 412 mg eines roten Feststoffes als Rohprodukt erhalten. 206 mg dieses Feststoffes wurden mit VO(OiPr)₃ (412 mg) in trockenem EtOH (10 ml) versetzt und 30 min unter Rückfluss erhitzt. Nach Reduzierung der Solvensmenge auf die Hälfte, wurde die Lösung 1 d bei 20°C stehengelassen. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 120 mg (0.33 mmol, 33%), brauner Feststoff.

Schmp.: >300°C.



C₁₆H₁₄NO₆V (367.2): Ber. C 52.33 H 3.84 N 3.81
Gef. C 52.40 H 3.87 N 4.01.

⁵¹V-NMR (105 MHz): -534 ppm (EtOH), - 538 ppm (CDCl₃).

IR (KBr): $\nu = 991 \text{ cm}^{-1}$ (V=O).

UV/Vis (EtOH): λ_{max} (lg ϵ): 267 nm (4.51), 363 (4.26), 564 (4.18), 661 (4.38).

2.4.4 Untersuchungen zur Ermittlung des X_{SO}-Parameters

Eine Lösung aus Thianthren-5-oxid (**20**) (23.2 mg, 0.10 mmol, 1 Äquiv.) und des entsprechenden Vanadium-Komplexes (25 μmol , 0.25 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (4 ml) wurde mit TBHP (5.4 μl , 5.5 M Lösung in Nonan, 33 μmol , 0.3 Äquiv.) versetzt und 24 h bei 20°C gerührt.

Eingesetzte Mengen VO(acac)₂: 6.50 mg, VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**9a**): 9.20 mg.

Die erhaltenen Sulfoxidationsprodukte (vgl. Schema 2.10, Seite 21) wurden HPLC-analytisch bestimmt und aus den ermittelten Mengen der X_{SO}-Parameter entsprechend der angegebenen Gleichung [Schema 2.10 und Gleichung (1), Seite 21] errechnet.

Hierbei wurden die folgenden X_{SO} -Parameter errechnet:

$VO(acac)_2$: $X_{SO} = 0.16$ und $VO(L^1)(OEt)(EtOH)$ (**9a**): $X_{SO} = 0.20$

HPLC-Analytik:

Die HPLC-Analytik wurde auf einer *reversed phase* Anlage der Firma Kontron (T-414 Pumpen, Detektor 430, Datensystem 450 MT/EMS) durchgeführt. Als Säule wurde eine Eurosphere 100 (C-18, Partikelgröße 5 μ m, 250 x 4.6 mm, Knauer) und als Eluens MeOH/H₂O/CH₃CN (20:55:25) verwendet (Fluss 0.8 ml/min, Detektionswellenlänge $\lambda = 254$ nm). Die erhaltenen Produkte wurden anhand ihrer Retentionszeiten und ihrer UV-Spektren (250-450 nm) identifiziert. Als interner Standard wurde *trans*-1-Phenyl-1-penten-3-on als Maßlösung in CHCl₃ verwendet.

Retentionszeiten der Thianthren-5-oxid-Oxidationsprodukte

Substanz	Retentionszeit [min]
<i>trans</i> -SOSO (22)	6.0
<i>cis</i> -SOSO (22)	12.6
SOSO ₂ (23)	15.9
SSO ₂ (21)	32.7
<i>trans</i> -1-Phenyl-1-penten-3-on	34.5
SSO (20)	37.7

2.4.5 ESI-MS-Untersuchungen

Die Aufnahme der ESI-Massenspektren erfolgte mittels eines ESI-Massenspektrometers LCQ (Finnigan MAT) unter den folgenden Bedingungen: Solvensstrom 8 μ l/min, ESI spray voltage, 3.3 kV, Kapillartemperatur 150°C, Kapillarspannung -34 oder +34 V; tube-lens-offset, -10 oder +10 V, Schutzgas Stickstoff; Dämpfungsgas, Helium.

Die CID-(*collision induced detection*)-Experimente wurden in einem Massenanalysator mit Helium als Stossgas und der Resonanz-Anregungsspannung (RF) durchgeführt (von 0 bis 5 V, peak-to-peak). Die Massen, Ladungszustände und Isotopenmuster der Ausgangsionen und der Fragmentionen (CID) wurden belegt durch *zoom-scan mode* (Hochauflösender Scan, Auflösung < 0.2 amu, 10 amu-Breite). Die Lösungen für die ESI-MS-Messungen wurden in CH₂Cl₂ zubereitet.

Vor der jeweiligen Messung wurden die Lösungen mit CH₃CN auf eine Endkonzentration von ca. 10⁻³ M verdünnt. Nach Filtration mit einem 0.2 µm-Filter wurden die Lösungen direkt in die API-Einlass des Massenspektrometers mit einer Spritzenpumpe injiziert.

a) Direktes Vermessen der Lösung:

Komplex VO(L⁹)(OEt) (**26**): MS (ESI, anions, zoom scan): *m/z* 366.0 (M–H, Ber. 366.02)

b) Zugabe von TBHP, Vermessen nach 30 min.:

Komplex VO(L⁹)(OOtBu) (**27**): MS (ESI, anions, zoom scan): *m/z* 409.9 (M–H, Ber. 410.04)

2.4.6 Untersuchungen zur thermodynamischen Stabilitäten der Vanadium(V)-Schiffbasekomplexen **9a**, **30** und **31**

2.4.6.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift und Vorbemerkungen

Zu einer Lösung des entsprechenden Vanadium(V)-Schiffbasekomplexes (50 µmol, 1 Äquiv.) in trockenem EtOH (1 ml) wurde eine Lösung des weiteren Schiffbaseliganden (50 µmol, 1 Äquiv.) in trockenem EtOH (2 ml) gegeben und diese Reaktionslösung 5 h bei 79°C unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde anschließend ⁵¹V-NMR-spektroskopisch untersucht, um aus der erhaltenen Verschiebung Rückschlüsse auf die gebildeten Verbindungen zu ziehen.

Referenzdaten:

a) VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**9a**): ⁵¹V-NMR (105 MHz): –529 ppm (EtOH).

b) VO(L¹⁰)(OEt) (**30**): ⁵¹V-NMR (105 MHz): –542 ppm (EtOH) [aus Reaktion von H₂L¹⁰ **28**^[30] mit VO(OEt)₃].

c) VO(L¹¹)(OEt) (**31**): ⁵¹V-NMR (105 MHz): –532 ppm (EtOH).^[29]

2.4.6.2 Umsetzung von VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**9a**) mit H₂L¹⁰ **28**^[30] und Gegenexperiment

a) Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2.4.6.1 wurden VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**9a**) (18.5 mg, 50 µmol) mit H₂L¹⁰ **28** (8.3 mg, 50 µmol) umgesetzt. ⁵¹V-NMR (105 MHz): –530 ppm.

b) Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2.4.6.1 wurden $\text{VO}(\text{L}^{10})(\text{OEt})$ (**30**) (15.3 mg, 50 μmol) mit H_2L^1 **9a** (10.6 mg, 50 μmol) umgesetzt. ^{51}V -NMR (105 MHz): -530 ppm.

c) Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2.4.6.1 wurden $\text{VO}(\text{L}^{10})(\text{OEt})$ (**30**) (15.3 mg, 50 μmol) mit H_2L^1 **9a** (10.6 mg, 50 μmol) umgesetzt. Hierbei wurde die Reaktionslösung 5 h bei 20°C gerührt. ^{51}V -NMR (105 MHz): -530 ppm.

2.4.6.3 Umsetzung von $\text{VO}(\text{L}^1)(\text{OEt})(\text{EtOH})$ (**9a**) mit L^{11} **29** und Gegenexperiment

a) Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2.4.6.1 wurden $\text{VO}(\text{L}^1)(\text{OEt})(\text{EtOH})$ (**9a**) (18.5 mg, 50 μmol) mit H_2L^{11} **29** (14.1 mg, 50 μmol) umgesetzt. ^{51}V -NMR (105 MHz): -530 bis -532 ppm (2 Signale im Verhältnis 1.8:1).

b) Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2.4.6.1 wurden $\text{VO}(\text{L}^{11})(\text{OEt})$ (**31**) (18.6 mg, 50 μmol) mit H_2L^1 **9a** (10.6 mg, 50 μmol) umgesetzt. ^{51}V -NMR: -530 bis -532 ppm (3 Signale im Verhältnis 1:1:1.4).

2.4.6.4 Umsetzung von H_2L^1 **14a** und H_2L^{10} **28** mit $\text{VO}(\text{OEt})_3$

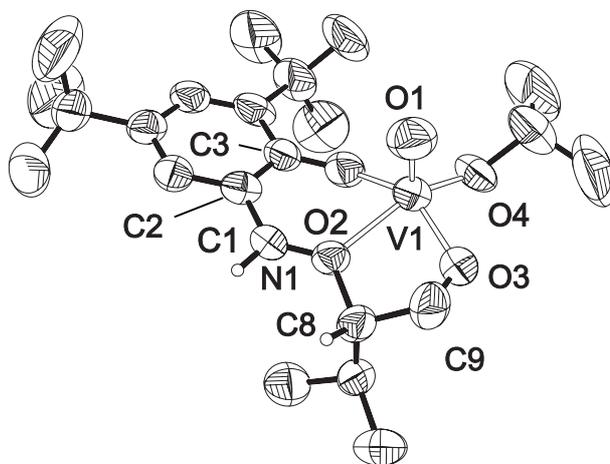
Eine Lösung von $\text{VO}(\text{OEt})_3$ (50 mmol, 1 Äquiv.) in trockenem EtOH (1 ml) wurde mit einer Lösung von H_2L^1 **14a** (10.6 mg, 50 mmol, 1 Äquiv.) und H_2L^{10} **28** (8.3 mg, 50 mmol, 1 Äquiv.) in EtOH (2 ml) versetzt, 5 h bei 79°C unter Rückfluss erhitzt und anschließend die Reaktionslösung vermessen. ^{51}V -NMR (105 MHz): -530 ppm.

2.5 Anhang

2.5.1 Röntgenstrukturdaten für VO(L⁴)(O*i*Pr) (19)

2.5.1.1 Kristalldaten und Strukturverfeinerung

Empirical formula	C ₂₃ H ₃₈ NO ₄ V
Formula weight	443.56
Temperature	299(2) K
Wavelength	0.71093 Å
Crystal system, space group	Orthorhombic, P ₂₁₂₁₂₁
Unit cell dimensions	a = 9.937(2) Å α = 90° b = 11.578(5) Å β = 90° c = 22.216(2) Å γ = 90°
Volume	2556.0(12) Å ³
Z	4
ρ _{calcd}	1.153 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.41 mm ⁻¹
F(000)	952
Crystal size	0.43 × 0.38 × 0.20 mm
θ range for data collection	1.83 to 25.97°
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 4, -14 ≤ k ≤ 1, -27 ≤ l ≤ 1
Reflections collected / unique	4404 / 3937 [R _(int) = 0.0944]
Completeness to 2θ = 25.97	100.0%
Absorption correction	Empiric Psiscan
Max. and min. transmission	0.8644 and 0.4726
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3937 / 0 / 262
Goodness-of-fit on F ²	1.265
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.1148, wR ₂ = 0.2913
R indices (all data)	R ₁ = 0.1575, wR ₂ = 0.3187
Absolute structure parameter	-0.02(8)
Largest diff. peak and hole	1.665 and -0.622 eÅ ⁻³



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

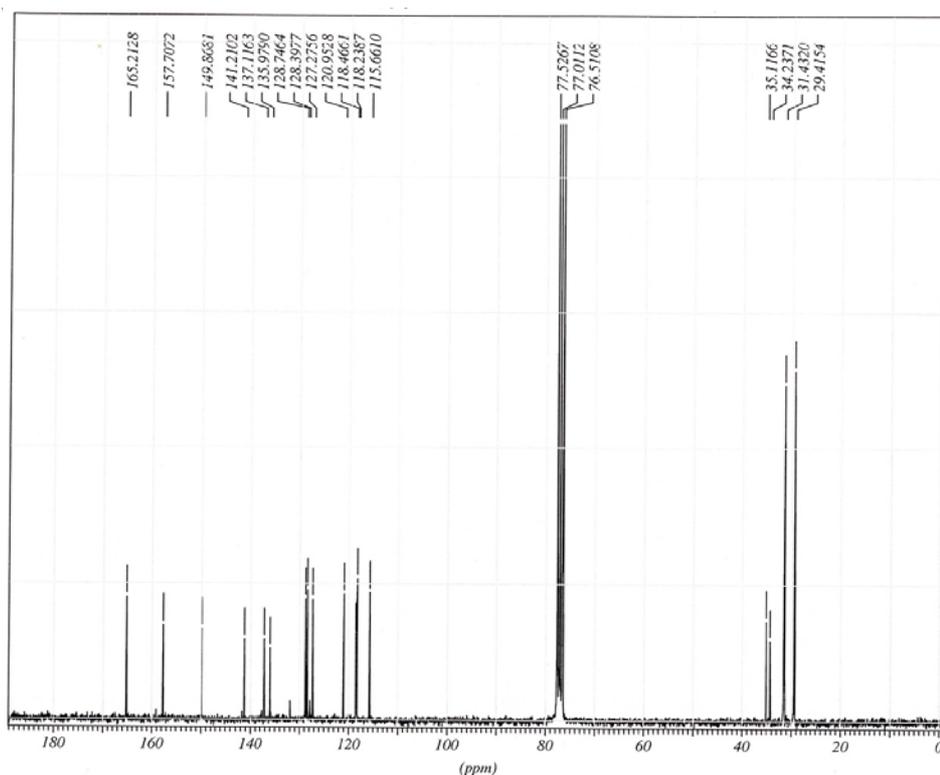
	x	y	z	U (eq)
C (1)	717 (9)	5449 (7)	9088 (3)	64 (2)
C (2)	831 (10)	4497 (8)	8683 (3)	72 (2)
C (3)	-46 (11)	3588 (7)	8778 (4)	74 (2)
C (4)	-964 (8)	3499 (7)	9257 (4)	64 (2)
C (5)	-995 (7)	4402 (7)	9647 (4)	59 (2)
C (6)	-198 (8)	5368 (7)	9575 (3)	59 (2)
C (7)	-216 (7)	6267 (7)	10019 (3)	55 (2)
C (8)	473 (8)	8025 (7)	10503 (3)	63 (2)
C (9)	549 (11)	9185 (8)	10202 (5)	80 (3)
C (10)	1717 (8)	7742 (7)	10888 (4)	63 (2)
C (11)	1699 (11)	6492 (10)	11104 (5)	90 (3)
C (12)	1797 (14)	8543 (12)	11431 (5)	103 (4)
C (13)	-1855 (11)	2406 (8)	9333 (5)	79 (3)
C (14)	-2190 (2)	2215 (15)	9993 (7)	171 (9)
C (15)	-1052 (18)	1338 (11)	9108 (10)	165 (7)
C (16)	-3053 (18)	2533 (17)	8940 (12)	194 (11)
C (17)	1892 (16)	4518 (11)	8167 (4)	107 (4)
C (18)	3248 (13)	4661 (17)	8419 (7)	136 (6)
C (19)	1790 (2)	3409 (14)	7794 (6)	152 (7)
C (20)	1500 (2)	5513 (12)	7732 (5)	138 (6)
C (21)	2596 (17)	9215 (14)	8215 (6)	123 (5)
C (22)	3400 (4)	8670 (2)	7719 (7)	278 (18)
C (23)	3240 (3)	10308 (15)	8423 (10)	206 (11)
N (1)	383 (6)	7214 (5)	9986 (3)	55 (1)
O (1)	-83 (7)	8232 (7)	8843 (3)	91 (2)
O (2)	1518 (7)	6356 (5)	9028 (2)	71 (2)
O (3)	1448 (7)	9103 (5)	9727 (3)	76 (2)
O (4)	2602 (6)	8408 (6)	8714 (2)	76 (2)
V (1)	1258 (1)	7925 (1)	9174 (1)	63 (1)

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

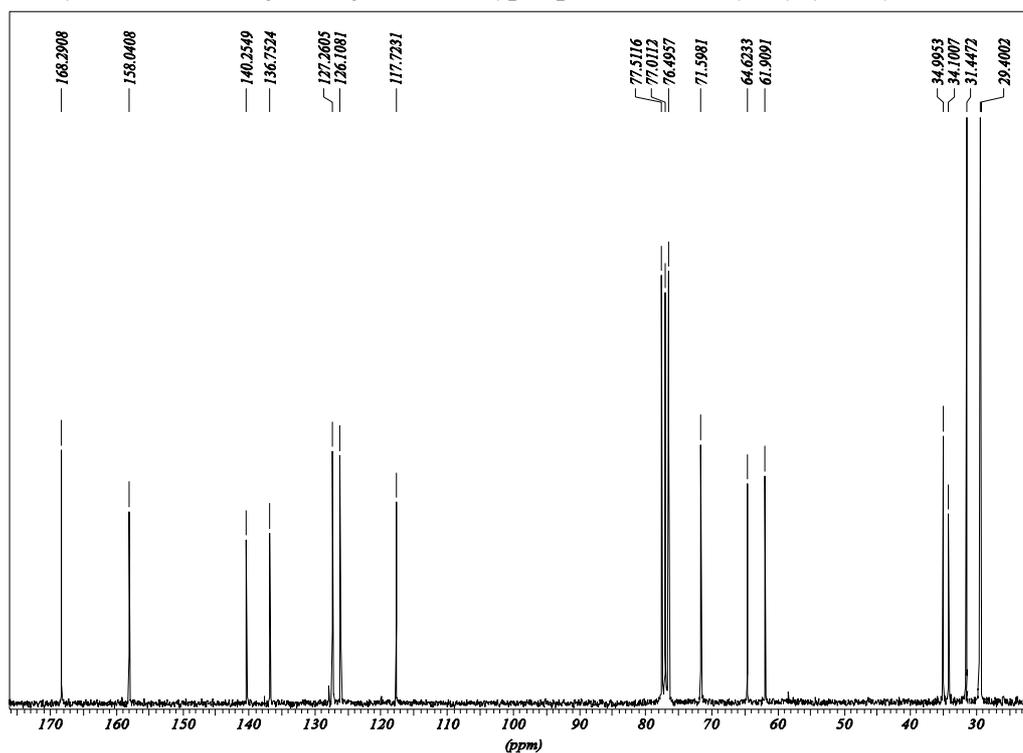
2.5.2 ^{13}C -Spektren ausgewählter Verbindungen

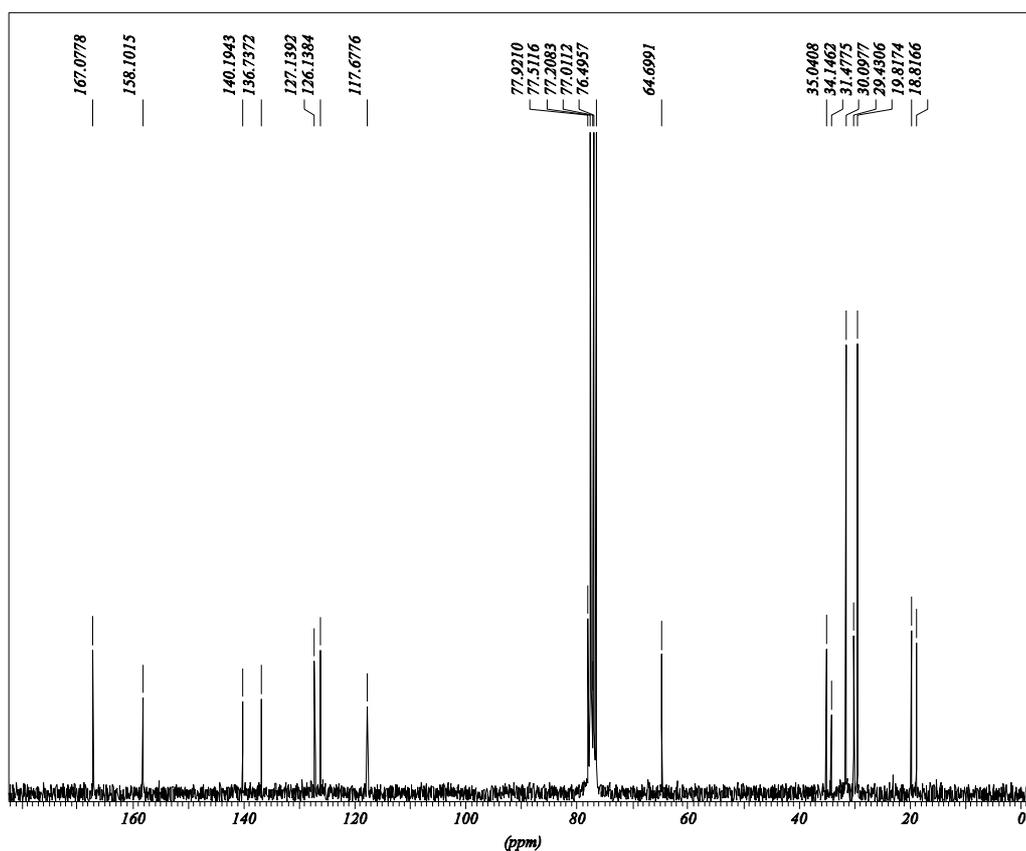
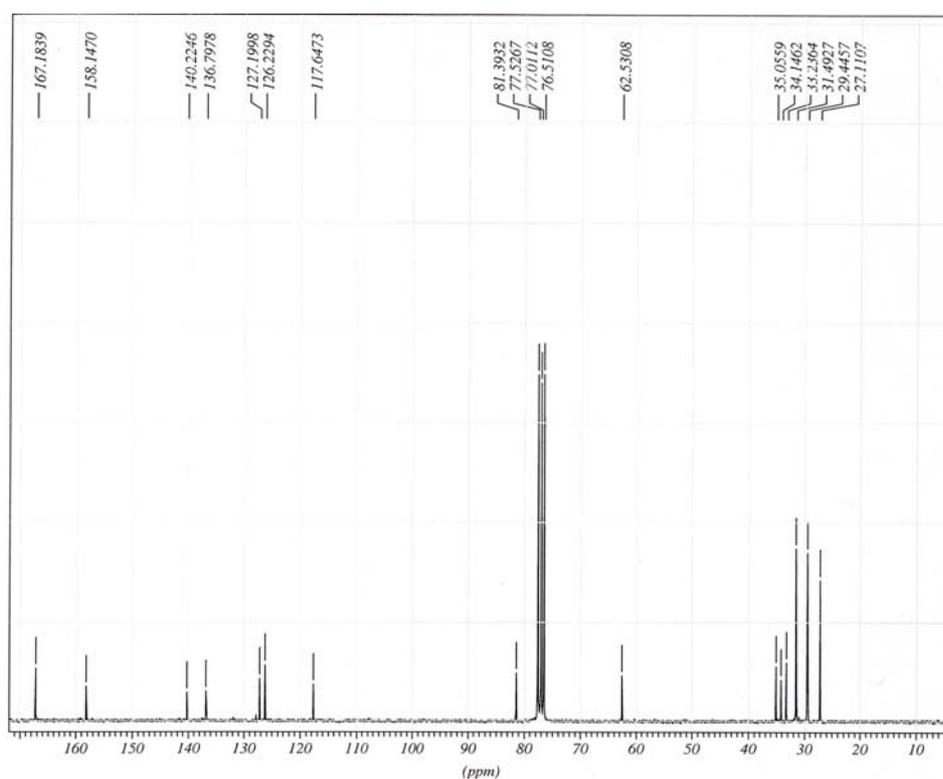
Für die erhaltenen Schiffbaseligenanden wurden hochauflösende Massen angegeben, als Reinheitskriterium sind im Folgenden die ^{13}C -Spektren abgebildet.

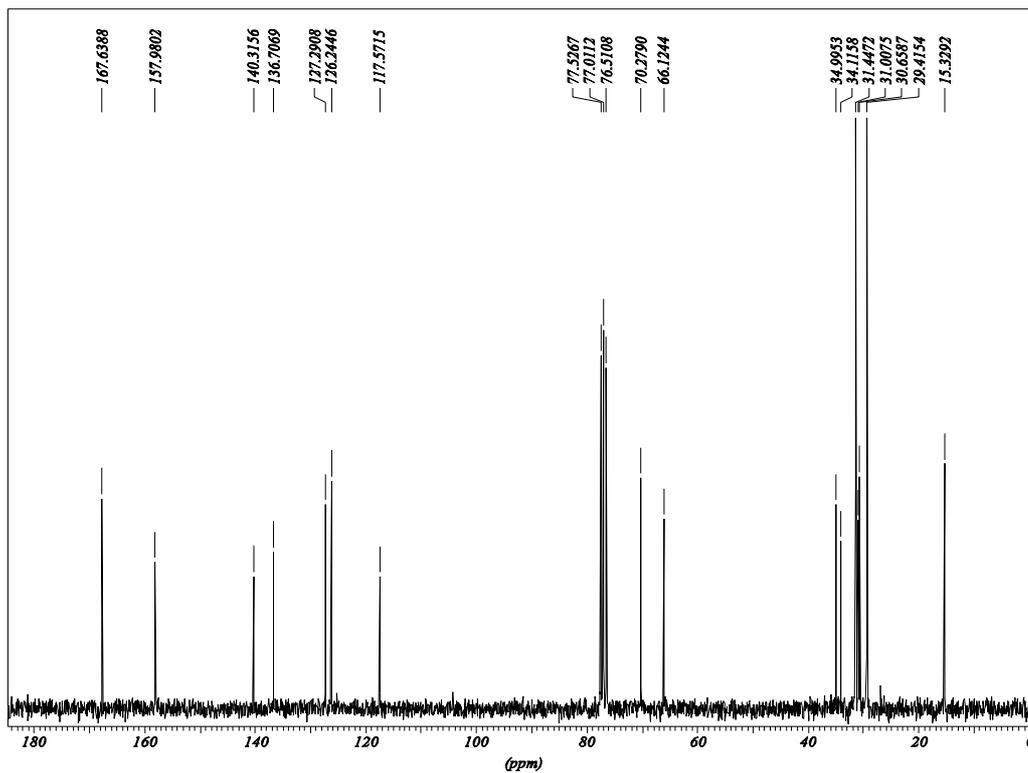
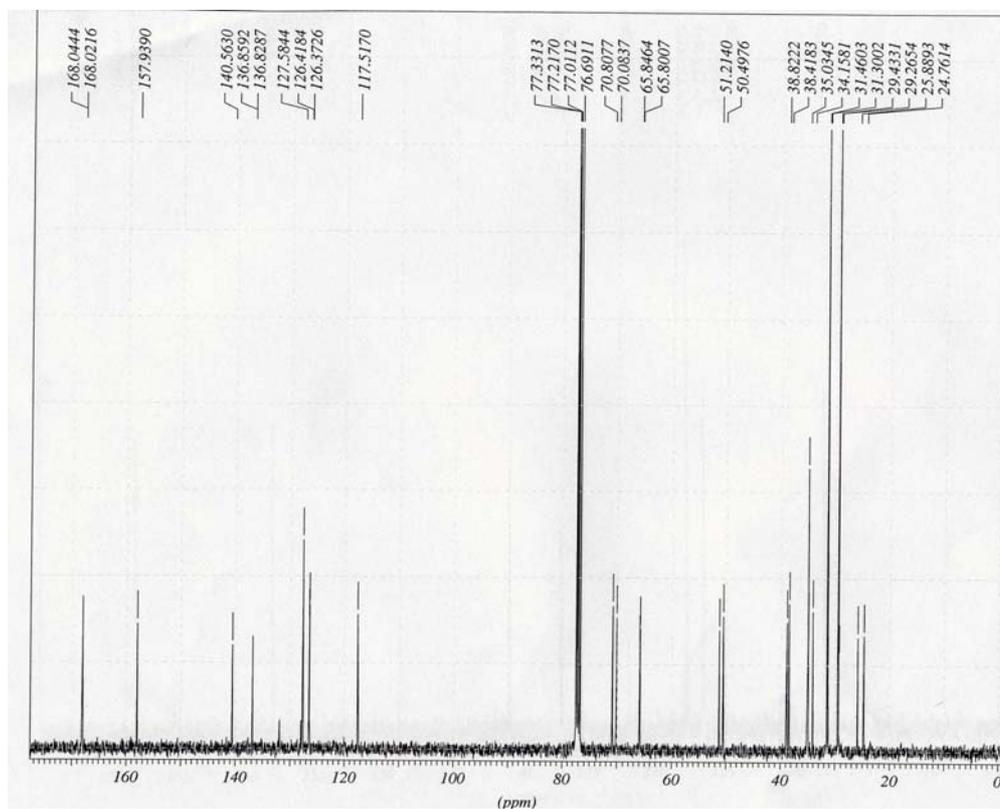
2.5.2.1.1 2-(3,5-Di-*tert*-butylsalicylidenimin)-1-hydroxybenzol (14b) (H_2L^2)



2.5.2.1.2 3-(3,5-Di-*tert*-butylsalicylidenimin)propan-1,2-diol (14c) (H_2L^3)



2.5.2.1.3 (2*S*)-2-(3,5-Di-*tert*-butylsalicylidenimin)-3-methylbutan-1-ol (14d) (H₂L⁴)2.5.2.1.4 (2*S*)-2-(3,5-Di-*tert*-butylsalicylidenimin)-3,3-dimethylbutan-1-ol (14e) (H₂L⁵)

2.5.2.1.5 (2*S*)-2-(3,5-Di-*tert*-butylsalicylidenimin)-4-methylsulfanylbutan-1-ol (14f) (H₂L⁶)2.5.2.1.6 (2*S*)-(3,5-Di-*tert*-butylsalicylideneimin)-4-methylsulfenylbutan-1-ol (14g) (H₂L⁷)

2.6 Literatur

- [1] a) A. Butler, M. J. Clague, G. E. Meister, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 625–638. b) D. Rehder, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *182*, 297–322; c) G. J. Colpas, B. J. Hamstra, J. W. Kampf, V. L. Pecoraro, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3469–3478.
- [2] a) M. P. J. van Deuzren, F. van Rantwijk, R. A. Sheldon, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13183–13220; b) H. L. Holland, *Organic Syntheses with Oxidative Enzymes*, VCH Weinheim, **1991**.
- [3] a) V. Conte, F. di Furia, S. Moro, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7429–7433; b) M. Andersson, V. Conte, F. di Furia, S. Moro, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2675–2678.
- [4] M. Greb, Diplomarbeit, Universität Würzburg, **2000**.
- [5] H. Dau, J. Dittmer, M. Epple, J. Hanss, E. Kiss, D. Rehder, C. Schulzke, H. Vilter, *FEBS Lett.* **1999**, *293*, 595–611.
- [6] A. Butler, *Vanadium in Biological Systems*, Kluwer Academic Publishers, **1990**, Kap. 2, 25–49.
- [7] O. Maas, P. G. Hiebert, *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, *46*, 290–308.
- [9] V. L. Peccoraro, B. Hamstra, C. Slebotnick, ACS Symposium Series Vanadium Compounds (Hrsg. A. Tracey, D. Crans), **1998**, *711*, 157–167.
- [10] M. J. Clague, N. L. Keder, A. Butler, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 4754–4761.
- [11] H. Mimoun, M. Mignard, P. Brechot, L. Saussine, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 3711–3718.
- [12] P. Schmidt, Dissertation, Universität Würzburg, **2002**.
- [13] J. Hartung, P. Schmidt, *Synlett* **2001**, 367–370.
- [14] C. Bolm, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *237*, 245–256.
- [15] Ich danke der Degussa AG für die Bereitstellung der Aminoäuren (*S*)-Methionin (**16c**), (*S*)-Valin (**16d**) und (*S*)-*tert*-Leucin (**16e**).
- [16] K. Drauz, M. Schwarm, M. McKennon, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568–3571.
- [17] A. Syamal, M. R. Maurya, *Ind. J. of Chem.* **1986**, *25A*, 1152–1155.
- [18] a) K. P. Bryliakov, N. N. Karpyshev, S. A. Fominsky, A. G. Tolstikov, E. P. Talsi, *J. Mol. Catal. A* **2001**, *171*, 73–80; b) A. T. Harrison, O.W. Howarth, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1985**, 1173–1177. c) L. Pettersson, I. Andersson, A. Gorzsàs, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *237*, 77–87.
- [19] a) S. Battacharya, T. Gosh, *Trans. Met. Chem.* **2002**, *27*, 89–94; b) D. C. Crans, P. K. Shin, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1305–1315.

- [20] a) M. Bashirpoor, H. Schmidt, C. Schulzke, D. Rehder, *Chem. Ber./Receuil* **1997**, *130*, 651–657; b) V. Vergopoulos, W. Priebisch, M. Fritzsche, D. Rehder, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 1844–1849; c) G. Asgedom, A. Sreedhara, J. Kivikoski, J. Valkonen, E. Kolehmainen, C. P. Rao, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 5674–5683. d) C. P. Rao, A. Sreedhara, P. V. Rao, M. B. Verghese, K. Rissanen, E. Kolehmainen, N. K. Lokanath, M. A. Sridhar, J. S. Prasad, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 2383–2393.
- [21] a) J. Hartung, S. Drees, M. Greb, P. Schmidt, I. Svoboda, H. Fuess, A. Murso, D. Stalke, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2388–2408; b) M. Kijima, H. Taguchi, M. Tsuchimoto, K. Nakajima, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *237*, 183–196.
- [22] W. Adam, W. Haas, B. B. Lohray, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6202–6208.
- [23] Ich danke Dr. O. Weichold, AK Adam, für die Bereitstellung des Thianthren-5-oxid (**20**) und für die Durchführung der HPLC-Analytik.
- [24] a) R. D. Smith, J. A. Loo, C.G. Edmonds, C. J. Barinaga, H.R. Udseth, *Anal. Chem.* **1990**, *62*, 882–899; b) M.G. Ikonomou, A. T. Blades, P. Kobarle, *Anal. Chem.* **1991**, *63*, 1989–1998; c) R.B. Cole, *Electrospray Ionisation Mass Spectrometry: Fundamentals, Instrumentation, and Applications*, Wiley, New York **1997**.
- [25] a) L. L. G. Justino, M. L. Ramos, M. M. Caldeira, V. M. S. Gil, *Inorg. Acta* **2003**, *356*, 179–186; b) K. P. Bryliakov, N. N. Karpyshev, S. A. Forninsky, A. G. Tolstikov, E.P. Talsi, *J. Mol. Cat. A: Chemical* **2001**, *171*, 73–80.
- [26] a) O. Bortolini, V. Conte, F. DiFuria, S. Moro, *Eur. Inorg. Chem.* **1993**, 1193–1197; b) A. Wada, M. Harata, K. Hasegawa, K. Jitsukawa, H. Matsuada, M. Mukai, T. Kitagawa, H. Einaga, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 874–875; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 798–799; c) B. F. G. Johnson, J. S. McIndoe, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *200–202*, 901–932.
- [27] a) F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, Wiley, Chichester **1999**; b) Prof. Dr. B. Engels, persönliche Mitteilung.
- [28] a) C. Sturm, Diplomarbeit, Universität Würzburg, **2002**. b) B. Engels, C. Sturm, M. Greb, A. Ludwig, J. Hartung, Manuskript in Vorbereitung.
- [29] a) Ich danke Dipl.-Chem. A. Ludwig für die Bereitstellung der Verbindungen H₂L¹¹ **29** und VO(L¹¹)(OEt) (**31**); b) A. Ludwig, Diplomarbeit, Universität Würzburg, **2002**.
- [30] V. Barba, R. Luna, D. Castillo, R. Santillan, N. Farfan, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *604*, 273–282.

3 Vanadium(V)-Schiffbasekomplexe als funktionale Modelle Vanadium-abhängiger Halogenidperoxidasen in der Oxidation von Bromid zum Aufbau bromierter *O*-Heterocyclen

3.1 Motivation

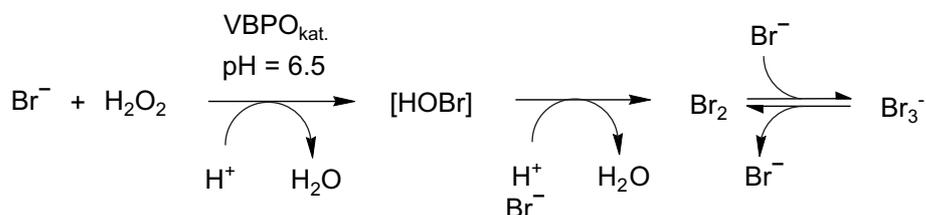
Die Handhabbarkeit von elementaren Halogenen ist aufgrund ihrer Reaktivität und Toxizität insbesondere bei Verwendung großer Mengen meist kritisch. Resultierend aus dieser Tatsache ist die Entwicklung von Halogenierungsmethoden, die aus katalytischer Oxidation der Halogenide hervorgehen, von großem Interesse.^[1] Eine *in situ*-Freisetzung von Halogenen, die aufgrund ihrer hohen Reaktivität direkt abgefangen werden, ermöglicht eine unkritische Handhabung, sowohl im Labormaßstab, als auch für denkbare technische Anwendungen. Historisch gesehen nutzten Maas und Hiebert bereits 1924 die oxidative Aktivierung von Bromid mit H_2O_2 bei niedrigem pH-Wert zur Generierung von Br_2 (Schema 3.1, oben).^[2] Diese Methode wurde für Bromierungen von Aromaten eingesetzt.^[3] Die extrem sauren Bedingungen limitieren eine Ausweitung auf andere Prozesse, da säurelabile Substrate zersetzt werden können.

Aktivierung von H_2O_2 in der Oxidation von Bromid

- Säure-katalysiert (Maas-Hiebert, 1924)



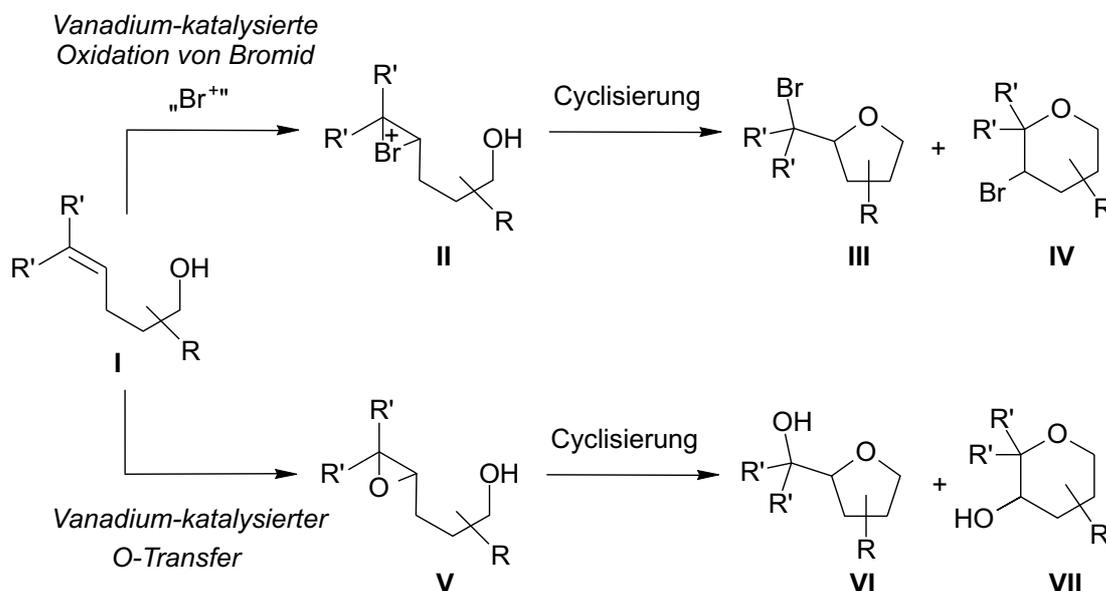
- durch Vanadium-abhängige Halogenidperoxidasen (Vilter, 1983)



Schema 3.1. Aktivierung von H_2O_2 zur Oxidation von Bromid.^[3,4]

Für katalytische Halogenidoxidationsreaktionen sind die Bedingungen der enzymatischen Aktivierung des Primäroxidans H_2O_2 zur Oxidation von Bromid besonders mild.^[4,5] So verlaufen die Reaktionen der Vanadium-abhängigen Halogenidperoxidasen (VHPO) in ihrem Optimum bei einem pH-Wert von 5–6 (Schema 3.1, unten). Vanadium(V)-Schiffbasekomplexe können

entsprechend der in Kapitel 2 angeführten Überlegungen als funktionale Modelle Vanadium-abhängiger Halogenidperoxidasen angesehen werden. Für Modellreaktionen können andere Hydroperoxide, z.B. TBHP aufgrund ihrer besseren Löslichkeit in organischen Medien als Ersatz für H_2O_2 in Betracht gezogen werden können. Es sollen nun geeignete Reaktionsbedingungen ausgearbeitet werden, die es ermöglichen, Vanadium(V)-Schiffbasekomplexe möglichst in katalytischen Mengen als VHPO-Modelle zur Generierung elektrophiler Halogenintermediate in der organischen Synthese einzusetzen. Entsprechend den möglichen Reaktionstypen der Halogenidperoxidasen^[6] steht im Mittelpunkt die Umsetzung unterschiedlich substituierter Bishomoallylalkohole **I** mittels elektrophiler Halogenintermediate zu halogenierten *O*-Heterocyclen **III** und **IV** (Schema 3.2). Der Einsatz unterschiedlicher Vanadium-Schiffbasekomplexe soll Aufschlüsse über den Verlauf der Reaktion, katalytische Aktivität der Komplexe und über Regio- und Stereoselektivitäten in der Cyclisierungsreaktion liefern. Die unterschiedlichen Substitutionsmuster in den Grundgerüsten der verwendeten Bishomoallylalkoholen sollen Untersuchungen zum mechanistischen Verlauf bezüglich der untersuchten Halogencyclisierungsreaktionen ermöglichen.



Schema 3.2. Oxidative Cyclisierungswege von Bishomoallylalkoholen **I** zu funktionalisierten *O*-Heterocyclen **III**, **IV**, **VI**, **VII**.

Ein Einsatz von Vanadium(V)-Schiffbasekomplexen in der Oxygenierung substituierter Bishomoallylalkohole **I** wurde in unserer Arbeitsgruppe durch Schmidt untersucht (Schema 3.2, unten).^[7] Hierbei findet ein direkter Sauerstofftransfer auf die Doppelbindung des Substrats **I** statt und nach Cyclisierungsreaktion bilden sich *O*-Heterocyclen **VI** oder **VII**. Bei einer

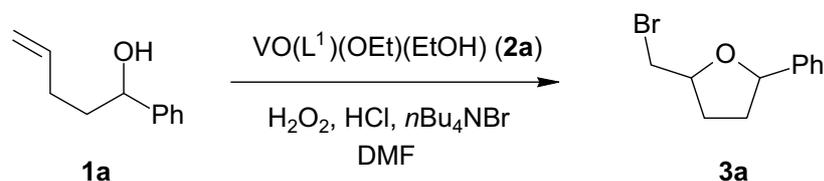
Oxidation von Bromid sollten zunächst elektrophile Bromintermediate generiert werden, die die Doppelbindung des Bishomoallylkohols aktivieren und nach Bildung eines Bromoniumions **II** sollten sich über Cyclisierung je nach Substitutionsmuster bromierte *O*-Heterocyclen **III** oder **IV** bilden sollten.

3.2 Vanadium-Schiffbasekomplex-katalysierte Oxidation von Bromid

3.2.1 Vorarbeiten

Aufbauend auf den Arbeiten von Butler^[8] wurden zunächst die dort gewählten Reaktionsbedingungen unter Verwendung von *n*Bu₄NBr als Bromidquelle, H₂O₂ als Primäroxidans, HCl als Säurequelle und VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**2a**)^[9] als Katalysator im Lösungsmittel DMF auf Bishomoallylkohol **1a**^[10] übertragen (Tabelle 3.1). Verbindung **1a** diente als Testsystem, da daran in unserer Arbeitsgruppe oxidative und radikalische Cyclisierungsreaktionen durchgeführt wurden.^[11] Im Mittelpunkt der Untersuchung stand die Variation der Mengen an Säure, Oxidans und Katalysator, um das Ausbeutenmaximum zu ermitteln. Dazu wurde eine Stammlösung von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**1a**) (20 M) und *n*Bu₄NBr (0.1 M) mit Stammlösungen von H₂O₂, HCl und VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**2a**) entsprechender Konzentrationen versetzt und die Ausbeuten nach 48 h GC-analytisch verfolgt (Tabelle 3.1). Es zeigte sich, dass bei Verwendung substöchiometrischer Mengen an HCl, H₂O₂ und Katalysator **2a** keine Umsetzungen von Bishomoallylkohol **1a** zu Tetrahydrofuran **3a** beobachtet werden konnten (Tabelle 3.1, Einträge 1–4). Eine Erhöhung an der Menge an H₂O₂ auf 1.1 Äquivalente führte ebenfalls zu keiner Produktbildung (Eintrag 5 und 6). Bei Zugabe von stöchiometrischen Mengen an HCl (1.0 Äquiv.) und H₂O₂ (1.1 Äquiv.) in Anwesenheit von **2a** (0.05 Äquiv.) kann das Tetrahydrofuran **3a**^[11] in einer Ausbeute von 27% detektiert werden (Eintrag 7). In analoger Umsetzung in Abwesenheit von **2a** wurde das Tetrahydrofuran **3a** in einer Ausbeute von 28% erhalten (Eintrag 8). Bei weiteren Experimenten, bei denen auch stöchiometrische Mengen an Katalysator **2a** eingesetzt wurden (Einträge 9–11), konnte trotz Variation der HCl-Konzentrationen (0.0–1.0 Äquiv.) kein Tetrahydrofuran **3a** detektiert werden.

Tabelle 3.1. Umsetzung von Bishomoallylalkohol **1a** mittels Halogenidperoxidase-modellreaktion unter Verwendung von VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**2a**), H₂O₂ und KBr.



Eintrag	1a [mM]	HCl [mM]	H ₂ O ₂ [mM]	<i>n</i> Bu ₄ NBr [mM]	2a [mM]	Ausbeute 3a [%] n. 48 h
1	20	0	4	100	1	0
2	20	1	4	100	1	0
3	20	5	4	100	1	0
4	20	5	4	100	0	6
5	20	0	22	100	1	0
6	20	2	22	100	1	2
7	20	20	22	100	1	27
8	20	20	22	100	0	28
9	20	20	22	100	20	0
10	20	0	22	100	20	0
11	20	2	22	100	20	0

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Bildung von Tetrahydrofuran **3a** unter den genannten Bedingungen vermutlich nur aus einer Protonen-vermittelten H₂O₂-Aktivierung mit folgender Oxidation von Bromid durch H₂O₂ hervorgeht. Eine Lewisäure-katalysierte Oxidation bei Verwendung des Katalysators **2a** scheint in dieser Reaktion nicht stattzufinden. Somit ließen diese Ergebnisse eine weitere Ausweitung und Anwendung auf die präparative Darstellung bromierter *O*-Heterocyclen ausschließen, da sich diese Reaktion als wenig effizient erwiesen hat. Eine Verwendung von Vanadium-Schiffbasekomplexen in wässrigen Medien erschien daher als unvorteilhaft. In weiteren Experimenten konnte bei Umsetzung von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**6**) mit VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**2a**), *n*Bu₄NBr als Bromidquelle und TBHP als Primäroxidans konnte festgestellt werden, dass ein Zusatz von TosOH als Protonenquelle günstig ist, um eine Oxidation von Bromid unter Verwendung von VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**2a**) in wasserfreien Medien zu verbessern.^[12] Aus diesen Gründen wurden zunächst Modellreaktionen unter wasserfreien Bedingungen mit wasserfreien TBHP als Primäroxidans und PyHBr als organische Bromid- und Protonenquelle untersucht.

3.2.2 Untersuchungen zur katalytischen Aktivität von Vanadium-Schiffbasenkomplexen

Entsprechend den aus den Vorarbeiten erhaltenen Erkenntnissen wurde Bishomoallylalkohol **1a** mit $\text{VO}(\text{L}^1)(\text{OEt})(\text{EtOH})$ (**2a**), PyHBr und TBHP in CH_3CN mit unterschiedlichen Katalysatormengen (0, 1, 5, 10, 50 und 100 mol%) versetzt und die zeitabhängige Bildung des Tetrahydrofurans **3a** GC-analytisch verfolgt (Abb. 3.1).

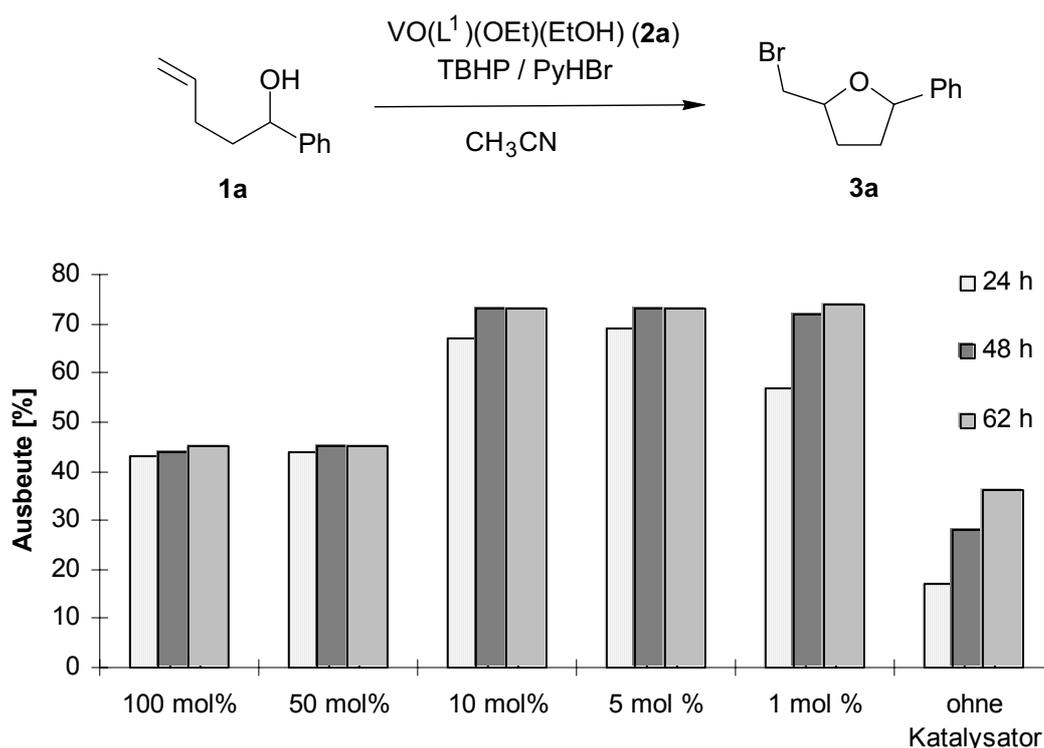


Abbildung 3.1. Untersuchungen zur katalytischen Aktivität des Komplexes **2a** in der Umsetzung von Bishomoallylalkohol **1a**.

In Abwesenheit von Katalysator **2a** wurde das Tetrahydrofuran **3a** nach 24 h in einer Ausbeute von 17%, nach 48 h in einer Ausbeute von 29% und nach 62 h in einer Ausbeute von 36% gebildet. Die Reaktion unter Verwendung von 1 mol% **2a** lieferte **3a** nach 24 h in einer Ausbeute von 57%, nach 48 h bzw. 62 h eine Ausbeute von 72%. Der Einsatz von 5 und 10 mol zeigte einen analogen Verlauf, nach 24 h wurden **3a** zu 67–69%, nach 48 h bzw. 62 h zu 73% gebildet. Bei den Katalysatormengen von 50 und 100 mol% wurde das Tetrahydrofuran **3a** nach 24 h in Ausbeuten von 43–44%, nach 48 h bzw. 62 h in Ausbeuten von jeweils 45% detektiert. Dabei ist zu erkennen, dass der optimale Bereich der Katalyse bei Verwendung von 5–10 mol% $\text{VO}(\text{L}^1)(\text{OEt})(\text{EtOH})$ (**2a**) liegt. Bei 1 mol% ist zwar noch eine effektive Katalyse zu erzielen ist,

allerdings bei 5–10 mol% schon nach 24 h höhere Umsätze erzielt werden. Bei Reaktion ohne Zusatz des Vanadium-Katalysators **2a** ist eine säurekatalysierte Oxidation von Bromid zu beobachten, die jedoch bis zu Faktor 4 langsamer ist als bei Zugabe von **2a**. Bemerkenswert ist, dass eine Erhöhung der eingesetzten Menge von **2a** auf 50–100 mol% im Vergleich zu 1–10 mol% keine Erhöhung des Umsatzes liefert, sondern nach 24 h eine völlige Stagnation der Reaktion eintrat und es keine höheren Ausbeuten an Produkt **3a**, bzw. kein Umsatz von Alkenol **1a** mehr erhalten werden konnten. Die Gründe hierfür sind bislang unklar, allerdings ist hierbei anzunehmen, dass der Katalysator seine ursprüngliche Form verliert und scheinbar andere Vanadium-Spezies bildet, die als katalytisch inaktiv betrachtet werden müssen.

3.2.3 Variation der Katalysatoren

Im Folgenden sollte der Einfluss von Vanadium(V)-Schiffbasekomplexen **2** auf die Reaktivität bzw. Reaktionsgeschwindigkeit, Stereo- und Regioselektivitäten bei der Umsetzung von Bishomoallylalkoholen mit TBHP und PyHBr untersucht werden. Dazu wurden die aus Kapitel 2 dargestellten Komplexe $\text{VO}(\text{L}^x)(\text{OEt})$ (**2a–h**) (mit $x = 1–8$) eingesetzt (Abb. 3.2).

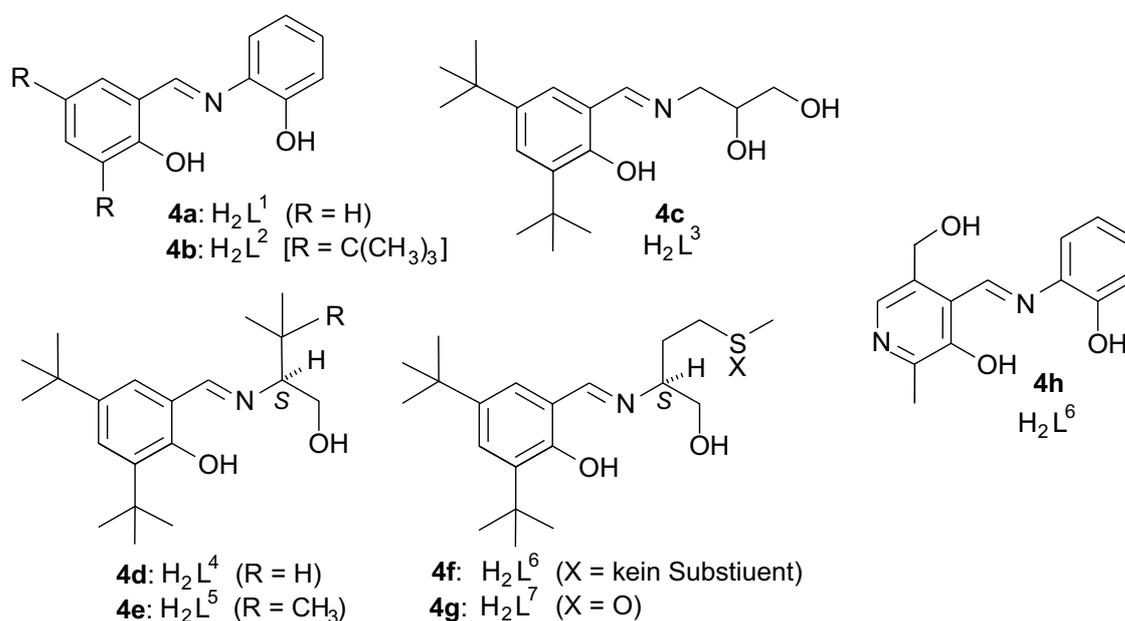


Abbildung 3.2. Ausgewählte Liganden **4a–h** für die Komplexe $\text{VO}(\text{L}^x)(\text{OEt})$ (**2a–h**) ($x = 1–8$) als funktionale VBPO-Modelle.

Die Katalysatoren **2a–h** (1 mol%) wurden jeweils in der Reaktion von PyHBr, TBHP mit Bishomoallylalkohol **1a** in CH_3CN als Solvens eingesetzt und die Produktbildung in Abhängigkeit der Zeit verfolgt (Abb. 3.3). Als Grundlage wurde zunächst die Reaktion ohne

Katalysator getestet, bei der in den ersten 8 h das Tetrahydrofuran **3a** in einer Ausbeute von 9% gebildet wurde. Nach 48 h wurde in der Untergrundreaktion in Abwesenheit eines Katalysators das Tetrahydrofuran **3a** in 31% detektiert. Als weiterer Komplex wurde $\text{VO}(\text{acac})_2$ als Vergleichskomplex eingesetzt, dessen Katalyse in den ersten 5 h der Reaktion einen Anstieg der Ausbeute von **3a** auf 38% bewirkte, allerdings verlief anschließend die Ausbeutenkurve parallel zur Untergrundreaktion und nach 48 h wurde **3a** in einer Ausbeute von 61% erhalten. Die eingesetzten Vanadium-Schiffbasekomplexe **2a–h** zeigten untereinander einen ähnlichen Verlauf, wobei der Komplex **2d** als Katalysator mit schnellstem Umsatz nach 8 h **3a** in einer Ausbeute von 52% lieferte und der Komplex **2f** mit dem langsamsten Umsatz nach 8 h das Tetrahydrofuran **3a** in einer Ausbeute von 35% detektiert wurde. Nach 48 h war bei Verwendung der Komplexe **2a–h** kein signifikanter Unterschied mehr zu beobachten (**3a** 69–72%).

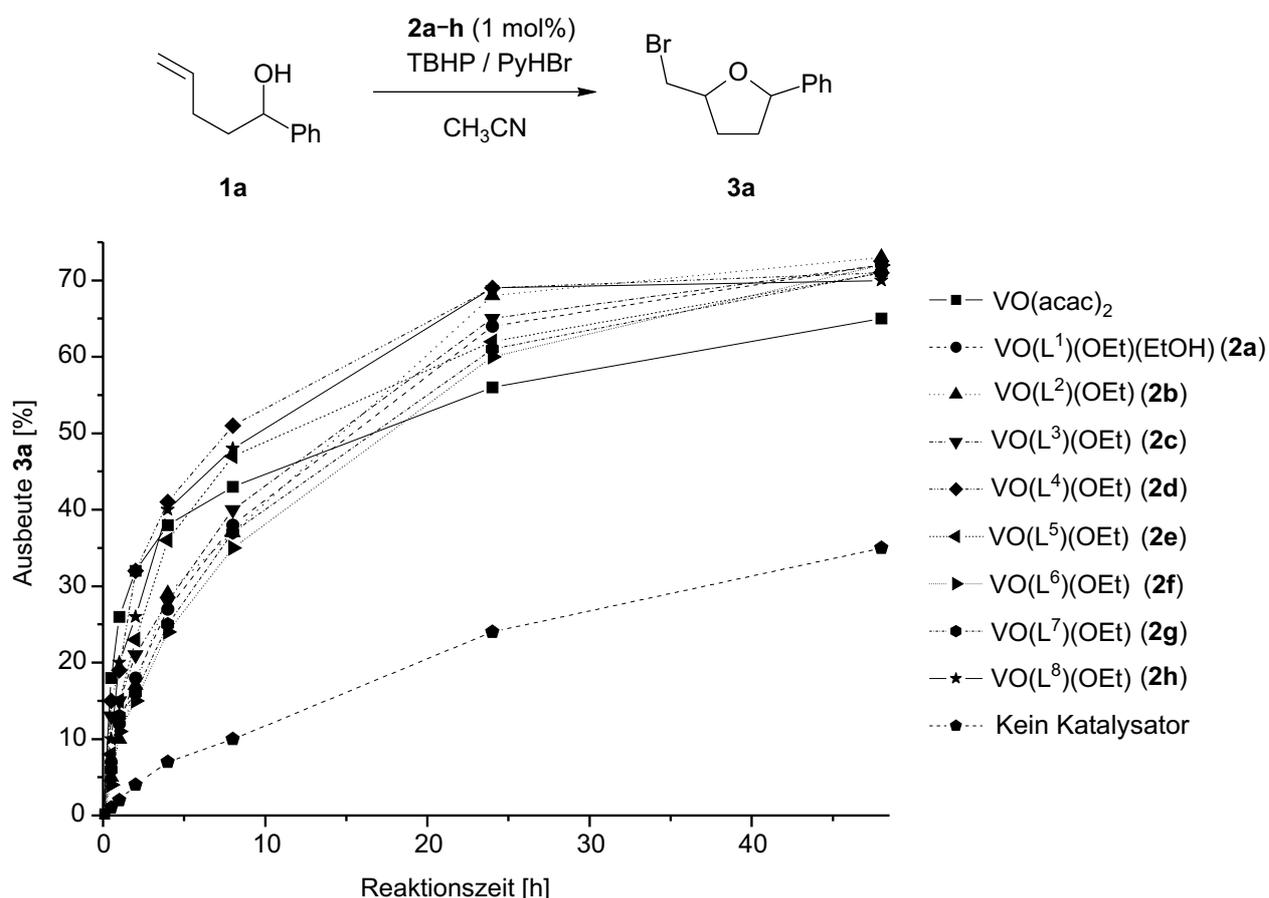


Abbildung 3.3. Zeitabhängige Umsetzung des Bishomoallylalkohols **1a** in der Reaktion mit PyHBr/TBHP unter Variation der Vanadium-Katalysatoren **2a–h**.

Die erhaltenen Stereoselektivitäten für die Bildung von Tetrahydrofuran **3a** waren für die Verwendung der Komplexe **2a–h** stets gleich (*cis:trans* = 28:72, GC). Der Vanadium-Komplex scheint daher offensichtlich keinen direkten Einfluss auf den Verlauf der Cyclisierungsreaktion zu nehmen. Der Effekt, dass die Ausbeutenkurven ab einem bestimmten Zeitpunkt parallel zur Kurve der Untergrundreaktion verlaufen, tritt bei den Schiffbasekomplexen **2a–h** im Vergleich zu $\text{VO}(\text{acac})_2$ erst nach 24 h ein. Dies deutet darauf hin, dass die Komplexe ihre katalytische verlieren, was vermutlich darauf zurückgeführt werden kann, dass die Vanadium-Komplexe **2a–h** in andere katalytisch inaktive Verbindungen überzugehen scheinen.

Um den Einfluss des Lösungsmittels auf Reaktionsgeschwindigkeiten und Selektivitäten genauer zu betrachten, wurden zum Vergleich zwei strukturell unterschiedliche Katalysatoren **2a** und **2f** jeweils in unterschiedlichen Mengen in der Umsetzung von **1a** zu **3a** mit TBHP und PyHBr untersucht (Abb. 3.4). Dabei wurden die Reaktionen jeweils in CH_3CN (polar) und CHCl_3 (unpolar) getestet. Des Weiteren ist jeweils der Verlauf der Untergrundreaktion ohne Katalysator angegeben.

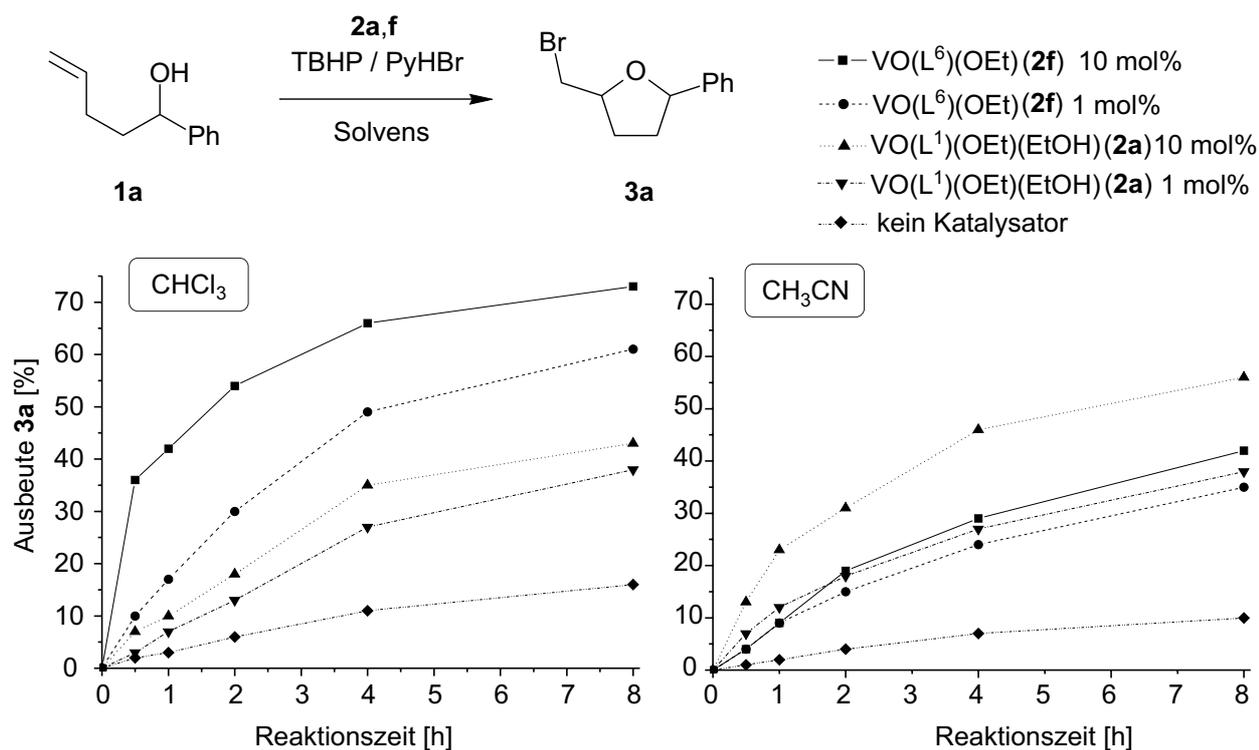
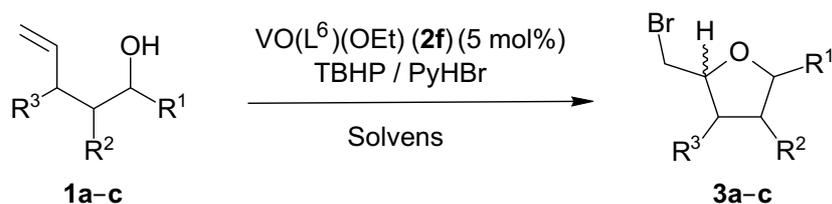


Abbildung 3.4. Zeitabhängiger Reaktionsverlauf der Umsetzung von **1a** in VBPO-Modellreaktion als Funktion von Katalysator und Solvens.

In beiden Fällen zieht eine Erhöhung der Mengen an Katalysator für **2a** und **2f** von 1 mol% auf jeweils 10 mol% in sowohl CHCl_3 als auch CH_3CN in den ersten 8 h jeweils einen Anstieg des Umsatzes nach sich. Die Ausbeutenkurven unter Verwendung von **2a** sind in CHCl_3 und CH_3CN nahezu gleich. Hingegen verlaufen die Reaktionen bei Verwendung des Komplexes $\text{VO}(\text{L}^6)(\text{OEt})$ (**2f**) in CHCl_3 erheblich schneller als die des Komplex **2a**. Weitere Experimente mit anderen Schiffbasekomplexen (in Abb 3.4 nicht gezeigt) haben gezeigt, dass diese sich wie der Komplex **2a** verhalten. Die Reaktivitäten der Katalysatoren bei Verwendung von CHCl_3 können im Vergleich zu CH_3CN gesteigert werden, jedoch gehen gebildete Diastereoselektivitäten für das Tetrahydrofuran **3a** leicht zurück [von *cis:trans* = 28:72 (CH_3CN) auf *cis:trans* = 34:66 (CHCl_3), GC, in Abb. 3.4 nicht gezeigt]. Dieses Phänomen wird im mechanistischen Teil dieses Kapitel wieder aufgegriffen und diskutiert.

3.2.4 Anwendung der Vanadium(V)-Schiffbasenkatalysatoren in der Oxidation von Bromid zur Darstellung bromierter O-Heterocyclen

Im Folgenden sollten unterschiedlich substituierte Bishomoallylalkohole zur Darstellung von halogenierten O-Heterocyclen auf eine breite (präparative) Anwendbarkeit der Methodik getestet werden. Dazu wurden zunächst die Bishomoallylalkohole **1a–c** mit $\text{VO}(\text{L}^6)(\text{OEt})$ (**2f**), TBHP und PyHBr in CH_3CN , CH_2Cl_2 und CHCl_3 umgesetzt (Tabelle 3.2). 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**1a**) wurde, je nach Lösungsmittel, in Ausbeuten von 61–66% in das Tetrahydrofuran **3a** umgesetzt (Einträge 1–3). Die Stereoselektivitäten zugunsten von *trans*-**3a** liegen zwischen *cis:trans* = 33:67 (CH_3CN , Eintrag 1) und *cis:trans* = 38:62 (CHCl_3 , Eintrag 3). Die Umsetzung von 2-Phenyl-4-penten-1-ol (**1b**)^[13] lieferte das Tetrahydrofuran **3b** in Ausbeuten von 82–88% (Eintrag 4–6) und eine Diastereoselektivität zugunsten des *cis*-**3b**-Produktes zwischen *cis:trans* = 74:26 (CH_3CN , Eintrag 4) und *cis:trans* = 71:29 (CHCl_3 , Eintrag 6). Die analoge Umsetzung des an Position 3 Phenyl-substituierten Alkenols **1c**^[14] lieferte das Tetrahydrofuran **3c** in Ausbeuten von 55–56% (Einträge 7–9). Die erhaltenenen Stereoselektivitäten zugunsten des *trans*-Hauptisomers *trans*-**3c** liegen zwischen *cis:trans* = 79:21 (CH_3CN) und *cis:trans* = 65:35 (CHCl_3). Der Vergleich zu den von Schmidt durchgeführten Reaktionen der Bishomoallylalkohole **1a–c** mit NBS [Diastereoselektivitäten mit NBS/ CH_2Cl_2 : **3a** (*cis:trans* = 33:67), **3b** (*cis:trans* = 78:22), **3c** (*cis:trans* = 33:67)]^[11] zeigt, dass beide Reaktionstypen unter Ausbildung analoger Stereoselektivitäten für die Bildung der Tetrahydrofurane **3a–c** verlaufen.

Tabelle 3.2. Umsetzung der Bishomoallylkohole **1a–c** zu bromierten Tetrahydrofuranen **3a–c**.

Eintrag	1a–c	R ¹	R ²	R ³	Solvens	3a–c	Ausbeute [%]	Selektivität (<i>cis:trans</i>)	
								[a]	[b]
1	a	Ph	H	H	CH ₃ CN	a	61	33 : 67	27 : 73
2	a	Ph	H	H	CH ₂ Cl ₂	a	63	35 : 65	32 : 68
3	a	Ph	H	H	CHCl ₃	a	66	38 : 62	34 : 66
4	b	H	Ph	H	CH ₃ CN	b	82	74 : 26	[c]
5	b	H	Ph	H	CH ₂ Cl ₂	b	88	72 : 28	[c]
6	b	H	Ph	H	CHCl ₃	b	89	71 : 29	[c]
7	c	H	H	Ph	CH ₃ CN	c	55	21 : 79	18 : 82
8	c	H	H	Ph	CH ₂ Cl ₂	c	56	30 : 70	34 : 66
9	c	H	H	Ph	CHCl ₃	c	56	35 : 65	37 : 63

[a] ¹H-NMR [b] GC-analytisch [c] Isomere GC-analytisch nicht unterscheidbar

Zur Verbesserung der Massenbilanz und zur Suche nach Nebenprodukten konnte aus der Reaktion von Bishomoallylkohol **1a** mit VO(L⁶)(OEt) (**2f**), PyHBr und TBHP in CH₂Cl₂ neben dem Tetrahydrofuran **3a** das Dibromid **5** (Gemisch der Diastereomere 50:50) in einer Ausbeute von 21% isoliert werden. Die Vollständigkeit der Umsetzung wurde durch zeitabhängige ¹H-NMR-Studie (Abb. 3.5) dieser Reaktion (vgl. Tabelle 3.2, Eintrag 3) in CDCl₃ untermauert, bei der die gleichzeitige Abnahme des eingesetzten Bishomoallylkohols **1a** mit einer Zunahme des bromierten Tetrahydrofurans **3a** und des Nebenproduktes **5** beobachtet werden konnte. Das Verhältnis der gebildeten Produkte (*trans-3a*:*cis-3a*:Dibromid **5** = 1.6:1:1) bleibt über den gesamten Verlauf der Reaktion bis zu 6 Tagen konstant. Eine denkbare Reversibilität der Ringschlussreaktion über das offenkettige Dibromid **5** wurde in weiteren unabhängigen Experimenten überprüft: Es wurden jeweils die diastereomerenreine Isomere *cis-3a* und *trans-3a* mit PyHBr für 24 h in CDCl₃ versetzt. Dabei konnte weder eine Bildung des Dibromids **5** noch ein Auftreten des jeweiligen gegenläufigen Isomers in Lösung beobachtet werden.

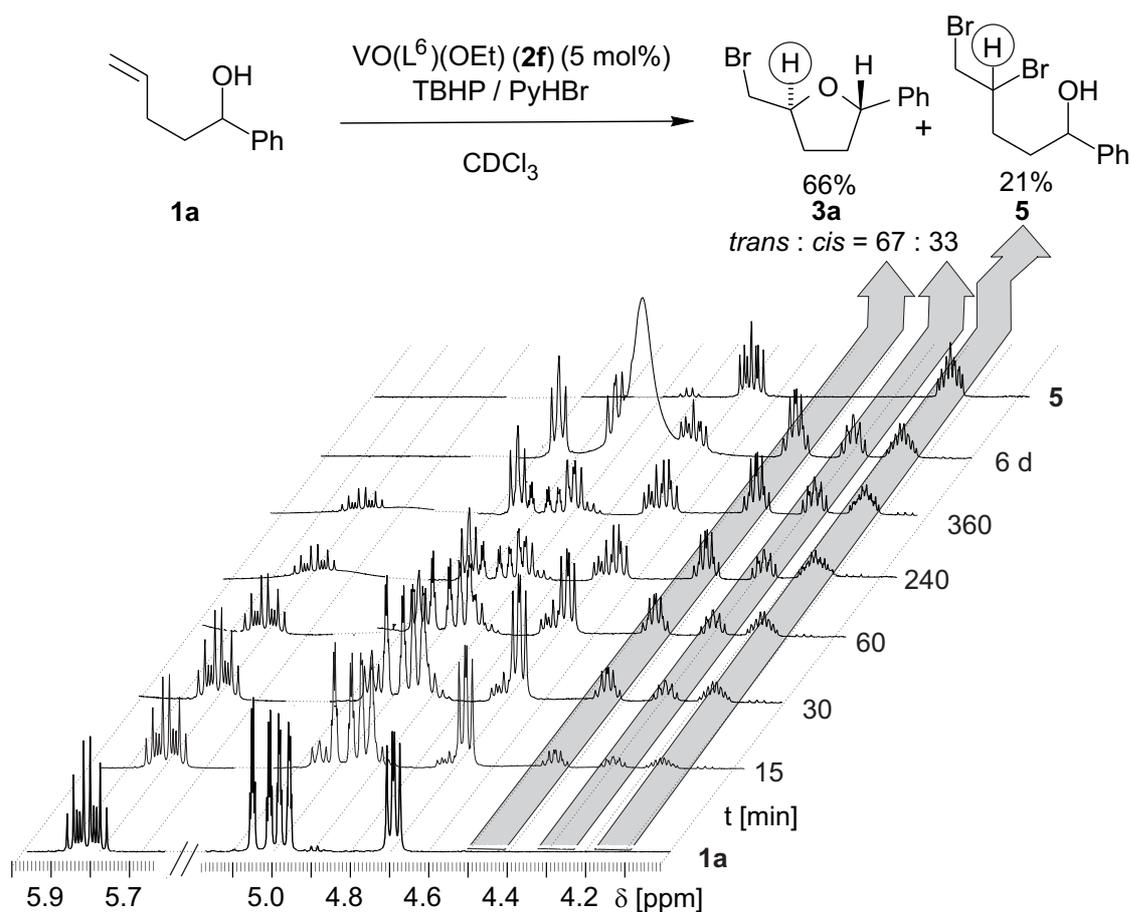
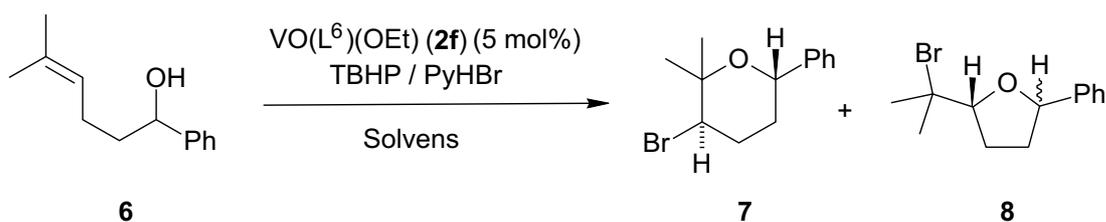


Abbildung 3.5. Zeitabhängige $^1\text{H-NMR}$ -Studie der Umsetzung von **1a** mit $\text{VO}(\text{L}^6)(\text{OEt})$ (**2f**), TBHP, PyHBr in CDCl_3 .

Im Folgenden wurden die Umsetzungen von terminal substituierten Alkenolen untersucht. Dazu wurde zunächst der terminal disubstituierte Bishomoallylalkohol **6**^[15] den ausgearbeiteten Bedingungen unterworfen. Hierbei lieferte die Reaktion von **6** mit $\text{VO}(\text{L}^6)(\text{OEt})$ (**2f**), TBHP und PyHBr in CH_3CN in einer Ausbeute von 61% das Tetrahydropyran **7** (*cis:trans* = 8:92) und das Tetrahydrofuran **8** in einer Ausbeute von 21% (*cis:trans* = 41:59) (Tabelle 3.3, Eintrag 1). Die Umsetzung von **6** in CH_2Cl_2 (Eintrag 2) lieferte in einer Ausbeute von 53% das Tetrahydropyran **7** (*cis:trans* = 9:91) und 24% des Tetrahydrofurans **8** (*cis:trans* = 46:54), bei Reaktionsführung in CHCl_3 (Eintrag 3) 54% Tetrahydropyran **7** (*cis:trans* = 10:90) und 24% des Tetrahydrofurans **8** (*cis:trans* = 46:54).

Tabelle 3.3. Umsetzung von Bishomoallylalkohol **6** mit Katalysator (**2f**), TBHP, PyHBr.

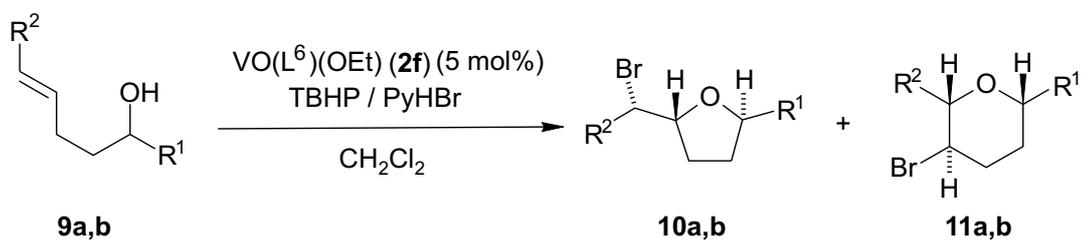
Eintrag	Solvens	Gesamtausbeute [%]	Selektivität (<i>cis</i> : <i>trans</i>)			
			7 : 8 ^[a]	7 : 8 ^[b]	7	8
1	CH ₃ CN	82	75 : 25	86 : 14	8 : 92	59 : 41
2	CH ₂ Cl ₂	77	69 : 31	82 : 18	9 : 91	54 : 46
3	CHCl ₃	84	64 : 36	72 : 28	10 : 90	47 : 53

^[a] ¹H-NMR ^[b]GC-analytisch

Durch die erhaltenen Ergebnisse (Tabelle 3.2 und Tabelle 3.3) wird deutlich, dass die Bildung der Produkte, d.h. der Verlauf der Cyclisierungsreaktion bezüglich 5-*exo* oder 6-*endo*-Selektivitäten, signifikant durch das Substitutionsmuster der Bishomoallylalkohole und der Polarität des Lösungsmittels (polares Lösungsmittel erhöht Regio- und Stereoselektivitäten der Produktbildung) bestimmt wird. Für weitere Umsetzungen wurden die Reaktionsbedingungen VO(L⁶)(OEt) (**2f**), PyHBr und TBHP in CH₂Cl₂ gewählt, da angenommen wurde, dass die Reaktionen von Bishomoallylalkoholen den gefundenen Trends von Selektivitäten und Ausbeuten folgen.

Die terminal einfach substituierten Bishomoallylalkohole **9a**^[16] und **9b**^[17] wurden unter den Standardbedingungen mit VO(L⁶)(OEt) (**2f**), PyHBr und TBHP in CH₂Cl₂ umgesetzt (Tabelle 3.4). Dabei ging **9a** in das Tetrahydrofuran **10a** (60%, *cis:trans* = 31:69) und in das Tetrahydropyran **11a** (13%, 2,6-*cis*:2,6-*trans* = >95:<5) über. Die analoge Reaktion von **9b** lieferte als Hauptprodukt das Tetrahydropyran **11b** (58%, 2,6-*cis*:2,6-*trans* = 86:14) gebildet, und als Nebenprodukt trat das Tetrahydrofuran **10b** (5%, *cis:trans* = 42:58) auf.

Tabelle 3.4. Reaktion der terminal einfachsubstituierten Alkenole **7a** und **7b** mit TBHP, PyHBr in Anwesenheit von Vanadium-Katalysator **2f**.



Eintrag	9a,b	R ¹	R ²	10/11a,b	10 [%]	Selektivität (<i>cis</i> : <i>trans</i>)	11 [%]	Selektivität (2,6- <i>cis</i> :2,6- <i>trans</i>)
1	a	Ph	Me	a	60	31 : 69	13	>95 : <5
2	b	Me	Ph	b	5	42 : 58	58	86 : 14

Die diastereospezifische Bildung der 2,3-*trans*-Tetrahydropyrane **11a** und **11b** und der 2,6-*unlike*-konfigurierten Tetrahydrofurane **10a** und **10b** lässt sich von einer vermutlichen Bromoniumionbildung an der C,C-Doppelbindung als Intermediat ableiten, welches bei einer Cyclisierung jeweils nur von der entsprechenden Rückseite geöffnet werden kann und somit die relativen Konfigurationen vorgegeben werden sollten. Die Aufklärung der relativen Konfigurationen der Tetrahydrofurane erfolgte durch Abgleich der durch Gottwald aus radikalischer Cylisierung erhaltenen 2,5-*cis/trans*-**10a** und 2,5-*cis/trans*-**10b**.^[18] Die Zuordnung der Konfigurationen von Tetrahydropyran *cis*-**11a** und *cis*-**11b** erfolgte über Zuordnung signifikanter NOESY-Wechselwirkungen (Abb. 3.6).

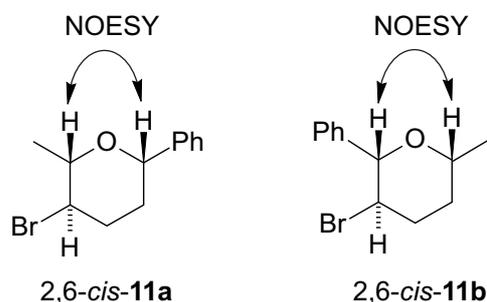


Abbildung 3.6. Signifikante NOESY-Wechselwirkungen der Tetrahydropyrane 2,6-*cis*-**11a** und 2,6-*cis*-**11b**.

Abschließend wurden die Bishomoallylalkohole **12a–c**^[19–21] als Substrate unter den Standardbedingungen mit VO(L⁶)(OEt) (**2f**), PyHBr und TBHP in CH₂Cl₂ umgesetzt (Tabelle 3.5). Hierbei konnte aus der Reaktion von Bishomoallylalkohol **12a** (Tabelle 3.5, Eintrag 1) das bromierte Tetrahydrofuran **13a** in einer Ausbeute von 69% (*cis:trans* = 33:67), aus **12b** (Tabelle 3.5, Eintrag 2) das Tetrahydrofuran **13b** in einer Ausbeute von 64% (*cis:trans* = 26:74) und aus **12c** (Tabelle 3.5, Eintrag 3) das Tetrahydrofuran **13c** in einer Ausbeute von 66% erhalten werden.

Tabelle 3.5. Umsetzung der Bishomoallylalkohole **12a–c** in der VBPO-Modellreaktion zu bromierten Tetrahydrofuranen **13a–c**.

Eintrag	12	R ¹	R ²	13	Ausbeute [%]	Selektivität (<i>cis:trans</i>)
1	a	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	H	a	69	33 : 67
2	b	Ph	Me	b	64	26 : 74
3	c	H	Ph	c	66	–

Die hierbei auftretenden Regioselektivitäten folgen dem allgemeinen Trend, dass terminal unsubstituierte Bishomoallylalkohole zu funktionalisierten Tetrahydrofuranen reagieren, die Stereoselektivitäten werden durch das Substitutionsmuster bestimmt und sie stehen mit den bereits erhaltenen Ergebnissen im Einklang. Die Aufklärung der Hauptprodukte der Verbindungen **13a** und **13b** erfolgte über die signifikanten NOESY-Wechselwirkungen (Abb. 3.7).

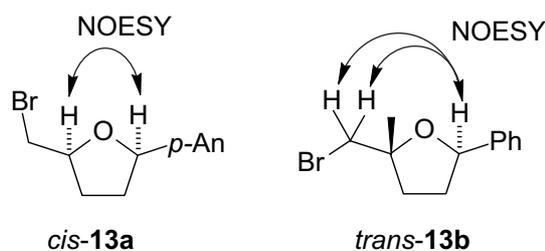
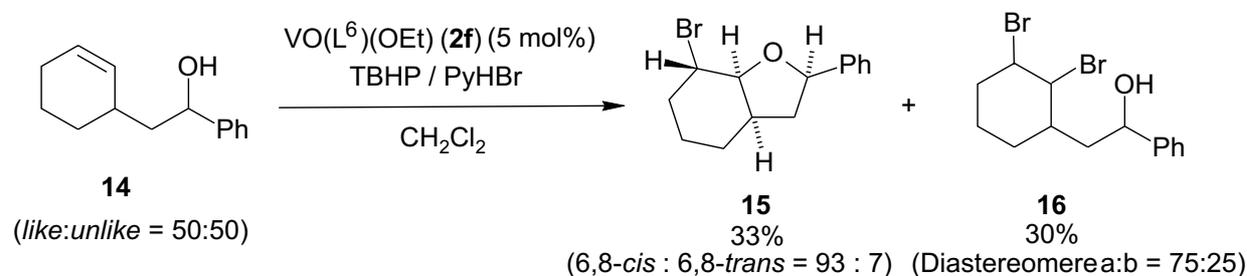


Abbildung 3.7. Signifikante NOESY-Wechselwirkungen der Tetrahydrofurane *cis*-**13a** (*p*-An = *para*-Methoxyphenyl) und *trans*-**13b**.

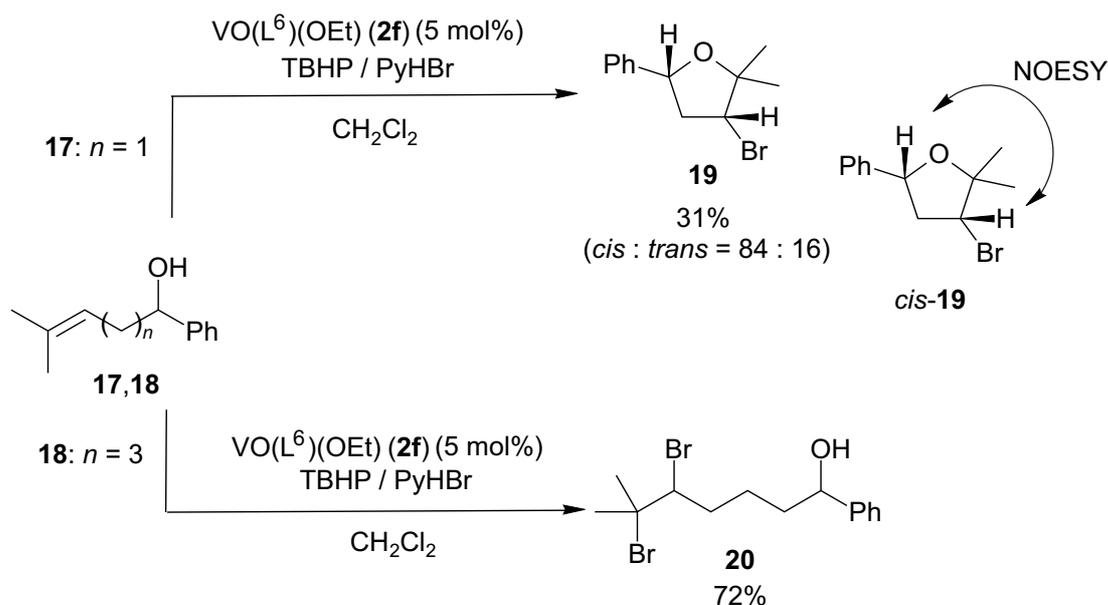
Auch der Aufbau von bicyclischen Tetrahydrofuranen ist unter den Bedingungen bei geeigneter Wahl des eingesetzten Alkenols möglich (Schema 3.3). Durch Reaktion von **14**^[22] unter Standardbedingungen konnte das Tetrahydrofuran **15** in einer Ausbeute von 33% (6,8-*cis*:6,8-*trans* = 93:7) erhalten werden.



Schema 3.3. Umsetzung des Alkenols **14** zur bicyclischen Verbindung **15** und Dibromid **16**.

Bei dieser Reaktion scheint das gebildete Produkt **15** nur aus dem *like*-Alkenol *like-14* hervorgegangen zu sein. Das *unlike*-Isomer *unlike-14* geht vermutlich keine Cyclisierung ein. Für diese Reaktion konnten in Ausbeuten von 23% und 7% je zwei isomere Dibromide **16** erhalten werden, die aus der direkten Bromierung der Doppelbindung hervorgehen. Eine Zuordnung der Konfiguration der Isomere war über NMR-Spektroskopie nicht möglich, doch aufgrund der Massenbilanz scheint es plausibel, dass vermutlich der *unlike*-konfigurierte Alkohol *unlike-14* direkt in ein Dibromid **16** überzugehen vermag.

Um das Konzept der Cyclisierung von Bishomoallylalkoholen zu erweitern, wurden im Folgenden anhand der Alkenole **17** und **18**^[23] Cyclisierungseigenschaften untersucht, die von 5-*exo*- bzw. 6-*endo*-Cyclisierungen divergieren. Die Substrate **17** und **18** wurden mit VO(L⁶)(OEt) (**2f**), PyHBr und TBHP in CH₂Cl₂ umgesetzt (Schema 3.4). Hierbei geht der Homoallylalkohol **17** eine 5-*endo*-Cyclisierung in einer Ausbeute von 31% zum Tetrahydrofuran **19** (*cis:trans* = 84:16) ein. Die Auflärung der relativen Konfiguration erfolgte anhand der signifikanten NOESY-Wechselwirkung für das Hauptprodukt *cis-19*. Für Alkenol **18** wurden keine Cyclisierungsprodukte beobachtet und eine kinetisch gehemmte 6-*exo*-Cyclisierung deutlich von der Bildung des Dibromids **20** überlagert, das in einer Ausbeute von 72% (*like:unlike* = 50:50) isoliert werden konnte.

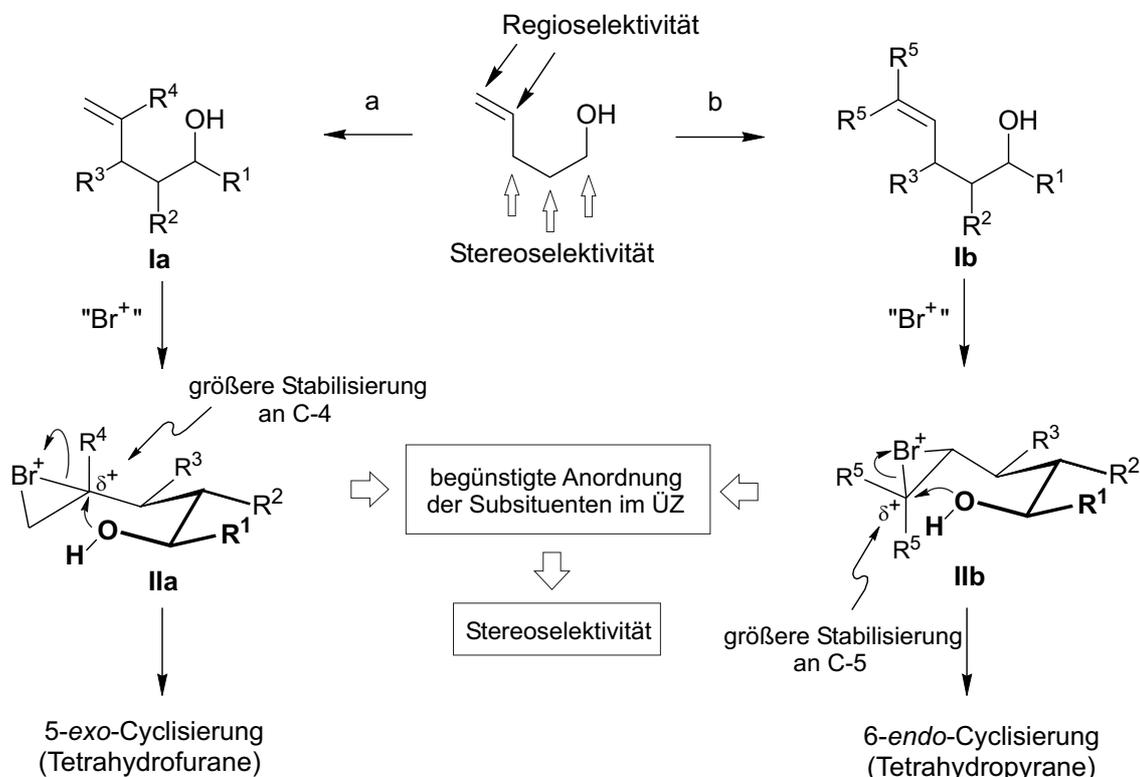


Schema 3.4. Umsetzung der Alkenole **17** und **18** unter VBPO-Modellbedingungen; signifikante NOESY-Wechselwirkung von *cis*-**19**.

3.2.5 Diskussion der Ergebnisse

Durch die Umsetzung verschieden substituierter Bishomoallylalkohole mit $\text{VO(L}^6\text{)(OEt)}$ (**2f**), PyHBr und TBHP konnte im Rahmen dieser Arbeit ein sehr guter Zugang zu bromierten *O*-Heterocyclen mittels Vanadium-Schiffbasekomplex-katalysierter Oxidation von Bromid erreicht werden. Die erhaltenen Ergebnisse lassen folgende mechanistische Interpretation zu. Zunächst bleibt festzuhalten, dass die Vanadium-Schiffbasekomplexe die Oxidation von Bromid katalysieren. Sie scheinen hingegen keinen direkten Einfluss auf die Bromcyclisierung zu haben (vgl. Kap. 3.3.5). Der Vergleich zu NBS-vermittelten Reaktionen zeigte, dass Regio- und Stereoselektivität in der Bromcyclisierung von Bishomoallylalkoholen einer Substratkontrolle zu unterliegen. Der Einfluss der Substituenten in der Cyclisierungsreaktion der Bishomoallylalkohole kann wie folgt beschrieben werden (Schema 3.5): Substituenten in Position 1, 2 und 3 des Bishomoallylalkohols bestimmen die Stereoselektivität der Reaktion. Bei dem im Übergangszustand vermutlich gebildeten Bromoniumion **IIa** bzw. **IIb** ordnen sich die Substituenten bevorzugt in einer äquatorialen Position an. Die Substituenten in Position 4 und 5 können eine positive Polarisierung an C-4 oder C-5 im Übergangszustand (**IIa** und **IIb**) stabilisieren und somit die Regioselektivität in Richtung einer 5-*exo*- bzw. einer 6-*endo*-Cyclisierung dirigieren. Im Falle der in Position 5 unsubstituierten Bishomoallylalkohole

überwiegt die 5-*exo*-Cyclisierung, im Falle der in Position 5 zweifach substituierten Alkenole wird die Reaktion in Richtung 6-*endo*-Cyclisierung dirigiert. Eine Dibromidbildung tritt bei Substraten in den Vordergrund, deren Cyclisierung kinetisch gehemmt ist.

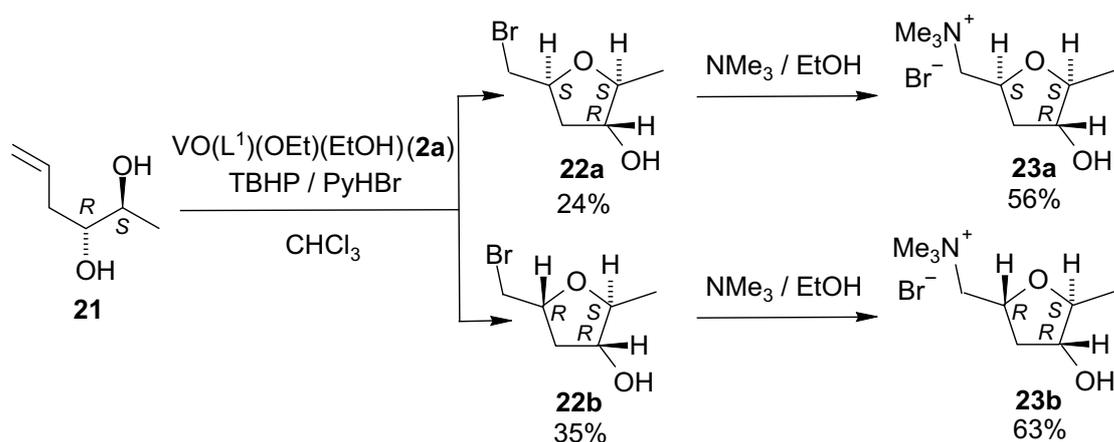


Schema 3.5. Übergangszustände in der Bromcyclisierungsreaktion substituierter Bishomoallylalkohole **Ia** und **Ib**.

3.2.6 Erste Anwendungen der VBPO-Modellreaktion in Naturstoffsynthesen

3.2.6.1 Synthese von *allo*-Muscarin (**23a**) und Muscarin (**23b**)^[24]

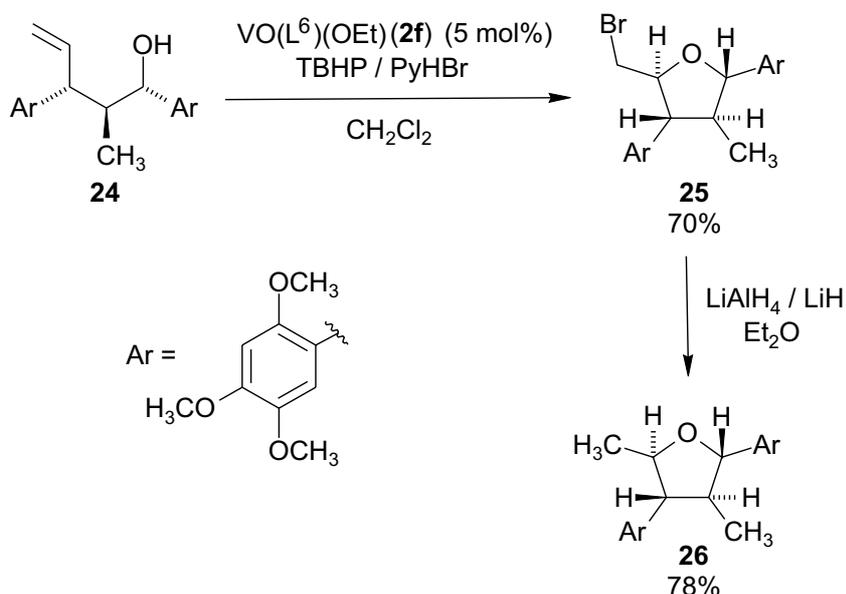
Eine erste Verwendung fand die hier entwickelte Bromierungsmethodik in unserer Arbeitsgruppe in der von Schmidt durchgeführten Synthese von Muscarin-Alkaloiden (Schema 3.6)^[24] So konnte aus der Umsetzung des Bishydroxyalkenols (*2S,3R*)-**21** mit $\text{VO}(\text{L}^1)(\text{OEt})(\text{EtOH})$ (**2a**), TBHP und PyHBr in CHCl_3 das Tetrahydrofuran **22a** in einer Ausbeute von 24% und dessen Diastereomer **22b** in einer Ausbeute von 35% erhalten werden. Die anschließende Umsetzung von **22a** mit Me_3N in EtOH lieferte in 56% das (-)-*allo*-Muscarin (**23a**). Die analoge Umsetzung von **22b** lieferte das (+)-Muscarin (**23b**) in einer Ausbeute von 63%.



Schema 3.6. Synthese von (-)-*allo*-Muscarin (**23a**) und (+)-Muscarin (**23b**) nach Schmidt unter Verwendung von $\text{VO(L}^1\text{)(OEt)(EtOH)}$ (**2a**), TBHP und PyHBr.^[24]

3.2.6.2 Darstellung des 2-Epimers **26** von Magnosalicin^[25–26]

In einer weiteren Zusammenarbeit mit Špehar wurde mittels der hier entwickelten Methodik in unserer Arbeitsgruppe ein Isomer des Naturstoffs Magnosalicin dargestellt. Die hier gezeigte ionische Variante der Cyclisierung sollte eine geplante radikalische Cyclisierung über Alkoxyradikale ergänzen. Aus Alkenol **24**^[26] konnte durch die Umsetzung mit $\text{VO(L}^6\text{)(OEt)}$ (**2f**), TBHP und PyHBr in CH_2Cl_2 das bromierte Tetrahydrofuran **25** in einer Ausbeute von 70% erhalten werden (Schema 3.7). Die Verbindung **25** diente als Vorläufer für die Darstellung von **26**, das aus der Reduktion des bromierten Tetrahydrofurans **25** mit LiAlH_4 / LiH in einer Ausbeute von 78% zugänglich war.^[25]

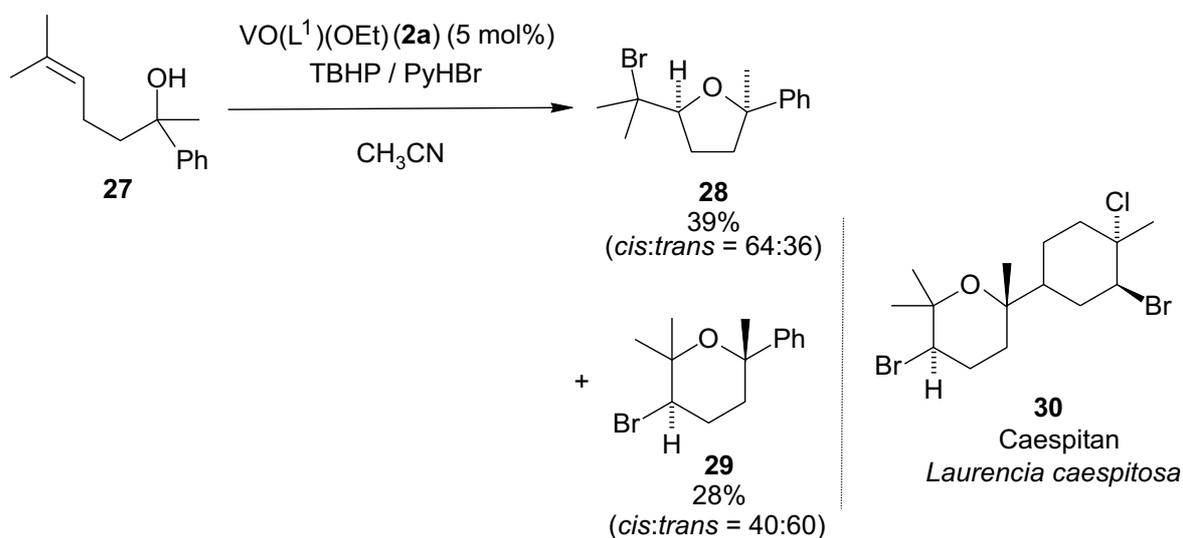


Schema 3.7. Synthese des Magnosalicin-Derivats **26** nach Špehar und Greb.

Bemerkenswert hierbei ist die Tatsache, dass die Cyclisierung von **24** zu **25** sehr selektiv verläuft, und die elektronenreichen, aromatischen Substituenten keiner Kern-Bromierung unterliegen.

3.2.6.3 Synthese des Caespitan-Modellsystems **29**

Neben der Synthese Tetrahydrofuran-abgeleiteter Naturstoffe spielen Naturstoffe mit einem Tetrahydropyranerüst eine bedeutende Rolle. Aus diesem Grund wurde versucht, ein Modellsystem für das Caespitan (**30**)^[27] zu synthetisieren. Durch Umsetzung des tertiären Alkenols **33** mit VO(L⁶)(OEt) (**2f**), TBHP und PyHBr in CH₂Cl₂ konnten das Tetrahydrofuran **28** in einer Ausbeute von 39% (*cis:trans* = 64:36) und das dem Caespitan-abgeleiteten Tetrahydropyran **29** in einer Ausbeute von 28% (*cis:trans* = 40:60) erhalten werden.



Schema 3.8. Darstellung des bromierten Tetrahydropyrans **28** als Caespitan-Modell.

Die hier erhaltene Regioselektivität zugunsten der Tetrahydrofuran-Bildung war im Vergleich zu den in Kapitel 3.3.3 erhalten Erkenntnissen zunächst überraschend. Eine detailliertere Untersuchung zur Bromcyclisierung tertiärer Alkenole und eine Erklärung dieses Effektes erfolgt in Kapitel 6 dieser Arbeit. Den Produkten **28** und **29** konnten über ihre signifikanten NOESY-Wechselwirkungen die relativen Konfigurationen zugeordnet werden. Die NOESY-Wechselwirkungen für die Hauptisomere *cis*-**28** und *trans*-**29** sind im Folgenden angegeben (Abb. 3.8).

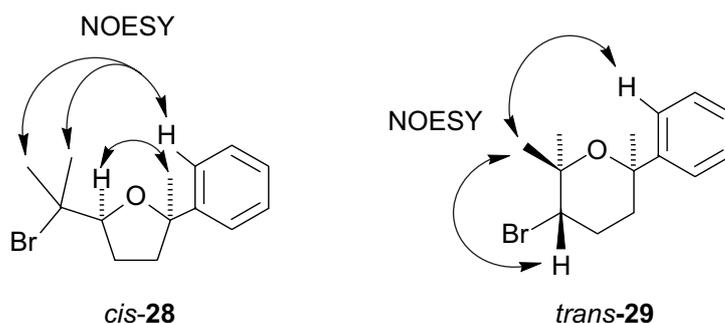
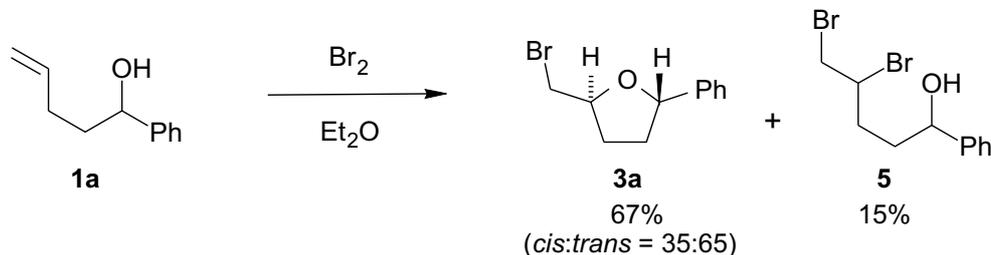


Abbildung 3.8. Signifikante NOESY-Wechselwirkungen der Verbindungen *cis*-28 und *trans*-29.

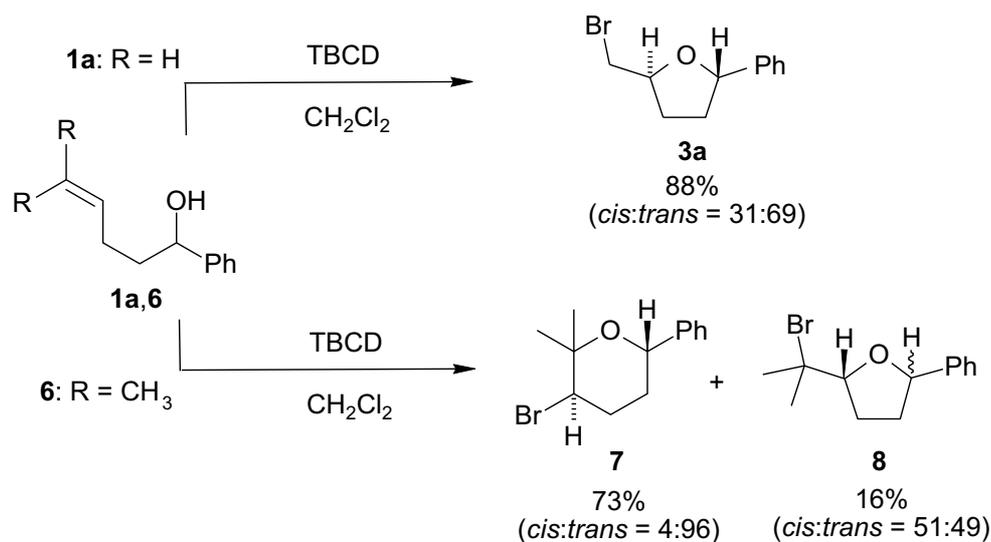
3.2.7 Mechanistische Untersuchungen – Die Suche nach Intermediaten

Anhand der vorliegenden Ergebnisse für die bei der Bromierung substituierter Bishomoallylalkohole gebildeten Produkte ist im Verlauf der Katalyse zunächst eine Br_2 -Bildung anzunehmen. Diese Hypothese wird durch folgende Experimente gestützt: Bei Umsetzung des Bishomoallylalkohols **1a** mit Br_2 in Et_2O (Schema 3.9) wird des Tetrahydrofuran **3a** in einer Ausbeute von 67% (*cis:trans* = 35:65) und das Dibromid **5** in einer Ausbeute von 15% gebildet.



Schema 3.9. Umsetzung von Alkenol **1a** mit Br_2 .

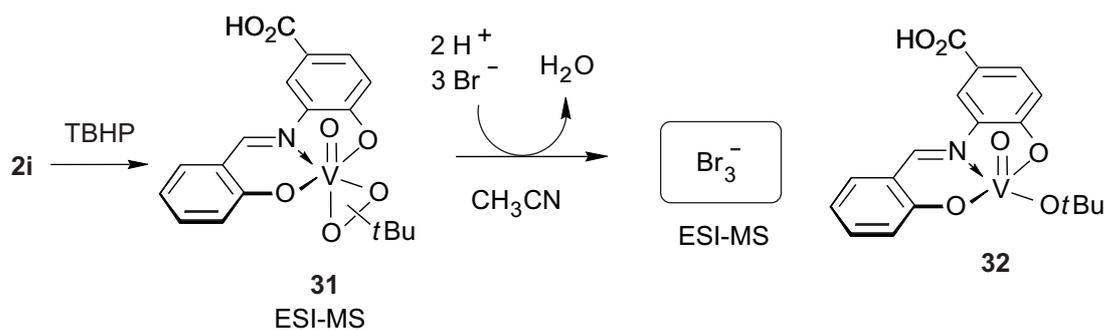
Die erhaltenen Verhältnisse der dabei gebildeten Produkte sind vergleichbar mit denen aus der Bromierungsreaktion unter Verwendung von Vanadium-Schiffbasekomplexen (vgl. Abb. 3.5). Die Umsetzung der Bishomoallylalkohole **1a** und **6** mit dem Bromierungsreagens 2,2,4,4-Tetrabromcyclohexa-2,5-dien-1-on (TBCD),^[28] das formell als „ Br^{+} “-Überträger angesehen werden kann, liefert im Falle des Bishomoallylalkohols **1a** nach Reaktion mit TBCD in CH_2Cl_2 das Tetrahydrofuran **3a** in einer Ausbeute von 88% (*cis:trans* = 31:69) (Schema 3.10).



Schema 3.10. Umsetzungen der Alkenole **1a** und **6** mit TBCD.

Bei der Reaktion von Bishomoallylalkohol **6** mit TBCD in CH_2Cl_2 wird das Tetrahydropyran **7** in einer Ausbeute von 73% (*cis:trans* = 4:96) und das Tetrahydrofuran **8** in einer Ausbeute von 16% (*cis:trans* = 51:49) gebildet. Das Auftreten entsprechender Dibromide konnte in keiner der beiden Reaktionen beobachtet werden. Die Tatsache, dass keine dibromierten Alkohole entstehen, lässt nun den mechanistischen Schluß zu, dass in den Reaktionen mit TBHP, PyHBr unter Vanadium-Katalyse (Tabelle 3.2 und Tabelle 3.3) wird ersichtlich, das vermutlich keine direkte „Br⁺“-Übertragung auf die Bishomoallylalkohole stattfindet.

Eine *in situ*-Generierung von Brom in der Reaktionslösung wurde des Weiteren mittels durchgeführter ESI/MS-Untersuchungen (vgl. Kapitel 2) untersucht.^[29] In Kapitel 2 konnte gezeigt werden, dass aus $\text{VO}(\text{L}^7)(\text{OEt})$ **2i** bei Zugabe von TBHP der sich der entsprechende Peroxykomplex **31** bildet. Ein wichtiges Ergebnis aus diesen Untersuchungen für eine mechanistische Interpretation ist, dass sich nach Zugabe von TBHP und PyHBr zu einer Lösung von Komplex **2i** in CH_2Cl_2 und anschließender Verdünnung mit CH_3CN , ESI-MS-spektroskopisch (*negative ion polarity mode*) ein intensives Signal bei $m/z = 237$ detektieren liess. Das dazugehörige charakteristische Isotopenmuster von $m/z = 237, 239, 241$ und 243 mit Intensitätenverteilung 1:3:3:1 liess eine direkte Zuordnung des Signals zum Br_3^- -Ion zu.



Schema 3.11. ESI-MS-Untersuchungen zum Nachweis zur Bildung von Br_3^- in Reaktionslösung unter Verwendung von $\text{VO}(\text{L}^7)(\text{OEt})$ (**2i**), TBHP und PyHBr.

Die Bildung weiterer Ionen konnte dabei beobachtet werden, die sich den Verbindungen $[\text{VO}(\text{L}^7)(\text{OH})]^-$ ($m/z = 338$), $[\text{VO}(\text{L}^7)(\text{Br})_2]^-$ ($m/z = 480$) und $[\text{V}_2\text{O}_3(\text{L}^7)_2\text{Br}]^-$ ($m/z = 739$) zuordnen lassen. Ein ESI-Spektrum im *positive ion polarity mode* dieser Probe stellte die Bildung der Kationen $[\text{Py}_2\text{H}_2\text{Br}]^+$ ($m/z = 239$), $[\text{VO}(\text{L}^7)\text{py}]^+$ ($m/z = 401$), $[\text{V}_2\text{O}_3(\text{L}^7)\text{H}]^+$ ($m/z = 661$) und $[\text{V}_2\text{O}_3(\text{L}^7)_2\text{pyH}]^+$ ($m/z = 740$) heraus, wobei diese Ionen auch aus einer Lösung von **2i** und PyHBr in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ ohne Zugabe von TBHP detektiert werden konnten. Die Bildung von Br_3^- ist direkt auf die Anwesenheit von Br_2 in Lösung zurückführbar, da Br_2 mit Br_3^- -Ionen im Gleichgewicht steht und diese bei ESI-MS-Untersuchungen aufgrund ihrer Ladung detektierbar sind.

Die Erkenntnis, dass Vanadium(V)-Schiffbasekomplexe in der Kombination mit TBHP und PyHBr als *in situ*- Br_2 -Generatoren angesehen werden können, zeigt die zeitabhängige Untersuchung (Tabelle 3.6), bei der zunächst Komplex **2a** mit TBHP und PyHBr in CH_3CN zunächst über einen Zeitraum t^1 versetzt und anschließend der Bishomoallylalkohol **1a** zugegeben wurde. Nach Rühren der Reaktionslösung über den Zeitraum t^2 wurde die Ausbeute an Tetrahydrofuran **3a** bestimmt. Dabei lässt sich t^1 der Reaktionszeit zur Bildung von Br_2 korrelieren. Im Vergleich zur Bildung entsprechender Mengen Tetrahydrofuran **3a** jeweiligen Gesamtreaktionszeiten wird deutlich, dass je größer t^1 desto größer ist die relative Zunahme an **3a** bei kürzerer Reaktionszeit t^2 . Dabei scheint hervorzugehen, dass es sich bei dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Gesamtreaktion um die Vanadium(V)-katalysierte Generierung von Br_2 zu handeln, der sich eine schnelle Anlagerung gefolgt von der schnellen Bromcyclisierungsreaktion des Bishomoallylalkohols.

Tabelle 3.6. Studie zur zeitabhängige Br₂-Generierung durch die Reagentien VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**2a**), TBHP und PyHBr in der Umsetzung von Bishomoallylalkohol **1a**.

Zugabe **1a**

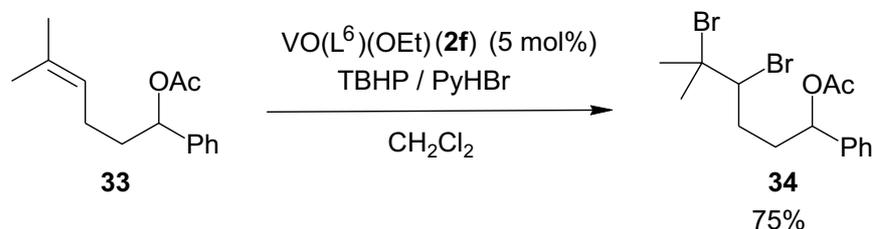
$\text{pyHBr} + \text{TBHP} \xrightarrow[t^1[\text{h}]]{\text{2a (1 mol\%)} \text{ CH}_3\text{CN}} \text{Zugabe 1a} \xrightarrow[t^2[\text{h}]]{} \text{Ph-} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \quad \text{C} \end{array} \text{Br}$

3a

$t^1[\text{h}] \backslash t^2[\text{h}]$	0	1	2	4	8
1	2	12 ₂	22 ₃	28 ₅	45 ₉
2	4	18 ₃	28 ₄	29 ₆	46 ₁₀
4	7	27 ₅	33 ₆	33 ₈	52 ₁₂
8	10	38 ₉	48 ₁₀	53 ₁₂	59 ₁₆

$X \leftarrow$ Ausbeute **3a** [%] (Mischung *cis/trans*-Diastereomere)
 $Y \leftarrow$ Gesamtreaktionszeit

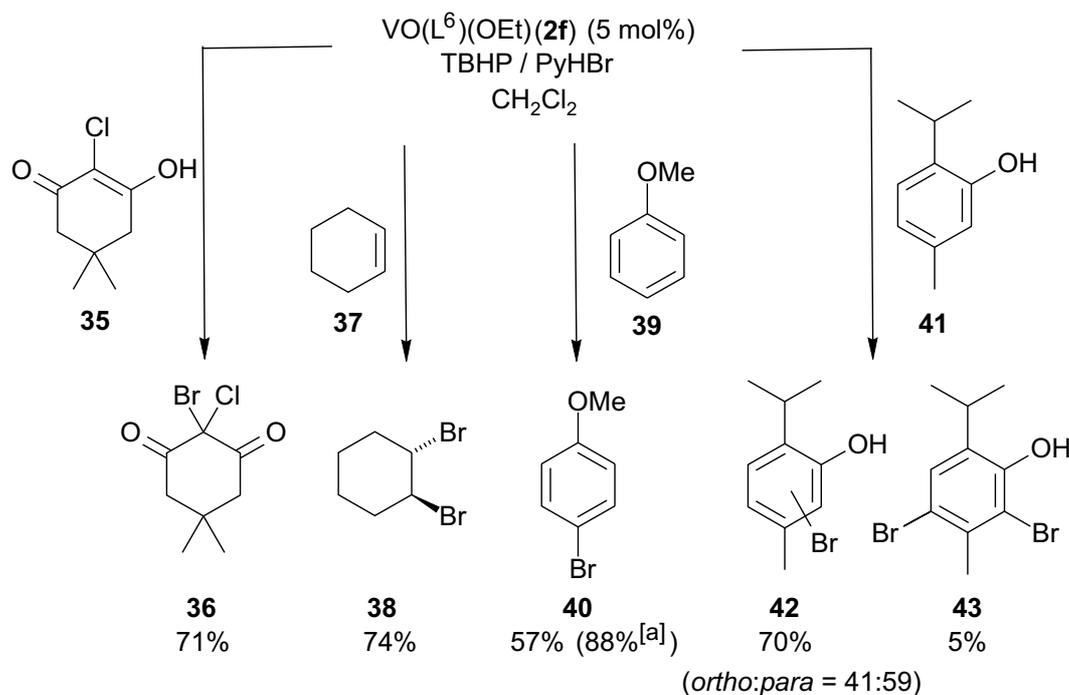
Ein weiterer Hinweis auf die Bildung von Br₂ lässt sich aus der Reaktion des Acetylgeschützten Bishomoallylalkohols **33**^[30] unter Standardbedingungen mit VO(L⁶)(OEt) (**2f**), TBHP und PyHBr in CH₂Cl₂ ableiten, bei der in einer Ausbeute von 75% das Dibromid **34** erhalten werden konnte (Schema 3.12). Unter Betrachtung der eingesetzten Menge an PyHBr von 150 mol% wird ersichtlich, dass die Ausbeute von 75% einer quantitativen Umsetzung der eingesetzten Br-Äquivalente entspricht.



Schema 3.12. Umsetzung des Acetyl-geschützten Bishomoallylalkohols **35**.

Um die mechanistischen Interpretationen zu stützen, wurden im Folgenden Enolen, Olefine und Aromaten bezüglich der Vanadium-katalysierten Bromierungsreaktion untersucht. Durch Umsetzung von Monochlordimedon (MCD) (**35**)^[31] mit VO(L⁶)(OEt) (**2f**) mit TBHP und

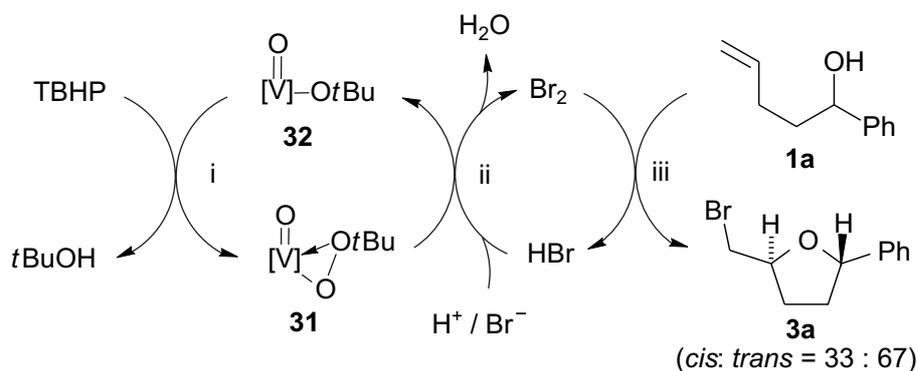
PyHBr konnte Bromchlordimedon **36** in einer Ausbeute von 74% ($^1\text{H-NMR}$) erhalten werden (Schema 3.11). Als weiteres Beispiel für ein Olefin wurde Cyclohexen (**37**) unter den Standardbedingungen umgesetzt, wobei sich in einer Ausbeute von 74% das *trans*-1,2-Dibromcyclohexan (**38**) erhalten ließ (Schema 3.13). Als Beispiele für eine weitere Anwendung der erarbeiteten Bromierungsmethodik für die Aromatenbromierung wurde Anisol (**39**) entsprechend den allgemeinen Bedingungen mit $\text{VO}(\text{L}^6)(\text{OEt})$ (**2f**), TBHP und PyHBr in CH_2Cl_2 umgesetzt (Schema 3.13, Mitte) zu konnte 4-Bromanisol (**40**) in einer Ausbeute von 57% umgesetzt werden. Die Bildung von 2-Bromanisol konnte hierbei nicht beobachtet werden (NMR, GC). Bei formeller Verdopplung der eingesetzten Reagenzien (Schema 3.13, Fussnote [a]) ließ sich die Ausbeute an **40** auf 88% steigern. Die Umsetzung von Thymol **41** lieferte unter den Standardbedingungen in einer Ausbeute von 70% die monobromierte Verbindung **42** (*ortho:para* = 41:59) und in einer Ausbeute von 5% das dibromierte Produkt **43** (Schema 3.13).



Schema 3.13. Vanadium-katalysierte Bromierung von MCD (**35**), Cyclohexen (**37**), Anisol (**39**) und Thymol (**41**). ([a] mit 2.2 Äquiv. TBHP, 3.0 Äquiv. PyHBr, 10 mol% **2f**).

Diese Beispiele zeigen, dass die Methodik auch zur milden Bromierung von Aromaten verwendet werden kann. Neben der gezeigten Bromierung von Cyclohexen unterstreicht die Umsetzung von Monochlordimedon (MCD) (**35**) die Bedeutung dieser elektrophilen Bromierungsmethode. Die Bromierung von MCD wird als Standard-Assay für die Bestimmung spezifischer Aktivitäten von VHPOs herangezogen.^[32]

Zusammenfassend lässt sich aus den gefundenen Ergebnissen ein Katalysecyclus für die Reaktion von VO(L)(OEt) **2** mit TBHP und PyHBr am Beispiel des Bishomoallylkohols **1a** postulieren (Schema 3.14): Zunächst bildet sich nach Zugabe von TBHP zum Vanadium-Schiffbasekomplex ein Peroxykomplex **31** aus (i), der anschließend aus Br⁻ und H⁺ freies Br₂ generiert (ii). *In situ* gebildetes Br₂ reagiert mit Bishomoallylkohol **1a** in einer Bromcyclisierung zu Tetrahydrofuran **3a** (iii) unter Freisetzung von HBr, was wieder in den Kreislauf eingebracht wird und gebildeter Komplex **32** durch TBHP wieder zum Peroxykomplex regeneriert werden kann.



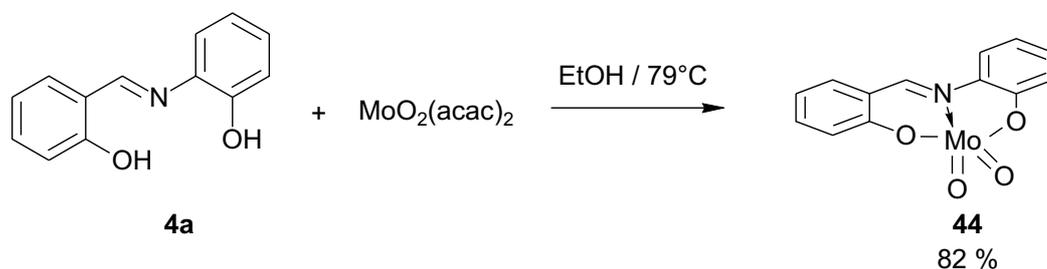
Schema 3.14. Postulierter Katalysecyclus für die Vanadium-katalysierte Oxidation von Bromid mit anschließender Bromcyclisierung des Bishomoallylkohols **1a**.

3.3 Molybdän-Schiffbasekomplex-katalysierte Oxidationen von Bromid und Chlorid

3.3.1 MoO₂(L¹) (**44**) in der Oxidation von Bromid zur Umsetzung substituierter 4-Penten-1-ole zu bromierten Tetrahydrofuranen

Eine Ausweitung des Konzeptes der Vanadium(V)-katalysierten Halogenidoxidation auf diejenige des Molybdäns liegt aufgrund der Schrägbeziehung beider Metalle im Periodensystem nahe.^[33] So sind die Reaktionen von Vanadium-Verbindungen mit Analoga des Molybdäns vergleichbar. Molybdändioxokomplexe sind ebenfalls in der Lage, mit Peroxiden Peroxo- bzw. Peroxykomplexe auszubilden.^[34] Für Oxidationsreaktionen ist allerdings zumeist eine Erhöhung der Reaktionstemperatur nötig. In eigenen Arbeiten, konnte bereits gezeigt werden, dass Molybdat mit H₂O₂ analog des Vanadats in der Lage ist, Bromid zu oxidieren. Diese Voraussetzung wurde entsprechend der Reaktionen von Vanadium-Komplexen nun auf Schiffbasekomplexe übertragen.

Zunächst wurde in Analogie zum Komplex $\text{VO}(\text{L}^1)(\text{OEt})(\text{EtOH})$ (**2a**) der Komplex $\text{MoO}_2(\text{L}^1)$ (**44**) durch Reaktion von $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ mit dem Liganden H_2L^1 **4a** in EtOH bei 79°C ^[35] in einer Ausbeute von 82% dargestellt (Schema 3.15).



Schema 3.15. Darstellung des Komplexes $\text{MoO}_2(\text{L}^1)$ (**44**).

Aus Reaktion von des Schiffbaseliganden L^5 **4f** und MoOCl_2 in EtOH und anschließenden Kristallisationsexperimenten konnte vom analogen Schiffbasekomplex $\text{Mo}(\text{O}_2)(\text{L}^5)(\text{EtOH})$ **45** Kristalle erhalten wurden, von denen eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt werden konnte (Abb. 3.9).

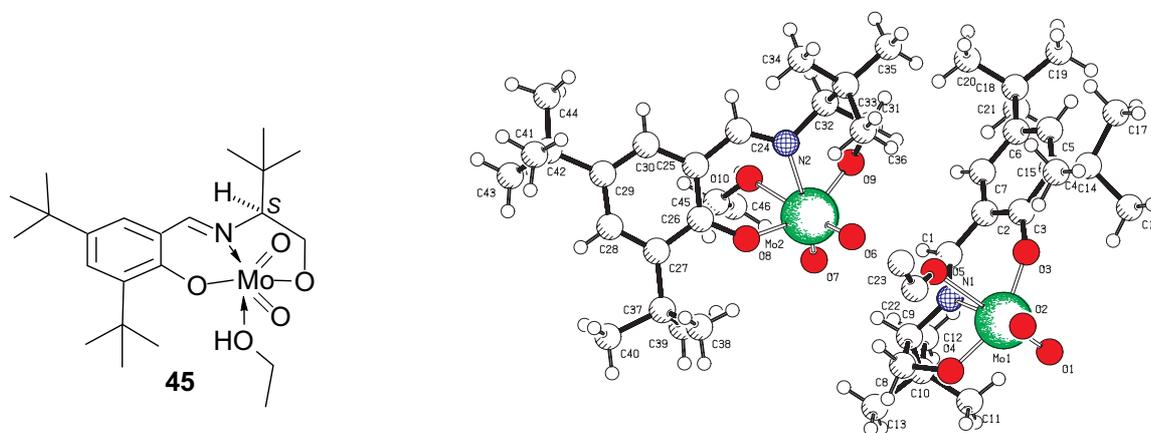
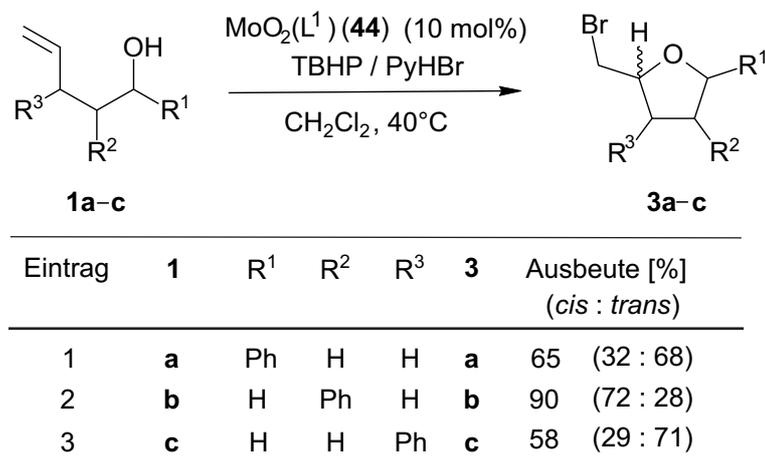


Abbildung 3.9. Röntgenstrukturanalyse von $\text{MoO}_2(\text{L}^5)(\text{EtOH})$ (**45**).

Der Molybdänkomplex $\text{MoO}_2(\text{L}^1)$ **44** wurde in der Reaktion der Bishomoallylalkohole **1a–c** mit TBHP, PyHBr in CH_2Cl_2 bei 40°C eingesetzt (Tabelle 3.7). Hierbei konnte aus Bishomoallylalkohol **1a** das bromierte Tetrahydrofuran **3a** in einer Ausbeute von 65% (*cis:trans* = 32:68) erhalten werden (Eintrag 1). Die Umsetzung von **1b** unter gleichen Bedingungen lieferte das bromierte Tetrahydrofuran **3b** in einer Ausbeute von 90% (*cis:trans* = 72:28,

Eintrag 2) und die Umsetzung von **1c** das Tetrahydrofuran **3c** in einer Ausbeute von 58% (*cis:trans* = 29:71, Eintrag 3).

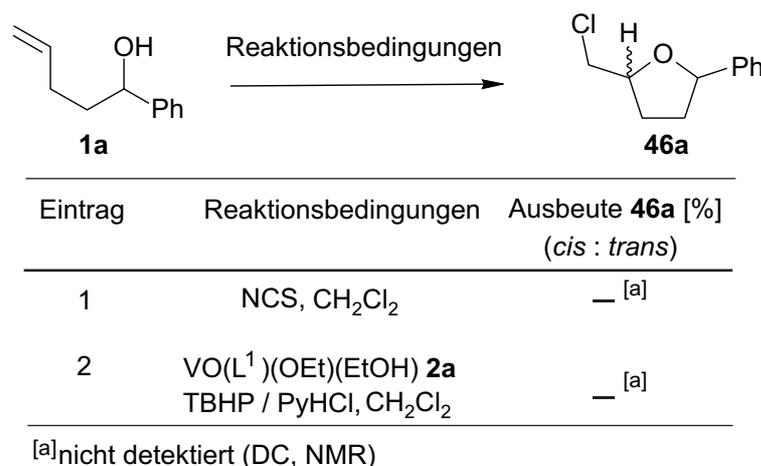
Tabelle 3.7. Umsetzung der Bishomoallylalkohole **1a–c** mit TBHP, PyHBr in Anwesenheit von $\text{MoO}_2(\text{L}^1)$ (**44**).



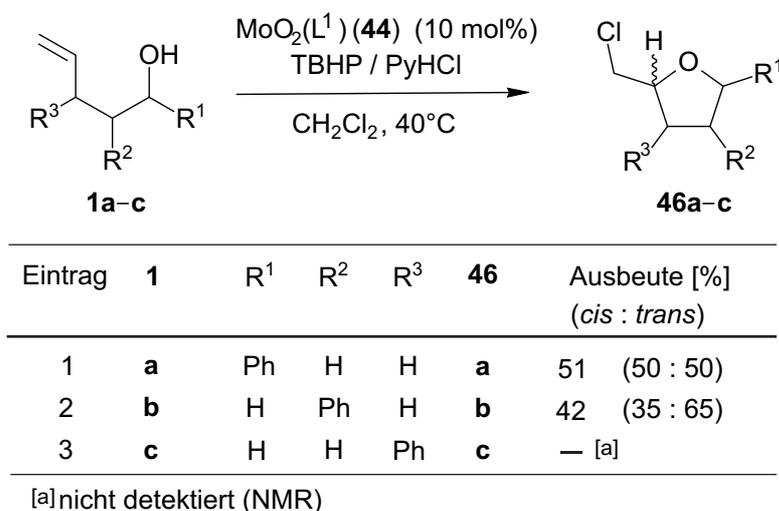
Die erhaltenen Ausbeuten und Stereoselektivitäten sind nahezu identisch zu denen aus den untersuchten Reaktionen der Vanadium-Schiffbasekomplexe. Damit konnte gezeigt werden, dass Molybdän(VI)-Schiffbasekomplexe ebenfalls in der Lage sind, TBHP für die Oxidation von Bromid zu aktivieren.

3.3.2 $\text{MoO}_2(\text{L}^1)$ **44** in der Oxidation von Chlorid zum Aufbau chlorierter Tetrahydrofurane

Da Molybdän-Peroxo- bzw. Molybdän-Peroxy-Komplexe im Allgemeinen eine höhere Reaktivität in Oxygenierungsreaktionen besitzen, wurde das Konzept der oxidativen Bromidaktivierung im Folgenden auf eine mögliche Oxidation von Chlorid getestet, da Vorversuche gezeigt haben, dass sich der Bishomoallylalkohol **1a** mit dem Chlorierungsmittel *N*-Chlorsuccinimid (NCS) nicht in das chlorierte Tetrahydrofuran **46a** überführen ließ (Tabelle 3.8, Eintrag 1) und auch die Verwendung von Vanadium-Schiffbasekomplexen mit TBHP und PyHCl (Eintrag 2) nicht zu dem chlorierten Tetrahydrofuranen **46a** führt.

Tabelle 3.8. Versuche zur Chlorcyclisierung von Bishomoallylalkohol **1a**.

Wurde hingegen MoO₂(L¹) (**44**) als Katalysator mit PyHCl, TBHP bei 40°C in CH₂Cl₂ verwendet, so konnte der Bishomoallylalkohol **1a** in einer Ausbeute von 51% (*cis:trans* = 50:50) in das chlorierte Tetrahydrofuran **46a** überführt werden (Tabelle 3.9, Eintrag 1). Bei Umsetzung von Bishomoallylalkohol **1b** unter den gleichen Bedingungen ließ sich das chlorierte Tetrahydrofuran **46b** in einer Ausbeute von 42% (*cis:trans* = 65:35) erhalten. Bei Umsetzung von Bishomoallylalkohol **1c** hingegen konnte kein Cyclisierungsprodukt **46c** isoliert werden. Ein Kontrollexperiment der in Eintrag 1 beschriebenen Reaktion ohne Zusatz des Molybdän-Katalysators **44** zeigt, dass keine chlorierten Tetrahydrofurane (<5%, ¹H-NMR) gebildet werden.

Tabelle 3.9. Umsetzungen der Bishomoallylalkohole **1a–c** unter Verwendung von MoO₂(L¹) **44**, TBHP und PyHCl.

Diese Beispiele zeigen neue Wege in Richtung für eine Anwendung von Molybdän-Schiffbasekomplexe, da es sich hierbei um den bislang einzigen oxidativen Weg für einen Zugang zu chlorierten *O*-Heterocyclen handelt.

3.4 Fazit

In diesem Kapitel wurden Vanadium(V)-Schiffbasekomplexe als funktionale Modelle Vanadium-abhängiger Halogenidperoxidasen eingesetzt. Sie besitzen die Eigenschaft, in Kombination mit TBHP als Primäroxidans und PyHBr als Bromid- und Protonenquelle, Bromid *in situ* zu Br₂ zu oxidieren und in anschließender Reaktion mit substituierten Bishomoallylalkoholen bromierte *O*-Heterocyclen zu bilden. Eine Vielzahl von Verbindungen dieser Substanzklasse konnte auf diesem Weg effektiv synthetisiert werden. Erste Beispiele in der Synthese von Naturstoffen mit *O*-Heterocyclengrundgerüst haben bereits die Praktikabilität der entwickelten Methode untermauert. Die katalytische Bromerzeugung kann des Weiteren zur Bromierung von Olefinen, Enolen oder Aromaten genutzt werden.

Die Umsetzung von substituierten Bishomoallylalkoholen unter Verwendung von Vanadium-Schiffbasekomplexen, PyHBr und TBHP verläuft in zwei Elementarschritten: Zunächst findet eine Vanadium-katalysierte Bromidoxidation unter Freisetzung von elementarem Br₂ statt, gefolgt von einer Bromcyclisierungsreaktion. Der Vanadium-Katalysator übt dabei einen Einfluß auf die Bromgenerierung aus, jedoch scheint der Verlauf der Halogencyclisierungsreaktion nicht von der Gestalt des Vanadium-Katalysators abhängig zu sein. Eine Ausweitung der Bromierungsmethodik der Vanadium-Chemie auf Molybdän-Schiffbasekomplexe hat gezeigt, dass hierbei neben der Bromierung von Bishomoallylalkoholen auch bei Verwendung von PyHCl eine Chlorcyclisierung möglich ist.

3.5 Experimenteller Teil

3.5.1 Allgemeine Vorbemerkungen

Die in diesem Kapitel verwendeten Reagenzien und Verbindungen sind kommerziell erhältlich mit Ausnahme der nachfolgend genannten: Die Alkenole 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**1a**),^[10] 2-Phenyl-4-penten-1-ol (**1b**),^[12] 3-Phenyl-4-penten-1-ol (**1c**),^[13] 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol **6**,^[15] 1-(*para*-Methoxyphenyl)-4-penten-1-ol (**12a**)^[19] wurden nach literaturbekannten Vorschriften dargestellt. Für die Bereitstellung von (*E*)-5-Methyl-1-phenyl-4-penten-1-ol (**9a**), 1-Methyl-5-phenyl-4-penten-1-ol (**9b**) und 4-Methyl-1-phenyl-4-penten-1-ol (**12b**) bedanke ich mich freundlicherweise bei Prof. Dr. J. Hartung, für die Bereitstellung der Alkenole **12c**,^[21] **14**,^[22] **17** und **18**^[23] bedanke ich mich freundlicherweise bei Dr. S. Dress, für die Bereitstellung von **33** bedanke ich mich freundlicherweise bei Dipl.-Chem. F. Köhler und für die Bereitstellung von **24** bedanke ich mich freundlicherweise bei Dipl.-Chem. K. Špehar.^[26] PyHBr und PyHCl wurden unter N₂-Atmosphäre über P₂O₅ gelagert.

3.5.2 Umsetzung von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**1a**) mit VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**2a**), H₂O₂ und KBr

Zunächst wurde eine Maßlösung von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**1a**) (20 mM) und *n*Bu₄NBr (0.1 M) in DMF (9.5 ml) mit einer entsprechenden Menge *n*-Tetradecan (interner GC-Standard) versetzt. Nach Zugabe der entsprechenden Mengen an VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**2a**), H₂O₂ (30%ige wässrige Lösung) und wässriger HCl [18%ig (w/w)] wurde die Reaktionslösung mit DMF auf 10 ml verdünnt bei 20°C gerührt. Nach 48 h wurden die Ausbeuten GC-analytisch bestimmt. Die eingesetzten Mengen und entsprechenden Ausbeuten sind in Tabelle 3.1 (Seite 52) wiedergegeben.

3.5.3 Vanadium(V)-Schiffbasekomplex-katalysierte Oxidationen in wasserfreien Medien: Untersuchungen zur katalytischen Aktivität

Eine entsprechende Menge VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**2a**) wurde in CH₃CN (1 ml) gelöst. Nach Zugabe von TBHP (100 µl einer 5.5 M Lösung in Nonan, 0.50 mmol, 1.1 Äquiv. bezogen auf **1a**) wurde die Lösung kurz (1 min) unter Rückfluss erhitzt und 5 min bei 20°C gerührt. Die so bereitete Lösung wurde anschließend portionsweise zu einer Lösung von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**1a**) (81.0 mg, 0.50 mmol), PyHBr (120 mg, 0.75 mmol) und *n*-Tetradecan (interner GC-Standard) in CH₃CN (2 ml). Die Reaktionslösung wurde bei 20°C gerührt und die

Ausbeuten an **3a** (als Gemisch der Diastereomere) nach 24, 48, und 72 h GC-analytisch bestimmt.

VO(L ¹)(OEt)(EtOH)(2a)	Ausbeute 3a [%] nach Reaktionszeit von		
	24 h	48 h	72 h
–	17	29	36
1.85 mg (1 mol%)	57	72	74
9.23 mg (5 mol%)	69	73	73
18.5 mg (10 mol%)	67	73	73
92.3 mg (50 mol%)	44	45	45
185 mg (100 mol%)	43	44	45

3.5.4 Untersuchungen zur Zeitabhängigkeit der Bromidoxidation mit Vanadium-Schiffbasekomplexen, TBHP und PyHBr

3.5.4.1 Umsatzkurven der Katalysatoren **2a-h** (1 mol%) in CH₃CN

Eine entsprechende Menge des Vanadium-Schiffbasekomplexes **2** (2.0 μmol, 1 mol%) wurde in CH₃CN (1 ml) gelöst. Nach Zugabe von TBHP (40 ml, 5.5 M in Nonan, 0.22 mmol), wurde die Lösung kurz (1 min) zum Rückfluss erhitzt und anschließend für 5 min bei 20°C gerührt. Die so bereitete Lösung wurde anschließend portionsweise zu einer Lösung von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**1a**) (32.4 mg, 0.20 mmol), PyHBr (48.0 mg, 0.30 mmol) und *n*-Tetradecan (interner GC-standard) in CH₃CN (2 ml). Die Reaktionslösung wurde bei 20°C gerührt und die Ausbeuten an **3a** (Gemisch der Diastereomere) GC-analytisch nach den entsprechenden Zeiten (0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48 h) bestimmt (Anmerkung: Für die nicht katalysierte Reaktion wurde TBHP direkt zur Lösung von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**1a**) PyHBr und *n*-Tetradecan gegeben).

Katalysator	Ausbeute 3a [%] nach Reaktionszeit von						
	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h
kein	1	2	4	7	10	25	35
VO(acac) ₂	18	26	32	38	43	57	65
2a	7	12	18	27	38	64	72

2b	5	10	17	29	37	68	73
2c	13	15	21	28	40	65	72
2d	15	19	32	41	51	69	71
2e	8	15	23	36	47	62	71
2f	4	11	15	24	35	61	72
2h	6	12	16	28	39	63	71
2g	10	20	26	40	48	76	70

3.5.4.2 Vergleich der Umsatzkurven der Katalysatoren **2a** und **2f** in CH₃CN mit variablen Mengen

Analog der Reaktionsvorschrift unter 3.5.4.1 wurden zum weiteren Vergleich die Katalysatoren **2a** und **2f** jeweils mit 1 mol% und 10 mol% in CH₃CN umgesetzt und mit der nicht katalysierten Reaktion verglichen. Die Reaktionslösung wurde bei 20°C gerührt und die Ausbeuten an **3a** (Gemisch der Diastereomere) GC-analytisch nach den entsprechenden Zeiten (0.5, 1, 2, 4, 8 h) bestimmt.

Katalysator	Ausbeute 3a [%] nach Reaktionszeit von				
	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h
kein	1	2	4	7	10
2a (1 mol%)	7	12	18	27	38
2a (10 mol%)	13	23	31	36	56
2f (1 mol%)	4	9	15	24	35
2f (10 mol%)	4	9	19	29	42

3.5.4.3 Vergleich der Umsatzkurven der Katalysatoren **2a** und **2f** in CHCl₃ mit variablen Mengen

Analog der Reaktionsvorschrift 3.5.4.1 wurden zum weiteren Vergleich die Katalysatoren **2a** und **2f** jeweils mit 1 mol% und 10 mol% in CHCl₃ umgesetzt, mit der nicht katalysierten Reaktion und der Reaktion von **2h** (10 mol%) verglichen. Die Reaktionslösung wurde bei 20°C gerührt und die Ausbeuten an **3a** (Gemisch der Diastereomere) GC-analytisch nach den entsprechenden Zeiten (0.5, 1, 2, 4, 8 h) bestimmt.

Katalysator	Ausbeute 3a [%] nach Reaktionszeit von				
	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h
kein	2	3	6	11	16
2a (1 mol%)	3	7	13	27	38
2a (10 mol%)	7	10	18	35	45
2f (1 mol%)	10	17	30	49	61
2f (10 mol%)	36	42	54	66	73
2g (10 mol%)	13	23	35	53	70

3.5.4.4 Studie zur zeitabhängigen Bildung von Br₂ durch VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**2a**), TBHP und PyHBr anhand der Bromcyclisierung von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**1a**)

Zu einer Lösung VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**2a**) (1.86 mg, 1 mol%) in CH₃CN (1 ml) wurde TBHP (100 µl einer 5.5 M Lösung in Nonan, 0.50 mmol, 1.1 Äquiv. bezogen auf **1a**) zugegeben und die Lösung kurz (1 min) unter Rückfluss erhitzt und 5 min bei 20°C gerührt. Die so bereitete Lösung wurde anschließend portionsweise zu einer Lösung von PyHBr (120 mg, 0.75 mmol) und *n*-Tetradecan (interner GC-Standard) in CH₃CN (1 ml) gegeben.

Vier solcher Ansatz wurde jeweils bei 20°C gerührt und nach entsprechender Reaktionszeit t¹ (4 Ansätze zu 1, 2, 4 und 8 h) jeweils eine Lösung 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**1a**) (81.0 mg, 0.50 mmol) in CH₃CN (1 ml) zugegeben, die Ausbeuten an **3a** (als Gemisch der Diastereomere) nach einer Reaktionszeit t² (jeweils 0, 1, 2, 4 und 8 h) GC-analytisch bestimmt. Die erhaltenen Ausbeuten sind in Tabelle 3.6 (Seite 72) wiedergegeben.

3.5.5 Vanadium(V)-Schiffbasekomplex-katalysierte Bromierungsreaktionen

3.5.5.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Oxidation von Bromid unter Anwendung der Vanadium(V)-Katalysatoren **2**, TBHP und PyHBr

Zu einer Lösung des entsprechenden Vanadium-Katalysators **2** (5 mol%) in dem entsprechenden Lösungsmittel (3 ml/mmol Substrat) wurde TBHP (1.1 Äquiv., 5.5 M in Nonan) zugegeben, die Lösung kurz (1 min) zum Rückfluss erhitzt und weitere 5 min bei 20°C gerührt. Die so bereitete Lösung wurde anschließend portionsweise zu einer Lösung von Substrat (1.0 Äquiv.) und PyHBr (1.5 Äquiv.) in entsprechendem Lösungsmittel (5 ml/mmol Substrat, getrocknet) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 48 h bei 20°C gerührt. Nach Entfernen

des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt [Möglichkeiten: 1) zur Isolierung der Cyclisierungsprodukte als Diastereomergemisch: Säulenfiltration an basischem Al_2O_3 (AS I) mit typischem Laufmittel PE/ Et_2O = 3:1 (v/v); 2) Zur Trennung der einzelnen Diastereomere: Säulenchromatographie an SiO_2].

3.5.5.2 Bromierung von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**1a**):

Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift 3.5.5.1 wurden 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**1a**) (81.1 mg, 0.50 mmol) mit $\text{VO}(\text{L}^6)(\text{OEt})$ (**2f**) (11.5 mg, 25 μmol), TBHP (100 μl , 0.55 mmol) und PyHBr (120 mg, 0.75 mmol) im entsprechenden Solvens (4 ml) umgesetzt. Die Produkte wurden säulenchromatographisch [SiO_2 , PE/ Et_2O = 10/1 (v/v)] gereinigt und als farblose Öle erhalten.

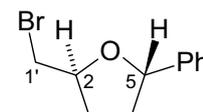
Solvens	Ausbeute 3a	<i>cis:trans</i>
CHCl_3	81.9 mg (0.34 mmol, 67%)	38:62
CH_2Cl_2	79.6 mg (0.33 mmol, 66%)	35:65
CH_3CN	73.5 mg (0.31 mmol, 62%)	33:67

2-Bromomethyl-5-phenyltetrahydrofuran (**3a**)

trans-**3a**:

$R_f = 0.80$ [PE/ Et_2O = 10/1 (v/v)].

GC: t_t (TP 1) = 12.10 min.

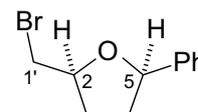


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.86\text{--}2.01$ (m, 2 H, 3-H, 4-H), 2.17–2.35 (m, 1 H, 4-H), 2.38–2.56 (m, 1 H, 3-H), 3.46 (dd, $^2J = 10.1$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.55 (dd, $J = ^2J = 10.1$ Hz, $^3J = 3.8$ Hz, 1 H, 1'-H), 4.48 (m_c , 1 H, 2-H), 5.10 (dd, $^3J = 8.3, 6.1$, Hz, 1 H, 5-H), 7.23–7.41 (m, 5 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 31.14$ (C-4), 35.18 (C-3), 36.03 (C-1'), 78.69 (C-2), 81.54 (C-5), 125.6, 127.4, 128.6, 142.6 (C-Ph).

cis-**3a**:

$R_f = 0.73$ [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)].



GC: t_r (TP 1) = 11.90 min.

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.86$ – 2.01 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 2.17 – 2.35 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 3.50 (dd, $^2J = 10.1$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.58 (dd, $^2J = 10.1$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz, 1 H, 1'-H), 4.35 (m_c, 1 H, 2-H), 4.95 (dd, $^3J = 8.1, 5.9$ Hz, 1 H, 5-H), 7.23 – 7.41 (m, 5 H, Ph-H).

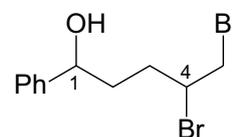
¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 30.40$ (C-4), 34.25 (C-3), 35.75 (C-1'), 78.51 (C-2), 82.06 (C-5), $125.8, 127.5, 128.7, 142.2$ (C-Ph).

Die erhaltenen spektroskopischen Daten entsprechen den literaturbekannten Daten.^[7,11]

4,5-Dibrom-1-phenylpentan-1-ol (**5**)

Ausbeute: 33.8 mg (105 μ mol, 21%, *like:unlike* = 50:50), farbloses Öl.

$R_f = 0.26$ [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)].



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.58$ – 1.72 (br s, 2 H, OH), 1.75 – 2.10 (m, 6 H, 2-H, 3-H), 2.18 – 2.28 (m, 1 H, 2-H oder 3-H), 2.33 – 2.42 (m, 1 H, 2-H oder 3-H), 3.61 (2 dd, $J = 9.9, 4.4$ Hz, 2 H, 5-H), 3.84 (2 t, $J = 9.9$ Hz, 2 H, 5-H), 4.20 (m_c, 2 H, 4-H), 4.74 (m_c, 2 H, 1-H), 7.28 – 7.39 (m, 10 H, Ph-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): $\delta = 32.4, 32.8$ (C-3), $36.0, 36.1$ (C-2), 36.2 (2 C, C-5), $52.5, 52.9$ (C-4), $73.6, 74.2$ (C-1), $125.7, 125.8, 127.8, 127.9, 128.6, 128.7, 144.1, 144.2$ (C-Ph).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 304 (12) [M⁺–OH], 242/240 (12) [M⁺–Br], 147 (29) [C₁₀H₁₁O⁺], 129/128 (29) [C₁₀H₉], 117 (100) [C₉H₉⁺], 104 (22) [C₈H₉⁺], 91 (22) [C₇H₇⁺], 77 (13) [C₆H₅⁺], 41 (13) [C₂H₂⁺].

C₁₁H₁₄Br₂O (322.0): Ber. C 41.03 H 4.38

Gef. C 41.07 H 4.08.

3.5.5.3 Bromierung von 2-Phenyl-4-penten-1-ol (**1b**):

Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift 3.5.5.1 wurden 2-Phenyl-4-penten-1-ol (**1b**) (81.1 mg, 0.50 mmol) mit VO(L⁶)(OEt) (**2f**) (11.5 mg, 25 μ mol), TBHP (100 μ l, 0.55 mmol) und PyHBr (120 mg, 0.75 mmol) im entsprechenden Solvens (4 ml) umgesetzt. Die Produkte wurden säulenchromatographisch [SiO₂, PE/Et₂O = 10/1 (v/v)] gereinigt und als farblose Öle erhalten.

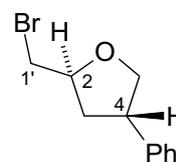
Solvens	Ausbeute 3b	<i>cis</i> : <i>trans</i>
CHCl ₃	107 mg (0.45 mmol, 89%)	71:29
CH ₂ Cl ₂	106 mg (0.44 mmol, 88%)	72:28
CH ₃ CN	98.8 mg (0.41 mmol, 82%)	74:26

2-Brommethyl-4-phenyltetrahydrofuran (**3b**)

trans-**3b**:

$R_f = 0.72$ [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 2.16\text{--}2.38$ (m, 2 H, 3-H), 3.50 (dd, ² $J = 5.7$ Hz, ³ $J = 2.0$ Hz, 2 H, 1'-H), 3.45–3.61 (m_c, 1 H, 4-H), 3.83 (dd, ² $J = 8.5$ Hz, ³ $J = 7.6$ Hz, 1 H, 5-H), 4.31 (dd, ² $J = 8.5$, ³ $J = 7.0$ Hz, 1 H, 5-H), 4.41–4.50 (m_c, 1 H, 2-H), 7.21–7.37 (m, 5 H, Ph-H).

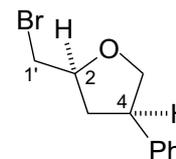


¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 35.80$ (C-3), 38.36 (C-1'), 44.47 (C-4), 75.13 (C-5), 78.33 (C-2), 126.7, 127.2, 128.6, 141.5 (C-Ph).

cis-**3b**:

$R_f = 0.63$ [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.87\text{--}2.00$ (m_c, 1 H, 3-H), 2.51–2.61 (m_c, 1 H, 3-H), 3.52 (dd, ² $J = 5.5$ Hz, ³ $J = 1.6$ Hz, 2 H, 1'-H), 3.46–3.61 (m_c, 1 H, 4-H), 3.89 (dd, ³ $J = 9.2$ Hz, ² $J = 8.2$ Hz, 1 H, 5-H), 4.26 (t, ^{2,3} $J = 8.2$ Hz, 1 H, 5-H), 4.36 (ddd, ³ $J = 11.2, 9.2, 5.5$ Hz, 1 H, 2-H), 7.21–7.38 (m, 5 H, Ph-H).



^{13}C -NMR (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 35.78$ (C-3), 39.39 (C-1'), 45.65 (C-4), 74.81 (C-5), 78.92 (C-2), 126.8, 127.2, 128.6, 140.7 (C-Ph).

Die erhaltenen spektroskopischen Daten entsprechen den literaturbekannten Daten.^[7,11]

3.5.5.4 Bromierung von 3-phenyl-4-penten-1-ol (**1c**)

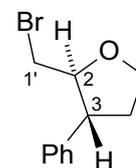
Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift 3.5.5.1 wurden 3-Phenyl-4-penten-1-ol (**1c**) (81.1 mg, 0.50 mmol) mit $\text{VO}(\text{L}^6)(\text{OEt})$ (**2f**) (11.5 mg, 25 μmol), TBHP (100 μl , 0.55 mmol) und PyHBr (120 mg, 0.75 mmol) im entsprechenden Solvens (4 ml) umgesetzt. Die Produkte wurden säulenchromatographisch [SiO_2 , PE/ $\text{Et}_2\text{O} = 10/1$ (v/v)] gereinigt und als farblose Öle erhalten.

Solvens	Ausbeute 3c	<i>cis:trans</i>
CHCl_3	67.6 mg (0.28 mmol, 56%)	35:65
CH_2Cl_2	67.5 mg (0.28 mmol, 56%)	30:70
CH_3CN	66.3 mg (0.27 mmol, 55%)	21:79

2-Brommethyl-3-phenyltetrahydrofuran (**3c**)

trans-**3c**:

$R_f = 0.51$ [PE/ $\text{Et}_2\text{O} = 10/1$ (v/v)].

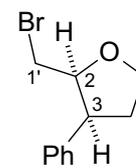


^1H -NMR (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 2.14$ – 2.30 (m, 1 H, 4-H), 2.35– 2.48 (m, 1 H, 4-H), 3.21 (q, $^{2,3}J = 8.2$ Hz, 1 H, 3-H), 3.39 (dd, $^2J = 10.7$ Hz, $^3J = 5.3$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.54 (dd, $^2J = 10.7$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz, 1 H, 1'-H), 4.01– 4.08 (m, 1 H, 2-H), 4.04– 4.16 (m, 2 H, 5-H), 7.16– 7.35 (m, 5 H, Ph-H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 34.78$ (C-1'), 35.27 (C-4), 49.28 (C-3), 68.46 (C-5), 84.70 (C-2), 127.1, 127.5, 128.9, 140.5 (C-Ph).

cis-**3c**:

$R_f = 0.66$ [PE/ $\text{Et}_2\text{O} = 10/1$ (v/v)].



^1H -NMR (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 2.14$ – 2.27 (m, 1 H, 4-H), 2.37– 2.51 (m, 1 H, 4-H), 2.89 (dd, $^2J = 10.4$ Hz, $^3J = 5.2$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.04 (dd, $^2J = 10.4$ Hz, $^3J = 7.9$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.50 (dt, $J = 8.2, 5.8$ Hz, 1 H, 3-H), 3.95 (td, $^2J_t = 8.9$ Hz, $^3J_d = 7.3$ Hz, 1 H, 5-H), 4.20– 4.28 (m, 2 H, 2-H, 5-H), 7.15– 7.35 (m, 5 H, Ph-H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 32.78$ (C-1'), 33.13 (C-4), 47.59 (C-3), 67.64 (C-5), 82.14 (C-2), 126.9, 127.7, 128.5, 140.0 (C-Ph).

Die erhaltenen spektroskopischen Daten entsprechen den literaturbekannten Daten.^[7,11]

3.5.5.5 Bromierung von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (6):

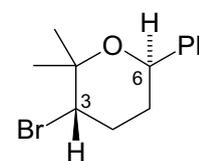
Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift 3.5.5.1 wurden 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol **6** (190 mg, 1.00 mmol) mit $\text{VO}(\text{L}^6)$ (**2f**) (23.0 mg, 50 μmol), TBHP (200 μl , 1.10 mmol) und PyHBr (240 mg, 1.50 mmol) im entsprechenden Lösungsmittel (8 ml) umgesetzt. Hierbei wurde die Reaktionsmischung über eine Säulenfiltration über basischem Al_2O_3 [Laufmittel PE/ $\text{Et}_2\text{O} = 3/1$ (v/v)] aufgereinigt. Die Produkte 3-Brom-2,2-dimethyl-6-phenyltetrahydropyran **7** und 2-(1-Brom-1-methylethyl)-5-phenyltetrahydrofuran **8** wurden als Isomergemische in Form farbloser Öle isoliert.

Solvens	Gesamtausbeute	Verhältnis 7: 8	7	8
			<i>cis:trans</i>	<i>cis:trans</i>
CHCl_3	221 mg (0.82 mmol, 82%)	64:36	10:90	53:47
CH_2Cl_2	207 mg (0.77 mmol, 77%)	69:31	9:91	46:54
CH_3CN	226 mg (0.88 mmol, 84%)	75:25	8:92	41:59

3-Brom-2,2-dimethyl-6-phenyltetrahydropyran (7)

trans-7:

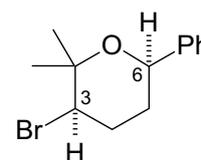
^1H -NMR (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.39$ (s, 3 H, 2- CH_3), 1.44 (s, 3 H, 2- CH_3), 1.61–1.71 (m, 1 H, 5-H), 1.73–1.88 (m, 1 H, 5-H), 2.19–2.29 (m, 2 H, 4-H), 3.99 (dd, $^3J = 8.5, 8.2$ Hz, 1 H, 3-H), 4.62 (dd, $^3J = 11.6, 2.7$ Hz, 1 H, 6-H), 7.19–7.28 (m, 5 H, Ph-H).



^{13}C -NMR (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 17.98$ (2- CH_3), 29.64 (2- CH_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).

cis-**7**:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.44$ (s, 3 H, 2- CH_3), 1.51 (s, 3 H, 2- CH_3), 1.61-1.71 (m, 2 H, 5-H), 2.12-2.22 (m, 2 H, 4-H), 4.28 (mc, 1 H, 3-H), 4.70 (dd, $^3J = 11.6, 3.0$ Hz, 1 H, 6-H), 7.29-7.44 (m, 5 H, Ph-H).

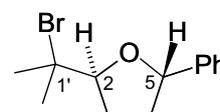


$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 22.52$ (2- CH_3), 28.25 (2- CH_3), 29.95 (C-4), 32.07 (C-5), 59.33 (C-3), 72.83 (C-6), 74.10 (C-2), 126.2, 127.5, 128.4, 142.1 (C-Ph).

2-(1-Brom-1-methylethyl)-5-phenyltetrahydrofuran (**8**)

trans-**8**:

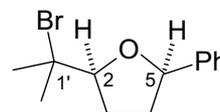
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.78$ (s, 3 H, 2'-H), 1.84 (s, 3 H, 3'-H), 1.81-1.98 (m, 1 H, 3-H), 2.03-2.19 (m, 1 H, 4-H), 2.14-2.36 (m, 1 H, 3-H), 2.38-2.47 (m, 1 H, 4-H), 4.11 (dd, $^3J = 8.2, 6.7$ Hz, 1 H, 2-H), 5.12 (dd, $^3J = 9.0, 5.7$ Hz, 1 H, 5-H), 7.24-7.38 (m, 5 H, Ph-H).



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 29.84$ (C-2'), 29.91 (C-3'), 31.14 (C-4), 35.72 (C-3), 68.41 (C-1'), 81.97 (C-2), 87.06 (C-5), 125.7, 127.4, 128.3, 142.9 (C-Ph).

cis-**8**:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.82$ (s, 3 H, 2'-H), 1.84 (s, 3 H, 3'-H), 2.04-2.19 (m, 2 H, 3-H), 2.20-2.34 (m, 2 H, 4-H), 3.96 (dd, $^3J = 7.6, 6.1$ Hz, 1 H, 2-H), 4.90 (dd, $^3J = 9.5, 5.8$ Hz, 1 H, 5-H), 7.24-7.38 (m, 5 H, Ph-H).



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 29.20$ (C-2'), 29.69 (C-3'), 31.42 (C-4), 34.68 (C-3), 69.32 (C-1'), 82.0 (C-2), 86.4 (C-5), 126.0, 127.3, 128.5, 142.0 (C-Ph).

Die erhaltenen spektroskopischen Daten für **7** und **8** entsprechen den literaturbekannten Daten.^[7,11]

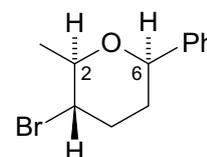
3.5.5.6 Bromierung von (*E*)-5-Methyl-1-phenyl-4-penten-1-ol (**9a**):

Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift 3.5.5.1 wurden (*E*)-5-Methyl-1-phenyl-4-penten-1-ol (**9a**) (88.1 mg, 0.50 mmol) mit VO(L⁶)(OEt) (**2f**) (11.5 mg, 25 μmol), TBHP (100 μl, 0.55 mmol), PyHBr (120 mg, 0.75 mmol) in CH₂Cl₂ (4 ml) umgesetzt. Die Produkte wurden säulenchromatographisch [SiO₂, PE/Et₂O = 10/1 v/v] gereinigt.

2,6-*cis*-2,3-*trans*-3-Brom-2-methyl-6-phenyltetrahydropyran (**11a**)

Ausbeute: 16.6 mg (6.5 mmol, 13%, 2,6-*cis*:2,6-*trans* = >95:<5). farbloses Öl.

$R_f = 0.81$ [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)].



¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.46 (d, ³J = 5.8 Hz, 3 H, 2-CH₃), 1.67–1.85 (m, 1 H), 1.89–1.99 (m, 1 H), 2.16 (m_c, 1 H), 2.46–2.56 (m, 1 H), 3.71–3.80 (m, 2 H, 5-H, 2-H), 4.49 (dd, ³J = 11.1, 3.9 Hz, 1 H, 6-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 20.42 (2-CH₃), 35.92, 36.27 (C-4, C-5), 53.60 (C-3), 79.03, 79.73 (C-2, C-6), 125.8, 127.6, 128.4, 141.9 (C-Ph).

signifikante NOESY-Wechselwirkungen:

(2-H)–(6-H)

MS (70 eV): m/z (%) = 254/256 (3) [M⁺], 210/212 (5) [C₁₀H₁₁Br⁺], 174 (7) [M⁺–HBr], 147 (13) [C₃H₅OBr⁺], 131 (18) [C₉H₇O⁺], 117 (11) [C₉H₁₀⁺], 104 (100) [C₈H₈⁺], 77 (11) [C₆H₅⁺], 69 (20) [C₅H₉⁺].

C₁₂H₁₅BrO (255.2): Ber. C 56.49 H 5.93

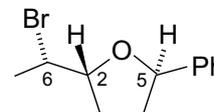
Gef. C 56.24 H 5.87.

2,6-unlike-2-(1-Brom-1-methyl)-5-phenyltetrahydrofuran (10a)

Ausbeute: 76.6 mg (0.30 mmol, 60%, 2,6-unlike-2,5-cis:2,6-unlike-2,5-trans = 31:69), farbloses Öl.

2,6-unlike-2,5-trans-10a:

$R_f = 0.69$ [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)].

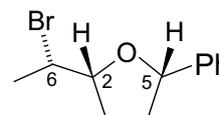


¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.75$ (d, ³J = 6.7 Hz, 3 H, 7-H), 1.83–2.05 (m, 2 H, 3-H und 4-H), 2.14–2.29 (m, 1 H, 3-H), 2.35–2.48 (m, 1 H, 4-H), 4.14–4.26 (m, 1 H, 6-H), 4.34 (ddd, ³J = 7.9, 1 H, 6.4, 4.6 Hz, 2-H), 5.10 (dd, ³J = 8.4, 1 H, 6.0 Hz, 5-H), 7.25–7.39 (m, 5 H, Ph-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 21.5$ (C-7), 29.7 (C-3), 35.6 (C-4), 52.4 (C-6), 81.8 (C-2), 83.0 (C-5), 125.6, 127.3, 128.0, 142.9 (C-Ph).

2,6-unlike-2,5-cis-10a:

$R_f = 0.75$ [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)].



¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.79$ (d, ³J = 6.7 Hz, 3 H, 7-H), 1.85–2.00 (m, 2 H, 3-H und 4-H), 2.02–2.20 (m, 1 H, 3-H), 2.21–2.38 (m, 1 H, 4-H), 4.08 (ddd, 1 H, ³J = 12.3, 6.7, 5.4 Hz, 2-H), 4.19 (quint, ³J = 6.7 Hz, 1 H, 6-H), 4.94 (dd, ³J = 8.4, 6.0 Hz, 1 H, 5-H), 7.25–7.40 (m, 5 H, Ph-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 22.9$ (C-7), 30.0 (C-3), 34.3 (C-4), 52.8 (C-6), 82.2 (C-2), 82.6 (C-5), 125.9, 127.4, 128.3, 142.3 (C-Ph).

Die erhaltenen spektroskopischen Daten für **10a** entsprechen literaturbekannten Daten.^[18]

3.5.5.7 Bromierung von (E)-1-Methyl-5-phenyl-4-penten-1-ol (9b):

Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift 3.5.5.1 wurden 1-Methyl-5-phenyl-4-penten-1-ol (**9b**) (88.1 mg, 0.50 mmol) mit VO(L⁶)(OEt) (**2f**) (11.5 mg, 25 μ mol), TBHP (100 μ l, 0.55 mmol), PyHBr (120 mg, 0.75 mmol) in CH₂Cl₂ (4 ml) umgesetzt. Die Produkte wurden säulenchromatographisch [SiO₂, PE/Et₂O = 10/1 v/v] gereinigt.

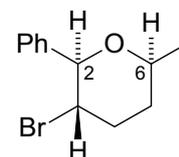
2,3-trans-3-Brom-6-methyl-2-phenyltetrahydropyran (11b)

Ausbeute: 73.9 mg (0.29 mmol, 58%, 2,6-cis:2,6-trans = 86:14), farbloses Öl.

2,6-cis-11b:

$R_f = 0.64$ [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.23$ (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3 H, 6-CH₃), 1.60 (ddt, $J_d = 10.7, 4.0$ Hz, $J_t = 13.1$ Hz, 1 H, 5-H), 1.79 (m_c, 1 H, 5-H), 2.16 (ddt, $^3J_d = 11.9$ Hz, $^3J_d = 4.5$ Hz, $^{2,3}J_t = 13.1$ Hz, 1 H, 4-H), 2.55 (m_c, 1 H, 4-H), 3.74 (ddq, $^3J_d = 13.1, 2.1$ Hz, $J_q = 6.4$ Hz, 1 H, 6-H), 4.00 (ddd, $^3J = 11.9, 10.1, 4.0$ Hz, 1 H, 3-H), 4.39 (d, $^3J = 10.1$ Hz, 1 H, 2-H), 7.29–7.43 (m, 5 H, Ph-H).



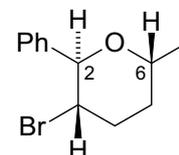
¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 21.62$ (6-CH₃), 35.51 (C-5), 36.24 (C-4), 52.60 (C-3), 74.59 (C-6), 85.24 (C-2), 127.8, 128.2, 128.4, 139.8 (C-Ph).

signifikante NOESY-Wechselwirkungen:

(2-H)–(6-H)

2,6-trans-11b:

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.38$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, CH₃), 1.72 (m_c, 2 H, 5-H), 2.25–2.36 (m, 2 H, 4-H), 4.22 (m_c, 1 H, 6-H), 4.28 (dt, $J_d = 5.8$ Hz, $J_t = 8.3$ Hz, 1 H, 3-H), 4.79 (d, $J = 8.3$, 1 H, 2-H) 7.26–7.43 (m, 5 H, Ph-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 17.54$ (6-CH₃), 30.13 (C-5), 30.76 (C-4), 52.60 (C-3), 68.78 (C-6), 81.59 (C-2), 127.3, 128.2, 128.4, 139.4 (C-Ph).

Distereomerengemisch:

MS (70 eV): m/z (%) = 256/254 (1) [M⁺], 174 (95) [M⁺-Br], 118 (100) [C₈H₆O], 90 (49) [C₇H₆], 55 (14) [C₄H₈], 43 (10) [C₃H₆].

C₁₂H₁₅BrO (255.2): Ber. C 56.49 H 5.93

Gef. C 56.19 H 5.87.

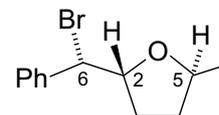
2-(1-Brom-1-phenyl)-5-methyltetrahydrofuran (10b)

Ausbeute: 6.5mg (2.5 μmol , 5%, *unlike-cis:unlike-trans* = 42:58), farbloses Öl.

2,6-unlike-2,5-trans-10b:

$R_f = 0.62$ [PE/Et₂O = 10/1(v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): $\delta = 1.18$ (d, 3 H, ³J = 6.1 Hz, 5'-CH₃), 1.45–1.55 (m, 1 H, 4-H), 2.02–2.10 (m, 2 H, 3-H u. 4-H), 2.26 (m_c, 1 H, 3-H), 4.17 (m_c, 1H, 5-H), 4.53 (q, 1 H, ³J = 7.0 Hz, 2-H), 4.93 (d, 1H, ³J = 7.0 Hz, 6-H), 7.26–7.30 (m, 1 H, Ph-H), 7.32–7.35 (m, 2 H, Ph-H), 7.41–7.45 (m, 2 H, Ph-H).

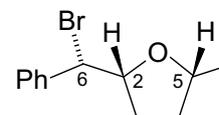


¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 21.1$ (5-CH₃), 31.3 (C-3), 33.9 (C-4), 58.5 (C-6), 76.3 (C-2), 81.6 (C-5), 128.3, 128.4, 128.5, 139.5 (C-Ph).

2,6-unlike-2,5-cis-10b:

$R_f = 0.62$ [PE/Et₂O = 10/1(v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): $\delta = 1.27$ (d, 3 H, ³J = 6.1 Hz, 5-CH₃), 1.45–1.53 (m, 1 H, 4-H), 2.00–2.08 (m, 2 H, 3-H u. 4-H), 2.18 (m_c, 1 H, 3-H), 4.10–4.18 (m, 1H, 5-H), 4.41 (dt, 1 H, ³J_d = 7.4 Hz, ³J_t = 6.2 Hz, 2-H), 4.87 (d, 1 H, ³J = 7.4 Hz, 6-H), 7.26–7.30 (m, 1 H, Ph-H), 7.32–7.35 (m, 2 H, Ph-H), 7.41–7.45 (m, 2 H, Ph-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 21.4$ (5-CH₃), 30.8 (C-3), 34.0 (C-4), 57.8 (C-6), 76.0 (C-2), 81.9 (C-5), 128.3, 128.4, 128.5, 139.5 (C-Ph).

Die erhaltenen spektroskopischen Daten für **10b** entsprechen literaturbekannten Daten.^[18]

3.5.5.8 Bromierung von 1-(4-Methoxyphenyl)-4-penten-1-ol (12a):

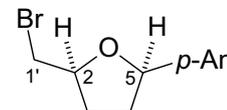
Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift 3.5.5.1 wurden 1-(4-Methoxyphenyl)-4-penten-1-ol (**12a**) (96.2 mg, 0.50 mmol) mit VO(L⁶)(OEt) (**2f**) (11.5 mg, 25 μmol), TBHP (100 μl , 0.55 mmol) und PyHBr (120 mg, 0.75 mmol) in CH₂Cl₂ (4 ml) umgesetzt und mittels Säulenchromatographie [SiO₂, PE/Et₂O = 10/1 (v/v)] isoliert.

Ausbeute: 93.5 mg (0.35 mmol, 69%, *cis:trans* = 33:67), schwachgelbes Öl.

2-Brommethyl-5-(4-methoxyphenyl)-tetrahydrofuran (13a)

cis-13a:

$R_f = 0.44$ [PE/Et₂O = 6/1 (v/v)].



¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.83$ – 2.05 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 2.14 – 2.35 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 3.47 (dd, $^2J = 10.1$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.56 (dd, $^2J = 10.1$ Hz, $^3J = 2.7$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.80 (s, 3 H, OCH₃), 4.31 (m_c, 1 H, 2-H), 4.89 (dd, $^3J = 8.2$, 5.8 Hz, 1 H, 5-H), 6.88 (m_c, 2 H, Ar-H), 7.30 (m_c, 2 H, Ar-H).

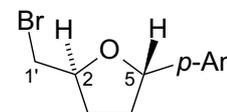
¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 30.46$ (C-4), 34.16 (C-3), 35.92 (C-1'), 55.30 (O-CH₃), 78.30 (C-2), 81.88 (C-5), 113.8 , 127.2 , 134.2 , 159.1 (C-Ar).

signifikante NOESY-Wechselwirkungen:

(2-H)–(5-H)

trans-13a:

$R_f = 0.45$ [PE/Et₂O = 6/1 (v/v)].



¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.82$ – 2.10 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 2.20 – 2.40 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 3.44 (dd, $^2J = 10.1$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.54 (dd, $^2J = 10.1$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.80 (s, 3 H, O-CH₃), 4.46 (m_c, 1 H, 2-H), 5.03 (dd, $^3J = 7.9$, 5.4 Hz, 1 H, 5-H), 6.87 (m_c, 2 H, Ar-H), 7.25 (m_c, 2 H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 31.28$ (C-4), 35.13 (C-3), 36.12 (C-1'), 55.29 (O-CH₃), 78.51 (C-2), 81.33 (C-5), 113.8 , 127.0 , 134.5 , 159.0 (C-Ar).

Gemisch der Diastereomere:

MS (70 eV): m/z (%) = $270/272$ (23) [M⁺], $239/241$ (15) [M⁺–OCH₃], 191 (21) [M⁺–Br], 135 (100) [C₉H₁₀O⁺], 83 (21) [C₅H₈⁺], 55 (36) [C₃H₃O⁺].

C₁₂H₁₅BrO₂ (271.2): Ber. C 53.16 H 5.58

Gef. C 52.25 H 5.49.

3.5.5.9 Bromierung von 4-Methyl-1-phenyl-4-penten-1-ol (12b):

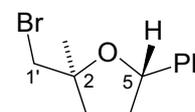
Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift 3.5.5.1 wurden 4-Methyl-1-phenyl-4-penten-1-ol (**12b**) (88.1 mg, 0.50 mmol) mit VO(L⁶)(OEt) (**2f**) (11.5 mg, 25 μ mol), TBHP (100 μ l, 0.55 mmol), PyHBr (120 mg, 0.75 mmol) in CH₂Cl₂ (4 ml) umgesetzt. Die Produkte wurden säulenchromatographisch [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)] gereinigt.

Ausbeute: 81.7 mg (0.32 mmol, 64%, *cis:trans* = 26:74), farbloses Öl.

2-Brommethyl-2-methyl-5-phenyltetrahydrofuran (13b)

trans-**13b**:

$R_f = 0.77$ [PE/Et₂O = 13/1 (v/v)].



¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.53$ (s, 3 H, 2-CH₃), 1.86–2.02 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 2.16–2.41 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 3.51 (m_c, 2 H, 1'-H), 5.05 (dd, ³J = 9.0, 5.7 Hz, 1 H, 5-H), 7.23–7.42 (m, 5 H, Ph-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 25.88$ (2-CH₃), 35.54 (C-3), 36.39 (C-4), 41.55 (C-1'), 82.0 (C-5), 82.6 (C-2), 125.7, 127.4, 128.3, 142.2 (C-Ph).

signifikante NOESY-Wechselwirkungen:

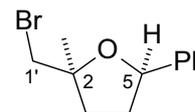
(5-H)–(1'-H)

(5-H)–(3-H)_a

(3-H)_a–(1'-H)

cis-**13b**:

$R_f = 0.77$ [PE/Et₂O = 13/1 (v/v)].



¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.50$ (s, 3 H, 2-CH₃), 1.86–2.02 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 2.16–2.41 (m, 2 H, C-3, C-4), 3.50 (m_c, 2 H, 1'-H), 5.04 (m_c, 1 H, 5-H), 7.23–7.46 (m, 5 H, Ph-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 25.20$ (2-CH₃), 35.54 (C-3), 36.39 (C-4), 41.13 (C-1'), 81.29 (C-5), 82.36 (C-2), 125.9, 127.4, 128.3, 142.1 (C-Ph).

Gemisch der Diastereomere

MS (70 eV): m/z (%) = 256/254 (3) [M^+], 161 (50) [$M^+ - Br$], 105 (100) [$C_8H_9^+$], 77 (49) [$C_6H_5^+$], 43 (56) [$C_2H_3O^+$].

$C_{12}H_{15}BrO$ (255.2): Ber. C 56.45 H 5.93

Gef. C 56.47 H 5.81.

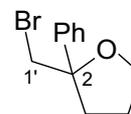
3.5.5.10 Bromierung von 4-Phenyl-4-penten-1-ol (**12c**):

Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift 3.5.5.1 wurden 4-Phenyl-4-penten-1-ol (**12c**) (81.1 mg, 0.50 mmol) mit $VO(L^6)(OEt)$ (**2f**) (11.5 mg, 25 μ mol), TBHP (100 μ l, 0.55 mmol), PyHBr (120 mg, 0.75 mmol) in CH_2Cl_2 (4 ml) umgesetzt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch [SiO_2 , PE/ Et_2O = 10/1 (v/v)] gereinigt.

Ausbeute: 79.6 mg (0.33 mmol, 66%), farbloses Öl.

2-Brommethyl-2-phenyltetrahydrofuran (**13c**)

R_f = 0.52 [PE/ Et_2O = 10/1 (v/v)].



1H -NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ = 1.79–1.93 (m, 1 H, 4-H), 1.98–2.14 (m, 1 H, 4-H), 2.26 (ddd, 2J = 12.3, 3J = 7.9, 5.2 Hz, 1 H, 3-H), 2.43 (dt, 2J_d = 12.3 Hz, 3J_t = 8.2 Hz, 1 H, 3-H), 3.65 (s, 2 H, 1'-H), 3.94 (dt, 2J_d = 8.1 Hz, 3J_t = 5.8 Hz, 1 H, 5-H), 4.09 (dt, 2J_d = 8.1 Hz, 3J_t = 7.0 Hz, 1 H, 5-H), 7.24–7.44 (m, 5 H, Ph-H).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 63 MHz): δ = 26.1 (C-4), 36.4 (C-3), 42.2 (C-1'), 68.6 (C-5), 85.3 (C-2), 125.6, 127.4, 128.3, 144.0 (C-Ph).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 160 (78) [$M^+ - HBr$], 147 (100) [$C_{10}H_{11}O^+$], 118 (42) [$C_8H_7O^+$], 105 (57) [$C_7H_5O^+$], 91 (29) [$C_7H_7^+$], 77 (24) [$C_6H_5^+$], 51 (12) [$C_4H_3^+$].

$C_{11}H_{13}BrO$ (241.1): Ber. C 54.79 H 5.43

Gef. C 54.03 H 5.45.

3.5.5.11 Bromierung von 3-(2-Hydroxy-2-phenylethyl)-cyclohexen (14):

Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift 3.5.5.1 wurden 3-(2-Hydroxy-2-phenylethyl)-cyclohexen **14** (202 mg, 1.00 mmol) mit VO(L⁶)(OEt) (**2f**) (23.0 mg, 25 μ mol), TBHP (200 μ l, 1.10 mmol), PyHBr (120 mg, 1.50 mmol) in CH₂Cl₂ (8 ml) umgesetzt. Die Produkte wurde säulenchromatographisch [SiO₂, PE/Et₂O = 6/1 (v/v)] gereinigt.

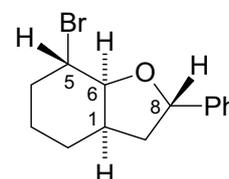
Ausbeute: 92.8 mg (0.17 mmol, 33%, 6,8-*cis*:6,8-*trans* = 7:93), farbloses Öl.

5-Brom-8-phenyl-7-oxabicyclo[4.3.0]nonan (15)

6,8-*trans*-5,8-*cis*-5-Brom-8-phenyl-7-oxabicyclo[4.3.0]nonan

$R_f = 0.82$ [PE/Et₂O = 6/1 (v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.23$ – 1.81 (m, 4 H, 2-H, 3-H), 1.82 – 1.88 (m, 1 H, 4-H), 1.94 (ddd, ² $J = 12.4$ Hz, ³ $J = 7.6, 6.4$ Hz, 1 H, 9-H), 2.10 (m_c, 1 H, 4-H), 2.21 (ddd, ² $J = 12.4$ Hz, ³ $J = 7.3, 6.5$ Hz, 1 H, 9-H), 2.53 – 2.65 (m, 1 H, 1-H), 4.40 (t, ³ $J = 4.3$ Hz, 1 H, 6-H), 4.44 (m_c, 1 H, 5-H), 5.22 (dd, ³ $J = 7.6, 7.3$ Hz, 1 H, 8-H), 7.22 – 7.37 (m, 5 H, Ph-H).

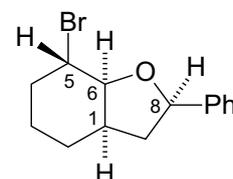


¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 19.84$ (C-3), 26.25 (C-2), 30.49 (C-4), 36.19 (C-1), 40.50 (C-9), 52.04 (C-5), 79.57 (C-8), 82.56 (C-6), $125.3, 127.2, 128.4, 144.2$ (Ph-C).

6,8-*cis*-5,8-*trans*-5-Brom-8-phenyl-7-oxabicyclo[4.3.0]nonan

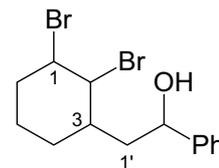
$R_f = 0.72$ [PE/Et₂O = 6/1 (v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.35$ – 1.96 (m, 6 H, 9-H, 3-H, 4-H, 2-H), 2.22 (m_c, 1 H, 4-H), 2.36 (m_c = 1 H, 9-H), 2.57 – 2.68 (m, 1 H, 1-H), 4.16 (ddd, $J = 9.2, 7.0, 3.7$ Hz, 1 H, 5-H), 4.29 (dd, $J = 7.0, 6.7$ Hz, 1 H, 6-H), 5.13 (dd, $J = 8.2, 7.6$ Hz, 1 H, 8-H), 7.32 – 7.42 (m, 5 H, Ph-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 21.32$ (C-3), 26.23 (C-2), 33.48 (C-4), 38.71 (C-9), 38.83 (C-1), 54.34 (C-5), 80.22 (C-8), 83.51 (C-6), $125.3, 127.2, 128.4, 144.2$ (Ph-C).

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Referenzdaten überein.^[36]

1,2-Dibrom-3-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-1-cyclohexan (16)

Isomer I:

Ausbeute: 27.1 mg (0.07 mmol, 7%), farbloses Öl.

$R_f = 0.21$ [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.50$ (m_c, 2 H), 1.58–1.79 (m, 3 H), 1.83–1.97 (m, 2 H), 2.37–2.51 (m, 2 H), 4.75–4.82 (m, 3 H, 2'-H, 1-H, 2-H), 7.27–7.37 (m, 5 H, Ph-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 20.39$ (C-5), 27.31, 28.19 (C-4, C-6), 31.93 (C-3), 44.36 (C-1'), 54.02 (C-2), 60.33 (C-1), 71.10 (C-2'), 125.5, 127.7, 128.6, 144.8 (Ph-C).

Isomer II:

Ausbeute: 80.6 mg (0.23 mmol, 23%), farbloses Öl.

$R_f = 0.28$ [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.43$ –1.54 (m, 1 H), 1.60–1.70 (m, 3 H), 1.82–1.93 (m, 3 H), 2.38–2.48 (m, 2 H), 4.70–4.79 (m, 3 H, 1'-H, 1-H, 2-H), 7.27–7.37 (m, 5 H, Ph-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 20.24$ (C-5), 26.03, 28.01 (C-6, C-4), 32.48 (C-3), 44.90 (C-1'), 54.18 (C-2), 62.02 (C-1), 71.83 (C-2'), 125.7, 127.7, 128.6, 144.5 (Ph-C).

Diastomerengemisch:

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 364/362 (1) [M⁺], 280 (1) [M⁺-HBr], 205 (4) [C₈H₁₂OBr⁺], 184 (26) [C₂H₂Br₂⁺], 107 (100) [C₇H₇O⁺], 81 (18) [HBr⁺], 79 (57) [Br⁺], 77 (25) [C₆H₅⁺], 41 (13) [C₃H₅⁺].

C₁₄H₁₈Br₂O (362.1): Ber. C 46.44 H 5.01

Gef. C 46.82 H 5.08.

3.5.5.12 Bromierung von 4-Methyl-1-phenyl-3-penten-1-ol (17):

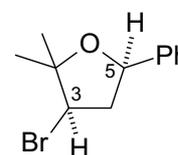
Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift 3.5.5.1 wurden 4-Methyl-1-phenyl-3-penten-1-ol (**17**) (88.1 mg, 0.50 mmol) mit VO(L⁶)(OEt) (**2f**) (11.5 mg, 25 μ mol), TBHP (100 μ l, 0.55 mmol) und PyHBr (120 mg, 0.75 mmol) in CH₂Cl₂ (4 ml) umgesetzt und die Produkte mittels Säulenchromatographie [SiO₂, PE/Et₂O = 10/1 (v/v)] isoliert.

Ausbeute: 39.6 mg (0.155 mmol, 31%, *cis:trans* = 84:16), farbloses Öl.

3-Brom-2,2-dimethyl-5-phenyltetrahydrofuran (19)

cis-**19**:

R_f = 0.52 [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)].



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.43 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.46 (s, 3 H, 2-CH₃), 2.38 (dt, ² J_d = 13.0 Hz, ³ J_t = 6.5 Hz, 1 H, 4-H), 2.90 (dt, ² J_d = 13.0, ³ J_t = 9.8 Hz, 1 H, 4-H), 4.21 (dd, ³ J = 9.8, 6.5 Hz, 1 H, 3-H), 4.98 (dd, ³ J = 9.8, 6.5 Hz, 1 H, 5-H), 7.24–7.38 (m, 5 H, Ph-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 26.30 (2-CH₃), 26.75 (2-CH₃), 44.77 (C-4), 54.44 (C-3), 77.85 (C-5), 82.66 (C-2), 125.7, 127.6, 128.4, 142.0 (C-Ph).

signifikante NOESY-Wechselwirkungen:

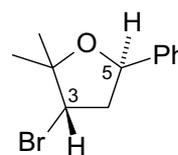
(3-H)–(6-H)

(3-H)–(2-CH₃)_a

(6-H)–(2-CH₃)_a

trans-**19**:

R_f = 0.67 [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)].



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.48 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.49 (s, 3 H, 2-CH₃), 2.54 (dt, ² J_d = 13.4 Hz, ³ J_t = 7.0 Hz, 1 H, 4-H), 2.73 (dt, ² J_d = 13.4 Hz, ³ J_t = 7.0 Hz, 1 H, 4-H), 4.21 (t, ³ J = 7.0 Hz, 1 H, 3-H), 5.22 (t, ³ J = 7.0 Hz, 1 H, 5-H), 7.24–7.37 (m, 5 H, Ph-H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta = 25.08$ (2- CH_3), 27.28 (2- CH_3), 44.77 (C-4), 55.62 (C-3), 77.84 (C-5), 83.44 (C-2), 125.7, 127.5, 128.5, 142.6 (C-Ph).

Diastereomergemisch:

MS (70 eV): m/z (%) = 254/256 (1) [M^+], 174 [$\text{M}^+ - \text{HBr}$], 131 (96) [$\text{C}_9\text{H}_7\text{O}^+$], 69 (100) [$\text{C}_4\text{H}_5\text{O}^+$], 77 (30) [C_6H_5^+], 69 (44) [C_5H_9^+], 43 (69) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$].

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrO}$ (255.2): Ber. C 56.49 H 5.93

Gef. C 56.18 H 5.73.

3.5.5.13 Bromierung von 6-Methyl-1-phenyl-5-hepten-1-ol (**18**):

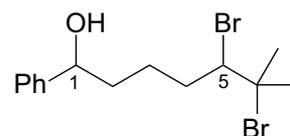
Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift 3.5.5.1 wurden 6-Methyl-1-phenyl-5-hepten-1-ol (**18**) (143 mg, 1.00 mmol) mit $\text{VO}(\text{L}^6)(\text{OEt})$ (**2f**) (23.0 mg, 50 μmol), TBHP (200 μl , 1.10 mmol) und PyHBr (240 mg, 1.50 mmol) in CH_2Cl_2 (8 ml) umgesetzt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch [SiO_2 , PE/ $\text{Et}_2\text{O} = 10/1$ (v/v)] gereinigt.

Ausbeute: 131 mg (0.72 mmol, 72%, 50:50), farbloses Öl.

5,6-Dibromo-6-methyl-1-phenylheptan-1-ol (**20**)

$R_f = 0.43$ [PE/ $\text{Et}_2\text{O} = 5/1$ (v/v)].

^1H -NMR (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.68$ – 1.96 (m, 8 H, 3-H, 4-H), 1.79 (s, 6 H, 7-H oder 1'-H), 1.97 (s, 6 H, 7-H oder 1'-H), 2.35–2.50 (m, 4 H, 2-H), 4.15 (dd, $J = 6.1, 1.5$ Hz, 1 H, 6-H), 4.19 (dd, $J = 5.9, 1.4$ Hz, 1 H, 6-H), 4.67–4.75 (m, 2 H, 1-H), 7.27–7.38 (m, 10 H, Ph-H).



^{13}C -NMR (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 24.6, 24.7$ (C-3), 25.2, 28.1 (2C), 35.3, 35.4, 35.5, 35.6, 38.0, 66.5, 66.6 (C-5), 68.7, 70.4 (C-6), 74.3, 74.5 (C-1), 125.8, 125.9, 127.5, 127.6, 128.5, 128.6, 144.6, 144.7 (C-Ph).

IR (NaCl): $\nu = 3484$ cm^{-1} , 3062, 3021, 2932, 2845, 1709, 1492, 1454, 1370, 1096, 760, 700.

MS (70 eV): m/z (%) = 266/264 (4) [$M^+ - \text{HOBr}$], 202 (26) [$M^+ - 2\text{HBr}$], 184 (46) [$M^+ - \text{HBr}$, $-\text{HOBr}$], 128 (41) [$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}^+$], 117 (100) [C_9H_9^+], 77 (28) [C_6H_5^+], 51 (15) [C_4H_3^+], 39 (15) [C_3H_3^+].

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{O}$ (364.1): Ber. C 46.18 H 5.54

Gef. C 47.15 H 5.66.

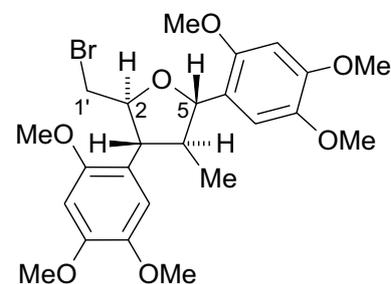
3.5.5.14 Synthese von (2*R**,3*R**,4*S**,5*S**)-2-Brommethyl-4-methyl-1,3-bis-(2',4',5'-trimethoxyphenyl)-tetrahydrofuran (25):

Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift 3.5.5.1 wurden (1*R**,2*R**,3*S**)-1,3-Bis-(2',4',5'-trimethoxyphenyl)-2-methylpent-4-en-1-ol (**24**) (216 mg, 0.50 mmol) mit $\text{VO}(\text{L}^6)(\text{OEt})$ (**2f**) (11.6 mg, 25.0 μmol , 5 mol%), TBHP (100 μl , 0.55 mmol) und PyHBr (120 mg, 0.75 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) umgesetzt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch [SiO_2 , PE/ Et_2O = 1/1 (v/v)] gereinigt.

Ausbeute: 178 mg (0.35 mmol, 70%), farbloser Feststoff.

Schmp.: 44–46°C.

R_f = 0.30 [PE/ Et_2O = 1/1 (v/v)].



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 0.90 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3 H, 4- CH_3), 2.52 (ddq, $^3J_d = 11.2$, 9.6 Hz, $^3J_q = 6.4$ Hz, 1 H, 4-H), 3.36 (dd, $^3J = 11.2$, 8.8 Hz, 1 H, 3-H), 3.48 (dd, $^2J = 10.6$ Hz, $^2J = 5.2$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.62 (dd, $^2J = 10.6$ Hz, $^3J = 3.9$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.82 (s, 3 H, OCH_3), 3.83 (s, 3 H, OCH_3), 3.84 (s, 3 H, OCH_3), 3.89 (s, 9 H, 3 \times OCH_3), 4.46 (ddd, $^3J = 8.9$, 5.2, 3.9 Hz, 1 H, 2-H), 5.03 (d, $^3J = 9.6$ Hz, 1 H, 5-H), 6.53 (s, 1 H, Ar-H), 6.54 (s, 1 H, Ar-H), 6.76 (s, 1 H, Ar-H), 7.06 (s, 1 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz): δ = 14.56 (4- CH_3), 36.78 (1'-C), 49.37 (C-4), 52.18 (C-3), 56.30, 56.52, 56.55, 57.07, 57.18, 57.33 (6 \times OCH_3), 82.64 (C-2), 83.44 (C-5), 98.3, 98.5, 112.0, 113.2, 118.8, 121.6, 143.7, 143.8, 149.1, 149.5, 152.2, 152.9 (C-Ar).

MS (70eV, EI): m/z = 510/512 [M^+] (36), 430 [$M^+ - \text{Br}$] (2), 223 [$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_4^+$] (100).

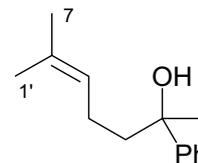
$C_{24}H_{31}BrO_7$ (511.4): Ber. C 56.37 H 6.11
Gef. C 55.94 H 6.13.

3.5.5.15 Bromierung 5-Methyl-2-phenyl-5-hepten-2-ol (27)

3.5.5.15.1 Darstellung von 5-Methyl-2-phenyl-5-hepten-2-ol (27)

Unter Stickstoffatmosphäre wurde Magnesium (413 mg, 17.0 mmol, 1.6 Äquiv.) in trockenem Et_2O (5 ml) vorgelegt und anschließend Iodmethan (1.00 ml, 16.0 mmol, 1.6 Äquiv.) in trockenem Et_2O (10 ml) zugetropft. Nach Einsetzen der Reaktion wurde die Reaktionsmischung 0.5 h unter Rückfluss gekocht. Anschließend wurde eine Lösung von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-on (2.00 g, 10.6 mmol, 1.0 Äquiv.)^[15] in Et_2O (10 ml) bei $0^\circ C$ innerhalb von 15 min zugetropft und anschließend 3 h bei $20^\circ C$ gerührt. Daraufhin wurden H_2O (10 ml) und eine gesättigte Lösung von NH_4Cl (30 ml) vorsichtig zugegeben und mit konz. HCl auf pH 5 eingestellt. Daraufhin wurde mit Et_2O (3×50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittel wurde das Produkt mittels Kugelrohrdestillation ($110\text{--}120^\circ C/5 \times 10^{-2}$ mbar) aufgereinigt.

Ausbeute: 2.02 g (9.87 mmol, 93%), farblose Flüssigkeit.



Sdp.: $110\text{--}120^\circ C/5 \times 10^{-2}$ mbar (Kugelrohr).

1H -NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): $\delta = 1.48$ (s, 3 H, 1-H), 1.54 (s, 3 H, 1'-H), 1.65 (s, 3 H, 7-H), 1.78–2.0 (m, 4 H, 3-H, 4-H), 5.09 (m, 1 H, 5-H), 7.19–7.45 (m, 5 H, Ph-H).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 63 MHz): $\delta = 17.60$, (C-7 oder C-1'), 22.93 (C-7 oder C-1'), 25.69 (C-4), 30.51 (C-1), 43.70 (C-3), 74.99 (C-2), 124.2 (C-5), 124.7, 126.5, 128.1 (C-Ph), 132.2 (C-6), 147.9 (C-Ph).

MS (70 eV): m/z (%) = 204 (1) [M^+], 186 (32) [$M^+ - OH$], 171 (12) [$M^+ - CH_3 - OH$], 143 (45) 107 [$C_{11}H_{12}$], 121 (86) [$C_8H_9O^+$], 105 (10) [$C_7H_6O^+$], 69 (16) [$C_5H_9^+$], 43 (100) [$C_2H_3O^+$].

$C_{14}H_{20}O$ (204.3): Ber. C 82.30 H 9.87
Gef. C 82.34 H 9.60.

3.5.5.15.2 Bromierung von 5-Methyl-2-phenyl-5-hepten-2-ol (27)

Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift 3.5.5.1 wurden 5-Methyl-2-phenyl-5-hepten-2-ol (**27**) (204 mg, 1.00 mmol) mit VO(L⁶)(OEt) (**2f**) (23.0 mg, 50 μ mol), TBHP (200 μ l, 1.10 mmol) und PyHBr (240 mg, 1.50 mmol) in CH₂Cl₂ (8 ml) umgesetzt. Die Produkte wurden säulenchromatographisch [SiO₂, PE/Et₂O = 10/1 (v/v)] gereinigt.

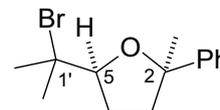
5-(1-Brom-1methylethyl)-2-methyl-2-phenyl-tetrahydrofuran (28)

Ausbeute: 110 mg (0.39 mmol, 39%, *cis:trans* = 64:39)

***cis*-28**

R_f = 0.64 [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ = 1.50 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.73 (s, 3 H, 2'-H), 1.81 (s, 3 H, 2'-H), 2.01–2.10 (m, 1 H, 4-H), 2.07–2.16 (m, 2 H, 3-H), 2.18–2.26 (m, 1 H, 4-H), 4.15 (dd, ³*J* = 7.6, 5.6 Hz, 5-H), 7.21–7.24 (m, 1 H, Ph-H), 7.30–7.34 (m, 2 H, Ph-H), 7.46–7.48 (m, 2 H, Ph-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ = 28.51 (2-CH₃), 28.82 (C-4), 29.12, 31.62 (C-2'), 39.04 (C-3), 68.51 (C-1'), 85.46 (C-2), 85.57 (C-5), 124.7, 126.4, 128.0, 147.9 (Ph-C).

signifikante NOESY-Wechselwirkungen:

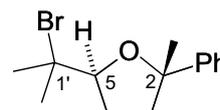
(2-H)–(2-CH₃)

(1'-H)–(*o*-Ph-H)

***trans*-28**

R_f = 0.68 [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ = 1.55 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.79 (s, 3 H, 2'-H), 1.82 (s, 3 H, 2'-H), 1.89 (dq, ²*J*_d = 12.8 Hz, ³*J*_q = 7.4 Hz, 1 H, 4-H), 2.00 (m_c, 1 H, 4-H), 2.07–2.13 (m, 1 H, 3-H), 2.27 (ddd, ²*J* = 12.3 Hz, ³*J* = 7.4, 5.4 Hz, 1 H, 3-H), 3.92 (t, ³*J* = 7.4 Hz, 5-H), 7.21–7.24 (m, 1 H, Ph-H), 7.30–7.34 (m, 2 H, Ph-H), 7.37–7.41 (m, 2 H, Ph-H).



^{13}C -NMR (CDCl_3 , 151 MHz): $\delta = 28.77$ (C-4), 29.39 (C-2'), 30.35 (2- CH_3), 31.18 (C-2'), 39.03 (C-3), 68.33 (C-1'), 85.46 (C-2), 85.60 (C-5), 124.6, 126.4, 128.2, 148.0 (Ph-C).

signifikante NOESY-Wechselwirkungen:

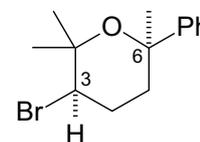
(*o*-Ph-H)–(6-H)

3-Brom-2,2,6-trimethyl-6-phenyl-tetrahydropyran (**29**)

Ausbeute: 79.5 mg (0.28 mmol, 28%, *cis:trans* = 40:60)

cis-**29**:

$R_f = 0.68$ [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)].



^1H -NMR (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 0.77$ (s, 3 H, 2- CH_3), 1.37 (s, 3 H, 2- CH_3), 1.39 (s, 3 H, 6- CH_3), 1.83–1.87 (m, 1 H, 5-H), 2.20–2.25 (m, 2 H, 4-H), 2.26–2.33 (m, 1 H, 5-H), 4.06 (dd, $^3J = 12.1, 4.1$ Hz, 1 H, 3-H), 7.22–7.26 (m, 1 H, Ph-H), 7.30–7.34 (m, 2 H, Ph-H), 7.46–7.48 (m, 2 H, Ph-H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 151 MHz): $\delta = 22.44$ (2- CH_3), 29.25 (C-4), 30.74 (2- CH_3), 35.77, 35.79 (C-5, 6- CH_3), 58.86 (C-3), 74.46 (C-6), 76.48 (C-2), 126.1, 126.8, 127.9, 146.1 (Ph-C).

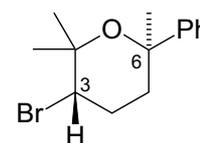
signifikante NOESY-Wechselwirkungen:

(3-H)–(2- CH_3)_a

(*o*-Ph-H)–(2- CH_3)_b

trans-**29**:

$R_f = 0.64$ [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)].



^1H -NMR (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 1.16$ (s, 3 H, 2- CH_3), 1.49 (s, 3 H, 2- CH_3), 1.52 (s, 3 H, 6- CH_3), 2.07–2.13 (m, 1 H, 5-H), 2.20 (ddd, $^2J = 14.0$ Hz, $^3J = 7.6, 4.4$ Hz, 1 H, 5-H), 2.25–2.31 (m, 2 H, 4-H), 4.06 (dd, $^3J = 7.7, 4.9$ Hz, 1 H, 3-H), 7.20–7.24 (m, 1 H, Ph-H), 7.30–7.35 (m, 2 H, Ph-H), 7.45–7.48 (m, 2 H, Ph-H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 151 MHz): $\delta = 27.83$ (2- CH_3), 28.10 (C-4), 29.36 (2- CH_3), 31.77 (6- CH_3), 34.05 (C-5), 59.07 (C-3), 74.69 (C-6), 75.20 (C-2), 124.8, 126.5, 128.0, 148.9 (Ph-C).

signifikante NOESY-Wechselwirkungen:

(3-H)–(2- CH_3)_a

(*o*-Ph-H)–(2- CH_3)_a

Isomerenmisch von **28** und **29**:

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrO}$ (283.2): Ber. C 59.37 H 6.76

Gef. C 58.57 H 6.76.

3.5.5.16 Bromierung von 1-Acetoxy-5-methyl-1-phenyl-4-hexen (**33**)

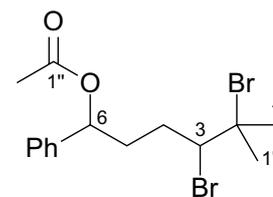
Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift 3.5.5.1 wurden 1-Acetoxy-5-methyl-1-phenyl-4-hexen (**33**) (143 mg, 1.00 mmol) mit $\text{VO}(\text{L}^6)(\text{OEt})$ (**2f**) (23.0 mg, 50 μmol), TBHP (200 μl , 1.10 mmol) und PyHBr (240 mg, 1.50 mmol) in CH_2Cl_2 (8 ml) umgesetzt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch [SiO_2 , PE/ $\text{Et}_2\text{O} = 10/1$ (v/v)] gereinigt.

Ausbeute: 227 mg (0.75 mmol, 75%, *like:unlike* = 50:50) farbloses Öl.

6-Acetoxy-2,3-dibrom-2-methyl-6-phenylhexan (**34**)

$R_f = 0.67$ [PE/ $\text{Et}_2\text{O} = 5/1$ (v/v)].

^1H -NMR (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.73$, 1.76 (2 s, 6 H, 1-H, 1'-H), 1.79–2.08 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 1.96 (s, 6 H, 1-H, 2''-H), 2.09, 2.10 (2 s, 6 H, 2''-H). 2.19–2.38 (m, 2 H, 4-H), 2.43–2.57 (m, 2 H, 5-H), 4.21 (2 \times dd, $J = 11.0$, 1.8 Hz, 2 H, 3-H), 5.78 (dd, $J = 7.6$, 5.8 Hz, 1 H, 6-H), 5.84 (dd, $J = 8.2$, 3.9 Hz, 1 H, 6-H), 7.26–7.37 (m, 10 H, Ph-H).



^{13}C -NMR (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 21.26$ (2 C, C-2''), 27.96, 28.16 (C-1 oder C-2'), 31.74, 32.31 (C-1 oder C-2'), 34.98, 35.21, 35.27, 35.36, 65.55, 66.26 (C-3), 68.32 (2 C, C-2), 74.31, 75.51 (C-6), 126.3, 126.6, 128.0, 128.1, 128.5, 140.0, 140.3 (Ph-C), 170.3 (2 C, C-1''). (1 aromatisches C-Atom konnte aufgrund von Überlagerung nicht detektiert werden)

MS (70 eV): m/z (%) = 394/390 (1) [M^+], 313/311 (1) [$M^+ - Br$], 122 (22) [$M^+ - C_3H_6Br$], 107 (68) [$C_7H_6O^+$], 79 (24) [Br^+], 51 (10) [$C_4H_3^+$], 43 (100) [$C_2H_3O^+$].

$C_{15}H_{20}Br_2O_2$ (392.1): Ber. C 45.95 H 5.54

Gef. C 47.11 H 5.14.

3.5.5.17 Bromierung von Anisol (39)

a) Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift 3.5.5.1 wurden Anisol (**39**) (108 mg, 1.00 mmol) mit $VO(L^6)(OEt)$ (**2f**) (23.0 mg, 50 μ mol), TBHP (200 μ l, 1.10 mmol) und PyHBr (240 mg, 1.50 mmol) in CH_2Cl_2 (8 ml) umgesetzt und das Produkt **40** mittels Säulenfiltration über basischem Al_2O_3 [PE/ Et_2O = 1/1 (v/v)] isoliert.

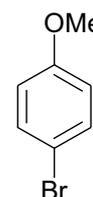
Ausbeute: 106 mg (0.57 mmol, 57%), farblose Flüssigkeit.

b) Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift 3.5.5.1 wurden Anisol (**39**) (108 mg, 1.00 mmol) mit $VO(L^6)(OEt)$ (**2f**) (46.0 mg, 100 μ mol), TBHP (400 μ l, 1.10 mmol) und PyHBr (480 mg, 1.50 mmol) in CH_2Cl_2 (8 ml) umgesetzt und das Produkt **40** mittels Säulenfiltration über basischem Al_2O_3 [PE/ Et_2O = 1/1] isoliert.

Ausbeute: 164 mg (0.88 mmol, 88%), farblose Flüssigkeit.

4-Bromanisol (40)

1H -NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ = 3.78 (s, 3 H, OCH_3), 6.78 (m_c, 2 H, Ar-H), 7.35 (m_c, 2 H, Ar-H).



^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 63 MHz): δ = 55.44 (OCH_3), 112.8, 115.7, 132.2, 158.7 (C-Ar).

Die erhaltenen spektroskopischen Daten entsprechen den literaturbekanntem Daten.^[37]

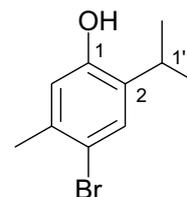
3.5.5.18 Bromierung von Thymol (41):

Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift 3.5.5.1 wurden Thymol (**41**) (150 mg, 1.00 mmol) mit VO(L⁶)(OEt) (**2f**) (23.0 mg, 50 μ mol), TBHP (200 μ l, 1.10 mmol) und PyHBr (240 mg, 1.50 mmol) in CH₂Cl₂ (8 ml) umgesetzt. Die Produkte wurden säulenchromatographisch [SiO₂, PE/Et₂O = 6:1 (v/v)] isoliert.

Ausbeute: 166 mg (0.70 mmol **42**, 70%; 0.05 mmol **43**, 5%).

4-Bromo-thymol, para-(**42**)^[38]

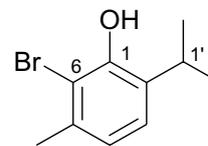
¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.23 (d, ³J = 6.7 Hz, 6 H, 2''-H), 2.30 (s, 3 H, 4-CH₃), 3.17 (hept, J = 6.7 Hz, 1 H, 1'-H), 4.62 (s, 1 H, OH), 6.64 (s, 1 H, Ar-H), 7.30 (s, 1 H, Ar-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 22.4, 22.5 (C-2', 4-CH₃), 26.8 (C-1'), 115.6, 117.6, 130.0, 134.0, 135.9, 151.8 (C-Ar).

6-Bromo-thymol, ortho-(**42**)^[38]

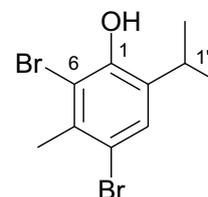
¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.24 (d, ³J = 7.0 Hz, 6 H, 2''-H), 2.38 (s, 3 H, 4-CH₃), 3.30 (hept, ³J = 7.0 Hz, 1 H, 1'-H), 5.70 (s, 1 H, OH), 6.79 (d, ³J = 7.9 Hz, 1 H, Ar-H), 7.05 (d, ³J = 7.9 Hz, 1 H, Ar-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 22.4, 22.9 (C-2', 4-CH₃), 27.9 (C-1'), 113.6, 122.0, 124.9, 133.1, 135.3, 149.3 (C-Ar).

4,6-Dibromothymol (**43**)^[38]

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.23 (d, ³J = 7.0 Hz, 6 H, 2''-H), 2.53 (s, 3 H, 4-CH₃), 3.27 (hept, ³J = 7.0 Hz, 1 H, 1'-H), 5.69 (s, 1 H, OH), 7.33 (s, 1 H, Ar-H).



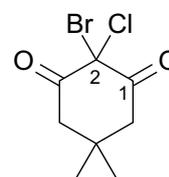
¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 22.3, 23.8 (C-2', 4-CH₃), 28.0 (C-1'), 113.9, 114.9, 129.2, 134.2, 134.8, 148.9.

3.5.5.19 Bromierung von 2-Chlordimedon (35)

Zu einer Lösung von VO(L⁶)(OEt) (**2f**) (1.83 mg, 5.0 μmol, 5 mol%) in CDCl₃ (0.4 ml) wurde TBHP (20 μl, 5.5 M in Nonan, 0.11 mmol, 1.1 Äquiv..) zugegeben. Nach kurzem Erhitzen zum Rückfluss wurde die Lösung 5 min bei 20°C gerührt. Die so dargestellte Lösung wurde zu einer Lösung 2-Chlordimedon **35** (17.5 mg, 0.10 mmol, 1.0 Äquiv.) und PyHBr (24.1 mg, 0.15 mmol, 1.5 Äquiv.) in CDCl₃ (1 ml) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 24 h bei 20°C gerührt und anschließend die Ausbeute von **36** anhand seiner ¹H-NMR-Intensitäten gegen Pyridin als internen Standard bestimmt (Ausbeute: 71%)

2-Brom-2-chlordimedon (36)

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.81 (s, 3 H, 5-CH₃), 1.17 (s, 3 H, 5-CH₃), 2.62 (dq, ²J_d = 14.5, ⁴J_q = 1.5 Hz, 2 H), 3.36 (dq, ²J_d = 14.3, ⁴J_q = 0.9 Hz, 2 H).



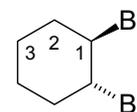
3.5.5.20 Bromierung von Cyclohexen (37)

Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift 3.5.5.1 wurden Cyclohexen (**37**) (82.2 mg, 1.00 mmol) mit VO(L⁶)(OEt) (**2f**) (23.0 mg, 50 μmol), TBHP (200 μl, 1.10 mmol) und PyHBr (240 mg, 1.50 mmol) in CH₂Cl₂ (8 ml) umgesetzt und mittels Säulenfiltration über basischem Al₂O₃ [PE/Et₂O = 1/1 (v/v)] isoliert.

Ausbeute: 179 mg (0.74 mmol, 74%), farblose Flüssigkeit.

1,2-Dibromcyclohexan (38)

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.55 (m_c, 2 H, 3-H), 1.85 (m_c, 4 H, 2-H, 3-H), 2.47 (m_c, 2 H, 2-H), 4.45 (m_c, 2 H, 1-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 22.40 (C-3), 31.92 (C-2), 55.19 (C-1).

Die erhaltenen spektroskopischen Daten entsprechen den literaturbekannten Daten.^[39]

3.5.6 Bromierungsreaktionen substituierter Bishomoallylalkohole **1a** und **6**

3.5.6.1 Umsetzung von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**1a**) mit elementarem Brom

Zu einer Lösung von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**1a**) (81.1 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äquiv.) in Et₂O (3 ml) wurde eine Lösung aus Br₂ (87.9 mg, 0.55 mmol, 1.1 Äquiv.) innerhalb 5 min bei 20°C zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 1 h bei 20°C gerührt und anschließend gesättigte Na₂S₂O₃-Lösung zugegeben. Die organische Phase wurde separiert und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 2 ml) extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten Phasen mit MgSO₄ wurde das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und 119 mg Reaktionsprodukt als farbloses Öl erhalten. Die Ausbeuten wurden entsprechend der ¹H-NMR-Integrationen (vgl. spektroskopische Daten in 3.5.5.2) berechnet: 67% **3a** (*cis:trans* = 35:65) und 15% Dibromid **5**.

3.5.6.2 Umsetzung von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**1a**) mit TBCD

Zu einer Lösung von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**1a**) (162 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (10 ml) wurde portionsweise TBCD (450 mg, 1.1 mmol, 1.1 Äquiv.) zugegeben und die Reaktionslösung 24 h bei 20°C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt über eine Säulenfiltration über basischem Al₂O₃ (AS I) [PE/Et₂O = 1:3 (v/v)] gereinigt.

Ausbeute: 213 mg **3a** (0.88 mmol, 88%, *cis:trans* = 31:69).

Die erhaltenen spektroskopischen Daten entsprechen den Daten aus Abschnitt 3.5.5.2.

3.5.6.3 Umsetzung von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**6**) mit TBCD

Analog der Vorschrift in 3.5.6.2 wurde 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**6**) (192 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äquiv.) mit TBCD (450 mg, 1.1 mmol, 1.1 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (10 ml) umgesetzt. Die Produkte wurden durch Säulenfiltration über basischem Al₂O₃ (AS I) [PE/Et₂O = 1:3 (v/v)] als Isomerengemisch isoliert.

Ausbeute: 241 mg eines Gemisches aus Tetrahydropyran **7** (0.73 mmol, 73%, *cis:trans* = 4:96) und Tetrahydrofuran **8** (16%, *cis:trans* = 51:49) als farbloses Öl.

Die erhaltenen spektroskopischen Daten entsprechen den Daten aus Abschnitt 3.5.5.5.

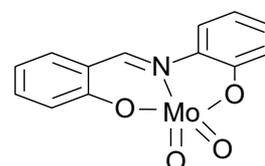
3.5.7 Molybdän-Schiffbasekomplex-katalysierte Halogenidoxidationsreaktionen

3.5.7.1 Darstellung von $\text{MoO}_2(\text{L}^1)$ (44)

In trockenem EtOH (30 ml) wurde zunächst $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ (1.08 g, 3.29 mmol, 1 Äquiv.) gelöst und anschließend zu einer Lösung von H_2L^1 **4a** (639 mg, 3.29 mmol, 1 Äquiv.) in trockenem EtOH (20 ml) gegeben unter 2 h unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionsmischung wurde auf 20°C abgekühlt und anschließend bei 4°C über 5 d gelagert. Der hierbei entstandene Niederschlag wurde abfiltriert mit wenig kaltem EtOH gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 921 mg (272 mmol, 82%), hell-orangener Feststoff.

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{MoNO}_4$ (339.2): Ber. C 46.04 H 2.67 N 4.13
Gef. C 45.92 H 3.68 N 3.62.



3.5.8 Molybdän-Schiffbasekomplex-katalysierte Oxidation von Bromid mit $\text{MoO}_2(\text{L}^1)$ (44), PyHBr und TBHP

3.5.8.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Molybdän-katalysierten Oxidation von Bromid unter Verwendung von $\text{MoO}_2(\text{L}^1)$ (44), TBHP und PyHBr

Zu einer Lösung von $\text{MoO}_2(\text{L}^1)$ (44) (17.0 mg, 50.0 μmol , 10 mol%) in CH_2Cl_2 (3 ml) wurde TBHP (100 μl , 0.55 mmol, 5.5 M in Nonan, 1.1 Äquiv.) zugegeben und die Lösung kurz (1 min) zum Rückfluss erhitzt und weitere 5 min bei 20°C gerührt. Die so bereitete Suspension wurde anschließend portionsweise zu einer Lösung des Substrats (81.0 mg, 0.50 mmol, 1 Äquiv.) und PyHBr (120 mg, 0.75 mmol, 1.5 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (5 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 48 h unter Rückfluss gekocht. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand Säulenfiltration an basischem Al_2O_3 [AS I, Laufmittel PE/ Et_2O = 3/1 (v/v)] gereinigt um die gewünschten Produkte als Diastereomergemische zu isolieren.

3.5.8.2 Bromierung von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**1a**)

Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift wurden 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**1a**) (81.1 mg, 0.50 mmol) mit $\text{MoO}_2(\text{L}^1)$ (**44**), TBHP und PyHBr in CH_2Cl_2 umgesetzt.

Ausbeute: 78.4 mg (325 μmol , 65%), farbloses Öl.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen aus Abschnitt 3.5.5.2.

3.5.8.3 Bromierung von 2-Phenyl-4-penten-1-ol (**1b**)

Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift wurden 2-Phenyl-4-penten-1-ol (**1b**) (81.1 mg, 0.50 mmol) mit $\text{MoO}_2(\text{L}^1)$ (**44**), TBHP und PyHBr in CH_2Cl_2 umgesetzt.

Ausbeute: 108 mg (450 μmol , 90%), farbloses Öl.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen aus Abschnitt 3.5.5.3.

3.5.8.4 Bromierung von 3-Phenyl-4-penten-1-ol (**1c**)

Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift wurden 3-Phenyl-4-penten-1-ol (**1c**) (81.1 mg, 0.50 mmol) mit $\text{MoO}_2(\text{L}^1)$ (**44**), TBHP und PyHBr in CH_2Cl_2 umgesetzt.

Ausbeute: 69.9 mg (290 μmol , 58%), farbloses Öl.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen aus Abschnitt 3.5.5.4

3.5.9 Molybdän-Schiffbasekomplex-katalysierte Oxidation von Chlorid

3.5.9.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Molybdän-katalysierten Oxidation von Chlorid unter Verwendung von $\text{MoO}_2(\text{L}^1)$ (**44**), TBHP und PyHCl

Zunächst wurden $\text{MoO}_2(\text{L}^1)$ (**44**) (38.4 mg, 0.10 mmol, 10 mol%) in CH_2Cl_2 (5 ml) gelöst. Nach Zugabe von TBHP (200 μl , 1.10 mmol, 5.5 M in Nonan, 1.1 Äquiv.) wurde die Lösung kurz (1 min) zum Rückfluss erhitzt und weitere 5 min bei 20°C gerührt. Die so bereitete Suspension wurde anschließend portionsweise zu einer Lösung von Substrat (162 mg, 1.00 mmol, 1 Äquiv.) und PyHCl (173 mg, 1.50 mmol, 1.5 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (8 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 48 h unter Rückfluss gekocht. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2) gereinigt.

3.5.9.2 Chlorierung von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**1a**)

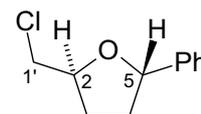
Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift 3.5.9.1 wurde 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**1a**) (162 mg, 1.00 mmol) mit $\text{MoO}_2(\text{L}^1)$ (**44**), TBHP und PyHCl in CH_2Cl_2 umgesetzt.

Ausbeute: 99.8 mg (0.51 mmol, 51%, *cis:trans* = 50:50), farbloses Öl.

2-Chlormethyl-5-phenyltetrahydrofuran (**46a**)

trans-**46a**:

$R_f = 0.56$ [$\text{Et}_2\text{O}/\text{MTB} = 5/1$ (v/v)].



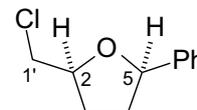
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.84\text{--}2.03$ (m, 2 H, 3-H, 4-H), 2.18-2.44 (m, 2H, 3-H, 4-H), 3.60 (dd, $^2J = 11.1$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.68 (dd, $^2J = 11.1$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz, 1 H, 1'-H), 4.44-4.54 (m_c, 1 H, 2-H), 5.08 (dd, $J = 7.6, 6.4$ Hz, 1 H, 5-H), 7.23-7.37 (m, 5 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 30.01$ (C-4), 35.04 (C-3), 47.19 (C-1'), 78.94 (C-2), 81.48 (C-5), 125.6, 127.4, 128.4, 142.7 (C-Ph).

cis-**46a**:

$R_f = 0.50$ [Et₂O/MTB = 5/1 (v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.81$ -2.05 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 2.11-2.44 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 3.63 (dd, ² $J = 11.0$ Hz, ³ $J = 6.1$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.70 (dd, ² $J = 11.0$ Hz, ³ $J = 4.9$ Hz, 1 H, 1'-H), 4.30-4.39 (m_c, 1 H, 2-H), 4.94 (dd, ³ $J = 8.6$, 6.1 Hz, 1 H, 5-H), 7.23-7.40 (m, 5 H, Ph-H).



¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 29.46$ (C-4), 34.24 (C-3), 46.99 (C-1'), 78.79 (C-2), 81.94 (C-5), 125.8, 127.5, 128.4, 142.2 (C-Ph).

signifikante NOESY-Wechselwirkungen:

(2-H)–(5-H)

Diastereomerenmischung:

MS (70 eV): m/z (%) = 196 (39) [M⁺], 161 (2) [M⁺-Cl], 147 (54) [M⁺-CH₂Cl], 117 (13) [C₈H₈O⁺], 105 (100) [C₈H₈⁺], 91 (25) [C₃H₅OCl⁺], 77 (30) [C₆H₅⁺], 51 (10) [CH₂Cl⁺], 41 (6) [C₃H₅⁺].

C₁₁H₁₃ClO (196.7): Ber. C 67.18 H 6.66

Gef. C 67.79 H 6.47.

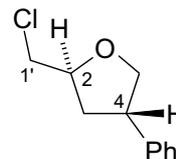
3.5.9.3 Chlorierung von 2-Phenyl-4-penten-1-ol (**1b**)

Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift 3.5.9.1 wurde 2-Phenyl-4-penten-1-ol (**1b**) (162 mg, 1.00 mmol) mit MoO₂(L¹) (**44**), TBHP und PyHCl in CH₂Cl₂ umgesetzt.

Ausbeute: 82.6 mg (0.42 mmol, 42%, *cis:trans* = 64:36), farbloses Öl.

2-Chlormethyl-4-phenyltetrahydrofuran (46b)*trans*-**46b**:

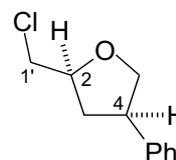
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 2.16\text{--}2.39$ (m, 2 H, 3-H), 3.46–3.58 (m, 1 H, 4-H), 3.62 (dd, $^2J = 5.5$ Hz, $^3J = 1.5$ Hz, 2 H, 1'-H), 3.84 (t, $^{2,3}J = 8.2$ Hz, 1 H, 5-H), 4.31–4.50 (m, 2 H, 2-H, 5-H), 7.23–7.28 (m, 5 H, Ph-H).



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 38.24$ (C-3), 45.52 (C-4), 47.13 (C-1'), 74.81 (C-5), 79.22 (C-2), 126.8, 127.2, 128.7, 140.8 (C-Ph).

cis-**46b**:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.98$ (m_c , 1 H, 3-H), 2.55 (m_c , 1 H, 3-H), 3.46–3.58 (m, 1 H, 4-H), 3.70 (d, $J = 5.2$ Hz, 2 H, 1'-H), 3.88 (dd, $^2J = 9.2$ Hz, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, 5-H), 4.25 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, 5-H), 4.31–4.50 (m, 1 H, 2-H), 7.23–7.28 (m, 5 H, Ph-H).



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 37.36$ (C-3), 44.44 (C-4), 47.03 (C-1'), 75.07 (C-5), 78.59 (C-2), 126.7, 127.2, 128.7, 141.5 (C-Ph).

Die erhaltenen spektroskopischen Daten entsprechen den vorliegenden Referenzdaten.^[40]

3.5.9.4 Versuch zur Chlorierung von 3-Phenyl-4-penten-1-ol (1c)

Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift 3.5.9.1 wurde 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**1a**) (162 mg, 1.00 mmol) mit $\text{MoO}_2(\text{L}^1)$ (**44**), TBHP und PyHCl in CH_2Cl_2 umgesetzt, nach Säulenchromatographie an SiO_2 [PE/MTB = 10/1 (v/v)] konnten keine Cyclisierungsprodukte erhalten werden.

3.6 Anhang

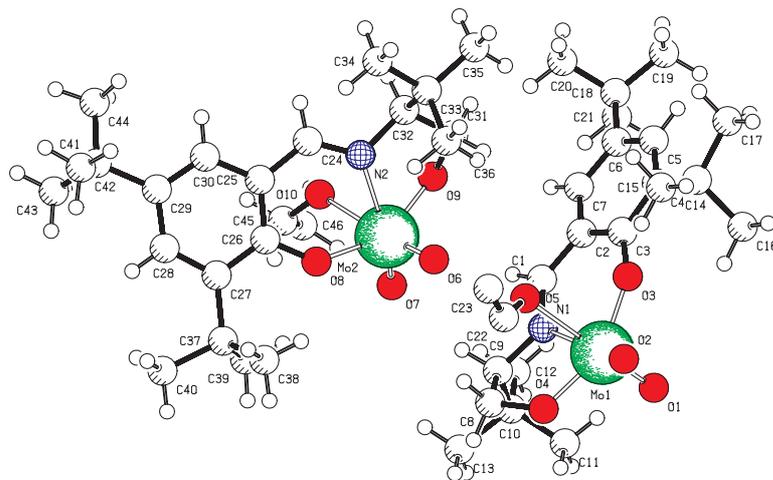
3.6.1.1 Röntgenstrukturanalyse von $\text{MoO}_2(\text{L}^5)(\text{EtOH})$ 45

3.6.1.1.1 Darstellung von $\text{MoO}_2(\text{L}^5)(\text{EtOH})$ 45

Zu einer Lösung von Schiffbaseligand H_2L^5 **4e** (167 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem EtOH (4 ml) wurde Mo_2Cl_2 (99.4 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äquiv.) zugegeben, die Reaktionslösung für 30 min unter Rückfluss erhitzt und anschließend über mehrere Wochen bei 20°C gelagert. Aus dieser Lösung konnten Kristalle erhalten werden, von denen die Röntgenbeugungsanalyse durchgeführt wurde.

3.6.1.1.2 Kristalldaten und Strukturverfeinerung

Empirical formula	$\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{MoNO}_5$
Formula weight	504.48
Temperature	298(2) K
Wavelength	0.71093 Å
Crystal system, space group	Orthorhombic, P_{212121}
Unit cell dimensions	$a = 11.5600(10)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b = 19.4180(10)$ Å $\beta = 90^\circ$ $c = 23.4510(10)$ Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	5264.1(6) Å ³
Z	8
ρ_{calcd}	1.273 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.527 mm ⁻¹
F(000)	2120
Crystal size	0.50 × 0.32 × 0.28 mm
θ range for data collection	4.09 to 26.38°
Limiting indices	$-7 \leq h \leq 14$, $-24 \leq k \leq 24$, $-29 \leq l \leq 29$
Reflections collected / unique	35471 / 10641 [$R_{(\text{int})} = 0.0553$]
Completeness to $\theta = 26.38$	99.1 %
Absorption correction	Numeric analytical
Max. and min. transmission	0.9118 and 0.7828
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	10641 / 0 / 542
Goodness-of-fit on F^2	0.718
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0455$, $wR_2 = 0.1041$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0794$, $wR_2 = 0.1239$
Absolute structure parameter	-0.02(4)
Extinction coefficient	0.0022(3)
Largest diff. peak and hole	0.525 and -0.361 eÅ ⁻³



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

	x	y	z	U (eq)
C (1)	6553 (4)	2180 (2)	1558 (2)	44 (1)
C (2)	5647 (4)	1972 (2)	1176 (2)	37 (1)
C (3)	4826 (4)	2433 (2)	965 (2)	42 (1)
C (4)	3894 (4)	2197 (2)	635 (2)	47 (1)
C (5)	3908 (4)	1512 (3)	476 (2)	50 (1)
C (6)	4765 (5)	1044 (3)	642 (2)	52 (1)
C (7)	5589 (4)	1278 (2)	1019 (2)	48 (1)
C (8)	7432 (5)	3586 (3)	2405 (2)	59 (1)
C (9)	7773 (4)	2927 (2)	2100 (2)	45 (1)
C (10)	8994 (4)	2924 (3)	1820 (2)	54 (1)
C (11)	9116 (5)	3491 (4)	1389 (3)	95 (2)
C (12)	9234 (5)	2231 (3)	1548 (3)	85 (2)
C (13)	9899 (6)	3025 (4)	2298 (3)	94 (2)
C (14)	2936 (4)	2693 (3)	455 (2)	60 (2)
C (15)	2408 (5)	3020 (4)	989 (3)	88 (2)
C (16)	3417 (6)	3257 (4)	69 (3)	85 (2)
C (17)	1925 (5)	2330 (4)	141 (3)	88 (2)
C (18)	4737 (6)	289 (3)	449 (3)	66 (2)
C (19)	3895 (16)	165 (4)	-11 (5)	224 (8)
C (20)	4468 (17)	-159 (4)	919 (5)	235 (9)
C (21)	5886 (12)	88 (6)	245 (8)	290 (12)
C (22)	4337 (13)	3832 (6)	2679 (5)	223 (8)
C (23)	3521 (18)	3774 (9)	2920 (9)	305 (11)
C (24)	5665 (4)	5760 (2)	1086 (2)	49 (1)
C (25)	4956 (4)	5935 (3)	605 (2)	49 (1)
C (26)	4061 (5)	6425 (2)	626 (2)	54 (1)
C (27)	3459 (5)	6606 (3)	124 (3)	66 (2)
C (28)	3742 (6)	6240 (4)	-361 (2)	77 (2)
C (29)	4571 (5)	5724 (4)	-394 (2)	67 (2)
C (30)	5170 (5)	5593 (3)	90 (2)	61 (2)
C (31)	5654 (7)	5889 (4)	2606 (3)	93 (2)
C (32)	6337 (5)	5765 (3)	2039 (2)	58 (1)

C (33)	7561 (5)	6111 (3)	2044 (3)	73 (2)
C (34)	8204 (6)	5903 (5)	1503 (4)	110 (3)
C (35)	8187 (7)	5829 (4)	2561 (3)	114 (3)
C (36)	7474 (7)	6887 (4)	2046 (4)	118 (3)
C (37)	2541 (6)	7179 (4)	135 (3)	88 (2)
C (38)	3149 (7)	7853 (4)	320 (4)	119 (3)
C (39)	1554 (6)	7009 (4)	532 (4)	101 (3)
C (40)	1993 (9)	7276 (5)	-476 (4)	143 (4)
C (41)	4797 (8)	5331 (6)	-952 (3)	107 (3)
C (42)	5490 (20)	5726 (6)	-1311 (5)	337 (16)
C (43)	3732 (12)	5169 (12)	-1245 (6)	356 (17)
C (44)	5393 (13)	4683 (6)	-862 (4)	188 (6)
C (45)	2225 (6)	5232 (4)	1359 (4)	101 (3)
C (46)	1440 (9)	4939 (6)	1738 (7)	204 (6)
N (1)	6817 (3)	2810 (2)	1693 (2)	39 (1)
N (2)	5558 (4)	6007 (2)	1593 (2)	51 (1)
O (1)	6637 (3)	4014 (2)	867 (2)	69 (1)
O (2)	4842 (3)	4422 (2)	1504 (2)	59 (1)
O (3)	4904 (3)	3103 (2)	1086 (2)	54 (1)
O (4)	6893 (3)	4042 (2)	2024 (2)	66 (1)
O (5)	4791 (4)	3339 (2)	2260 (2)	69 (1)
O (6)	4517 (4)	7235 (2)	2151 (2)	89 (2)
O (7)	2493 (4)	6552 (2)	2122 (2)	90 (1)
O (8)	3807 (3)	6725 (2)	1118 (2)	66 (1)
O (9)	4480 (4)	5915 (2)	2512 (2)	80 (1)
O (10)	3303 (3)	5422 (2)	1576 (2)	64 (1)
Mo (1)	5858 (1)	3777 (1)	1440 (1)	46 (1)
Mo (2)	3901 (1)	6490 (1)	1923 (1)	65 (1)

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

3.7 Literatur

- [1] G. Radi, J. H. Clark, *Org. Proc. Res. Dev.* **2000**, *4*, 270–274.
- [2] O. Maas, P. G. Hiebert, *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, *46*, 290–308.
- [3] C. W. Jones, Application of Hydrogen Peroxide and Derivatives (Hrsg. J.H. Clark), The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1999**.
- [4] a) H. Vilter, Metal Ions in Biological Systems (Editor H. Sigel, A. Sigel), **1993**, *31*, 325–362; b) M. Weyand, H.-J. Knecht, M. Kieß, M.-F. Liaud, H. Vilter, D. Schomburg, *J. Mol. Biol.* **1999**, *293*, 595–611.
- [5] A. Butler, J.V. Walker, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1937–1944.
- [6] a) M. P. J. van Deuzren, F. van Rantwijk, R. A. Sheldon, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13183–13220; b) H.L. Holland, *Organic Syntheses with Oxidative Enzymes*, VCH Weinheim, **1991**.
- [7] P. Schmidt, Dissertation, Universität Würzburg, **2003**.
- [8] M. J. Clague, N. L. Keder, A. Butler, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 4754–4761.
- [9] H. Mimoun, M. Mignard, P. Brechot, L. Saussine, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 3711–3718.
- [10] V. H. Rawal, S.P. Singh, C. Dufour, C. Michoud, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7718–7727.
- [11] J. Hartung, R. Kneuer, S. Laug, P. Schmidt, K. Špehar, I. Svoboda, H. Fuess, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4033–4052.
- [12] M. Greb, Diplomarbeit, Universität Würzburg, **2000**.
- [13] a) J. Hartung, M. Hiller, P. Schmidt, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1014–1023; b) J. Iqbal, R.R. Srivastava, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3155–3170
- [14] a) J. Hartung, M. Hiller, P. Schmidt, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1014–1023; b) H. Nishiyama, T. Naritomi, K. Sakuta, K. Itoh, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1557–1559.
- [15] J. Hartung, M. Hiller, P. Schmidt, *Liebigs Ann.* **1996**, *9*, 1425–1436.
- [16] a) Ich danke Prof. Dr. J. Hartung für die Bereitstellung der Verbindung **9a**; b) J. Hartung, M. Hiller, P. Schmidt, *Liebigs Ann.* **1996**, *9*, 1425–1436.
- [17] a) Ich danke Prof. Dr. J. Hartung für die Bereitstellung der Verbindung **9b**; b) J. Hartung, M. Hiller, P. Schmidt, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1014–1023.
- [18] T. Gottwald, Dissertation, Universität Würzburg, voraussichtlich **2004**.
- [19] J. Hartung, M. Hiller, P. Schmidt *Liebigs Ann.* **1996**, *9*, 1425–1436.
- [20] Ich danke Prof. Dr. J. Hartung für die Bereitstellung der Verbindung **12b**.

- [21] a) Ich danke Dr. S. Drees für die Bereitstellung der Verbindung **12c**; b) Y. Taura, M. Tanaka, X. M. Wu, K. Funakoshi, K. Sakai, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4879–4888.
- [22] a) Ich danke Dr. S. Drees für die Bereitstellung der Verbindung **14**; b) N. P. Volynskii, L. A. Ziegelmann, M. B. Smirnov, *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* **1988**, *37*, 2118–2122.
- [23] a) Ich danke Dr. S. Drees für die Bereitstellung der Verbindungen **17** und **18**. b) S. Drees, Dissertation, Universität Würzburg, **2002**.
- [24] a) J. Hartung, P. Schmidt, *Synlett* **2003**, *1*, 51–54; b) F. Jellinek, *Acta Cryst.* **1957**, *10*, 277–280. c) P.C. Wang, M. M. Jouillié, *The Alkaloids* **1984**, *23*, 327–380.
- [25] K. Špehar, Dissertation, Universität Würzburg, voraussichtlich **2004**.
- [26] a) Ich danke Dipl.-Chem. K. Špehar für die Bereitstellung des Alkenols **24**. b) O. Muraoka, T. Sawada, T., E. Morimoto, G. Tanabe, *Chem. Pharm. Bull.*, **1993**, *41* (4), 772–774. c) K. Mori, M. Komatsu, M. Kido, K. Nakagawa, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 523–528.
- [27] M. Wessels, G. M. König, A. D. Wright, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, *7*, 920–928.
- [28] a) I. C. Gonzalez, C. J. Forsyth, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9099–9108. b) T. Kato, I. Ichinose, T. Hosogai, Y. Kitihara, *Chem. Lett.* **1976**, 1187–1190.
- [29] Zusammenarbeit mit R. Kluge (Universität Halle); vgl. ESI/MS-Studien in Kapitel 2.
- [30] a) Ich danke Dipl.-Chem. F. Köhler für die Bereitstellung der Verbindung **33**. b) F. Köhler, Diplomarbeit, Universität Würzburg, **2001**.
- [31] Ich danke Dr. P. Schmidt für die Bereitstellung der Verbindung MCD **35**.
- [32] L. P. Hager, D. R. Morris, F. S. Brown, H. Everwein, *J. Biol. Chem.* **1966**, *241*, 1769–1777.
- [33] a) M. S. Reynolds, J. M. Berg, R. H. Hom, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 3057–3062; b) R. H. Holm, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 1401–1449.
- [34] P. Chaumette, H. Mimoun, L. Saussine, J. Fischer, A. Mitschler, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *250*, 291–310.
- [35] M. Cindric, N. Strukan, V. Vrdoljak, B. Kamenar, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2002**, *628*, 2113–2117.
- [36] R. Kneuer, Dissertation, Universität Würzburg, **2000**.
- [37] a) M. Srebnik, R. Mechoulam, I. Yona, *J. Chem. Soc., Perk. Trans 1* **1987**, 1423–1428; b) J. Bromilow, R. T. C. Brownlee, J. David, M. Sadek, R. W. Taft, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2429–2428.

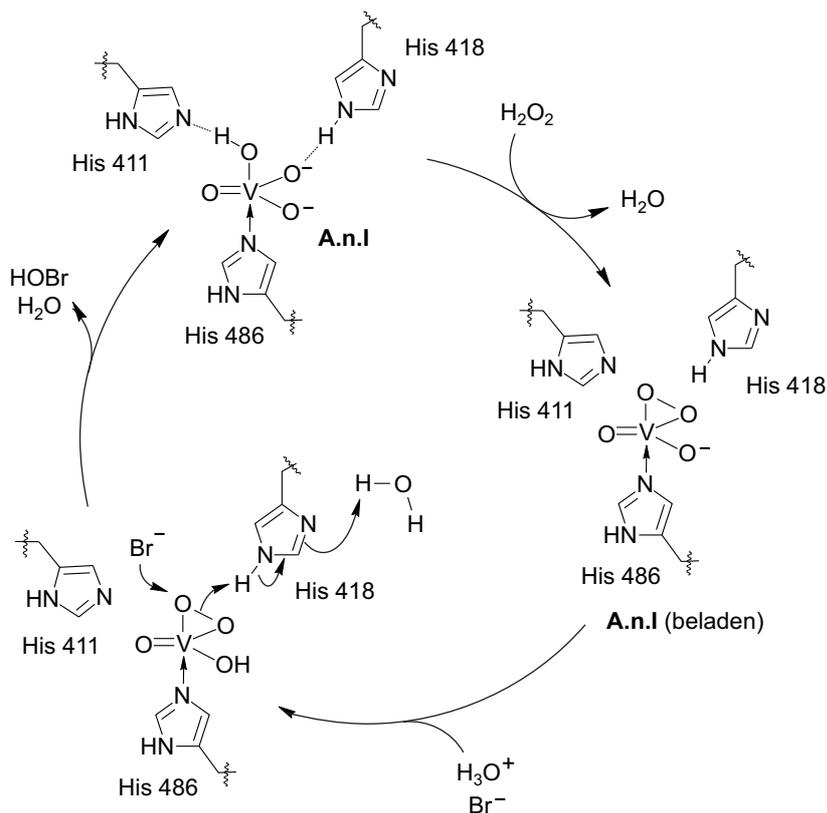
- [38] a) A. Buzas, J. Teste, J. Frossard, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1959**, 839–849; b) H. E. Smith, R. T. Gray, T. J. Shaffner, P. G. Lenhert, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 136–141; c) D. E. Pearson, R. D. Wysong, C. V. Breder, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2358–2360.
- [39] A. Fuerstner, H. Weidmann, *Synthesis* **1987**, *12*, 1071–1075.
- [40] J. Hartung, unveröffentliche Ergebnisse.

4 Vanadium-abhängige Bromidperoxidase-(VBPO)-katalysierte Reaktionen – Vom funktionalen Modell zur Enzymreaktion

4.1 Motivation und Arbeitshypothese

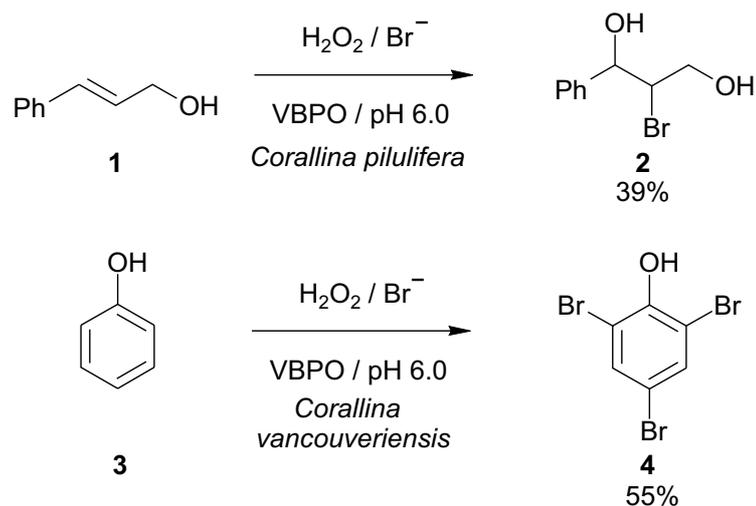
Die Verwendung von Enzymen in der Organischen Synthese gewinnt zunehmend an Bedeutung. Diese Tatsache ist zumeist auf die milden Reaktionsbedingungen und die hohe katalytische Effizienz von Enzymen zurückzuführen.^[1] Im Falle der Vanadium-abhängigen Halogenidperoxidasen (VHPO) ist das Hauptaugenmerk seit ihrer Entdeckung auf Synthesen von strukturellen Modellen gerichtet, bei denen versucht wird, das aktive Zentrum mittels organischer Liganden am Vanadium zu simulieren.^[2] Die Verwendung funktionaler Modelle, bei denen die Reaktivität der Enzyme simuliert werden soll, ist nur anhand weniger Beispiele beschrieben worden.^[3] Eine der zentralen Aufgabenstellungen dieser Arbeit lag in der Entwicklung von funktionalen Modellen und ihrer Anwendung zur Darstellung von bromierten *O*-Heterocyclen. Nach der Entwicklung einer Bromierungsmethodik mit Modellen Vanadium-abhängiger Bromidperoxidasen (VBPO) auf Grundlage von Vanadium-Schiffbasekomplexen (Kapitel 2 und 3), war es nun von Interesse, die so erhaltenen Ergebnisse direkt mit Reaktionen unter Verwendung von VBPOs zu vergleichen.

Eine der meist untersuchten aus der Reihe der VBPOs ist die aus dem Knotentang *Ascophyllum nodosum* isolierte Bromidperoxidase A.n.I, die auch in dieser Studie eine zentrale Rolle einnimmt.^[4] Nach Isolierung von A.n.I aus *Ascophyllum nodosum* in großen Mengen durch Vilter und der Aufklärung der Struktur mittels Röntgenstrukturanalyse durch Weyand wurde für die Aktivierung von Wasserstoffperoxid im aktiven Zentrum und die anschließende Bromidoxidation postuliert (Schema 4.1).^[5] Bindungsstudien belegen im Katalysezyklus von A.n.I eine Koordinierung von H₂O₂ an das Zentralion, nicht aber diejenige von Bromid. Eine säurekatalysierte Reaktion des Komplexes **I** (unbeladen) mit H₂O₂ führt zunächst zum Peroxokomplex **II** (beladen). Nach Protonierung entsteht der Komplex **III**, der anschließend Bromid vermutlich zu HOBr oxidiert und dadurch eine Halogenierung organischer Substrate ermöglicht.



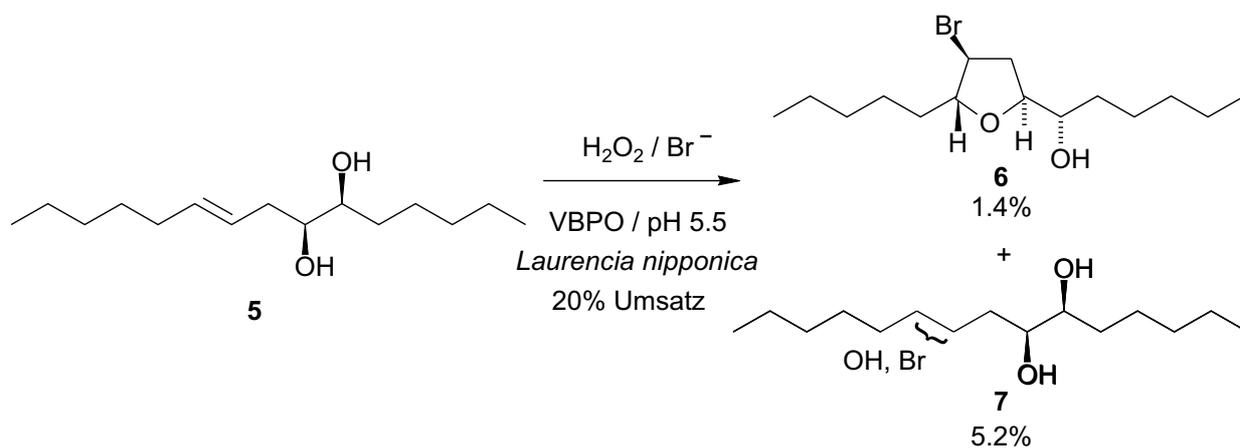
Schema 4.1. Postulierter Katalysezyklus für die Bromidoxidation mittels A.n.I (His = Histidin).^[5]

Die der Halogenoxidation folgende Reaktion mit organischen Substraten sollte einer vergleichsweise einfachen Chemie unterliegen, die im Wesentlichen den Umsetzungen mit Hypohalogenit in wässrigen Medien entspricht. Dabei können beispielsweise C-C-Doppelbindungen (z.B. Alkene, Aromaten) halogeniert werden, wie Umsetzungen unter Verwendung von H₂O₂, Bromid und VBPOs aus einer *Corrallina*-Spezies des Phenyl-substituierten Allylalkohols **1** zum entsprechenden Bromhydrin **2** oder die Bromierung von Phenol (**3**) zeigen (Schema 4.2).^[6]



Schema 4.2. Ausgewählte Beispiele für Bromierungsreaktionen unter Verwendung von VBPOs aus *Corallina*-Spezies, H_2O_2 und Bromid.^[6]

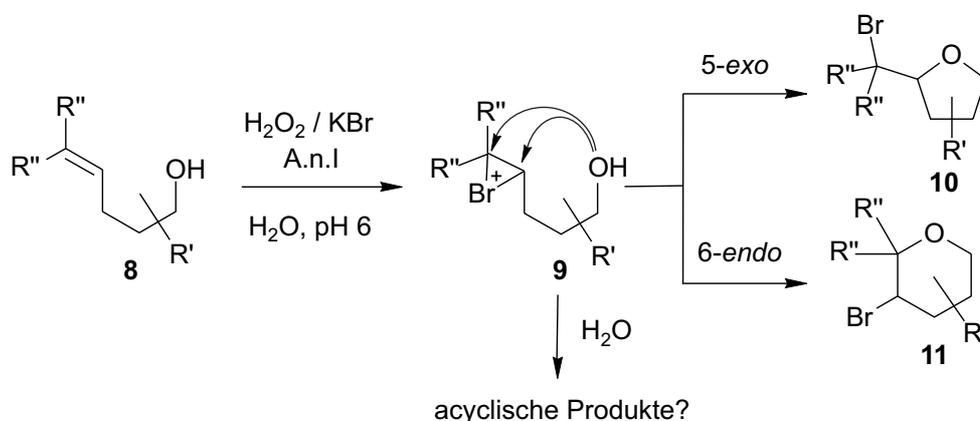
Neben diesen direkten Halogenierungen von C-C-Doppelbindungen ist es möglich, durch die VBPO-katalysierte Oxidation von Bromid elektrophile Bromintermediate zu generieren, die Doppelbindungen funktionalisieren können, um beispielsweise Ringschlussreaktionen einzuleiten, wie es die beobachtete Cyclisierung des Laurediol-Modellsystems **5** bei Verwendung von der VBPO aus *Laurencia nipponica*, H_2O_2 und Bromid zeigt.^[7]



Schema 4.3. Umsetzung des Alkenols **5** unter Verwendung von VBPO aus *Laurencia nipponica*, H_2O_2 und Bromid.^[7]

Deshalb sollten ein Enzympräparat von A.n.I aus *Ascophyllum nodosum*^[8] und ein Acetonpuder aus dem Blasentang *Fucus vesiculosus* untersucht werden, inwiefern diese die

Reaktion substituierter Bisohomoallylalkohole zu bromierten O-Heterocyclen in Anwesenheit von Bromid und H_2O_2 in wässrigen Medien zu initiieren.



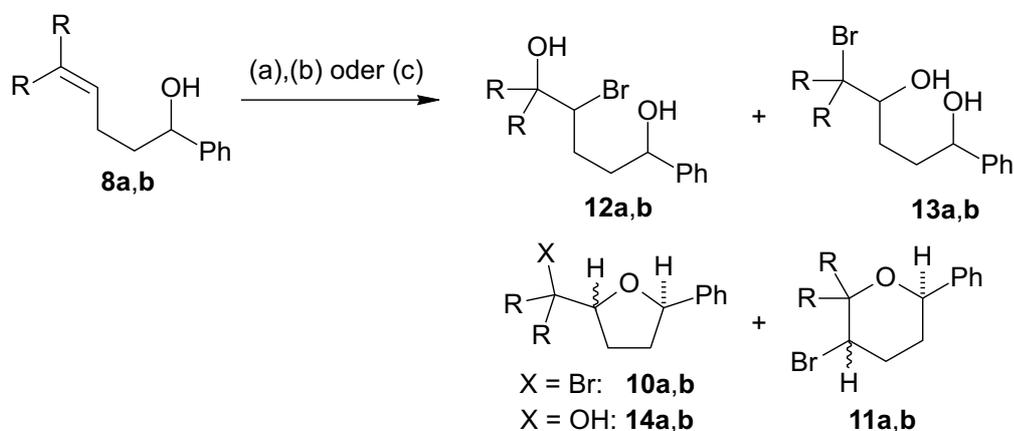
Schema 4.3. Mögliche Produktbildung bei der Umsetzung substituierter Bisohomoallylalkohole **8** durch A.n.I-katalysierte Oxidation von Bromid mit H_2O_2 .

Die aus diesen Studien erhaltenen Ergebnisse sollen andererseits direkt mit funktionalen Modellen verglichen werden. Hierzu zählen neben den Ergebnissen aus den Modellstudien in wasserfreien Medien insbesondere die Erkenntnisse aus Modellreaktionen in wässrigen Medien, bei denen das Metavanadat-Ion als einfachstes funktionales Modell zum Tragen kommt.

4.2 Darstellung von Halohydrinen als Referenzverbindungen

Die Umsetzungen substituierter Bisohomoallylalkohole mit elektrophilen Bromintermediaten unter wässrigen Bedingungen lassen die Bildung acyclischer Halohydrine erwarten. Für diese Studie auftretenden cyclischen Referenzprodukte sind bereits aus Kapitel 3 oder aus der Literatur bekannt, so dass acyclische Halohydrine als Referenzsubstanzen synthetisiert wurden, wobei zum Teil auf von Köhler durchgeführte Reaktionen und Daten zurückgegriffen werden konnte.^[9] Hierzu wurden Bisohomoallylalkohole **8a** und **8b** bereits unter wässrigen Bedingungen mit NBS ^[10] bzw. HOBr ^[11] umgesetzt (Tabelle 4.1, Einträge 4 und 5). Diese Ergebnisse wurden zunächst durch weitere Experimente ergänzt (Tabelle 4.1, Einträge 1–3 und 6).

Tabelle 4.1. Darstellung der acyclischen Bromhydrine **12a,b** und **13a** aus den Bishomoallylalkoholen **8a** und **8b**.



Eintrag	R	8	Methode	12 [%]	13 [%]	10 [%] (<i>cis:trans</i>)	14 [%]	11 [%] (<i>cis:trans</i>)
1	H	a	(a)	8	26	35 (35:65)	–	–
2	H	a	(b)	6	18	48 (34:66)	–	–
3	H	a	(c)	6	22	37 (62:38)	–	–
4 ^[9]	CH ₃	b	(a)	33	–	–	–	7 (10:90)
5 ^[9]	CH ₃	b	(b)	30	–	18 (43:57)	–	41 (10:90)
6	CH ₃	b	(c)	28	–	–	–	14 (<5:>95)

(a) HOBr, *t*BuOH, H₂O (b) NBS, (CH₃)₂CO, H₂O (c) NBS, CH₃CN, H₂O

Hierbei ließen sich aus Umsetzungen von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**8a**) in wässriger HOBr-Lösung [(a)] oder wässrigen NBS-Lösungen [(b) und (c)] die acyclischen Halohydrine **12a** in Ausbeuten von 6–8 % und **13a** in Ausbeuten von 22–26% neben den bekannten *O*-Heterocyclen **10,11** und **14** erhalten. Bei analogen Umsetzungen von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**8b**) konnte das Halohydrin **12b** in Ausbeuten von 28–33% isoliert werden. Der erhaltene Datensatz ermöglicht des Weiteren einen Vergleich zu den im Folgenden durchgeführten enzymatischen Reaktionen bezüglich erhaltener Produkte und deren Verteilungen.

4.3 Enzymatische Reaktionen und Vergleich mit Modellreaktionen

4.3.1 Allgemeine Vorbemerkungen

Um die Reaktivität von VBPOs mit verschiedenen funktionalen Modellen vergleichen zu können, wurde in einer Zusammenarbeit mit Prof. Rehder (Universität Hamburg) hoch aufgereinigte Bromidperoxidase aus der Braunalge *Ascophyllum nodosum* (A.n.I, 1.3 mM in Tris/HCl) zur Verfügung gestellt. Da es unter den gegebenen Voraussetzungen nicht möglich war, größere Mengen des Enzyms zu verwenden wurde des Weiteren aus *Fucus vesiculosus* ein Acetonpuder (F.v.A.P.) für präparative Versuche dargestellt.

4.3.2 *Fucus vesiculosus* Acetonpuder (F.v.A.P.)

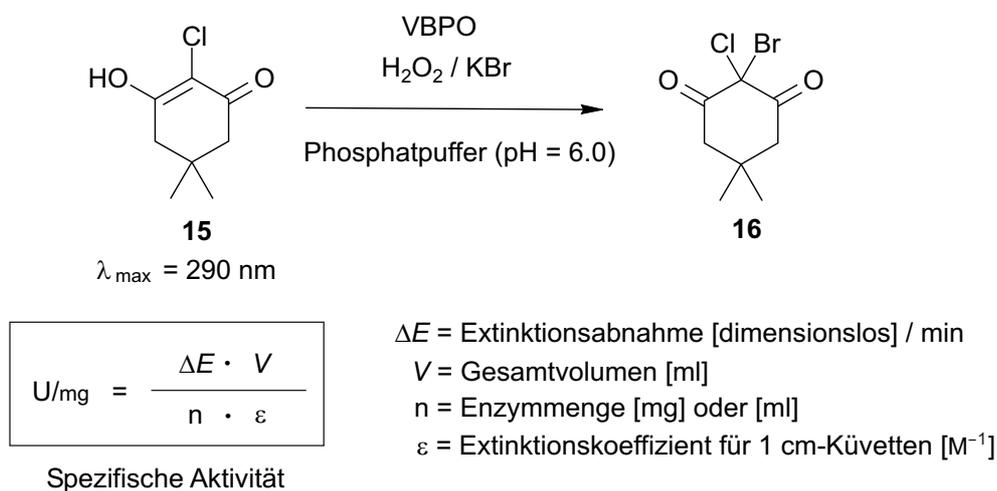
Die Darstellung von F.v.A.P. erfolgte in Anlehnung an ein bereits durchgeführtes Verfahren (Abb. 4.1).^[12] Zunächst wurde tiefgefrorenes Algenmaterial (-20°C) möglichst fein zerkleinert, anschließend mit flüssigem N_2 tiefgefroren. Durch mehrmaliges Zermörsern (auf Stecknadelkopfgröße) wurde das Material weiter zerkleinert. Das so erhaltene Material wurde mehrfach in Aceton aufgenommen (-20°C), abfiltriert und jeweils mit flüssigem N_2 tiefgefroren und zermörsert. Danach wurde das noch grobe Material abgetrennt und das feine Acetonpuder nochmals mit Aceton (-20°C) gewaschen bis das Filtrat langsam keine intensive Grünfärbung mehr besaß. Vom groben Zwischenprodukt wurde abfiltriert und das Acetonpuder wurde erhalten (Abb. 4.1).



Abbildung 4.1. Aus *Fucus vesiculosus* dargestelltes Acetonpuder (F.v.A.P.).

4.3.3 Aktivitätsbestimmungen

Von der A.n.I-Lösung (0.31 mM, Tris/HCl) und dem bereiteten Acetonpuder (F.v.A.P.) wurden die spezifischen Aktivitäten [U/mg] ermittelt. Bei der Aktivität (in Units = U) handelt es sich um den Stoffmengenumsatz eines Substrats (μmol) innerhalb einer Minute pro mg (oder ml) des Enzyms oder der Enzym-Quelle.^[13] Die Grundlage für diese Analytik bildet eine speziell entwickelte Methode, die Enzym-katalysierte Oxidation von Bromid zur Bromierung von Monochlordimedon (MCD) (**15**)^[14] in Gegenwart von KBr und H_2O_2 zu 2-Brom-2-chlordimedon (**16**). Diese Reaktion kann UV-spektrometrisch bei $\lambda_{\text{max}} = 290 \text{ nm}$ über die Abnahme der Bandenintensität mit der Abnahme von **15** korreliert werden (Schema 4.4). Aus den erhaltenen Daten lassen sich nach gegebener Gleichung die spezifischen Aktivitäten ermitteln.



Schema 4.4. UV-spektrometrische Bestimmung der spezifischen Aktivität von Bromidperoxidasen mittels Monochlordimedon-Test.^[13]

Mittels der gezeigten Grundlagen wurden die spezifischen Aktivitäten von A.n.I und F.v.A.P. bestimmt (Tabelle 4.2). Eine A.n.I-Enzymlösung (0.31 mM in Tris/HCl-Puffer pH 8.0) zeigte hierbei eine spezifische Aktivität $U [\mu\text{mol} \times \text{mg}^{-1} \times \text{min}^{-1}] = 9.4 \times 10^3$.

Das dargestellte F.v.A.P. zeigt eine spezifische Aktivität pro mg Acetonpuder $U = 1.2 \times 10^{-2}$. Dieser Wert deckt sich mit einem in unserer Gruppe bereits aus demselben Algenmaterial hergestellten Acetonpuder. Wichtig hierbei ist der Aspekt, dass keine Reaktion ohne Zugabe von A.n.I oder F.v.A.P. eintrat.

Tabelle 4.2. Ermittelte spezifische Aktivitäten (U) von A.n.I und F.v.A.P.

Eintrag	Enzym-Substrat	Spezifische Aktivität U
1	A.n.I	$9.4 \cdot 10^3$ $\mu\text{mol/mg Enzym}$
2	F.v.A.P.	$1.2 \cdot 10^{-2}$ $\mu\text{mol/mg Acetonpuder}$

Da in dieser Studie nicht ermittelt werden konnte, wie hoch der Anteil an Enzym pro mg Acetonpuder ist, handelt es sich bei den hier ermittelten spezifischen Aktivitäten um jeweils relative Werte, und sie können daher nicht direkt miteinander verglichen werden. Der Wert für A.n.I gilt somit für eine Enzym-Lösung bzw. das reine Enzym, hingegen der Wert für F.v.A.P. für die eingesetzte Menge Acetonpuder.

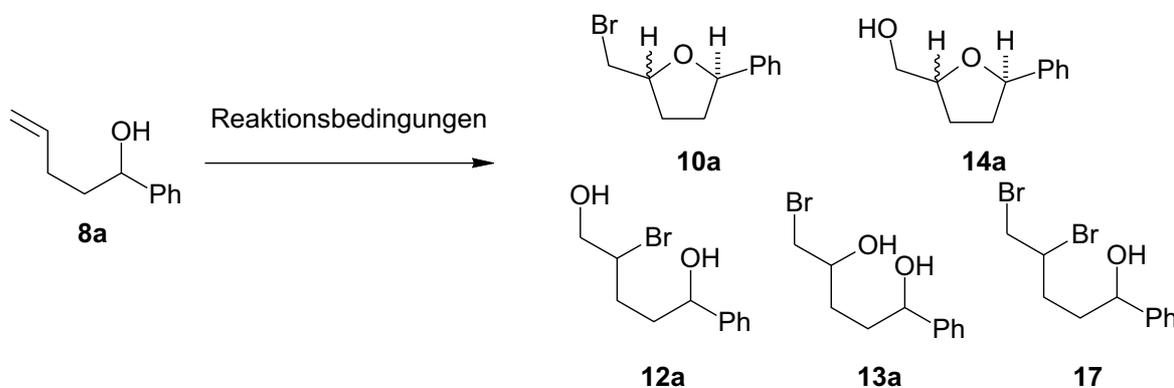
4.3.4 Umsetzungen von substituierten Bishomoallylalkoholen unter Verwendung von VBPOs und Vergleich zu Modellreaktionen

4.3.4.1 Umsetzungen von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**8a**)^[15]

Im Folgenden wurden Bishomoallylalkohole mittels Reaktionen unter Verwendung von A.n.I und F.v.A.P. umgesetzt und mit Reaktionen der funktionalen Modelle verglichen. Als Vergleichsreaktionen sind die Vanadium(V)-Schiffbasekomplex-katalysierten Reaktionen in CHCl_3 und CH_3CN angeführt (Einträge 1 und 2, vgl. Kapitel 3), bei denen 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**8a**) mit $\text{VO}(\text{L}^1)(\text{OEt})(\text{EtOH})$ (**18**), TBHP und PyHBr in Ausbeuten von 60–68% das bromierte Tetrahydrofuran **10a** (*cis:trans* = 34:66) und das Dibromid **17** in einer Ausbeute von 19–21% erhalten werden konnten.

Für die Modellreaktionen in wässrigen Medien wurde Bishomoallylalkohol **8a** (Tabelle 4.3) mit NH_4VO_3 bei pH 1, H_2O_2 und KBr in a) $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ (Eintrag 3, heterogenes wässriges Medium) und b) *t*BuOH/ H_2O (Eintrag 4, homogenes wässriges Medium) umgesetzt. Bei der Reaktion in $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ (Eintrag 3) wurde als Hauptprodukt das Tetrahydrofuran **10a** in einer Ausbeute von 53% (*cis:trans* = 34:66) und als weitere Produkte entstanden die acyclischen Verbindungen **12a**, **13a** und **17** in Ausbeuten von jeweils zwischen 7–11%. In der Reaktion von **8a** in *t*BuOH/ H_2O (Eintrag 4) sinkt die Ausbeute von **10a** auf 30% (*cis:trans* = 40:60), der Anteil der acyclischen Verbindungen **12a**, **13a** und **17** steigt auf jeweils 14–20%.

Tabelle 4.3. Umsetzung von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**8a**) unter Verwendung von enzymatischen Bedingungen (A.n.I, F.v.A.P.) und funktionaler Modelle in wasserfreien [VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**18**)] und wässrigen Medien (NH₄VO₃).



Eintrag	Reaktionsbedingungen	Umsatz [%]	Ausbeute [%]				
			10a (<i>cis:trans</i>)	14a (<i>cis:trans</i>)	12a	13a	17
1	TBHP / PyHBr / VO(L ¹)(OEt)(EtOH) (18) CHCl ₃ , 48 h	>95	66 (34:66)	—	—	—	21
2	TBHP / PyHBr / VO(L ¹)(OEt)(EtOH) (18) CH ₃ CN, 48 h	>95	60 (33:67)	—	—	—	19
3	H ₂ O ₂ / KBr / NH ₄ VO ₃ CHCl ₃ / H ₂ O (pH 1), 3 h	80	53 (36:64)	—	7	9	11
4	H ₂ O ₂ / KBr / NH ₄ VO ₃ <i>t</i> BuOH / H ₂ O (pH 1), 3 h	82	30 (40:60)	—	14	20	18
5	H ₂ O ₂ / KBr / A.n.I Phosphatpuffer (pH 6) / CH ₃ CN, 24 h	>95	25 (40:60)	—	30	28	—
6	H ₂ O ₂ / KBr / F.v.A.P. Phosphatpuffer (pH 6) / (CH ₃) ₂ CO, 48 h	>95	17 (45:55)	—	19	30	—

Für die Ermittlung der Reaktionsbedingungen für Reaktionen unter Verwendung des A.n.I-Enzyms wurde in einigen Vorversuchen ermittelt, dass eine Verwendung von CH₃CN in Kombination mit einem Phosphatpuffer (pH 6.0) gegenüber Aceton/Phosphatpuffer oder *t*BuOH/Phosphatpuffer günstiger für die Umsetzung von Bishomoallylalkohol **8a** ist. Weiterhin konnte festgestellt werden, dass das zugesetzte Enzym innerhalb einer Reaktionszeit von 1 h seine Aktivität verliert. Aus diesem Grund wurde für die Versuchsreihen mit A.n.I über 6 h jeweils nach 1 h A.n.I-Lösung, KBr und H₂O₂ frisch hinzugegeben. Unter diesen Bedingungen ließ sich der Bishomoallylalkohol **8a** mit A.n.I, H₂O₂, KBr in Phosphatpuffer

(pH 6.0)/CH₃CN (Eintrag 5) in 25% in das bromierte Tetrahydrofuran **10a** (*cis:trans* = 40:60) überführen, als weitere Produkte entstanden die Halohydrine **12a** und **13a** in Ausbeuten von 30% (**12a**) und 28% (**13a**). Die Umsetzung von Bishomoallylalkohol **8a** mit F.v.A.P., H₂O₂, KBr in Phosphatpuffer (pH 6.0)/Aceton (Eintrag 6) führte zu Tetrahydrofuran **10a** in einer Ausbeute von 17% (*cis:trans* = 45:55) und zu den Halohydrinen **12a** und **13a** in 19% und 30%. Das Lösungsmittel Aceton wurde in Kombination mit F.v.A.P. verwendet, da sich zuvor zeigte, dass sich bei dem Aufarbeitungsschritt der Extraktion mit CH₂Cl₂ das Lösungsmittel CH₃CN als ungeeignet erwies, da durch die Feststoffanteile des Acetonpuders und CH₃CN eine Homogenisierung der Lösung eintrat und keine Phasentrennung bei der Extraktion erhalten werden konnten. Daraus resultierten erhebliche Ausbeuteverluste. Wichtig zu erwähnen ist des Weiteren, dass in den gezeigten Reaktionen (Tabelle 4.3) keine Bildung des hydroxylierten Tetrahydrofurans **14a**^[16] beobachtet wurde.

Die Umsetzung von **8a** im Lösungsmittelsystem CHCl₃/Phosphatpuffer (pH 6) führte hingegen zu keinem Umsatz (in Tabelle 4.3 nicht gezeigt), sondern es konnte nur der Bishomoallylalkohol **8a** zurückgewonnen werden. Auch führte die Umsetzung von **8a** unter mit A.n.I/H₂O₂ in CH₃CN ohne Zugabe von KBr zu keiner Umsetzung zu möglichen Hydroxylierungsprodukten.

Die angegebenen Ausbeuten für die in diesem Kapitel durchgeführten Untersuchungen (Tabelle 4.3, Einträge 3–6) wurden mittels ¹H-NMR-Analyse aus den Reaktionsprodukten bestimmt. Dies liegt einerseits in der limitierten Verfügbarkeit des Enzympräparats begründet, da selbst bei diesen semipräparativen Ansätzen (0.2 mmol-Ansätze) hohe Mengen an Enzym eingesetzt werden mussten. Für die Modellreaktionen in wässrigen Medien (Einträge 3,4) wurde nach analogem Verfahren vorgegangen um eine Vergleichbarkeit im gleichen Fehlerbereich zu erhalten. Des Weiteren können durch die jeweiligen Aufarbeitungsmethoden (z.B. Chromatographie) durch Produktumwandlungen (z.B. Cyclisierungen) oder Produktverluste Verfälschungen auftreten, die keinen direkten Vergleich zuließen. Dieser Befund konnte in einem unabhängigen Kontrollexperiment verifiziert werden, bei dem ein Gemisch der Halohydrine **13a** und **12a** (**13a:12a** = 1:1) an SiO₂ [PE/Et₂O = 1/3 (v/v)] chromatographiert wurde. Zunächst ließen sich 57% (**13a:12a** = 67:33) zurückgewinnen. Erst nach Elution der Säule mit MeOH liessen sich weitere 17% des Bromhydrins **12a** zurückgewinnen. Wiederfindungsstudien bezüglich der bromierten Tetrahydrofurane zeigten, dass sich diese bezüglich einer Extraktion aus wässrigen Medien zu >95% wiedergewinnen lassen, bzw. bei chromatographischen Aufreinigungen an SiO₂ keine signifikanten Verluste auftreten.

Um die Aussagekraft der so erhaltenen Ausbeuten zu evaluieren, wurde das Experiment aus Eintrag 5 mit Pentachlorbenzol als internen NMR-Standard durchgeführt. Hierbei wurde nach der Reaktion dem erhaltenen Reaktionsprodukt eine definierte Menge Pentachlorbenzol zugegeben und die Ausbeuten gegen den Standard berechnet. Die so erhaltenen Ausbeuten sind identisch zu den nur aus dem Reaktionsprodukt errechneten Ausbeuten. Da für alle anderen Experimente analoge Aufarbeitungsschritte durchgeführt wurden, können die erhaltenen Ergebnisse als repräsentativ angesehen werden.

Andere Analyseverfahren (GC-Analytik) konnten hierbei nicht angewendet werden, da aus Vorversuchen bekannt war, dass beispielsweise Halohydrine GC-analytisch nicht zu detektieren sind, bzw. entstehende Fragmente einer sogenannten Artefaktbildung unterliegen können.

4.3.4.2 Umsetzungen von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**8b**)^[17]

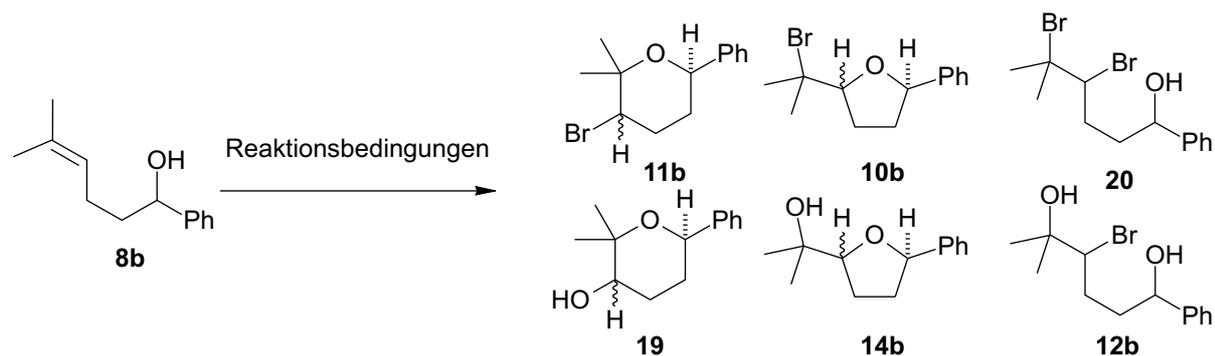
Als weiteres Substrat wurde 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**8b**) mit den gleichen Methoden wie unter 4.3.4.1 beschrieben umgesetzt (Tabelle 4.4). Als Vergleichsreaktionen sind die Reaktionen in wasserfreien Medien mit VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**18**), TBHP und PyHBr in CHCl₃ und CH₃CN (Einträge 1 und 2) angegeben, bei denen das bromierte Tetrahydropyran **11b** in Ausbeuten von 48% und 60% (*cis:trans* = 5:95) gebildet wurde. Das bromierte Tetrahydrofuran **10b** wurde in Ausbeuten von 27% (*cis:trans* = 49:51) und 13% (*cis:trans* = 44:56) und das acyclische Dibromid **20** in Ausbeuten von 23% und 17% gefunden wurden.

Bei Reaktion von Bishomoallylalkohol **8b** unter Verwendung von Metavanadat, H₂O₂ und KBr in CHCl₃/H₂O (Eintrag 3) wurden das Tetrahydropyran **11b** in einer Ausbeute von 35% (*cis:trans* = 14:86), das Tetrahydrofuran **10b** in einer Ausbeute von 12% (*cis:trans* = 46:54) und die acyclischen Verbindungen **20** und **12b** in Ausbeuten von 20% (**20**) und 29% (**12b**) gebildet. In analoger Reaktion in *t*BuOH/H₂O (Eintrag 4) von **8b** beliefen sich die Ausbeuten von **11b** auf 12% (*cis:trans* = 10:90) und **10b** auf 5% (*cis:trans* = 48:52). Die acyclischen Verbindungen **20** und **12b** wurden in Ausbeuten von 22% (**20**) und 27% (**12b**) gebildet.

In der enzymatischen Reaktion unter Verwendung von A.n.I, H₂O₂ und KBr in Phosphatpuffer (pH 6.0)/CH₃CN (Eintrag 4) wurde bei der Umsetzung von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**8b**) in einer Ausbeute von 69% das Halohydrin **12b** als Hauptprodukt gefunden. Die bromierten *O*-Heterocyclen **11b** und **10b** wurden hingegen nur in Ausbeuten von 9% bzw. 6% gebildet. In der analogen Reaktion mit F.v.A.P., H₂O₂, KBr in Phosphatpuffer (pH 6.0)/Aceton (Eintrag 6) wurden nach 48h als Hauptprodukte das hydroxylierte Tetrahydrofuran

14b^[16] in einer Ausbeute von 31% (*cis:trans* = >95:<5) und das hydroxylierte Tetrahydropyran **19**^[16] in einer Ausbeute von 28% (*cis:trans* = 30:70) gebildet. Das Halohydrin **12b** wurde hierbei in einer Ausbeute von 27% gebildet.

Tabelle 4.4. Umsetzung von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**8b**) unter Verwendung funktionaler Modelle in wasserfreien und wässrigen Bedingungen und unter enzymatischer Bedingungen.



Eintrag	Reaktionsbedingungen	Umsatz [%]	Ausbeute [%]					
			11b (<i>cis:trans</i>)	10b (<i>cis:trans</i>)	20	19 (<i>cis:trans</i>)	14b (<i>cis:trans</i>)	12b
1	TBHP / PyHBr / VO(L ¹)(OEt)(EtOH) (18) CHCl ₃ , 48 h	>95	48 (>5:<95)	27 (49:51)	23	–	–	–
2 ^[9]	TBHP / PyHBr / VO(L ¹)(OEt)(EtOH) (18) CH ₃ CN, 48 h	>95	60 (5:95)	13 (44:56)	17	–	–	–
3	H ₂ O ₂ / KBr / NH ₄ VO ₃ CHCl ₃ / H ₂ O (pH 1), 3 h	>95	35 (14:86)	12 (46:54)	20	–	–	29
4	H ₂ O ₂ / KBr / NH ₄ VO ₃ tBuOH / H ₂ O (pH 1), 3 h	77	12 (10:90)	5 (48:52)	22	–	–	27
5	H ₂ O ₂ / KBr / A.n.I. Phosphatpuffer (pH 6) / CH ₃ CN, 24 h	>95	9 (<5:>95)	6 (47:53)	–	–	–	69
6	H ₂ O ₂ / KBr / F.v.A.P. Phosphatpuffer (pH 6) / (CH ₃) ₂ CO, 48 h	>95	–	–	–	28 (30:70)	31 (>95:<5)	27

Bei der Reaktion von Bishomoallylalkohol **8b** in CH₂Cl₂/Phosphatpuffer (pH 6) konnte kein Umsatz erhalten werden und analog der Reaktion von **8a** nur Edukt wieder zurückgewonnen werden.

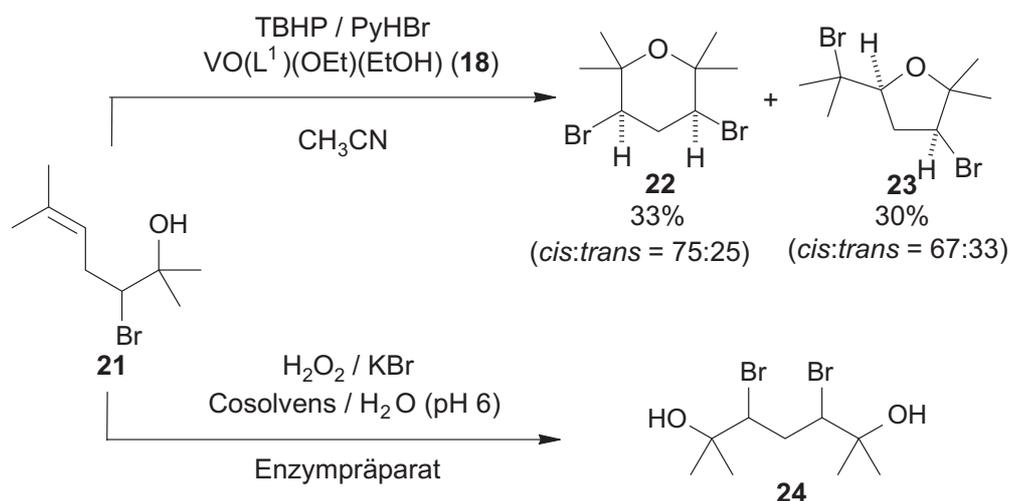
Um Indizien zu erhalten, woher die gezeigten Unterschiede zwischen der F.v.A.P.-katalysierten und der A.n.I.-katalysierten Reaktion resultieren, wurde in einem Kontrollexperiment die Reaktion von Bishomoallylalkohol **8b** mit A.n.I, H₂O₂ und KBr über

eine Reaktionszeit von 48 h durchgeführt. Interessanterweise zeigt sich hierbei eine gleiche Produktverteilung ($^1\text{H-NMR}$) wie in der Umsetzung durch F.v.A.P.-Katalyse (Eintrag 6). Das bedeutet, dass die hydroxylierten *O*-Heterocyclen zeitabhängig und nicht durch eine direkte Oxygenierung gebildet werden. Um diese Tatsache zu untermauern, wurde in einem weiteren Experiment 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**8b**) mit F.v.A.P., H_2O_2 in Phosphatpuffer (pH 6)/Aceton ohne Zusatz von KBr umgesetzt, wobei nur der Bishomoallylalkohol **8b** reisoliert und keine Bildung hydroxylierter Produkte beobachtet werden konnte.

4.3.4.3 Umsetzungen von 3-Brom-2,6-dimethyl-5-hepten-2-ol (**21**)^[18]

In weiteren Umsetzungen sollte untersucht werden, inwiefern sich der tertiäre, bromierte Bishomoallylalkohol **21** (vgl. Kapitel 5) in Folge Enzym-katalysierter Oxidation von Bromid in cyclische bromierte *O*-Heterocyclen überführen lässt. Dazu wurde das Bromhydrin **21** unter den erarbeiteten Bedingungen mit A.n.I, H_2O_2 und KBr in Phosphatpuffer (pH 6)/ CH_3CN (Tabelle 4.5, Eintrag 1) und in einem weiteren Experiment mit F.v.A.P., H_2O_2 und KBr in Phosphatpuffer (pH 6)/Aceton umgesetzt (Tabelle 4.5, Eintrag 2).

Tabelle 4.5. Umsetzung von Bromhydrin **21** unter enzymatischen Bedingungen und unter Verwendung von $\text{VO}(\text{L}^1)(\text{OEt})(\text{EtOH})$ (**18**), TBHP und PyHBr.

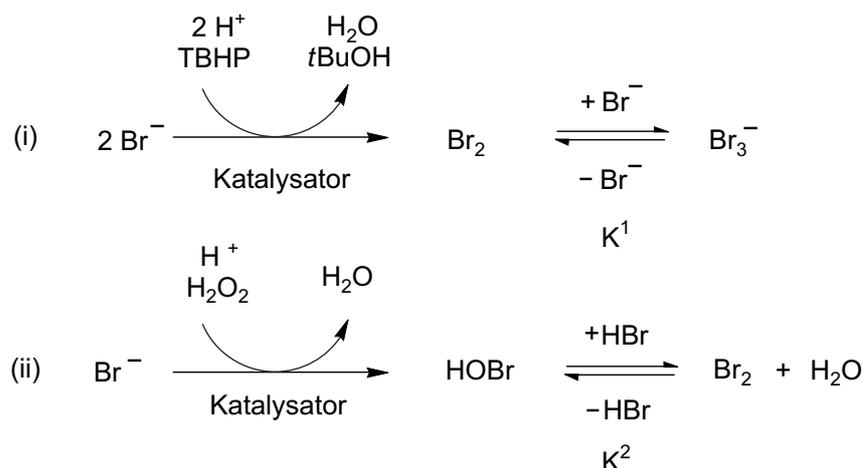


Enzympräparat	Cosolvens	Ausbeute [%]
A.n.I	CH_3CN	70
F.v.A.P.	Aceton	53

4.3.4.4 Diskussion der Ergebnisse

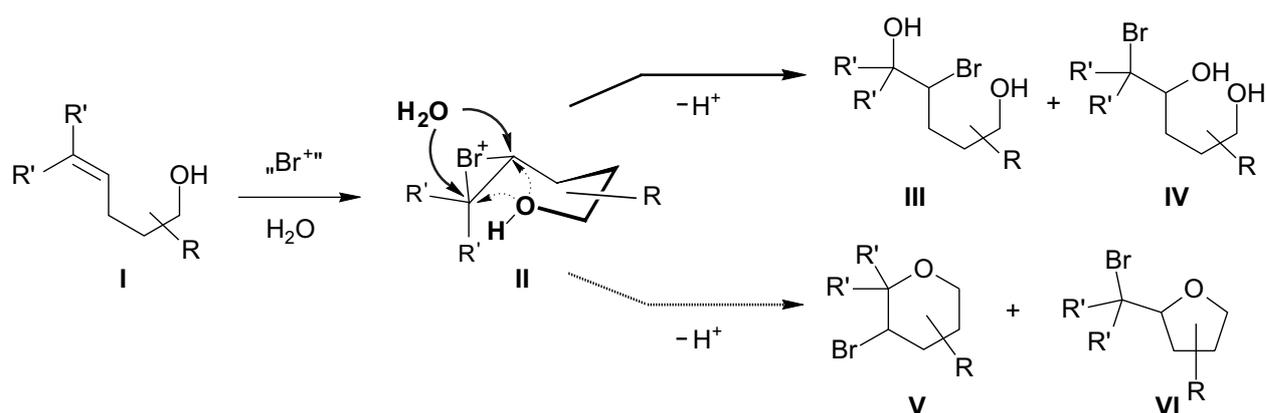
Die erhaltenen Ergebnisse lassen erstmals einen direkten Vergleich zwischen Umsetzungen von substituierten Bishomoallylalkoholen mit funktionalen Modellen von VBPOs in wasserfreien bzw. wässrigen Medien und enzymatischen Reaktionen zu. Aus den durchgeführten Studien wird zunächst ersichtlich, dass die Produktbildung bei der Umsetzung von Bishomoallylalkoholen durch die Enzym-katalysierte Oxidation von Bromid unter wässrigen Bedingungen zumeist zu komplexen Produktgemischen führt. Die entstehenden polaren Produkte, insbesondere die Halohydrine, stellen besondere Ansprüche an die Aufarbeitung und die quantitativen Bestimmung nach gängigen Trennmethode (Säulenchromatographie, GC), da diese nicht vollständig isolierbar sind oder zur Zersetzung neigen. Aus diesen Tatsachen folgt, dass eine Bestimmung ihrer Ausbeuten bislang nur durch $^1\text{H-NMR}$ -Analysen der Reaktionsprodukte möglich war. In dieser Studie war es zunächst wichtig, die Art der Produkte und deren Verteilung zu bestimmen. Wichtig dabei ist, dass es sich bei den angegebenen Produktverteilungen jeweils um „Momentaufnahmen“ handelt und dass sich diese Produktgemische in Abhängigkeit der Zeit, des Reaktionsmediums und der Art der Aufarbeitung verändern können. Weiterhin ist zu vermerken, dass auch mögliche Produkte für die keine Ausbeuten angegeben sind, entstehen können bzw. entstanden sind, diese aber aufgrund der Komplexität der Produktgemische nicht einwandfrei nachgewiesen werden konnten und somit für die angegebenen Reaktionen nur eine untergeordnete Rolle spielen.

Es lassen sich aus den erhaltenen Ergebnissen nun wichtige mechanistische Erkenntnisse ableiten: Bei Verwendung von Vanadium(V)-Schiffbasekomplexen handelt es sich um wasserfreie und lipophile Bedingungen. Hierbei ist der Vanadium-Komplex in Kombination mit TBHP in der Lage, Bromid zu oxidieren und es ist ein Gleichgewicht zwischen Br_2 und Br_3^- anzunehmen [Schema 4.5, (I)]. Nach der Generierung von Br_2 (vgl. Kapitel 3) werden Bishomoallylalkohole durch eine freie Bromcyclisierung zu bromierten *O*-Heterocyclen umgesetzt. Als Nebenprodukte werden durch Bromierung der Doppelbindung die entsprechenden Dibromide gebildet. Bei den Modellreaktionen gibt es im Vergleich dazu einerseits das heterogene Lösungsmittelsystem $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ und andererseits das homogene Lösungsmittelsystem $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$. Vanadat geht bei der Umsetzung mit H_2O_2 bei pH 1 in der wässrigen Phase in einen Diperoxo-Komplex über. Dieser Peroxokomplex ist nun in der Lage, Bromid zu oxidieren und Br_2 zu generieren, das unter wässrigen Bedingungen im Gleichgewicht zu HOBr und Br^- disproportionieren kann [Schema 4.5, (II)].



Schema 4.5. Oxidation von Bromid und daraus resultierende Gleichgewichte in wasserfreien Medien (i) und wässrigen Medien (ii).

Entsprechend der erhaltenen Ergebnisse scheint das heterogene System $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ nun in der Lage zu sein, Br_2 in die lipophile Phase zu „extrahieren“ und dort entsprechend der Modellreaktionen in wasserfreien Medien mit den Bishomoallylalkoholen zu reagieren. In homogenen wässrigen Medien überwiegt die Bildung von HOBr, d.h. HOBr reagiert als elektrophiler Bromdonor, allerdings sinkt der Anteil an Cyclisierungsprodukten **V** und **VI** erheblich (Schema 4.6). Dies ist auf die Anwesenheit von H_2O oder OH^- (z.B. aus HOBr) als Konkurrenz-nucleophile zurückzuführen, die intermediär gebildete Bromoniumionen **II** bevorzugt in Bromhydrine überführen können (Schema 4.6, oberer Weg).



Schema 4.6. Verlauf der elektrophilen Bromierung von substituierten Bishomoallylalkoholen **I** in wässrigen Medien („Br⁺“ = HOBr).

Die enzymatische Oxidation von Bromid mit A.n.I und F.v.A.P. scheint in wässrigen Medien analogen Gesetzmäßigkeiten zu folgen. Die Enzyme katalysieren die Oxidation von Bromid durch H_2O_2 , die Folgechemie scheint einer HOBr-Reaktivität nachzugehen. Die enzymatischen Reaktionen mit A.n.I und F.v.A.P. sind jedoch effektiv bezüglich des Katalysegrades im Vergleich zu den Vanadat-katalysierten Reaktionen und bieten den signifikanten Vorteil der pH-neutralen Bedingungen, was insbesondere für Bromierungsreaktionen in Anwesenheit säurelabiler Verbindungen nützlich sein kann.

4.4 Fazit

In diesem Kapitel wurden die Vanadium-abhängigen Bromidperoxidase A.n.I aus *Ascophyllum nodosum* und ein Acetonpuder aus *Fucus vesiculosus* F.v.A.P. zur katalysierten Oxidation von Bromid durch H_2O_2 eingesetzt und mit den Reaktionen von funktionalen Modellen verglichen. Im Mittelpunkt dieser Studie stand die Umsetzung substituierter Bishomoallylalkohole zur Darstellung bromierter *O*-Heterocyclen und die Untersuchung gebildeter halogener acyclischer Verbindungen. Die in Kapitel 2 und 3 beschriebenen Vanadium-Schiffbasekomplexe als funktionale Modelle in wasserfreien Medien sind in der Lage, effektiv Br_2 zu generieren und Bishomoallylalkohole in bromierte *O*-Heterocyclen zu überführen, wobei acyclische Dibromide als Nebenprodukte auftreten. Wird Vanadat als Modell in wässrigen Medien verwendet, so folgen die Ergebnisse der heterogenen wässrigen Bedingungen ($\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$) überwiegend den Trends der wasserfreien Bedingungen, in homogenen Medien (*t*BuOH/ H_2O) ist die Bildung von Cyclisierungsprodukten stark herabgesetzt und es treten als Hauptprodukte aus den Bishomoallylalkoholen hervorgehende acyclische Halohydrine auf, die sich aus einer formellen HOBr-Reaktivität ableiten lassen. Bei Verwendung des hoch aufgereinigten Enzyms A.n.I aus *Ascophyllum nodosum* oder von *Fucus vesiculosus* Acetonpuder (F.v.A.P.) zeigt sich eine hiermit vergleichbare Reaktivität. So lässt sich Bromid unter nahezu pH-neutralen (pH 6) wässrigen Bedingungen effektiv oxidieren, die Umsetzungen mit Bishomoallylalkoholen entsprechen einer HOBr-Folgechemie analog der funktionalen Modelle in wässrigen Medien, so dass neben der Bildung von Cyclisierungsprodukten bevorzugt die Bildung Halohydrine zu beobachten ist.

4.5 Experimenteller Teil

4.5.1 Allgemeine Vorbemerkungen

Die verwendeten Reagenzien sind käuflich mit Ausnahme der im Folgenden genannten: Die Edukte 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**8a**) und 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**8b**) wurden nach literaturbekannten Verfahren dargestellt. Die Synthese von 3-Brom-2,6-dimethyl-5-hepten-1-ol (**21**) ist in Kapitel 6 beschrieben. Für weitere Informationen für die Reagenzien und Umsetzungen mit VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**18**), TBHP und PyHBr sei auf die Kapitel 2 und 3 verwiesen. Für die Bereitstellung von Monochlordimedon (MCD) (**15**) danke ich Dr. P. Schmidt.^[14] Für die Bereitstellung des Algenmaterials (*Fucus vesiculosus*) für die Herstellung des Acetonpuders danke ich Dr. P. Schmidt. Die Algen wurden im September an der Nordsee am Stauwerk von Knock (Emden/Deutschland) von Dr. P. Schmidt und Dr. R. Kneuer frisch geerntet, mit flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei -20°C gelagert. Für die Bereitstellung des Enzympräparats A.n.I. (0.31 mM in Tris/HCl pH 8) aus *Ascophyllum nodosum* danke Dr. M. Casny (Arbeitsgruppe Prof. D. Rehder, Universität Hamburg). Angaben für den Gehalt an A.n.I: 100 ml enthalten 1.84 mg Enzym das entspricht ca. 0.31 mM bezogen auf eine Untereinheit (M = 60 kD) und Vanadium.

4.5.2 Darstellung von Acetonpuder aus *Fucus vesiculosus*-Algenmaterial

(F.v.A.P.)

Die Darstellung des F.v.A.P. erfolgte mittels eines bereits bekannten Verfahrens. Zunächst wurde tiefgefrorenes Algenmaterial (40 g) aus *Fucus vesiculosus* (-20°C) mit einer Schere so klein wie möglich geschnitten und zerkleinert, anschließend mit flüssigen N₂ tiefgefroren. Durch mehrmaliges Zermörsern (auf ca. Stecknadelkopfgröße) wurde das Material weiter zerkleinert. Das so erhaltene Material wurde in gekühltem Aceton (-20°C, 250 ml) aufgenommen und mit einem handelsüblichen Stabmixer (Edelstahlstab und -rührwerk) zu einer tiefgrün gefärbten Mischung homogenisiert. Nach Filtration über einen Büchnertrichter wurde das Algenmaterial wieder mit flüssigem N₂ tiefgefroren, erneut zermörsert und in Aceton (-20°C, 250 ml) aufgenommen und erneut homogenisiert. Diese Prozedur wurde viermal wiederholt, wobei das Filtrat zunehmend die tiefgrüne Farbe verlor. Zur Trennung von groben Algenmaterial und feinen Pulver wurde das noch grobe Material mit einem Büchnertrichter (ohne

Filterpapier) abgetrennt (31 g), so dass das feine Acetonpuder im Filtrat verblieb. Dieses Puder wurde nun mittels Büchnertrichter (mit Filterpapier) abfiltriert mit kaltem Aceton (-20°C , 250 ml) gewaschen. Hierbei bekommt hatte das Filtrat eine hellgrüne-gelbe Farbe. Der erhaltene Rückstand wurde i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 2.95 g eines hellbraunen Pulvers.

4.5.3 Bestimmung der spezifischen Aktivität U von Enzympräparat A.n.I und *Fucus vesiculosus* Acetonpuder (F.v.A.P.).

Entsprechend literaturbekannter Verfahren wurden die spezifischen Aktivitäten U (U = Unit) von A.n.I. und F.v.A.P. für die Bromierungsreaktion von Monochlordimedon (MCD) über die UV-spektrometrische Bestimmung der relativen Extinktionsabnahmen ΔE bei $\lambda_{\text{max}} = 290 \text{ nm}$ (Absorptionsmaximum für MCD) bestimmt.^[13] Den Bestimmungen der spezifischen Aktivität liegt folgende Berechnung zugrunde (Gleichung 1):

$$(1) \quad U/\text{mg} = \frac{\Delta E \cdot V}{n \cdot \varepsilon}$$

Spezifische Aktivität

ΔE = Extinktionsabnahme [dimensionslos] / min
 V = Gesamtvolumen [ml]
 n = Enzymmenge [mg] oder [ml]
 ε = Extinktionskoeffizient für 1 cm-Küvetten [M^{-1}]

Das Gesamtvolumen V ergibt sich durch das Volumen der Messküvette, der Extinktionskoeffizient ε errechnet sich aus demjenigen des MCD ($\varepsilon = 20000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) und des entstehenden 2-Brom-2-chlordimedon (**16**) ($\varepsilon = 100 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$), das Volumen vol ergibt sich aus der eingesetzten Menge Enzympräparat (in mg oder ml) und die Extinktionsabnahme ΔE ist die zu bestimmende die Messgröße.

4.5.3.1 Allgemeine Vorschrift zur Ermittlung der spezifischen Aktivität mittels MCD-Reaktion

Zunächst wurden Stammlösungen von MCD (200 μM [in Phosphatpuffer 0.1 M, pH 6.0]), KBr/ Na_2SO_4 (jeweils 400 mM [in Phosphatpuffer 0.1 M, pH 6.0]) und H_2O_2 (8 mM [in Phosphatpuffer 0.1 M, pH 6.0]) erstellt.

Von den Stammlösungen wurden je 500 μl in genannter Reihenfolge zusammengegeben und mit 500 μl Phosphatpuffer (0.1 M, pH 6.0) aufgefüllt. Zu der so bereiteten Lösung (Konzentrationen: MCD = 50 μM , KBr = 100 mM, Na_2SO_4 = 100 mM und H_2O_2 = 2 mM) wurde anschließend das Enzympräparat zugegeben, geschüttelt und nach 1 min. die Extinktionsabnahme bei 290 nm UV-spektrometrisch verfolgt.

4.5.3.2 Aktivitätsbestimmung für A.n.I

Zunächst wurde aus A.n.I-Lösung (0.31 mM) durch Verdünnung eine Lösung von A.n.I (1.55 nM) in Phosphatpuffer (pH 6.0) bereit. Von diesen Lösungen wurden jeweils dreimal 10 μl entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4.5.3.1 umgesetzt. Die Extinktionsabnahme bei 290 nm wurde UV-spektrometrisch über 10 min verfolgt und daraus eine durchschnittliche Extinktionabnahme pro Minute von $\Delta E/\text{min} = 0.087$ berechnet.

Die Konzentration von 1.55 nM entspricht bei einer molaren Masse des Enzyms von 60 kD einer eingesetzten Enzymmenge von 9.3×10^{-7} mg.

Aus den erhaltenen Daten konnte die spezifische Aktivität U [$\mu\text{mol}/\text{mg}$] für das A.n.I-Präparat wie folgt errechnet werden:

$$U/\text{mg} = \frac{0.087 \cdot 2 \text{ ml}}{9.3 \cdot 10^{-7} \text{ mg} \cdot 19900 \text{ M}^{-1}} = 9.3 \cdot 10^3 \mu\text{mol}/\text{mg A.n.I}$$

4.5.3.3 Aktivitätsbestimmung für F.v.A.P.

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4.5.3.1 wurden drei Ansätze mit jeweils 2.0 mg F.v.A.P. umgesetzt. Die Extinktionsabnahmen bei 290 nm wurde UV-spektrometrisch über 5 min verfolgt und daraus eine durchschnittliche Extinktionabnahme pro Minute von $\Delta E/\text{min} = 0.245$ berechnet.

Aus den erhaltenen Daten konnte die spezifische Aktivität U [$\mu\text{mol}/\text{mg}$] für F.v.A.P. wie folgt errechnet werden:

$$U/\text{mg} = \frac{0.245 \cdot 2 \text{ ml}}{2.0 \text{ mg} \cdot 19900 \text{ M}^{-1}} = 1.2 \cdot 10^{-2} \mu\text{mol}/\text{mg F.v.A.P.}$$

4.5.4 Umsetzung von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (8a) unter wässrigen Bedingungen zu Halohydrinen als Referenzsubstanzen

4.5.4.1 Umsetzung von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (8a) mit wässriger HOBr-Lösung

Die zur Umsetzung benötigte hypobromige Säure wurde durch die Zugabe von Br₂ (0.40 ml, 7.80 mmol) zu H₂O (30 ml) dargestellt. Diese Lösung wurde 24 h bei 20°C gerührt, anschließend Ag₂SO₄ (70 mg) in kleinen Portionen zugegeben, wobei sich ein Niederschlag bildete. Vom Niederschlag wurde abfiltriert und die gelbe Lösung direkt verwendet. (Literaturangaben der HOBr-Konzentration 0.2–0.3 M).

Zu einer Lösung aus 1-Phenyl-4-penten-1-ol (8a) (300 mg, 1.85 mmol) in *t*BuOH (10 ml) wurde von der frisch bereiteten HOBr-Lösung (9 ml, 1.8–2.7 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 24 h bei 20°C gerührt. Nach Filtration und Waschen mit MTB (15 ml) wurde mit MTB (3 × 10 ml) extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phasen über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurden die Produkte säulenchromatographisch [PE/MTB = 1/2 (v/v)] isoliert.

2-Brommethyl-5-phenyltetrahydrofuran (10a)

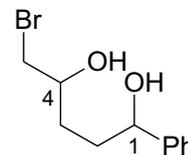
Ausbeute 158 mg (0.65 mmol, 35%, *cis:trans* = 65:35)

Die erhaltenen spektroskopischen Daten entsprechen den Daten aus Kapitel 3.5.5.2.

5-Brom-1-phenylpentan-1,4-diol (13)

Ausbeute: 125 mg (0.48 mmol, 26%, *like:unlike* = 50:50)

$R_f = 0.47$ [PE/MTB = 1/2 (v/v)].



Diastereomer I–13:

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.56–1.77 (m, 2 H, 3-H), 1.81–1.97 (m, 2 H, 2-H), 3.41 (dd, ²J = 10.4 Hz, ³J = 0.6 Hz, 1 H, 5-H), 3.51 (dd, ²J = 10.4 Hz, ³J = 2.5 Hz, 1 H, 5-H), 3.77–3.91 (m, 1 H, 4-H), 4.72 (dd, ³J = 7.3, 5.2 Hz, 1 H, 1-H), 7.25–7.36 (m, 5 H, Ph-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 31.80 (C-3), 35.40 (C-2), 40.04 (C-5), 71.08 oder 71.11 (C-4), 74.46 (C-1), 125.7, 127.7, 128.5, 144.3 oder 144.4 (C-Ph).

Diastereomer II-13:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.56\text{--}1.77$ (m, 2 H, 3-H), 1.81–1.97 (m, 2 H, 2-H), 3.37 (dd, $^2J = 10.4$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz, 1 H, 5-H), 3.49 (dd, $^2J = 10.4$ Hz, $^3J = 2.1$ Hz, 1 H, 5-H), 3.77–3.91 (m, 1 H, 4-H), 4.75 (dd, $^3J = 7.0, 5.2$ Hz, 1 H, 1-H), 7.25–7.36 (m, 5 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 31.27$ (C-3), 34.94 (C-2), 39.85 (C-5), 71.08 oder 71.11 (C-4), 74.22 (C-1), 125.7, 127.7, 128.5, 144.3 oder 144.4 (C-Ph).

Diastereomerengemisch:

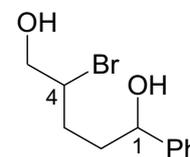
MS (70 eV): m/z (%) = 242/239 (2) [$\text{M}^+ - \text{OH}$], 178 (12) [$\text{M}^+ - \text{Br}$], 160 (20) [$\text{M}^+ - \text{HOBr}$], 147 (100) [$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}^+$], 117 (18) [C_9H_9^+], 91 (71) [$\text{C}_4\text{H}_7\text{O}^+$], 79 (24) [Br^+].

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$ (259.1): Ber. C 50.98 H 5.83
Gef. C 50.93 H 5.69.

4-Brom-1-phenylpentan-1,5-diol (12a)

Ausbeute: 38.1 mg (0.15 mmol, 8%, *like:unlike* = 50:50)

$R_f = 0.42$ [PE/MTB = 1/2 (v/v)].

**Diastereomer I-12a:**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.83\text{--}1.91$ (m, 1 H, 2-H), 1.88–2.05 (m, 2 H, 3-H), 2.01–2.11 (m, 1 H, 2-H), 3.69–3.86 (m, 2 H, 5 H), 4.10–4.22 (m, 1 H, 4-H), 4.73 (dd, $^3J = 8.5, 4.9$ Hz, 1 H, 1-H), 7.27–7.37 (m, 5 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 31.28$ (C-3), 36.36 (C-2), 59.01 (C-4), 67.03 (C-5), 73.68 (C-1), 125.7, 127.8, 128.6, 144.2 (C-Ph).

Diastereomer II-12a:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.83\text{--}1.91$ (m, 2 H, 2-H, 3-H), 2.01–2.11 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 3.69–3.86 (m, 2 H, 5 H), 4.10–4.22 (m, 1 H, 4-H), 4.71 (dd, $^3J = 7.3, 4.9$ Hz, 1 H, 1-H), 7.27–7.37 (m, 5 H, Ph-H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 31.78$ (C-3), 36.74 (C-2), 59.55 (C-4), 67.19 (C-5), 74.16 (C-1), 125.7, 127.8, 128.5, 144.4 (C-Ph).

Diastereomergemisch:

MS (70 eV): m/z (%) = 242/240 (35), 241/239 (28) [$\text{M}^+ - \text{OH}$], 147 (100) [$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}^+$], 117 (20) [C_9H_9^+], 107 (19) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}^+$], 105 (72) [$\text{C}_2\text{H}_2\text{Br}^+$], 91 (42) [$\text{C}_4\text{H}_7\text{O}^+$], 79 (17) [Br^+].

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$ (259.1): Ber. C 50.98 H 5.83

Gef. C 50.18 H 5.59.

4.5.4.2 Umsetzung von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (8a) mit wässrigen NBS-Lösungen

4.5.4.2.1 Umsetzung von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (8a) mit NBS in H_2O /Aceton

In H_2O (12 ml) wurde portionsweise NBS (712 mg, 4.0 mmol, 1.2 Äquiv.) zugegeben und diese Lösung für 20 min bei 20°C gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**8a**) (534 mg, 3.3 mmol, 1.0 Äquiv.) in Aceton (3 ml) zugegeben. Die Lösung wurde 18 h bei 20°C gerührt. Nach Extraktion der Reaktionslösung mit CH_2Cl_2 (3×15 ml) und Trocknen der vereinigten organischen Phasen, wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an SiO_2 [Eluensgradient: PE/ $\text{Et}_2\text{O} = 3/1$ zu $1/1$ (v/v)] gereinigt.

2-Bromethyl-5-phenyltetrahydrofuran (10a)

Ausbeute: 388 mg (1.60 mmol, 49%, *cis:trans* = 34:66)

5-Brom-1-phenylpentan-1,4-diol (13a)

Ausbeute: 154 mg (0.59 mmol, 18%, *like:unlike* = 50:50)

4-Brom-1-phenylpentan-1,5-diol (12a)

Ausbeute: 51.3 mg (198 μmol , 6%, *like:unlike* = 50:50)

Die erhaltenen spektroskopischen Daten für **10a** entsprechen denjenigen aus Kapitel 3.5.5.2 und für **12a** und **13a** aus Abschnitt 4.5.4.1.

4.5.4.2.2 Umsetzung von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**8a**) mit NBS in H₂O/CH₃CN

Zu einem Gemisch aus H₂O/CH₃CN (40 ml/20 ml) wurde portionsweise NBS (2.14 g, 12.0 mmol, 1.2 Äquiv.) zugegeben und diese Lösung für 20 min bei 20°C gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**8a**) (1.62 g, 10.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in CH₃CN (20 ml) zugegeben. Die Lösung wurde 18 h bei 20°C gerührt. Nach Extraktion der Reaktionslösung mit CH₂Cl₂ (4 × 60 ml) und Trocknen der vereinigten organischen Phasen, wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an SiO₂ [Eluensgradient: PE/Et₂O = 1/3 (v/v)] gereinigt.

2-Brommethyl-5-phenyltetrahydrofuran (**10a**)

Ausbeute: 896 mg (3.70 mmol, 37%, *cis:trans* = 38:62).

5-Brom-1-phenylpentan-1,4-diol (**13a**)

Ausbeute: 570 mg (2.20 mmol, 22%, *like:unlike* = 50:50).

4-Brom-1-phenylpentan-1,5-diol (**12a**)

Ausbeute: 158 mg (0.61 mmol, 6%, *like:unlike* = 50:50).

Die erhaltenen spektroskopischen Daten für **10a** entsprechen denjenigen aus Kapitel 3.5.5.2 und für **12a** und **13a** aus Abschnitt 4.5.4.1.

4.5.4.3 Umsetzung von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**8b**) mit NBS in H₂O/CH₃CN

Analog der Arbeitsvorschrift 4.5.4.2.2. wurde 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**8b**) (570 mg, 3.0 mmol, 1.0 Äquiv.) mit NBS (641 mg, 3.6 mmol, 1.2 Äquiv.) in H₂O/CH₃CN (12 ml/12 ml) umgesetzt. Die Isolierung der Produkte erfolgte säulenchromatographisch an SiO₂ [PE/Et₂O = 1/2 (v/v)].

3-Brom-2,2-dimethyl-5-phenyltetrahydropyran (**11b**)

Ausbeute: 117 mg (0.43 mmol, 14%, *cis:trans* = <5:>95).

4-Brom-1-phenylhexen-1,5-diol (12b)

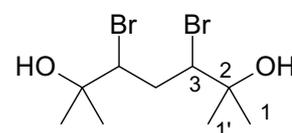
Ausbeute: 241 mg (0.84 mmol, 28%, *like:unlike* = 50:50).

Die erhaltenen spektroskopischen Daten für **11b** entsprechen den Daten aus Kapitel 3.5.5.6 und für **12b** den vorliegenden Referenzdaten^[9]

4.5.4.4 Umsetzung von 3-Brom-2,6-dimethyl-5-hepten-2-ol (21) zu 3,5-Dibrom-2,6-dimethyl-2,6-dihydroxyheptan (24) in H₂O/CH₃CN

Zu einem Lösungsmittelgemisch aus H₂O/CH₃CN (4 ml/2 ml) wurde NBS (157 mg, 0.88 mmol, 1.1 Äquiv.) portionsweise zugegeben und 20 min bei 20°C gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 3-Brom-2,6-dimethyl-5-hepten-2-ol (**21**) in CH₃CN (2 ml) zugegeben und die Reaktionsmischung 20 h bei 20°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 6 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt [SiO₂, PE/MTB = 1/1 (v/v)].

Ausbeute: 133 mg (0.42 mmol, 52%), weißer Feststoff.



Schmp.: 111 °C.

$R_f = 0.43$ [PE/MTB = 1/1 (v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.36$ (s, 6 H, 1-H oder 1'-H), 1.40 (s, 6 H, 1-H oder 1'-H), 2.02 (s, 2 H, OH), 2.32 (m_c, 2 H, 4-H), 4.34 (m_c, 2 H, 3-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 26.29, 27.46$ (C-1, C-1'), 38.38 (C-4), 68.87 (C-3), 72.31 (C-2).

MS (70 eV): m/z (%) = 286/284 (2) [M⁺-2CH₃], 136/134 (39) [C₄H₇Br⁺], 59 (100) [C₃H₇O⁺].

C₉H₁₈Br₂O₂ (318.1): Ber. C 33.99 H 5.70

Gef. C 34.01 H 5.48.

4.5.5 Oxidative Bromierungsreaktionen in Anwesenheit substituierter Bishomoallylalkohole

4.5.5.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Bromierungsreaktion mit VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**18**), TBHP und PyHBr

Zu einer Lösung von VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**18**) (5 mol%) in dem entsprechenden Lösungsmittel (3 ml/mmol Substrat) wurde TBHP (1.1 Äquiv., 5.5 M-Lösung in Nonan) zugegeben, die Lösung kurz (1 min) zum Rückfluss erhitzt und weitere 5 min bei 20°C gerührt. Die so bereitete Lösung wurde anschließend portionsweise zu einer Lösung von Substrat (1 Äquiv.) und PyHBr (1.5 Äquiv.) in entsprechendem Lösungsmittel (5 ml/mmol Substrat, getrocknet) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 48 h bei 20°C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂) gereinigt.

4.5.5.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung von Bishomoallylalkoholen mit NH₄VO₃, H₂O₂ und KBr in CHCl₃/H₂O

Eine Lösung von NH₄VO₃ (12.6 mg, 108 µmol, 0.54 Äquiv.) in H₂O (1.25 ml) wurde mit Perchlorsäure (6%ig) auf pH 1 eingestellt und anschließend H₂O₂ (40 µl, 30%ige wässrige Lösung, 0.40 mmol, 2.00 Äquiv.) zugegeben, wobei sich die Lösung intensiv orange färbte. Anschließend wurde KBr (96.0 mg, 0.80 mmol, 4.00 Äquiv.) und eine Lösung von Substrat (0.20 mmol, 1.00 Äquiv.) in CHCl₃ (2.5 ml) zugegeben. Nach Rühren der Reaktionslösung für 3h bei 20°C wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 2 ml) extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde ein Reaktionsprodukt erhalten, von dem eine Analyse der ¹H-NMR-Intensitäten zur Bestimmung der Ausbeuten durchgeführt wurde.

4.5.5.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung von Bishomoallylalkoholen mit NH_4VO_3 , H_2O_2 und KBr in $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$

Eine Lösung von NH_4VO_3 (12.6 mg, 108 μmol , 0.54 Äquiv.) in H_2O (1.25 ml) wurde mit Perchlorsäure (6%ig) auf pH 1 eingestellt und anschließend H_2O_2 (42 μl , 30%ige wässrige Lösung, 0.40 mmol, 2.00 Äquiv.) zugegeben, wobei sich die Lösung intensiv orange färbte. Nach 15 min. Rühren bei 20°C wurde die so bereitete Lösung zu einer Suspension aus $t\text{BuOH}$, Substrat (0.20 mmol) und KBr (96.0 mg, 0.80 mmol, 4.00 Äquiv.) zugegeben. Nach Rühren der Reaktionslösung für 3h bei 20°C wurde die Lösung mit CH_2Cl_2 (4 \times 3 ml) extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phasen mit MgSO_4 und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde ein Reaktionsprodukt erhalten, von dem eine Analyse der ^1H -NMR-Intensitäten zur Bestimmung der Ausbeuten durchgeführt wurde.

4.5.5.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift die Umsetzung von Bishomoallylalkoholen unter Verwendung von A.n.I, H_2O_2 und KBr

Zu einer Lösung von Substrat (0.2 mmol) in CH_3CN (1 ml) wurde Phosphatpuffer (0.1 M, pH 6, 3 ml) zugegeben. Anschließend wurde KBr (72.2 mg, 0.6 mmol, 3.0 Äquiv.), H_2O_2 (42 μl , wässrige Lösung 30%ig, 0.4 mmol, 2.0 Äquiv.) und A.n.I-Lösung (8 ml, 0.31 mM in Tris/HCl) zugegeben und 1 h bei 20°C gerührt. In Abständen von jeweils 1 h wurden weitere fünf Mal jeweils KBr (72.2 mg, 0.6 mmol, 3.0 Äquiv.), H_2O_2 (42 ml, wässrige Lösung 30%ig, 0.4 mmol, 2.0 Äquiv.) und A.n.I-Lösung (8 ml, 0.31 mM in TRIS/HCl) zugegeben und die Reaktionslösung weitere 18 h bei 20°C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit CH_2Cl_2 (1 \times 5 ml, 3 \times 3 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. ein Reaktionsprodukt erhalten, das einer ^1H -NMR-Analyse unterzogen wurde.

4.5.5.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift die Umsetzung von Bishomoallylalkoholen unter Verwendung von F.v.A.P., H_2O_2 und KBr

Zu einer Lösung von Substrat (2.0 mmol) in Aceton (2 ml) wurde Phosphatpuffer (0.1 M, pH 6, 6 ml) zugegeben. Anschließend wurde KBr (72.2 mg, 0.6 mmol, 3.0 Äquiv.), H_2O_2 (42 μl , wässrige Lösung 30%ig, 0.4 mmol, 2.0 Äquiv.) und F.v.A.P. (30 mg) zugegeben und 1h bei

20°C gerührt. In Abständen von jeweils 1 h wurden weitere drei Mal jeweils KBr (72.2 mg, 0.6 mmol, 3.0 Äquiv.), H₂O₂ (42 µl, wässrige Lösung 30%ig, 0.4 mmol, 2.0 Äquiv.) und F.v.A.P. (30 mg) zugegeben und die Reaktionslösung weitere 44 h bei 20°C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit CH₂Cl₂ (4 × 10ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. ein Reaktionsprodukt erhalten, das einer ¹H-NMR-Analyse unterzogen wurde.

4.5.5.6 Umsetzungen von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (8a)

4.5.5.6.1 Umsetzung von 8a mit VO(L¹)(OEt)(EtOH), TBHP und PyHBr in CHCl₃

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4.5.5.1 wurden 162 mg (1.0 mmol) 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**8a**) mit VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**18**) (18.5 mg, 5 mol%), TBHP (200 ml, 5.5 m in Nonan, 1.1 mmol, 1.1 Äquiv.) und PyHBr (240 mg, 1.50 mmol, 1.5 Äquiv.) in CHCl₃ (8 ml) umgesetzt. Die Produkte wurden säulenchromatographisch [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)] gereinigt.

2-Brommethyl-5-phenyltetrahydrofuran (10a)

Ausbeute: 159 mg (0.66 mmol, 66%, *cis:trans* = 34:66), farbloses Öl.

4,5-Dibrom-1-phenylpentan-1-ol (17)

Ausbeute: 70.6 mg (0.21 mmol, 21%, *like:unlike* = 50:50), farbloses Öl.

Die erhaltenen spektroskopischen Daten entsprechen denjenigen aus Kapitel 3.5.5.2.

4.5.5.6.2 Umsetzung von 8a mit VO(L¹)(OEt)(EtOH), TBHP und PyHBr in CH₃CN

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4.5.5.1 wurden 162 mg (1.0 mmol) 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**8a**) mit VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**18**) (18.5 mg, 5 mol%), TBHP (200 ml, 5.5 M in Nonan, 1.1 mmol, 1.1 Äquiv.) und PyHBr (240 mg, 1.50 mmol, 1.5 Äquiv.) in CH₃CN (8 ml) umgesetzt. Die Produkte wurden säulenchromatographisch [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)] gereinigt.

2-Brommethyl-5-phenyltetrahydrofuran (10a)

Ausbeute: 159 mg (0.66 mmol, 66%, *cis:trans* = 34:66), farbloses Öl.

4,5-Dibrom-1-phenylpentan-1-ol (17)

Ausbeute: 70.6 mg (0.21 mmol, 21%, *like:unlike* = 50:50), farbloses Öl.

Die erhaltenen spektroskopischen Daten entsprechen denjenigen aus Kapitel 3.5.5.2.

4.5.5.7 Umsetzung von 8a mit NH₄VO₃, H₂O₂ und KBr in CHCl₃/H₂O

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4.5.5.2 wurden 32.4 mg (0.20 mmol) 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**8a**) mit NH₄VO₃ umgesetzt. Die Ausbeuten der erhaltenen Produkte wurden im Vergleich mit den Referenzdaten anhand der entsprechenden ¹H-NMR-Signalintensitäten aus dem Reaktionsprodukt bestimmt.

Ausbeute: 49.3 mg Reaktionsprodukt.

Produkte	Ausbeute [%]
10a	53 (<i>cis:trans</i> = 36:54)
12a	7
13a	9
17	11

Die erhaltenen spektroskopischen Daten für **12a** und **13a** entsprechen den Daten aus Abschnitt 4.5.4.1 und für **10a** und **17** denjenigen aus Abschnitt 3.5.5.2.

4.5.5.8 Umsetzung von 8a mit NH₄VO₃, H₂O₂ und KBr in *t*BuOH/H₂O

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4.5.5.3 wurden 32.4 mg (0.20 mmol) 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**8a**) umgesetzt. Die Ausbeuten der erhaltenen Produkte wurden im Vergleich mit den Referenzdaten anhand der entsprechenden der ¹H-NMR-Signalintensitäten aus dem Reaktionsprodukt bestimmt.

Ausbeute: 47.2 mg Reaktionsprodukt.

Produkte	Ausbeute [%]
10a	30 (<i>cis:trans</i> = 40:60)
12a	14
13a	20
17	18

Die erhaltenen spektroskopischen Daten für **12a** und **13a** entsprechen den Daten aus Abschnitt 4.5.4.1 und für **10a** und **17** denjenigen aus Abschnitt 3.5.5.2.

4.5.5.9 Umsetzung von **8a** mit A.n.I, H₂O₂, KBr in Phosphatpuffer (pH 6)/CH₃CN

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4.5.5.3 wurden 32.4 mg (0.20 mmol) 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**8a**) umgesetzt. Die Ausbeuten der erhaltenen Produkte wurden im Vergleich mit den Referenzdaten anhand der entsprechenden ¹H-NMR-Signalintensitäten aus dem Reaktionsprodukt bestimmt.

Ausbeute: 49.1 mg Reaktionsprodukt

Produkte	Ausbeute [%]
10a	25 (<i>cis:trans</i> = 40:60)
12a	30
13a	28

Die erhaltenen spektroskopischen Daten für **12a** und **13a** entsprechen den Daten aus Abschnitt 4.5.4.1 und für **10a** und **17** denjenigen aus Abschnitt 3.5.5.2.

4.5.5.10 Umsetzung von **8a** mit F.v.A.P., H₂O₂, KBr in Phosphatpuffer/Aceton

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4.5.5.3 wurden 32.4 mg (0.20 mmol) 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**8a**) umgesetzt. Die Ausbeuten der erhaltenen Produkte wurden im

Vergleich mit den Referenzdaten anhand der entsprechenden $^1\text{H-NMR}$ -Signalintensitäten aus dem Reaktionsprodukt bestimmt.

Ausbeute: 47.4 mg Reaktionsprodukt

Produkte	Ausbeute [%]
10a	17 (<i>cis:trans</i> = 35:65)
12a	19
13a	30

Die erhaltenen spektroskopischen Daten für **12a** und **13a** entsprechen den Daten aus Abschnitt 4.5.4.1 und für **10a** und **17** denjenigen aus Abschnitt 3.5.5.2.

4.5.5.11 Umsetzungen von 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**8b**)

4.5.5.11.1 Umsetzung von **8a** mit $\text{VO}(\text{L}^1)(\text{OEt})(\text{EtOH})$, TBHP und PyHBr in CHCl_3

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4.5.5.1 wurden 190 mg (1.0 mmol) 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**8b**) mit $\text{VO}(\text{L}^1)(\text{OEt})(\text{EtOH})$ (**18**) (18.5 mg, 5 mol%), TBHP (200 μl , 5.5 M in Nonan, 1.1 mmol, 1.1 Äquiv.) und PyHBr (240 mg, 1.50 mmol, 1.5 Äquiv.) in CHCl_3 (8 ml) umgesetzt. Die Produkte wurden säulenchromatographisch [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)] gereinigt.

Ausbeute: 202 mg [Gemisch von **11b** (48%, *cis:trans* = <5:>95) und **10b** (27%, *cis:trans* = 49:51) und 83.7 mg Dibromid **20**]

Die erhaltenen spektroskopischen Daten für **11a** und **10b** entsprechen den Daten aus Abschnitt 3.5.5.6 und für **20** den Referenzdaten.^[9]

4.5.5.12 Umsetzung von **8a** mit NH_4VO_3 , H_2O_2 und KBr in $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4.5.5.2 wurden 38.0 mg (0.20 mmol) 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**8b**) umgesetzt. Die Ausbeuten der erhaltenen Produkte wurden

im Vergleich mit den Referenzdaten anhand der entsprechenden $^1\text{H-NMR}$ -Signalintensitäten aus dem Reaktionsprodukt bestimmt.

Ausbeute: 59.6 mg Reaktionsprodukt.

Produkte	Ausbeute [%]
10b	12 (<i>cis:trans</i> = 46:54)
11b	35 (<i>cis:trans</i> = 14:86)
12b	29
20	20

Die erhaltenen spektroskopischen Daten für **10b** und **11b** entsprechen den Daten aus Kapitel 3.5.5.6, die Daten für **12b** und **20** entsprechen den vorliegenden Referenzdaten.^[9]

4.5.5.13 Umsetzung von **8a** mit NH_4VO_3 , H_2O_2 und KBr in $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4.5.5.3 wurden 38.0 mg (0.20 mmol) 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**8b**) umgesetzt. Die Ausbeuten der erhaltenen Produkte wurden im Vergleich mit den Referenzdaten anhand der entsprechenden $^1\text{H-NMR}$ -Signalintensitäten aus dem Reaktionsprodukt bestimmt.

Ausbeute: 53.4 mg Reaktionsprodukt.

Produkte	Ausbeute [%]
10b	5 (<i>cis:trans</i> = 48:52)
11b	12 (<i>cis:trans</i> = 14:86)
12b	22
20	27

Die erhaltenen spektroskopischen Daten für **10b** und **11b** entsprechen den Daten aus Kapitel 3.5.5.6, die Daten für **12b** und **20** entsprechen den vorliegenden Referenzdaten.^[9]

4.5.5.14 Umsetzung von **8a** mit A.n.I, H₂O₂, KBr in Phosphatpuffer (pH 6)/CH₃CN

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4.5.5.4 wurden 38.0 mg (0.20 mmol) 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**8b**) umgesetzt. Die Ausbeuten der erhaltenen Produkte wurden im Vergleich mit den Referenzdaten anhand der entsprechenden ¹H-NMR-Signalintensitäten aus dem Reaktionsprodukt bestimmt.

Ausbeute: 48.8 mg Reaktionsprodukt.

Produkte	Ausbeute [%]
10b	6 (<i>cis:trans</i> = 48:52)
11b	9 (<i>cis:trans</i> = 14:86)
12b	69

Die erhaltenen spektroskopischen Daten für **10b** und **11b** entsprechen den Daten aus Kapitel 3.5.5.6, die Daten für **12b** entsprechen den vorliegenden Referenzdaten.^[9]

4.5.5.15 Umsetzung von **8a** mit F.v.A.P., H₂O₂, KBr in Phosphatpuffer/Aceton

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4.5.5.5 wurden 38.0 mg (0.20 mmol) 5-Methyl-1-phenyl-4-hexen-1-ol (**8b**) umgesetzt. Die Ausbeuten der erhaltenen Produkte wurden im Vergleich mit den Referenzdaten anhand der entsprechenden ¹H-NMR-Signalintensitäten aus dem Reaktionsprodukt bestimmt.

Ausbeute: 42.6 mg Reaktionsprodukt.

Produkte	Ausbeute [%]
12b	27
14b	31 (<i>cis:trans</i> = <95:<5)
19	28 (<i>cis:trans</i> = 30:70)

Die erhaltenen spektroskopischen Daten **12b**,^[9] **14b**^[12] und **19**^[12] entsprechen den vorliegenden Referenzdaten.^[9,12]

4.5.5.16 Umsetzungen von 3-Brom-2,6-dimethyl-5-hepten-2-ol (**21**)

4.5.5.16.1 Umsetzung von **21** mit A.n.I, H₂O₂, KBr in Phosphatpuffer (pH 6)/CH₃CN

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4.5.5.4 wurden 44.2 mg (0.20 mmol) 3-Brom-2,6-dimethyl-5-hepten-2-ol (**21**) umgesetzt. Die Ausbeuten der erhaltenen Produkte wurden im Vergleich mit den Referenzdaten anhand der entsprechenden ¹H-NMR-Signalintensitäten aus dem Reaktionsprodukt bestimmt.

Ausbeute: 56.1 mg Reaktionsprodukt (70% **24**, ¹H-NMR).

Die erhaltenen spektroskopischen Daten für **24** entsprechen den Daten aus Abschnitt 4.5.4.4.

4.5.5.16.2 Umsetzung von **8a** mit F.v.A.P., H₂O₂, KBr in Phosphatpuffer/Aceton

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4.5.5.5 wurden 44.2 mg (0.20 mmol) 3-Brom-2,6-dimethyl-5-hepten-2-ol (**21**) umgesetzt. Die Ausbeuten der erhaltenen Produkte wurden im Vergleich mit den Referenzdaten anhand der entsprechenden ¹H-NMR-Signalintensitäten aus dem Reaktionsprodukt bestimmt.

Ausbeute: 39.5 mg Reaktionsprodukt (53% **24**, ¹H-NMR).

Die erhaltenen spektroskopischen Daten für **24** entsprechen den Daten aus Abschnitt 4.5.4.4.

4.6 Literatur

- [1] a) A.J. Carnell, *Annu. Rep. Pro. Chem., Sect. B.* **1999**, *95*, 39–58; b) M. K. Turner, *Trends Biotechnol.* **1995**, *13*, 253–258.
- [2] a) D. Rehder, *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, *6*, 604–617; c) D. Rehder, M. Bashipoor, S. Jantzen, H. Schmidt, M. Farahbakhsh, H. Nekola, ACS Symposium Series Vanadium Compounds (Hrsg. A. Tracey, D. Crans), **1998**, *711*, 60–70; b) K. Kanamori, K. Nishida, N. Miyata, K.-I. Okamoto, *Chem. Lett.* **1998**, *12*, 1267–1268;
- [3] a) V. L. Peccoraro, B. Hamstra, C. Slebotnick, ACS Symposium Series Vanadium Compounds (Hrsg. A. Tracey, D. Crans), **1998**, *711*, 157–167. a) M. J. Clague, N. L. Keder, A. Butler, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 4754–4761. c) V. Conte, F. di Furia, S. Moro, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7429–7433; d) M. Andersson, V. Conte, F. di Furia, S. Moro, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2675–2678.
- [4] a) H. Vilter, *Metal Ions in Biological Systems* (Editor H. Sigel, A. Sigel), **1993**, *31*, 325–362; b) H. Vilter, *Phytochem.* **1984**, *23*, 1387–1390; b) A. Butler, J. V. Walker, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1937–1944.
- [5] a) H. Vilter, *Methods in Enzymology*, Vol. 228, Academic Press, **1994**, 665–672; b) M. Weyand, H.-J. Hecht, M. Kieß, M.-F. Liaud, H. Vilter, D. Schomburg, *J. Mol. Biol.* **1999**, *293*, 595–611; H. Dau, J. Dittmer, M. Epple, J. Hanss, E. Kiss, D. Rehder, C. Schulzke, H. Vilter, *FEBS Lett.* **1999**, *457*, 237–240.
- [6] a) Y. Izumi, R. Wever, *Bromoperoxidase from a Marine Red Alga, Corallina pilulifera in Naturally-Produced Organohalogenes* (Hrsg. A. Grimvall, E.W.B. de Leer), **1995**, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 353–359; b) M. Shang, R.K. Okuda, D. Worthen, *Phytochem.* **1994**, *37*, 307–310.
- [7] A. Fukuzawa, M. Aye, Y. Takasugi, M. Nakamura, M. Tamura, A. Murai, *Chem. Lett.* **1994**, 2307–2310.
- [8] Im Rahmen der Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Rehder (Universität Hamburg) danke ich Dipl.-Chem. M. Casny für die Bereitstellung des aufgereinigten Enzympräparates A.n.I (0.31 mM in Tris/HCl) aus *Ascophyllum nodosum*.
- [9] F. Köhler, Diplomarbeit, Universität Würzburg, **2001**.
- [10] C.O. Guss, R. Rosenthal, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2549.
- [11] *Methoden der organischen Chemie* (Houben-Weyl), Band V/4, Halogenverbindungen (Fortsetzung), 4. Aufl. (Hrsg. E. Müller), Thieme Verlag, Stuttgart, **1960**.
- [12] P. Schmidt, Dissertation, Universität Würzburg, **2002**.

- [13] L. P. Hager, D. R. Morris, F. S. Brown, H. Eberwein, *J. Biol. Chem.* **1966**, *241*, 1769–1777.
- [14] a) Ich danke Dr. P. Schmidt für die Bereitstellung von MCD (**15**); b) K. Schank, R. Blattner, G. Bouillon, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1951–1957.
- [15] V. H. Rawal, S. P. Singh, C. Dufour, C. Michoud, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7718–7727.
- [16] a) P. Schmidt, Dissertation, Universität Würzburg, **2002**; b) J. Hartung, S. Drees, M. Greb, P. Schmidt, A. Murso, D. Stalke, I. Svoboda, H. Fuess, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4033–4052.
- [17] J. Hartung, M. Hiller, P. Schmidt, *Liebigs Ann.* **1996**, *9*, 1425–1436.
- [18] vgl Kapitel 6 zur Darstellung der Verbindung **21** und Referenzdaten für die Heterocyclen **22** und **23**.

5 Darstellung vicinaler Bromhydrine aus β -Hydroxycarbonsäuren

5.1 Motivation und Arbeitsgrundlage

Das Auftreten von Halohydrinen spielt bei der Enzym-katalysierten Oxidation von Bromid in wässrigen Lösungen in Gegenwart von Olefinen eine bedeutende Rolle. Auch in natürlichen Prozessen kommt dieser Verbindungsklasse eine Bedeutung zu, so wurden natürliche Terpen- oder Acetogenin-abgeleitete 1,2-Bromhydrine aus marinen Organismen isoliert.^[1,2] Die biologische Funktion dieser Sekundärmetabolite ist Gegenstand weiterführender Untersuchungen.^[3,4] Die meisten Methoden zur Bromhydrin-Darstellung folgen einem ionischen Mechanismus,^[5,6] der Nachteil dieser Methoden liegt darin begründet, dass Halohydrine meist als Produktgemische auftreten. Aufgrund der Tatsache, dass Halohydrinen zum Aufbau natürlich vorkommender cyclischer Ether eine wichtige Rolle zugesprochen wird, sollte im Rahmen dieser Arbeit nun eine alternative Methode zur selektiven Darstellung von 1,2-Halohydrinen über radikalische Varianten ausgearbeitet werden. Dazu sollten zur Darstellung von 1,2-Halohydrinen **1** aus β -Hydroxycarbonsäuren **4** zunächst Pyridinthion-abgeleitete Radikalvorläufer **3** dargestellt und nach photolytischer Generierung von C-Radikalen **2** mittels Bromatomdonoren zu den entsprechenden vicinalen Bromhydrinen **1** abgefangen werden (Abbildung 5.1).

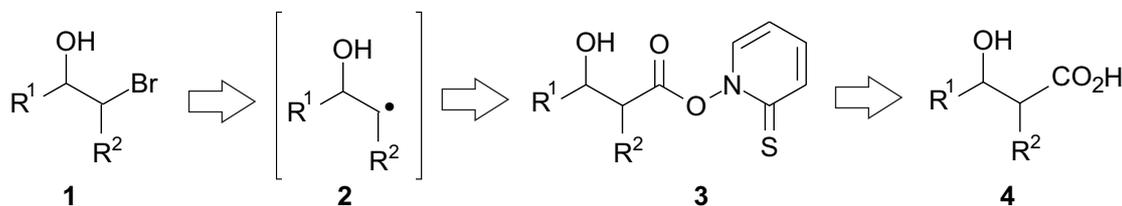
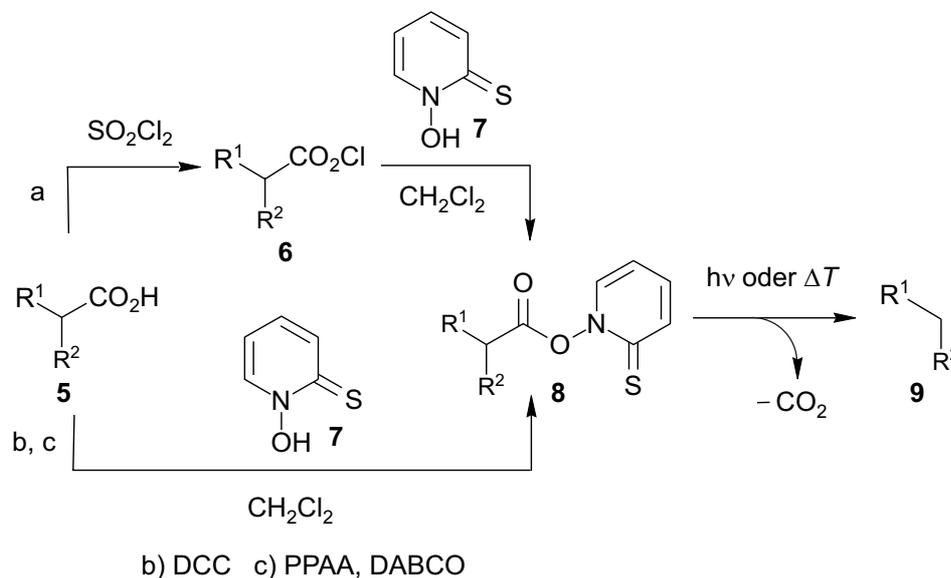


Abbildung 5.1. Arbeitshypothese zur radikalischen Darstellung von 1,2-Bromhydrinen **1** ausgehend von β -Hydroxycarbonsäuren **4**.

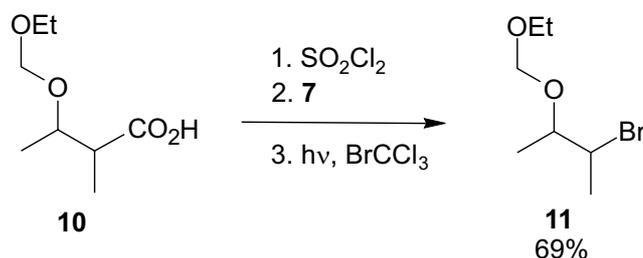
Eine Möglichkeit zur Erzeugung von C-Radikalen aus Carbonsäuren ist die Methode nach Barton^[7] über Pyridinthion-abgeleitete Radikalvorläufer. Letztgenannte lassen sich im Wesentlichen nach drei Methoden aus Carbonsäuren darstellen. Eine Möglichkeit besteht darin, zunächst die Carbonsäure **5** mit SOCl_2 zum entsprechenden Säurechlorid **6** umzuwandeln, das anschließend durch Reaktion mit *N*-(Hydroxy)pyridin-2(1*H*)thion (**7**) in das entsprechende gemischte Anhydrid **8** überführt werden kann [Schema 5.2, Route a)]. Eine alternative Route verläuft über die Aktivierung der Carbonsäure **5** mittels Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und anschließender Reaktion mit *N*-(Hydroxy)pyridin-2(1*H*)thion (**7**) zu den entsprechenden

N-(Acyloxy)pyridinthionen **8** [Schema 5.2, Route b)].^[7] In Arbeiten von Schwarz^[8] konnte gezeigt werden, dass *n*-Propanphosphonsäureanhydrid (PPAA) zur Darstellung von Pyridinthion-Radikalvorläufern **8** verwendet werden kann [Schema 5.2, Route c)].



Schema 5.2. Darstellungsmöglichkeiten von *N*-(Acyloxy)pyridinthionen **8** ausgehend von Carbonsäuren **5**.^[7,8]

Aus Radikalvorläufern **8** generierte Kohlenstoff-Radikale **9** können durch BrCCl_3 als Bromatomdonor zu Organobromverbindungen abgefangen werden.^[9] Ein Beispiel für eine solche Reaktion zeigt die von Maillard et al. durchgeführte Reaktion, bei der das Substrat **10**, eine Ethoxymethyl-geschützte Hydroxycarbonsäure, in die bromierte Verbindung **11** in einer Ausbeute von 69% (für Brom einfangsreaktion) überführt wurde (Schema 5.3).^[10]

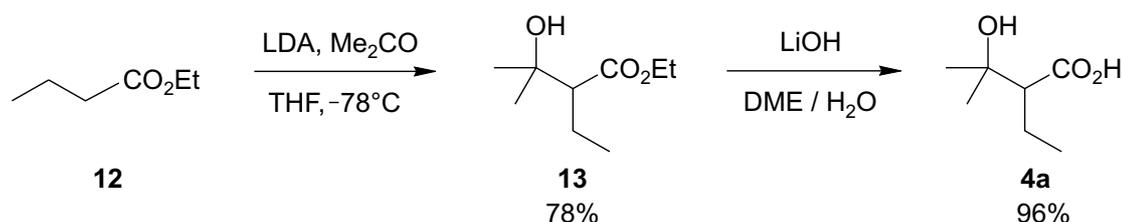


Schema 5.3. Umsetzung von Carbonsäure **10** zur bromierten Verbindung **11** nach Maillard.^[16]

Eine Anwendung der Barton-Methodik auf β -Hydroxycarbonsäuren zur Synthese abgeleiteter *N*-(Acyloxy)pyridinthione und vicinaler Bromhydrine ist jedoch bislang nicht beschrieben worden.

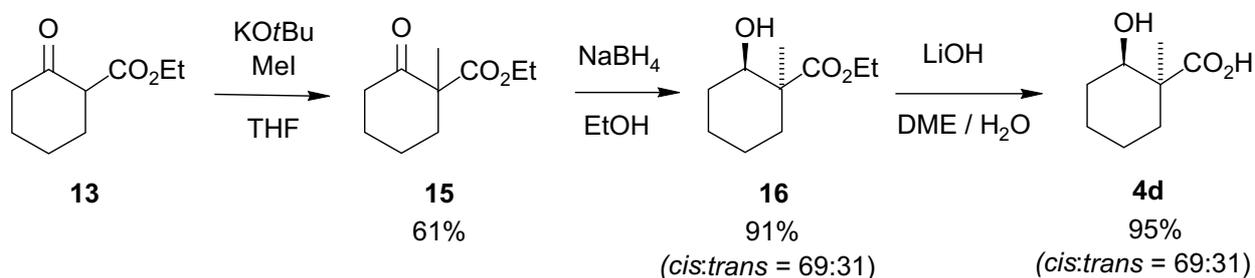
5.2 Synthese von β -Hydroxycarbonsäuren

Um geeignete Reaktionsbedingungen für die Darstellung von Radikalvorläufern ausgehend von Hydroxycarbonsäuren zu ermitteln, wurde zunächst in einer zweistufigen Synthese 2-Ethyl-3-hydroxy-3-methylbutansäure (**4a**) als Testsubstrat dargestellt. Ausgehend von Ethylbutyrat (**12**) wurde mit LDA und Aceton in THF der Hydroxyester **13**^[11] in einer Ausbeute von 78% erhalten, der im Anschluß mittels Verseifung mit LiOH in H₂O/ DME^[12] in einer Ausbeute von 96% in die Hydroxycarbonsäure **4a**^[13] überführt wurde (Schema 5.4).



Schema 5.4. Darstellung von 2-Ethyl-3-hydroxy-3-methylbutansäure (**4a**).

Die Darstellung der cyclischen Hydroxycarbonsäure **4d** (Racemat) erfolgte durch eine dreistufige Synthese ausgehend von Ethyl-2-oxocyclohexylcarboxylat (**13**) (Schema 5.5). Dazu wurde zunächst der Ketoester **13** mit KOtBu und MeI^[14] in einer Ausbeute von 61% in das methylierte Derivat **15** überführt. Die anschließende Reduktion von **15** mit NaBH₄^[15] lieferte in einer Ausbeute von 91% den Hydroxyester **16** (*cis:trans* = 69:31), aus dem durch Verseifung mit LiOH in DME/H₂O die Hydroxycarbonsäure **4d** in einer Ausbeute von 95% (*cis:trans* = 69:31) gewonnen wurde.



Schema 5.5. Darstellung der cyclischen Hydroxycarbonsäure **4d**.

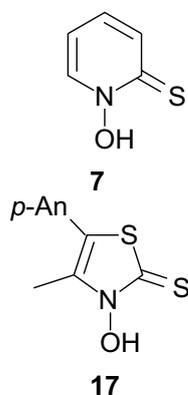
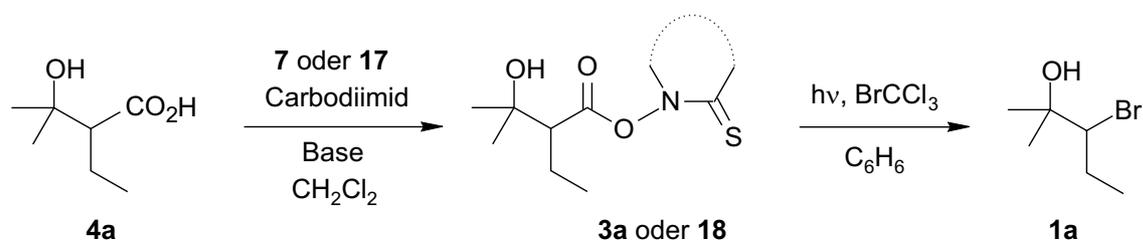
Das Substrat **4d** wurde für die Untersuchung zur diastereoselektiven Bromhydrindarstellung gewählt, da insbesondere bei radikalischen Bromatomeinfängen an cyclischen C-Radikalen Diastereoselektivitäten beobachtet werden.^[16]

5.3 Radikalische Darstellung von 1,2-Bromhydrinen

5.3.1 Optimierung der Reaktionsbedingungen und mechanistische Untersuchungen

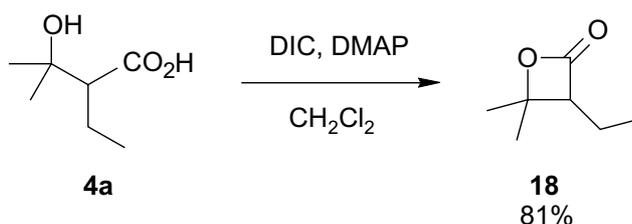
Zunächst wurden verschiedene Methoden zur Aktivierung von Hydroxycarbonsäuren evaluiert. Im Speziellen wurde auf Carbodiimide getestet, zum einen Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), das bereits zur Synthese von Pyridinthion-Radikalvorläufern verwendet wurde,^[7] zum anderen Diisopropylcarbodiimid (DIC). Die Hydroxycarbonsäure **4a** wurde in CH₂Cl₂ in Anwesenheit von katalytischen Mengen Dimethylaminopyridin (DMAP) als Hilfsbase mit dem Dialkylcarbodiimid aktiviert und mit einer Thiohydroxamsäure in das entsprechende Anhydrid überführt. Als Hydroxamsäuren wurde neben *N*-(Hydroxy)pyridin-2(1*H*)thion (**7**)^[17] auch die heterocyclische Verbindung *N*-(Hydroxy)-5-(*p*-methoxyphenyl)-4-methylthiazol-2(3*H*)thion (**17**)^[18] verwendet. Letztgenanntes ist ein sehr effektives Reagenz für die Erzeugung von *O*-Radikalen und sollte in dieser Studie erstmals zur Generierung von *C*-Radikalen getestet werden. Die Radikalvorläufer **3a** und **18** wurden als Reaktionsgemische isoliert und im Anschluss direkt einer Photoreaktion in Anwesenheit von BrCCl₃ in C₆H₆ unterzogen (Tab. 5.1).

Tabelle 5.1. Ermittlung der Reaktionsbedingungen zur Darstellung des Bromhydrins **1a** ausgehend von 2-Ethyl-3-hydroxy-3-methylbutansäure (**4a**).



Eintrag	Carbodiimid	Base	Ausbeute 1a [%]
1	7	DIC	—
2	7	DIC	DMAP
3	7	DCC	DMAP
4	17	DIC	DMAP

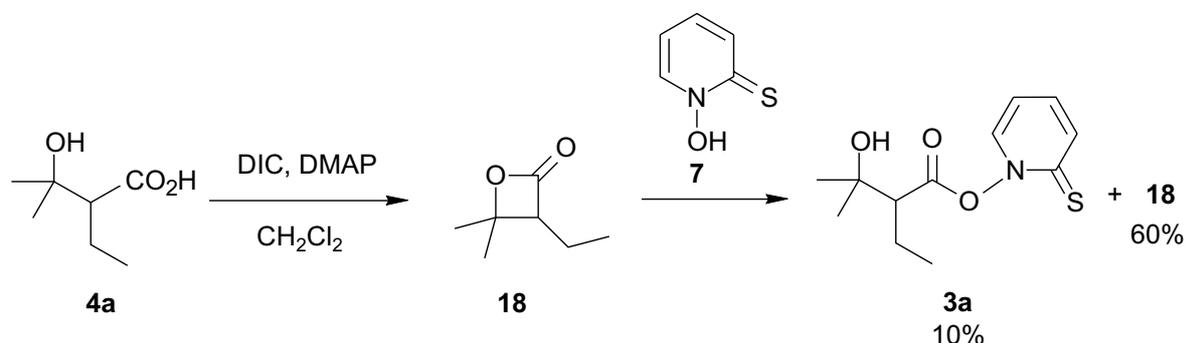
Bei der Verwendung von Pyridinthion **7** wurde der Radikalvorläufer **3a** je nach Reaktionsbedingungen in Ausbeuten von ungefähr 70% ($^1\text{H-NMR}$) gebildet. Der anschließende Bromatomeinfang verlief in $\sim 75\%$, somit wurde das Bromhydrin **1a** in Ausbeuten zwischen 48–51% (2 Stufen) erhalten (Einträge 1–3). Bei der Verwendung des Thiazolthions **17** (Eintrag 4) konnte im Reaktionsgemisch der Radikalvorläufer **18** nicht nachgewiesen werden. Nach weiterer Umsetzung des Reaktionsgemisches wurde das Halohydrin **1a** nur in einer Ausbeute $\ll 5\%$ ($^1\text{H-NMR}$) erhalten. Eine Aktivierung der Carbonsäure **4a** mittels PPAA in DMF und Umsetzung mit Pyridinthion **7** in CH_2Cl_2 mit anschließender Photolyse in Anwesenheit von BrCCl_3 schlug fehl und führte nicht zum gewünschten Produkt **1a** (in Tabelle 5.1 nicht gezeigt). Die in den Einträgen 1–3 genannten Ausbeuten können als nahezu identisch betrachtet werden. Daher machen für die dargestellte Reaktionsführung die verwendeten Dialkylcarbodiimidreagenzien bezüglich Reaktivität keinen wesentlichen Unterschied und die Anwesenheit einer Hilfsbase ist nicht zwingend erforderlich. Mechanistisch wäre ebenfalls denkbar, dass die Hydroxycarbonsäure unter den genannten Bedingungen in das entsprechende β -Lacton übergeht, welches dann mit *N*-(Hydroxy)-pyridin-2(1*H*)thion (**7**) als Nucleophil zu **3a** geöffnet werden könnte. Auch könnte gebildeter Radikalvorläufer **3a** durch einen intramolekularen Angriff der Hydroxyfunktion an dessen Carbonylkohlenstoff in das Lacton **18** übergehen. Um diesen Hintergrund mechanistisch zu untersuchen wurde zunächst die Hydroxycarbonsäure mit DIC und DMAP ohne Zugabe des Pyridinthions **7** in CH_2Cl_2 umgesetzt (Schema 5.6). Nach 20 h (gleiches Zeitfenster wie bei der in Tabelle 5.1 gezeigten Reaktion) ließ sich das β -Lacton **18**^[19] in einer Ausbeute von 81% erhalten. Laut DC-Kontrolle war nach 2–3 h das Lacton **18** bereits signifikant gebildet worden.



Schema 5.6. DIC-induzierte β -Lactonbildung aus Hydroxycarbonsäure **4a**.

Um nun zu untersuchen, inwiefern aus Lacton **18** über eine nucleophile Ringöffnung der Radikalvorläufer **3a** gebildet werden könnte, wurde in einem weiteren Experiment (analog der in Schema 5.6 gezeigten Reaktion) untersucht, wobei nach 3 h das Pyridinthion **7** zugegeben

wurde (Schema 5.7). Eine $^1\text{H-NMR}$ -Analyse des Reaktionsgemisches nach 20 h zeigte eine Bildung des Radikalvorläufers **3a** in nur ca. 10% und nicht umgesetztes Lacton **18** in ca. 60% ($^1\text{H-NMR}$).

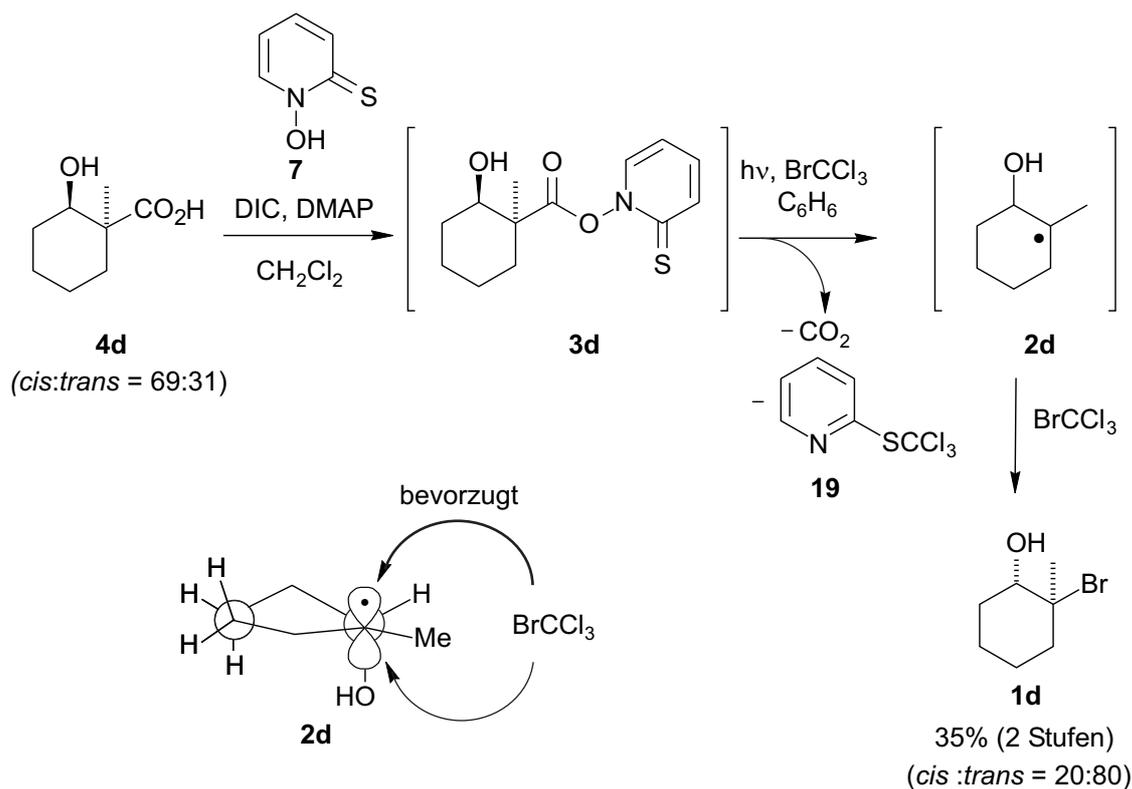


Schema 5.7. Untersuchung zur Darstellung von **3a** über nucleophile Öffnung des Lactons **18**.

Diese Ergebnisse wurden durch eine weitere Studie mittels zeitabhängiger $^1\text{H-NMR}$ -Kontrolle untermauert, bei der die Umsetzung von Hydroxycarbonsäure mit DIC, DMAP und Pyridinthion **7** in CDCl_3 zunächst über eine Reaktionszeit von 10 h halbstündlich verfolgt wurde. Dabei nahm die Menge der Hydroxycarbonsäure **4a** im Reaktionsverlauf stetig ab bei gleichzeitiger Zunahme der Menge des Radikalvorläufers **3a** und es konnte kein Auftreten des Lactons **18** beobachtet werden. Diese Experimente zeigten, dass der Reaktionskanal einer Radikalvorläuferbildung bzw. über ein β -Lacton chemisch zwar möglich ist, dies aber mechanistisch für das untersuchte System vernachlässigbar zu sein scheint.

5.3.2 Darstellung Styrol-abgeleiteter Bromhydrine

Im Folgenden war es von Interesse, inwiefern ein selektiver Zugang zu Styrol-abgeleiteten Bromhydrinen mit der neu entwickelten Methodik möglich wäre. Dazu wurde zunächst (*S*)-3-Hydroxy-3-phenylpropansäure (**4b**) mit Pyridinthion **7** und DIC in Anwesenheit von DMAP in CH_2Cl_2 umgesetzt. Die anschließende Photoreaktion in Gegenwart von BrCCl_3 in C_6H_6 lieferte mit einer Gesamtausbeute von 40% (2 Stufen) (*R*)-1-Brom-2-hydroxy-2-phenylethan (*R*)-(**1b**)^[20] ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -40.8^\circ$, c 1.01, CH_2Cl_2) (Schema 5.8). Als Edukt für die Darstellung des komplementären Regioisomers diente Tropasäure (**4c**), die unter den erarbeiteten Reaktionsbedingungen in einer Ausbeute von 15% (2 Stufen) in das Bromhydrin **4d**^[21] überführt werden konnte. Die im Vergleich zur gezeigten Darstellung von *R*-**1b** geringere Ausbeute für die Bildung des Bromhydrins **1c** ist dabei vermutlich auf den ersten Schritt,

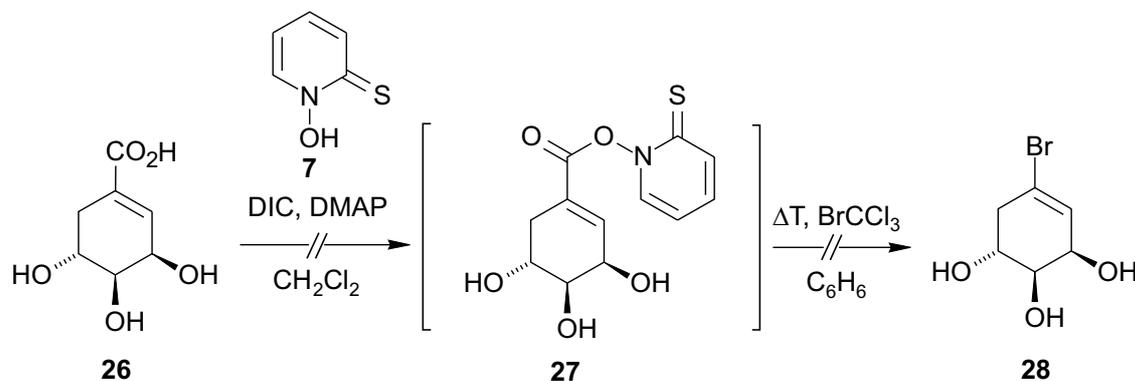


Schema 5.9. Diastereoselektive radikalische Darstellung des cyclischen Bromhydrins **1d**.

Die hierbei stereoselektiv verlaufende Reaktion ist auf den letzten Schritt, die Radikalreaktion, zurückzuführen. Trotz der Tatsache, dass zunächst ein Diastemengemisch der Verbindung **4d** (*cis:trans* = 69:31) eingesetzt wurde, wird nach photochemischer Anregung, CO₂-Extrusion und Bildung des CCl₃-Adduktes des Pyridinthions **19** aus Verbindung **4d** das Radikal **2d** generiert. Dieses ließ sich diastereoselektiv (*cis:trans* = 20:80) zum Produkt **1d** abfangen. Dieser Reaktionsverlauf könnte mit einem steuernden Einfluss der Hydroxyfunktion auf das benachbarte Radikalzentrum erklärt werden. Dieser Einfluss kann einem Effekt zugesprochen werden, die aus einer Wechselwirkung des σ*-Orbitals der CO-Bindung mit dem einfach besetzten p-Orbital des Radikalzentrums stammen könnte. Daraus könnte eine bevorzugte Anordnung der OH-Gruppe in axialer Position resultieren (Schema 5.9, unten). Der anschließende Bromatom-Einfang würde dann bevorzugt von der sterisch weniger abgeschirmten axialen Trajektorie zur Bildung des Hauptprodukts *trans*-**1d** erfolgen.

Da eine Aufklärung der relativen Konfigurationen der Diastereomere von **1d** über NOESY-Experimente nicht möglich war, wurde dafür das Bromhydrin **1d** in einem unabhängigen Kontrollexperiment dargestellt. Dazu wurde 1-Methylcyclohexen (**20**) mit *m*CPBA^[22] in einer Ausbeute von 53% in das Epoxid **21** überführt, das anschließend unter stereokontrollierenden Bedingungen (S_N2-Beginungen für Epoxidöffnung mit Br⁻) mit

Ein ähnliches Bild zeigte sich bei der Umsetzung von (-)-Shikimisäure (**26**) mit Pyridinthion **7**, DIC und DMAP in CH_2Cl_2 (Schema 5.12). Hierbei sollte der Radikalvorläufer **27** dargestellt werden, der durch Thermolyse ein σ -Radikal an der CC-Doppelbindung generieren sollte. Bei dieser Reaktion scheiterte bereits der erste Syntheseschritt, da kein Radikalvorläufer **27** erhalten werden konnte.



Schema 5.12. Versuche zur Umsetzung von (-)-Shikimisäure (**26**) zum Radikalvorläufer **27**.

5.5 Fazit

In diesem Kapitel wurde erstmals die Barton-Methodik zur Darstellung von 1,2-Bromhydrinen ausgehend von Hydroxycarbonsäuren angewendet. Hierbei gelang die Synthese *N*-Acyloxy-substituierter Pyridin-2(1*H*)thione als *C*-Radikalvorläufer sowohl unter Zuhilfenahme von DIC sowie DCC. Die Hydroxylfunktion interferiert mit der Anhydrid-Synthese kaum, da vermutlich das *N*-(Hydroxy)pyridinthion unter diesen Bedingungen aufgrund seiner erhöhten Acidität im Vergleich zur Hydroxylfunktion schneller mit der jeweiligen Carbonsäure reagiert. Die zweistufige Reaktionssequenz liefert die gewünschten 1,2-Bromohydrine in guten Ausbeuten und ermöglicht am Beispiel von Styrol-abgeleiteten Bromhydrinen neben regioselektiver auch eine Darstellung eines enantiomerenreinen Bromhydrins. Am Beispiel eines cyclischen Systems konnte gezeigt werden, dass gute Diastereoselektivitäten zu beobachten sind. Diese scheinen von sterischen Substituenteneffekten herzurühren, die die Hydroxylfunktion auf das benachbarte Radikalzentrum ausübt. Im Falle der (-)-(*R*)-Hexahydromandelsäure und der (-)-Shikimisäure zur Darstellung spezieller 1,1- und 1,3-Bromohydrine führte diese Methodik nicht zum Erfolg.

5.6 Experimenteller Teil

5.6.1 Allgemeine Vorbemerkungen

Die in folgendem Kapitel verwendeten Edukte Ethylbutyrat (**12**), (*S*)-3-Hydroxy-3-phenylpropansäure (**4b**), Tropasäure (**4c**), Ethyl-(2-oxocyclohexyl)carboxylat (**20**), 1-Methylcyclohexen (**28**), (–)-(*R*)-Hexahydromandelsäure (**31**), (–)-Shikimisäure (**34**), DIC und DCC sind kommerziell erhältlich. Für die Bereitstellung von *N*-(Hydroxy)pyridin-2(*1H*)thion (**7**) danke ich freundlicherweise Dr. R. Kneuer^[17] und für die Bereitstellung von *N*-(Hydroxy)-4-methyl-5-(*p*-methoxyphenyl)thiazol-2-(*3H*)thion (**17**) danke ich Dipl. Chem. T. Gottwald.^[18]

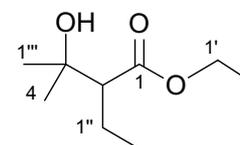
5.6.2 Darstellung der β -Hydroxycarbonsäuren 4a und 4d

5.6.2.1 Darstellung von 2-Ethyl-3-hydroxy-3-methylbutansäure (4a)

5.6.2.1.1 Darstellung von Ethyl-(2-ethyl-3-hydroxy-3-methyl)butyrat (13)

Unter Stickstoffatmosphäre wurde eine LDA-Lösung (19.0 ml, 2 M Lösung in THF/Heptan/Ethylbenzol, 37.9 mmol, 1.1 Äquiv.) in trockenem THF (40 ml) bei -78°C vorgelegt. Innerhalb von 30 min wurde eine Lösung von Ethoxybutyrat (**12**) (4.00 g, 34.5 mmol, 1.0 Äquiv.) in trockenem THF (10 ml) zugetropft. Anschließend wurde 1 h bei -78°C gerührt und innerhalb von 10 min eine Lösung von Aceton (2.20 g, 37.9 mmol, 1.1 Äquiv.) in trockenem THF (5 ml) zugetropft. Nach 2 h Rühren bei -78°C wurde das Reaktionsgemisch auf 0°C erwärmt und vorsichtig gesättigte NH_4Cl -Lösung (50 ml), sowie H_2O (30 ml) zugegeben. Mit 2 N Salzsäure wurde ein pH 2–4 eingestellt. Die Lösung wurde mit Et_2O (3 \times 100 ml) extrahiert, die organische Phase mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt [SiO_2 , PE/MTB = 10/1 (v/v)].

Ausbeute: 4.81 g (27.6 mmol, 78%), gelbe, ölige Flüssigkeit.



$R_f = 0.44$ [PE/MTB = 10/1 (v/v)].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 0.91$ (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3 H, 2''-H), 1.21, (s, 3 H, 4-H oder 1'''-H), 1.23 (s, 3 H, 1'''-H oder 4-H), 1.29 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, 2'-H), 1.63–1.82 (m, 2 H, 1''-H), 2.29 (dd, $^3J = 10.7, 4.6$ Hz, 1H, 2-H), 4.20 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, 1'-H).

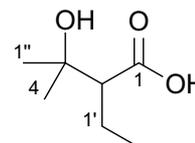
^{13}C -NMR (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 12.44$ (C-2''), 14.33 (C-2'), 20.70 (C-1''), 26.62, 29.26 (C-4, C-1'''), 57.54 (C-2), 60.41 (C-1'), 71.05 (C-3), 176.05 (C-1).

Die erhaltenen Spektren entsprechen den literaturbekannten Daten.^[11]

5.6.2.1.2 Darstellung von 2-Ethyl-3-hydroxy-3-methylbutansäure (4a)

Zu einer Lösung von Ethyl-(2-ethyl-3-hydroxy-3-methyl)butyrat (**13**) (2.41 g, 13.8 mmol, 1.0 Äquiv.) in DME (180 ml) wurde eine Lösung von $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (9.33 g, 222 mmol, 16.1 Äquiv.) in H_2O (250 ml) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 48 h bei 20°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 2 N Salzsäure bis pH 2 angesäuert und anschließend mit CH_2Cl_2 (4×250 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand im Fernvakuum (5×10^{-2} mbar) getrocknet.

Ausbeute: 1.94 g (13.3 mmol, 96 %), hellbrauner Feststoff.



Schmp.: 55°C .

^1H -NMR (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 0.99$ (t, $^3J = 7.6$ Hz, 3 H, 2'-H), 1.27 (s, 3 H, 4-H oder 1''-H), 1.32 (s, 3 H, 1''-H oder 4-H), 1.61–1.82 (m, 2 H, 1'-H), 2.34 (dd, $^3J = 9.8$, 5.2 Hz, 1 H, 2-H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 12.54$ (C-2'), 20.65 (C-1'), 26.56, 29.23 (C-4, C-1''), 57.57 (C-2), 71.33 (C-3), 179.37 (C-1).

Die erhaltenen Spektren entsprechen den literaturbekannten Daten.^[13]

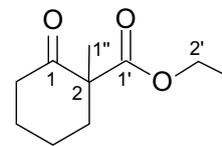
5.6.2.2 Darstellung von 2-Hydroxy-1-methylcyclohexylcarbonsäure (4d)

5.6.2.2.1 Darstellung von Ethyl-(1-methyl-2-oxocyclohexyl)carboxylat (15)

Eine Lösung von Ethyl-(2-oxocyclohexyl)carboxylat (**13**) (2.50 g, 14.7 mmol, 1.0 Äquiv) wurden in THF (40 ml) wurde auf 0°C gekühlt und Kalium-*tert*-butoxylat (1.82 g, 16.1 mmol, 1.1 Äquiv.) portionsweise in einem Zeitraum von 10 min unter Rühren zugegeben. Anschließend wurde zu dieser Reaktionsmischung Iodmethan (2.30 g, 16.1 mmol, 1.1 Äquiv.) innerhalb von 15 min zugetropft. Die entstehende Suspension wurde für weitere 30 min bei 20°C gerührt. Anschließend wurde zum Aufschlännen THF zugegeben, über Celite filtriert und das

Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Produkt wurde mittels Kugelrohrdestillation (Sdp.: 150–170°C/40 mbar) isoliert.

Ausbeute: 1.86 g (10.1 mmol, 69%), farblose Flüssigkeit.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.25$ (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, 3'-H), 1.27 (s, 3 H, 1''-H), 1.38–1.50 (m, 2 H), 1.97–2.06 (m, 2 H), 2.43–2.49 (m, 2 H), 2.45–2.55 (m, 2 H), 4.19 (m, 2 H, 2'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 14.06$ (C-3'), 21.23 (C-1''), 22.62 (C-4), 27.50 (C-5), 38.21 (C-3), 40.65 (C-6), 57.10 (C-2'), 61.23 (C-2), 173.1 (C-1'), 208.3 (C-1).

Die erhaltenen Spektren entsprechen den literaturbekannten Daten.^[14]

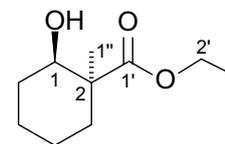
5.6.2.2.2 Synthese von Ethyl-(2-hydroxy-1-methylcyclohexyl)carboxylat (16)

Zu einer Lösung von Ethyl-(1-methyl-2-oxocyclohexyl)carboxylat (**15**) (1.50 g, 8.14 mmol, 1.0 Äquiv.) in EtOH (9 ml) wurde bei 0°C portionsweise festes NaBH_4 (308 mg, 8.14 mmol, 1.0 Äquiv.) zugegeben. Nach 30 min Rühren bei 0°C wurde mit H_2O (20 ml) hydrolysiert, mit Et_2O (3 × 20 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak., wurde das Produkt durch Kugelrohrdestillation (155–170°C/22 mbar) isoliert.

Ausbeute: 1.41 mg (7.57 mmol, 93%, *cis:trans* = 69:31), farblose Flüssigkeit.

cis-**16**:

$R_f = 0.43$ [PE/ $\text{Et}_2\text{O} = 5/1$ (v/v)].

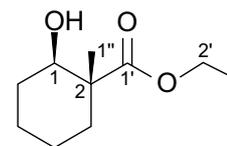


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 1.15$ –1.22 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 1.28 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, 3'-H), 1.31 (s, 3 H, 1''-H), 1.49–1.56 (m, 2 H, 6-H, 4-H), 1.68–1.73 (m, 2 H, 5-H), 1.88 (m, 1 H, 6-H), 2.14–2.18 (m, 1 H, 3-H), 3.33 (dd, $^3J = 10.3, 3.8$ Hz, 1 H, 1-H), 4.18 (m, 2 H, 2'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): $\delta = 14.13$ (C-3'), 22.89 (C-4), 24.0 (C-1''), 24.25 (C-5), 32.12 (C-6), 34.93 (C-3), 47.97 (C-2), 60.49 (C-2'), 76.24 (C-1), 177.85 (C-1').

trans-**16**:

$R_f = 0.43$ [PE/Et₂O = 5/1 (v/v)].



¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): $\delta = 1.21$ (s, 3 H, 1''-H), 1.27–1.33 (m, 2 H, 5-H), 1.28 (t, ³ $J = 7.1$ Hz, 3 H, 3'-H), 1.38–1.47 (m, 3 H, 4-H, 6-H), 1.49–1.56 (m, 1 H, 3-H), 1.73–1.78 (m, 2 H, 3-H, 6-H), 3.94 (dd, ³ $J = 10.9, 4.3$ Hz, 1 H, 1-H), 4.16 (m_c, 2 H, 2'-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): $\delta = 14.15$ (C-3'), 14.90 (C-1''), 20.72 (C-4), 23.90 (C-5), 28.84 (C-6), 33.14 (C-3), 47.30 (C-2), 60.64 (C-2'), 72.28 (C-1), 178.60 (C-1').

Diastereomergemisch:

MS (70 eV): $m/z = 186$ (7) [M⁺], 168 (10) [M⁺–OH], 158 (45) [M⁺–CH₂CH₃], 141 (14) [C₈H₁₃O₂⁺], 140 (38) [C₈H₁₂O₂⁺], 115 (100) [C₆H₁₀O₂⁺], 113 (41) [C₇H₁₃O⁺], 95 (63) [C₇H₁₂⁺], 87 (96) [C₅H₁₁O⁺], 55 (18) [C₄H₇⁺], 41 (30) [C₃H₅⁺].

C₁₀H₁₈O₃ (186.3): Ber. C 64.49 H 9.74

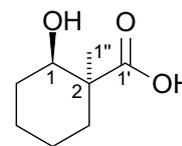
Gef. C 64.00 H 9.68.

5.6.2.2.3 Darstellung von 2-Hydroxy-1-methylcyclohexylcarbonsäure (4d)

Zu einer Lösung von Ethyl-(2-hydroxy-1-methylcyclohexyl)carboxylat (**16**) (500 mg, 2.68 mmol, 1.0 Äquiv., *cis:trans* = 69:31) in DME (36 ml) wurde eine Lösung von LiOH·H₂O (1.81 g, 43.2 mmol, 16.1 Äquiv.) in H₂O (50 ml) hinzugegeben und für 48 h bei 20°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 2 N Salzsäure auf pH 2 angesäuert, mit CH₂Cl₂ (4 × 50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand im Fernvakuum (5 × 10⁻² mbar) getrocknet.

Ausbeute: 410 mg (2.56 mmol, 95%, *cis:trans* = 69:31), gelbes Öl.

cis-**4b**:

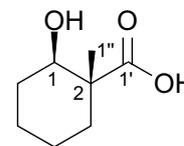


¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.14$ –1.27 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 1.37 (s, 3 H, 1''-H), 1.40–1.58 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 1.66–1.77 (m, 2 H, 5-H), 1.87–1.96 (m, 1 H, 6-H), 2.19–2.27 (m_c, 1 H, 3-H), 3.48 (dd, ³ $J = 10.7, 3.7$ Hz, 1 H, 1-H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 151 MHz): $\delta = 22.58$ (C-4), 24.05, 24.11 (C-5, C-1''), 31.93 (C-6), 34.71 (C-3), 47.76 (C-2), 75.95 (C-1), 181.6 (C-1').

trans-**4b**:

^1H -NMR (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.26$ – 1.35 (m, 2 H, 5-H), 1.27 (s, 3 H, 1''-H), 1.40– 1.50 (m, 3 H, 4-H, 6-H), 1.50– 1.60 (m, 1 H, 3-H), 1.76– 1.84 (m, 2 H, 3-H, 6-H), 3.97 (dd, $^3J = 10.4, 4.0$ Hz, 1 H, 1-H).



^{13}C -NMR (CDCl_3 , 151 MHz): $\delta = 14.60$ (C-1''), 20.50 (C-4), 23.82 (C-5), 28.81 (C-6), 33.21 (C-3), 47.17 (C-2), 72.25 (C-1), 183.5 (C-1').

Diastereomerenmischung:

MS (70 eV): $m/z = 158$ (10) [M^+], 140 (81) [$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2^+$], 112 (53) [$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}^+$], 95 (51) [$\text{C}_7\text{H}_{12}^+$], 87 (100) [$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}^+$], 59 (80) [C_3H_5^+], 55 (27) [C_4H_7^+], 41 (51) [C_3H_5^+].

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$ (158.2): Ber. C 60.74 H 8.92

Gef. C 60.27 H 9.11.

5.6.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften zur Darstellung von *N*-(Acyloxy)-substituierten Pyridin-2(1*H*)thionen und ihre photochemisch induzierte Umwandlung in Anwesenheit von BrCCl_3

5.6.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umsetzung von Hydroxycarbonsäuren mit *N*-(Hydroxy)pyridin-2(1*H*)thion (**7**)

Unter Inertgasatmosphäre (Ar) und Lichtausschluß (Aluminiumfolie) wurde die entsprechende Hydroxycarbonsäure (1.0 Äquiv.) in trockenem CH_2Cl_2 (2 ml/mmol) vorgelegt. Anschließend wurde bei 0°C *N*-(Hydroxy)pyridin-2(1*H*)thion (**7**) (1.05 Äquiv.) und DMAP (0.03 Äquiv.) zugegeben. Daraufhin wurde innerhalb von 30 min eine Lösung des entsprechenden Carbodiimids (1.1 Äquiv.) in trockenem CH_2Cl_2 (2 ml/mmol) zugetropft und weitere 2 h bei 0°C und nach langsamen Erwärmen auf 20°C weitere 20 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand in trockenem Et_2O aufgenommen. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das so erhaltene Reaktionsprodukt wurde direkt weiter in der anschließenden Photoreaktion umgesetzt.

5.6.3.2 Allgemeine Vorschrift zur photochemischen Umsetzung von *N*-(Acyloxy)pyridin-2(1*H*)thionen in Anwesenheit von BrCCl₃

Das aus der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5.6.3.1 erhaltene Reaktionsprodukt wurde in trockenem C₆H₆ (7 mmol/mmol Carbonsäure) aufgenommen und BrCCl₃ (4.0 Äquivalente) zugegeben. Unter Lichtausschluß (Aluminiumfolie), sowie Inertgasatmosphäre (Ar) wurde das Reaktionsgemisch mittels drei Freeze-Pump-Thaw-Cyclen von O₂ befreit und das Reaktionsgefäß jeweils mit Ar begast. Anschließend wurde die Lösung bei 20°C 30 min mit einer Tageslichtlampe (250 W) bestrahlt, wobei sich die zunächst gelbe Lösung entfärbte. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Die Isolierung erfolgte je nach Substanz per Destillation oder per Säulenchromatographie.

5.6.4 Radikalische Darstellung von 3-Brom-2-methyl-2-pentanol (1a) und Optimierung der Reaktionsbedingungen

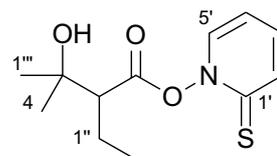
5.6.4.1 Darstellung von 3-Brom-2-methyl-2-pentanol (1a)

5.6.4.1.1 Darstellung von *N*-(2-Hydroxy-2-methyl-3-propyl-1-carboxyloxy)pyridin-2(1*H*)thion (3a) (Variante 1)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5.6.3.1 wurde 2-Ethyl-3-hydroxy-3-methylbutansäure (4a) (439 mg, 3.0 mmol) mit *N*-(Hydroxy)pyridin-2(1*H*)thion (7) (401 mg, 3.15 mmol), DCC (681 mg, 3.30 mmol) und DMAP (11.0 mg, 0.09 mmol) in CH₂Cl₂ (14 ml) umgesetzt.

Ausbeute: 863 mg als Reaktionsprodukt (70%, ¹H-NMR), gelbes Öl.

$R_f = 0.35$ [PE/Aceton = 7/3(v/v)].



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.06$ (t, ³*J* = 7.3 Hz, 3 H, 2''-H), 1.36 (s, 3 H, 1'''-H oder 4-H), 1.40 (s, 3 H, 1'''-H oder 4-H), 1.65–1.95 (m, 2 H, 1''-H), 2.77 (dd, ³*J* = 11.8, 3.3 Hz, 1 H, 2-H), 6.68 (dt, ³*J*_t = 7.0, ⁴*J*_d = 1.8 Hz, 1 H, 4'-H), 7.23 (ddd, ³*J* = 8.8, 7.0 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1 H, 3'-H), 7.52 (dd, ³*J* = 7.0 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1 H, 5'-H), 7.71 (dd, ³*J* = 8.8 Hz, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1 H, 2'-H).

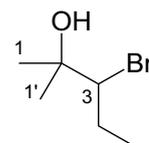
¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): $\delta = 12.91$ (C-2''), 21.72 (C-1''), 25.26, 29.27 (C-4 oder C-1'''), 58.18 (C-2), 71.95 (C-3), 113.14 (C-4'), 133.82 (C-2'), 137.23, 137.85 (C-5', C-3'), 169.76 (C-1), 175.4 (C-1').

5.6.4.1.2 Photolyse von *N*-(2-Hydroxy-2-methyl-3-propyl-1-carboxyloxy)pyridin-2(1*H*)thion (**3a**) zu 3-Brom-2-methyl-2-pentanol (**1a**)

Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift 5.6.3.2 wurde das Reaktionsprodukt **3a** mit BrCCl_3 (2.38 g, 12.0 mmol) in C_6H_6 (20 ml) umgesetzt. Das Produkt **1a** wurde mittels Kugelrohrdestillation (Sdp.: 120–140 °C/50 mbar) isoliert.

Ausbeute: 277 mg (1.53 mmol, 51%, 2 Stufen bezogen auf **4a**), farbloses Öl.

$R_f = 0.54$ [PE/MTB = 5/1 (v/v)].



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.11$ (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3 H, 5-H), 1.32 (s, 3 H, 1-H oder 1'-H), 1.36 (s, 3 H, 1'-H oder 1-H), 1.73 (ddq, $^2J_d = 14.2$ Hz, $^3J_d = 11.3$ Hz, $^3J_q = 7.3$ Hz, 1 H, 4-H), 1.94 (ddq, $^2J_d = 14.2$ Hz, $^3J_d = 2.1$ Hz, $^3J_q = 7.3$, 1 H, 4-H), 2.23 (s, 1 H, OH), 3.98 (dd, $^3J = 11.3$, 2.1 Hz, 1 H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 13.67$ (C-5), 25.66 (C-4), 26.75, 27.30 (C-1, C-1'), 72.52 (C-2), 74.23 (C-3).

IR (NaCl): $\nu = 3405$ (s) cm^{-1} , 2974 (s), 2878 (s), 1704 (s), 1462 (m), 1380 (s), 1165 (s), 1132 (s), 806 (s), 624 (s).

MS (70 eV): $m/z = 167/165$ (2) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 100 (4) [$\text{M}^+ - \text{HBr}$], 83 (4) [$\text{M}^+ - \text{HOBr}$], 59 (100) [$\text{C}_4\text{H}_{11}^+$], 43 (28) [C_3H_7^+].

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{BrO}$ (181.1): Ber. C 39.80 H 7.24

Gef. C 40.65 H 7.21.

5.6.4.1.3 Darstellung von *N*-(2-Hydroxy-2-methyl-3-propyl-1-carboxyloxy)pyridin-2(1*H*)thion (**3a**) (Variante 2)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5.6.3.1 wurde 2-Ethyl-3-hydroxy-3-methylbutansäure (**4a**) (439 mg, 3.0 mmol) mit *N*-(Hydroxy)pyridin-2(1*H*)thion (**7**) (401 mg, 3.15 mmol) und DIC (416 mg, 3.30 mmol) und CH_2Cl_2 (14 ml) umgesetzt. Für diesen Ansatz wurde kein DMAP verwendet.

Ausbeute: 856 mg als Reaktionsprodukt (70%, $^1\text{H-NMR}$), gelbes Öl.

Die erhaltenen spektroskopischen Daten entsprechen denen aus Abschnitt 5.6.4.1.1.

5.6.4.1.4 Photolyse von *N*-(2-Hydroxy-2-methyl-3-propyl-1-carbonyloxy)pyridin-2(1*H*)thion (3a) zu 3-Brom-2-methyl-2-pentanol (1a)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5.6.3.2 wurde das Reaktionsprodukt **3a** mit BrCCl_3 (2.38 g, 12.0 mmol) in C_6H_6 (20 ml) umgesetzt. Das Produkt **1a** wurde mittels Kugelrohrdestillation (Sdp.: 120–130°C/50 mbar) isoliert.

Ausbeute: 271 mg (1.50 mmol, 50%, 2 Stufen bezogen auf **4a**), farbloses Öl.

Die erhaltenen spektroskopischen Daten entsprechen denen aus Abschnitt 5.6.4.1.2.

5.6.4.1.5 Darstellung von *N*-(2-Hydroxy-2-methyl-3-propyl-1-carbonyloxy)pyridin-2(1*H*)thion (3a) (Variante 3)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5.6.3.1 wurde 2-Ethyl-3-hydroxy-3-methylbutancarbonsäure (**4a**) (439 mg, 3.0 mmol) mit *N*-Hydroxypyridin-2(1*H*)thion (**7**) (401 mg, 3.15 mmol), DIC (416 mg, 3.30 mmol) und DMAP (11.0 mg, 0.09 mmol) in CH_2Cl_2 (14 ml) umgesetzt.

Ausbeute: 860 mg als Reaktionsprodukt (70%, $^1\text{H-NMR}$), gelbes Öl.

Die erhaltenen spektroskopischen Daten entsprechen denen aus Abschnitt 5.6.4.1.1.

5.6.4.1.6 Photolyse von *N*-(2-Hydroxy-2-methyl-3-propyl-1-carbonyloxy)pyridin-2(1*H*)thion (3a) zu 3-Brom-2-methyl-2-pentanol (1a)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5.6.3.2 wurde das Reaktionsprodukt **3a** mit BrCCl_3 (2.38 g, 12.0 mmol) in C_6H_6 (20 ml) umgesetzt. Das Produkt wurde mittels Kugelrohrdestillation (Sdp.: 120–130°C/50 mbar) isoliert.

Ausbeute: 257 mg (1.42 mmol, 48%, 2 Stufen bezogen auf **4a**), farbloses Öl.

Die erhaltenen spektroskopischen Daten entsprechen denen aus Abschnitt 5.6.4.1.2.

5.6.4.1.7 Versuch zur Darstellung von *N*-(2-Hydroxy-2-methyl-3-propyl-1-carboxyloxy)-5-(*p*-methoxyphenyl)-4-methyl-thiazol-2(3*H*)thion (17) und anschließender Photoreaktion

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5.6.3.1 wurden 146 mg (1.0 mmol) 2-Ethyl-3-hydroxy-3-methyl-butansäure (4a) mit *N*-Hydroxy-5-(*p*-methoxyphenyl)-4-methyl-thiazol-2(3*H*)thion (17)^[18] (400 mg, 1.05 mmol), DIC (139 mg, 1.10 mmol), DMAP (3.66 mg, 0.03 mmol) und CH₂Cl₂ (6 ml) umgesetzt. Das ¹H-NMR-Spektrum des Reaktionsprodukts ließ keine Zuordnung zur gewünschten Verbindung zu und es wurde direkt in der Photoreaktion umgesetzt. Die Photoreaktion erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5.6.3.2 mit dem erhaltenen Reaktionsprodukt, BrCCl₃ (793 mg, 4.00 mmol) und C₆H₆ (7 ml). Die Belichtungsreaktion erfolgte im RPR-100 Rayonet[®] Photoreaktor bei einer Wellenlänge von λ = 300 nm.

Ausbeute: 28 mg (7a <<5%, ¹H-NMR, stark verunreinigt), gelbes Öl.

5.6.5 Mechanistische Untersuchungen zu einer möglichen Bildung des 2-Ethyl-3,3-dimethyl-β-propiolacton (18)

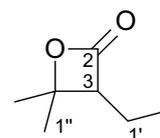
5.6.5.1 Darstellung von 2-Ethyl-3,3-dimethyl-β-propiolacton (18) durch Umsetzung von 2-Ethyl-3-hydroxy-3-methylbutansäure (4a) mit DIC

Zu einer Lösung von 2-Ethyl-3-hydroxy-3-methylbutansäure (4a) (43.9 mg, 0.34 mmol) in CH₂Cl₂ (2 ml) wurde eine Lösung von DIC (42.8 mg, 0.34 mmol) in CH₂CH₂ (2 ml) zuge tropft. Die Reaktionslösung wurde 20 h bei 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Produkt über eine Säulenfiltration [SiO₂, PE/Et₂O = 2/1 (v/v)] isoliert.

Ausbeute: 31.2 mg (0.27 mmol, 81%), farblose Flüssigkeit.

$R_f = 0.52$ [PE/Et₂O = 2/1 (v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.04 (t, ³J = 7.5 Hz, 3 H, 2'-H), 1.50 (s, 3 H, 1''-H), 1.60 (s, 3 H, 1''-H), 1.66 (m_c, 1 H, 1'-H), 1.82 (m_c, 1 H, 1'-H), 3.12 (t, ³J = 8.2 Hz, 1 H, 3-H).



^{13}C -NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 11.89 (C-2'), 18.42 (C-1'), 21.73, 28.07 (C-1''), 59.83 (C-3), 79.99 (C-4), 171.3 (C-2).

Die erhaltenen Spektren entsprechen den literaturbekanntesten Daten.^[19]

5.6.5.2 Untersuchung zur nucleophilen Öffnung von 2-Ethyl-3,3-dimethyl- β -propiolacton (**18**) mit *N*-(Hydroxy)pyridin-2(1*H*)thion (**13**)

Zu einer Lösung von 2-Ethyl-3-hydroxy-3-methylbutansäure (**4a**) (43.9 mg, 0.34 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) wurde eine Lösung von DIC (42.8 mg, 0.34 mmol) in CH_2CH_2 (2 ml) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 3 h bei 20°C gerührt, bis laut DC-Kontrolle signifikant das Lacton **18** gebildet war. Anschließend wurde *N*-(Hydroxy)pyridin-2(1*H*)thion (**7**) (43.3 mg, 0.34 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung weitere 20 h bei 20°C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Reaktionsprodukt (132 mg) isoliert. Die Bestimmung der Ausbeuten an Radikalvorläufer **13a** erfolgte durch Auswertung der ^1H -NMR-Integrale. Ausbeute **3a**: 10%, nicht umgesetztes **18**: 60%.

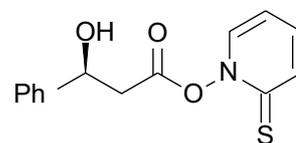
5.6.6 Radikalische Synthese der Styrol-abgeleiteten Bromhydrine **4** und **5**

5.6.6.1 Darstellung von (*R*)-2-Brom-1-phenylethanol (**1b**)

5.6.6.1.1 Darstellung von *N*-[(*S*)-3-Hydroxy-3-phenyl-propionyl]pyridin-2(1*H*)thion (**3b**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5.6.3.1 wurde 332 mg (2.0 mmol) (*S*)-3-Hydroxy-3-phenyl-propionsäure (**4b**) mit *N*-(Hydroxy)pyridin-2(1*H*)thion (**7**) (267 mg, 2.10 mmol), 278 mg (2.20 mmol) DIC und DMAP (7.33 mg, 0.06 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) umgesetzt.

Ausbeute: 623 mg eines gelben Öls.



Die Signale aus den ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren waren nicht eindeutig zuzuordnen.

5.6.6.1.2 Photolyse *N*-[(*S*)-3-Hydroxy-3-phenyl-propionyl]pyridin-2(1*H*)thion (**9b**) zu (*R*)-2-Brom-1-phenylethanol (*R*)-(**1b**)

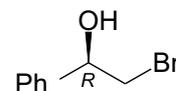
Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5.6.3.2 wurden das Reaktionsprodukt **3b** mit BrCCl_3 (1.59 g, 8.0 mmol) und C_6H_6 (14 ml) umgesetzt. Das gewünschte Produkt wurde säulenchromatographisch [SiO_2 , PE/MTB = 3/1 (v/v)] isoliert.

Ausbeute: 160 mg (0.80 mmol, 40 %, 2 Stufen bezogen auf **4b**), farbloses Öl.

$R_f = 0.42$ [PE/MTB = 3/1 (v/v)].

$[\alpha]_D^{25} = -40.80$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

Literaturangabe^[20b]: $[\alpha]_D^{25} = -39$ (c 8.0, CHCl_3).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 2.66$ (br s, 1 H, OH), 3.54 (dd, $^3J = 10.4, 8.9$ Hz, 1 H, 1-H), 3.64 (dd, $^3J = 10.4, 3.5$ Hz, 1 H, 1-H), 4.93 (dd, $^3J = 8.9, 3.5$ Hz, 1 H, 2-H), 7.32–7.41 (m, 5 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 40.18$ (C-1), 73.80 (C-2), 126.0, 128.4, 128.7, 140.3 (C-Ph).

Die erhaltenen Spektren entsprechen den literaturbekannten Daten.^[20]

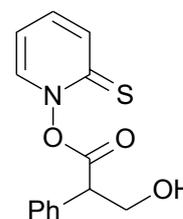
5.6.6.2 Darstellung von 2-Brom-2-phenylethanol (**1c**)

5.6.6.2.1 Darstellung des Radikalvorläufers **3c** aus Tropasäure (**4c**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5.6.3.1 wurde Tropasäure (**4c**) (499 mg, 3.0 mmol) mit *N*-(Hydroxy)pyridin-2(1*H*)thion (**7**) (401 mg, 3.15 mmol), DIC (416 mg, 3.30 mmol) und DMAP (11.0 mg, 0.09 mmol) und CH_2Cl_2 (14 ml) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug hierbei 3 h.

$R_f = 0.78$ (PE/Aceton = 7/3).

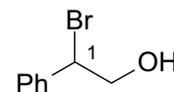
Die Signale aus den $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren waren nicht eindeutig zuzuordnen.



5.6.6.2.2 Photolyse von **3c** zu 2-Brom-2-phenylethanol (**1c**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5.6.3.2 wurde das Reaktionsprodukt **3c** aus Abschnitt 2.5.1, BrCCl_3 (2.38 g, 12.0 mmol) und C_6H_6 (20 ml) eingesetzt. Das gewünschte Produkt **5** wurde säulenchromatographisch [SiO_2 , PE/MTB = 5/1 (v/v)] isoliert.

Ausbeute: 90.1 mg (0.45 mmol, 15%, 2 Stufen bezogen auf **4c**), farblose Flüssigkeit.



$R_f = 0.19$ [PE/MTB = 5/1 (v/v)].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 2.10$ (br s, 1 H, OH), 3.96 (dd, $^3J = 12.2, 5.7$ Hz, 2 H, 2-H), 4.08 (dd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz, 1 H, 2-H), 5.07 (dd, $^3J = 7.8, 5.7$ Hz, 1 H, 1-H), 7.26–7.45 (m, 5 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 57.12$ (C-1), 67.55 (C-2), 127.52, 128.49, 129.32, 138.21 (C-Ph).

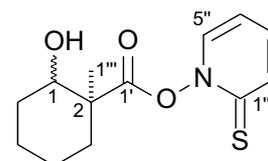
Die erhaltenen Spektren entsprechen den literaturbekannten Daten.^[21]

5.6.7 Radikalische Darstellung von 2-Brom-2-methylcyclohexanol (**1d**)

5.6.7.1 Darstellung des Radikalvorläufers **3dd** aus 1-Methyl-2-hydroxycyclohexylcarbonsäure (**4d**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5.6.3.1 wurde 1-Methyl-2-hydroxycyclohexylcarbonsäure (**4d**) (100 mg, 0.62 mmol, *cis:trans* = 69:31), *N*-(Hydroxy)pyridin-2(1*H*)-thion (**7**) (82.7 mg, 0.65 mmol), DIC (85.8 mg, 0.68 mmol) und DMAP (2.32 mg, 0.02 mmol) in CH_2Cl_2 (4 ml) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug hierbei 5 h.

Ausbeute: 175 mg, gelbes Öl.



Die Signale aus den $^1\text{H-NMR}$ waren nicht eindeutig zuzuordnen.

5.6.7.2 Photolyse von **3d** zu 2-Brom-2-methylcyclohexanol (**1d**)

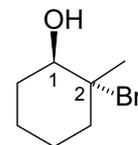
Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5.6.3.1 wurden das Reaktionsprodukt **3d** mit BrCCl_3 (492 mg, 2.48 mmol) in C_6H_6 (4 ml) umgesetzt. Das gewünschte Produkt wurde säulenchromatographisch [PE/MTB = 3/1 (v/v)] gereinigt.

Ausbeute: 104 mg, davon 42.5 mg (0.22 mmol, 35 %, 2 Stufen bezogen auf **4d**) Produkt **7d**, farbloses Öl und 61.6 mg (0.27 mmol) nicht abtrennbares 2-(Trichlormethyl)-sulfanylpyridin.

trans-**1d**:

$R_f = 0.34$ [PE/Et₂O = 3/1 (v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.35\text{--}1.60$ (m, 4 H), 1.77 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.69–2.04 (m, 2 H), 2.20–2.35 (m, 2 H), 2.71 (br s, OH) 3.93 (m_c, 1 H, 1-H)

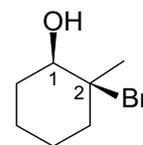


¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 23.64, 23.71, 23.80$ (C-4, C-5, C-6), 29.99 (2-CH₃), 42.47 (C-3), 76.09 (C-2), 77.95 (C-1).

cis-**1d**:

$R_f = 0.34$ [PE/Et₂O = 3/1 (v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.31\text{--}1.65$ (m, 4 H), 1.87 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.69–2.04 (m, 2 H), 2.10–2.37 (m, 2 H), 2.71 (br s, OH), 2.91 (dd, ³J = 10.4, 4.0 Hz, 1 H, 1-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 22.55, 24.14, 31.52$ (C-4, C-5, C-6), 32.42 (2-CH₃), 41.33 (C-3), 76.37 (C-2), 79.60 (C-1).

5.6.7.3 Umsetzung von 1-Methylcyclohexen (**20**) zu *trans*-2-Brom-2-methylcyclohexanol (**1d**) als Referenzverbindung

Zu einer Lösung 1-Methylcyclohexen (**20**) (300 mg, 3.13 mmol) in CH₂Cl₂ (10 ml) wurde eine Lösung von *m*CBPA (920 mg, 3.75 mmol, 70%) in CH₂Cl₂ (10 ml) bei 0°C innerhalb von 15 min zugetropft. Die Reaktionslösung wurde weitere 24 h bei 20°C gerührt und nach Entfernen des Lösungsmittels das Zwischenprodukt 1,2-Epoxy-1-methylcyclohexan (**21**)^[28b] säulenchromatographisch [SiO₂, PE/Et₂O = 5/1 (v/v)] isoliert.

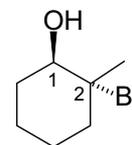
Ausbeute: 189 mg (**21**, 1.69 mmol, 54%), farblose Flüssigkeit.

Zu einer Lösung von 1,2-Epoxy-1-methylcyclohexan (**21**) (121 mg, 1.08 mmol, 1.0 Äquiv.) in Et₂O (10 ml) wurde festes MgBr₂·Et₂O (1.11 g, 4.32 mmol, 4.0 Äquiv.) bei 20°C portionsweise zugegeben und die Lösung 4 h bei 20°C gerührt. Anschließend wurde Et₂O (10 ml) zugegeben und die Reaktion mit Phosphatpuffer (10 ml, pH 6.5, 1 M) gequencht. Die organische

Phase wurde separiert und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 7 ml) extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Produkt als Gemisch der beiden Isomere *trans*-**1d** und *trans*-**22** erhalten.

Ausbeute: 173 mg (0.90 mmol, 83%, *trans*-**1d**:**22** = 56:44), farblose Flüssigkeit,

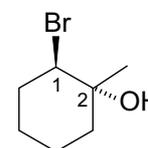
trans-2-Brom-2-methylcyclohexanol *trans*-(**1d**)



Die erhaltenen spektroskopischen Daten entsprechen denen aus Abschnitt 5.6.7.2

trans-2-Brom-1-methylcyclohexanol *trans*-(**22**)

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.32–1.58 (m, 3 H), 1.35 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.38–1.72 (m, 2 H), 1.77–2.03 (m, 2 H), 2.20–2.30 (m, 1 H), 4.15 (dd, ³J = 11.6, 4.3 Hz, 1 H, 1-H)



¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 22.83 (C-4 oder C-5), 23.18 (2-CH₃), 26.35 (C-4 oder C-5), 34.81, 38.22 (C-3, C-6), 66.12 (C-2), 72.55 (C-1).

Die erhaltenen spektroskopischen Daten für *trans*-**22** entsprechen den vorliegenden Referenzdaten.^[24]

5.6.8 Versuche zur radikalischen Darstellung von 1-Brom-1-hydroxymethylcyclohexan (**25**)

5.6.8.1 Versuch zur Darstellung des Radikalvorläufers (**24**) aus (–)-(*R*)-Hexahydro-mandelsäure (**23**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5.6.3.1 wurde (–)-*R*-Hexahydro-mandelsäure (**23**) (316 mg, 2.0 mmol) mit *N*-(Hydroxy)pyridin-2(1*H*)thion (**7**) (267 mg, 2.10 mmol), DIC (278 mg, 2.20 mmol) und DMAP (7.33 mg, 0.06 mmol) in CH₂Cl₂ (10 ml) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug hierbei 5 h. Die erhaltene Verbindung wurde direkt der anschließenden Photoreaktion unterzogen.

5.6.8.2 Versuch zur photochemischen Bildung von (1-Brom-1-hydroxymethyl)-cyclohexan (25)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5.6.3.2 wurde das Reaktionsprodukt aus Abschnitt 5.6.8.1 mit BrCCl_3 (1.59 g, 8.0 mmol) und C_6H_6 (14 ml) umgesetzt. Nach Säulenchromatographie [PE/MTB = 3/1 (v/v)] konnten keine identifizierbaren Produkte erhalten werden.

5.6.9 Versuch zur radikalischen Darstellung von 5-Brom-cyclohex-4-en-1,2,3-triol (28)

5.6.9.1 Versuch zur Darstellung des Radikalvorläufers (27) aus (-)-Shikimisäure (26)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5.6.3.1 wurde (-)-Shikimisäure (26) (122 mg, 0.70 mmol) mit *N*-(Hydroxy)pyridin-2(1*H*)thion (7) (93.5 mg, 0.74 mmol), DIC (97.2 mg, 0.77 mmol) und DMAP (5.99 mg, 0.05 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug hierbei 5 h. Das erhaltene Reaktionsprodukt wurde direkt im Anschluss der Radikalreaktion (Abschnitt 5.6.9.2) unterzogen.

5.6.9.2 Versuch zur Radikalreaktion zum bromierten (-)-Shikimisäure-Derivat 28

Das Reaktionsprodukt aus Abschnitt 5.6.9.1 wurde mit BrCCl_3 (555 mg, 2.8 mmol) in C_6H_6 (5 ml) versetzt und katalytische Mengen AIBN zugegeben. Der Ansatz wurde für 30 min bei 80 °C unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels konnten keine definierten Produkte aus dem ^1H -NMR-Spektrum beobachtet werden.

5.7 Literatur

- [1] a) J. W. Blunt, B. R. Cropp, M.H.G. Munro, P.T. Northcote, M.R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 1–48; b) D.J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 1–48.
- [2] A. Butler, J. V. Walker, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1937–1944.
- [3] S.L. Neidleman, J. Geigert, *Biohalogenations: Principles, Basic Roles and Applications*, Ellis Horwood Limited: Chichester, **1986**, 112.
- [4] A. Fukuzawa, M. Aye, Y. Takasugi, M. Nakamura, M. Tamura, A. Murai, *Chem. Lett.* **1994**, 2307–2310.
- [5] a) C. Bonini, G. Righi, *Synthesis* **1994**, 225–238; b) S. Raghavan, S. R. Reddy, K. A. Tony, C. N. Kumar, A. K. Varma, A. Nangia, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5838–5841; c) P. L. Bailey, A. D. Briggs, R. F. W. Jackson, J. Pietruszka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3359–3364; d) V. Conte, F. Di Furia, S. Moro, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8609–8612; e) A. Roedig, In *Houben-Weyl*, 4. Auflage, Vol. 5/4, Hrsg. E. Müller, Thieme Stuttgart, **1960**, 133.
- [6] a) H. Sharghi, K. Niknam, M. Pooyan, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6057–6064; b) C. A. M. Afonso, N. M. L. Vieira, W. B. Motherwell, *Synlett* **2000**, 382–384; c) H. Sharghi, H. Naeimi, *J. Chem. Res. (S)* **1999**, 310–311; d) M. Chini, P. Crotti, C. Gardelli, F. Macchia *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3805–3812; e) E. Alvarez, N. T. Nuñez, V. S. Martín, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3429–3431.
- [7] a) D. Crich, L. Quintero, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1413–1428; b) W. B. Motherwell, C. Imboden, In *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 1; P. Renaud, M. P. Sibi, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim **2001**, 109; c) D. H. R. Barton, J. A. Ferreira, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9347–9366.
- [8] a) M. Schwarz, Dissertation, Universität Würzburg, **2000**; b) J. Hartung, M. Schwarz, *Synlett* **2000**, 371–373.
- [9] J. Hartung, B. Hertel, F. Trach, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1187–1192.
- [10] M. Hamdani, B. De Jeso, H. Deleuze, B. Maillard, *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, *4*, 1229–1232.
- [11] S. Yamagiva, H. Kosugi, H. Uda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51* (10), 3011–3015.
- [12] B. B. Snider, T. Kwon, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1965–1068.
- [13] C. Batandier, G. Taillandier, A. Boucherle, P. Walrant *Pharmazie* **1986**, *41*, 632–634.

- [14] C. J. Winfield, Z. Al-Mahrizy, M. Gravestock, T. D. H. Bugg, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3277–3289.
- [15] G. Fráter, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 144, 1383–1390.
- [16] J. Hartung, Dissertation, TH Darmstadt, **1990**.
- [17] Ich danke Herrn Dr. R. Kneuer für die Bereitstellung der Verbindung **7**.
- [18] Ich danke Herrn Dipl.-Chem. T. Gottwald für die Bereitstellung der Verbindung **17**; J. Hartung, T. Gottwald, K. Špehar, *Synlett* **2003**, 227.
- [19] C. Wedler, K. Kleiner, A. Kunath, H. Schick, *Liebigs Ann.* **1996**, 881–885.
- [20] a) D. J. Cross, J. A. Kenny, I. Houson, L. Campbell, T. Walsgrove, M. Wills, *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 1801–1806; b) M. Imuta, K. Kawai, H. Ziffer, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 16, 3352–3355.
- [21] H. Kotsuki, T. Shimaouchi, R. Ohshima, S. Fujiwara, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2709–2722.
- [22] M. A. Baig, D. V. Banthorpe, G. Carr, D. Whittaker, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1989**, *12*, 1981–1986.
- [23] P. Lupatelli, C. Bonini, L. Caruso, A. Gambacorta, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3360–3362.
- [24] a) F. Köhler, Diplomarbeit, Universität Würzburg, **2001**; b) S. Wolfe, D.V.C. Awang, *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 1381–1400.

6 Synthese von Aplysiapyranoid A und abgeleiteter Naturstoff-Derivate

6.1 Einleitung und Motivation

Die Wissenschaft hat im Laufe der vergangenen Jahrzehnte besonders die marine Welt für sich entdeckt.^[1,2] Für die Chemie ist dieser Lebensraum vor allem aufgrund seiner Reichhaltigkeit an Verbindungen unterschiedlichster Substanzklassen in den Mittelpunkt gerückt. Die hohe Diversität dieser Substanzen bietet insbesondere die Möglichkeit, neue Quellen für Leitstrukturen biologisch aktiver Substanzen zu finden und diese nutzbar zu machen.^[2] Meerwasser kann als ein quasi unerschöpfliches Reservoir an Halogeniden angesehen werden. Marine Organismen machen sich dies zu Nutze, um halogenierte Verbindungen aufzubauen.^[3] Diesen Substanzen wird zumeist eine große Bandbreite an biologischen Aktivitäten zugesprochen und sie erlauben den marinen Lebewesen, diese beispielsweise als Abwehrstoffe gegen Fraßfeinde einzusetzen.^[4] Seehasen, z.B. die Meeresschnecken der Gattung *Aplysia* reichern ausgewählte Algen-Metabolite in Verdauungsdrüsen an, die langsam freigesetzt werden und abstoßend auf eventuelle Angreifer wirken.^[5] Aus der Mitteldarmdrüse von *Aplysia kurodai* wurden vier hochhalogenierte Tetrahydropyrane, die Aplysiapyranoide A–D (1–4), isoliert (Abb. 6.1).^[5,6]

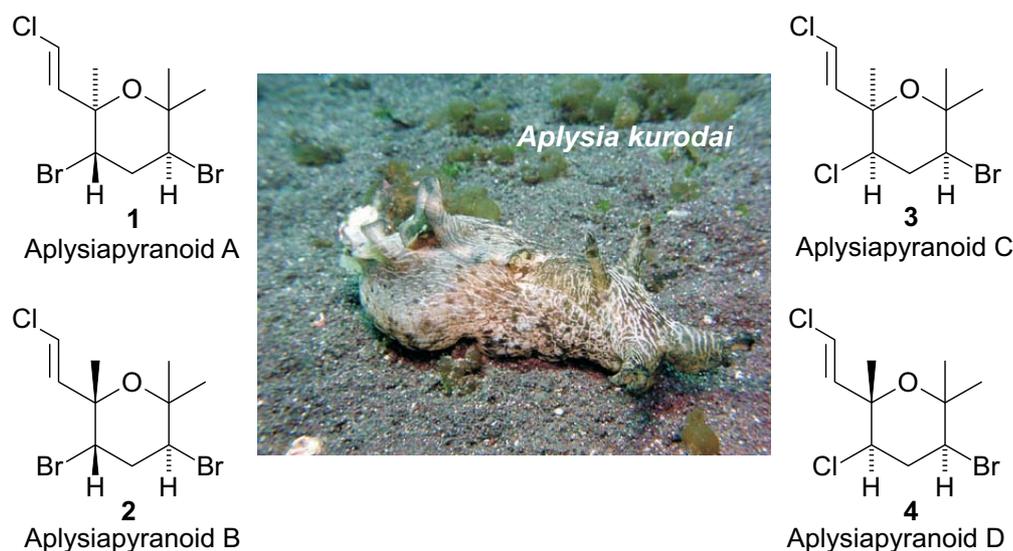


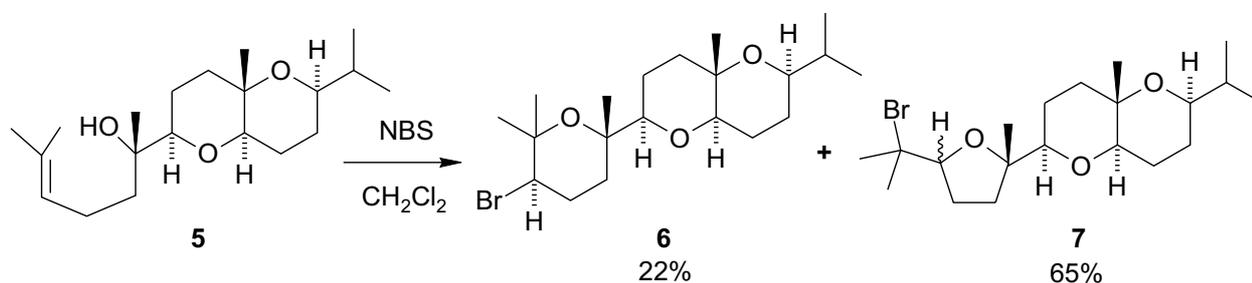
Abbildung 6.1. Aus *Aplysia kurodai* isolierte Inhaltsstoffe Aplysiapyranoide A–D (1–4).^[5,6]

Die Tatsache, dass Aplysiapyranoide cytotoxische Aktivitäten gegen Standardkrebszellen Vero, MDCK und B₁₆ (IC₅₀ = 19–96 µg/ml) und Aplysiapyranoid D (**4**) auch gegen humane Tumorzellen (Moser; IC₅₀ = 14 µg/ml) zeigen,^[6] hat diese Substanzen zu attraktiven Zielmolekülen für totalsynthetische Ansätze werden lassen. Aus diesem Gesichtspunkt wurde in der vorliegenden Studie eine neue Synthesestrategie zum Aufbau mehrfach halogenerter Tetrahydropyrane ausgearbeitet. Das folgende Kapitel ist in zwei Teile gegliedert. Zunächst wurden in ein methodisches Studien die grundlegenden Vorarbeiten ausgearbeitet, die anschließend in der Totalsynthese des Aplysiapyranoids A (**1**), dessen 5-Epimer und weiterer Derivate angewendet wurden.

6.2 Synthese von Aplysiapyranoid-Modellsystemen – Methodische Arbeiten

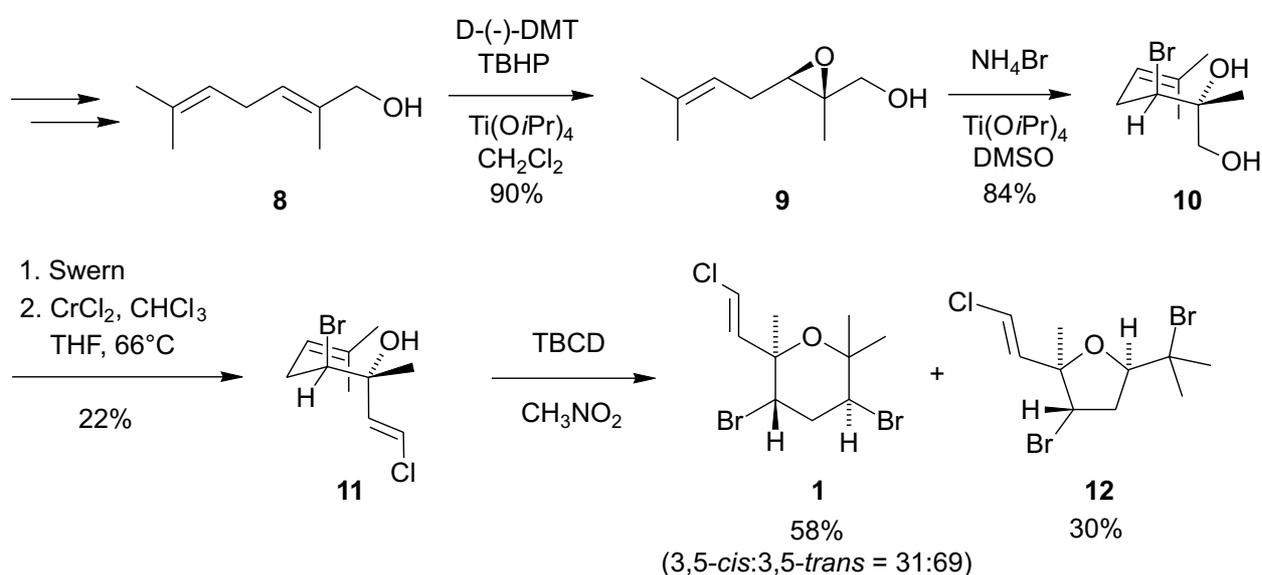
6.2.1 Motivation

Viele Naturstoffe mit Tetrahydropyrangerüst, z.B. Thyrsiferol, unterliegen einem 2,2,6,6-Substitutionsmuster.^[7] Der zielgerichtete Aufbau derartiger Tetrahydropyrane durch Elektrophil-induzierte Ringschlussreaktionen von substituierten Bishomoallylalkoholen ist häufig mit Problemen behaftet, da ein Großteil der Produktbildung nicht über die gewünschte 6-*endo*-Cyclisierungsreaktion sondern über die konkurrierende 5-*exo*-Cyclisierung verläuft. Beispielsweise wird bei der Synthese des Thyrsiferol-Modellsystems **6** aus der NBS-vermittelten Bromcyclisierung von Bishomoallylalkohol **5** als Hauptprodukt das aus der 5-*exo*-Cyclisierung hervorgehende Tetrahydrofuranderivat **7** gebildet (Schema 6.1).^[8]



Schema 6.1. Synthese des Thyrsiferol-Modellsystems **6**.

Nach der Isolierung der Aplysiapyranoide A–D befasste sich die Gruppe um Jung mit den ersten Totalsynthesen der Aplysiapyranoide A, C und D.^[9] Da für alle Synthesen prinzipiell die gleiche Strategie verfolgt wurde, ist hier exemplarisch nur die Synthese des Aplysiapyranoids A dargestellt (Schema 6.11).^[9a] Die Schlüsselschritte wurden ausgehend von Dienol **8** beschrieben, das über eine Sharpless-Epoxidierung zu Epoxyalkohol **9** und anschließender Epoxidöffnung durch NH₄Br enantiomerenrein in das Bromhydrin **10** überführt wurde. Swern-Oxidation und Takai-Reaktion lieferten das Bromhydrin **11** in einer Ausbeute von 22%, welches in einer Bromcyclisierung mit TBCD die Cyclisierungsprodukte **1** und **12** als Gemisch in Ausbeuten von 58% (3,5-*cis*:3,5-*trans* = 31:69, **1**) und 30% (**12**) lieferte.

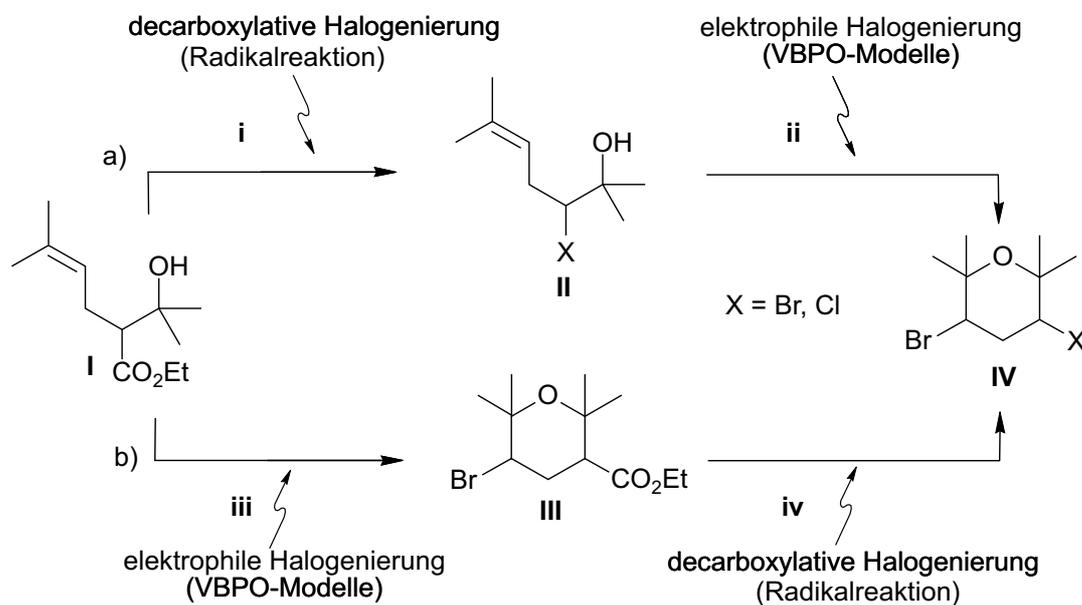


Schema 6.2. Synthese von Aplysiapyranoid A (**1**) nach Jung.^[9a]

Die Synthese liefert einen guten Zugang zu enantiomerenreinen Zielmolekülen. Allerdings ist in der Originalarbeit von Kakisawa, in der die Isolierung der Aplysiapyranoide beschrieben wurde, zwar ein Drehwert für das Aplysiapyranoid A angegeben ($[\alpha]_D^{25} = +4.4^\circ$, *c* 1.0, CHCl₃), die absolute Konfiguration wurde jedoch nicht bestimmt.^[6] Es bleibt des Weiteren festzuhalten, dass das Aplysiapyranoid A in der Arbeit von Jung nicht isoliert wurde, sondern nur als Mischung der verschiedenen Regio- und Diastereomere erhalten wurde und keine Massenangaben über erhaltene Mengen an Cyclisierungsprodukten angegeben wurden.

6.2.2 Strategie zum Aufbau von Aplysiapyranoid-Modellsystemen

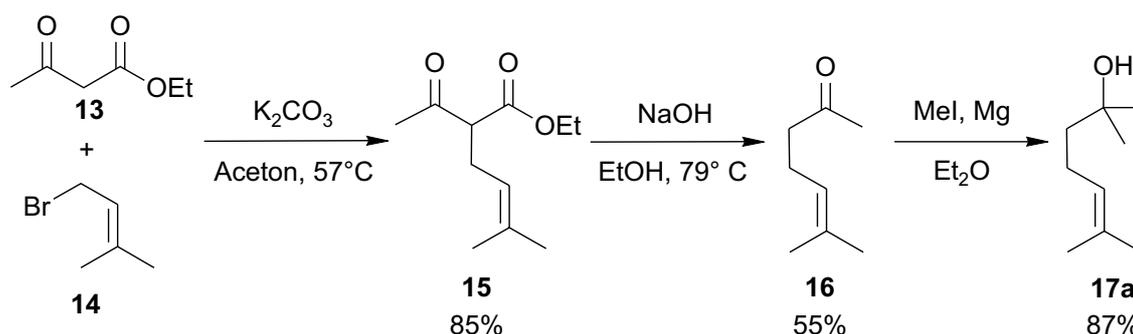
Zum Aufbau halogenerter *O*-Heterocyclen hat sich die in Kapitel 3 ausgearbeitete Methode der katalytischen Bromidoxidation mittels funktionaler Halogenidperoxidasen als effektiv erwiesen. Im Folgenden sollen halogenierte Tetrahydropyran-abgeleitete Naturstoffe bzw. deren Analoga ausgehend von substituierten Bishomoallylalkoholen beibehalten werden. Als Testsystem für Aplysiapyranoide wurde die strukturell vereinfachte Verbindung **IV** gewählt, die Substituenten in den Positionen des Musters 2,2,6,6 im Tetrahydropyran-Gerüst sowie Halogensubstituenten in den Positionen 3 und 5 besitzen (Schema 6.2). Dieses Grundmotiv **IV** sollte sich nun ausgehend von Bishomoallylalkohol **I** in zwei Varianten aufbauen lassen: a) Über eine zweistufige Sequenz aus decarboxylativer radikalischer Halogenierung (vgl. Kap. 5) mit anschließender elektrophiler Halogenierung (Schema 6.2, oben) bzw. b) eine umgekehrte Sequenz aus elektrophiler Halogenierung und anschließender radikalischer Halogenierung (Schema 6.2, unten).



Schema 6.3. Strategie zum Aufbau von Aplysiapyranoid-Modellsystemen.

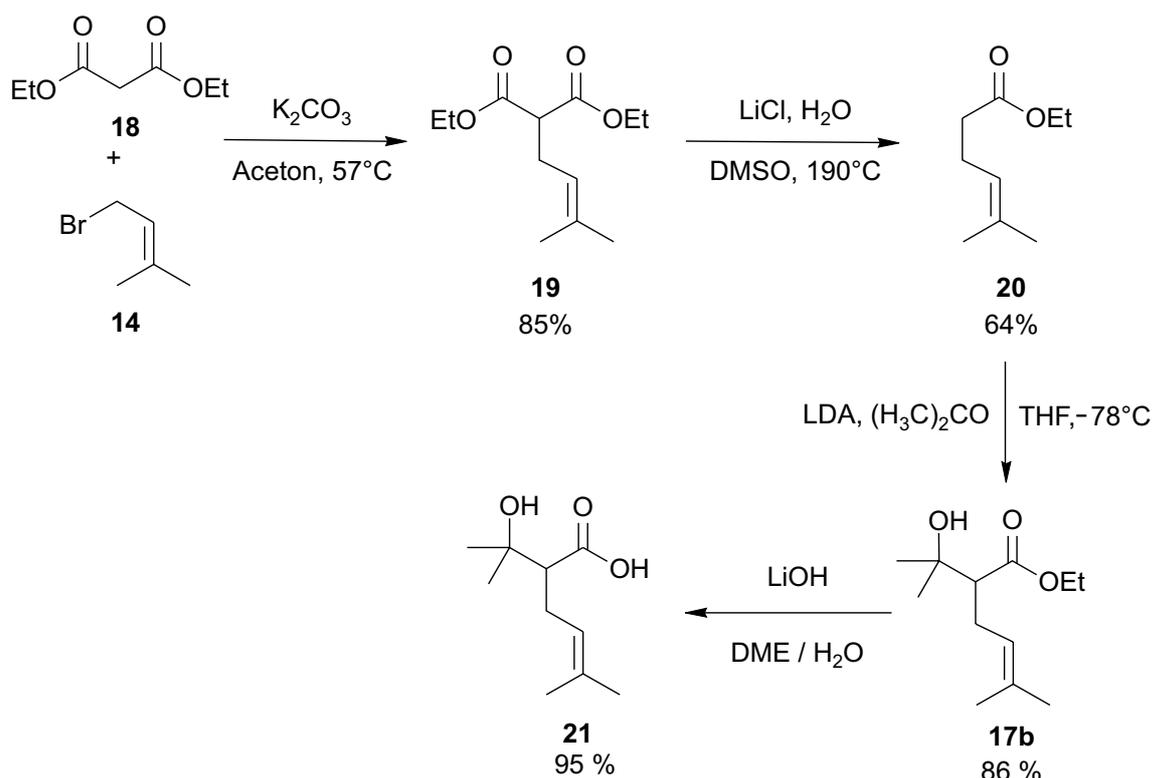
6.2.3 Synthese substituierter tertiärer Bishomoallylalkohole

Die dreistufige Synthese des Bishomoallylalkohols **17a** verlief ausgehend von Acetessigsäureethylester (**13**), der mit Dimethylallylbromid **14** und K_2CO_3 in Aceton zunächst in einer Ausbeute von 85% in den Ketoester **15** überführt wurde. Anschließend Decarboxylierung von **15**^[10] mit NaOH in EtOH ergab in einer Ausbeute von 55% das ungesättigte Keton **16**,^[11] das mit CH_3MgI in Et_2O in einer Ausbeute von 87% in den tertiären Bishomoallylalkohol **17a**^[12] überführt wurde.



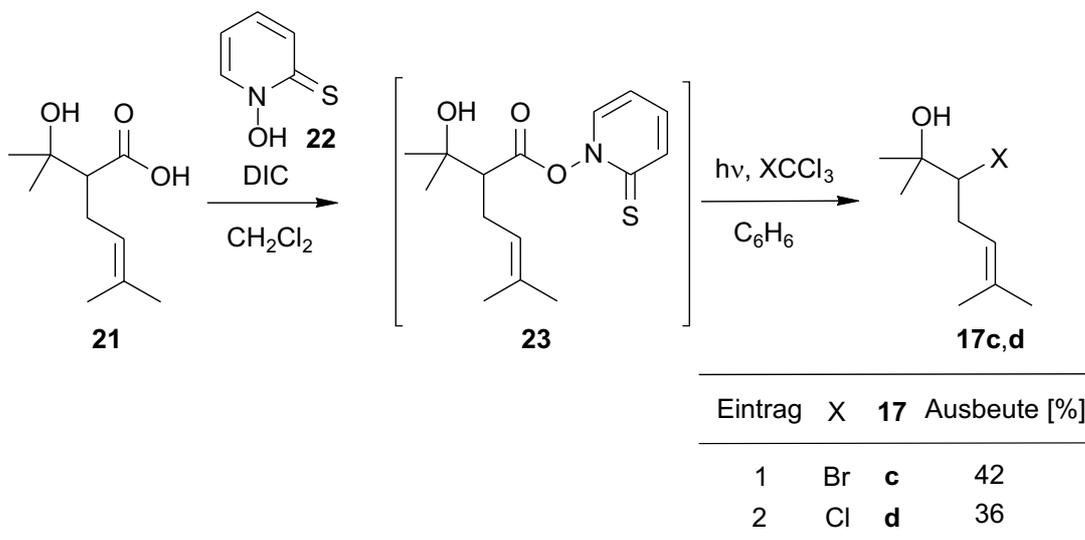
Schema 6.4. Synthese des substituierten tertiären Bishomoallylalkohols **17a** ausgehend von Acetessigsäureethylester **13**.

Als weiterer zentraler Baustein für die folgenden Untersuchungen wurde der Hydroxyester **17b** dargestellt (Schema 6.5). Bei dieser dreistufigen Synthese wurde zunächst Malonsäurediethylester **18** mit 3,3-Dimethylallylbromid (**14**) in Anwesenheit von K_2CO_3 zum Diester **19**^[13] in einer Ausbeute von 85% umgesetzt. Nach thermischer Decarboxylierung des Diesters **19** mit $LiCl/H_2O$ in DMSO konnte der Ester **20** in einer Ausbeute von 64% erhalten werden, der in einer anschließenden Aldoladdition mit Aceton und LDA als Base in den substituierten Bishomoallylalkohol **17b** in einer Ausbeute von 86% überführt wurde. Dieser wurde nach Verseifung mit LiOH in DME/H_2O ^[14] zunächst in einer Ausbeute von 95% in die Hydroxycarbonsäure **21** überführt (Schema 6.5).



Schema 6.5. Synthese des Bishomoallylalkohols **17b** ausgehend von Malonsäurediethylester **18** und anschließende Darstellung der Hydroxycarbonsäure **21**.

Die Hydroxycarbonsäure **21** wurde mit DIC und *N*-Hydroxy-2(1*H*)pyridinthion (**22**) in CH_2Cl_2 zum Radikalvorläufer **23** umgesetzt, der in Anwesenheit von $BrCCl_3$ bzw. CCl_4 in C_6H_6 photolysiert wurde (Schema 6.6).^[15] Dabei konnten bei Verwendung von $BrCCl_3$ der bromierte Bishomoallylalkohol **17c** in einer Ausbeute von 42% und beim Einsatz von CCl_4 der chlorierte Bishomoallylalkohol **17d** in einer Ausbeute von 36% erhalten werden.

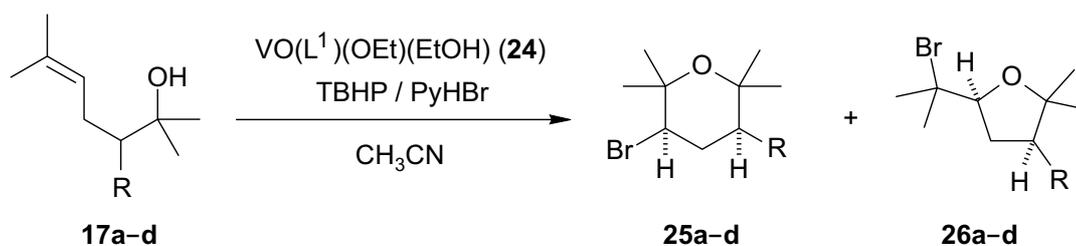


Schema 6.6. Darstellung der ungesättigten Halohydrine **17c** und **17d**.

6.2.4 Bromcyclisierungsreaktionen substituierter tertiärer Bishomoallylalkohole

Die Umsetzung von 2,6-Dimethyl-5-hepten-2-ol (**17a**) mit VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**24**) [L¹ = 2-(Salicyliden-imin)-1-hydroxybenzoldianion]^[16], TBHP und PyHBr in CH₃CN lieferte als Hauptprodukt das Tetrahydrofuran **26a**^[12] in einer Ausbeute von 28% und das Tetrahydropyran **25a**^[12] in einer Ausbeute von 24% (Eintrag 1). Die analoge Reaktion von Alkenol **17b** lieferte das Tetrahydropyran **25b** in einer Ausbeute von 14% (*cis:trans* = >95:<5) und das Tetrahydrofuran **26b** in einer Ausbeute von 36% (*cis:trans* = 71:29) (Tabelle 6.1, Eintrag 2).

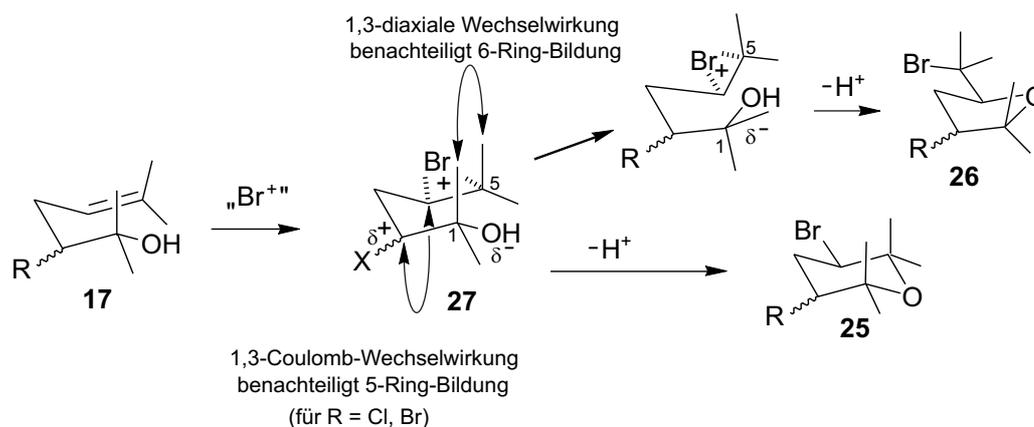
Tabelle 6.1. Bromcyclisierungen der substituierten tertiären Bishomoallylalkohole **17a–d** unter Verwendung von VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**24**), TBHP und PyHBr. [L¹ = 2-(Salicylidenimin)-1-hydroxybenzoldianion, vgl. Kapitel 2 und 3]



Eintrag	17	R	25 [%] (<i>cis:trans</i>)	26 [%] (<i>cis:trans</i>)
1	a	H	a 24	a 28
2	b	CO ₂ Et	b 14 (>95:<5)	b 36 (71:29)
3	c	Br	c 33 (75:25)	c 30 (67:33)
4	d	Cl	d 26 (71 :29)	d 19 (66:34)

Aus der Reaktion des Bromhydrins **17c** ließen sich das dibromierte Tetrahydropyran **25c** in einer Ausbeute von 33% (*cis:trans* = 75:25) und das Tetrahydrofuran **26c** in einer Ausbeute von 30% (*cis:trans* = 67:33) erhalten (Eintrag 3). Das Chlorhydrin **17d** lieferte das halogenierte Tetrahydropyran **25d** in einer Ausbeute von 26% (*cis:trans* = 71:29) und das Tetrahydrofuran **26d** (*cis:trans* = 66:34) wurde in einer Ausbeute von 19% gebildet (Eintrag 4).

Das Cyclisierungsverhalten tertiärer Alkenole entspricht nicht dem allgemeinen Trend, der für primäre bzw. sekundäre Bishomoallylalkohole beobachtet wurde, wobei an der Doppelbindung substituierten Bishomoallylalkoholen Stabilisierungseffekte in Kraft treten, die eine auftretende Polarisierung in einem im Übergangszustand gebildeten Bromoniumion stabilisieren und somit eine 6-*endo*-Cyclisierung bevorzugen lassen (vgl. Kapitel 3). Bei tertiären Alkenolen hingegen scheint dieser Effekt aufgrund sterischer Repulsion durch 1,3-diaxiale Wechselwirkungen zweier axialer Substituenten überkompensiert zu werden, die einer 6-*endo*-Cyclisierung entgegenwirken und eine Bildung der Tetrahydrofurane durch 5-*exo*-Cyclisierung bevorzugt ablaufen lässt (Schema 6.7, rechts).

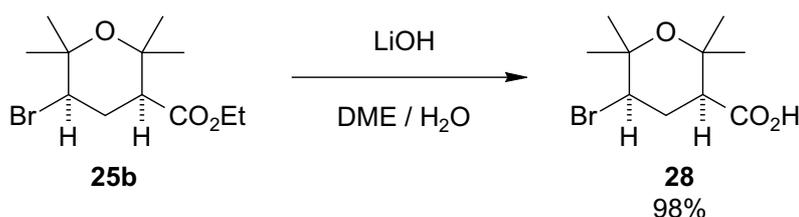


Schema 6.7. Postulierte Übergangszustände der Bromcyclisierung von tertiären Bishomoallylalkoholen **17** (Br^+ = VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**24**), TBHP, PyHBr).

Der Vergleich der in Tabelle 6.1 (Seite 189) gezeigten Cyclisierungsreaktionen zeigt, dass die halogensubstituierten Bishomoallylalkohole **17c** und **17d** (Einträge 3 und 4) eine höhere Regioselektivität bei der Cyclisierung zugunsten der Tetrahydropyran zeigen als das estersubstituierte **17b** bzw. unsubstituierte Alkenol **17a** (Einträge 1 und 2). Trotz der Tatsache, dass bei der Cyclisierung der Bishomoallylalkohole **17c** und **17d** ebenfalls 1,3-diaxiale Wechselwirkung zweier Methylgruppen auftreten sollten, könnte die gesteigerte Bildung von Tetrahydropyranen auf elektronische Effekte zurückgeführt werden. Das sich in 2-Position befindliche Brom- bzw. Chloratom kann aufgrund seiner Elektronegativität einen induktiven Effekt auf das Kohlenstoffatom C-2 ausüben, so dass eine positive Polarisierung an C-4 des im Übergangszustand der Cyclisierungsreaktion auftretenden Bromoniumions durch 1,3-Coulomb-Wechselwirkungen zwischen C-2 und C-4 benachteiligt würde (Schema 6.7). Dadurch würde ein Übergangszustand in Richtung Tetrahydrofuranbildung destabilisiert und somit der Einfluss der 1,3-diaxialen Wechselwirkung überkompensiert werden.

6.2.5 Alternative Syntheseroute von Aplysiapyranoid-Modellsystemen

Zur alternativen Darstellung von Aplysiapyranoid-Modellsystemen wurde das bereits erhaltene diastereomerenreine 3,5-*cis*-Tetrahydropyran **25b** aus oben genannter Cyclisierungsreaktion verwendet. Zunächst wurde der Tetrahydropyranylester **25b** mit LiOH in DME/H₂O in einer Ausbeute von 98% zur Tetrahydropyranycarbonsäure **28** verseift (Schema 6.8).



Schema 6.8. Verseifung des Esters **20b** zur Tetrahydropyranycarbonsäure **23**.

Die aus dieser Synthese erhaltene Carbonsäure **28** lieferte Kristalle, von denen eine Röntgenbeugungsanalyse durchgeführt werden konnte (Abb. 6.2).

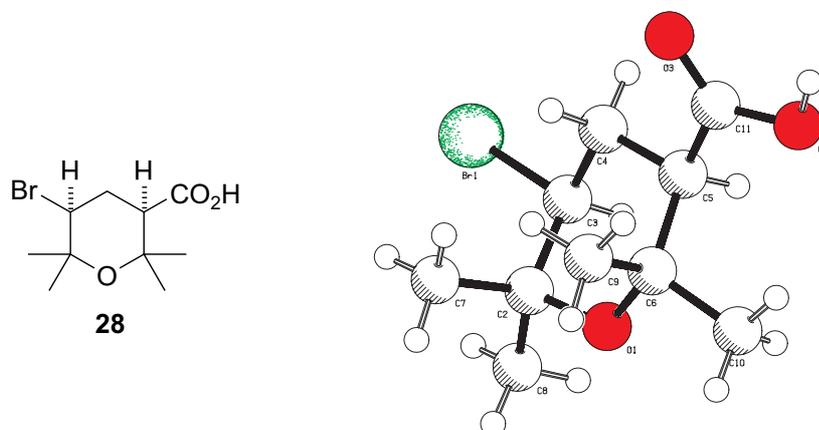
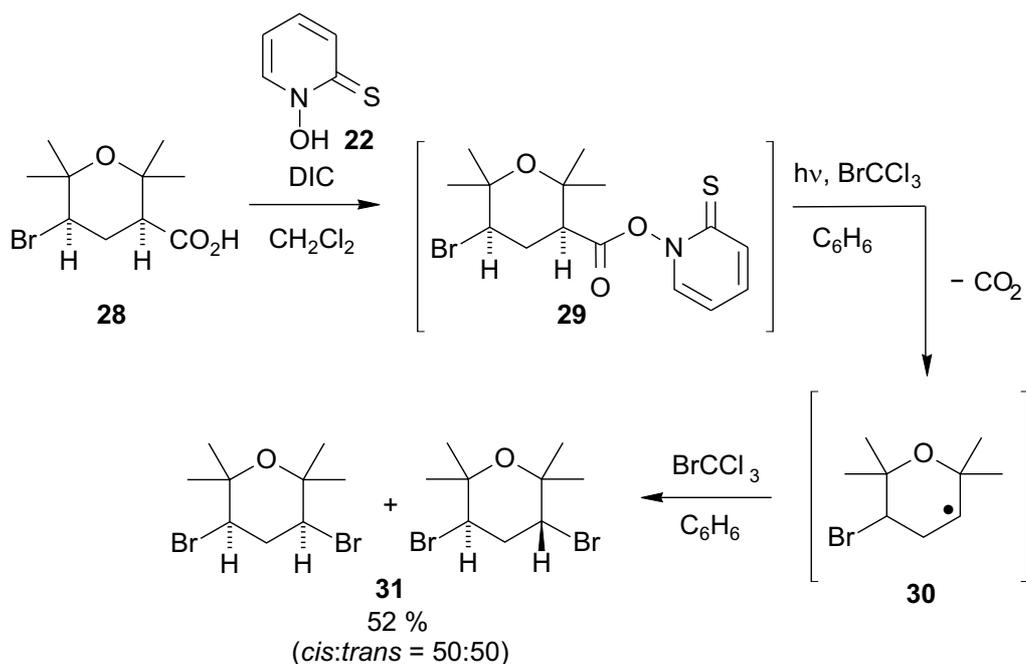


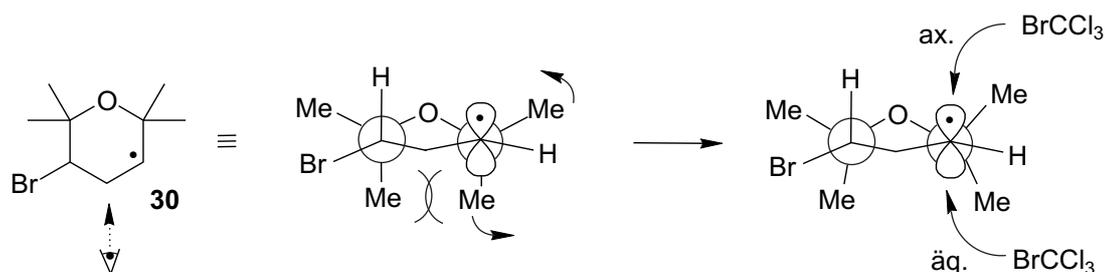
Abbildung 6.2. Geometrie der Carbonsäure **28** im Kristall (Kugel-Stab-Darstellung).

Die erhaltene Carbonsäure **28** ist wiederum Ausgangssubstrat für eine radikalische Bromierung durch die Barton-Methodik und wurde dazu zunächst mit Pyridinthion **22** und DIC in CH₂Cl₂ zum Radikalvorläufer **29** umgesetzt. Dieser lieferte im Anschluss in C₆H₆ photochemisch-induziert in Anwesenheit von BrCCl₃ radikalisch das dibromierte Tetrahydropyran **31** in einer Ausbeute von 52% (2 Stufen, *cis:trans* = 50:50) (Schema 6.9).



Schema 6.9. Synthese der Aplysiapyranoid-Modell-Verbindung **31** aus Tetrahydropyran-carbonsäure **28**.

Die erhaltene Stereoselektivität von *cis:trans* = 50:50 war zunächst überraschend, da bei radikalischen Bromierungen an substituierten Substraten vielfach eine Selektivität zugunsten eines axialen Bromierung beobachtet wird. Diese Selektivität kann dabei aus zumeist kumulativ wirkenden Substituenteneffekten resultieren: einerseits durch eine sterische faciale Abschirmung des Radikalzentrums durch Substituenten, d.h. eine von zwei möglichen Trajektorien für den Bromatomdonor kann benachteiligt sein (Abb. 6.3, Mitte), andererseits können beim Übergang von einem planaren, sp^2 -hybridisierten Radikalzentrum im Übergangszustand zu einem sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffatom im Zielmolekül je nach Substitutionsmuster unterschiedlich starke Torsionsspannungen wirken (Abb. 6.3, Mitte).^[17] Eine in dieser Reaktion auftretende Nivellierung beider Effekte, die zu einem äquimolaren Gemisch beider Isomere führt, könnte sich durch zwei Ansätze erklären lassen: Die Winkel an der Ringetherinheit sind im Radikal-Grundgerüst vermutlich aufgeweitet und die axialen Substituenten etwas in Richtung äquatorialer Position verzerrt. Dies könnte auch in der Radikalreaktion eine entscheidende Rolle spielen, denn dadurch wäre auch das Radikal **30** sterisch verzerrt und mögliche Substituenteneffekte der Methylgruppen würden keinen Selektivitätssteuernden Einfluss mehr haben (Abb. 6.3).

Abbildung 6.3. Mögliche sterische Verzerrung des Radikals **30**.

6.2.6 Fazit

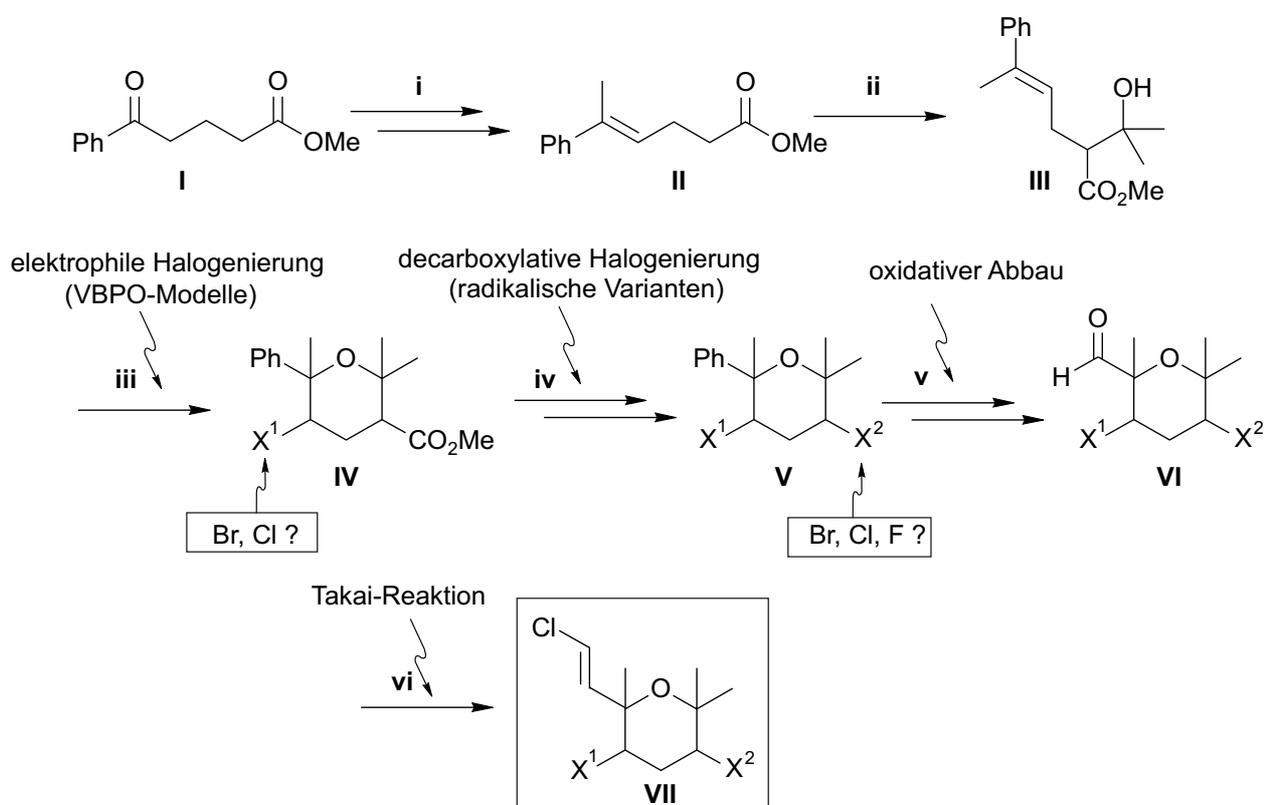
Der Aufbau von Modellsystemen der Aplysiapyranoide gelingt durch eine Kombination zweier unterschiedlicher Halogenierungswege von oxidativen und radikalischen Transformationen hochsubstituierter tertiärer Bishomoallylkohole. Terminal substituierte tertiäre Bishomoallylkohole folgen nicht dem Trend von analogen primären und sekundären Bishomoallylkoholen in oxidativen Bromierungsreaktionen, die bevorzugt Tetrahydropyran über eine 6-*endo*-Cyclisierung ausbilden. Diese Restriktion scheint auf die im Übergangszustand der Cyclisierung auftretenden 1,3-diaxialen Wechselwirkungen zurückführbar zu sein, die eine sterische Repulsion hervorrufen können. Eine Überkompensation dieses Effektes scheint durch elektronenziehende Substituenten wie z.B. Brom oder Chlor in β -Position im Bishomoallylkoholgerüst hervorgerufen werden. Hierbei tritt vermutlich eine 1,3-Coulomb-Wechselwirkung zwischen C_β und C_δ im sich im Übergangszustand bildenden Bromoniumion auf, so dass ein 5-Ring-Übergangszustand destabilisiert wird. Dies hat eine bevorzugte Bildung an 6-Ring-Produkten zur Folge. Im Falle von halogensubstituierten Bishomoallylkoholen werden somit die entsprechenden Tetrahydropyran als Hauptprodukte gebildet. Durch die Cyclisierung halogensubstituierter Bishomoallylkohole, die über die erarbeitete Methode der decarboxylativen Halogenierungsreaktion ausgehend von Hydroxycarbonsäuren dargestellt wurden, konnten die Modellsysteme der Aplysiapyranoide erhalten werden. Durch Umkehrung der Synthesewege konnte ein bromierter Tetrahydropyrancarbonsäureester dargestellt werden, der anschließend mittels decarboxylativer Bromierung in guten Ausbeuten in ein Modellsystem der Aplysiapyranoide A und B überführt werden konnte.

6.3 Totalsynthese von Aplysiapyranoid A (1), dessen 5-Epimer epi-1 und abgeleiteter Strukturen

6.3.1 Synthesestrategie

Das neue Konzept zur Synthese von Aplysiapyranoiden fordert den Aufbau der halogenierten Tetrahydropyrangerüste zu einem frühen Zeitpunkt der Gesamtsynthese und eine hohe Flexibilität des Einbaus verschiedener Halogene (Brom, Chlor oder Fluor). Diese Aspekte bieten Vorteile gegenüber den bekannten Synthesen der Aplysiapyranoide und erlauben, eine große Anzahl strukturell verwandter Verbindungen zu gewinnen, um ihre physiologischen Aktivitäten zielgerichtet zu steigern.

Dazu sollte in einer mehrstufigen Synthese der Bishomoallylalkohol **III** dargestellt werden (Schema 6.10). Die Problematik der geminderten 6-Ringbildung dieses Strukturtyps in Halogencyclisierungen soll durch polare Effekte der Phenylgruppe im Übergangszustand der Reaktion kompensiert werden. Nach Aufbau des Tetrahydropyrangerüsts sollte der Einbau von Halogenen wie Brom, Chlor oder Fluor ausgehend von der Esterfunktionalität durch Radikalreaktionen erreicht werden.

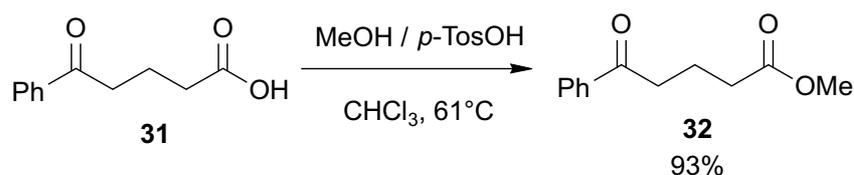


Schema 6.10. Synthesestrategie zum Aufbau von Aplysiapyranoiden und abgeleiteter Strukturen

Die Phenylgruppe soll neben der Steuerung der Regioselektivität der Cyclisierung anschließend mittels RuO_4 ^[18] oxidativ (v) zur Carboxylgruppe abgebaut werden. Nach Reduktion der Carbonsäure in den entsprechenden Aldehyd VI könnte die Takai-Reaktion (vi) angewendet werden, bei der selektiv Aldehyde in (*E*)-Halogenvinyl-Gruppen überführt werden können.^[19] Dadurch kann ein zielgerichteter Zugang zu natürlichen Aplysiapyranoiden VII oder deren Derivate ermöglicht werden.

6.3.2 Gerichteter Aufbau des tertiären Bishomoallylkohols 37 als acyclischer Vorläufer für Tetrahydropyrane

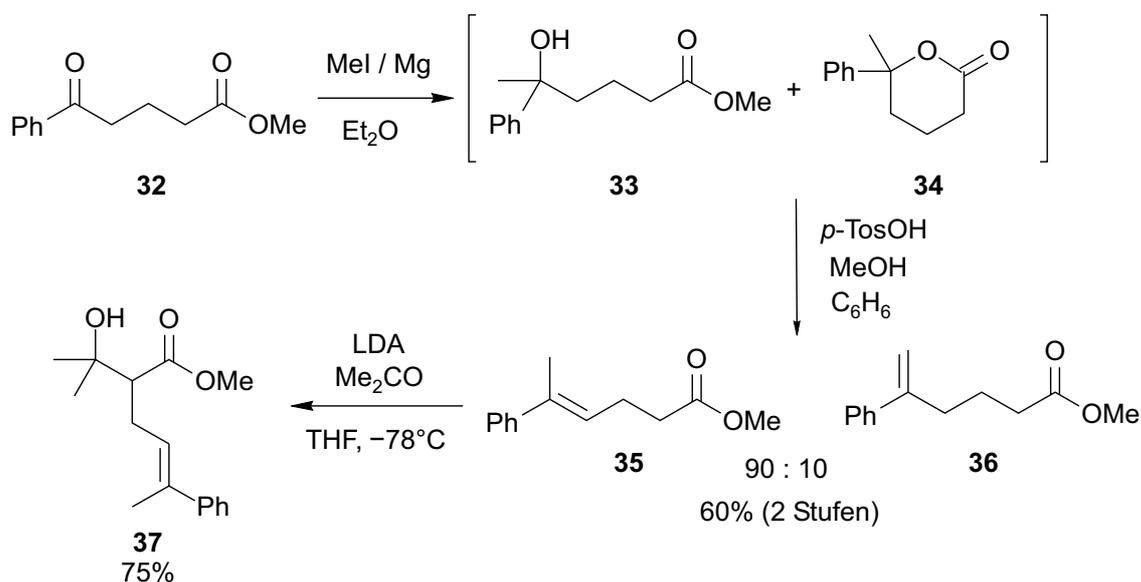
Die Synthese des zentralen Bishomoallylkohols 37 erfolgte in einer vierstufigen Synthese. Zunächst wurde die kommerziell erhältliche 4-Benzoylbutansäure (31) durch Umsetzung mit MeOH in Anwesenheit von *p*-Toluolsulfonsäure in CHCl_3 ^[20] in den Methylester 32 in einer Ausbeute von 93% überführt (Schema 6.11).



Schema 6.11. Darstellung von Methyl-(4-benzoyl)butyrat (32).

Der Ketoester 32 wurde anschließend in einer Grignard-Reaktion mit Iodmethan und Magnesium umgesetzt, um den Hydroxyester 33 zu erhalten (Schema 6.12). Bei dieser Reaktion war festzustellen, dass sich ein Gemisch zwischen dem offenkettigen Alkohol 37 und dem Lacton 34 einstellt [33:34 = 48:52 (¹H-NMR)]. Beide Produkte sind säulenchromatographisch nicht zu trennen und bei thermischer Behandlung oder Lagerung war zu beobachten, dass sich der Anteil an Lacton 34 noch weiter erhöhte. Aus diesem Grund wurde das Gemisch aus Lacton 34 und Alkohol 33 direkt in der anschließenden Eliminierung eingesetzt. In weiteren Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass sich bei thermischer Behandlung des Lactons als Eliminierungsprodukt bevorzugt die (*Z*)-Carbonsäure der Verbindung (*Z*)-35 in C_6H_6 in Anwesenheit von *p*-Toluolsulfonsäure liefert. Aufgrund dieser Tatsache wurde nun MeOH der thermischen Eliminierungsreaktion mit *p*-Toluolsulfonsäure in C_6H_6 zugesetzt, um a) die eventuell aus dem Lacton entstehende olefinische Carbonsäure direkt wieder zu verestern und b) unter thermischen Bedingungen des Lacton 34 zunächst *in situ* in den Alkohol 33 zu überführen, der direkt die gewünschte Eliminierungsreaktion eingeht. Mittels dieser Reaktionsbedingungen

konnte in der zweistufigen Reaktion ein Gemisch der Olefine **35** und **36** (nach destillativer Anreicherung) in einer Ausbeute von 60% (**35:36** = 90:10) erhalten werden.



Schema 6.12. Grignard-Reaktion und Eliminierungsreaktion zur Darstellung von **37** aus **32**.

Die Verbindung (*E*)-**35** ließ sich destillativ über eine Vigreux-Kolonne anreichern (bezogen auf die Verbindung **36**), so dass ein Verhältnis (*E*)-**35:36** von 90:10 erhalten werden konnte. Die Problematik der Reaktionskontrolle in der Eliminierungsreaktion geht auf zwei Ursachen zurück:

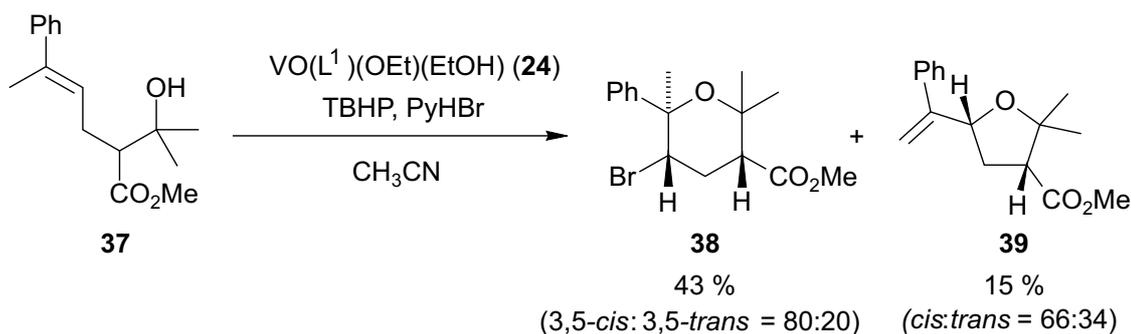
a) In der Eliminierungsreaktion war in unabhängigen Kontrollexperimenten zu beobachten, dass das Verhältnis der Eliminierungsprodukte, je nach Dauer der Reaktion und je nach eingesetzter Menge an *p*-Toluolsulfonsäure stark variieren kann. b) Je nach Dauer der Aufarbeitungszeit der Grignard-Reaktion kann es zu Schwankungen des Verhältnisses von Alkohol **33** und Lacton **34**, d.h. bei erhöhtem Anteil an Lacton entsteht im folgenden auch ein erhöhter Anteil an (*Z*)-**35**, der destillativ schwerer abtrennbar ist.

Die erhaltene Verbindung **35** wurde in einer Aldoladdition nach Reaktion mit LDA bei -78°C in THF mit Aceton umgesetzt. Hierbei konnte die Zielverbindung **37** in einer Ausbeute von 75% erhalten werden (Schema 6.12, unten). Hierbei setzt sich ebenfalls das Minderisomer aus der Eliminierungsreaktion um, da eine Abtrennung nicht möglich war, wurde das Gemisch im folgenden Schritt als solches weiter umgesetzt.

6.3.3 Modulare Synthese zum Aufbau von mehrfach halogenierten Tetrahydropyranen

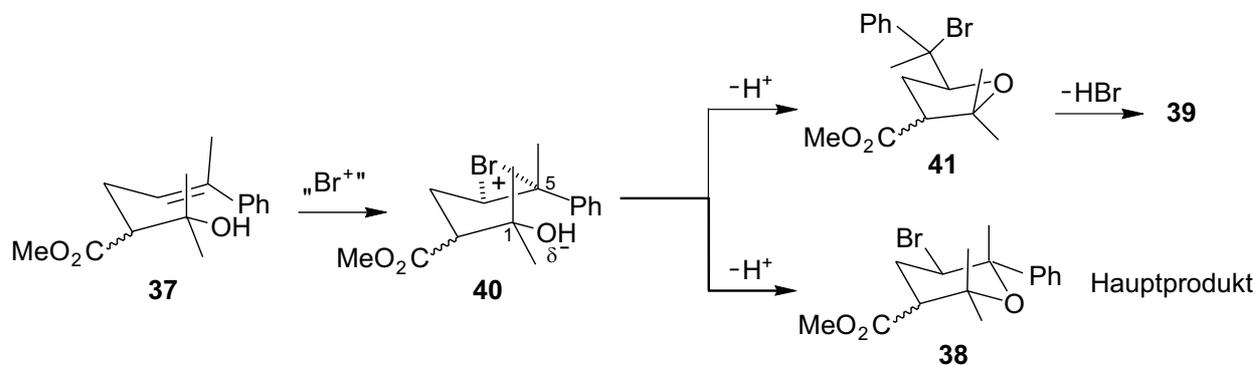
6.3.3.1 Halocyclisierungen zum Aufbau der Tetrahydropyran-Grundgerüste

Der Bishomoallylkohol **37** wurde zunächst mit $\text{VO}(\text{L}^1)(\text{OEt})(\text{EtOH})$ (**24**), TBHP und PyHBr in CH_3CN umgesetzt. Hierbei konnte das bromierte Tetrahydropyran **38** in einer Ausbeute von 43% (*cis:trans* = 80:20) und das Tetrahydrofuran **39** in einer Ausbeute von 15% (*cis:trans* = 66:34) erhalten werden (Schema 6.13).



Schema 6.13. Bromcyclisierung von Bishomoallylkohol **37** zum Aufbau des Tetrahydropyrans **38**.

Die selektiv zugunsten des Tetrahydropyrans **38** verlaufende Reaktion weist darauf hin, dass die im Übergangszustand auftretenden 1,3-diaxalen Wechselwirkungen, die eine 6-*endo*-Cyclisierung benachteiligen, durch die Stabilisierungseffekte eines Bromoniumions mittels der Phenylgruppe überkompensiert werden können (Schema 6.14).



Schema 6.14. Postulierter Übergangszustand der Bromcyclisierung von Alkenol **37** [„Br⁺“ = $\text{VO}(\text{L}^1)(\text{OEt})(\text{EtOH})$ (**24**), TBHP, PyHBr].

Das isolierte Tetrahydrofuran **39** entsteht vermutlich aus dem sich intermediär gebildeten bromierten Tetrahydrofuran durch HBr-Eliminierung. Die Diastereoselektivitäten lassen sich jeweils von den angenommenen thermodynamisch begünstigten Isomeren ableiten.

Bemerkenswert hierzu ist der Vergleich zur Reaktion des Alkenols **37** mit dem Standardbromierungsreagens TBCD: Die Umsetzung von **41** mit TBCD in CH₂Cl₂, sowohl bei 20°C als auch bei 40°C, führte nur zu einer geringen Ausbeute von ca. 15% des Tetrahydropyrans **38** mit einer überraschenderweise umgekehrten Selektivität von 3,5-*cis*:3,5-*trans* = 26:74. Des Weiteren war es nicht möglich das Produkt chromatographisch rein zu isolieren, da sich ein erheblicher Anteil des sich bildenden 2,4,6-Tribromphenols nicht abtrennen ließen.

Von Tetrahydropyran 3,5-*cis*-**38** konnten Kristalle erhalten werden, von denen eine Röntgenbeugungsanalyse durchgeführt werden konnte (Abb. 6.4).

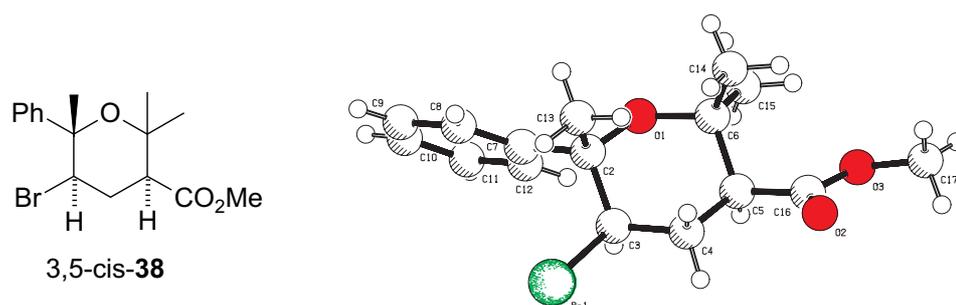
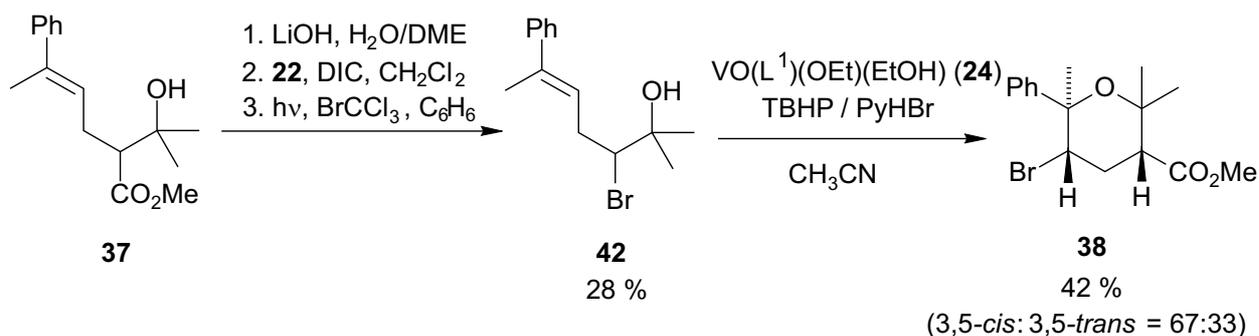


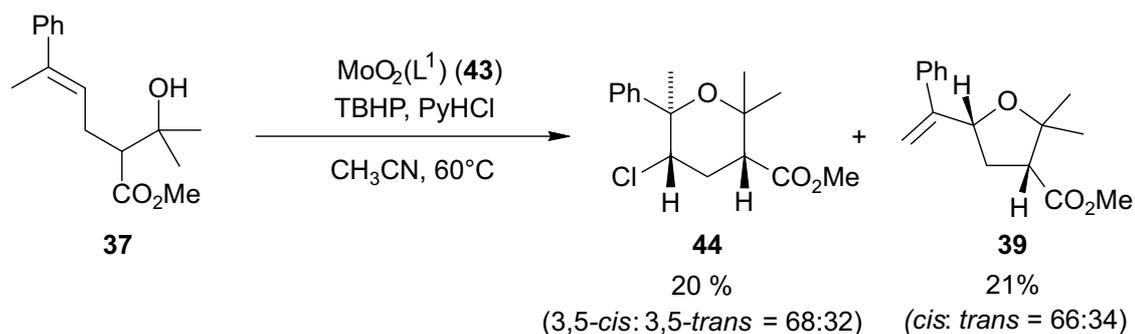
Abbildung 6.4. Geometrie des Tetrahydropyrancarbonsäureesters 3,5-*cis*-**38** im Kristall (Kugel-Stab-Darstellung).

Eine alternative Route zum Aufbau des Tetrahydropyrans **38** sah zunächst eine Einführung eines Bromatoms über eine Radikalreaktion vor (vgl. Kapitel 5, Kapitel 6.2). Hierzu wurde der acyclische Bishomoallylalkohol **37** über die Sequenz einer Verseifung mit LiOH in H₂O/DME, Umsetzung mit *N*-Hydroxy-2(1*H*)pyridinthion (**22**) mit DIC in CH₂Cl₂ und anschließender Photolyse in Anwesenheit von BrCCl₃ in das Halohydrin **42** in einer Ausbeute von 28% überführt (Schema 6.15). Die anschließende Bromcyclisierung unter Verwendung von VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**24**) mit TBHP, PyHBr in CH₃CN lieferte in einer Ausbeute von 42% das Tetrahydropyran **38** (3,5-*cis*:3,5-*trans* = 67:33) als einziges isolierbares Cyclisierungsprodukt.



Schema 6.15. Darstellung und Bromcyclisierung des olefinischen Bromhydrins **42**.

Neben der Vanadium(V)-vermittelten Bromidoxidation mit anschließender Bromcyclisierung wurde im Folgenden untersucht, inwiefern die in Kapitel 3 ausgearbeitete Methodik zur Molybdän-vermittelten Chloridoxidation zur Cyclisierung des Bishomoallylalkohols möglich ist. Hierbei wurde Verbindung **37** mit MoO₂(L¹) (**43**), TBHP und PyHCl bei 40°C in CH₂Cl₂ umgesetzt (in Schema 6.16 nicht gezeigt). Da hierbei keine Cyclisierungsprodukte isoliert werden konnten, wurden die Reaktionsbedingungen modifiziert. Hierbei wurde anstelle von CH₂Cl₂ als Lösungsmittel CH₃CN verwendet und die Reaktionstemperatur auf 60°C erhöht. Dadurch konnte das chlorierte Tetrahydropyran **44** in einer Ausbeute von 20% (3,5-*cis*:3,5-*trans* = 68:32) und das Tetrahydrofuran **40** in einer Ausbeute von 21% (*cis*:*trans* = 66:34) erhalten werden (Schema 6.16).



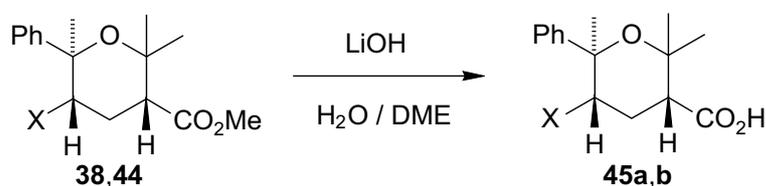
Schema 6.16. Chlorcyclisierung des Bishomoallylalkohols **37** zum chlorierten Tetrahydropyran **44** unter Verwendung von MoO₂(L¹) (**43**), TBHP und PyHCl.

Beim Vergleich der erhaltenen Ergebnisse zur Bromcyclisierung der Verbindung fallen hierbei sowohl die Regioselektivität einer 6-*endo*-Cyclisierung ab, als auch die Diastereoselektivitäten bezüglich gebildeter *cis/trans*-Isomere. Diese Effekte lassen sich möglicherweise durch die erhöhte Reaktionstemperatur begründen.

6.3.3.2 Decarboxylative Halogenierungen von substituierten Tetrahydropyran-carbonsäuren zum Aufbau mehrfach halogenerter Tetrahydropyrane

Die aus den Halogencyclisierungen hervorgehenden halogenierten Tetrahydropyran-carbonsäureester **38** und **44** wurden jeweils mit LiOH in H₂O/DME zu den entsprechenden Carbonsäuren **45a** und **45b** umgesetzt (Tabelle 6.2). Hierbei wurden die Diastereomergemische (für **38**: *cis:trans* = 80:20; für **45**: *cis:trans* = 68:32) eingesetzt und es ließen sich die bromierte Tetrahydropyran-carbonsäure **45a** (Eintrag 1) in einer Ausbeute von 93% und die chlorierte Tetrahydropyran-carbonsäure **45b** in einer Ausbeute von 92% (Eintrag 2) als entsprechende Diastereomergemische erhalten.

Tabelle 6.2. Darstellung der halogenierten Tetrahydropyran-carbonsäuren **45a** und **45b**.



Eintrag	Nr.	X	(3,5- <i>cis</i> :3,5- <i>trans</i>)	45	Ausbeute [%]
1	38	Br	80 : 20	a	93
2	44	Cl	68 : 32	b	92

Von der Tetrahydropyran-carbonsäure 3,5-*cis*-**45a** wurden röntgenfähige Kristalle erhalten, mit denen eine Röntgenbeugungsanalyse durchgeführt werden konnte (Abb. 6.5).

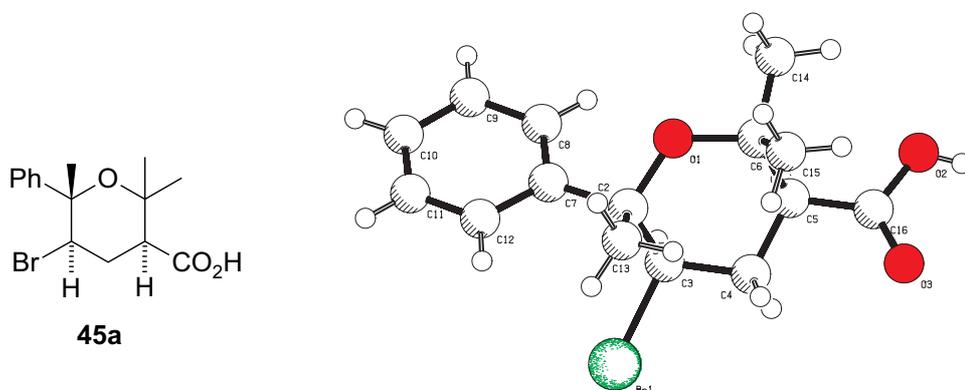
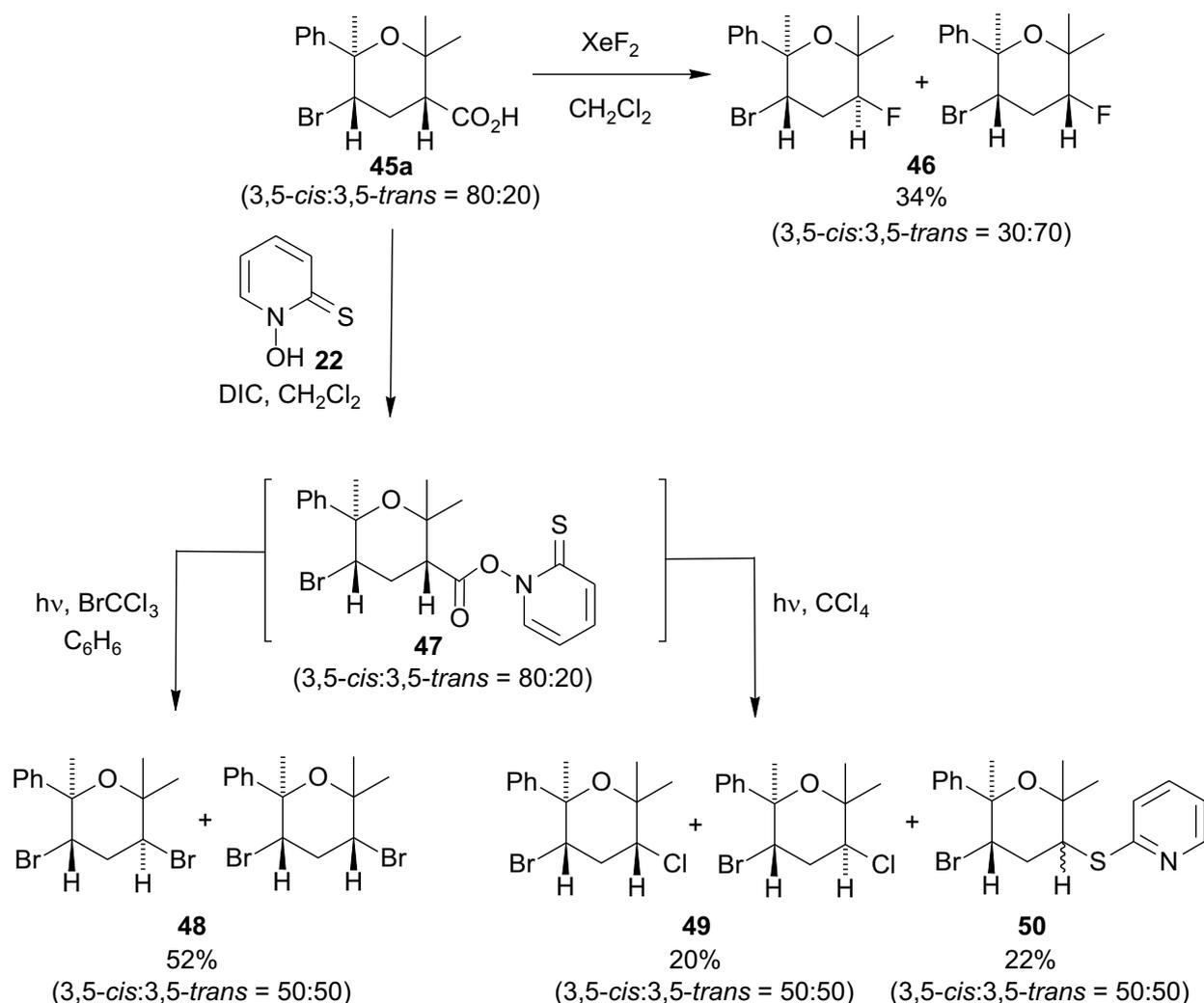


Abbildung 6.5. Geometrie der Tetrahydropyran-carbonsäure **45a** im Kristall (Kugel-Stab-Darstellung)

Die erhaltenen Carbonsäuren **45a** und **45b** sind zentrale Bausteine für die modulare Synthese von Aplysiapyranoiden und davon abgeleiteter Strukturen, da beide Verbindungen Verzweigungsmöglichkeiten für eine fortführende Synthesen bieten. Ausgangspunkt hierfür ist die Carbonsäurefunktionalität, bei der durch spezielle FGI's (*functional group interconversions*) weitere Halogene in das Tetrahydropyrangerüst eingeführt werden können. Hierzu wurde die bereits diskutierte radikalische Decarboxylierungsmethode (Kapitel 5, Kapitel 6.2) nach Barton verwendet. Zunächst wurde die Carbonsäure **45a** mit DIC und Pyridinthion **22** in CH_2Cl_2 in den Pyridinthion-Radikalvorläufer **47** überführt. Durch anschließende Photolyse in C_6H_6 in Anwesenheit von a) BrCCl_3 und b) CCl_4 lässt sich nach spontaner CO_2 -Extrusion des entsprechende Halogenatom abstrahieren (Schema 6.17).



Schema 6.17. Decarboxylative Halogenierungsreaktionen an Carbonsäure **45a**.

Dabei konnte einerseits die dibromierte Verbindung **48** in einer Ausbeute von 52% (3,5-*cis*:3,5-*trans* = 50:50, 2 Stufen, ausgehend von Carbonsäure **45a**), bzw. das dihalogensubstituierte Tetrahydropyran **49** in einer Ausbeute von 20% (3,5-*cis*:3,5-*trans* = 50:50,

2 Stufen ausgehend von Carbonsäure **45a**) erhalten werden. Weiterhin wurde beim radikalischen Chloreinfang das Alkylsulfanylpyridin **50** in einer Ausbeute von 22% (3,5-*cis*:3,5-*trans* = 50:50) gebildet. Durch Reaktion der Carbonsäure **45a** mit XeF₂ in CH₂Cl₂^[21] wurde das fluoriierte Tetrahydropyran **46** in einer Ausbeute von 34% erhalten (3,5-*cis*:3,5-*trans* = 30:70) (Schema 6.18, rechts).

Von den dargestellten zweifachhalogenierten Tetrahydropyranen *trans*-**48** und *cis*-**48** und *trans*-**46** konnten ebenfalls Röntgenbeugungsanalysen erhalten werden (Abb. 6.6).

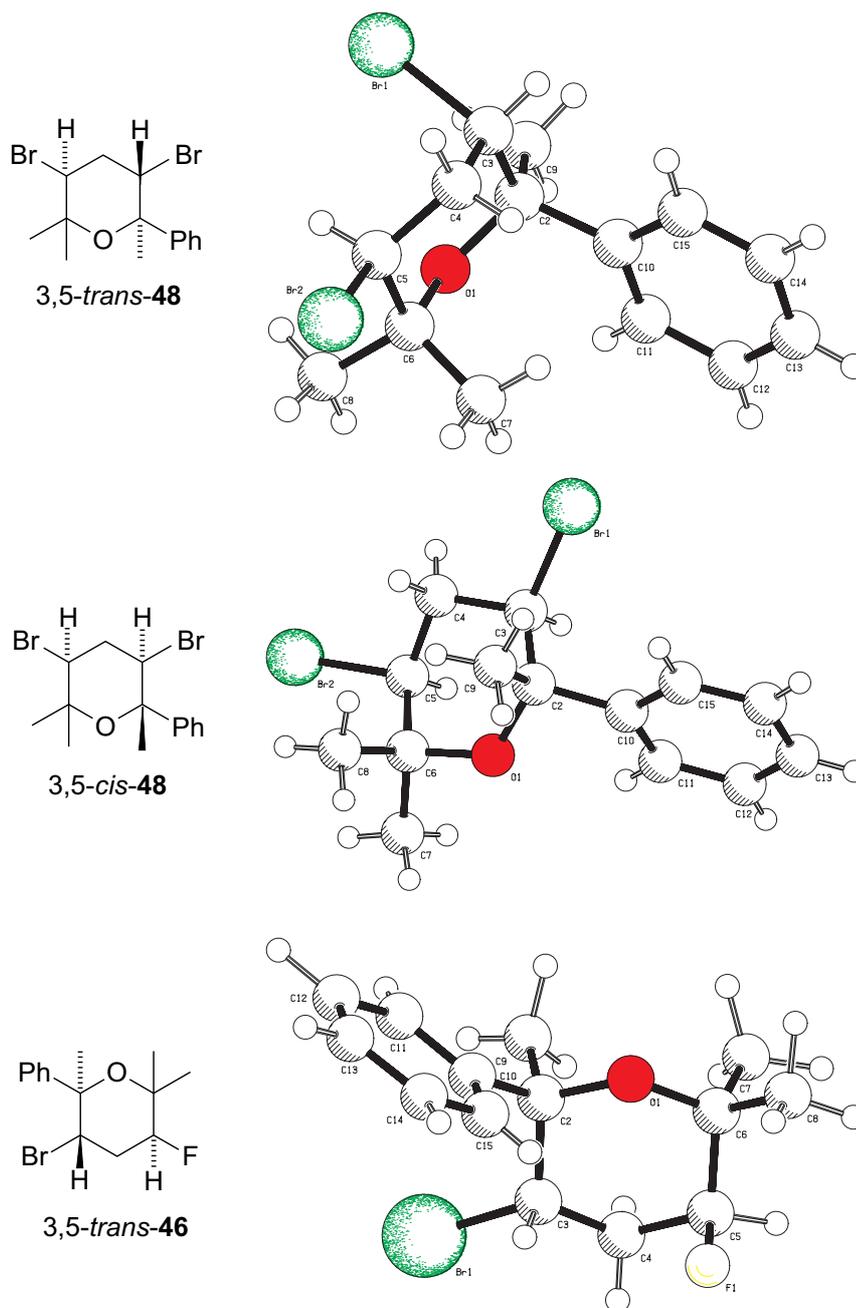
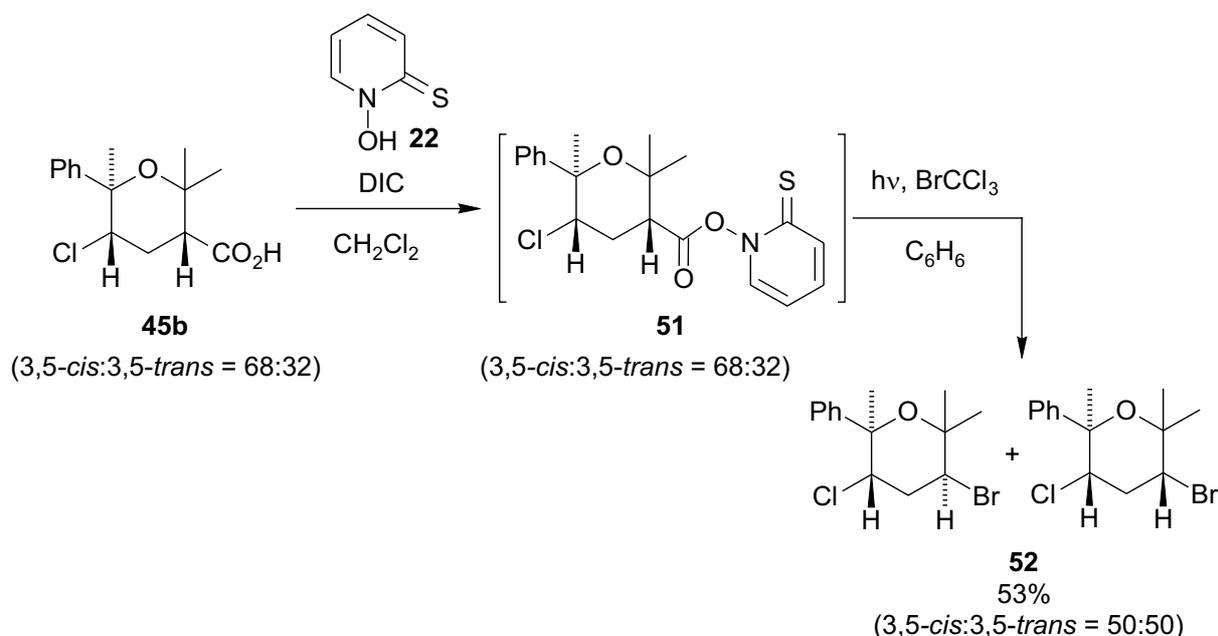


Abbildung 6.6. Geometrien der Verbindungen **3,5-*trans*-48**, **3,5-*cis*-48** und **3,5-*trans*-46** im Kristall (Kugel-Stab-Darstellung).

In Analogie zu den gezeigten Reaktionen wurde die chlorierte Tetrahydropyrancarbonsäure **45b** mit Pyridinthion **22**, DIC in CH_2Cl_2 zum Radikalvorläufer **51** umgesetzt (Schema 6.18), wobei sich nach anschließender photochemischer Umsetzung in Anwesenheit von BrCCl_3 in einer Ausbeute von 53% (2 Stufen) das zweifach halogenierte Tetrahydropyran **52** ($3,5\text{-cis:3,5-trans} = 50:50$) erhalten ließ.



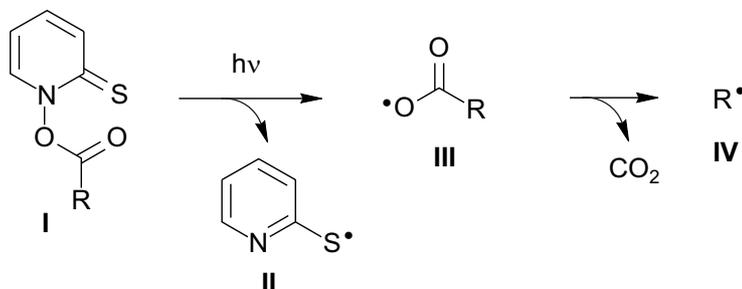
Schema 6.18. Radikalische Bromierung der chlorierten Tetrahydropyrancarbonsäure **45b**.

Beim Vergleich der Diastereoselektivitäten der Halogenatom-Einfänge lassen sich Rückschlüsse auf den Mechanismus der Reaktionen schließen: handelt es sich beim Brom- und Chloreinfang über die Barton-Methodik um typische Radikalreaktionen, so scheint hier die Fluorierungsreaktion vermutlich über einen ionischen Mechanismus zu verlaufen. In der Literatur werden beide Reaktionskanäle für die decarboxylative Fluorierung mit XeF_2 postuliert.^[22]

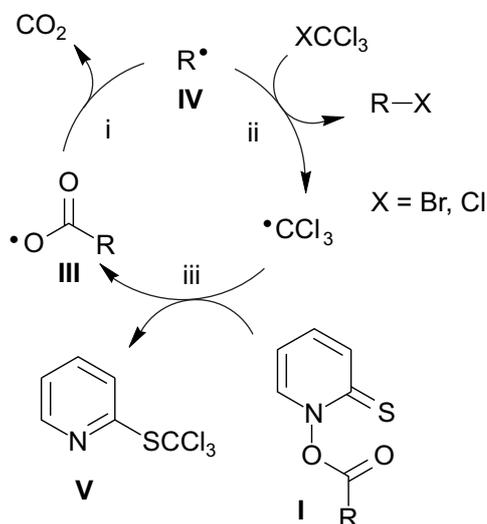
Bei dem radikalischen Chloreinfang wurden geringe Ausbeuten erhalten und es bildete sich das Nebenprodukt **50**, das aus dem Radikalvorläufer **47** hervorgeht. Die Problematik wird bei einer Betrachtung des Mechanismus der Gesamtradikalreaktion deutlich (Schema 6.19).^[23] Das nach der Initiierung entstehende Carboxylradikal **III** geht in die Radikalkettenreaktion ein. Nach Abspaltung von CO_2 (i) entsteht das Alkylradikal **IV**, was im Anschluß durch Reaktion mit XCCl_3 unter Freisetzung des kettenträgenden CCl_3 -Radikals ein Halogenatom abstrahiert (ii). Durch Anlagerung an den Radikalvorläufer **I** wird ein neues Acyloxyl-Radikal **III** generiert, wodurch die Radikalkette neu gestartet werden kann.

Im Vergleich zum Bromatom-Einfang ist für den Chloratom-Einfang der Prozess der Halogenabstraktion (ii) durch das Alkylradikal **I** aufgrund der höheren C-Cl-Bindungsenergie in CCl_4 gegenüber BrCCl_3 stark verlangsamt.

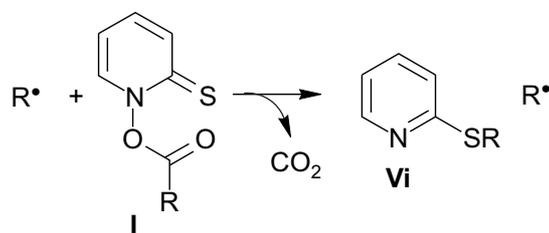
a) Initiierung



b) Radikalkette



c) Nebenreaktion



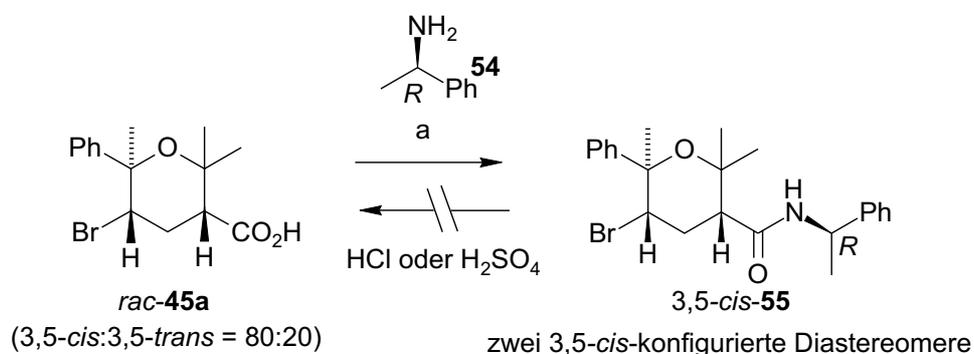
Schema 6.19. Verlauf der Radikalreaktion von Pyridinthion-Radikalvorläufern.

Daher wird auch das zur Erhaltung der Kette notwendige CCl_3 -Radikal langsamer gebildet, und das Alkylradikal **IV** kann Nebenreaktionen eingehen (Schema 6.18, Weg c). Diese Hypothese wird durch das Auftreten des Nebenproduktes **50** (vgl. Schema 6.17) untermauert, bei dem das Alkylradikal **IV** mit einem Molekül Radikalvorläufer **I** reagiert. Dies bedeutet wiederum, dass sich für den Fall der Entwicklung besserer Chloratomdonoren eine erhebliche Ausbeutensteigerung erwarten ließe.

Die für beide Halogeneinfänge beobachtete Selektivität von *cis:trans* = 50:50 lässt sich analog der in Kapitel 6.2.5 dargelegten Gründe ableiten. Auch in diesem Fall ist es denkbar, dass durch die 1,3-diaxiale Wechselwirkung der Methylgruppen das intermediär gebildete Radikal **53** verzerrt wird, so dass die sterische Abschirmung der Trajektorien der Halogenatom-Donoren keine signifikante Differenzierung ermöglicht.

6.3.3.3 Versuche zur Erschließung enantiomerenreiner Bausteine

Die Carbonsäure **45a** bietet eine gute Möglichkeit zu Racematspaltung. Eine Trennung der Enantiomere über chirale HPLC-Phasen blieb aber bislang erfolglos. Es wurde des Weiteren versucht, die Säure mit (*R*)-Phenylethylamin in die entsprechenden diastereomeren Amide zu überführen, um diese nach Trennung über eine Amidspaltung in die entsprechenden enantiomerenreinen Carbonsäuren zu überführen. Die Säureaktivierung mit DIC, DMAP in CH₂Cl₂ (Eintrag 1) oder PyBOP,^[24] Morpholin in CH₂Cl₂ und Bildung des Amids **56** durch Zugabe von (*R*)-Phenylethylamin **54** gelang nur in Ausbeuten von 21–28% (Schema 6.20). Dabei konnten zwei *cis*-konfigurierte Diastereomere erhalten werden (Verhältnis 66:34 bzw. 68:32).



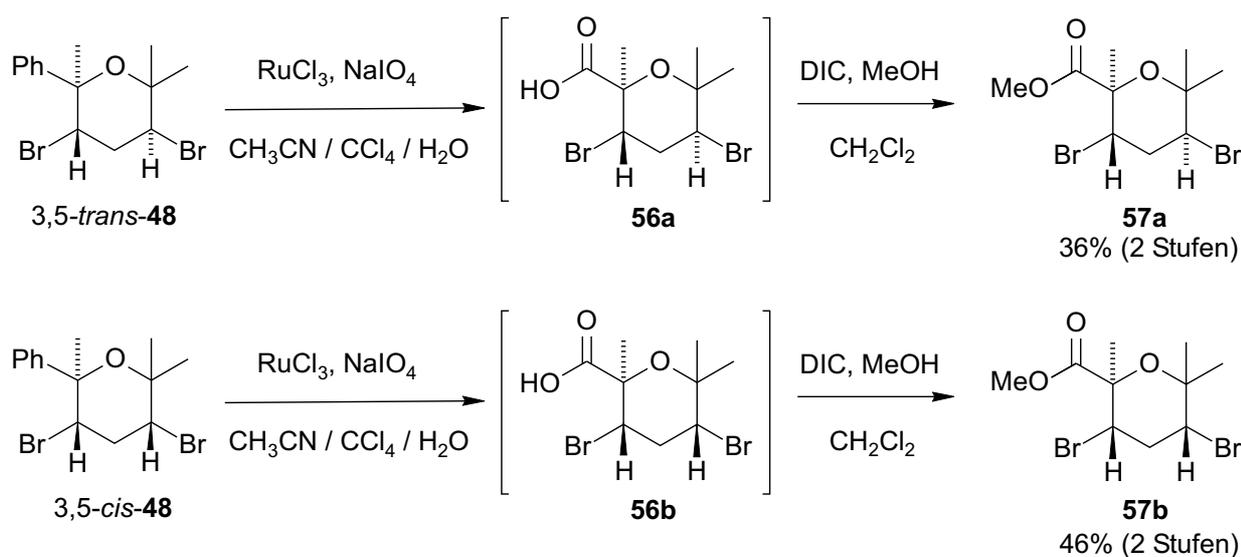
Eintrag	a	Ausbeute <i>cis</i> - 55 [%]
1	DIC, DMAP, CH ₂ Cl ₂	21 (66:34)
2	PyBOP, Morpholin, CH ₂ Cl ₂	28 (68:32)

Schema 6.20. Darstellung von diastereomeren Amiden 3,5-*cis*-**55**.

Hierbei war es möglich, die diastereomeren Amide 3,5-*cis*-**55** über durch Chromatographie an einer Schwerkraftsäule anzureichern. Eine Trennung der beiden Diastereomere über HPLC (SiO₂-Säule) gelang hingegen nicht. Des Weiteren führten Versuche, das Amid über gängige Verfahren der säurekatalysierten thermischen Amidspaltung mit konz. Säuren^[25] wie HCl oder H₂SO₄ zu völliger Zersetzung der Edukte und die Säure **45a** konnte nicht wieder erhalten werden. Auch der Versuch, die Amide **55** aus dem entsprechenden Säurechlorid der Verbindung **45a** zu erhalten scheiterte bei der Umsetzung von **45a** mit SOCl₂, das hierbei nur zur Zersetzung der Edukte führte.

6.3.4 Finale Stufen zur Synthese von Aplysiapyranoid A (1) und dessen 5-Epimer *epi-1*

Für die Vervollständigung der Synthese von Aplysiapyranoid A (1) und dessen 5-Epimer *epi-1* wurden die Dibromtetrahydropyrane *cis-48* und *trans-48* säulenchromatographisch getrennt und als Edukte für die weiteren Umsetzungen verwendet. Im Folgenden wurden die Phenylgruppe von *cis-48* und *trans-48* jeweils durch Oxidation mit RuCl₃ und NaIO₄ nach einer Methode von Sharpless^[18] zunächst in die Carbonsäurefunktionen (**56a** bzw. **56b**) überführt (Schema 6.21). In einer zweiten Stufe wurden die Carbonsäuren jeweils direkt aus dem Rohprodukt, das im Wesentlichen nur aus dem jeweiligen Edukt **48** und der Carbonsäure **58** bestand, mit DIC, MeOH in CH₂Cl₂^[26] jeweils in die entsprechenden Methyl ester **57a** und **57b** überführt, die in einer Ausbeute von 36% (**57a**, 2 Stufen ausgehend von 3,5-*cis-48*) und in einer Ausbeute von 46% (**57b**, 2 Stufen, ausgehend von 3,5-*trans-48*) erhalten wurden (nicht umgesetzte Edukte **48** wurden jeweils reisoliert und in die relative Ausbeute eingerechnet).



Schema 6.21. Oxidativer Abbau der Phenylgruppe an Tetrahydropyranen 3,5-*cis-48* und 3,5-*trans-48* und anschließende Veresterung zu **57a** und **57b**.

Bei den Oxidationsreaktionen mit RuCl₃/NaIO₄ war zu beobachten, dass der Umsatz an 3,5-*cis-49* bzw. 3,5-*trans-49* stagniert nach 48h und auch durch weitere Zugabe von RuCl₃/NaIO₄ keine weitere Reaktion eingeleitet werden konnte. Da der Anteil der Carbonsäuren in den Reaktionsprodukten hoch war, ist davon auszugehen, dass der zweite Teil der Reaktion, die Veresterungsreaktion, nicht glatt verlief. Das wird durch die Tatsache untermauert, dass

andere Standardverfahren zur Veresterung, z.B. mit TosOH, MeOH in CHCl_3 oder mit MeOH in Dimethoxypropan, nahezu keine Umsetzung zum gewünschten Produkt lieferten.

Von den synthetisierten Estern **57a** und **57b** konnten jeweils Röntgenbeugungsanalysen erhalten werden (Abb. 6.7).

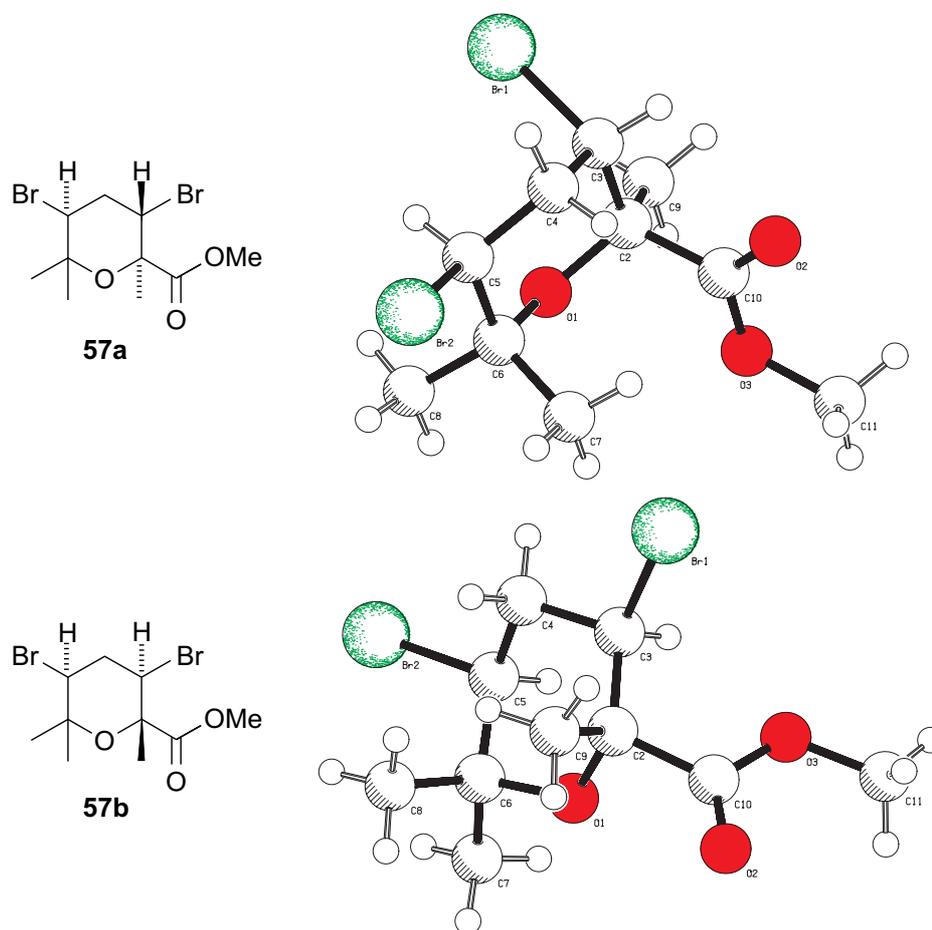
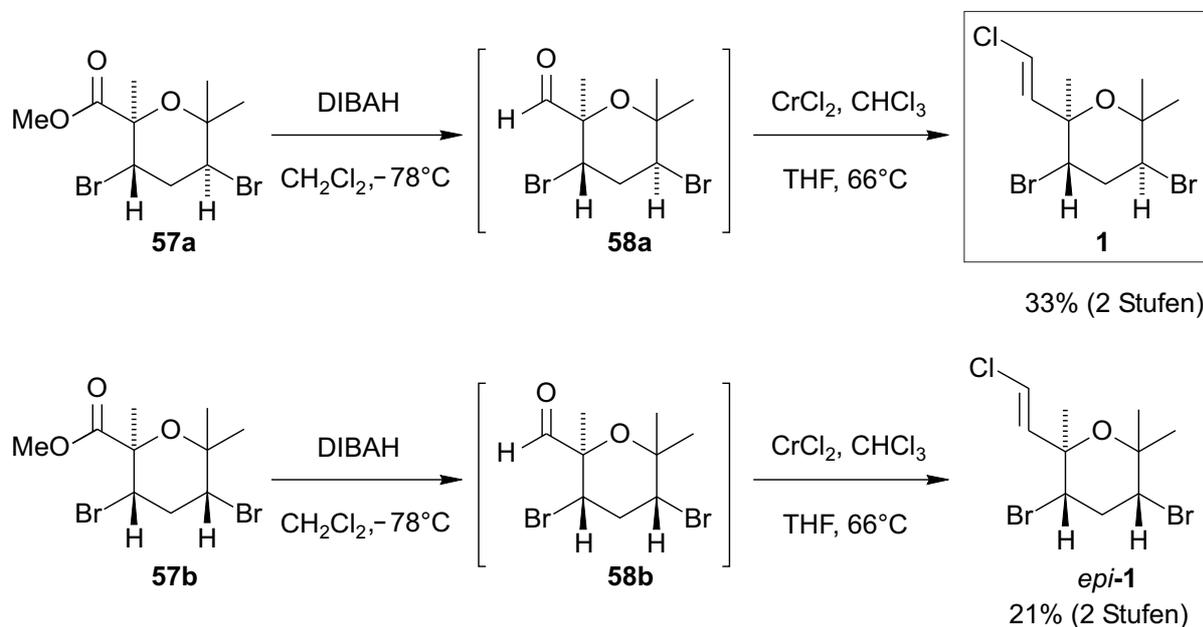


Abbildung 6.7. Geometrien der Tetrahydropyrane **57a** und **57b** im Kristall (Kugel-Stab-Darstellung).

Die Methyl ester **57a** und **57b** wurden im Anschluß in 2-stufigen Umsetzungen in das Aplysiapyranoid A (**1**) bzw. dessen 5-Epimer *epi-1* überführt. Hierzu wurde zunächst jeweils die Esterfunktion der Methyl ester **57a** und **57b** mittels DIBAL in CH_2Cl_2 ^[27] zu den entsprechenden Aldehyden **58a** bzw. **58b** reduziert. Die nach Aufarbeitung als Rohprodukte erhaltenen Aldehyde **58a** und **58b** (Ausbeuten 60–70%, $^1\text{H-NMR}$) wurden anschließend zur Einführung der (*E*)-Chlorvinyl-Gruppe der Takai-Reaktion mit CrCl_2 , CHCl_3 in THF unterworfen (Schema 6.22).

Hierbei ließ sich das Aplysiapyranoid A (**1**) in einer Ausbeute von 33% (2 Stufen) aus Verbindung **57a** über den Aldehyd **58a** und das 5-Epimer *epi-1* in einer Ausbeute von 21% (2 Stufen) aus Verbindung **57b** über das Aldehyd **58b** erhalten.



Schema 6.22. Reduktion der Methyl ester **57a** und **57b** mit anschließender Takai-Reaktion zu Aplysiapyranoid A (**1**) und dessen 5-Epimer *epi-1*.

Des Weiteren bildete sich bei der Takai-Reaktion zu Aplysiapyranoid A (**1**) das an der Doppelbindung dechlorierte Produkt in 4% Ausbeute, was bei der Darstellung von *epi-1* nicht beobachtet wurde.

6.3.5 Fazit

Für die Synthese von Aplysiapyranoid A (**1**) und dessen 5-Epimer *epi-1* wurde eine neue Strategie entwickelt, die aufgrund ihrer Diversität Vorteile zur Darstellung neuer Aplysiapyranoid-Derivate besitzt. Durch zunächst zielgerichteten Aufbau eines substituierten Bishomoallylalkohols als acyclischer Vorläufer, gelang es durch Halogencyclisierungen halogenierte Tetrahydropyrancarbonsäureester (mit Brom, Chlor) als Grundgerüst aufzubauen. Durch anschließende Anwendung decarboxylativer Halogenierungsmethoden war es dann möglich, Brom, Chlor und Fluor in das Tetrahydropyrangerüst einzuführen und somit eine Vielzahl verschieden halogener Tetrahydropyrane zu synthetisieren. Ausgehend von zwei diastereomeren Bausteinen wurden die Synthesen exemplarisch zum Aplysiapyranoid A (**1**) und

dessen 5-Epimer *epi-1* komplettiert. Die Tatsache, dass Aplysiapyranoide cytotoxische Eigenschaften besitzen, lassen dabei die Aussicht zu, dass in biologischen Tests von der Vielzahl von mehrfach halogenerter Tetrahydropyrane positive Ergebnisse zu erwarten sind.

Die erhaltenen Röntgenstrukturdaten für acht der in diesem Kapitel erhaltenen Verbindungen lassen einen detaillierten Blick in die Strukturverhältnisse dieser hochsubstituierten Verbindungen zu. Diese sind sterisch stark verzerrt und gespannt, was durch Hartung zur Zeit mit Dichtefunktionalrechnungen im Detail untersucht wird.^[28] Hierbei deutet sich an, dass sich eine Korrelation zwischen der Geometrie und Spannungsenergie der Zielmoleküle erhalten lässt. Dies wird als besonders wichtig angesehen, um diese Effekte für Tetrahydropyran-abgeleitete Verbindungen vorherzusagen, da diese bei hohen Substitutionsgraden oft in ihrer Reaktivität limitiert sind.

6.4 Experimenteller Teil

6.4.1 Allgemeine Vorbemerkungen

Die in diesem Kapitel verwendeten Reagenzien sind käuflich, sofern ihre Darstellungen in diesem Kapitel nicht aufgeführt wurden. Für die Halogencyclisierungen unter Verwendung von VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**24**) und MoO₂(L¹) (**43**) und der Reagenzien PyHBr, PyHCl und TBHP sei auf die vorangehenden Kapitel 2 und 3 verwiesen, für die Darstellung und Reagenzien von *N*-Acyloxy-abgeleiteten Pyridin-2(1*H*)thionen sei zusätzlich auf Kapitel 5 verwiesen.

6.4.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

6.4.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Verseifung von Carbonsäureestern mit LiOH

Zu einer Lösung des entsprechenden Esters (1.0 Äquiv.) in DME (13 ml/mmol Carbonsäure) wurde eine Lösung von LiOH·H₂O (16.0 Äquiv.) in H₂O (1.25 ml/mmol LiOH·H₂O) zugegeben und die Reaktionslösung 2–3 d (DC-Kontrolle) bei 20°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit konz. HCl auf pH 2 eingestellt und mit CH₂Cl₂ (1 × 80 ml/mmol, 3 × 60 ml/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Produkt im Fernvakuum (5 × 10⁻² mbar) getrocknet.

6.4.2.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Bromcyclisierung von substituierten Bishomoallylalkoholen unter Verwendung von VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**24**), TBHP und PyHBr

Zu einer Lösung von VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**24**) (5 mol%) in CH₃CN (2 ml/mmol TBHP) wurde TBHP (1.10 Äquiv. bezüglich Substrat) hinzugegeben, kurzzeitig zum Rückfluss erhitzt und anschließend 5 min bei 20°C gerührt. Die so bereitete Lösung wurde portionsweise zu einer Lösung von Substrat (1.00 Äquiv.) und PyHBr (1.5 Äquiv.) in CH₃CN (2 ml/mmol Substrat) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 48 h bei 20°C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch über SiO₂ gereinigt.

6.4.2.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von *N*-Acyloxy-substituierten Pyridin-2(1*H*)-thion-Radikalvorläufern

Unter Lichtausschluss (Aluminiumfolie) und Inertgasatmosphäre (Ar) wurde eine Lösung der entsprechenden Carbonsäure (1.0 Äquiv.) und *N*-(Hydroxy)pyridin-2(1*H*)thion (**22**) (1.05–1.1 Äquiv.) in trockenem CH₂Cl₂ (6 ml/mmol Carbonsäure) vorgelegt. Anschließend wurde unter Eiskühlung eine Lösung von Diisopropylcarbodiimid (1.02–1.1 Äquiv.) in trockenem CH₂Cl₂ (6 ml/mmol DIC) innerhalb 30 min zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 2 h unter Eiskühlung und 24 h bei 20°C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand mit Et₂O (10 ml/mmol) aufgenommen, vom entstandenen Niederschlag abfiltriert und das Filtrat mit NaHCO₃-Lösung (5%-ig, 2 ml/mmol) und gesättigter NaCl-Lösung (2 ml/mmol) gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und nach Trocknen im Fernvakuum wurde der Radikalvorläufer als Reaktionsprodukt isoliert.

6.4.2.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Photolyse von *N*-Acycloxy-substituierten Pyridin-2(1*H*)-thionen in Anwesenheit von BrCCl₃

Unter Lichtausschluss (Aluminiumfolie) und Inertgasatmosphäre (Ar) wurde eine Lösung des Reaktionsproduktes aus der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6.4.2.3 in C₆H₆ (8 ml/mmol Carbonsäure) vorgelegt und BrCCl₃ (3.60 Äquiv.) zugefügt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mittels zwei Freeze-Pump-Thaw-Cyclen (Kühlung mit flüssigem N₂) von O₂ befreit, mit Ar beschickt und auf 20°C erwärmt. Die Lösung wurde im Anschluss 30 min mit einer Tageslichtlampe (250 W), einer Entladungslampe oder in einem Rayonet-Reaktor[®] bestrahlt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an SiO₂ gereinigt.

6.4.2.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Photolyse von *N*-Acycloxy-substituierten Pyridin-2(1*H*)-thionen in Anwesenheit von CCl₄

Eine Lösung des erhaltenen Reaktionsproduktes aus der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6.4.2.3 (1.00 Äquiv.) in CCl₄ (110 ml/mmol) wurde unter Lichtausschluss (Alufolie) und Inertgasatmosphäre (Ar) mittels zwei Freeze-Pump-Thaw-Cyclen (Kühlung mit flüssigem N₂) von O₂ befreit, mit Ar beschickt und auf 20°C erwärmt. Diese Lösung wurde 45 min mit einer 250 W-Tageslichtlampe bestrahlt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch an SiO₂ gereinigt.

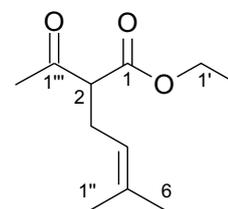
6.4.3 Synthese der substituierten tertiären Bishomoallylalkohole 17a–d

6.4.3.1 Synthese von 2,6-Dimethyl-5-hepten-2-ol (17a)

6.4.3.1.1 Darstellung von Ethyl-(2-acetyl-5-methyl)-4-hexenoat (15)

Zu einer Lösung von Ethylacetylacetat (**13**) (15.0 g, 115 mmol, 1.0 Äquiv.) in frisch destilliertem Aceton (250 ml) wurde 1-Brom-3-methyl-2-buten (**14**) (18.8 g, 126 mmol, 1.1 Äquiv.) und wasserfreies K_2CO_3 zugegeben und die Reaktionsmischung 20 h unter Rückfluss erhitzt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Produkt destillativ isoliert ($80^\circ C/10^{-1}$ mbar).

Ausbeute: 19.4 g (98.0 mmol, 85%), farblose Flüssigkeit.



1H -NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): $\delta = 1.26$ (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, 2'-H), 1.62 (s, 3 H, 1''-H oder 6-H), 1.67 (s, 3 H, 1''-H oder 6-H), 2.19 (s, 3 H, 2'''-H), 2.53 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2 H, 3-H), 3.42 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H, 2-H), 4.18 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, 1'-H), 5.01 (m_c, 1 H, 4-H).

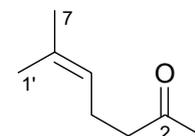
^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 63 MHz): $\delta = 14.09$ (C-2'), 17.77 (C-3), 25.75 (C-1''), 26.97 (C-6), 29.05 (C-2'''), 59.83 (C-1'), 61.30 (C-2), 119.7 (C-4), 134.8 (C-5), 169.6 (C-1), 203.2 (C-1''').

Die erhaltenen spektroskopischen Daten entsprechen den literaturbekannten Daten.^[10]

6.4.3.1.2 Darstellung von 6-Methyl-5-hepten-2-on (16)

Eine Lösung von Ethyl-(2-acetyl-5-methyl)-4-hexenoat (**15**) (10.0 g, 50.4 mmol, 1.00 Äquiv.) in Ethanol (130 ml) wurde vorgelegt, wässrige NaOH (522 mmol, 261 ml, 2 M, 10.4 Äquiv.) zugegeben und das Reaktionsgemisch 20 h unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde mit CH_2Cl_2 (1 \times 100 ml, 3 \times 50 ml) extrahiert, die organischen Phasen mit $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde fraktionierend i. Vak. destilliert (90 – $98^\circ C/50$ mbar).

Ausbeute: 3.51 g (27.8 mmol, 55%), farblose Flüssigkeit.



Sdp.: 90–98°C/50 mbar.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.61$ (s, 3 H, 1'-H), 1.67 (d, $^4J = 1.2$ Hz, 3 H, 7-H), 2.13 (s, 3 H, 1-H), 2.24 (q, $^3J = 7.3$ Hz, 2 H, 4-H), 2.45 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2 H, 3-H), 5.05 (m_c, 1 H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 17.54$ (C-4), 22.46 (C-1'), 25.58 (C-7), 29.81 (C-1), 43.67 (C-3), 122.6 (C-5), 132.6 (C-6), 208.8 (C-2).

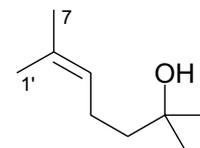
Die erhaltenen spektroskopischen Daten entsprechen den literaturbekannten Daten.^[16]

6.4.3.1.3 Darstellung von 2,6-Dimethyl-5-hepten-2-ol (17a)

Unter Inertgasatmosphäre (N_2) wurde eine Lösung von Iodmethan (3.38 g, 23.8 mmol, 1.48 ml, 1.50 Äquiv.) in Et_2O (7.5 ml) innerhalb von 30 min unter Rühren zu Mg (616 mg, 25.4 mmol, 1.60 Äquiv.) in Et_2O (7.5 ml) zugetropft und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Zu der so erhaltenen Methylmagnesiumiodid-Lösung wurde anschließend innerhalb von 30 min eine Lösung von 6-Methyl-5-hepten-2-on (**16**) (2.00 g, 15.9 mmol, 1.00 Äquiv.) in Et_2O (10 ml) zugetropft und das Reaktionsgemisch weitere 2 h bei 25°C gerührt. Zur Lösung wurde H_2O (5 ml) und gesättigte NH_4Cl -Lösung (10 ml) zugegeben und mit konz. HCl pH 4 eingestellt. Durch Zugabe von gesättigter Natriumsulfit-Lösung wurde das dunkle gefärbte Reaktionsgemisch vollständig entfärbt und daraufhin mit Et_2O (3×50 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand destillativ (110–115°C/11 mbar, Kugelrohr) isoliert.

Ausbeute: 1.97 g (13.9 mmol, 87%), farblose Flüssigkeit.

Sdp.: 110–115°C/11 mbar (Kugelrohr).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.22$ (s, 6 H, 1-H), 1.46 (s, 1 H, OH), 1.46–1.53 (m, 2 H, 3-H), 1.62 (s, 3 H, 1'-H), 1.68 (d, $^4J = 0.9$ Hz, 3 H, 7-H), 2.01–2.11 (m, 2 H, 4-H), 5.12 (m_c, 1 H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 17.62$ (C-4), 23.09 (C-1'), 25.69 (C-7), 29.19 (C-1), 43.61 (C-3), 71.04 (C-2), 124.4 (C-5), 131.7 (C-6).

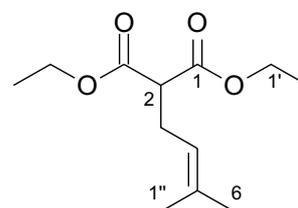
Die erhaltenen spektroskopischen Daten entsprechen den literaturbekannten Daten.^[12]

6.4.3.2 Synthese von Ethyl-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-methyl]-4-hexenoat (17b)

6.4.3.2.1 Darstellung von Diethyl-(3-methylbut-2-en-1-yl)malonat (19)

In Aceton (frisch destilliert, 250 ml) wurde Diethylmalonat (**18**) (30.0 g, 187 mmol, 1.00 Äquiv.) vorgelegt und 1-Brom-3-methyl-2-buten (**14**) (27.9 g, 187 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie K_2CO_3 (28.5 g, 206 mmol, 1.10 Äquiv.) zugegeben und das Reaktionsgemisch 21 h unter Rückfluss erhitzt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und das Lösungsmittel nach Trocknen mit $MgSO_4$ i. Vak. entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde im Fernvakuum fraktionierend destilliert (5×10^{-1} mbar).

Ausbeute: 36.4 g (159 mmol, 85%), farblose Flüssigkeit.



$R_f = 0.63$ [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)].

Sdp.: 80–90°C/ 5×10^{-1} mbar.

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.23$ (t, $^3J = 7.1$ Hz, 6 H, 2'-H), 1.60 (s, 3 H, 1''-H), 1.65 (s, 3 H, 6-H), 2.56 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz, 2 H, 3-H), 3.30 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 1 H, 2-H), 4.16 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 4 H, 1'-H), 5.03 (m_c, 1 H, 4-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 14.01$ (C-2'), 17.69 (C-3), 25.67 (C-1''), 27.50 (C-6), 52.17 (C-2), 61.20 (C-1'), 119.7 (C-4), 134.7 (C-5), 169.2 (C-1).

Die erhaltenen spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturdaten.^[13]

6.4.3.2.2 Darstellung von Ethyl-(5-methyl)-4-hexenoat (20)

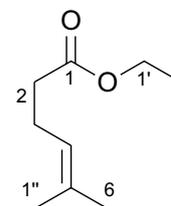
In DMSO (frisch destilliert, 250 ml) wurde Diethyl-(3-methylbut-2-en-1-yl)malonat (**19**) (36.0 g, 158 mmol, 1.00 Äquiv.) vorgelegt, anschließend LiCl (20.1 g, 473 mmol, 3.00 Äquiv.) und H₂O (2.84 g, 157 mmol, 1.00 Äquiv.) hinzugegeben und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Zum Reaktionsgemisch wurden H₂O (300 ml) und gesättigte NaCl-Lösung (200 ml) gegeben und das Gemisch anschließend mit Et₂O (3×500 ml) extrahiert. Von den vereinigten organischen Phasen wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Destillationsrückstand erneut mit H₂O (1×100

ml) gewaschen und mit Et₂O (1 × 300 ml) extrahiert. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert und der Rückstand im Fernvakuum getrocknet (5 × 10⁻² mbar).

Ausbeute: 15.7 g (100 mmol, 64%), gelbe, ölige Flüssigkeit.

$R_f = 0.81$ [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.24$ (t, ³J = 7.2 Hz, 3 H, 2'-H), 1.60 (d, ⁴J = 0.9 Hz, 3 H, 6-H oder 1''-H), 1.67 (s, 3 H, 6-H oder 1''-H), 2.28–2.30 (m, 4 H, 2-H und 3-H), 4.11 (q, ³J = 7.2 Hz, 2 H, 2'-H), 5.07 (m_c, 1 H, 4-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 14.21$ (C-2'), 17.62 (C-3), 23.64 (C-1''), 25.64 (C-6), 34.51 (C-2), 60.18 (C-1'), 122.5 (C-4), 132.9 (C-5), 173.4 (C-1).

IR (NaCl): $\nu = 2979$ cm⁻¹ (s), 2926 (s), 1738 (s), 1453 (m), 1379 (m), 1179 (s), 1052 (s), 831 (m).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 156 (8) [M⁺], 81 (82) [C₆H₉⁺], 69 (100) [C₅H₉⁺], 41 (84) [C₃H₅⁺].

C₉H₁₆O₂ (156.22): Ber. C 69.19 H 10.32

Gef. C 68.44 H 10.13.

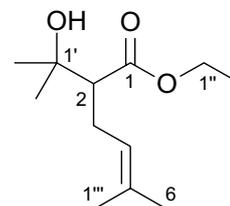
6.4.3.2.3 Darstellung von Ethyl-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-methyl]-4-hexenoat (17b)

Unter Inertgasatmosphäre (N₂) wurde eine LDA-Lösung (17.6 ml, 35.2 mmol, 2 M in THF/Hexan/Ethylbenzol, 1.10 Äquiv.) in trockenem THF bei -78°C vorgelegt. Anschließend wurde eine Lösung von Ethyl-5-methyl-4-hexenoat (**20**) (5.00 g, 32.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (40 ml) innerhalb von 20 min zugetropft. Nach 1 h Rühren bei -78°C wurde zu der orangefarbenen Reaktionsmischung eine Lösung von Aceton (2.05 g, 35.2 mmol, 1.10 Äquiv.) in trockenem THF (5 ml) zugetropft, wobei sich diese gelb verfärbte und weitere 2 h bei -78°C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit H₂O (30 ml) und gesättigter NH₄Cl (50 ml) hydrolysiert und mit konz. HCl auf pH 5–6 eingestellt. Die Reaktionslösung wurde mit Et₂O (3 × 100 ml) gewaschen und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch [SiO₂, PE/Et₂O = 10/1 (v/v)] gereinigt.

Ausbeute: 5.90 g (28.0 mmol, 86%), gelbe, ölige Flüssigkeit.

$R_f = 0.29$ [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.24$ (2 s, 6 H, 2'-H), 1.25 (t, ³J = 7.2 Hz, 3 H, 2''-H), 1.60 (s, 3 H, 6-H), 1.67 (s, 3 H, 1'''-H), 2.23–2.34 (m, 1 H, 3-H), 2.34–2.41 (m, 1 H, 2-H), 2.41–2.55 (m, 1 H, 3-H), 2.69–3.18 (br. s, 1 H, OH), 4.15 (2 × dq, ²J_d = 10.6 Hz, ³J_q = 7.2 Hz, 2 H, 1''-H), 5.05 (m_c, 1 H, 4-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 14.25$ (C-2''), 17.65 (C-3), 25.73 (C-1'''), 26.29 (C-2'), 26.63 (C-2'), 29.19 (C-6), 55.78 (C-2), 60.36 (C-1''), 70.92 (C-1'), 121.2 (C-4), 133.6 (C-5), 175.8 (C-1).

IR (NaCl): $\nu = 3453$ cm⁻¹ (s), 2977 (s), 2931 (w), 2730 (w), 1731 (s), 1446 (m), 1377 (m), 1200 (w), 1154 (w), 1039 (m), 912 (m), 731 (w).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 196 (20) [M⁺-H₂O], 123 (100) [C₉H₁₅⁺], 81 (30) [C₆H₉⁺], 59 (24) [C₃H₆O⁺].

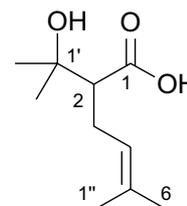
C₁₂H₂₂O₃ (214.2): Ber. C 67.26 H 10.35
Gef. C 66.87 H 10.44.

6.4.3.3 Darstellung von 2-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-5-methyl-4-hexensäure (21)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurde von Ethyl-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-methyl]-4-hexenoat (**17b**) (1.60 g, 7.46 mmol) mit LiOH·H₂O (5.02 g, 120 mmol) in DME/H₂O (100 ml/140 ml) umgesetzt.

Ausbeute: 1.32 g (7.09 mmol, 95%), gelbe, ölige Flüssigkeit.

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.29$ (s, 3 H, 2'-H), 1.32 (s, 3 H, 2'-H), 1.62 (s, 3 H, 6-H oder 1''-H), 1.69 (s, 3 H, 6-H oder 1''-H), 2.23–2.55 (m, 3 H, 3-H, 2-H), 5.06–5.15 (m, 1 H, 4-H).



^{13}C -NMR (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 17.68$ (C-3), 25.76 (C-1 $''''$), 26.29 (C-2'), 26.56 (C-2''), 29.05 (C-6), 56.01 (C-2), 71.23 (C-1'), 120.8 (C-4), 134.2 (C-5), 180.4 (C-1).

IR (NaCl): $\nu = 3438$ cm^{-1} (w), 3310 (w), 2969 (w), 2919 (w), 1702 (s), 1243 (m), 1149 (m), 903 (m).

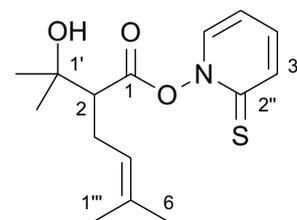
MS (70 eV, EI): m/z (%) = 186 (< 1) [M^+], 123 (71) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, $-\text{CO}_2$], 69 (100) [C_5H_9^+], 59 (60) [$\text{C}_3\text{H}_7\text{O}^+$], 41 (71) [C_3H_6^+].

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (186.3): Ber. C 64.49 H 9.74
Gef. C 64.27 H 9.57.

6.4.3.4 Darstellung von *N*-{[2-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-5-methylhex-4-enoyl]oxy}pyridine-2(1*H*)-thion (**23**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6.4.2.3 wurde 2-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-5-methyl-4-hexensäure (**21**) (1.10 g, 5.91 mmol) mit *N*-(Hydroxy)pyridin-2(1*H*)thion (**22**) (761 mg, 7.00 mmol, 1.18 Äquiv.) und DIC (761 mg, 6.03 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (30 ml) umgesetzt. Das Reaktionsprodukt wurde in der Vorschrift 6.4.4 eingesetzt.

Ausbeute: 1.12 g, gelbes Öl.



^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.38$ (s, 3 H, 2'-H), 1.44 (s, 3 H, 2'-H), 1.66 (s, 3 H, 6-H oder 1 $''''$ -H), 1.74 (s, 3 H, 6-H oder 1 $''''$ -H), 2.31–2.35 (m, 1 H, 3-H), 2.64 (m_c, 1 H, 3-H), 2.85 (dd, $^3J = 11.8$ Hz, 4.0 Hz, 1 H, 2-H), 4.39 (s, 1 H, OH), 5.16 (m_c, 1 H, 4-H), 6.66 (dt, $^3J_t = 6.9$ Hz, $^4J_d = 1.8$ Hz, 1 H, 5 $''$ -H), 7.23 (ddd, $^3J_d = 8.8$, 6.9 Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1 H, 4 $''$ -H), 7.36 (dd, $^3J = 6.9$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1 H, 6 $''$ -H), 7.70 (dd, $^3J = 8.8$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, 1 H, 3 $''$ -H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 17.90$ (C-3), 25.69 (C-1 $''''$), 25.83 (C-2'), 26.83 (C-2''), 29.15 (C-6), 56.33 (C-2), 71.45 (C-1'), 113.2 (C-5 $''$), 120.5 (C-4), 133.9 (C-3 $''$), 135.9 (C-5), 137.0, 137.7 (C-4 $''$, C-6 $''$), 169.4 (C-1), 175.6 (C-2 $''$).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 295 (< 1) [M^+], 251 (9) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_9$], 124 (35) [$\text{C}_9\text{H}_{16}^+$], 111 (100) [$\text{C}_5\text{H}_4\text{NS}^+$], 44 (24) [CO_2].

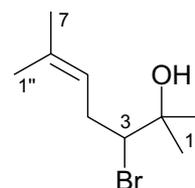
6.4.3.5 Darstellung von 3-Brom-2,6-dimethyl-5-hepten-2-ol (17c)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6.4.2.4 wurde das Reaktionsprodukt **23** aus 6.4.3.4 mit BrCCl_3 (2.61 g, 11.8 mmol) in C_6H_6 (30 ml) umgesetzt. Die Photoreaktion wurde in einem Rayonet[®]-Reaktor mit UV-Licht ($\lambda = 350 \text{ nm}$) bestrahlt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mittels einer Kugelrohrdestillation vorgereinigt ($100^\circ\text{C}/12 \text{ mbar}$) und das erhaltene Destillat wurde säulenchromatographisch an SiO_2 [PE/MTB = 5/1 (v/v)] gereinigt.

Ausbeute: 512 mg (2.31 mmol, 42% bezogen auf **21**, 2 Stufen), farblose Flüssigkeit von der sich 76% der Ausbeute säulenchromatographisch rein isolieren ließen, 24% hiervon waren mit dem 2-(Trichlormethyl)sulfanylpyridin verunreinigt.

$R_f = 0.42$ [PE/MTB = 5/1 (v/v)].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.35$ (s, 3 H, 1'-H oder 1-H), 1.38 (s, 3 H, 1'-H oder 1-H), 1.63 (s, 3 H, 1''-H), 1.74 (d, $^4J = 1.2 \text{ Hz}$, 3 H, 7-H), 2.01 (s, 1 H, OH), 2.40-2.54 (m, 1 H, 4-H), 2.60-2.71 (m, 1 H, 4-H), 4.02 (dd, $^3J = 10.7, 2.9 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H), 5.22 (m_c, 1 H, 5-H).



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 18.06$ (C-1''), 25.75, 25.82 (C-1, C-1'), 26.82 (C-7), 32.89 (C-4), 71.22 (C-3), 72.49 (C-2), 121.6 (C-5), 134.1 (C-6).

IR (NaCl): $\nu = 3423 \text{ cm}^{-1}$ (s), 2974 (s), 2925 (m), 1450 (w), 1378 (m), 1258 (w), 1114 (w), 833 (w), 785 (w).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 123 (63) [$\text{M}^+ - \text{HOBr}$], 69 (96) [C_5H_9^+], 59 (96) [$\text{C}_3\text{H}_6\text{O}^+$], 41 (100) [C_3H_5^+].

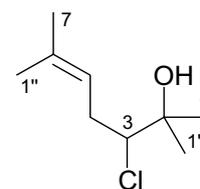
$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{BrO}$ (221.13): Ber. C 48.88 H 7.75
Gef. C 48.74 H 7.88.

6.4.3.6 Darstellung von 3-Chlor-2,6-dimethyl-5-hepten-2-ol (17d)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6.4.2.3 wurden 2-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-5-methyl-4-hexensäure (**21**) (1.21 g, 6.50 mmol, 1.00 Äquiv.) mit *N*-(Hydroxy)pyridin-2(1*H*)thion (**22**) (867 mg, 6.83 mmol, 1.05 Äquiv.) und DIC (837 mg, 6.63 mmol, 1.02 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (35 ml) umgesetzt. Eine Lösung des erhaltenen Rohproduktes von **23** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6.4.2.5 in CCl_4 (300 ml) umgesetzt und 45 min mit einer 250 W-Tageslichtlampe bestrahlt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Produkt mittels einer Kugelrohrdestillation (85–110°C/13 mbar) vorgereinigt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an SiO_2 [PE/MTB = 5/1 (v/v)] gereinigt.

Ausbeute: 418 mg (2.37 mmol, 36% bezogen **21**, 2 Stufen), farblose Flüssigkeit, davon 78% säulenchromatographisch rein isolierbar, 22% waren mit 2-(Trichlormethyl)sulfanylpyridin verunreinigt.

$R_f = 0.44$ [PE/MTB = 5/1 (v/v)].



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.31$ (s, 3 H, 1-H od. 1'-H), 1.33 (s, 3 H, 1-H oder 1'-H), 1.63 (s, 3 H, 1''-H), 1.74 (d, $^4J = 0.9$ Hz, 3 H, 7-H), 2.06 (s, 1 H, OH), 2.26–2.39 (m, 1 H, 4-H), 2.51–2.63 (m, 1 H, 4-H), 4.02 (dd, $^3J = 10.7$ Hz, 2.8 Hz, 1 H, 3-H), 5.23 (mc, 1 H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 17.99$ (C-1''), 25.24 25.75 (C-1', C-1), 26.50 (C-7), 32.01 (C-4), 72.78 (C-2), 74.27 (C-3), 120.8 (C-5), 134.2 (C-6).

IR (NaCl): $\nu = 3409$ cm^{-1} (s), 2979 (s), 2912 (m), 2871 (w), 1447 (m), 1381 (s), 1259 (m), 937 (m), 682 (m).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 140 (6) [$\text{M}^+ - \text{Cl}$], 123 (33) [$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{OCl}^+$], 69 (47) [C_5H_9^+], 59 (100) [$\text{C}_3\text{H}_7\text{O}^+$], 41 (40) [C_3H_6^+].

HRMS ($\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}$): Ber. 141.1279; Gef. 140.1202.

6.4.4 Bromcyclisierungen der Bishomoallylalkohole 17a–d unter Verwendung von VO(L¹)(OEt)(EtOH) (24), TBHP und PyHBr

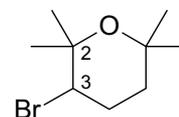
6.4.4.1 Bromcyclisierung von 2,6-Dimethyl-5-hepten-2-ol (17a)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6.4.2.2 wurde 2,6-Dimethyl-5-hepten-2-ol (**17a**) (300 mg, 2.11 mmol, 1.00 Äquiv.) mit TBHP (422 μ l, 2.32 mmol, 5.5 M in Nonan, VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**24**) (39.0 mg, 5 mol%) und PyHBr (506 mg, 3.16 mmol) in CH₃CN (9 ml) umgesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an SiO₂ [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)] gereinigt. Eine Trennung der beiden Produkte war dadurch nicht zu erreichen. Das Verhältnis der beiden isomeren Produkte wurde mit Hilfe der literaturbekannten signifikanten ¹H-Verschiebung des Tetrahydrofurans und der des Tetrahydropyrans bestimmt.

Ausbeute: 240 mg (1.09 mmol, 52%), farblose Flüssigkeit, davon 111 mg (0.50 mmol, 24%) 3-Brom-2,2,6,6-tetramethyltetrahydropyran (**25a**) und 129 mg (0.59 mmol, 28%) 5-(1-Brom-1-methylethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuran (**26a**).

3-Brom-2,2,6,6-tetramethyltetrahydropyran (**25a**)

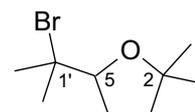
$R_f = 0.44$ [PE/MTB = 50/1 (v/v)].



¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.18$ (s, 3 H, 6-CH₃), 1.28 (s, 3 H, 6-CH₃), 1.33 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.41 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.88–2.32 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 3.95 (dd, ³ $J = 11.0$ Hz, 4.4 Hz, 1 H, 3-H).

5-(1-Brom-1-methylethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuran (**26a**)

$R_f = 0.44$ [PE/MTB = 50/1 (v/v)].



¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.23$ (s, 3 H, 2-CH₃), 1.28 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.71 (s, 3 H, 2'-H), 1.72 (s, 3 H, 2'-H), 1.88–2.32 (m, 4 H, 3-H, 4-H), 3.93 (t, ³ $J = 7.1$ Hz, 1 H, 5-H).

6.4.4.2 Bromcyclisierung von Ethyl-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-methyl]-4-hexenoat (**17b**)

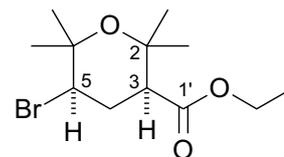
Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6.4.2.2 wurden Ethyl-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-methyl]-4-hexenoat (**17b**) (5.13 g, 24.0 mmol) mit TBHP (26.4 mmol, 4.80 ml, 5.5 M in Nonan), VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**19**) (444 mg, 5 mol%) und PyHBr (5.76 g, 36.0 mmol) in CH₃CN (100 ml) umgesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über SiO₂ [PE/MTB = 10/1 (v/v)] gereinigt.

Ausbeute: 817 mg (2,79 mmol, 12%), **25b** als schwach gelbliche Flüssigkeit und 2.69 g (9.17 mmol, 38%), gelbe ölige Flüssigkeit, als Gemisch von **25b**, 3,5-*cis*-**26b** und 3,5-*trans*-**26b** im Verhältnis 5 : 67 : 28.

Ethyl-(3,5-*cis*-5-bromo-2,2,6,6-tetramethyltetrahydropyran)-3-carboxylat (**25b**)

$R_f = 0.63$ [PE/MTB = 10/1 (v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): $\delta = 1.26$ (t, ³ $J = 7.1$ Hz, 3 H, 3'-H), 1.26 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.32 (s, 6 H, 2-CH₃, 6-CH₃), 1.43 (s, 3 H, 6-CH₃), 2.25 (dt, ² $J_d = 13.3$ Hz, ³ $J_t = 3.8$ Hz, 1 H, 4-H), 2.54 (q, ^{2,3} $J = 13.3$ Hz, 1 H, 4-H), 2.63 (dd, ³ $J = 13.3$ Hz, 3.8 Hz, 1 H, 3-H), 3.89 (dd, ³ $J = 13.3$ Hz, 3.8 Hz, 1 H, 5-H), 4.13 (2 × dq, ² $J_d = 10.8$ Hz, ³ $J_q = 7.1$ Hz, 2 H, 2'-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): $\delta = 14.16$ (C-3'), 22.98 (6-CH₃), 24.08 (2-CH₃), 30.98 (C-4), 31.06 (2-CH₃), 32.00 (6-CH₃), 54.10 (C-3), 56.30 (C-5), 60.71 (C-2'), 73.66 (C-2), 75.49 (C-6), 171.3 (C-1').

signifikante NOESY-Wechselwirkungen:

(3-H)–(5-H)

(3-H)–(2-CH₃)_a

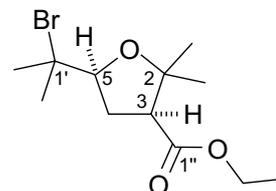
(5-H)–(6-CH₃)_a

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 277 (3) [M⁺–Me], 234 (18) [C₉H₁₃O₂Br⁺], 155 (17) [M⁺–C₃H₇BrO], 128 (100) [C₇H₁₂O₂⁺], 100 (35) [C₆H₁₂O⁺], 83 (23) [C₅H₇O⁺], 59 (11) [C₃H₆O⁺], 43 (33) [C₃H₆⁺].

C₁₂H₂₁O₃Br (293.20): Ber. C 49.16 H 7.22
 Gef. C 49.45 H 7.19.

Ethyl-[5-(1-brom-1-methylethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuran]-3-carboxylat (26b)3,5-*cis*-**26b**: $R_f = 0.57$ [PE/MTB = 10/1 (v/v)].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 1.14$ (s, 3 H, 2- CH_3), 1.27 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, 3''-H), 1.44 (s, 3 H, 2- CH_3), 1.74 (s, 3 H, 2'-H), 1.75 (s, 3 H, 2'-H), 2.16 (ddd, $^2J = 12.5$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, 5.1 Hz, 1 H, 4-H), 2.33 (ddd, $^2J = 12.5$ Hz, $^3J = 11.9$ Hz, 11.0 Hz, 1 H, 4-H), 2.93 (dd, $^3J = 11.9$ Hz, 7.0 Hz, 1 H, 3-H), 3.97 (dd, $^3J = 11.0$ Hz, 5.1 Hz, 1 H, 5-H), 4.15 (m_c , 2 H, 2''-H).



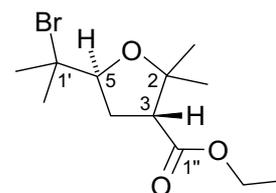
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 14.23$ (C-3''), 25.15 (2- CH_3), 29.51 (2- CH_3), 29.27 (C-2'), 30.97 (C-2'), 31.89 (C-4), 54.08 (C-3), 60.67 (C-2''), 66.35 (C-1'), 82.39 (C-2), 84.99 (C-5), 171.6 (C-1'').

signifikante NOESY-Wechselwirkungen:

(3-H)–(5-H)

(3-H)–(2- CH_3)_a(5-H)–(2- CH_3)_a3,5-*trans*-**26b**: $R_f = 0.57$ [PE/MTB = 10/1 (v/v)].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 1.12$ (s, 3 H, 2- CH_3), 1.26 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, 3''-H), 1.47 (s, 3 H, 2- CH_3), 1.69 (s, 3 H, 2'-H), 1.70 (s, 3 H, 2'-H), 2.17 (ddd, $^2J = 13.7$ Hz, $^3J = 9.4$, 4.8 Hz, 1 H, 4-H), 2.57 (ddd, $^2J = 13.7$ Hz, $^3J = 9.4$ Hz, 8.8 Hz, 1 H, 4-H), 2.88 (t, $^3J = 9.4$ Hz, 1 H, 3-H), 3.94 (dd, $^3J = 8.8$ Hz, 4.8 Hz, 1 H, 5-H), 4.15 (m_c , 2 H, 2''-H).



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 22.75$ (2- CH_3), 28.21 (2- CH_3), 29.34 (C-2'), 31.02 (C-2'), 31.67 (C-4), 53.08 (C-3), 60.63 (C-2''), 68.85 (C-1'), 83.12 (C-2), 83.73 (C-5), 171.8 (C-1'').

signifikante NOESY-Wechselwirkungen:

(3-H)–(2- CH_3)_a(5-H)–(2- CH_3)_b

6.4.4.3 Bromcyclisierung von 3-Brom-2,6-dimethyl-5-hepten-2-ol (**17c**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6.4.2.2 wurden 3-Brom-2,6-dimethyl-5-hepten-2-ol (**17c**) (221 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) mit TBHP (200 μ l, 1.10 mmol, 5.5 M in Nonan), VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**24**) (18.5 mg, 5 mol%) und PyHBr (240 mg, 1.50 mmol) in CH₃CN (7 ml) umgesetzt. Der Rückstand säulenchromatographisch über SiO₂ [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)] gereinigt.

Ausbeute: 188 mg (0.63 mmol, 63%), davon 98.5 mg (0.33 mmol, 33%), farblose Flüssigkeit, als Gemisch der beiden Isomere **25c** (3,5-*cis*:3,5-*trans* = 75:25), sowie 89.5 mg (0.30 mmol, 30%) und **26c** (*cis*:*trans* = 67:33). Keine der erhaltenen Verbindungen ließ sich säulenchromatographisch isolieren.

3,5-Dibrom-2,2,6,6-tetramethyltetrahydropyran (**25c**)

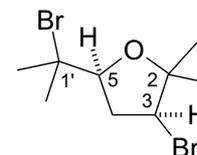
Die erhaltenen Spektren von *cis*-**25c** und *trans*-**25c** entsprechen denen aus Abschnitt 6.4.7.

3-Brom-5-(1-brom-1-methylethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuran (**26c**)

cis-**26c**:

$R_f = 0.85\text{--}0.91$ [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.34$ (s, 3 H, 2-CH₃), 1.36 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.74 (s, 6 H, 2'-H), 2.33 (dt, ² $J_d = 12.8$ Hz, ³ $J_t = 10.1$ Hz, 1 H, 4-H), 2.62 (ddd, ² $J = 12.8$ Hz, ³ $J = 6.8, 5.9$ Hz, 1 H, 4-H), 3.95 (dd, ³ $J = 10.1, 5.9$ Hz, 1 H, 5-H), 4.11 (dd, ³ $J = 10.1$ Hz, 6.8 Hz, 1 H, 3-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): $\delta = 26.61$ (2-CH₃), 26.91 (2-CH₃), 28.91 (C-2'), 31.22 (C-2'), 39.19 (C-4), 53.92 (C-3), 65.89 (C-1'), 83.27 (C-2), 83.86 (C-5).

signifikante NOESY-Wechselwirkungen:

(3-H)–(5-H)

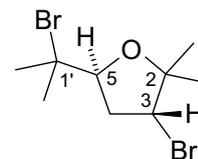
(3-H)–(2-CH₃)_a

(5-H)–(2-CH₃)_a

trans-26c:

$R_f = 0.85\text{--}0.91$ [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.35$ (s, 3 H, 2-CH₃), 1.36 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.70 (s, 3 H, 2'-H), 1.71 (s, 3 H, 2'-H), 2.30–2.40 (m, 1 H, 4-H), 2.55–2.67 (m, 1 H, 4-H), 3.93 (dd, ³J = 7.9 Hz, 5.0 Hz, 2 H, 5-H), 4.04 (t, ³J = 8.3 Hz, 1 H, 3-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 23.85$ (2-CH₃), 26.20 (2-CH₃), 29.20 (C-2'), 30.99 (C-2'), 39.07 (C-4), 53.81 (C-3), 67.68 (C-1'), 83.18 (C-5), 83.65 (C-2).

6.4.4.4 Bromcyclisierung von 3-Chlor-2,6-dimethyl-5-hepten-2-ol (17c)

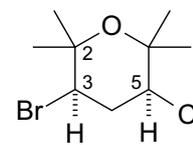
Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6.4.2.2 wurden 3-Chlor-2,6-dimethyl-5-hepten-2-ol (**17c**) (100 mg, 0.57 mmol) mit TBHP (113 μ l, 0.62 mmol, 5.5 M in Nonan), VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**24**) (11.0 mg, 5 mol%) und PyHBr (136 mg, 0.85 mmol, 1.50 Äquiv.) in CH₃CN (4 ml) umgesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über SiO₂ [PE/Et₂O = 15/1 (v/v)] gereinigt.

Ausbeute: 45.0 mg (0.25 mmol, 45%), davon 18.5 mg (0.10 mmol, 18%), farblose Flüssigkeit, *cis*-**25d** und 26.5 mg (0.15 mmol, 27%) als Gemisch von *trans*-**25d** und der beiden Tetrahydrofurane *cis*-**26d** und *trans*-**26d** im Verhältnis 31 : 46 : 23.

3-Brom-5-chlor-2,2,6,6-tetramethyltetrahydropyran (25d)***cis*-25d:**

$R_f = 0.79$ [PE/Et₂O = 15/1 (v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.28$ (s, 3 H, 2-CH₃ oder 6-CH₃), 1.31 (s, 3 H, 2-CH₃ oder 6-CH₃), 1.35 (s, 3 H, 2-CH₃ oder 6-CH₃), 1.43 (s, 3 H, 2-CH₃ oder 6-CH₃), 2.45–2.53 (m, 2 H, 4-H), 3.74 (m_c, 1 H, 3-H), 3.88 (m_c, 1 H, 5-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 22.05$, 23.08, 30.14, 30.57 (2-CH₃, 6-CH₃), 37.89 (C-4), 54.37 (C-3), 62.73 (C-5), 75.95 (C-6), 76.45 (C-2).

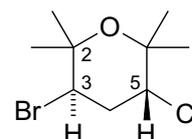
MS (70 eV, EI): m/z (%) = 256 (< 1) [M^+], 239 (1) [$M^+ - Me$], 174 (6) [$M^+ - HBr$], 148 (12) [$C_5H_9Br^+$], 136 (45) [$C_4H_7Br^+$], 59 (100) [$C_3H_6O^+$], 43 (64) [$C_3H_6^+$].

HRMS ($C_9H_{15}ClO$): Ber. 174.0811; Gef. 174.0806.

trans-**25d**:

R_f = 0.62 [PE/Et₂O = 15/1 (v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.30 (s, 3 H, 6-CH₃), 1.38 (2 s, 6 H, 2-CH₃ und 6-CH₃), 1.40 (s, 3 H, 2-CH₃), 2.49–2.60 (m, 2 H, 4-H), 4.17 (dd, ³ J = 7.0 Hz, 4.0 Hz, 1 H, 5-H), 4.38 (dd, ³ J = 7.9 Hz, 4.3 Hz, 1 H, 3-H).



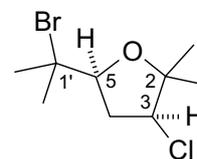
¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ = 27.44, 28.22, 28.86, 29.14 (2-CH₃, 6-CH₃), 36.53 (C-4), 55.56 (C-3), 63.35 (C-5), 74.77 (C-6), 74.98 (C-2).

3-Chlor-5-(1-brom-1-methylethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuran (26d)

cis-**26d**:

R_f = 0.59 [PE/Et₂O = 15/1 (v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.30 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.31 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.73 (s, 3 H, 2'-H), 1.74 (s, 3 H, 2'-H), 2.23 (ddd, ² J = 13.1 Hz, ³ J = 9.5 Hz, 8.6 Hz, 1 H, 4-H), 2.60 (ddd, ² J = 13.1 Hz, ³ J = 6.7, 6.4 Hz, 1 H, 4-H), 3.99 (dd, ³ J = 9.5, 6.4 Hz, 1 H, 5-H), 4.09 (dd, ³ J = 8.5, 6.7 Hz, 1 H, 3-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ = 25.08, 26.61 (2-CH₃), 28.68 (C-2'), 31.28 (C-2'), 38.74 (C-4), 63.65 (C-3), 65.99 (C-1'), 83.13 (C-5), 83.54 (C-2).

signifikante NOESY-Wechselwirkungen:

(3-H)–(5-H)

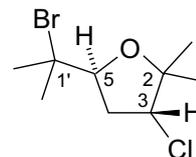
(3-H)–(2-CH₃)_a

(5-H)–(2-CH₃)_a

trans-**26d**:

$R_f = 0.59$ [PE/Et₂O = 15 / 1 (v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.29$ (s, 3 H, 2-CH₃), 1.33 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.69 (s, 3 H, 2'-H), 1.70 (s, 3 H, 2'-H), 2.16-2.32 (m, 1 H, 4-H), 2.47-2.65 (m, 1 H, 4-H), 3.96 (dd, ³*J* = 7.9 Hz, 5,8 Hz, 1 H, 5-H), 4.09 (t, ³*J* = 6.7 Hz, 1 H, 3-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 22.59$ (2-CH₃), 26.69 (2-CH₃), 29.25 (C-2'), 31.01 (C-2'), 38.47 (C-4), 63.29 (C-3), 67.63 (C-1'), 82.97 (C-5), 83.77 (C-2)

signifikante NOESY-Wechselwirkungen:

(3-H)–(2-CH₃)_a

(5-H)–(2-CH₃)_b

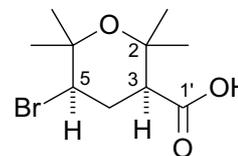
6.4.5 Darstellung von 3,5-*cis*-5-Brom-2,2,6,6-tetramethyltetrahydropyran-3-carbonsäure (**28**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6.4.2.1 wurde Ethyl-(3,5-*cis*-5-brom-2,2,6,6-tetramethyltetrahydropyran)-3-carboxylat (**25b**) (400 mg, 1.36 mmol) mit LiOH·H₂O (916 mg, 21.8 mmol) in DME/H₂O (18 ml/27ml) umgesetzt.

Ausbeute: 357 mg (1.35 mmol, 98%), kristalliner, gelblicher Feststoff.

Schmp.: 133–135°C.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.32$ (s, 3 H, 6-CH₃), 1.33 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.36 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.44 (s, 3 H, 6-CH₃), 2.30 (dt, ²*J*_d = 13.6 Hz, ³*J*_t = 3.9 Hz, 1 H, 4-H), 2.52 (q, ^{2,3}*J* = 13.3 Hz, 1 H, 4-H), 2.69 (dd, ³*J* = 13.3 Hz, 3.9 Hz, 1 H, 3-H), 3.90 (dd, ³*J* = 13.3 Hz, 3.9 Hz, 1 H, 5-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 22.96$ (6-CH₃), 23.99 (2-CH₃), 30.81 (C-4), 30.92 (2-CH₃), 31.89 (6-CH₃), 53.71 (C-3), 55.74 (C-5), 73.57 (C-2), 75.60 (C-6), 177.0 (C-1').

IR (NaCl): $\nu = 3503$ (w), 2993 (w), 2925 (w), 2710 (w) 2643 (w), 2576 (w), 1691 (s), 1421 (m), 1313 (m), 1125 (s), 937 (m), 817 (m), 682 (m).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 206 (7) [$M^+ - CH_3, -CO_2$], 169 (39) [$M^+ - CH_3, -HBr$], 100 (73) [$C_5H_8O_2^+$], 82 (42) [$C_5H_6O^+$], 59 (51) [$C_3H_6O^+$], 43 (100) [$C_3H_6^+$].

$C_{10}H_{17}BrO_3$ (265.14): Ber. C 45.30 H 6.46

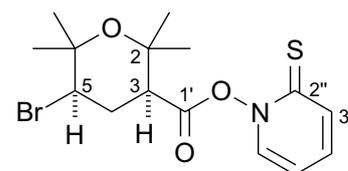
Gef. C 46.08 H 6.40.

6.4.6 Darstellung von *N*-[3,5-*cis*-5-Brom-2,2,6,6-tetramethyl-tetrahydropyran-3-carboxyloxy]pyridin-2(1*H*)thion (**29**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6.4.2.3 wurden 3,5-*cis*-5-Brom-2,2,6,6-tetramethyltetrahydropyran-3-carbonsäure (**28**) (230 mg, 0.87 mmol) mit *N*-(Hydroxy)pyridin-2(1*H*)thion (**22**) (116 mg, 0.91 mmol) und DIC (112 mg, 0.89 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (10 ml) umgesetzt. Das erhaltene Reaktionsprodukt wurde direkt in Abschnitt 6.4.7 eingesetzt.

Ausbeute: 309 mg, gelber Feststoff als Rohprodukt.

1H -NMR: Keine eindeutige Zuordnung möglich.



^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 101 MHz): δ = 23.02 (6- CH_3), 24.18 (2- CH_3), 30.86 (C-4), 30.89 (2- CH_3), 31.99 (6- CH_3), 52.07 (C-3), 54.99 (C-5), 73.46 (C-2), 75.73 (C-6), 112.6 (C-5''), 133.8 (C-3''), 137.2, 137.7 (C-4'', C-6''), 166.7 (C-1'), 175.9 (C-2'').

6.4.7 Darstellung von 3,5-Dibrom-2,2,6,6-tetramethyltetrahydropyran (**25a**)

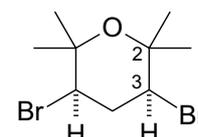
Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6.4.2.4 wurde das Reaktionsprodukt **29** aus 6.4.6 mit $BrCCl_3$ (600 mg, 3.03 mmol) in C_6H_6 (7 ml) umgesetzt. Die Photoreaktion wurde in einem Rayonet[®]-Reaktor mit UV-Licht (λ = 350 nm) bestrahlt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch an einer Schwerkraftsäule an SiO_2 [(PE/Et₂O = 10/1 (v/v))] gereinigt.

Ausbeute: 136 mg (0.45 mmol, 52%, *cis:trans* = 50:50), farbloses Öl.

3,5-Dibrom-2,2,6,6-tetramethyltetrahydropyran (**25a**)

cis-**25a**:

R_f = 0.86 [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)].



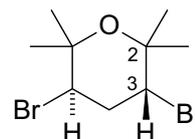
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.30$ (s, 6 H, 2- CH_3 und 6- CH_3), 1.44 (s, 6 H, 2- CH_3 und 6- CH_3), 2.55–2.73 (m, 2 H, 4-H), 3.89 (m_c , 2 H, 3-H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 23.08$ (2- CH_3 , 6- CH_3), 30.67 (2- CH_3 , 6- CH_3), 38.73 (C-4), 54.80 (C-5, C-3), 76.18 (C-2, C-6).

3,5-*trans*-**25a**:

$R_f = 0.75$ [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.37$ (s, 6 H, 2×2- CH_3), 1.42 (s, 6 H, 2×2- CH_3), 2.66 (t, $^3J = 5.6$ Hz, 2 H, 4-H), 4.37 (t, $^3J = 5.6$ Hz, 2 H, 3-H).



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 28.93$ (4×2- CH_3), 37.44 (C-4), 56.83 (C-3), 74.81 (C-2).

Diastereomerengemisch:

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 300 (<1) [M^+], 285 (4) [$\text{M}^+ - \text{Me}$], 219 (4) [$\text{M}^+ - \text{Br}$], 161 (36) [$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{Br}^+$], 177 (78) [$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{OBr}^+$], 134 (100) [$\text{C}_4\text{H}_7\text{Br}^+$], 79 (15) [Br^+], 69 (4) [C_3H_9^+], 59 (58) [$\text{C}_3\text{H}_6\text{O}^+$], 43 (86) [C_3H_6^+].

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}$ (300.0): Ber. C 36.03 H 5.38

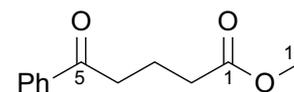
Gef. C 36.33 H 5.14.

6.4.8 Synthese des acyclischen Vorläufer Methyl-[(*E*)-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-phenyl]-4-hexenoat (**37**)

6.4.8.1 Darstellung von Methyl-(5-oxo-5-phenyl)pentanoat (**32**)

4-Benzoylbutyrat (**31**) (49.5 g, 257 mmol, 1.0 Äquiv.) und *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (2.50 g, 12.9 mmol, 0.05 Äquiv.) wurden in CHCl_3 (350 ml) und MeOH (19.7 g, 617 mmol, 25.2 ml, 2.4 Äquiv.) vorgelegt und in einer Apparatur mit inversem Wasserabscheider (Schleppmittel schwerer als Wasser) 14 h zum Rückfluss gekocht. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (1 × 140 ml) und H_2O (1 × 100 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde im Fernvakuum destilliert (5×10^{-1} mbar).

Ausbeute: 51.0 g (247 mmol, 96%), farblose Flüssigkeit.



Sdp.: 120–128°C/5 × 10⁻¹ mbar.

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 2.08 (quint, ³J = 7.0 Hz, 2 H, 3-H), 2.45 (t, ³J = 7.0 Hz, 2 H, 2-H), 3.06 (t, ³J = 7.0 Hz, 2 H, 4-H), 3.68 (s, 3 H, 1'-H), 7.42–7.59 (m, 3 H, Ph-H), 7.96 (m_c, 2 H, Ph-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 19.33 (C-3), 33.12 (C-2), 37.44 (C-4), 51.55 (C-1'), 128.02, 128.58, 133.05, 136.81 (C-Ph), 173.69 (C-1), 199.36 (C-5).

IR (NaCl): ν = 3060 cm⁻¹ (w), 2952 (s), 1736 (s), 1685 (s), 1448 (s), 1213 (s), 691 (s).

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 206 (6) [M⁺], 175 (9) [M⁺–OCH₃], 105 (100) [C₆H₅CO⁺], 77 (37) [C₆H₅⁺], 51 (11) [C₄H₃⁺].

C₁₂H₁₄O₃ (206.2): Ber. C 69.89 H 6.84
Gef. C 69.64 H 7.09.

6.4.8.2 Darstellung von Methyl-(5-hydroxy-5-phenyl)hexanoat (33) und 6-Methyl-6-phenyltetrahydropyran-2-on (34)

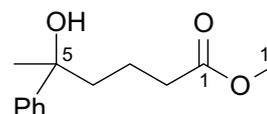
Eine Lösung von Iodmethan (31.1 g, 218 mmol, 15 ml, 1.5 Äquiv.) in Et₂O (45 ml) wurde innerhalb 45 min unter Rühren zu Mg (5.28 g, 218 mmol, 1.5 Äquiv.) in Et₂O (45 ml) zugetropft und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Die so erhaltene Lösung wurde anschließend innerhalb von 30 min zu einer Lösung von Methyl-(5-oxo-5-phenyl)pentanoat (**32**) (30.0 g, 145 mmol, 1.0 Äquiv.) in Et₂O (150 ml) zugetropft bis laut DC-Analyse das Edukt weitgehend umgesetzt war (zugegebene Grignardreagenz-Menge 1.2–1.3 Äquiv.). Zu der mit Feststoff durchzogenen Lösung wurde zunächst Et₂O (150 ml) zugegeben, dann mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (250 ml) hydrolysiert und mit halbkonzentrierter HCl ein pH 3–5 eingestellt. Nach Separierung der organischen Phase wurde die wässrige Phase mit Et₂O (2 × 700 ml) extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das ölige Rohprodukt direkt in Abschnitt 6.4.8.3 verwendet

Das Rohprodukt enthält ein Gemisch aus Methyl-(5-hydroxy-5-phenyl)hexanoat (**33**) und 6-Methyl-6-phenyltetrahydropyran-2-on (**34**) im Verhältnis 48 : 52.

Alkohol und Lacton säulenchromatographisch nicht getrennt werden konnten, wurde das Lacton wie folgt rein erhalten: Ein Gemisch aus Alkohol und Lacton wurden mit basischem Aluminiumoxid (Al_2O_3 , AS I) behandelt (Säulenfiltration), wobei der Alkohol in das entsprechende Lacton überging. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. konnte das Lacton rein erhalten werden.

Methyl-(5-hydroxy-5-phenyl)hexanoat (**33**)

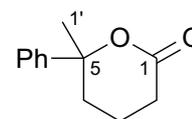
$R_f = 0.34$ [PE/Et₂O = 1/1 (v/v)].



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.61$ (s, 3 H, 6-H), 1.55–1.69 (m, 2 H, 3-H), 1.76–1.87 (m, 2 H, 4-H), 2.27 (t, ³J = 4.6 Hz, 2 H, 2-H), 3.37 (s, 3 H, 1'-H), 7.21–7.52 (m, 5 H, Ph-H).

6-Methyl-6-phenyltetrahydropyran-2-on (**34**)

$R_f = 0.34$ [PE/Et₂O = 1/1 (v/v)].



¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.50$ –1.60 (m, 1 H, 3-H), 1.68 (s, 3 H, 1'-H), 1.70–1.87 (m, 1 H, 3-H), 2.00 (ddd, ²J = 14.2 Hz, ³J = 11.3 Hz, 4.3 Hz, 1 H, 4-H), 2.32 (dt, ²J_d = 14.2 Hz, ³J_t = 4.9 Hz, 1 H, 4-H), 2.42–2.51 (m, 2 H, 2-H), 7.25–7.41 (m, 5 H, Ph-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 16.56$ (C-1'), 29.05 (C-3), 31.30 (C-2), 34.33 (C-4), 85.34 (C-5), 124.4, 127.4, 128.7, 144.6 (C-Ph), 171.6 (C-1).

IR (NaCl): $\nu = 3019$ cm⁻¹ (w), 2939 (s), 1716 (s), 1703 (s), 1461 (s), 1257 (s), 1071 (s), 763 (s), 709 (s).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 190 (57) [M⁺], 175 (30) [M⁺-CH₃], 131.1 (100) [C₁₀H₁₁⁺], 105 (34) [C₈H₈⁺], 77 (25) [Ph⁺], 51 (10) [C₄H₃⁺].

C₁₂H₁₄O₂ (190.2): Ber. C 75.76 H 7.42

Gef. C 73.24 H 7.64.

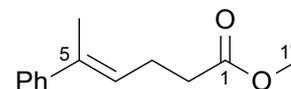
6.4.8.3 Darstellung von Methyl-[(*E*)-(5-phenyl)]-4-hexenoat (**35**)

Das Rohprodukt aus 6.4.8.2 wurde mit MeOH (9.28 g, 290 mmol, 7.2 ml, 2.0 Äquiv. bezüglich **32**) in C₆H₆ (400 ml) vorgelegt. Anschließend wurde *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (2.73 g, 14.5 mmol, 0.10 Äquiv. bezüglich **32**) hinzugegeben und 10 d unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung (100 ml) gewaschen, die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Rohprodukt destilliert (115–120°C, 5 × 10⁻¹ mbar).

Ausbeute: 17.7 g (86.7 mmol, 60% bezogen auf **32**, 2 Stufen), schwach gelbe Flüssigkeit.

$R_f = 0.78$ [PE/Et₂O = 2/1 (v/v)].

GC (TP1): R_t (E) = 12.55.



¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 2.06$ (m_c, 3 H, 6-H), 2.43–2.59 (m, 4 H, 2-H, 3-H), 3.69 (s, 3 H, 1'-H), 5.73 (tq, ³ $J_t = 6.3$ Hz, ⁴ $J_q = 1.2$ Hz, 1 H, 4-H), 7.15–7.43 (m, 5 H, Ph-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 15.84$ (C-6), 24.30 (C-3), 33.94 (C-2), 51.59 (C-1'), 125.7 (C-Ph), 126.0 (C-4), 126.8, 128.2 (C-Ph), 136.3 (C-5), 143.6 (C-Ph), 173.6 (C-1).

IR (NaCl): $\nu = 3049$ cm⁻¹ (w), 2926 (s), 1738 (s), 1433 (s), 1150 (s), 686 (s).

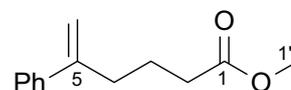
MS (70 eV, EI): m/z (%) = 204 (42) [M⁺], 144 (42) [M⁺-CO₂CH₃], 131.1 (100) [M⁺-CH₂CO₂Me], 91 (49) [C₆H₅CH₂⁺], 77 (18) [C₆H₅⁺], 51 (11) [C₄H₃⁺].

C₁₃H₁₆O₂ (204.3): Ber. C 76.44 H 7.90
Gef. C 75.64 H 7.94.

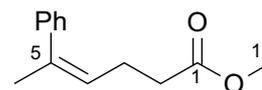
36:

GC (TP1): $R_t = 11.79$ min.

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta =$: $\delta = 2.43$ –2.59 (m, 6 H, 2-H, 3-H, 4-H), 3.66 (s, 3 H, 1'-H), 5.08 (m_c, 1 H, 6-H), 5.31 (d, ² $J = 1.2$ Hz, 1 H, 6-H), 7.15–7.43 (m, 5 H, Ph-H).



(Z)-37:

GC (TP1): R_t (Z) = 10.87 min.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 2.03 (m_c , 3 H, 6-H), 2.42–2.59 (m, 4 H, 2-H, 3-H), 3.64 (s, 3 H, 1'-H), 5.41–5.47 (m, 1 H, 4-H), 7.17–7.43 (m, 5 H, Ph-H).

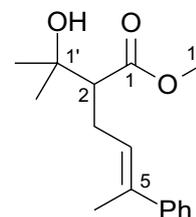
6.4.8.4 Darstellung von Methyl-[(E)-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-phenyl]-4-hexenoat (37)

Unter Inertgasatmosphäre (N_2) wurde eine LDA-Lösung (93.9 mmol, 47 ml, 2 M in THF/Heptan/Ethylbenzol, 1.1 Äquiv.) in trockenem THF (120 ml) bei -78°C vorgelegt und eine Lösung von Methyl-(5-phenyl)-4-hexenoat **36** (17.5 g, 82.4 mmol, 1.0 Äquiv., Eduktverhältnis **35:36** = 90:10) in trockenem THF (50 ml) innerhalb von 45 min hinzuge tropft. Nach 1 h Rühren bei -78°C wurde zu der orangefarbenen Reaktionsmischung eine Lösung von Aceton (7.04 g, 93.9 mmol, 5.56 ml, 1.1 Äquiv.) in trockenem THF (15 ml) zugetropft, wobei diese sich gelb verfärbte und weitere 2 h bei -78°C gerührt wurde. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Wasser (50 ml) und gesättigter NH_4Cl -Lösung (100 ml) hydrolysiert und mit konz. Salzsäure auf pH 2–4 eingestellt. Die organische Phase wurde separiert und die wässrige Phase mit Et_2O (3×300 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über SiO_2 [Eluensgradient: PE/ Et_2O = 15/1–1/1 (v/v)] gereinigt.

Ausbeute: 18.5 g (70.4 mmol, 75%, als Gemisch der Regioisomere), gelbliche Flüssigkeit.

R_f = 0.11 [PE/ Et_2O = 15/1 (v/v)].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 1.29 (s, 3 H, 2'-H), 1.30 (s, 3 H, 2'-H) 2.03 (d, 4J = 1.2, 3 H, 6-H), 2.30–2.44 (br s, 1 H, OH), 2.43–2.77 (m, 2 H, 3-H), 2.55 (m_c , 1 H, 2-H), 3.68 (s, 3 H, 1''-H), 5.67 (m_c , 1 H, 4-H), 7.21–7.36 (m, 5 H, Ph-H).



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): δ = 15.92 (C-6), 26.76 (C-2'), 27.03 (C-2'), 29.20 (C-3), 51.60 (C-1''), 55.65 (C-2), 71.01 (C-1'), 124.8, 125.7 (C-Ph), 126.8 (C-4), 128.2 (C-Ph), 137.0 (C-5), 143.8 (C-Ph), 176.1 (C-1).

IR (NaCl): $\nu = 3454 \text{ cm}^{-1}$ (m), 3049 (w), 2976 (m), 1733 (s), 1599 (s), 1437 (w), 1170 (w), 905 (s).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 262 (4) $[\text{M}^+]$, 244 (45) $[\text{M}^+-\text{OH}]$, 185 (95) $[\text{M}^+-\text{C}_6\text{H}_5]$, 131 (100) $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}^+]$, 102 (44) $[\text{C}_8\text{H}_6^+]$, 59 (29) $[\text{C}_3\text{H}_7\text{O}^+]$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (262.3): Ber. C 73.25 H 8.45
Gef. C 73.72 H 8.33.

6.4.9 Halocyclisierungen von Methyl-[(*E*)-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-phenyl]-4-hexenoat (**37**)

6.4.9.1 Bromcyclisierung von Methyl-[(*E*)-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-phenyl]-4-hexenoat (**37**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6.4.2.2 wurden Methyl-[(*E*)-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-phenyl]-4-hexenoat (**37**) (7.50 g, 28.6 mmol, 1.0 Äquiv., Gemisch der Regioisomere = 90:10) mit $\text{VO}(\text{L}^1)(\text{OEt})(\text{EtOH})$ (**19**) (503 mg, 5 mol%), TBHP (5.75 ml, 31.4 mmol, 5.5 M in Nonan) und PyHBr (6.85 g, 42.8 mmol) in CH_3CN (220 ml) umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch [(SiO_2 , PE/ Et_2O = 10/1 (v/v)] chromatographisch gereinigt.

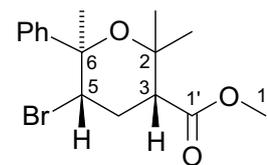
Methyl-(5,6-*trans*- 5-brom-2,2,6-trimethyl-6-phenyltetrahydropyran)-3-carboxylat (**38**)

Ausbeute: 3.77 g (11.1 mmol, 43%, 3,5-*cis*:3,5-*trans* = 80:20), farbloses Öl.

3,5-*cis*-**38**:

$R_f = 0.64$ [PE/ Et_2O = 10/1 (v/v)].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 1.40$ (s, 3 H, 2- CH_3), 1.48 (s, 3 H, 2- CH_3), 1.89 (s, 3 H, 6- CH_3), 2.40 (dt, $^2J_d = 13.7$ Hz, $^3J_t = 3.8$ Hz, 1 H, 4-H), 2.72 (dt, $^2J_d = 13.7$ Hz, $^3J_t = 13.0$ Hz, 1 H, 4-H), 2.86 (dd, $^3J = 13.0$ Hz, 3.8 Hz, 1 H, 3-H), 3.72 (s, 3 H, 1''-H), 4.04 (dd, $^3J = 13.0$ Hz, 3.8 Hz, 1 H, 5-H), 7.24–7.36 (m, 3 H, Ph-H), 7.61 (m, 2 H, Ph-H).



^{13}C -NMR (CDCl_3 , 151 MHz): $\delta = 20.72$ (6- CH_3), 24.70 (2- CH_3), 31.64 (C-4), 32.11 (2- CH_3), 51.96 (C-1''), 53.92 (C-3), 57.03 (C-5), 74.26 (C-2), 78.48 (C-6), 126.1, 127.2, 127.5, 145.6 (C-Ph), 171.7 (C-1').

signifikante NOESY-Wechselwirkungen:

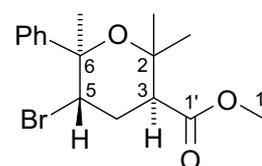
(3-H)–(5-H)

(5-H)–(*o*-Ph-H)

3,5-*trans*-**38**:

$R_f = 0.64$ [PE/Et₂O = 10/1(v/v)].

^1H -NMR (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 0.73$ (s, 3 H, 2- CH_3), 1.49 (s, 3 H, 2- CH_3), 1.63 (s, 3 H, 6- CH_3), 2.34 (ddd, $^2J = 14.9$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, 3.9 Hz, 1 H, 4-H), 2.60 (ddd, $^2J = 14.9$ Hz, $^3J = 10.6$ Hz, 3.1 Hz, 1 H, 4-H), 3.21 (dd, $^3J = 10.6$ Hz, 3.9 Hz, 1 H, 3-H), 3.65 (s, 3 H, 1''-H), 5.27 (dd, $^3J = 5.7$ Hz, 3.1 Hz, 1 H, 5-H), 7.24–7.36 (m, 3 H, Ph-H), 7.51 (m_c, 2 H, Ph-H).



^{13}C -NMR (CDCl_3 , 151 MHz): $\delta = 25.63$ (2- CH_3), 30.07 (C-4), 31.45 (2- CH_3), 34.01 (6- CH_3), 47.17 (C-3), 51.82 (C-1''), 56.71 (C-5), 74.45 (C-2), 76.41 (C-6), 126.4, 127.2, 127.6, 144.8 (C-Ph), 173.2 (C-1').

Diastereomerenmisch:

IR (NaCl): $\nu = 2993$ cm⁻¹ (m), 2952 (m), 1730 (s), 1447 (m), 1246 (w), 991 (w), 763 (w), 682 (s).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 341 (1) [M^+], 325 (6) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 294 (1) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3, -\text{OCH}_3$], 234 (13) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5, -\text{OC}_6\text{H}_5$], 143 (14) [$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3^+$], 121 (100) [$\text{PhCH}(\text{Me})\text{O}^+$], 105 (33) [C_8H_7^+], 43 (27) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$].

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrO}_3$ (341.3): Ber. C 56.32 H 6.20

Gef. C 56.10 H 6.10.

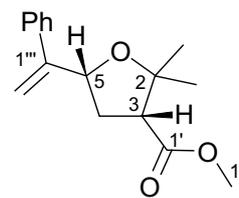
Methyl-[2,2-dimethyl-5-(1-phenylvinyl)tetrahydrofuran]-3-carboxylat (39)

Ausbeute: 1.01 g (3.86 mmol, 15%, *cis:trans* = 66:34), gelbes Öl.

cis-39:

$R_f = 0.55$ [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.21$ (s, 3 H, 2-CH₃), 1.51 (s, 3 H, 2-CH₃), 2.18 (q, ^{2,3}J_q = 11.6 Hz, 1 H, 4-H), 2.26 (ddd, ²J = 11.6 Hz, ³J = 7.1, 5.7 Hz, 1 H, 4-H), 2.97 (dd, ³J = 11.6, 7.1 Hz, 1 H, 3-H), 3.68 (s, 3 H, 1''-H), 4.90 (dd, ³J = 11.6, 5.7 Hz, 1 H, 5-H), 5.28 (br. s, 1 H, 2'''-H), 5.48 (m_c, 1 H, 2'''-H), 7.26–7.38 (m, 5 H, Ph-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 25.19$ (2-CH₃), 29.10 (2-CH₃), 35.64 (C-4), 51.75 (C-1''), 54.41 (C-3), 78.44 (C-5), 81.89 (C-2), 112.0 (C-2'''), 126.8, 127.6, 128.2, 139.9 (C-Ph), 149.2 (C-1'''), 172.1 (C-1').

signifikante NOESY-Wechselwirkungen:

(3-H)–(5-H)

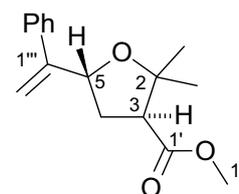
(4-H)_a–(2-CH₃)_a

(5-H)–(4-H)_b

trans-39:

$R_f = 0.55$ [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.21$ (s, 3 H, 2-CH₃), 1.53 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.91 (ddd, ²J = 13.0 Hz, ³J = 8.7, 5.3 Hz, 1 H, 4-H), 2.65 (dt, ²J_d = 13.0 Hz, ³J_t = 8.7 Hz, 1 H, 4-H), 2.81 (t, ³J = 8.7 Hz, 1 H, 3-H), 3.68 (s, 3 H, 1''-H), 5.08 (dd, ³J = 8.7, 5.3 Hz, 1 H, 5-H), 5.32 (br. s, 1 H, 2'''-H), 5.43 (m_c, 1 H, 2'''-H), 7.26–7.38 (m, 5 H, Ph-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 23.17$ (2-CH₃), 28.70 (2-CH₃), 34.38 (C-4), 50.36 (C-1''), 52.63 (C-3), 77.65 (C-5), 82.63 (C-2), 112.0 (C-2'''), 126.8, 127.5, 127.9, 139.4 (C-Ar), 149.6 (C-1'''), 172.5 (C-1').

signifikante NOESY-Wechselwirkungen:

(5-H)–(2-CH₃)_a

(3-H)–(2-CH₃)_b

Diastereomerengemisch:

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 260.1 (32) $[M^+]$, 146 (100) $[C_7H_{14}O_3^+]$, 125 (52) $[C_7H_9O_2]$, 43 (33) $[C_2H_3O^+]$.

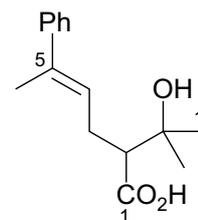
$C_{16}H_{19}O_3$ (260.3): Ber. C 73.82 H 7.74
Gef. C 73.39 H 8.08.

6.4.9.2 Darstellung von (*E*)-3-Brom-2-methyl-6-phenyl-5-hepten-2-ol (42)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6.4.2.1 wurden Methyl-[(*E*)-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-phenyl]-4-hexenoat (**37**) (700 mg, 2.67 mmol, 1.0 Äquiv.) mit $LiOH \cdot H_2O$ (1.80 g, 43.0 mmol) in DME/ H_2O (35 ml/50 ml) umgesetzt. Das erhaltene Produkt wurde in der im Folgenden beschriebenen Synthese eingesetzt.

Ausbeute: 642 mg (2.58 mmol, 96%), braunes Öl.

1H -NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ = 1.33 (s, 3 H, 1'-H), 1.35 (s, 3 H, 1'-H), 2.08 (s, 3 H, 6-H), 2.44–2.65 (m, 3 H, 2-H, 3-H), 5.66–5.75 (m_c, 1 H, 4-H), 7.20–7.39 (m, 5 H, Ph-H).



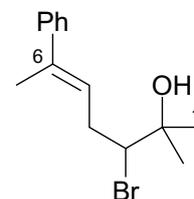
^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 63 MHz): δ = 15.88 (C-6), 26.75 (C-2'), 26.96 (C-2'), 29.11 (C-3), 53.42 (C-2), 71.22 (C-1'), 125.6, 125.8 (C-Ph), 126.8 (C-4), 128.2 (C-Ph), 137.2 (C-5), 143.6 (C-Ph), 179.6 (C-1).

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6.4.2.3 wurde die erhaltene (*E*)-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-phenyl-4-hexensäure (621 mg, 2.50 mmol) mit *N*-(Hydroxy)pyridin-2(1*H*)-thion (334 mg, 2.60 mmol) und Diisopropylcarbodiimid (328 mg, 2.60 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (25 ml) umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wurde direkt nach allgemeiner Arbeitsvorschrift 6.4.2.4 mit $BrCCl_3$ (1.80 g) in C_6H_6 (20 ml) umgesetzt. Die Photoreaktion wurde mit einer Tageslichtlampe (250 W) durchgeführt und das Reaktionsprodukt chromatographisch an SiO_2 [PE/ Et_2O = 5/1 (v/v)] gereinigt.

Ausbeute: 198 mg (0.70 mmol, 28%, bezogen auf Ester **37**), hellbrauner Feststoff.

(E)-3-Brom-2-methyl-6-phenyl-5-hepten-2-ol (42)

$R_f = 0.47$ [PE/Et₂O = 5/1 (v/v)].



¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.41$ (s, 3 H, 1-H), 1.43 (s, 3 H, 1-H), 2.06 (d, ⁴J = 1.0 Hz, 3 H, 7-H), 2.71 (ddd, ²J = 15.1 Hz, ³J = 10.7, 7.5 Hz, 1 H, 4-H), 2.90 (m_c, 1 H, 4-H), 4.14 (dd, ³J = 10.7, 3.1 Hz, 1 H, 3-H), 5.84 (m_c, 1 H, 5-H), 7.23–7.43 (m, 5-H, Ph-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 16.29$ (C-7), 25.99 (C-1), 27.00 (C-1), 33.39 (C-4), 70.26 (C-3), 72.52 (C-2), 125.2, 125.7, 126.9 (C-Ph), 128.2 (C-5), 136.9 (C-6), 143.5 (C-Ph).

IR (NaCl): $\nu = 3565$ cm⁻¹ (s), 3065 (m), 2978 (s), 1493 (s), 1445 (s), 1120 (m), 756 (s), 697 (s).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 284/282 (1) [M⁺], 192 (53) [C₇H₁₁OBr⁺], 185 (34) [M⁺–HOBr], 79 (20) [Br⁺], 59 [C₃H₇O⁺].

C₁₄H₁₉BrO (283.2): Ber. C 59.37 H 6.76
Gef. C 58.93 H 6.61.

6.4.9.3 Bromcyclisierung von (E)-3-Brom-2-methyl-6-phenyl-5-hepten-2-ol (42)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6.4.2.2 wurde (E)-3-Brom-2-methyl-6-phenyl-5-hepten-2-ol (**42**) (51.0 mg, 0.18 mmol) mit TBHP (37 μ l, 0.20 mmol, 5.5 M in Nonan), VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**24**) (3.3 mg, 5 mol%) und PyHBr (43.2 mg, 0.27 mmol) in CH₃CN (4 ml) umgesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über SiO₂ [PE/MTB = 10/1 (v/v)] gereinigt.

Methyl-(5,6-trans-5-brom-2,2,6-trimethyl-6-phenyltetrahydropyran)-3-carboxylat (38)

Ausbeute: 25.8 mg (7.6 μ mol, 42%, *cis:trans* = 68:32)

Die erhaltenen spektroskopischen Daten für **38** entsprechen denjenigen aus Abschnitt 6.4.12.2.

6.4.9.4 Chlorcyclisierung von Methyl-[(*E*)-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-phenyl]-4-hexenoat (37) unter Verwendung von MoO₂(L¹) (43), TBHP und PyHCl

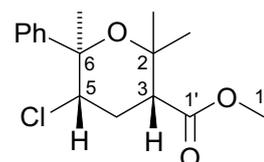
Zu einer Lösung von Methyl-[(*E*)-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-phenyl]-4-hexenoat (37) und PyHCl in CH₃CN (5 ml) wurde eine Suspension von MoO₂(L¹) (43) (38.4 mg, 0.10 mmol, 10 mol%) und TBHP (200 ml, 1.10 mmol, 5.5 M in Nonan, 1.1 Äquiv.) in CH₃CN (5 ml) zugegeben und die Reaktionslösung 24 h bei 60–65°C (Ölbadtemperatur) erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)] gereinigt

Methyl-(5,6-*trans*-5-chlor-2,2,6-trimethyl-6-phenyltetrahydropyran)-3-carboxylat (44)

Ausbeute: 59.4 mg (0.20 mmol, 20%, *cis* : *trans* = 68:32)

3,5-*cis*-44:

$R_f = 0.48$ [PE/Et₂O = 15/1 (v/v)].

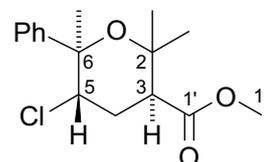


¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): 1.45 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.53 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.80 (s, 3 H, 6-CH₃), 2.26–2.35 (m, 1 H, 4-H), 2.53 (q, ^{2,3}*J* = 12.8, 1 H, 4-H), 2.86 (dd, ³*J* = 12.8, 3.6 Hz, 1 H, 3-H), 3.92 (dd, *J* = 12.8 Hz, 4.3 Hz, 1 H, 5-H), 7.24–7.38 (m, 3 H, Ph-H), 7.58–7.62 (m, 2 H, Ph-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): 20.06 (6-CH₃), 24.64 (2-CH₃), 30.33 (C-4), 31.45 (2-CH₃), 51.93 (C-1''), 53.05 (C-3), 63.92 (C-5), 74.07 (C-2), 78.71 (C-6), 125.9, 127.6, 128.0, 145.7 (C-Ph), 171.8 (C-1').

3,5-*trans*-44:

$R_f = 0.48$ [PE/Et₂O = 15/1 (v/v)].



¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): 0.75 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.52 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.56 (s, 3 H, 6-CH₃), 2.26–2.35 (m, 1 H, 4-H), 2.44–2.60 (m, 1 H, 4-H), 3.22 (dd, ³*J* = 11.3, 4.0 Hz, 1 H, 3-H), 5.06 (dd, *J* = 4.9, 2.8 Hz, 1 H, 5-H), 7.24–7.38 (m, 3 H, Ph-H), 7.45–7.49 (m, 2 H, Ph-H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 63 MHz): 23.82, 25.21, 29.63 (2- CH_3 oder 6- CH_3), 30.60 (C-4), 43.80 (C-3), 51.22 (C-1''), 61.50 (C-5), 74.39 (C-2), 77.45 (C-6), 126.1, 127.6, 128.0, 145.5 (C-Ph), 173.2 (C-1').

Diastereomerenmischung:

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 234 (<1) [$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3^+$], 142 (6) [$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3^+$], 121 (13) [$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}^+$], 71 (2) [$\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_2$], 58 (100) [CO_2CH_3^+], 43 (63) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$].

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ClO}_3$ (296.8): Ber. C 64.75 H 7.13
Gef. C 64.19 H 6.94.

Methyl-2,2-dimethyl-5-(1-phenylvinyl)tetrahydrofuran-3-carboxylat (39)

Ausbeute: 54.7 mg (0.21 mmol, 21%, *trans:cis* = 66:34), gelbes Öl.

Die erhaltenen spektroskopischen Daten für **39** entsprechen denen aus Abschnitt 6.4.9.1.

6.4.10 Darstellung von 5-Brom-2,2,6-trimethyl-6-phenyltetrahydropyran-3-carbonsäure (45a)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6.4.2.1 wurde Methyl-(5-brom-2,2,6-trimethyl-6-phenyltetrahydropyran)-3-carboxylat (**38**) (3.00 g, 8.79 mmol, 3,5-*cis*:3,5-*trans* = 80:20) mit $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (5.94 g, 142 mmol) in DME/ H_2O (120 ml/180 ml) umgesetzt.

Ausbeute: 2.67 g (8.17 mmol, 93%, 3,5-*cis*:3,5-*trans* = 80:20), hellbrauner Feststoff.

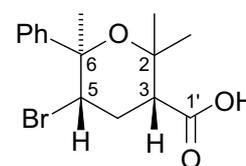
5,6-*trans*-5-Brom-2,2,6-trimethyl-6-phenyltetrahydropyran-3-carbonsäure (45a)

3,5-*cis*-**45a**:

Schmp.: 147–148°C (Zersetzung).

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.46 (s, 3 H, 2- CH_3), 1.53 (s, 3 H, 2- CH_3), 1.89 (s, 3 H, 6- CH_3), 2.44 (dt, $^2J_d = 13.1$ Hz, $^3J_t = 3.8$ Hz, 1 H, 4-H), 2.70 (q, $^2,^3J = 13.1$ Hz, 1 H, 4-H), 2.89 (dd, $^3J = 13.1$ Hz, 3.8 Hz, 1 H, 3-H), 4.04

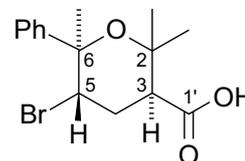
(dd, $^3J = 13.1$, 3.8 Hz, 1 H, 5-H), 7.26–7.36 (m, 3 H, Ph-H), 7.61 (m_c, 2 H, Ph-H).



^{13}C -NMR (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 20.73$ (6- CH_3), 24.61 (2- CH_3), 31.38 (C-4), 32.04 (2- CH_3), 53.66 (C-3), 56.65 (C-5), 74.19 (C-2), 78.54 (C-6), 125.1, 127.6, 128.0, 145.5 (C-Ph), 176.61 (C-1').

3,5-*trans*-45a:

^1H -NMR (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.11$ (s, 3 H, 2- CH_3), 1.48 (s, 3 H, 2- CH_3), 1.62 (s, 3 H, 6- CH_3), 2.34 (m_c, 1 H, 4-H), 2.44 (m_c, 1 H, 4-H), 2.81 (t, $^3J = 6.3$ Hz, 1 H, 3-H), 4.02 (dd, $^3J = 7.1, 3.8$ Hz, 1 H, 5-H), 7.26–7.36 (m, 3 H, Ph-H), 7.65 (m_c, 2 H, Ph-H).



^{13}C -NMR (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 27.34$ (2- CH_3), 28.19 (6- CH_3), 28.31 (C-4), 28.57 (2- CH_3), 47.44 (C-3), 56.65 (C-5), 73.66 (C-2), 77.22 (C-6), 126.0, 126.9, 127.9, 144.7 (C-Ph), 175.8 (C-1').

Diastereomerengemisch:

IR (NaCl): $\nu = 3463$ cm^{-1} (w), 3046 (m), 2912 (s), 2361 (m), 1689 (s), 1299 (m), 682 (s).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 312 (1) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 231 (18) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3, -\text{HBr}$], 149 (14) [$\text{C}_4\text{H}_6\text{BrO}^+$], 121 (100) [$(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}^+$], 43 (52) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$].

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrO}_3$ (327.2): Ber. C 55.06 H 5.85

Gef. C 57.52 H 6.54.

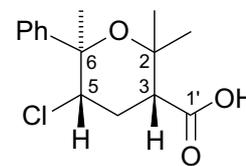
6.4.11 Darstellung von 5,6-*trans*-5-Chlor-2,2,6-trimethyl-6-phenyltetrahydropyran-3-carbonsäure (45b)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6.4.2.1 wurde Methyl-(5-chlor-2,2,6-trimethyl-6-phenyltetrahydropyran)-3-carboxylat (**44**) (125 g, 0.42 mmol, 3,5-*cis*:3,5-*trans* = 68:32) mit $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (283 mg, 6.74 mmol) in DME/ H_2O (6 ml/8 ml) umgesetzt.

Ausbeute: 119 mg (0.39 mmol, 93%, 3,5-*cis*:3,5-*trans* = 68:32), hellbrauner Feststoff.

5,6-*trans*-5-Chlor-2,2,6-trimethyl-6-phenyltetrahydropyran-3-carbonsäure (45b)**3,5-*cis*-45b:**

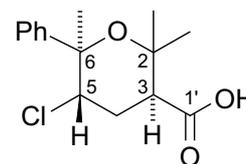
¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): 1.45 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.53 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.80 (s, 3 H, 6-CH₃), 2.26–2.35 (m, 1 H, 4-H), 2.53 (q, ^{2,3}J = 12.8, 1 H, 4-H), 2.86 (dd, ³J = 12.8, 3.6 Hz, 1 H, 3-H), 3.92 (dd, J = 12.8 Hz, 4.3 Hz, 1 H, 5-H), 7.24–7.38 (m, 3 H, Ph-H), 7.58–7.62 (m, 2 H, Ph-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): 20.06 (6-CH₃), 24.55 (2-CH₃), 31.42 (C-4), 31.87 (2-CH₃), 52.86 (C-3), 63.68 (C-5), 74.01 (C-2), 78.79 (C-6), 125.9, 127.7, 128.0, 145.6 (C-Ph), 177.0 (C-1').

3,5-*trans*-45b:

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): 0.75 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.52 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.56 (s, 3 H, 6-CH₃), 2.26–2.35 (m, 1 H, 4-H), 2.44–2.60 (m, 1 H, 4-CH), 3.22 (dd, ³J = 11.3, 4.0 Hz, 1 H, 3-H), 5.06 (dd, ³J = 4.9, 2.8 Hz, 1 H, 5-H), 7.24–7.38 (m, 3 H, Ph-H), 7.45–7.49 (m, 2 H, Ph-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): 24.99 (2-CH₃), 28.87 (6-CH₃), 31.42 (C-4), 32.40 (2-CH₃), 45.73 (C-3), 61.23 (C-5), 74.40 (C-2), 77.50 (C-6), 126.1, 127.3, 127.9, 145.3 (C-Ph), 178.6 (C-1').

Diastereomeregemisch:

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 243 (6) [C₁₂H₁₆OCl₃⁺], 183 (3) [C₁₀H₁₁OCl⁺], 122 (6) [C₄H₅O₂Cl⁺], 103 (9) [C₈H₈⁺], 71 (14) [C₃H₄O₂⁺], 45 (100) [HCO₂⁺], 43 (63) [C₂H₃O⁺].

C₁₅H₁₉ClO₃ (282.8): Ber. C 63.71 H 6.77

Gef. C 62.41 H 6.76.

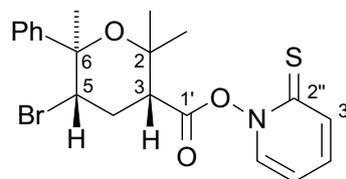
6.4.12 Decarboxylative Halogenierungsreaktionen der Tetrahydropyran-carbonsäuren 45a und 45b**6.4.12.1 Darstellung von *N*-[5,6-*trans*-5-Brom-2,6,6-trimethyl-2-phenyltetrahydropyran-3-carboxyloxy]pyridin-2(1*H*)thion (47)**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6.5.2.3 wurde 5-Brom-2,2,6-trimethyl-6-phenyltetrahydropyran-3-ylcarboxylat (**45a**) (1.82 g, 5.56 mmol, 3,5-*cis*:3,5-*trans* = 80:20),

N-(Hydroxy)pyridin-2(1*H*)-thion (742 mg, 5.82 mmol) und DIC (735 mg, 5.82 mmol) in CH₂Cl₂ (55 ml) umgesetzt. Das erhaltene Reaktionsprodukt wurde in Abschnitt 6.4.12.2 eingesetzt (NMR-Daten waren nur dem Hauptprodukt eindeutig zuzuordnen).

Ausbeute: 2.61 g (3,5-*cis*:3,5-*trans* = 80:20), gelbes Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.60 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.65 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.92 (s, 3 H, 6-CH₃), 2.81 (m_c, 2 H, 4-H), 3.28 (dd, ³*J* = 12.2, 7.6 Hz, 1 H, 3-H), 4.11 (dd, ³*J* = 12.2, 4.7 Hz, 1 H, 5-H), 6.33 (dt, ³*J*_t = 6.8 Hz, ⁴*J*_d = 1.6 Hz, 1 H, 5''-H), 7.24–7.39 (m, 5 H, Ph-H), 7.21 (ddd, ³*J* = 8.5, 6.8 Hz, ⁴*J* = 1.4 Hz, 1 H, 4''-H), 7.54 (dd, ³*J* = 6.8 Hz, ⁴*J* = 1.4 Hz, 1 H, 6''-H), 7.70 (dd, ³*J* = 8.5 Hz, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1 H, 3''-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 20.97 (6-CH₃), 24.85 (2-CH₃), 31.67 (C-4), 32.34 (2-CH₃), 52.10 (C-3), 55.87 (C-5), 74.10 (C-2), 78.72 (C-6), 112.7 (C-5''), 125.1, 126.1, 127.98, 133.5, 137.3, 137.5 (C-Ph, C-3'', C-4'', C-6''), 145.24 (C-Ph), 166.8 (C-1'), 175.7 (C-2'').

6.4.12.2 Darstellung von 2,3-*trans*-3,5-Dibrom-2,6,6-trimethyl-2-phenyl-tetrahydropyran (48)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6.4.2.4 wurde das Reaktionsprodukt aus 6.4.12.1 mit BrCCl₃ (3.96 g, 20.0 mmol) in C₆H₆ (45 ml) umgesetzt. Die Reaktionslösung wurde 30 min mit einer Tageslichtlampe (250 W) bestrahlt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)] gereinigt.

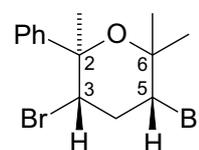
Ausbeute: 1.05 g (2.90 mmol, 52%, 2 Stufen bezogen auf **46a**, 3,5-*cis*:3,5-*trans* = 50:50), farbloses Öl.

2,3-*trans*-3,5-Dibrom-2,6,6-trimethyl-2-phenyltetrahydropyran (48)

3,5-*cis*-48:

*R*_f = 0.73 [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.46 (s, 3 H, 6-CH₃), 1.58 (s, 3 H, 6-CH₃), 1.89 (s, 3 H, 2-CH₃), 2.68–2.90 (m, 2 H, 4-H), 4.08 (dd, ³*J* = 12.1 Hz, 4.9 Hz, 1



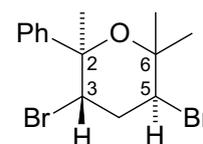
H, 3-H oder 5-H), 4.08 (dd, $^3J = 11.0, 4.5$ Hz, 2 H, 3-H oder 5-H), 7.20–7.38 (m, 3 H, Ph-H), 7.59 (m_c, 2 H, Ph-H).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 20.91$ (2-CH₃), 23.87 (6-CH₃), 30.81 (6-CH₃), 39.26 (C-4), 54.54 (C-5), 55.89 (C-3), 76.86 (C-6), 79.06 (C-2), 125.9, 127.7, 128.0, 145.1 (C-Ph).

3,5-*trans*-48:

Schmp.: 81–82°C (Et₂O/CH₂Cl₂).

$R_f = 0.62$ [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)].



^1H -NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.07$ (s, 3 H, 6-CH₃), 1.50 (s, 3 H, 6-CH₃), 1.70 (s, 3 H, 2-CH₃), 2.76 (m_c, 2 H, 4-H), 4.54 (dd, $^3J = 7.0, 4.9$ Hz, 1 H, 5-H), 5.03 (dd, $^3J = 6.7, 4.6$ Hz, 1 H, 3-H), 7.20–7.38 (m, 3 H, Ph-H), 7.50 (m_c, 2 H, Ph-H).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 27.75$ (2-CH₃), 29.22 (6-CH₃), 30.46 (6-CH₃), 37.95 (C-4), 56.39 (C-5), 56.75 (C-3), 76.20 (C-6), 77.21 (C-2), 126.3, 127.5, 128.0, 144.6 (C-Ph).

Diastereomerengemisch:

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 345 (2) [$\text{M}^+ - \text{Me}$], 265 (58) [$\text{M}^+ - \text{Me}, -\text{HBr}$], 198 (16) [$\text{C}_9\text{H}_9\text{Br}$], 121 (88) [$\text{C}_3\text{H}_4\text{Br}$], 105 (100) [C_8H_9], 43 (77) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}$].

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{O}$ (362.1) Ber. C 46.44 H 5.01

Gef. C 46.89 H 5.08.

6.4.12.3 Darstellung von 2,3-*trans*-3-Brom-5-chlor-2,6,6-trimethyl-2-phenyltetrahydropyran (49)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurde 5-Brom-2,2,6-trimethyl-6-phenyltetrahydropyran-3-carboxylat (**45a**) (327 mg, 1.00 mmol, 3,5-*cis*:3,5-*trans* = 80:20) mit *N*-(Hydroxy)pyridin-2(1*H*)-thion (134 mg, 1.05 mmol) und Diisopropylcarbodiimid (134 mg, 1.05 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (15 ml) umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt (die spektroskopischen Daten für das Rohprodukt entsprechen den Daten für 6.4.12.1.) in CCl₄ (100 ml) wurde unter Lichtausschluss (Alufolie) und Inertgasatmosphäre (Ar) mittel zwei Freeze-

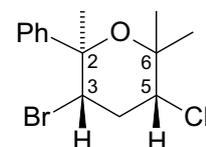
Pump-Thaw-Cyclen (Kühlung mit flüssigem N₂) von O₂ befreit, mit Ar geflutet und auf 20°C erwärmt und anschließend 45 min mit einer Tageslichtlampe (250 W) bestrahlt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch an an SiO₂ [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)] gereinigt.

2,3-*trans*-3-Brom-5-chlor-2,6,6-trimethyl-2-phenyltetrahydropyran (49)

Ausbeute: 63.5 mg (0.20 mmol, 20%, 3,5-*cis*:3,5-*trans* = 50:50).

3,5-*cis*-49:

$R_f = 0.72$ [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)].

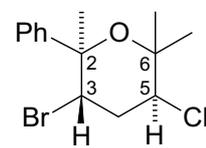


¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.44$ (s, 3 H, 6-CH₃), 1.50 (s, 3 H, 6-CH₃), 1.88 (s, 3 H, 2-CH₃), 2.56–2.70 (m, 2 H, 4-H), 3.94 (m_c, 1 H, 5-H), 4.06 (m_c, 1 H, 3-H), 7.20–7.38 (m, 3 H, Ph-H), 7.59 (m_c, 2 H, Ph-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 20.88$ (2-CH₃), 22.88 (6-CH₃), 30.30 (6-CH₃), 38.44 (C-4), 55.47 (C-3), 62.63 (C-5), 77.15 (C-6), 78.83 (C-2), 126.0, 127.7, 127.9, 145.1 (C-Ph).

3,5-*trans*-49:

$R_f = 0.67$ [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)].



¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.04$ (s, 3 H, 6-CH₃), 1.48 (s, 3 H, 6-CH₃), 1.72 (s, 3 H, 2-CH₃), 2.61 (ddd, ²*J* = 14.5 Hz, ³*J* = 7.7, 3.8 Hz, 1 H, 4-H), 2.71 (ddd, ²*J* = 14.5 Hz, ³*J* = 7.5, 3.7 Hz, 1 H, 4-H), 4.35 (dd, ³*J* = 7.7, 3.8 Hz, 1 H, 5-H), 5.01 (dd, ³*J* = 7.5, 3.7 Hz, 1 H, 3-H), 7.23–7.38 (m, 3 H, Ph-H), 7.55 (m_c, 2 H, Ph-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 26.28$ (2-CH₃), 29.11 (6-CH₃), 29.67 (6-CH₃), 37.00 (C-4), 55.71 (C-5), 62.96 (C-3), 76.36 (C-6), 77.42 (C-2), 126.3, 127.5, 128.0, 144.7 (C-Ph).

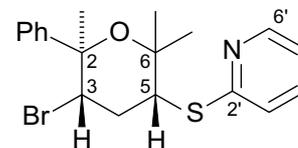
Diastereomerenmischung:

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 318/316 (<1) [M⁺], 301 (3) [M⁺–Me], 121 (100) [C₈H₈O], [C₃H₄Br] 105 (15) [C₈H₉], 43 (77) [C₂H₃O].

HRMS: (für M⁺–CH₃), Ber. 300.9995; Gef. 300.9999.

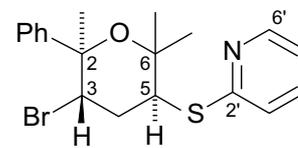
2,3-trans-3-Brom-2,6,6-trimethyl-2-phenyl-5-sulfanylpiperidyltetrahydropyran (50)

Ausbeute: 86.3 mg (0.22 mmol, 22%)

3,5-*cis*-50: $R_f = 0.52$ [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.47$ (s, 3 H, 6-CH₃), 1.51 (s, 3 H, 6-CH₃), 1.92 (s, 3 H, 2-CH₃), 2.49–2.72 (m, 2 H, 4-H), 4.24 (dd, ³*J* = 12.2, 4.71 Hz, 1 H, 5-H), 4.35 (dd, ³*J* = 12.2, 4.6 Hz, 1 H, 3-H), 7.01 (ddd, ³*J* = 6.6, 4.9 Hz, ⁴*J* = 1.0 Hz, 5'-H), 7.17 (dt, ³*J*_d = 8.1 Hz, ⁴*J*_t = 1.0 Hz, 3'-H), 7.24–7.41 (m, 3 H, Ph-H), 7.49 (m_c, 1 H, 4'-H), 7.53 (m_c, 2 H, Ph-H), 8.45 (m_c, 1 H, 6'-H)

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 20.77$ (2-CH₃), 24.77 (6-CH₃), 30.82 (6-CH₃), 36.61 (C-4), 50.37 (C-5), 57.48 (C-3), 76.24 (C-6), 78.74 (C-2), 119.9 (C-5'), 123.0 (C-3'), 126.2, 127.5, 127.9 (C-Ph), 136.2 (C-4'), 145.7 (C-Ph), 149.5 (C-6'), 157.3 (C-2').

3,5-*trans*-50: $R_f = 0.42$ [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.06$ (s, 3 H, 6-CH₃), 1.56 (s, 3 H, 6-CH₃), 1.76 (s, 3 H, 2-CH₃), 2.53 (ddd, ²*J* = 11.6 Hz, ³*J* = 7.9, 3.4 Hz, 1 H, 4-H), 2.77 (ddd, ²*J* = 11.6 Hz, ³*J* = 7.9, 3.6 Hz, 1 H, 4-H), 4.58 (dd, ³*J* = 7.9, 3.6 Hz), 4.99 (dd, ³*J* = 7.9, 3.4 Hz, 1 H, 3-H), 7.01 (ddd, ³*J* = 6.1, 4.6 Hz, ⁴*J* = 1.0 Hz, 5'-H), 7.19–7.25 (m, 1 H, 3'-H), 7.25–7.38 (m, 3 H, Ph-H), 7.45–7.52 (m, 1 H, 4'-H), 7.55 (m_c, 2 H, Ph-H), 8.44 (d, ³*J* = 4.6, 1 H, 6'-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 27.51$ (2-CH₃), 29.80 (6-CH₃), 29.93 (6-CH₃), 35.03 (C-4), 48.20 (C-5), 57.52 (C-3), 76.22 (C-6), 77.39 (C-2), 119.8 (C-5'), 122.6 (C-3'), 126.3, 127.4, 128.0 (C-Ph), 136.4 (C-4'), 145.3 (C-Ph), 149.3 (C-6'), 158.0 (C-2').

Diastereomergemisch:

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 393/391 (3) [M⁺], 254 (54) [C₁₂H₁₅OBr], 142 (42), 137 (21) [C₇H₇NS], 112/111 (100) [C₅H₄NS], 105 (9) [C₈H₉], 43 (20) [C₂H₃O], 40 (22) [C₃H₃].

HRMS (C₁₄H₁₈BrClO): Ber. 391.0605; Gef. 391.0610.

6.4.12.4 Darstellung von 5,6-*trans*-3-Brom-5-chlor-2,2,6-trimethyl-6-phenyl-tetrahydropyran (52)

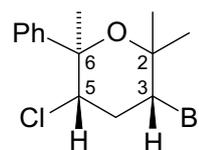
Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6.4.2.3 wurde zunächst 5-Chlor-2,2,6-trimethyl-6-phenyltetrahydropyran-3-carboxylat (**45b**) (94.0 mg, 0.33 mmol, 3,5-*cis*:3,5-*trans* = 68:32) mit *N*-(Hydroxy)pyridin-2(1*H*)-thion (46.6 mg, 0.36 mmol) und DIC (45.4 mg, 0.36 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (4 ml) umgesetzt. Das erhaltene Reaktionsprodukt wurde direkt nach allgemeiner Arbeitsvorschrift 6.4.2.4 mit BrCCl₃ (235 mg, 1.19 mmol) in C₆H₆ (3 ml) umgesetzt und mit einer Entladungslampe (250 W) bestrahlt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch [SiO₂, PE/Et₂O = 15/1 (v/v)] gereinigt.

Ausbeute: 56.6 mg (0.18 mmol, 54%, *cis:trans* = 50:50), farbloses Öl.

5,6-*trans*-3-Brom-5-chlor-2,2,6-trimethyl-6-phenyltetrahydropyran (53)

3,5-*cis*-**53**:

$R_f = 0.81$ [PE/Et₂O = 15/1 (v/v)].

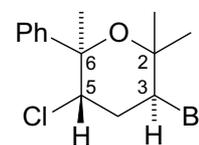


¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): 1.48 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.63 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.80 (s, 3 H, 6-CH₃), 2.58–2.70 (m, 2 H, 4-H), 3.91–3.98 (m, 1 H, 5-H), 4.03–4.10 (m, 1 H, 3-H), 7.25–7.37 (m, 3 H, Ph-H), 7.56–7.62 (m, 2 H, Ph-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 65 MHz): 20.27 (6-CH₃), 23.81 (2-CH₃), 30.64 (2-CH₃), 38.45 (C-4), 54.00 (C-3), 63.41 (C-5), 76.63 (C-2), 79.29 (C-6), 125.8, 127.6, 128.0, 145.3 (C-Ph).

3,5-*trans*-**53**:

$R_f = 0.73$ [PE/Et₂O = 15/1 (v/v)].



¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): 1.03 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.48 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.62 (s, 3 H, 6-CH₃), 2.63–2.70 (m, 2 H, 4-H), 4.44–4.61 (m, 1 H, 3-H), 4.84–4.90 (m, 1 H, 5-H), 7.25–7.39 (m, 3 H, Ph-H), 7.50–7.55 (m, 2 H, Ph-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 65 MHz): 26.93 (6-CH₃), 29.20 (2-CH₃), 29.34 (2-CH₃), 37.09 (C-4), 55.06 (C-3), 62.73 (C-5), 76.22 (C-2), 77.58 (C-6), 126.1, 127.5, 128.0, 145.1 (C-Ph).

Diastereomerengemisch:

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 318/316 (1) [M^+], 303 (3) [$M^+ - CH_3$], 185 (3) [$C_{10}H_{11}OCl^+$], 152 (27) [$C_9H_9Cl^+$], 135 (11) [$C_7H_7Br^+$], 121 (100) [$C_8H_8^+$], 105 (14) [$C_8H_8^+$], 81 (11) [HBr], 43 (33) [$C_2H_3O^+$].

$C_{14}H_{18}BrClO$ (317.6): Ber. C 52.94 H 5.71
Gef. C 52.85 H 5.70.

6.4.12.5 Darstellung von 2,3-*trans*-3-Brom-5-fluor-2-phenyl-2,6,6-trimethyl-tetrahydropyran (46)

Unter Inertgasatmosphäre (Ar) wurde 5-Brom-2,2,6-trimethyl-6-phenyltetrahydropyran-3-carbonsäure (**45a**) (245 mg, 0.75 mmol, 1.0 Äquiv., 3,5-*cis*:3,5-*trans* = 80:20) in trockenem CH_2Cl_2 (10 ml) in einem Teflon-Kolben gelöst. Zu dieser Lösung wurde kristallines XeF_2 (181 mg, 1.06 mmol, 1.4 Äquiv.) zugegeben und die Reaktionsmischung 18 h bei 20°C gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit 5%-iger Na_2CO_3 -Lösung (5 ml) gewaschen und die organische Phase mit Mg_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Produkt säulenchromatographisch [SiO_2 , PE/ Et_2O = 10/1 (v/v)] gereinigt.

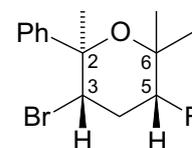
Ausbeute: 76.8 mg (0.26 mmol, 34%, 3,5-*cis*:3,5-*trans* = 30:70), farbloses Öl.

2,3-*trans*-3-Brom-5-fluor-2,6,6-trimethyl-2-phenyltetrahydropyran (46)

3,5-*cis*-**46**:

R_f = 0.71 [PE/ Et_2O = 10/1 (v/v)].

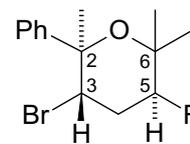
1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 1.40 (s, 3 H, 6- CH_3), 1.43 (d, $^4J_{H-F}$ = 3.5 Hz, 3 H, 6- CH_3), 1.88 (s, 3 H, 2- CH_3), 2.49–2.66 (m, 2 H, 4-H), 4.05 (ddd, 3J = 12.5, 4.6 Hz, $^4J_{H-F}$ = 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 4.43 (ddd, $^2J_{H-F}$ = 48.4, 3J = 11.4, 5.0 Hz, 1 H, 5-H), 7.25–7.37 (m, 3 H, Ph-H), 7.56–7.60 (m, 2 H, Ph-H).



^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 101 MHz): 21.02 (2- CH_3), 22.08 (6- CH_3), 29.97 (6- CH_3), 34.66 (d, $^2J_{C-F}$ = 20.8 Hz, C-4), 53.60 (d, $^3J_{C-F}$ = 9.6 Hz, C-3), 74.99 (d, $^2J_{C-F}$ = 20.8 Hz, C-6), 77.21 (C-2), 93.15 (d, $^1J_{C-F}$ = 188 Hz, C-5), 126.0, 127.7, 127.9, 145.0 (C-Ph).

3,5-*trans*-46:

$R_f = 0.62$ [PE/Et₂O = 10/1 (v/v)].



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.29 (d, ⁴ $J_{\text{H-F}} = 3.3$ Hz, 3 H, 6-CH₃), 1.42 (d, ⁴ $J_{\text{H-F}} = 1.3$, 3 H, 6-CH₃), 1.84 (s, 3 H, 2-CH₃), 2.58–2.73 (m, 2 H, 4-H), 4.49 (dt, ² $J_{\text{d,H-F}} = 49.0$ Hz, ³ $J_{\text{t}} = 3.5$ Hz, 1 H, 5-H), 4.55 (m_c, 1 H, 3-H), 7.27–7.37 (m, 3 H, Ph-H), 7.59–7.63 (m, 2 H, Ph-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): 22.70 (2-CH₃), 26.35 (d, ³ $J_{\text{C-F}} = 9.6$ Hz, 6-CH₃), 27.19 (d, ³ $J_{\text{C-F}} = 5.4$ Hz, 6-CH₃), 33.94 (d, ² $J_{\text{C-F}} = 21.9$ Hz, C-4), 53.39 (d, ³ $J_{\text{C-F}} = 3.8$ Hz, C-3), 74.68 (d, ² $J_{\text{C-F}} = 19.2$ Hz, C-6), 78.00 (C-2), 92.66 (d, ¹ $J_{\text{C-F}} = 180$ Hz, C-5), 126.2, 127.6, 127.9, 145.4 (C-Ph).

Diastereomerengemisch :

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 301 (1) [M⁺], 286 (4) [M⁺-CH₃], 197 (4) [C₆H₁₀FOBr⁺], 121 (100) [C₈H₈O⁺], 105 (24) [C₈H₈⁺], 77 (11) [C₆H₅⁺], 74 (16) [C₄H₇F⁺], 57 (10) [C₃H₆O⁺], 43 (50) [C₃H₇⁺].

HRMS (C₁₄H₁₈BrFO): Ber. 300.0525; Gef. 300.0524.

C₁₄H₁₈BrFO (301.2): Ber. C 55.83 H 6.02

Gef. C 55.38 H 5.88.

6.4.12.6 Umsetzung von 45 über Säureaktivierung mit (*R*)-Phenylethylamin

a) Darstellung über DIC-induzierte Säureaktivierung

Zu einer Lösung von Carbonsäure **45a** (291 mg, 0.89 mmol, 1.00 Äquiv., 3,5-*cis*:3,5-*trans* = 80:20) und (*R*)-Phenylethylamin (108 mg, 0.89 mmol, 1.00 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (5 ml) wurde eine Lösung von DIC (123 mg, 0.98 mmol, 1.1 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (5 ml) innerhalb von 15 min bei 20°C zugetropft weiter 20 h bei 20°C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Reaktionsprodukt säulenchromatographisch [PE/Et₂O = 1/1 (v/v)] gereinigt.

Ausbeute: 80.3 mg (187 μmol, 21%, Isomer I:Isomer II = 66:34) 3,5-*cis*-**55**, farbloses Öl.

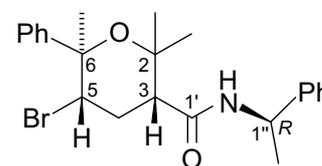
b) Darstellung über PyBOB-induzierte Säureaktivierung

Zu einer Lösung von Carbonsäure **45a** (124 mg, 0.38 mmol, 1.00 Äquiv., 3,5-*cis*:3,5-*trans* = 80:20) in CH₂Cl₂ (2.5 ml) wurden Morpholin (2 mg) und portionsweise PyBOB (208 mg, 0.40 mmol, 1.05 Äquiv.) zugegeben und 20 min bei 20°C gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von (*R*)-Phenylethylamin (46.1 mg, 0.38 mmol, 1.00 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (1 ml) zugetropft und weitere 18 h bei 20°C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Reaktionsprodukt säulenchromatographisch [PE/Et₂O = 1/1 (v/v)] gereinigt.

Ausbeute: 45.7 mg (106 µmol, 28%, Isomer I:Isomer II = 68:32) 3,5-*cis*-**55**, farbloses Öl.

3,5-*cis*-**55**-Isomer I:

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.35 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.37 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.51 (d, ³J = 7.1 Hz, 3 H, 2''-H), 1.88 (s, 3 H, 6-CH₃), 2.31 (dt, ²J_d = 13.6 Hz, ³J_t = 3.8 Hz, 1 H, 4-H), 2.55 (dd, ³J = 12.8, 3.8 Hz, 1 H, 3-H), 2.79 (dt, ²J_d = 13.6 Hz, ³J_t = 12.8 Hz, 1 H, 4-H), 4.05 (dd, ³J = 12.8, 3.8 Hz, 1 H, 5-H), 5.14 (quint, ³J = 7.1 Hz, Amin-CH), 5.69 (d, ³J = 7.1 Hz, 1 H, NH), 7.21–7.39 (m, 8 H, Ph-H), 7.57–7.60 (m, 2 H, Ph-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): 20.91 (6-CH₃), 21.38 (C-2''), 24.86 (6-CH₃), 32.20 (2-CH₃), 32.32 (C-4), 48.90 (C-1''), 56.40 (C-3), 57.49 (C-5), 74.46 (C-2), 78.55 (C-6), 126.0, 126.1, 127.5, 127.6, 127.9, 128.8, 142.9, 145.7 (C-Ph), 169.5 (C-1').

3,5-*cis*-**55**-Isomer II:

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.46 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.47 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.52 (d, ³J = 6.9 Hz, 3 H, 2''-H), 1.89 (s, 3 H, 6-CH₃), 2.31 (m_c, 1 H, 4-H), 2.54 (dd, ³J = 12.6, 3.2 Hz, 1 H, 3-H), 2.77 (m_c, 1 H, 4-H), 4.03 (dd, ³J = 12.6, 4.0 Hz, 1 H, 5-H), 5.14 (quint, ³J = 6.9 Hz, 1''-H), 5.69 (d, ³J = 6.9 Hz, 1 H, Amin-H), 7.21–7.39 (m, 8 H, Ph-H), 7.57–7.60 (m, 2 H, Ph-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): 20.96 (6-CH₃), 21.33 (C-2''), 24.92 (6-CH₃), 32.27 (2-CH₃), 32.43 (C-4), 48.82 (C-1''), 56.30 (C-3), 57.45 (C-5), 74.42 (C-2), 78.51 (C-6), 126.0, 126.1, 127.5, 127.6, 127.9, 128.8, 142.9, 145.7 (C-Ph), 169.5 (C-1').

Diastereomerengemisch:

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 349 (22) [$M^+ - Br$], 311 (5) [$C_{15}H_{18}O_2Br^+$], 203 (55) [$C_8H_{12}OBr^+$], 120 (30) [$C_8H_{10}N^+$], 105 (100) [$C_8H_8^+$], 79 (12) [Br^+], 43 (28) [$C_2H_3O^+$].

$C_{23}H_{27}BrNO_2$ (429.4): Ber. C 64.34 H 6.34 N 3.26

Gef. C 63.81 H 6.51 N 3.21.

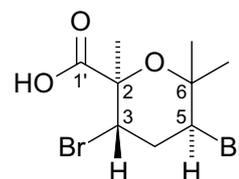
6.4.13 Darstellung von Methyl-(2,3-*trans*-3,5-*trans*-3,5-Dibrom-2,6,6-trimethyltetrahydropyran)-2-carboxylat (57a)

6.4.13.1 Darstellung von 2,3-*trans*-3,5-*trans*-3,5-Dibrom-2,6,6-trimethyltetrahydropyran-2-carbonsäure (56a)

In einem Lösungsmittelgemisch aus CCl_4 (4 ml), CH_3CN (4 ml) und H_2O (6 ml) wurde 2,3-*trans*-3,5-*trans*-3,5-Dibrom-2,6,6-trimethyl-2-phenyltetrahydropyran 3,5-*trans*-**48** (362 mg, 1.0 mmol) gelöst und $NaIO_4$ (3.41 g, 15.0 mmol, 15.0 Äquiv.) suspendiert. Zu dieser zweiphasigen Lösung wurde $RuCl_3 \cdot H_2O$ (6 mg, 3 mol%) zugegeben, wobei sich die Lösung zunächst dunkelbraun verfärbte. Die Reaktionslösung wurde weitere 72 h bei 20°C gerührt, wobei nach jeweils 24 h erneut $NaIO_4$ (213 mg, 1.0 mmol, 1 Äquiv.) und $RuCl_3 \cdot H_2O$ (Spatelspitze) zugegeben wurden. Zur Aufarbeitung wurden CH_2Cl_2 (5 ml) und H_2O (2 ml) zugegeben, vom entstandenen weißen Niederschlag durch einen Wattebausch abfiltriert und mit CH_2Cl_2 (10 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 × 6 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Ausbeute: 302 mg (**56a**:3,5-*trans*-**48** = 80:20, 1H -NMR).

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 1.40 (s, 3 H, 6- CH_3), 1.45 (s, 3 H, 6- CH_3), 1.57 (s, 3 H, 2- CH_3), 2.52–2.63 (m, 1 H, 4-H), 2.73–2.85 (m, 1 H, 4-H), 4.50 (dd, $^3J = 12.1, 5.7$ Hz, 1 H, 5-H), 4.83 (t, $^3J = 3.6$ Hz, 3-H).



^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 101 MHz): $\delta = 21.07$ (6- CH_3), 29.48 (2- CH_3), 29.51 (6- CH_3), 37.88 (C-4), 51.84 (C-3), 54.73 (C-5), 76.49 (C-2), 78.38 (C-6), 175.4 (C-1').

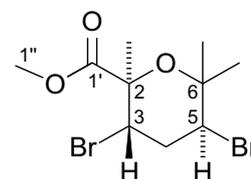
6.4.13.2 Darstellung von Methyl-(2,3-*trans*-3,5-*trans*-3,5-Dibrom-2,6,6-trimethyl-tetrahydropyran)-2-carboxylat (57a)

Das Reaktionsprodukt **56a** aus 6.4.16.2 wurde im Anschluß mit MeOH (25.7 mg, 0.80 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ gelöst. Anschließend wurde eine Lösung aus DIC (101 mg, 0.80 mmol) in CH₂Cl₂ bei 0°C innerhalb 20 min zugegeben. Die Lösung wurde weitere 30 min bei 0°C und weitere 24 h bei 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Produkt säulenchromatographisch [SiO₂, PE/MTB = 10/1 (v/v)] gereinigt.

Ausbeute: 112 mg (33.9 mmol, 34%, 2 Stufen ausgehend von 3,5-*trans*-**48**), weißer Feststoff, und 35.1 mg 3,5-*trans*-**48** (0.10 mmol, 10%), relative Ausbeute: 38%.

Smp.: 103°C (CH₂Cl₂/Et₂O).

R_f = 0.44 [PE/MTB = 10/1 (v/v)].



¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): 1.28 (s, 3 H, 6-CH₃), 1.43 (s, 3 H, 6-CH₃), 1.50 (s, 3 H, 2-CH₃), 2.55 (dt, ²J_d = 14.9 Hz, ³J_t = 3.5 Hz, 1 H, 4-H), 2.83 (ddd, ²J = 14.9 Hz, ³J = 12.7, 3.5 Hz, 1 H, 4-H), 3.76 (s, 3 H, 1''-H), 4.50 (dd, ³J = 12.7, 3.5 Hz, 1 H, 5-H), 4.85 (t, ³J = 3.5 Hz, 1 H, 3-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): 20.09 (6-CH₃), 29.45 (2-CH₃), 29.61 (6-CH₃), 38.01 (C-4), 52.00 (C-3), 52.47 (C-1''), 56.07 (C-5), 76.36 (C-2), 77.90 (C-6), 173.2 (C-1').

signifikante NOESY-Wechselwirkungen:

(3-H)–(6-CH₃)_a

(5-H)–(6-CH₃)_b

IR (KBr): ν = 3015 (w), 3001 (m), 2950 (m), 1740 (s), 1289 (m), 1227 (m), 1108 (s), 972 (s), 810 (m), 649 (w).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 285 (25) [M⁺–CO₂CH₃], 205 (13) [M⁺–HBr, –CO₂CH₃], 149 (8) [C₅H₉Br⁺], 79 (4) [Br⁺], 43 (100) [C₂H₃O].

C₁₀H₁₆Br₂O₂ (344.0): Ber. C 34.91 H 4.69

Gef. C 34.94 H 4.64.

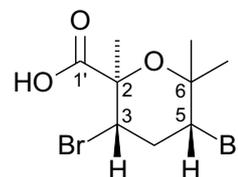
6.4.14 Darstellung von Methyl-(2,3-*trans*-3,5-*cis*-3,5-Dibrom-2,6,6-trimethyltetrahydropyran)-2-carboxylat (57b)

6.4.14.1 Darstellung von 2,3-*trans*-3,5-*cis*-3,5-Dibrom-2,6,6-trimethyltetrahydropyran-2-carbonsäure (56b)

In einem Lösungsmittelgemisch aus CCl₄ (4 mL), CH₃CN (4 ml) und H₂O (6 ml) wurde 2,3-*trans*-*cis*-3,5-Dibrom-2,6,6-trimethyl-2-phenyltetrahydropyran 3,5-*cis*-**48** (362 mg, 1.0 mmol) gelöst und NaIO₄ (3.41 g, 15.0 mmol, 15 Äquiv.) suspendiert. Zu dieser zweiphasigen Lösung wurde RuCl₃·H₂O (6 mg, 3 mol%) zugegeben wobei sich die Lösung zunächst dunkel verfärbte. Die Reaktionslösung wurde anschließend 24 h bei 20°C gerührt, erneut NaIO₄ (213 mg, 1.0 mmol, 1 Äquiv.) und RuCl₃·H₂O (Spatelspitze) zugegeben und weitere 24 h bei 20°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurden CH₂Cl₂ (5 ml) und H₂O (2 ml) zugegeben und vom entstandenen weißen Niederschlag durch einen Wattebausch abfiltriert. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (4 × 5 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Ausbeute: 312 mg (**56b**:3,5-*cis*-**48** = 82:18, ¹H-NMR).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.41 (s, 3 H, 6-CH₃), 1.51 (s, 3 H, 6-CH₃), 1.75 (s, 3 H, 2-CH₃), 2.60–2.73 (m, 2 H, 4-H), 3.96 (dd, ³J = 11.8, 4.9 Hz, 5-H), 4.35 (dd, ³J = 11.5, 4.9 Hz, 3-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 19.82 (2-CH₃), 23.91 (6-CH₃), 30.14 (6-CH₃), 37.65 (C-4), 46.72 (C-3), 52.81 (C-5), 78.15 (C-6), 79.70 (C-2), 173.7 (C-1').

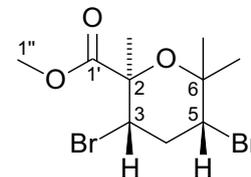
6.4.14.2 Darstellung von Methyl-(2,3-*trans*-3,5-*cis*-3,5-Dibrom-2,6,6-trimethyltetrahydropyran)-2-carboxylat (57b)

Das Reaktionsprodukt **56b** aus 6.4.1.7.2 wurde im Anschluß mit MeOH (25.7 mg, 0.80 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ gelöst. Anschließend wurde eine Lösung von DIC (101 mg, 0.80 mmol) in CH₂Cl₂ bei 0°C innerhalb 20 min zugegeben. Die Lösung wurde weitere 30 min bei 0°C und weitere 24 h bei 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Produkt säulenchromatographisch [SiO₂, PE/MTB = 10/1 (v/v)] gereinigt.

Ausbeute: 127 mg (36.9 mmol, 37%, ausgehend von 3,5-*cis*-**48**), weißer Feststoff,
und 72.7 mg 3,5-*cis*-**48** (0.20 mmol, 20%), relative Ausbeute: 46%.

Smp.: 72°C (CH₂Cl₂/Et₂O).

$R_f = 0.42$ [PE/MTB = 10/1 (v/v)].



¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): 1.35 (s, 3 H, 6-CH₃), 1.48 (s, 3 H, 6-CH₃),
1.70 (s, 3 H, 2-CH₃), 2.64 (ddd, ²*J* = 13.4 Hz, ³*J* = 12.5, 12.3 Hz, 1 H, 4-H), 2.68 (dt, ²*J*_d = 13.4
Hz, ³*J*_t = 4.6 Hz, 1 H, 4-H), 3.77 (s, 3 H, 1''-H), 3.98 (dd, ³*J* = 12.3, 4.6 Hz, 1 H, 5-H), 4.56 (dd,
³*J* = 12.5, 4.7 Hz, 1 H, 3-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): 19.79 (2-CH₃), 23.52 (6-CH₃), 30.14 (6-CH₃), 37.56 (C-4), 47.83
(C-3), 52.98 (C-1''), 53.47 (C-5), 77.45 (C-6), 80.01 (C-2), 170.7 (C-1').

signifikante NOESY-Wechselwirkungen:

(3-H)–(5-H)

IR (KBr): $\nu = 3015$ (w), 3001 (m), 2950 (m), 1740 (s), 1289 (m), 1227 (m), 1108 (s), 972 (s),
810 (m), 649 (w).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 285 (25) [M⁺–CO₂CH₃], 205 (13) [M⁺–HBr, –CO₂CH₃], 149 (8)
[C₅H₉Br⁺], 79 (4) [Br⁺], 43 (100) [C₂H₃O].

C₁₀H₁₆Br₂O₂ (344.0): Ber. C 34.91 H 4.69

Gef. C 35.32 H 4.48.

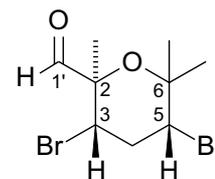
6.4.15 Darstellung des 5-Epimers *epi*-1 von Aplysiapyranoid A (1)

6.4.15.1 Darstellung von 2,3-*trans*-3,5-*cis*-3,5-Dibrom-2,6,6-trimethyl-tetrahydropyran-2-carbaldehyd (58b)

Unter Inertgasatmosphäre (Ar) wurde Methyl-2,3-*trans*-3,5-*cis*-3,5-dibrom-2,6,6-trimethyl-tetrahydropyran-2-carboxylat (**57b**) (91.1 mg, 265 μ mol, 1.0 Äquiv.) in trockenem CH₂Cl₂ (1.5 ml) gelöst und auf –78°C gekühlt. Anschließend wurde DIBAH (292 ml, 1 M in CH₂Cl₂, 292 mmol, 1.1 Äquiv.) langsam bei –78°C zugetropft. Die Reaktionslösung wurde

weitere 3 h bei -78°C gerührt, anschließend wurde unter Rühren bei -70°C zunächst ges. NH_4Cl -Lösung (0.5 ml) und daraufhin 4%ige HCl -Lösung (0.5 ml) zugegeben und die Lösung unter Eisbadkühlung auf 0°C erwärmen lassen. Nach Erwärmen der Lösung auf 20°C wurden CH_2Cl_2 (0.5 ml) und H_2O (0.5 ml) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3×1.5 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden 79.2 mg Reaktionsprodukt (mit anteilig 150 μmol , nach $^1\text{H-NMR}$ -Analyse) erhalten, das in der Reaktion 6.4.18.2 eingesetzt wurde

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): 1.37 (s, 3 H, 6- CH_3), 1.49 (s, 3 H, 6- CH_3), 1.57 (s, 3 H, 2- CH_3), 2.60–2.75 (m, 2 H, 4-H), 3.93 (m_c, 1 H, 5-H), 4.04 (m_c, 1 H, 1 H, 3-H), 9.21 (s, 1 H, 1'-H).



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 61 MHz): 17.50 (2- CH_3), 23.11 (6- CH_3), 29.88 (6- CH_3), 37.37 (C-4), 44.22 (C-3), 53.19 (C-5), 76.36 (C-2), 77.53 (C-6), 196.5 (C-1').

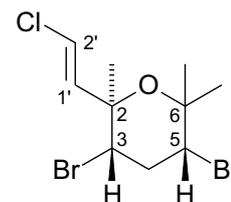
6.4.15.2 Darstellung des 5-Epimers *epi-1* des Aplysiapyranoids A (1)

Unter Inertgasatmosphäre (Ar) wurde wasserfreies CrCl_2 (110 mg, 895 μmol , 6.0 Äquiv.) und CHCl_3 (29 μl , 334 μmol , 2.25 Äquiv.) in trockenem THF (1.5 ml) gelöst und 10 min bei 65°C erhitzt, bis sich die graue-grüne Lösung dunkelviolet färbte. Danach wurde eine Lösung des Reaktionsproduktes **58b** aus 6.4.15.1 gelöst in trockenem THF (0.5 ml) zugegeben und weitere 5 h bei 65°C erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung auf 20°C wurden Et_2O (7 ml) und H_2O (5 ml) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (3×4 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Produkt säulenchromatographisch an [SiO_2 , PE/ Et_2O = 15/1 (v/v)] gereinigt.

Ausbeute: 20.7 mg (59.7 μmol , 22% ausgehend von **57b**), gelbes Öl.

$R_f = 0.80$ [PE/ Et_2O = 15/1 (v/v)].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1.36 (s, 3 H, 6- CH_3), 1.47 (s, 3 H, 6- CH_3), 1.53 (s, 3 H, 2- CH_3), 2.59–2.70 (m, 2 H, 4-H), 3.87 (m_c, 2 H, 3-H, 5-H), 6.09 (d, $^3J = 13.1$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.29 (d, $^3J = 13.1$ Hz, 1 H, 1'-H).



^{13}C -NMR (CDCl_3 , 101 MHz): 22.07, 23.32, 30.39 (2- CH_3 oder 6- CH_3), 38.27 (C-4), 52.80, 53.89 (C-3, C-5), 76.78 (C-2), 77.10 (C-6), 119.9 (C-2'), 137.8 (C-1').

MS (70 eV, EI), m/z (%): 331 (1) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 309 (1) [$\text{M}^+ - \text{Cl}$], 220 (26) [$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{OBr}^+$], 205 (100) [$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{OBr}^+$], 189 [$\text{M}^+ - 2 \text{ Br}$], 136 (30) [$\text{C}_4\text{H}_7\text{Br}^+$], 121 (17) [$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}^+$], 105 (29) [$\text{C}_4\text{H}_5\text{OCl}^+$], 79 (7) [Br^+], 43 (26) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}$].

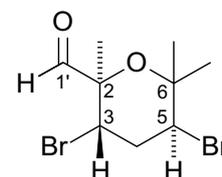
HRMS: [$\text{M}^+ - \text{Cl}$] Ber. 308.9489, Gef. 308.9484.

6.4.16 Darstellung von Aplysiapyranoid A (1)

6.4.16.1 Darstellung von 2,3-*trans*-3,5-*trans*-3,5-Dibrom-2,6,6-trimethyl-tetrahydropyran-2-carbaldehyd (58a)

Analog der Vorschrift 6.4.18.1 wurden Methyl-(2,3-*trans*-3,5-*trans*-3,5-dibrom-2,6,6-trimethyltetrahydropyran)-2-carboxylat (**57a**) (67.7 mg, 197 μmol , 1.0 Äquiv.) mit DIBAH (217 μl , 1 M in CH_2Cl_2 , 217 μmol , 1.1 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (1.5 ml) umgesetzt. Hierbei wurden 46.4 mg Reaktionsprodukt erhalten (mit Anteil Aldehyd 126 μmol , nach ^1H -NMR-Analyse), das in der Reaktion 6.4.19.2 eingesetzt wurde.

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 1.23 (s, 3 H, 6- CH_3), 1.33 (s, 3 H, 6- CH_3), 1.46 (s, 3 H, 2- CH_3), 2.50–2.57 (m, 2 H, 4-H), 4.45 (dd, $^3J = 10.0, 6.7 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 4.72 (t, $^3J = 3.3 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H), 9.58 (s, 1 H, 1'-H).



^{13}C -NMR (CDCl_3 , 101 MHz): 22.21 (6- CH_3), 24.51 (2- CH_3), 29.54 (6- CH_3), 37.38 (C-4), 51.14 (C-5), 53.72 (C-3), 77.56 (C-2), 80.76 (C-6), 200.3 (C-1').

6.4.16.2 Darstellung von Aplysiapyranoid A (1)

Analog der Vorschrift 6.4.18.2 wurde das Rohprodukt **58a** aus 6.4.16.1 (46.4 mg, mit anteilig 126 μmol Aldehyd **58a**, 1.0 Äquiv.) mit CrCl_2 (92.5 mg, 759 μmol , 6.0 Äquiv.) und CHCl_3 (25 μl , 284 μmol , 2.25 Äquiv.) in trockenem THF (2 ml) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt [SiO_2 , PE/ $\text{Et}_2\text{O} = 15/1$ (v/v)].

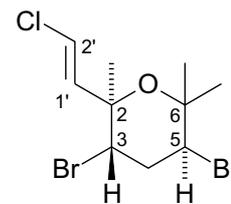
Ausbeute: 22.8 mg (66.9 μ mol, 33% ausgehend von **57a**), gelbes Öl.

$R_f = 0.71$ [PE/Et₂O = 15/1 (v/v)].

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.38 (s, 3 H, 6-CH₃ oder 2-CH₃), 1.43 (2 s, 6 H, 6-CH₃ oder 2-CH₃), 2.61-2.68 (m, 2 H, 4-H), 4.39 (dd, ³J = 7.8, 5.0 Hz, 1 H, 5-H), 4.47 (dd, ³J = 6.2, 4.0 Hz, 1 H, 3-H), 6.14 (d, ³J = 13.8 Hz, 1 H, 1'-H oder 2'-H), 6.18 (d, ³J = 13.8 Hz, 1 H, 1'-H oder 2'-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): 27.25, 28.73, 29.00 (2-CH₃, 6-CH₃), 37.31 (C-4), 54.64, 55.05 (C-3 oder C-5), 75.75 (C-6), 76.02 (C-2), 118.4 (C-2'), 138.4 (C-1').

Die erhaltenen spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturdaten.^[6]



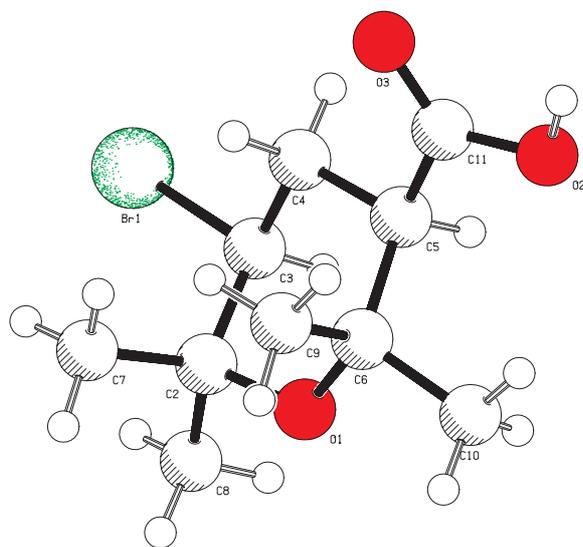
6.5 Anhang

6.5.1 Röntgenstrukturanalysen

6.5.1.1 Röntgenstrukturanalyse für 3,5-*cis*-5-Brom-2,2,6,6-tetramethyltetrahydro- pyran-3-carbonsäure (28)

6.5.1.1.1 Kristalldaten und Strukturverfeinerung

Empirical formula	C ₁₀ H ₁₇ BrO ₃
Formula weight	265.18
Temperature	299(2) K
Wavelength	0.71093 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, C _{2/c}
Unit cell dimensions	a = 30.5390(10) Å α = 90° b = 10.0510(10) Å β = 95.740(10)° c = 7.7480(10) Å γ = 90°
Volume	2366.3(4) Å ³
Z	8
ρ _{calcd}	1.489 Mg/m ³
Absorption coefficient	3.364 mm ⁻¹
F(000)	1088
Crystal size	0.80 × 0.33 × 0.08 mm
θ range for data collection	1.34 to 25.97°
Limiting indices	-37 ≤ h ≤ 37, -12 ≤ k ≤ 0, -9 ≤ l ≤ 1
Reflections collected / unique	2604 / 2328 [R _(int) = 0.0224]
Completeness to θ = 25.97	100.0 %
Absorption correction	Empiric Psiscan
Max. and min. transmission	0.7494 and 0.3778
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2328 / 0 / 131
Goodness-of-fit on F ²	1.023
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0436, wR ₂ = 0.1190
R indices (all data)	R ₁ = 0.0855, wR ₂ = 0.1379
Largest diff. peak and hole	0.932 and -0.893 eÅ ⁻³



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

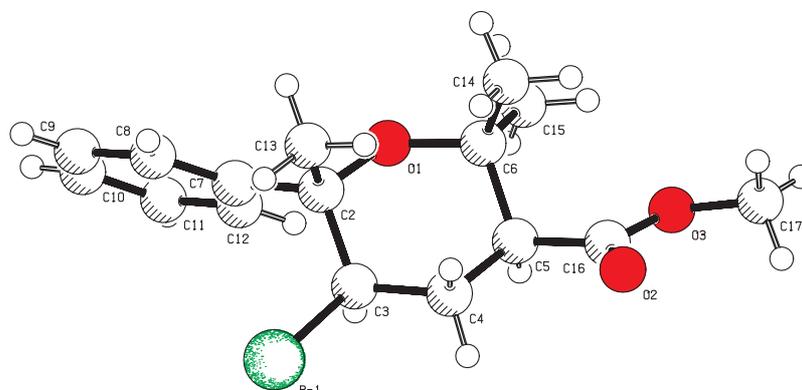
	x	y	z	U (eq)
C (2)	1674 (1)	8297 (4)	7161 (5)	41 (1)
C (3)	1453 (1)	7599 (4)	8599 (5)	42 (1)
C (4)	1106 (1)	6603 (4)	7911 (5)	46 (1)
C (5)	749 (1)	7305 (4)	6705 (5)	40 (1)
C (6)	948 (1)	8109 (4)	5258 (5)	43 (1)
C (7)	1974 (2)	7408 (5)	6198 (6)	58 (1)
C (8)	1932 (1)	9501 (4)	7861 (6)	54 (1)
C (9)	1072 (2)	7210 (5)	3788 (6)	64 (1)
C (10)	634 (2)	9174 (5)	4516 (6)	65 (1)
C (11)	413 (1)	6300 (4)	5971 (5)	43 (1)
O (1)	1314 (1)	8876 (2)	6031 (3)	42 (1)
O (2)	43 (1)	6813 (4)	5291 (6)	64 (1)
O (3)	483 (1)	5109 (3)	6033 (4)	58 (1)
Br (1)	1882 (1)	6675 (1)	10242 (1)	65 (1)

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

6.5.1.2 Röntgenstrukturanalyse für Methyl-(3,5-cis-5,6-trans-5-brom-2,2,6-trimethyl-6-phenyltetrahydropyran)-3-carboxylat 3,5-cis-(38)

6.5.1.2.1 Kristalldaten und Strukturverfeinerung

Empirical formula	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrO}_3$
Formula weight	341.28
Temperature	304 (2) K
Wavelength	0.71093 \AA
Crystal system, space group	Monoclinic, $P_{21/c}$
Unit cell dimensions	$a = 10.547(2) \text{\AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 19.805(3) \text{\AA}$ $\beta = 101.26(2)^\circ$ $c = 7.5980(10) \text{\AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volume	1556.5 (4) \AA^3
Z	4
ρ_{calcd}	1.456 Mg/m^3
Absorption coefficient	2.566 mm^{-1}
F(000)	704
Crystal size	0.33 \times 0.17 \times 0.13 mm
θ range for data collection	1.97 to 25.98 $^\circ$
Limiting indices	$-12 \leq h \leq 12$, $-24 \leq k \leq 0$, $-9 \leq l \leq 2$
Reflections collected / unique	3907 / 3052 [$R_{\text{int}} = 0.0472$]
Completeness to $\theta = 25.98$	99.9 %
Absorption correction	Empiric Psiscan
Max. and min. transmission	0.6562 and 0.5943
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	3052 / 0 / 181
Goodness-of-fit on F^2	1.022
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0466$, $wR_2 = 0.1205$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0967$, $wR_2 = 0.1385$
Largest diff. peak and hole	0.752 and -0.771 $\text{e}\text{\AA}^{-3}$



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

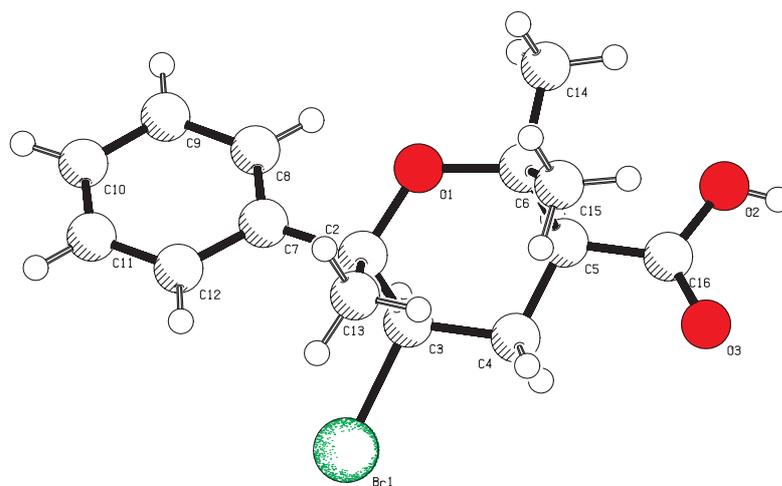
	x	y	z	$U(\text{eq})$
C (2)	3333 (3)	3448 (2)	3770 (4)	36 (1)
C (3)	3106 (3)	4095 (2)	2667 (5)	41 (1)
C (4)	1697 (4)	4201 (2)	1802 (5)	45 (1)
C (5)	877 (3)	4238 (2)	3253 (5)	38 (1)
C (6)	1124 (3)	3628 (2)	4558 (4)	37 (1)
C (7)	4693 (3)	3440 (2)	4957 (4)	37 (1)
C (8)	5616 (4)	2967 (2)	4745 (5)	52 (1)
C (9)	6833 (4)	2985 (3)	5857 (6)	66 (1)
C (10)	7132 (4)	3454 (3)	7180 (6)	63 (1)
C (11)	6231 (4)	3930 (3)	7393 (5)	56 (1)
C (12)	5017 (4)	3921 (2)	6299 (5)	48 (1)
C (13)	3070 (4)	2809 (2)	2658 (5)	48 (1)
C (14)	366 (4)	3002 (2)	3780 (5)	48 (1)
C (15)	787 (4)	3794 (2)	6369 (5)	46 (1)
C (16)	-528 (4)	4283 (2)	2346 (5)	43 (1)
C (17)	-2660 (4)	4407 (3)	2814 (6)	63 (1)
O (1)	2496 (2)	3503 (1)	5064 (3)	35 (1)
O (2)	-934 (3)	4206 (2)	790 (4)	78 (1)
O (3)	-1295 (2)	4416 (2)	3511 (4)	52 (1)
Br (1)	4123 (1)	4099 (1)	757 (1)	67 (1)

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

6.5.1.3 Röntgenstrukturanalyse für 3,5-*cis*-5,6-*trans*-5-Brom-2,2,6-trimethyl-6-phenyltetrahydropyran-3-carbonsäure 3,5-*cis*-(45a)

6.5.1.3.1 Kristalldaten und Strukturverfeinerung

Empirical formula	C ₁₅ H ₁₉ BrO ₃
Formula weight	327.25
Temperature	303(2) K
Wavelength	0.71093 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P _{21/n}
Unit cell dimensions	a = 9.955(2) Å α = 90° b = 9.875(3) Å β = 103.620(10)° c = 15.896(2) Å γ = 90°
Volume	1518.7(6) Å ³
Z	4
ρ _{calcd}	1.431 Mg/m ³
Absorption coefficient	2.629 mm ⁻¹
F(000)	672
Crystal size	0.80 x 0.33 x 0.05 mm
θ range for data collection	2.21 to 25.99°
Limiting indices	-12 ≤ h ≤ 2, -12 ≤ k ≤ 0, -19 ≤ l ≤ 19
Reflections collected / unique	3623 / 2978 [R _(int) = 0.2454]
Completeness to θ = 25.99	99.9 %
Absorption correction	Non
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2978 / 0 / 176
Goodness-of-fit on F ²	0.934
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0719, wR ₂ = 0.1847
R indices (all data)	R ₁ = 0.2529, wR ₂ = 0.2483
Extinction coefficient	0.0036(18)
Largest diff. peak and hole	0.864 and -0.560 eÅ ⁻³



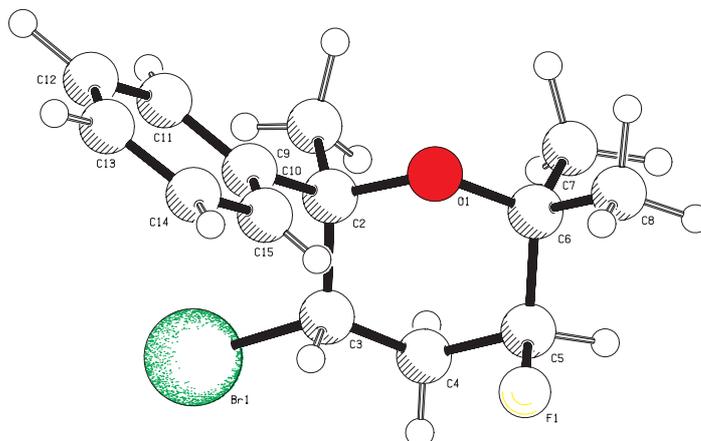
6.5.1.3.2 Ortsparameter [$\times 10^4$] und isotrope Temperaturkoeffizienten $U(\text{eq})$ [$\text{\AA}^2 \times 10^3$]

	x	y	z	U (eq)
C (2)	3384 (9)	198 (10)	6070 (5)	55 (3)
C (3)	2244 (7)	-158 (11)	6518 (6)	60 (3)
C (4)	1289 (9)	-1265 (11)	6065 (6)	67 (3)
C (5)	2129 (10)	-2496 (12)	6024 (6)	68 (3)
C (6)	3326 (8)	-2260 (11)	5597 (6)	59 (3)
C (7)	4510 (8)	1012 (11)	6690 (6)	60 (3)
C (8)	5505 (11)	381 (14)	7282 (7)	88 (3)
C (9)	6575 (11)	1086 (15)	7854 (8)	98 (4)
C (10)	6568 (11)	2481 (16)	7815 (8)	93 (4)
C (11)	5569 (12)	3102 (12)	7246 (8)	78 (3)
C (12)	4539 (11)	2416 (14)	6693 (7)	79 (3)
C (13)	2898 (10)	946 (11)	5204 (6)	67 (3)
C (14)	4447 (10)	-3303 (11)	5801 (8)	83 (3)
C (15)	2822 (10)	-2178 (13)	4604 (7)	79 (3)
C (16)	1210 (10)	-3587 (13)	5617 (7)	71 (3)
O (1)	4073 (5)	-1056 (7)	5972 (4)	58 (2)
O (2)	1703 (8)	-4844 (10)	5760 (7)	111 (3)
O (3)	78 (8)	-3435 (8)	5148 (6)	96 (3)
Br (1)	1102 (1)	1432 (1)	6634 (1)	82 (1)

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

6.5.1.4 Röntgenstrukturanalyse 2,3-trans-3,5-trans-3-Brom-5-fluor-2,6,6-trimethyl-2-phenyltetrahydropyran (46)**6.5.1.4.1 Kristalldaten und Strukturverfeinerung**

Empirical formula	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrFO}$
Formula weight	301.19
Temperature	20(2) K
Wavelength	0.71073 \AA
Crystal system, space group	Orthorhombic, P_{bca}
Unit cell dimensions	$a = 9.334(3) \text{\AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 12.469(3) \text{\AA}$ $\beta = 90^\circ$ $c = 22.929(5) \text{\AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volume	2668.6(12) \AA^3
Z	8
ρ_{calcd}	1.499 Mg/m^3
Absorption coefficient	3.075 mm^{-1}
F(000)	1232
Crystal size	0.60 \times 0.16 \times 0.14 mm
θ range for data collection	6.80 to 26.37 $^\circ$
Limiting indices	$-11 \leq h \leq 11$, $-12 \leq k \leq 13$, $-19 \leq l \leq 28$
Reflections collected / unique	3853 / 2385 [$R_{(\text{int})} = 0.0384$]
Completeness to $\theta = 26.37$	87.5 %
Absorption correction	Non
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2385 / 0 / 203
Goodness-of-fit on F^2	0.747
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0327$, $wR_2 = 0.0459$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0859$, $wR_2 = 0.0540$
Largest diff. peak and hole	0.831 and $-0.496 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$



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

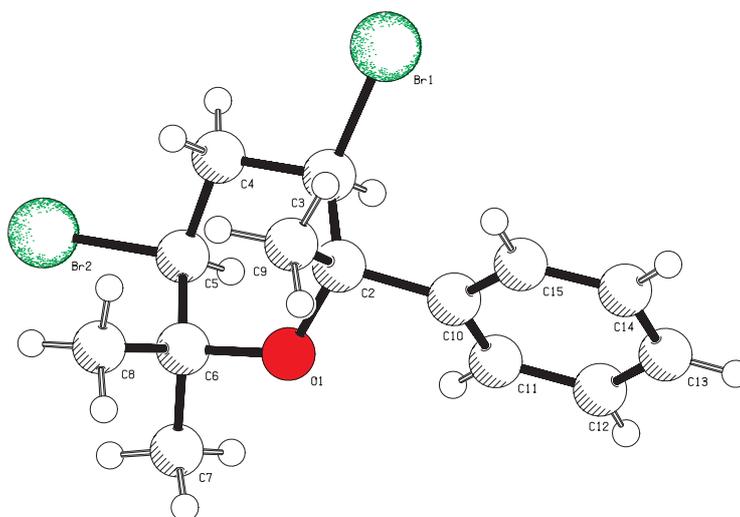
	x	y	z	U (eq)
C (2)	1650 (4)	1467 (3)	1496 (2)	11 (1)
C (3)	1298 (5)	2651 (3)	1381 (2)	9 (1)
C (4)	2623 (5)	3360 (4)	1337 (2)	12 (1)
C (5)	3610 (5)	2964 (3)	859 (2)	13 (1)
C (6)	3963 (4)	1767 (4)	929 (2)	11 (1)
C (7)	5126 (6)	1656 (4)	1394 (2)	14 (1)
C (8)	4517 (5)	1283 (4)	359 (2)	19 (1)
C (9)	2258 (5)	1255 (4)	2102 (2)	12 (1)
C (10)	325 (4)	782 (3)	1357 (2)	10 (1)
C (11)	-322 (4)	151 (3)	1777 (2)	14 (1)
C (12)	-1555 (5)	-467 (4)	1634 (2)	14 (1)
C (13)	-2079 (5)	-466 (4)	1065 (2)	14 (1)
C (14)	-1408 (5)	151 (3)	646 (2)	10 (1)
C (15)	-201 (5)	758 (3)	793 (2)	12 (1)
O (1)	2679 (3)	1140 (2)	1051 (1)	10 (1)
F (1)	2825 (2)	3091 (2)	329 (1)	18 (1)
Br (1)	4 (1)	3230 (1)	1980 (1)	13 (1)

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

6.5.1.5 Röntgenstrukturanalyse für 2,3-*trans*-3,5-*cis*-Dibrom-2,6,6-trimethyl-2-phenyltetrahydropyran 3,5-*cis*-(48)

6.5.1.5.1 Kristalldaten und Strukturverfeinerung

Empirical formula	C ₁₄ H ₁₈ Br ₂ O
Formula weight	362.10
Temperature	300(2) K
Wavelength	0.71093 Å
Crystal system, space group	Triclinic, P ₁
Unit cell dimensions	$a = 8.6710(10) \text{ \AA}$ $\alpha = 106.870(10)^\circ$ $b = 9.2960(10) \text{ \AA}$ $\beta = 110.350(10)^\circ$ $c = 10.4170(10) \text{ \AA}$ $\gamma = 98.110(10)^\circ$
Volume	725.46(13) Å ³
Z	2
ρ_{calcd}	1.658 Mg/m ³
Absorption coefficient	5.570 mm ⁻¹
F(000)	360
Crystal size	0.32 × 0.16 × 0.08 mm
θ range for data collection	2.24 to 25.98°
Limiting indices	-10 ≤ h ≤ 1, -10 ≤ k ≤ 10, -12 ≤ l ≤ 12
Reflections collected / unique	3031 / 2816 [R _(int) = 0.0485]
Completeness to $\theta = 25.98$	99.0 %
Absorption correction	Empiric Psiscan
Max. and min. transmission	0.4881 and 0.2775
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2816 / 0 / 155
Goodness-of-fit on F ²	0.923
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0445, wR ₂ = 0.0858
R indices (all data)	R ₁ = 0.1831, wR ₂ = 0.1149
Extinction coefficient	0.0006(10)
Largest diff. peak and hole	0.550 and -0.553 eÅ ⁻³



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

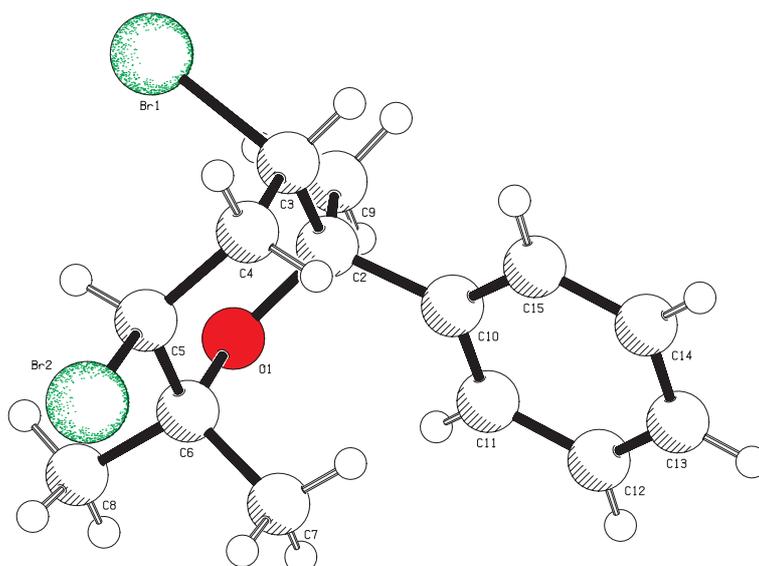
	x	y	z	U (eq)
C (2)	1683 (7)	9633 (6)	2444 (7)	37 (2)
C (3)	2683 (8)	10040 (7)	4094 (7)	40 (2)
C (4)	2319 (8)	11393 (7)	5072 (7)	50 (2)
C (5)	2729 (8)	12778 (7)	4658 (7)	48 (2)
C (6)	1721 (9)	12526 (8)	3068 (8)	51 (2)
C (7)	2515 (10)	13740 (8)	2603 (9)	74 (2)
C (8)	-155 (8)	12447 (8)	2654 (7)	62 (2)
C (9)	-203 (7)	8884 (7)	1895 (7)	53 (2)
C (10)	2560 (8)	8663 (7)	1607 (6)	39 (2)
C (11)	3976 (8)	9381 (8)	1502 (7)	53 (2)
C (12)	4822 (9)	8529 (9)	792 (8)	60 (2)
C (13)	4281 (11)	6931 (9)	198 (8)	70 (2)
C (14)	2876 (11)	6191 (9)	323 (9)	74 (2)
C (15)	2044 (9)	7067 (8)	1014 (8)	56 (2)
O (1)	1977 (5)	11100 (5)	2206 (4)	45 (1)
Br (1)	2320 (1)	8218 (1)	4651 (1)	62 (1)
Br (2)	2433 (1)	14602 (1)	5992 (1)	83 (1)

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

6.5.1.6 Röntgenstrukturanalyse für 2,3-trans-3,5-trans-3,5-Dibrom-2,6,6-trimethyl-2-phenyltetrahydropyran 3,5-trans-(48)

6.5.1.6.1 Kristalldaten und Strukturverfeinerung

Empirical formula	$C_{14}H_{18}Br_2O$
Formula weight	362.14
Temperature	299(2) K
Wavelength	0.71093 \AA
Crystal system, space group	Monoclinic, $C_{2/c}$
Unit cell dimensions	$a = 24.042(5) \text{\AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 7.5190(10) \text{\AA}$ $\beta = 93.01(2)^\circ$ $c = 15.951(3) \text{\AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volume	2879.5(9) \AA^3
Z	8
$\rho_{\text{calcd.}}$	1.671 Mg/m^3
Absorption coefficient	5.61 mm^{-1}
F(000)	1440
Crystal size	0.25 \times 0.22 \times 0.10 mm
θ range for data collection	1.70 to 25.96 $^\circ$
Limiting indices	$-29 \leq h \leq 29$, $-9 \leq k \leq 0$, $-19 \leq l \leq 14$
Reflections collected / unique	5295 / 2823 [$R_{\text{int}} = 0.0578$]
Completeness to $\theta = 25.96$	99.9 %
Absorption correction	Empiric Psiscan
Max. and min. transmission	0.1536 and 0.0799
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2823 / 0 / 160
Goodness-of-fit on F^2	0.996
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0433$, $wR_2 = 0.1075$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0978$, $wR_2 = 0.1259$
Largest diff. peak and hole	0.759 and -0.700 $e\text{\AA}^{-3}$



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

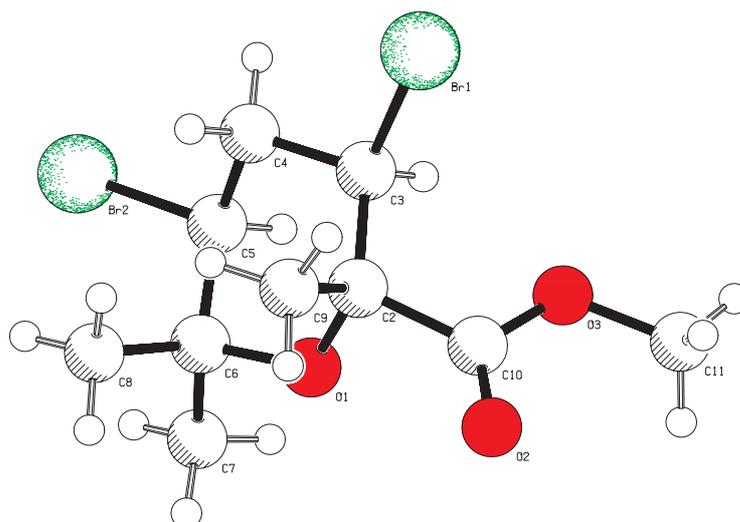
	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(2)	3857 (2)	4491 (6)	10077 (2)	41 (1)
C(3)	3243 (2)	4181 (7)	9829 (3)	45 (1)
C(4)	3002 (2)	5619 (8)	9255 (3)	52 (1)
C(5)	3354 (2)	5768 (8)	8490 (3)	50 (1)
C(6)	3964 (2)	6214 (7)	8732 (2)	43 (1)
C(7)	3934 (2)	6018 (7)	10715 (2)	40 (1)
C(8)	4467 (2)	6674 (7)	10869 (3)	52 (1)
C(9)	4574 (2)	8050 (8)	11432 (3)	66 (2)
C(10)	4145 (3)	8774 (8)	11865 (3)	67 (2)
C(11)	3620 (2)	8101 (8)	11742 (3)	67 (2)
C(12)	3510 (2)	6736 (7)	11174 (3)	52 (1)
C(13)	4142 (2)	2850 (7)	10455 (3)	52 (1)
C(14)	4323 (2)	5883 (8)	7988 (3)	57 (1)
C(15)	4057 (2)	8076 (7)	9055 (3)	54 (1)
O(1)	4158 (1)	4846 (4)	9328 (2)	39 (1)
Br(1)	3116 (1)	1872 (1)	9251 (1)	65 (1)
Br(2)	3011 (1)	7532 (1)	7718 (1)	87 (1)

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

6.5.1.7 Röntgenstrukturanalyse für Methyl-(2,3-trans-3,5-cis-3,5-Dibrom-2,6,6-trimethyltetrahydropyran)-2-carboxylat (57b)

6.5.1.7.1 Kristalldaten und Strukturverfeinerung

Empirical formula	C ₁₀ H ₁₆ Br ₂ O ₃
Formula weight	344.08
Temperature	298(2) K
Wavelength	0.71069 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P _{21/c}
Unit cell dimensions	a = 10.873(5) Å α = 90° b = 9.037(2) Å β = 100.10(3)° c = 13.253(3) Å γ = 90°
Volume	1282.0(7) Å ³
Z	4
ρ _{alc}	1.783 Mg/m ³
Absorption coefficient	6.168 mm ⁻¹
F(000)	680
Crystal size	0.75 × 0.50 × 0.30 mm
• range for data collection	1.90 to 25.97°
Limiting indices	-13 ≤ h ≤ 3, -11 ≤ k ≤ 0, -16 ≤ l ≤ 16
Reflections collected / unique	3246 / 2508 [R _(int) = 0.0993]
Completeness to θ = 25.97	99.9 %
Absorption correction	Empiric Psiscan
Max. and min. transmission	0.1059 and 0.0280
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2508 / 0 / 136
Goodness-of-fit on F ²	1.013
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0658, wR ₂ = 0.1849
R indices (all data)	R ₁ = 0.1274, wR ₂ = 0.2200
Largest diff. peak and hole	0.910 and -1.402 eÅ ⁻³



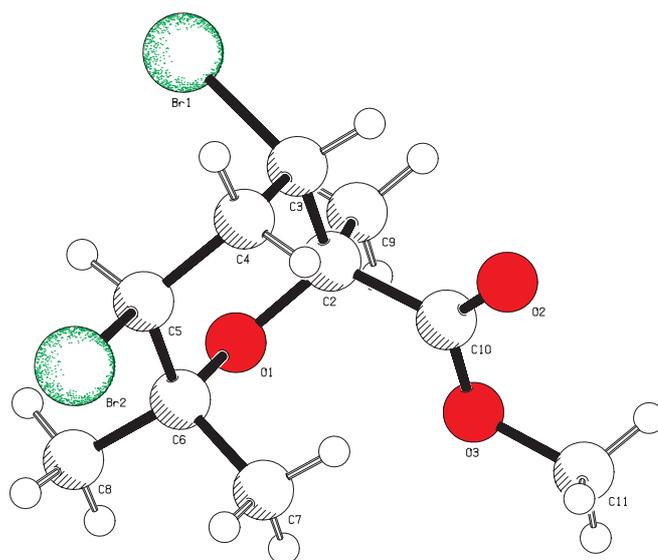
6.5.1.7.2 Ortsparameter [$\times 10^4$] und isotrope Temperaturkoeffizienten U(eq) [$\text{\AA}^2 \times 10^3$]

	x	y	z	U (eq)
C(2)	2441 (6)	3074 (8)	1471 (5)	38 (2)
C(3)	2625 (7)	2542 (8)	433 (6)	42 (2)
C(4)	3263 (7)	3697 (8)	-127 (6)	48 (2)
C(5)	2427 (6)	5046 (8)	-250 (5)	41 (2)
C(6)	2263 (7)	5697 (7)	781 (6)	43 (2)
C(7)	1192 (9)	6797 (10)	669 (8)	70 (3)
C(8)	3434 (8)	6386 (9)	1371 (7)	60 (2)
C(9)	3646 (7)	3156 (11)	2271 (6)	59 (2)
C(10)	1473 (7)	2172 (8)	1929 (6)	45 (2)
C(11)	-153 (9)	407 (11)	1598 (8)	79 (3)
O(1)	1786 (4)	4466 (5)	1319 (4)	41 (1)
O(2)	1361 (6)	2233 (8)	2810 (5)	70 (2)
O(3)	781 (5)	1325 (7)	1245 (4)	61 (2)
Br(1)	3580 (1)	713 (1)	509 (1)	85 (1)
Br(2)	3085 (1)	6507 (1)	-1097 (1)	76 (1)

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

6.5.1.8 Röntgenstrukturanalyse für Methyl-(2,3-trans-3,5-cis-3,5-Dibrom-2,6,6-trimethyltetrahydropyran)-2-carboxylat (57a)**6.5.1.8.1 Kristalldaten und Strukturverfeinerung**

Empirical formula	$C_{10}H_{16}Br_2O_3$
Formula weight	344.08
Temperature	300 (2) K
Wavelength	0.71093 \AA
Crystal system, space group	Monoclinic, $P_{21/c}$
Unit cell dimensions	$a = 6.596(2) \text{\AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 22.732(4) \text{\AA}$ $\beta = 104.11(3)^\circ$ $c = 8.616(2) \text{\AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volume	1252.9 (5) \AA^3
Z	4
ρ_{calcd}	1.824 Mg/m^3
Absorption coefficient	6.311 mm^{-1}
F(000)	680
Crystal size	0.35 \times 0.35 \times 0.05 mm
θ range for data collection	1.79 to 25.97 $^\circ$
Limiting indices	$-8 \leq h \leq 1$, $-28 \leq k \leq 0$, $-10 \leq l \leq 10$
Reflections collected / unique	2725 / 2450 [$R_{\text{(int)}} = 0.0493$]
Completeness to $\theta = 25.97$	99.9 %
Absorption correction	Empiric Psiscan
Max. and min. transmission	0.2163 and 0.0337
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2450 / 0 / 136
Goodness-of-fit on F^2	0.990
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0633$, $wR_2 = 0.1570$
R indices (all data)	$R_1 = 0.1158$, $wR_2 = 0.1805$
Largest diff. peak and hole	1.585 and -1.577 $e\text{\AA}^{-3}$



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

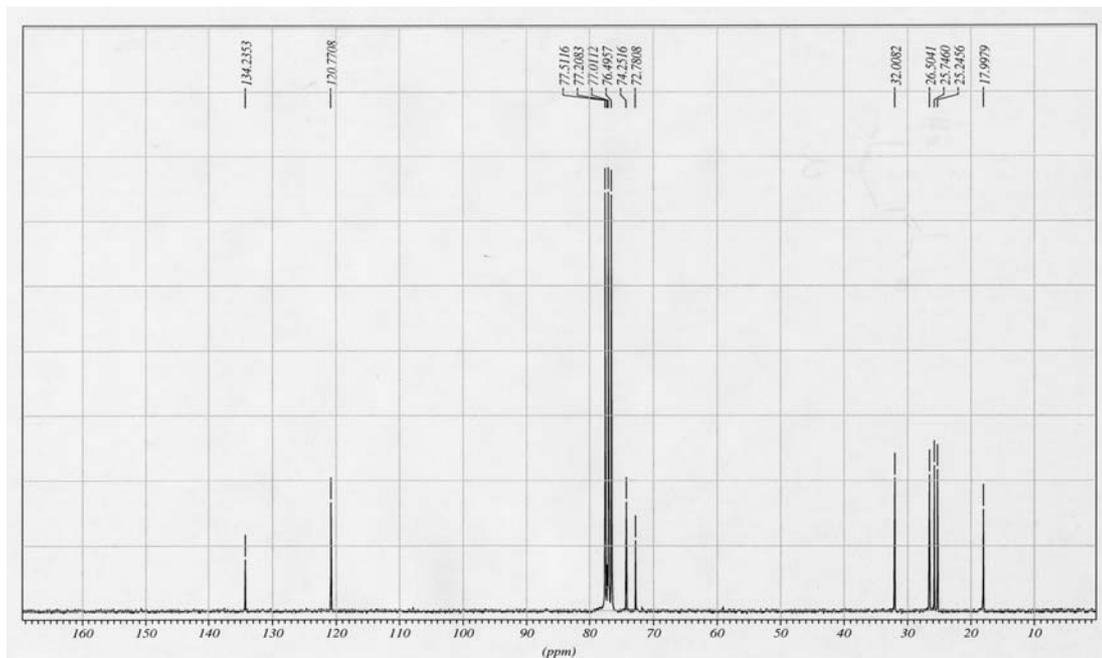
	x	y	z	U (eq)
C (2)	-2203 (9)	6786 (3)	-68 (6)	32 (1)
C (3)	168 (10)	6763 (3)	74 (7)	36 (1)
C (4)	1106 (10)	6169 (3)	674 (7)	41 (2)
C (5)	461 (9)	6009 (3)	2196 (7)	37 (1)
C (6)	-1893 (9)	5997 (3)	2006 (6)	32 (1)
C (7)	-2989 (10)	5494 (3)	952 (7)	41 (1)
C (8)	-2444 (11)	5988 (3)	3611 (7)	48 (2)
C (9)	-3109 (11)	7405 (3)	-291 (7)	46 (2)
C (10)	-3286 (10)	6443 (3)	-1581 (7)	38 (1)
C (11)	-6475 (13)	6069 (4)	-3110 (9)	65 (2)
O (1)	-2691 (6)	6568 (2)	1349 (4)	32 (1)
O (2)	-2410 (9)	6280 (3)	-2584 (5)	58 (1)
O (3)	-5300 (7)	6376 (2)	-1686 (5)	50 (1)
Br (1)	1663 (1)	7376 (1)	1522 (1)	61 (1)
Br (2)	1733 (1)	5250 (1)	2974 (1)	57 (1)

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

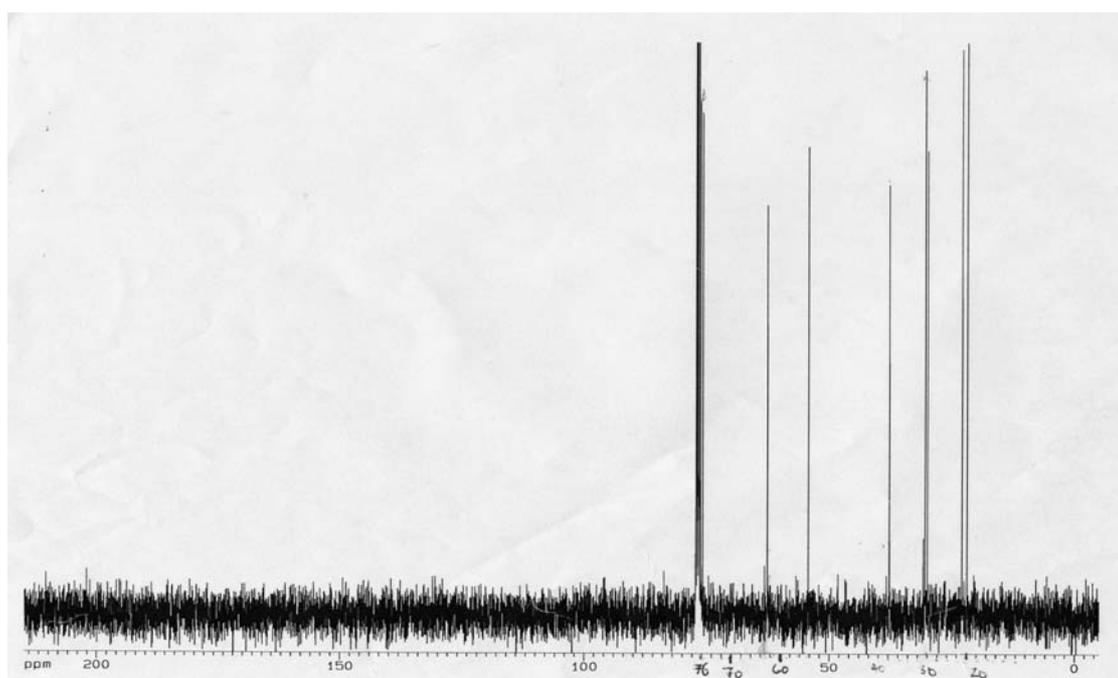
6.5.2 ^{13}C -Spektren ausgewählter Verbindungen

Für Verbindungen bei denen hochauflösende Massenspektren zur Charakterisierung herangezogen wurden, bzw. CHN-Analysen nicht übereinstimmten, sind als Reinheitskriterium im Folgenden ^{13}C -Spektren angegeben.

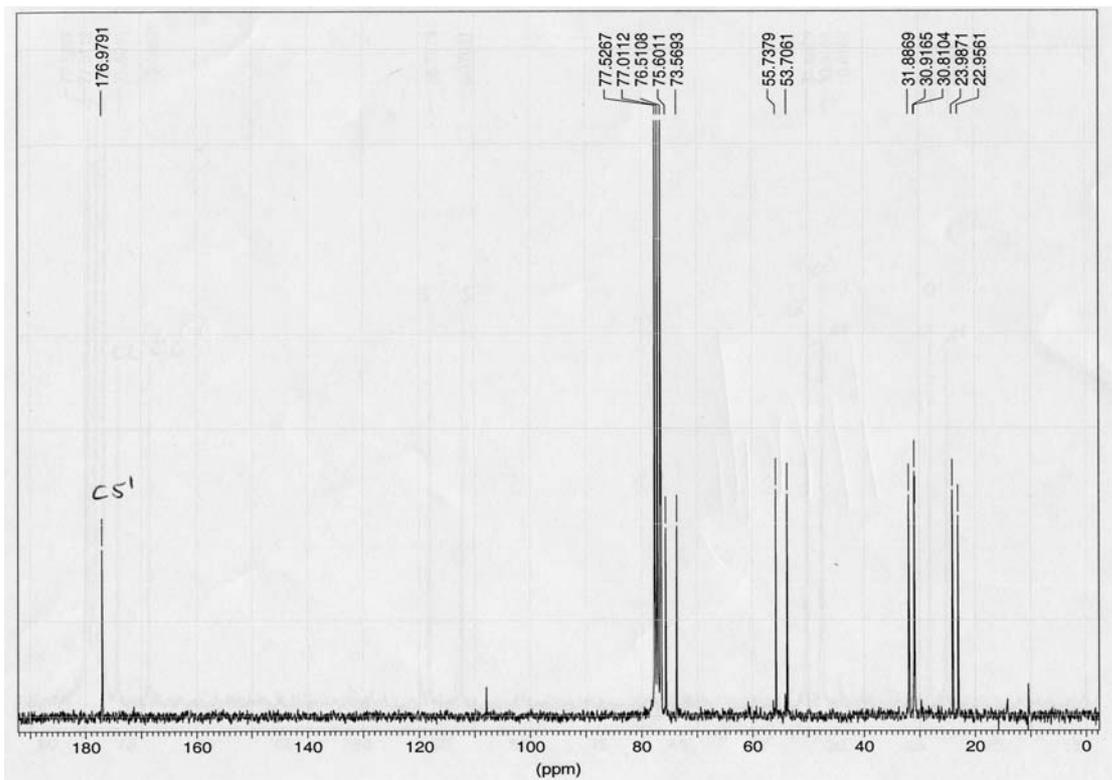
6.5.2.1 3-Chlor-2,6-dimethyl-5-hepten-1-ol (17d)



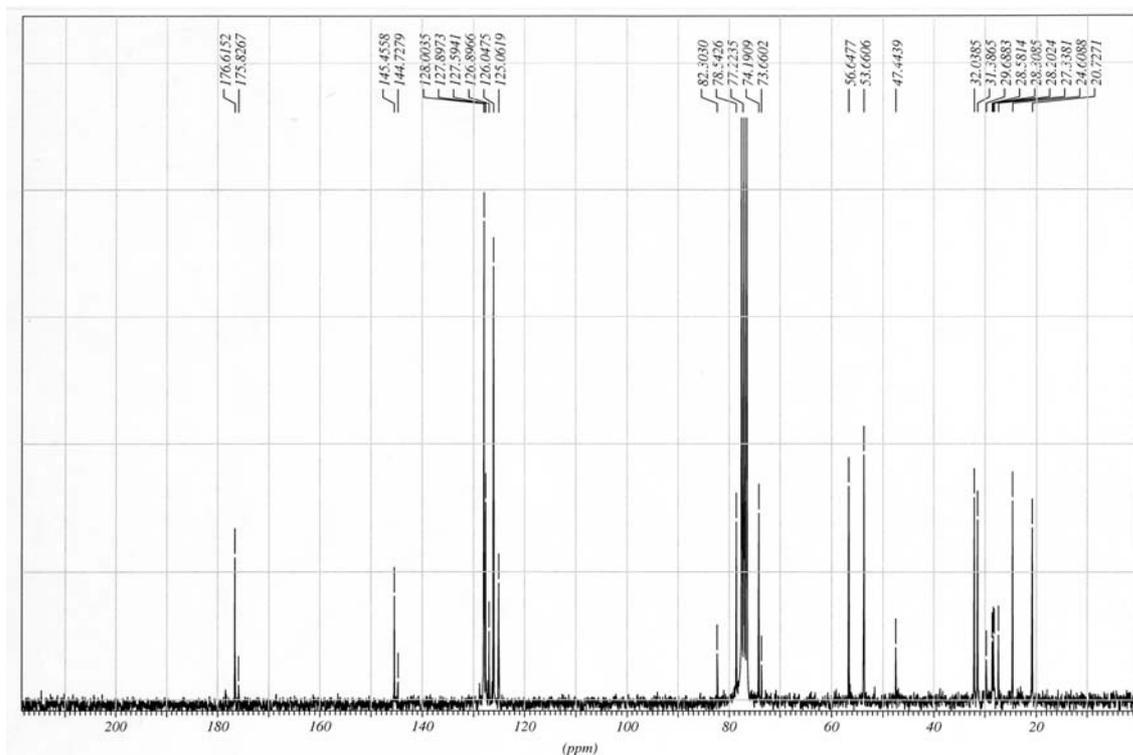
6.5.2.2 3,5-cis-5-chlor-2,2,6,6-tetramethyltetrahydropyran (25d)

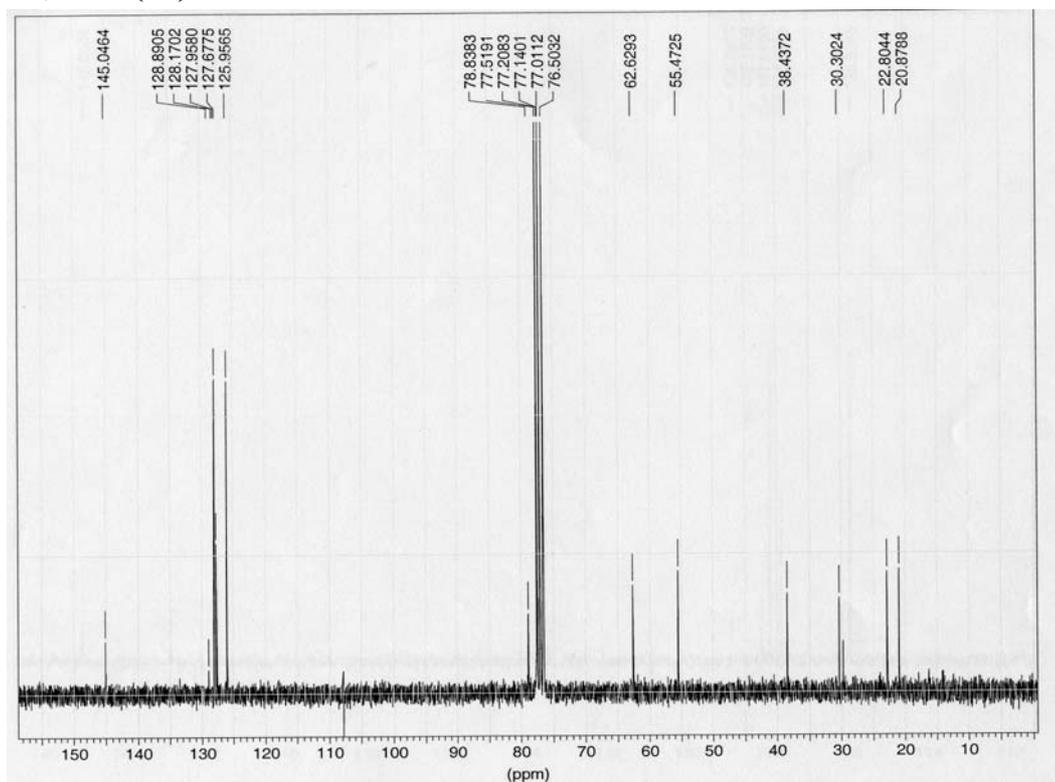
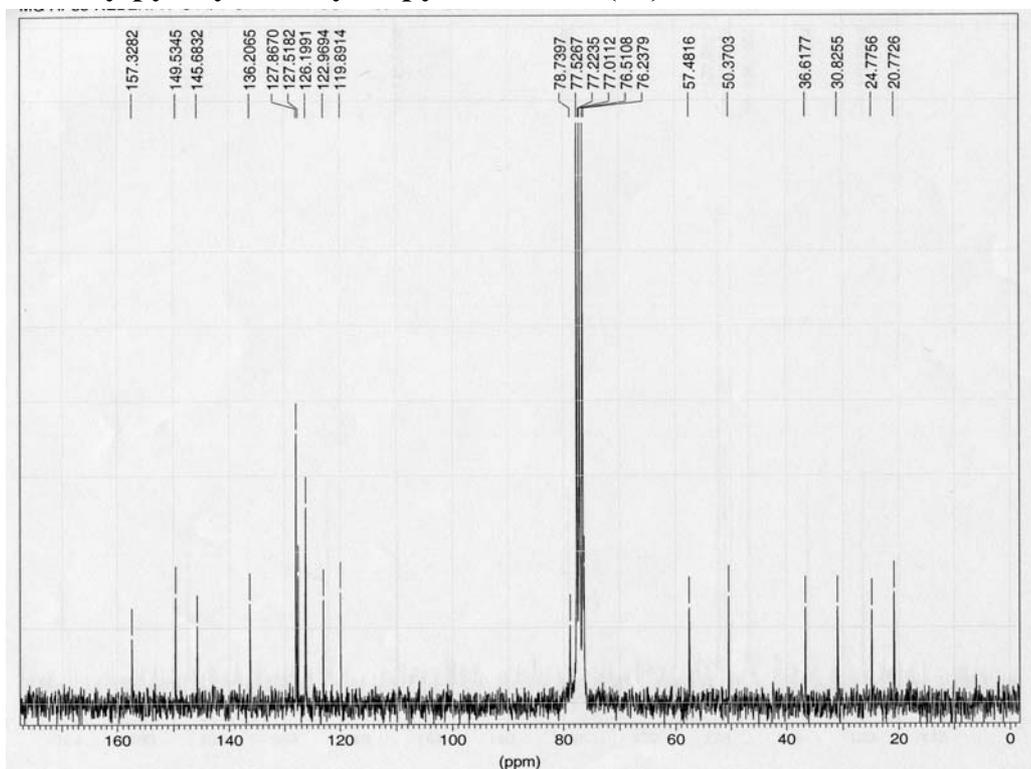


6.5.2.3 3,5-*cis*-5-Brom-2,2,6,6-tetramethyltetrahydropyran-3-carbonsäure (28)



6.5.2.4 5,6-*trans*-5-Brom-2,2,6-trimethyl-6-phenyltetrahydropyran-3-carbonsäure (45a)



6.5.2.5 2,3-trans-3,5-cis-3-Brom-5-chlor-2,6,6-trimethyl-2-phenyltetrahydropyran 3,5-cis-(49)**6.5.2.6 2,3-trans-3,5-cis-3-Brom-2,6,6-trimethyl-2-phenyl-5-sulfanylpiridyltetrahydropyran 3,5-cis-(50)**

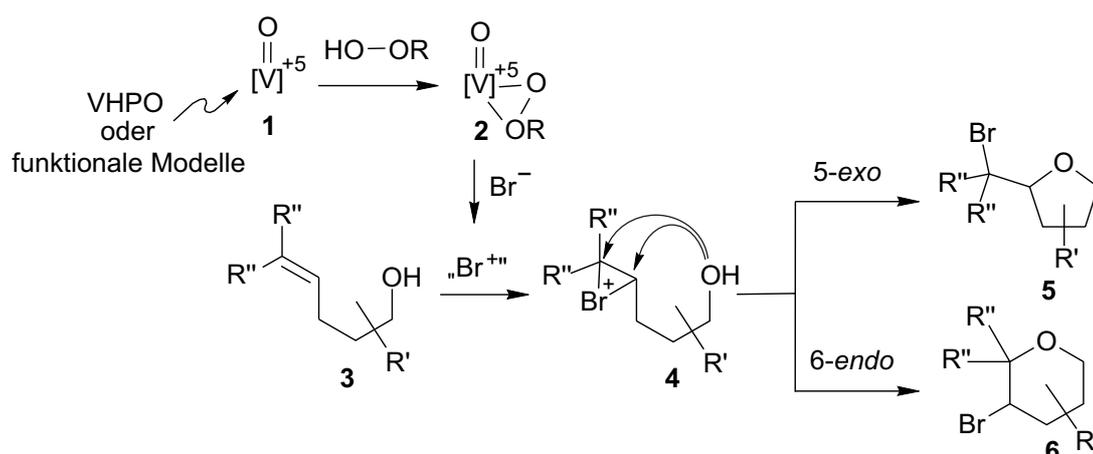
6.6 Literatur

- [1] M. J. Garson, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1699–1733.
- [2] a) D.J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 135–146. b) M. Wessels, G.M. König, A.D. Wright, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 920–928.
- [3] A. Butler, J. V. Walker, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1937–1944.
- [4] G.W. Gribble, *J. Chem. Educ.* **1994**, *71*, 907–911; b) G.W. Gribble, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 141–152.
- [5] a) Y. Inoue, H. Uchida, T. Kusumi, H.J. Kakisawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 346–347; b) D.J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **1984**, 251.
- [6] T. Kusumi, H. Uchida, Y. Inouye, M. Ishitsuka, H. Yamamoto, H. Kakisawa, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4597–4600.
- [7] a) M. Hashimoto, T. Kan, K. Nozaki, M. Yanagiya, H. Shirahama, T. Matsumoto, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5088–5107; b) E.J. Corey, D.C. Ha, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3171–3174.
- [8] C. A. Broka, Y. T. Lin, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5873–5885.
- [9] a) M. E. Jung, D. C. D'Amico, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 923–926; b) M. E. Jung, B. T. Fahr, D. C. D'Amico, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2982–2987; c) M. E. Jung, W. Lew, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1348–1349.
- [10] T. Cuvigny, M. Julia, C. Rolando, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, 395–414.
- [11] a) F. J. Jansen, J. Lugtenburg, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *5*, 829–836; b) I. Sanchez, H. Ignacio, C. Lemini, P. Joseph-Nathan, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4666–4667.
- [12] a) J. P. Kennedy, E.G. Melby, *J. Org. Chem.*, **1975**, *50*, 1099–1101; b) S. Baskaran, I. Islam, S. Chandrasekaran, *J. Chem. Res.* **1992**, 2213–2246; c) F. Bellesia, R. Grandi, U. M. Pagnoni, R. Trave, *J. Chem. Soc. Perkin, Perkin. Trans 1* **1979**, 851–855.
- [13] J. A. Murphy, S. J. Rome, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1995**, *11*, 1349–1358.
- [14] B. B. Snider, T. Kwon, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1965–1068.
- [15] a) vgl. Methodik Kapitel 5; b) D. Crich, L. Quintero, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1413–1428; c) W. B. Motherwell, C. Imboden, In *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 1; P. Renaud, M. P. Sibi, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim **2001**, 109; d) D. H. Barton, J. A. Ferreira, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9347–9366; e) M. Hamdani, B. De Jeso, H. Deleuze, B. Maillard, *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, *4*, 1229–1232.
- [16] H. Mimoun, M. Mignard, P. Brechot, L. Saussine, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3711–3718.

- [17] J. Hartung, Dissertation, TH Darmstadt, **1990**.
- [18] P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936–3938.
- [19] K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408–7410.
- [20] L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organischen Praktikum und Forschungslaboratorien*, Thieme Verlag, 2. Aufl., H 132.
- [21] a) E. W. Della, N. J. Head, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2850–2855; b) V. K. Brel, V. I. Uvarov, N. Zefirov, P. J. Stang, R. Caple, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6922–6923.
- [22] M. A. Tius, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6605–6634.
- [23] J. Hartung, T. Gottwald, K. Špehar, *Synthesis* **2002**, 1469–1498.
- [24] a) J. Martinez, J. P. Bali, M. Rodriguez, B. Castro, R. Magous, J. Laur, M. F. Lignon, *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1874–1879; b) J. Coste, D. Le-Nguyen, B. Castro, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 205–208.
- [25] *Organikum: Organisch-chemisches Grundpraktikum*, Barth, Dt. Verl. der Wiss. **1993**, 19. Aufl., 436.
- [26] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 9347–9366.
- [27] a) C. R. Davis, D. C. Swenson, D. J. Burton, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6843–6850. b) D.J. Kopecky, S. D. Rychnovsky, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 191–198.
- [28] J. Hartung, M. Greb, A. Heckmann, K. Klüh, I. Svoboda, H. Fuess, Manuskript in Vorbereitung.

7 Zusammenfassung

In den vergangenen Jahrzehnten rückten Organohalogenverbindungen biogenen Ursprungs auf der Suche nach neuen Leitstrukturen für physiologisch aktive Substanzen zunehmend in den Mittelpunkt des Interesses.^[1] Insbesondere marine Organismen wie Algen oder Schwämme machen sich das Meerwasser als Halogenquelle für biosynthetische Transformationen zunutze, die zu einer enormen Reichhaltigkeit an Organochlor-, Organobrom- und Organoiodverbindungen führen.^[2] Aufgrund der Tatsache, dass beispielsweise halogenierte *O*-Heterocyclen neben einer hohen strukturellen Vielfalt (Ringgrößen fünf bis neun)^[3] auch ein breites Spektrum bezüglich ihrer biologischer Aktivitäten (fungizid, antiviral, cytotoxisch) aufweisen, werden Methoden zum zielgerichteten Aufbau dieser Zielmoleküle und ihrer Derivate eine beachtliche Bedeutung gewinnen. Ein Hauptziel dieser Arbeit lag auf der Entwicklung von Methoden zur Synthese halogener *O*-Heterocyclen ausgehend von substituierten Bishomoallylalkoholen. Diese acyclische Substrate können durch Reaktion mit elektrophilen Bromierungsreagenzien eine Cylisierungsreaktion zu *O*-Heterocyclen (z.B. **5** und **6**) eingehen (Schema 7.1). Besonderes Augenmerk lag im Rahmen der vorliegenden Studie auf der Entwicklung einer Methodik zur biomimetischen Erzeugung elektrophiler Bromintermediate. Diese Strategie ist an die Chemie Vanadium-abhängiger Halogenidperoxidasen (VHPOs)^[4] angelehnt, die in der Lage sind, mit H₂O₂ als Primäroxidans, Halogenide oxidativ zu aktivieren. Aus diesem Grund wurden sowohl Reaktionen Vanadium-abhängiger Bromidperoxidasen (VBPOs) als auch ihrer funktionaler Modelle untersucht.



Schema 7.1. Arbeitsgrundlage zum Aufbau bromierter *O*-Heterocyclen **5** oder **6** mittels Vanadium-abhängiger Halogenidperoxidasen (R = H, *t*Bu; R' = Alkyl, Aryl; R'' = H, Me).

Am Anfang des Projekts wurden dazu neue Vanadium-Schiffbasekomplexe, z.B. **1b** und **1c**, synthetisiert, charakterisiert (^{51}V -NMR, IR, UV/Vis) und hinsichtlich ihrer Eignung als Oxidationskatalysatoren untersucht (Abb. 7.1).

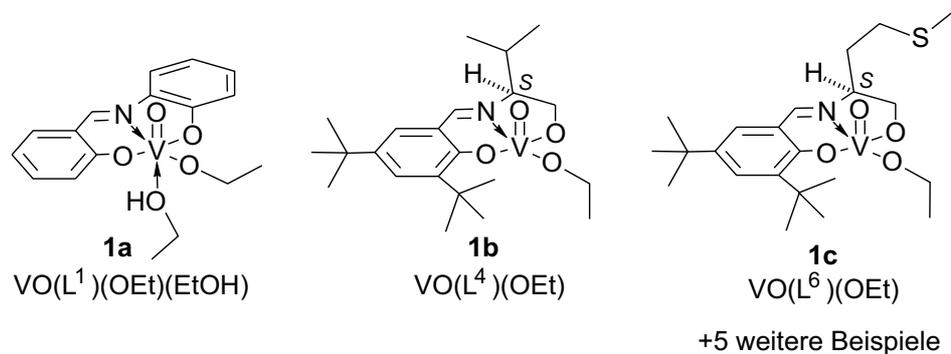
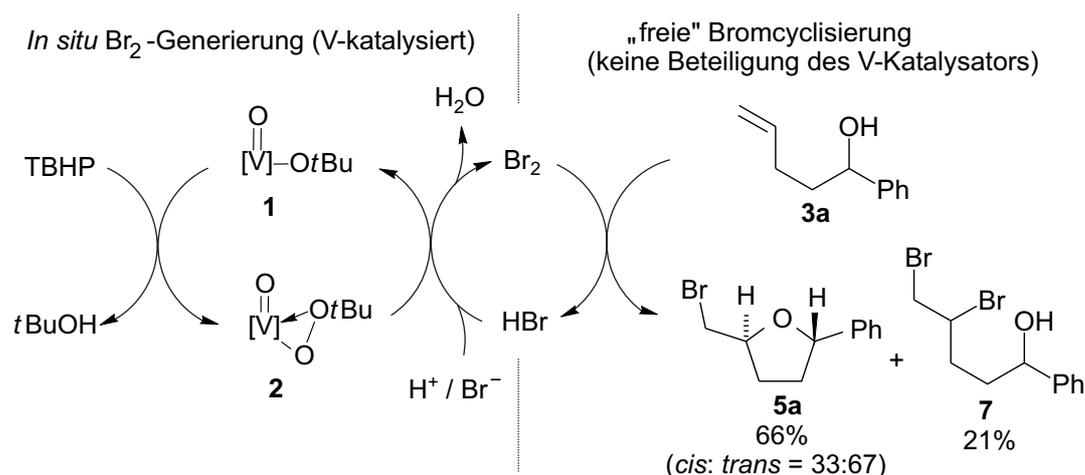


Abbildung 7.1. Repräsentative Beispiele für eingesetzte Vanadium-Schiffbasekomplexe **1a–c** als funktionale Modelle Vanadium-abhängiger Halogenidperoxidasen.

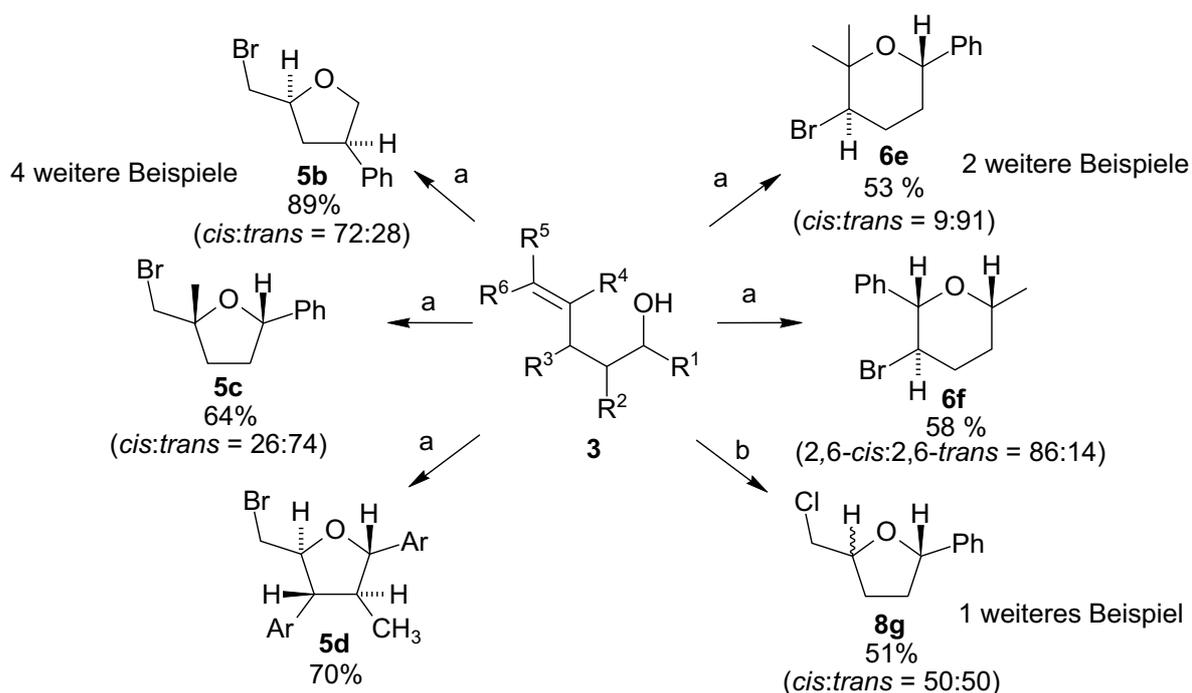
Die Vanadium-Schiffbasekomplexe **1** wurden als funktionale Modelle der VHPOs in wasserfreien Medien eingesetzt. Mittels mechanistischer Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Vanadium-Schiffbasekomplexe **1** mit *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) zu Peroxykomplexen **2** (ESI-MS, ^{51}V -NMR) reagieren (Schema 7.2). Diese dienen als Katalysatoren um Bromid (aus PyHBr) *in situ* in Br_2 umzuwandeln. Das erzeugte elementare Brom kann für Bromcyclisierungsreaktionen substituierter Bishomoallylkohole (z.B. **3a**) zum Aufbau halogener cyclischer Ether (z.B. Tetrahydrofuran **5a**) genutzt werden.



Schema 7.2. Vanadium-Schiffbasekomplex-katalysierte Oxidation von Bromid und ihre Anwendung zur Bromcyclisierung von 1-Phenyl-4-penten-1-ol (**3a**) unter Verwendung von $\text{VO}(\text{L}^6)(\text{OEt})$ (**1c**), TBHP und PyHBr.

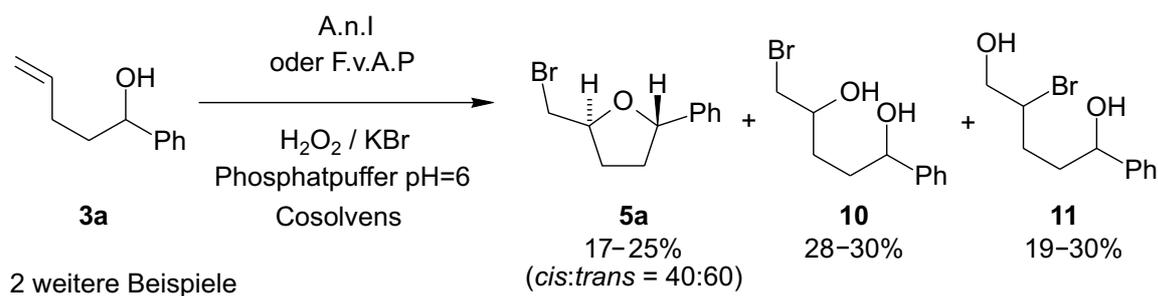
Als Nebenreaktion der Bromcyclisierung wird die Bildung von Dibromiden (z.B. **7**) beobachtet, jedoch überwiegt die Cyclisierung als schneller intramolekularer Prozess. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion scheint die Oxidation des Bromids zu sein. Er wird durch die Vanadium-Schiffbasekomplexe katalysiert. Auf die Bromcyclisierung hingegen scheinen Vanadium-Komplexe keinen Einfluss mehr zu haben.

Mit Hilfe der erarbeiteten Bedingungen (vgl. Schema 7.2) wurden 13 verschieden substituierte Bishomoallylalkohole in Bromcyclisierungsreaktionen untersucht (Schema 7.3). Die Ausbeuten für die Bildung bromierter *O*-Heterocyclen als Hauptprodukte lagen hierbei zwischen 53–89%, was vergleichbar mit NBS-vermittelten Reaktionen ist.^[5] Das mittels der erarbeiteten Methodik dargestellte Tetrahydrofuran **5d** konnte als Vorläufer in der Synthese des 2-Epimer von Magnosalicin^[6] eingesetzt werden. In weiteren Beispielen konnte gezeigt werden, dass das Konzept der Vanadium-Schiffbasekomplexe als Oxidationskatalysatoren auf entsprechende Molybdän-Komplexe übertragen werden kann. Hierbei gelang neben der oxidativen Aktivierung von Bromid auch die Umsetzung von Chlorid zu einem elektrophilen Chlorierungsreagens, das mit Bishomoallylalkoholen **3** zu chlorierten Tetrahydrofurane (z.B. **8g**) abgefangen werden konnte.



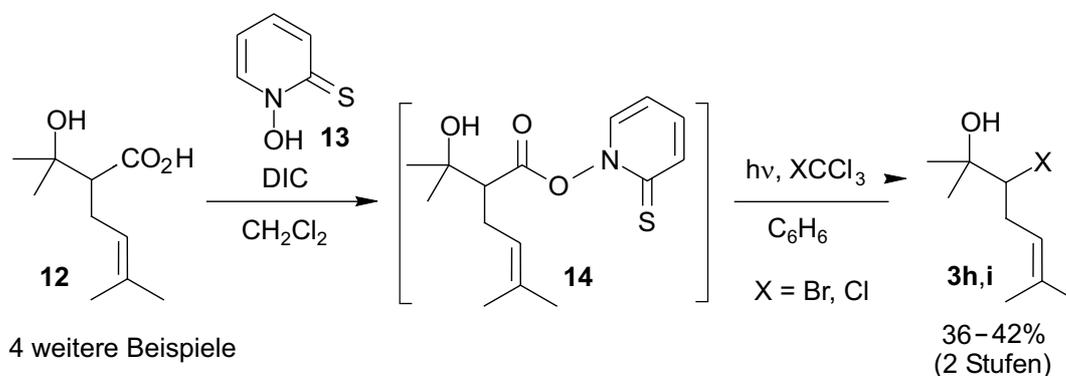
Schema 7.3. Oxidative Aktivierung von Halogeniden zum Aufbau von halogenierten *O*-Heterocyclen aus substituierten Bishomoallylalkoholen **3**. [Ar = 2,4,5-Trimethoxyphenyl; a) $\text{VO}(\text{L}^6)(\text{OEt})(\text{EtOH})$ (**1c**), TBHP, PyHBr, CH_3CN ; b) $\text{MoO}_2(\text{L}^1)$ (**9**), TBHP, PyHCl, CH_2Cl_2 , 40°C.]

Die Ergebnisse aus den Untersuchungen der funktionalen Modelle in wasserfreien Medien wurden mit Enzym-katalysierten Reaktionen verglichen. Hierzu wurden A.n.I aus *Ascophyllum nodosum*^[7] und ein Acetonpuder aus *Fucus vesiculosus* (F.v.A.P.) mit H₂O₂ und KBr in wässrigen Medien in Anwesenheit von Bishomoallylkoholen **3** umgesetzt (Schema 7.4). Der Vergleich von enzymatischen Reaktionen mit Modellreaktionen (in wässrigen und wasserfreien Medien) zeigte, dass in wässrigen Medien vermutlich zunächst eine Bildung von HOBr dominiert. Letzteres dient als elektrophiles Bromintermediat, um Bishomoallylkohole (z.B. **3a**) nun bevorzugt in Halohydrine (z.B. **10** und **11**) umzuwandeln.



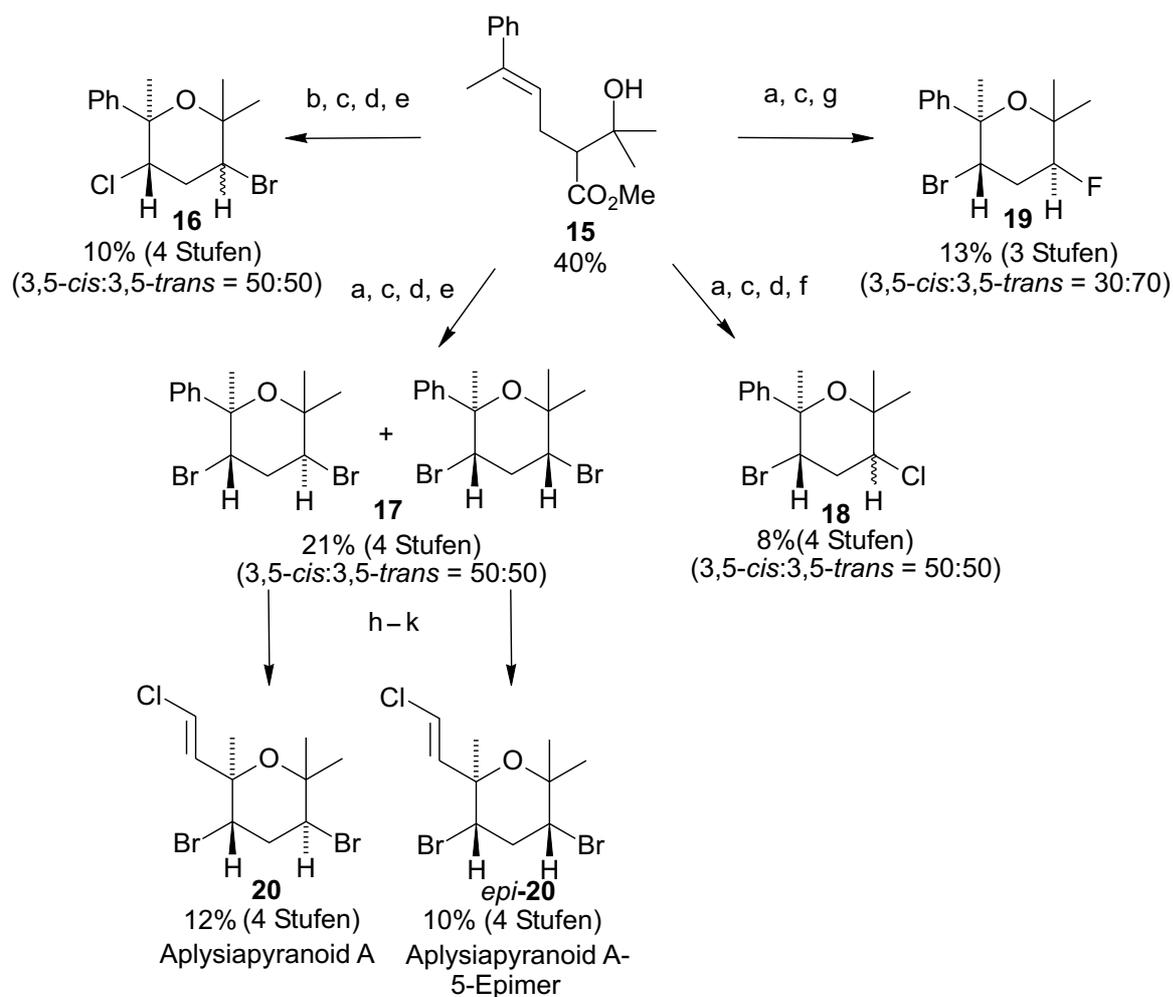
Schema 7.4. A.n.I- und F.v.A.P.-katalysierte Oxidation von Bromid in wässrigen Medien in Anwesenheit von Bishomoallylkohol **3a**.

Aufgrund der Tatsache, dass Halohydrine als Zwischenverbindungen zum Aufbau natürlich vorkommender cyclischer Ether eine wichtige Rolle zugesprochen wird, wurde in dieser Arbeit eine alternative Methode zur selektiven Darstellung von 1,2-Bromohydrinen ausgearbeitet. Hierzu wurden erstmalig β -Hydroxycarbonsäuren in Pyridinthion-abgeleitete Radikalvorläufer nach der Methode von Barton^[8] umgesetzt (Schema 7.5). Diese wurden photochemisch-induziert in C-Radikale überführt, woraus in Anwesenheit von BrCCl₃ oder CCl₄ in Ausbeuten von 36–51% (2 Stufen) vicinale Halohydrine (z.B. **3h** und **3i**) gebildet wurden.



Schema 7.5. Darstellung der olefinischen 1,2-Halohydrine **3h** und **3i** ausgehend von β -Hydroxycarbonsäure **12** über radikalische decarboxylative Halogenierungen.

Die durchgeführten methodischen Arbeiten zur oxidativen und radikalischen Halogenierung fanden schließlich Anwendung als Schlüsselschritte in Totalsynthesen von Aplysiapyranoid A (**20**),^[9] einem hexasubstituierten dreifachhalogenierten Tetrahydropyran-abgeleiteten Naturstoff aus *Aplysia kurodai*, sowie dessen 5-Epimer (**21**) (Schema 7.6). Hierfür wurde der Bishomoallylalkohol **15** in jeweils mehrstufigen Reaktionen in die hochsubstituierten zweifachhalogenierten Tetrahydropyrane **16–19** (in Ausbeuten von 8–21%, 3–4 Stufen) überführt.



Schema 7.6. Übersicht zur Synthese von Aplysiapyranoid A (**20**), dessen 5-Epimer *epi*-**20** und abgeleiteter Strukturen **16–19**. [a) VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**1a**), TBHP, PyHBr, CH₃CN; b) MoO₂(L¹) (**9**), TBHP, PyHCl, CH₃CN, 60°C; c) LiOH, H₂O/DME; d) PTOH **13**, DIC, CH₂Cl₂; e) hv, BrCCl₃, C₆H₆; f) hv, CCl₄; g) XeF₂, CH₂Cl₂; h) RuCl₃, NaIO₄, CH₃CN/CCl₄/H₂O; i) MeOH, DIC, CH₂Cl₂; j) DIBAH, CH₂Cl₂, -78°C; k) CrCl₂, CHCl₃, THF, 66°C]

Durch das Wechselspiel oxidativer und radikalischer Halogenierungsmethoden gelang es, Fluor, Chlor und Brom in das Tetrahydropyran-Gerüst einzuführen.

Ausgehend von den jeweiligen diastereomerenreinen Bausteinen *3,5-trans-17* und *3,5-cis-17* wurden schließlich jeweils exemplarisch die Synthesen zum Aplysiapyranoid A (**20**) und dessen 5-Epimer **21** über eine vierstufige Sequenz in Ausbeuten von 12% und 10% komplettiert.

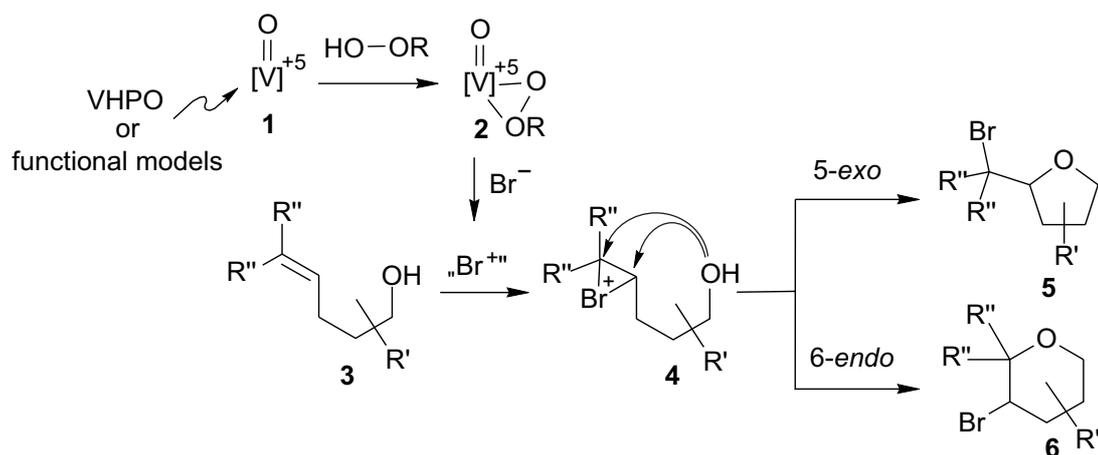
Der Vorteil der neu entwickelten Synthese liegt, im Vergleich zu früheren Arbeiten, darin begründet, dass hierdurch ein breiterer Zugang zu halogenierten Tetrahydropyranen möglich ist, um zielgerichtet strukturell interessante Derivate für biologische Tests darzustellen.

7.1 Literatur

- [1] a) G. W. Gribble, *J. Chem. Educ.* **1994**, *71*, 907–911; b) G. W. Gribble *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 141–152; c) G. W. Gribbble, *J. Nat. Prod.* **1993**, *55*, 1353–1395; d) D. B. Harper, *Nature* **1985**, *315*, 55–57. e) R. Wever, M. G. Tromp, B. E. Krenn, A. Marjani, M. v.Tol, *Environ. Sci. Technol.* **1991**, *25*, 446–449.
- [2] D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 155–198.
- [3] a) G. W. Gribble, *J. Chem. Educ.* **1994**, *71*, 907–911; b) K. Erickson, *The constituents of Laurencia in Marine Natural Products* (Hrsg. P.J. Scheuer), **1983**, Academic Press, New York, Band 5, 131–257; c) T. Martin, M. A. Soler, J.M. Betancort, V.S. Martin, *J. Org.Chem.* **1997**, *6*, 1570–1571; d) F. Giordano, L. Mayol, G. Notaro, V. Picialli, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1559–1561; e) M. Cueto, J. Diaras, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5899–5906
- [4] a) A. Butler, J. V. Walker, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1937–1944. b) J. W. P. M. van Schijndel, E. G. M. Vollenbroek, R. Wever, *Biochim. Biophys. Acta* **1993**, *1161*, 249–256; c) S. L. Neidleman, J. Geigert, *Biohalogenations: Principles, Basic Roles and Applications*, Ellis Horword Ltd., Chichester, **1996**.
- [5] J. Hartung, R. Kneuer, S. Laug, P. Schmidt, K. Špehar, I. Svoboda, H. Fuess, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4033–4052.
- [6] a) O. Muraoka, T. Sawada, T., E. Morimoto, G. Tanabe, *Chem. Pharm. Bull.*, **1993**, *41*, 772–774. b) K. Mori, M. Komatsu, M. Kido, K. Nakagawa, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 523–528.
- [7] a) H. Vilter, *Metal Ions in Biological Systems* (Editor H. Sigel, A. Sigel), **1993**, *31*, 325–362; b) H. Vilter, *Phytochem.* **1984**, *23*, 1387–1390; c) H. Vilter, *Methods in Enzymology*, Vol. 228, Academic Press, **1994**, 665–672; d) M. Weyand, H.-J. Hecht, M. Kieß, M.-F. Liaud, H. Vilter, D. Schomburg, *J. Mol. Biol.* **1999**, *293*, 595–611; H. Dau, J. Dittmer, M. Epple, J. Hanss, E. Kiss, D. Rehder, C. Schulzke, H. Vilter, *FEBS Lett.* **1999**, *457*, 237–240.
- [8] a) D. Crich, L. Quintero, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1413–1428; b) W.B. Motherwell, C. Imboden, In *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 1; P. Renaud, M.P. Sibi, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim **2001**, 109; c) D. H. R. Barton, J. A. Ferreira, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9347–9366.
- [9] T. Kusumi, H. Uchida, Y. Inouye, M. Ishitsuka, H. Yamamoto, H. Kakisawa, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4597–4600.

8 Summary

In the last decades organo halogen compounds of biogenic origins have played a significant role in the search of new lead structures for physiologically active compounds.^[1] Particularly marine organisms like algae or sponges utilize ocean water as a halide source for initiating biosynthetic transformations that lead to an enormous diversity of naturally occurring organo chlorine, bromine and iodine compounds.^[2] Due to the fact that, e.g. halogenated *O*-heterocycles exhibit not only a large structural variety (ring sizes from five up to nine),^[3] but also a broad range of biological activities (fungicide, antiviral, cytotoxic), methods for selectively constructing such target molecules has received considerable attention. In view of this background, a major objective of the present study was associated with a development of methods for preparing halogenated cyclic ethers starting from bishomoallylic alcohols. These substrates can undergo cyclization reactions upon treatment with electrophilic brominating reagents (Scheme 8.1). Emphasis has been laid on the generation of such electrophilic brominating reagents under biomimetic conditions. The strategy employed is based on the chemistry of vanadium dependent haloperoxidases (VHPOs)^[4] that are able to catalyze the oxidation of chloride and bromide using H₂O₂ as primary oxidant. Therefore reactions of vanadium dependent bromoperoxidases (VBPOs) were investigated in the present study as well as transformations using functional models thereof.



Scheme 8.1. Working-hypothesis for the construction of brominated *O*-heterocycles **5** or **6** via VHPO-catalyzed oxidation of bromide starting from bishomoallylic alcohols **3** (R = H, *t*Bu; R' = Alkyl, Aryl; R'' = H, Me).

First of all, new (schiffbase)vanadium(V) complexes, e.g. **1b** and **1c**, were synthesized, characterized (^{51}V -NMR, IR, UV/Vis) and investigated with regard to their suitability as oxidation catalysts (Figure 8.1).

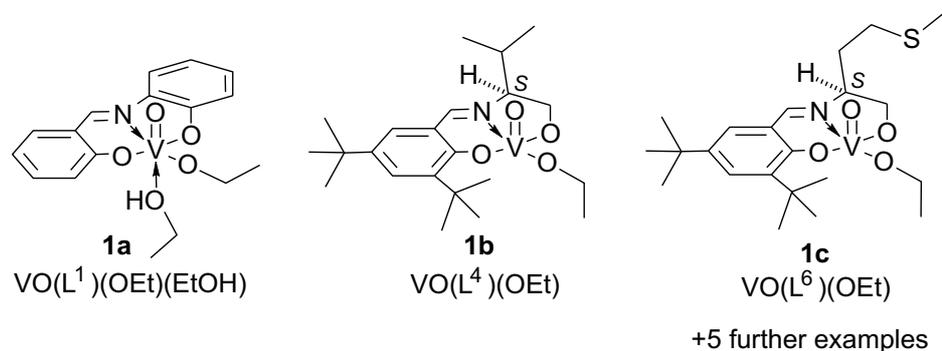
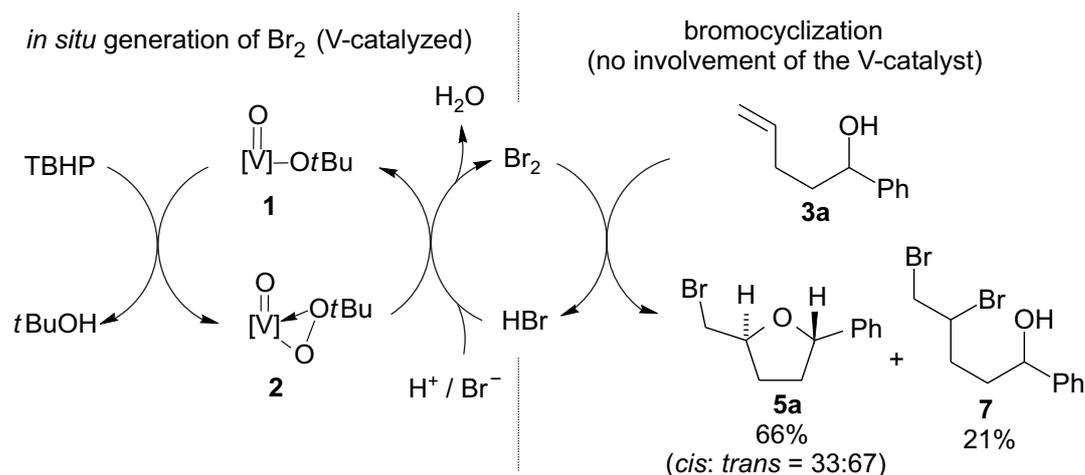


Figure 8.1. Representative examples for vanadium schiffbase complexes **1a–c** as functional models of vanadium-dependent haloperoxidases.

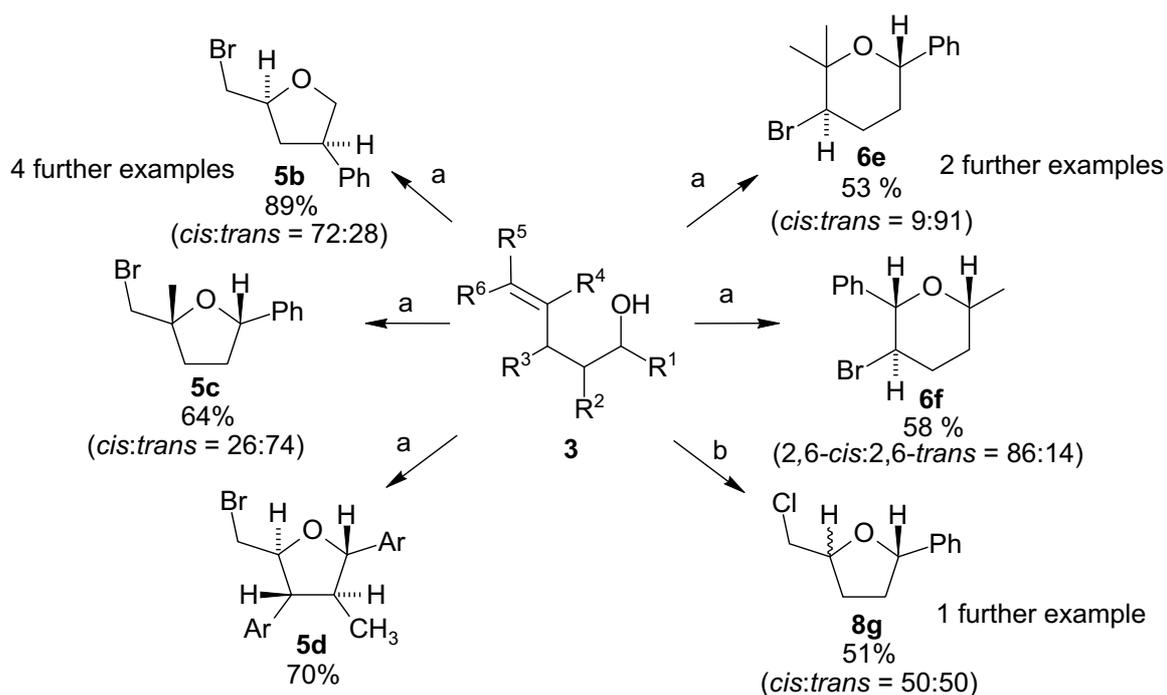
The (schiffbase)vanadium(V) complexes **1** were used as functional models of VBPOs in non-aqueous reaction media. Results from mechanistic studies have indicated that (schiffbase)vanadium(V) complexes **1** react with *tert*-butyl hydroperoxide (TBHP) to furnish peroxy complexes **2a** (ESI-MS, ^{51}V NMR) (Scheme 8.2). The latter reagents serve as oxidants in order to convert bromide (from pyHBr) *in situ* into Br_2 . Likewise generated Br_2 can subsequently be used in order to transform bishomoallylic alcohols (e.g. **3a**) into cyclic ethers (e.g. tetrahydrofuran **5a**).



Scheme 8.2. (Schiffbase)vanadium(V) complexes-catalyzed oxidation of bromide and its application for the bromocyclization of 1-phenyl-4-penten-1-ol (**3a**) using $\text{VO}(\text{L}^6)(\text{OEt})$ (**1c**), TBHP and pyHBr.

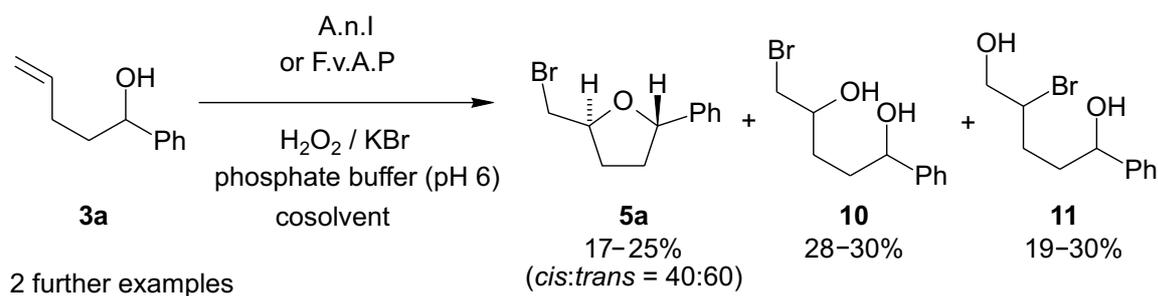
The conversion of 1-phenyl-4-penten-1-ol **3a** into dibromide **7** is observed as a side reaction, which is seen as major pathway in instances where the cyclization is comparatively slow. The rate determining step is presumably the oxidation of bromide that is catalyzed by a (schiffbase) vanadium complex. Vanadium complexes, however do not participate in the bromocyclization.

Using the elaborated reaction conditions, bromocyclizations of 13 selected substituted bishomoallylic alcohols were examined in terms of reactivity and selectivity. The yields for the formation of brominated *O*-heterocycles as main products ranged from 53% to 89%, which is comparable to that of NBS-mediated reactions.^[5] Further the preparation of the bromocyclized product **5d**, which served as starting material in order to accomplish the synthesis of the 2-epimer of magnosalicin,^[6] was performed. Additional experiments uncovered that the concept of vanadium schiffbase complexes as oxidation catalysts is transferable to the corresponding molybdenum complexes. The latter reagents were suitable to convert bishomoallylic alcohols (e.g. **3g**) to provide chlorocyclized tetrahydrofurans (e.g. **8g**).



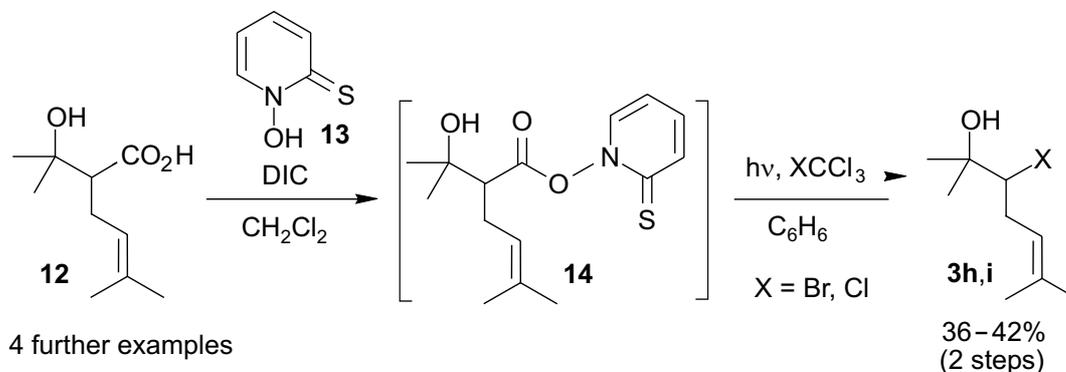
Scheme 8.3. Oxidation of halides as initial step for constructing halogenated *O*-heterocycles starting from substituted bishomoallylic alcohols **3**. [Ar = 2,4,5-trimethoxyphenyl; a) VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**1c**), TBHP, pyHBr, CH₃CN; b) MoO₂(L¹) (**9**), TBHP, pyHCl, CH₂Cl₂, 40°C.]

The results from studies related to functional models in non-aqueous media were subsequently compared to data from enzyme-catalyzed reactions. For this purpose, A.n.I from *Ascophyllum nodosum*^[7] and an acetone powder from *Fucus vesiculosus* (F.v.a.p.) were treated with H₂O₂ and KBr in aqueous solutions in the presence of bishomoallylic alcohols (Scheme 8.4). By comparing enzymatic reactions with model reactions (in aqueous and non-aqueous media) it became evident that in aqueous media a formation of HOBr is likely to dominate the initial process. The latter then may serve as an electrophilic brominating reagent in order to convert bishomoallylic alcohols (e.g. **3a**) predominantly into halohydrins (e.g. **10** and **11**).



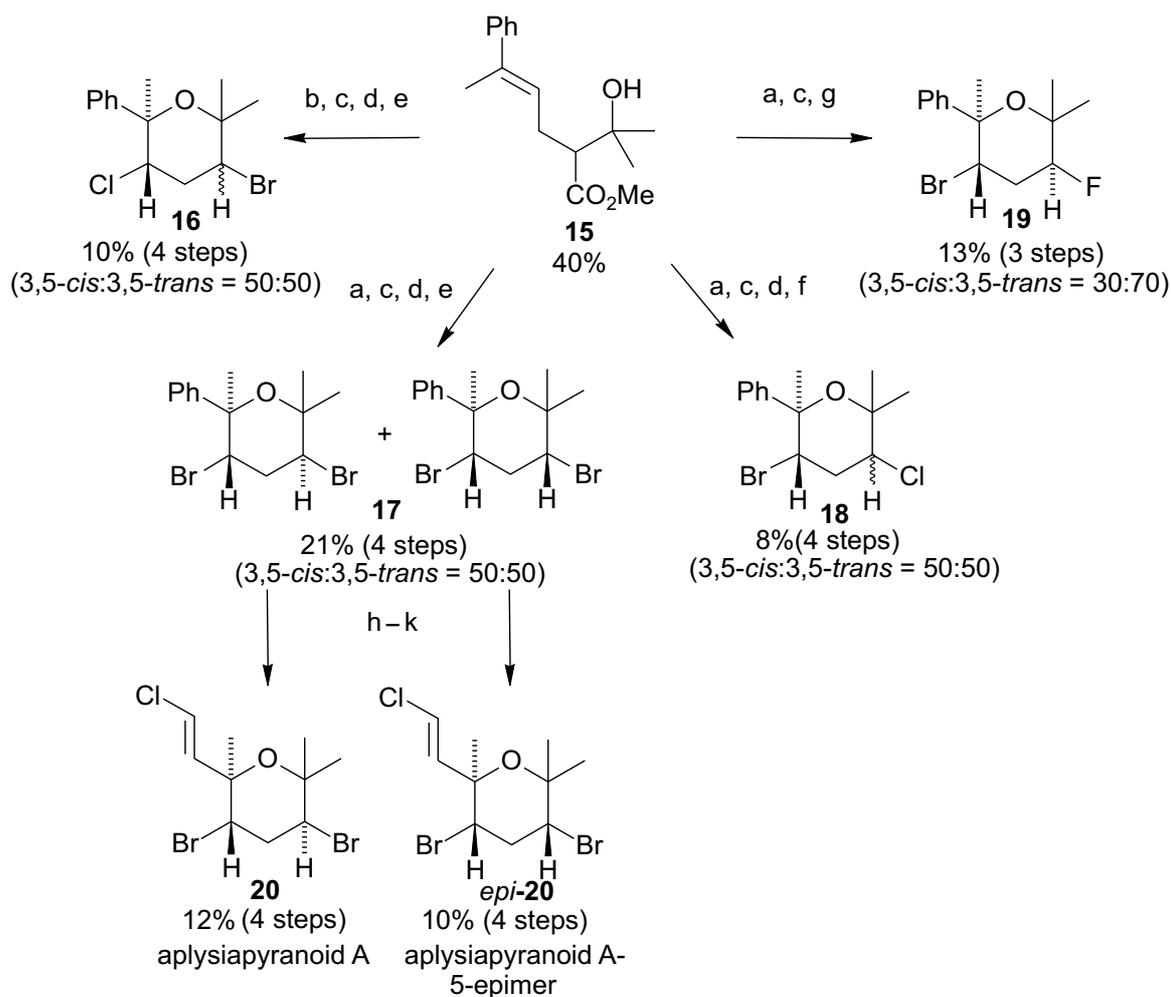
Scheme 8.4. Enzymatic oxidation of bromide with VBPOs in aqueous media in presence of bishomoallylic alcohol **3a**.

Due to the fact that halohydrins are assumed to play an important role as intermediates for the construction of natural occurring cyclic ethers, an alternative method for the selective preparation of vicinal halohydrins was elaborated in this work. For this purpose, β -hydroxy carboxylic acids were transformed into pyridinethione-derived radical precursors according to the method of Barton^[8] (Scheme 8.5). Likewise prepared radical precursors were converted in photochemically induced reactions into C-radicals, which were trapped by BrCCl₃ or CCl₄ to furnish vicinal halohydrins (e.g. **3h** and **3i**) in yields of 36–51% (2 steps).



Scheme 8.5. Synthesis of olefinic 1,2-halohydrins **3h** and **3i** from β -hydroxy carboxylic acid **12** via decarboxylative halogenation of a pyridinethione-derived radical precursor.

Likewise established methods for selective halogenation under polar (i.e. oxidative) or neutral (i.e. radical-type) conditions were subsequently applied as key steps in a total synthesis of aplysiapyranoid A (**20**),^[9] a hexasubstituted threefold halogenated tetrahydropyran-derived natural product obtained from *Aplysia kurodai* as well as its 5-epimer **21** (Scheme 8.6). The sequence started from bishomoallylic alcohol **15**, which was converted via multi-step transformations into the highly substituted tetrahydropyrans **16–19** (in yields of 8–21%, 3–4 steps).



Scheme 8.6. Key intermediates in the synthesis of aplysiapyranoid A **20**, its 5-epimer *epi-20* and derived structures **16–19**. [a) VO(L¹)(OEt)(EtOH) (**1c**), TBHP, pyHBr, CH₃CN; b) MoO₂(L¹) (**9**), TBHP, pyHCl, CH₃CN, 60°C; c) LiOH, H₂O/DME; d) PTOH **13**, DIC, CH₂Cl₂; e) hv, BrCCl₃, C₆H₆; f) hv, CCl₄; g) XeF₂, CH₂Cl₂; h) RuCl₃, NaIO₄, CH₃CN/CCl₄/H₂O; i) MeOH, DIC, CH₂Cl₂; j) DIBAH, CH₂Cl₂, -78°C; k) CrCl₂, CHCl₃, THF, 66°C]

The interplay between oxidative and radical-type halogenations allowed a selective introduction of fluorine, chlorine and bromine atoms into the tetrahydropyran core. Diastereomerically pure building blocks 3,5-*trans*-**17** and 3,5-*cis*-**17** were subsequently

transformed into aplysiapyranoid A (**20**) and its 5-epimer *epi*-**20** via a four step sequence in yields of 12% and 10%. The major advantage of the novel strategy in comparison to earlier reports certainly originates from the fact that it opens a straightforward access to a large diversity of halogenated tetrahydropyrans, which now allows syntheses of structural interesting aplysiapyranoid analogues for a concise evaluation of their biological activities.

8.1 References

- [1] a) G. W. Gribble, *J. Chem. Educ.* **1994**, *71*, 907–911; b) G. W. Gribble *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 141–152; c) G. W. Gribbble, *J. Nat. Prod.* **1993**, *55*, 1353–1395; d) D. B. Harper, *Nature* **1985**, *315*, 55–57. e) R. Wever, M. G. Tromp, B. E. Krenn, A. Marjani, M. v.Tol, *Environ. Sci. Technol.* **1991**, *25*, 446–449.
- [2] D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 155–198.
- [3] a) G. W. Gribble, *J. Chem. Educ.* **1994**, *71*, 907–911; b) K. Erickson, *The constituents of Laurencia in Marine Natural Products* (Hrsg. P.J. Scheuer), **1983**, Academic Press, New York, Band 5, 131–257; c) T. Martin, M. A. Soler, J.M. Betancort, V.S. Martin, *J. Org.Chem.* **1997**, *6*, 1570–1571; d) F. Giordano, L. Mayol, G. Notaro, V. Picialli, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1559–1561; e) M. Cueto, J. Diaras, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5899–5906.
- [4] a) A. Butler, J. V. Walker, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1937–1944. b) J. W. P. M. van. Schijndel, E. G. M. Vollenbroek, R. Wever, *Biochim. Biophys. Acta* **1993**, *1161*, 249–256; c) S. L. Neidleman, J. Geigert, *Biohalogenations: Principles, Basic Roles and Applications*, Ellis Horword Ltd., Chichester, **1996**.
- [5] J. Hartung, R. Kneuer, S. Laug, P. Schmidt, K. Špehar, I. Svoboda, H. Fuess, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4033–4052.
- [6] a) O. Muraoka, T. Sawada, T., E. Morimoto, G. Tanabe, *Chem. Pharm. Bull.*, **1993**, *41*, 772–774; b) K. Mori, M. Komatsu, M. Kido, K. Nakagawa, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 523–528.
- [7] a) H. Vilter, *Metal Ions in Biological Systems* (Editor H. Sigel, A. Sigel), **1993**, *31*, 325–362; b) H. Vilter, *Phytochem.* **1984**, *23*, 1387–1390; c) H. Vilter, *Methods in Enzymology*, Vol. 228, Academic Press, **1994**, 665–672; d) M. Weyand, H.-J. Hecht, M. Kieß, M.-F. Liaud, H. Vilter, D. Schomburg, *J. Mol. Biol.* **1999**, *293*, 595–611; H. Dau, J. Dittmer, M. Epple, J. Hanss, E. Kiss, D. Rehder, C. Schulzke, H. Vilter, *FEBS Lett.* **1999**, *457*, 237–240.
- [8] a) D. Crich, L. Quintero, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1413–1428; b) W.B. Motherwell, C. Imboden, In *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 1; P. Renaud, M.P. Sibi, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim **2001**, 109; c) D. H. R. Barton, J. A. Ferreira, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9347–9366.
- [9] T. Kusumi, H. Uchida, Y. Inouye, M. Ishitsuka, H. Yamamoto, H. Kakisawa, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4597–4600.

9 Anhang

9.1 Allgemeine experimentelle Methoden

Verwendete Messgeräte

Schmelzpunkte (Schmp.): Sämtliche Schmelzpunkte wurden an einem Electrothermal IA 9000-Gerät bestimmt. Die angegebenen Werte sind unkorrigiert.

Kernresonanzspektren ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$): $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden bei Raumtemperatur an den AC 250, AC 400 und DMX 600 Spektrometern der Fa. Bruker aufgenommen. 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. $\delta_{\text{H}} = 7.26$ (CDCl_3)} bzw. die entsprechenden Resonanzsignale bei ^{13}C -Spektren {z.B. $\delta_{\text{C}} = 77.0$ (CDCl_3)}. Die Multiplizität der Signale wird durch folgende Abkürzungen wiedergegeben: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quint = Quintett, sept = Septett, s br. = 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 oder Ar-H bzw. C-Ar gekennzeichnet.

Kernresonanzspektren ($^{\delta 1}\text{V-NMR}$): $^{51}\text{V-NMR}$ -Spektren wurden bei Raumtemperatur an einem AC 400 Spektrometer der Fa. Bruker aufgenommen. Die Spektren wurden gegen VOCl_3 als externen Standard (= 0 ppm) gemessen.

Probenvorbereitung für Nuclear-Overhauser-Enhancement-(NOE)-Spektren: Die NOE-Proben (in CDCl_3) wurden durch 15-minütiges Einleiten von Argon im Ultraschallbad gespült und sorgsam verschlossen.

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 UV 2487 Dual λ Absorbance Detector der Fa. Waters in einem Bereich von 190nm–700nm aufgenommen. Die Extinktionskoeffizienten (ϵ) sind in Klammern angegeben [$\text{l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$].

Elementaranalysen: Die Bestimmungen der gewichtsprozentualen Anteile an Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff und Schwefel wurden in den analytischen Laboratorien der Universität Würzburg mit Hilfe der Geräte *Carlo Erba* 1106 und *LECO* CHNS-932 bzw. in dem Analytischen Labor der Universität Kaiserslautern an dem Gerät *Perkin Elmer* Elemental Analyser 2400 CHN durchgeführt.

IR-Spektren: Die IR-Spektren wurden an einem Spektrometer *Jasco FT / IR* 410 aufgenommen. Es wurden NaCl-Platten oder KBr-Presslinge verwendet.

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

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* bzw. Alumina B, Akt.I der Fa. *ICN Biomedicals*. 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).

Belichtungsexperimente

Für die Belichtungsversuche wurden entweder ein RPR-100 Rayonet[®] Photoreaktor der Fa. *Southern New England Ultraviolet*, bestückt mit RPR 350 nm Lampen, oder eine 250 W Zünder-Tageslichtlampe verwendet.

Vorbereitung der Versuche

Lösungsmittel und Inertgase: Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach Standard-Methoden gereinigt und getrocknet.^[2] Als Inertgas wurde Argon verwendet.

Ausgangsverbindungen und Reagenzien: Die Synthesen und Bezugsquellen der benötigten Ausgangs- und Referenzverbindungen sind bereits in den einzelnen Kapiteln abgedruckt.

9.2 Literatur

- [1] J. Flügge, *Grundlagen der Polarimetrie*, Bd. 88, Zeiss, Oberkochen/Württ., 1965, S. 62.
- [2] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perin, *Purification of Laboratory Chemicals* 2. Aufl., Pergamon Press, Oxford, 1980.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei denjenigen bedanken, die mich während der Zeit dieser Arbeit begleitet und zu ihrem Gelingen beigetragen haben:

Zunächst gilt ein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. Jens Hartung, für die Betreuung der vorliegenden Arbeit, die wissenschaftlichen Diskussionen und Hilfestellung, die diese Arbeit erst möglich gemacht hat.

Weiterhin danke ich für das gute Klima im AK allen Mitgliedern des AK Hartung: den Ehemaligen Dr. Simone Drees, Dr. Rainer Kneuer und Dr. Philipp Schmidt (...die schöne alte Zeit!); den Jetzt-Lauterern Arne Ludwig und Thomas Kopf und vor allem den restlichen „Würzburgern“ Kristina Špehar und meinem lieben „Schatten“ Thomas Gottwald (...oder bin ich der Schatten? Wir sollten uns zusammennähen lassen!).

Ein großer Dank gilt auch meinen Azubis und Praktikanten Frank Meyer, Anne-Laure Bonneau, Thomas Pfeuffer, Katharina Klüh und Alexander Heckmann für die fleißige Mitarbeit.

Meinen Kooperationspartnern Dr. Ralph Kluge (Uni Halle), Christian Sturm (AK Engels), Marian Casny (AK Rehder, Uni Hamburg) danke ich für die gute Zusammenarbeit und für die Beiträge zu dieser Arbeit. Besonderer Dank gilt Ingrid Svoboda (AK Fuess, TU Darmstadt) für die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen.

Ich danke den Serviceabteilungen und Werkstätten der Universitäten Würzburg und Kaiserslautern, deren Unterstützung ich in Anspruch habe nehmen dürfen.

Großer Dank gilt des Weiteren meinen (Studien-)Freunden Markku Lager, Dr. Dirk Schumacher (nochmal ein Extradank für die finale Korrektur), Dr. Oliver Krebs, Thomas G. und Erich Bieber für die schöne gemeinsame Zeit. Alles Gute für die Zukunft!

Dann gilt selbstverständlich ein (Achtung!) riesiger Dank für alles andere den Jungs aus der Heimat und Freunden aus der Brüder-Merz-Strasse 119: Philipp M., Martin, Philipp B., und allen anderen...

Und zuletzt danke ich herzlich meinen Eltern, die mich stets unterstützt haben und ohne die das Studium nicht möglich gewesen wäre.

Lebenslauf

Name	Marco Greb
geboren am	30.01.1974 in Salmünster
07/1980 – 06/1984	Grundschule in Steinau a.d.Str.
07/1984 – 06/1993	Ulrich-von-Hutten-Gymnasium in Schlüchtern mit Abschluss Abitur
08/1993 – 10/1994	Ableistung des Zivildienstes bei Seniorenhilfe eV in Steinau a.d.Str.
10/1994 – 03/2000	Studium der Chemie (Diplom)
10/1996	Vordiplom (Chemie)
04/1998 – 08/1998	F-Praktikum am Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-organique, ENSI-ISMRA, Université de Caen (Frankreich)
05/1999	mündliche Diplomprüfung
07/1999 – 03/2000	Diplomarbeit am Institut für Organische Chemie, Universität Würzburg unter Anleitung von Prof. Dr. J. Hartung "Vanadium(V)-Peroxokomplexe als funktionelle Modelle Vanadium-abhängiger Halogenidperoxidasen"
seit 05/2000	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Organische Chemie, Universität Würzburg und Anfertigung der vorliegenden Dissertation