



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
DEPARTMENT CHEMIE
FACHGEBIET FÜR ORGANISCHE CHEMIE

**Anwendungen der Ruthenium-katalysierten
anti-Markovnikov-Hydratisierung terminaler Alkine
in der organischen Synthese**

Andreas Brunner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Chemie der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines **Doktors der Naturwissenschaften** genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Klaus Köhler

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. Lukas Hintermann
2. Univ.-Prof. Dr. Aymelt Itzen

Die Dissertation wurde am 24.04.2015 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Chemie am 21.05.2015 angenommen.

Cornelia und Reinhard

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Januar 2011 bis September 2014 an der Fakultät für Chemie der Technischen Universität München angefertigt.

Danksagung

Zunächst danke ich Herrn Prof. Dr. Lukas Hintermann für die fachlich wie persönlich sehr lehrreiche Zeit in seinem Arbeitskreis und die Bereitstellung sehr guter Arbeitsbedingungen. Von vielen interessanten Seminaren sowie der Tatsache, erzielte Ergebnisse stets kritisch zu hinterfragen, werde ich noch lange profitieren.

Des Weiteren danke ich Prof. Dr. Klaus Köhler als Prüfungsvorsitzenden und Prof. Dr. Aymelt Itzen als Zweitprüfer für ihre investierte Zeit und die gelungene Gesprächsatmosphäre der Prüfung.

Ein großer Dank gilt Emma Wu, die von einer hilfsbereiten und aufgeschlossenen Laborkollegin zu einer guten Freundin mit stets offenem Ohr wurde, mit der der tägliche Laborkampf um einiges erträglicher wurde. Sie zeichnete sich als außergewöhnliche Ansprechpartnerin für persönliche, chemische oder sonstige interkulturelle Fragestellungen aus und wird das in Zukunft auch mit Sicherheit bleiben.

Des Weiteren danke ich Johannes Schlüter und Max Blazejak für die fruchtbare Zeit im Labor und die tolle Zusammenarbeit bei oft nervenaufreibenden Instandhaltungen oder Reparaturen von sämtlichen Laborgeräten. Matthias Schreyer danke ich zunächst für die kurze aber erstklassige Laborzusammenarbeit, vor allem aber für schöne und lustige Abwechslungen außerhalb des Labors, von denen es sicher noch viele Fortsetzungen geben wird.

Weiterhin will ich Sabrina Nietsch danken, da sie mit ihrer Kompetenz in organisatorischen und administrativen Fragestellungen sowie ihrem Frohsinn und positiven Gemüt stets eine wichtige Gesprächspartnerin war und für gute Laune gesorgt hat.

Darüber hinaus seien Oleg Maltsev, Nicola de Fonzo, Johannes Richers, Nicole Zollbrecht, Christoph Zuleger, Prof. Dr. Jaisankar, Demetria Hernandez, Felix Hiller, Vasily Sobolev und Florian Boeck erwähnt, die alle als ehemalige Laborkollegen ein großes Dankeschön verdienen.

Obwohl eine Dissertation immer als Werk eines Einzelnen veröffentlicht wird, so wirkten doch ein paar mehr Leute mit, die mir alle als Studenten eine große Hilfe waren: Peter Altenbuchner, Wolfgang Kallies, Marcus Wegmann, Simone Köcher, Lena Böbel, Peter Reinold und Dominik Hege sei für Ihre erstklassige Zusammenarbeit gedankt.

Den Weg zur Promotion geht man zum Glück nie alleine, weshalb an dieser Stelle einer Vielzahl von engen Freunden gedankt sei, die nicht nur während des Studiums und der Promotion immer ein erstklassiger Rückhalt waren und mit denen ich in den letzten Jahren einfach unzählige unvergessliche Momente erleben durfte: Flo Huber, Stefan Gigl, Stefan Schallmoser, Simon Meyer, Alex Dieter, Jan Samson, Eva Schachtl, Georg Hartmann, Yves Fukamori, Timon Geppert und Ruben Eckermann.

Ein ganz besonderer Dank gilt Viktoria Deiß, deren Freundschaft, Unterstützung, Meinung und Verständnis ich nie mehr missen will.

Zu guter Letzt danke ich meiner Familie für ihre immerwährende Unterstützung in den vergangenen Jahren. Diese Arbeit wäre mit Sicherheit nicht ohne ihren ungebrochenen Rückhalt in allen Lebenslagen möglich gewesen.

Inhaltsverzeichnis

Kurzfassung	vi
Abstract	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
Einführung und Zielsetzung	1
1 Homologisierung terminaler Alkine	2
1.1 Einleitung	3
1.2 Theoretischer Hintergrund	7
1.2.1 Funktionalisierung terminaler Alkine durch Addition von H ₂ O	7
1.2.2 Bestmann-Ohira-Reaktion	12
1.2.3 Methodologie der Homologisierung terminaler Alkine	13
1.3 Vorarbeiten zur Homologisierung terminaler Alkine	14
1.3.1 Synthesen des Bestmann-Ohira-Reagenzes sowie dessen ¹³ C-Isotopomers	14
1.3.2 Metallvorläufer und Ligand der anti-Markovnikov-Hydratisierung	17
1.3.3 Testalkinylierungen mit regulärem BOR und ¹³ C-BOR	17
1.4 Homologisierungen unter Verwendung von BOR	20
1.5 Homologisierungen unter Verwendung von ¹³C-BOR	25
1.6 Diversität ¹³C-markierter funktioneller Strukturen	28
1.6.1 Markovnikov-Hydratisierung	30
1.6.2 Hydrative Amidsynthese	30
1.6.3 Aldoxim-Bildung	31
1.6.4 Hydrazon-Bildung	31
1.6.5 Synthese einer α-Hydroxycarbonsäure <i>via</i> Cyanhydrin	32
1.6.6 Synthese <i>N</i> -geschützter 1,2-Aminoalkohole <i>via</i> Cyanhydrin	34
1.7 Synthese ¹³C-markierten Propargylalkohols	37
1.7.1 Einführung	37
1.7.2 Retrosynthetische Überlegungen	38
1.7.3 Darstellung unmarkierten und ¹³ C-markierten Propargylalkohols	39
1.7.4 Versuch der Synthese von 3-(2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy)prop-1-in	42
1.8 Zusammenfassung	43

2	Der „¹³C-Click-Trick“: Die Bestimmung von Regioselektivitäten in der 1,3-dipolaren Cycloaddition mittels markierter Alkin-Substrate	45
2.1	Theoretischer Hintergrund	46
2.2	Vorarbeiten für die 1,3-dipolaren Cycloadditionen	49
2.2.1	Synthese von Benzylazid	49
2.2.2	Synthese von Cp* ₂ RuCl(PPh ₃) ₂	49
2.3	1,3-Dipolare Cycloadditionen	50
2.3.1	Unkatalysierte thermische 1,3-dipolare Cycloaddition	50
2.3.2	Katalysierte 1,3-dipolare Cycloadditionen mit Undec-10-in-1-ol	51
2.3.3	Katalysierte 1,3-dipolare Cycloadditionen mit [12- ¹³ C]-Dodec-11-in-1-ol	53
2.3.4	Katalysierte 1,3-dipolare Cycloadditionen mit [12,13- ¹³ C ₂]-Tridec-12-in-1-ol	54
2.4	Test der Nachweisgrenze der CuAAC mittels Spiking-Experimenten	56
2.5	Zusammenfassung	58
3	Enantioselektive Totalsynthese von 10-Hydroxystearinsäure	59
3.1	Einleitung und retrosynthetische Überlegungen	60
3.2	Enantioselektive Synthese von 10-Hydroxystearinsäure	63
3.2.1	Bromierung	64
3.2.2	Dehydrobromierung	64
3.2.3	anti-Markovnikov-Hydratisierung von Dec-9-insäure	68
3.2.4	Ozonolyse von Undec-10-ensäure	69
3.2.5	Grignard-Addition an 10-Oxodecansäure	73
3.2.6	Stereoselektive Addition von Diäthylzink an 10-Oxodecansäure	75
3.3	Bestimmung der absoluten Konfiguration synthetischer und natürlicher 10-Hydroxystearinsäure	79
3.3.1	Mikrobiologische Herstellung natürlicher 10-Hydroxystearinsäure	79
3.3.2	Synthese von (S)-O-Acetylmandelsäure für die anisotrope NMR	80
3.3.3	Stereochemische Analyse von 10-Hydroxystearinsäuremethylester durch die ¹ H-NMR-Anisotropiemethode	80
3.3.4	Versuch der Ermittlung des Enantiomerenüberschusses durch chirale HPLC	85
3.4	Zusammenfassung	86
4	Zusammenfassung und Ausblick	89
5	Experimenteller Teil	92
5.1	Allgemeines	92
5.2	Homologisierung terminaler Alkine (Kapitel 1)	94
5.2.1	Allgemeine Vorschriften	94

5.2.2	Synthese des Bestmann-Ohira-Reagenzes (BOR)	95
5.2.3	Synthese des ^{13}C -Bestmann-Ohira-Reagenzes (^{13}C - BOR)	97
5.2.4	Synthesen der Liganden ISIPHOS (ALa) und TRIPPYPHOS (ALb)	98
5.2.5	Alkinylierungen von Arylaldehyden	99
5.2.6	Homologisierung terminaler Alkine unter Verwendung von BOR	102
5.2.7	Homologisierung terminaler Alkine unter Verwendung von ^{13}C - BOR	109
5.2.8	Diversität ^{13}C -markierter funktioneller Strukturen	113
5.2.9	Synthese unmarkierten und ^{13}C -markierten Propargylalkohols	122
5.2.10	IBX-Oxidation von Triethylglykolmonomethylether	127
5.3	1,3-dipolare Cycloadditionen und ^{13}C-Click (Kapitel 2)	128
5.3.1	Allgemeine Vorschriften	128
5.3.2	Vorarbeiten zu 1,3-dipolaren Cycloadditionen	128
5.3.3	Unkatalysierte thermische 1,3-dipolare Cycloaddition	129
5.3.4	Testreaktion der CuAAC mit Phenylacetylen und Benzylazid	130
5.3.5	Katalysierte 1,3-dipolare Cycloadditionen mit Undec-10-in-1ol	130
5.3.6	Katalysierte 1,3-dipolare Cycloadditionen mit [12- ^{13}C]-Dodec-11-in-1-ol	131
5.3.7	Katalysierte 1,3-dipolare Cycloadditionen mit [12,13- $^{13}\text{C}_2$]-Tridec-12-in-1-ol	132
5.3.8	Spiking-Experimente	133
5.4	Enantioselektive Synthese von 10-Hydroxystearinsäure (Kapitel 3)	136
5.4.1	Bromierung	136
5.4.2	Dehydrobromierung	137
5.4.3	anti-Markovnikov-Hydratisierung roher Dec-9-insäure	141
5.4.4	Ozonolyse und Bisulfit-Addukt	141
5.4.5	Grignard-Addition an 10-Oxodecansäure	145
5.4.6	Enantioselektive Addition von Dioctylzink an 10-Oxodecansäure	148
5.4.7	Enzymatische Hydratisierung von Ölsäure	152
5.4.8	Synthese von (S)-O-Acetylmandelsäure	152
5.4.9	Stereochemische Analyse von 10-HSA mit (S)-O-Acetylmandelsäure	153
5.4.10	Versuche zur stereochemischen Analyse mit chiraler HPLC	157
6	Literaturverzeichnis	159

Kurzfassung

Diese Arbeit handelt von verschiedenen Anwendungen der rutheniumkatalysierten anti-Markovnikov-Hydratisierung terminaler Alkine in der organischen Synthese.

In **Kapitel 1** werden Homologisierungen terminaler Alkine auf Basis einer 2-stufigen Reaktionssequenz, bestehend aus der anti-Markovnikov-Hydratisierung und der Bestmann-Ohira-Reaktion, beschrieben. Auf diese Weise lassen sich terminale Alkine mit Alkyl-, Aryl-, Carboxyl-, Alkohol- oder Nitrilfunktionalität in guten Ausbeuten in die jeweils höheren Homologen überführen. Der Einsatz eines ^{13}C -markierten Bestmann-Ohira-Reagenzes ebnet den Weg zu ^{13}C -markierten terminalen Alkinen. Durch den iterativen Einsatz der Homologisierungssequenz ist der Einbau einer beliebigen Anzahl unmarkierter oder ^{13}C -markierter Kohlenstoffe in ein Gerüst möglich. Terminale Alkine können als Plattform einer Vielzahl ^{13}C -markierter Strukturen wie Methylketone, Hydrazone, Oxime, Cyanhydrine oder Triazole dienen, die in wenigen Schritten zugänglich sind. Darüber hinaus wird die Synthese ^{13}C -markierten Propargylalkohols durch Verwendung des ^{13}C -markierten Bestmann-Ohira-Reagenzes aufgezeigt.

Kapitel 2 erörtert Cu- und Ru-katalysierte 1,3-dipolare Cycloadditionen von einfach und zweifach ^{13}C -markierten terminalen Alkinen mit Benzylazid. Die rutheniumkatalysierte Alkin-Azid-Cycloaddition mit $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ als Katalysator offenbarte eine Regioselektivität von ca. 98:2 zugunsten des 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazols. Bei der kupferkatalysierten Alkin-Azid-Cycloaddition wurden neben dem 1,4-disubstituierten Triazol keine Signale des Minderisomeren entdeckt. Zur Kontrolle der Detektionsgrenze des 1,5-Regioisomeren durch die ^{13}C -NMR-Spektroskopie wurden Spiking-Experimente mit ^{13}C -markierter Substanz durchgeführt. Es stellte sich eine Regioselektivität dieser kupferkatalysierten Alkin-Azid-Cycloaddition von mindestens 50000:1 heraus, was einer detektierbaren Menge des Minderisomeren von 0.6 nmol bei einer Konzentration von 1.3 μM entspricht.

In **Kapitel 3** wird die rutheniumkatalysierte anti-Markovnikov-Hydratisierung eines terminalen Alkins als Schlüsselschritt der enantioselektiven Totalsynthese von 10-Hydroxystearinsäure verwendet. Die vierstufige Synthese startet mit der Umwandlung eines terminalen Olefins in ein terminales Alkin, welches der anti-Markovnikov-Hydratisierung unterworfen wird. Der entstandene Aldehyd dient als Elektrophil in der stereoselektiven Addition eines Dialkylzink-Reagenzes. Durch die enantioselektive Totalsynthese ist erstmals die (*R*)-Konfiguration natürlich erhaltener 10-Hydroxystearinsäure durch chemische Synthese bewiesen. Die stereochemische Analyse erfolgt durch ^1H -NMR-Spektroskopie eines Derivats mit (*S*)-*O*-Acetylmandelsäure. Die äußerst geringe „absolute“ Asymmetrie des Produkts erschwert jedoch die Enantiodiskriminierung der Enantiomere durch die NMR-Anisotropie oder durch chirale HPLC.

Abstract

This work deals with different applications of the Ru-catalyzed anti-Markovnikov hydration of terminal alkynes in organic synthesis.

Chapter 1 describes a 2-step sequence consisting of the anti-Markovnikov hydration and the Bestmann-Ohira reaction for the homologation of terminal alkynes. In this manner terminal alkynes with alkyl-, aryl-, carboxyl-, alcohol- or nitrile functionality can be converted to their next higher homologues in good yields. The use of ^{13}C -labeled Bestmann-Ohira reagent paves the way to ^{13}C -labeled terminal alkynes. The iterative application of the homologation sequence enables the installation of unlabeled or ^{13}C -labeled carbon atoms into a carbon chain at will. Terminal alkynes can be regarded as a platform of numerous quickly accessible ^{13}C -labeled structures like methyl ketones, hydrazones, oximes, cyano hydrines or triazoles. Furthermore the synthesis of ^{13}C -labeled propargylic alcohol was achieved by implementation of the ^{13}C -labeled Bestmann-Ohira reagent.

Chapter 2 deals with Cu- and Ru-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of singly or doubly ^{13}C -labeled terminal alkynes with benzyl azide. The Ru-catalyzed alkyne-azide cycloaddition under the catalytic activity of $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ showed a regioselectivity of 98:2 in favour of the 1,5-disubstituted 1,2,3-triazole. The Cu-catalyzed alkyne-azide cycloaddition revealed only signals of the 1,4-disubstituted triazole and no signals of the minor isomer were detected. The detection limit of the 1,5-regioisomer was determined by means of spiking-experiments with ^{13}C -labeled compounds and subsequent ^{13}C -NMR analysis. The regioselectivity of the realized Cu-catalyzed alkyne-azide cycloaddition could be ascertained to at least 50000:1, which puts the lower limit of detection of the minor isomer to 0.6 nmol at a concentration of 1.3 μM .

In **chapter 3** the Ru-catalyzed anti-Markovnikov hydration of a terminal alkyne represents the keystone in the enantioselective total synthesis of 10-hydroxystearic acid. The four-step synthesis starts off with the transformation of a terminal olefin to a terminal alkyne, which is subjected to the anti-Markovnikov hydration. The synthesized aldehyde is the electrophilic partner in a stereoselective addition of a dialkylzinc reagent. For the first time the (*R*)-configuration of naturally obtained 10-hydroxystearic acid is proven by chemical synthesis. The stereochemical analysis is conducted by ^1H -NMR-spectroscopy of a derivat with (*S*)-*O*-acetylmandelic acid. The low „absolute“ asymmetry of the product substantially hampers the enantiodiscrimination of the enantiomers by the NMR-anisotropy method or by chiral HPLC.

Abkürzungsverzeichnis

Substanzen, Lösungsmittel, Strukturfragmente

Ac	Acetyl	ISIPHOS	6-(2,4,6-Triisopropyl-phenyl)-2-di-phenylphos-phinopyridin
Alk	Alkyl	Kat.	Katalysator
Ar	Aryl oder Argon (kontextabhängig)	L	Ligand
B⁻	Base	LDA	Lithiumdiisopropylamid
Bn	Benzyl	LöMi	Lösungsmittel
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	Me	Methyl
BOR	Bestmann-Ohira-Reagenz	<i>n</i>-BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
¹³C-BOR	¹³ C-markiertes Bestmann-Ohira-Reagenz	NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
COD	1,5-Cyclooctadien	<i>n</i>-Pr	<i>n</i> -Propyl
Cp	η^5 -Cyclopentadienyl	Nuc	Nukleophil
Cp*	η^5 -Pentamethyl-cyclopentadienyl	Oct	Octyl
Cy	Cyclohexyl	PEG	Polyethylenglycol
DAMP	Dimethyldiazo-methylphosphonat	Ph	Phenyl
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	PyBOX	2,6-Bis(oxazolanyl)pyridin
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylamino-pyridin	(<i>R,R</i>)-<i>trans</i>-DACH	(<i>R,R</i>)- <i>trans</i> -1,2-Diaminocyclohexan
DME	Dimethoxyethan	(S)	Solvent, Lösungsmittelmolekül
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	(S)-MeOBINACox	(S)-2'-Methoxy-1,1'-binaphthyl-2-carbonsäure
DMSO	Dimethylsulfoxid	TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
DPEN	Diphenylethylendiamin	TBME	<i>tert</i> -Butylmethylether
dppm	Diphenylphosphinomethan	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Et	Ethyl	<i>t</i>-Bu	<i>tert</i> -Butyl
HSA	Hydroxystearinsäure	Tf	Trifluormethansulfonyl
IBX	<i>o</i> -Iodoxybenzoesäure	THF	Tetrahydrofuran
IPr	1,3-Bis(2,6-diisopropyl-phenyl)-1,3-dihydro-2 <i>H</i> -imidazol-2-yliden	TMS	Trimethylsilyl
<i>i</i>-Pr	<i>iso</i> -Propyl	TRIS	Tris(hydroxymethyl)aminomethan
IS	Interner Standard	Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonyl

Methoden, Geräte, Analytik

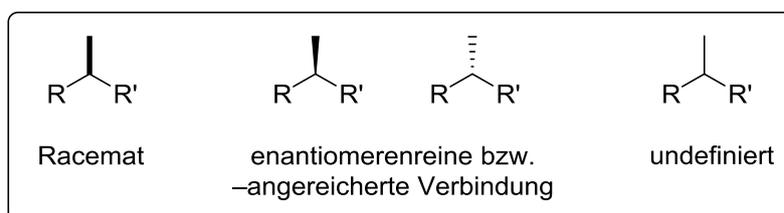
ABPP	Aktivitätsbasiertes Protein-Profilung
GCMS	Gaschromatographie-Massenspektrometrie
qNMR	quantitative NMR-Messung
CuAAC	Kupferkatalysierte Alkin-Azid Cycloaddition
RuAAC	Rutheniumkatalysierte Alkin-Azid Cycloaddition
NMR	nuclear magnetic resonance, Kernspinresonanz

HRMS	High-Resolution Mass-Spectrometry, hochauflösende Massenspektrometrie
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektrosprayionisation
HPLC	high pressure liquid chromatography, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
MS	Massenspektrometrie
MW	Mikrowelle
DC	Dünnschichtchromatographie

Sonstiges

aq.	aqueous, wässrig	M	molar(e) (mol/L)
Äq.	Äquivalent(e)	m/z	Masse-Ladungs-Verhältnis
ber.	berechnet	p	<i>para</i>
c	Konzentration	pH	negativer dekadischer Logarithmus der Protonenkonzentration
CAS-Nr.	Chemical Abstracts Service-Nummer	rac	racemisch
Diast.	Diastereomer	R_f	Retentionsfaktor
E_A	Aktivierungsenergie	RT	Raumtemperatur
ee	Enantiomerenüberschuss	T	Temperatur in Grad Celsius [°C]
GBS	geschwindigkeitsbestimmender Schritt	t	Zeit in Sekunden (sec), Minuten (min), Stunden (h)
gef.	gefunden	T_{Sdp.}	Siedetemperatur
ges.	gesättigt	UV	Ultraviolett
I	Integral	δ	chemische Verschiebung in parts per million [ppm]
J	Kopplungskonstante in Hertz [Hz]	ψ	pseudo („erscheint als ...“)
konz.	konzentriert		
l.	liquid, flüssig		

In dieser Arbeit wird die Konfiguration von Racematen durch fette Balken, die Absolutkonfiguration enantiomerenreiner bzw. enantiomerenangereicherter Verbindungen durch Keile angezeigt. Einfache Striche an einem Chiralitätszentrum deuten eine undefinierte Stereochemie an.



Einführung und Zielsetzung

Alkine stellen eine Substanzklasse immenser Bedeutung in der organischen Chemie dar und lassen sich auf vielfältigste Weise in andere nicht minder wichtige funktionelle Gruppen überführen. Heterofunktionalisierungen wie metallkatalysierte Additionen von Sauerstoffnukleophilen an ungesättigte Verbindungen stellen Forscher seit Jahren vor große und interessante Herausforderungen.^[1–3] Im Bereich der Hydratisierung terminaler Alkine **1** galt die zu Methylketonen führende Markovnikov-Selektivität lange als selbstverständlich, bis katalytische Verfahren auch den Zugang zu Aldehyden **2** in anti-Markovnikov-Manier erlaubten (Abbildung 0.1).^[4] Die Ruthenium-katalysierte anti-Markovnikov-Hydratisierung zu Aldehyden entwickelte sich in den letzten zehn Jahren rasant, vorangetrieben durch Forschungen der Gruppen um GROTJAHN, HINTERMANN und neuerdings auch HERZON. Heterofunktionalisierungen mit Sauerstoffnukleophilen wie in Abbildung 0.1 sind in der organischen Synthese hoch geschätzt, da sie Atomökonomie mit der Vermeidung energieintensiver Redoxchemie verbinden, entsprechende Katalysatoren ein hohes Maß an Regioselektivität versprechen und die entstehenden Aldehyde **2** wertvolle Syntheseintermediate darstellen.

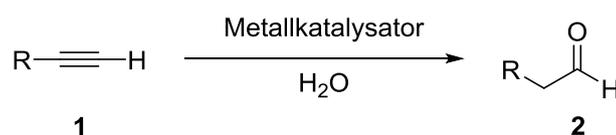


Abbildung 0.1. Metallkatalysierte anti-Markovnikov-Hydratisierung eines terminalen Alkyls **1** zum Aldehyd **2**.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Implementierung der Ru-katalysierten anti-Markovnikov-Hydratisierung terminaler Alkine in synthetisch nützliche und anwendungsrelevante Applikationen.

Die synthetische Leistung der Reaktion sollte in verschiedenen, teilweise voneinander unabhängigen Projekten ins Rampenlicht gerückt werden.

Die mühelose Überführung terminaler C-C-Dreifachbindungen in Aldehyde und damit in eine der elementarsten funktionellen Gruppen öffnet neue Türen für verschiedenste Anwendungen in der synthetischen organischen Chemie. So beschäftigt sich **Kapitel 1** mit der Zweckmäßigkeit der Ru-katalysierten anti-Markovnikov-Hydratisierung in der Homologisierung terminaler Alkine. Eine Hydratisierungs-Alkinylierungs-Sequenz ermöglicht den Zugang zu kettenverlängerten unmarkierten und ¹³C-markierten Alkinen. Letztere können als Plattform einer Schar weiterer ¹³C-markierter funktioneller Gruppen dienen. In **Kapitel 2** werden die ersten ¹³C-Click-Reaktionen vorgestellt. Auf Basis des CuAAC- bzw. des RuAAC-Verfahren werden die Synthesen ¹³C-markierter 1,2,3-Triazole diskutiert. **Kapitel 3** setzt sich mit der Anwendung der anti-Markovnikov-Hydratisierung eines terminalen Alkyls in der enantioselektiven Synthese von 10-Hydroxystearinsäure auseinander, wobei erstmals ein Nachweis deren (*R*)-Konfiguration durch enantioselektive Totalsynthese erbracht wird. **Kapitel 4** gibt ein Resümee der Arbeit und einen Ausblick auf mögliche zukünftige Herausforderungen. **Kapitel 5** fasst die experimentellen Daten zusammen. **Kapitel 6** gibt zitierte Literatur wieder.

1 Homologisierung terminaler Alkine

Einführung und Aufbau des Kapitels

Homologisierungsreaktionen, also Wege um Substrate in ihre nächst höheren Homologen zu überführen, spielen in der synthetischen organischen Chemie eine wichtige Rolle und stellen oft essentielle Strategien im Aufbau von Naturstoffen dar. Wir betrachteten die Ru-katalysierte anti-Markovnikov-Hydratisierung terminaler Alkine **1** als idealen Weg, um in Kombination mit einer Aldehyd-Alkinylierung eine Methode der Homologisierung terminaler Alkine zu realisieren (Abbildung 1.1).

Die **anti-Markovnikov-Hydratisierung terminaler Alkine** führt mit 2–5 mol% CpRuCl(PPh₃)₂ (**P**) und einer äquimolaren Menge eines Aza-Aryl-Phosphanliganden (**AL**) in 3–18 h bei 65 °C in vollständiger Atomökonomie selektiv zu den entsprechenden Aldehyden **2**. Durch den Einsatz einer mikrowellenunterstützten Erhitzung verkürzt sich die Reaktionszeit dieses Schrittes auf nur 15 Minuten.

Die **Bestmann-Ohira-Reaktion zur Aldehyd-Alkinylierung** gelingt mit dem Bestmann-Ohira-Reagenz (**BOR**; Abbildung 1.1) und verspricht milde und synthetisch einfache Reaktionsbedingungen sowie eine hohe Toleranz funktioneller Gruppen. Ein wesentlicher Vorteil dieser Reaktion liegt in der Möglichkeit der Synthese des entsprechenden [1-¹³C]-Isotopomers ¹³C-BOR, welches den Zugang zu ¹³C-markierten Substanzen **4** ermöglicht.

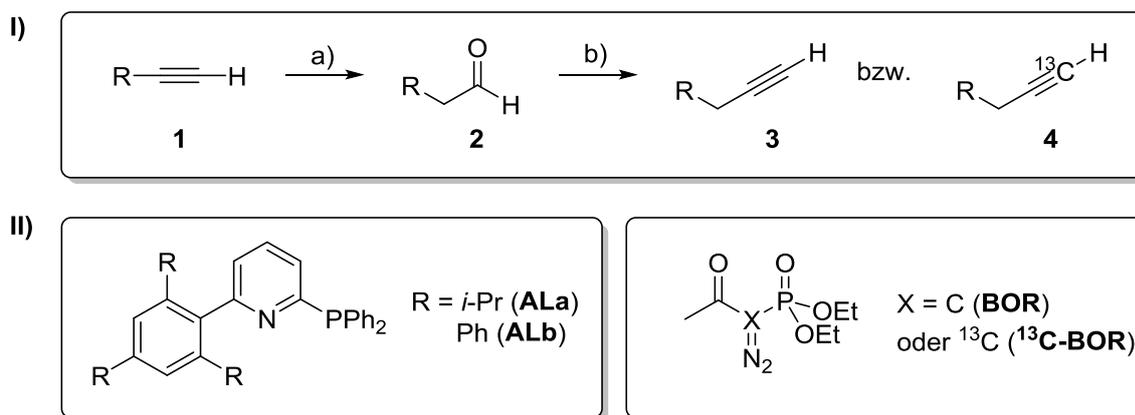


Abbildung 1.1. I) Homologisierung eines terminalen Alkyls **1** via a) anti-Markovnikov-Hydratisierung und b) Bestmann-Ohira-Alkinylierung zu den kettenverlängerten Alkylen **3** bzw. **4**; II) Aza-Aryl-Phosphanliganden **ALa** und **ALb** für die katalytische anti-Markovnikov-Hydratisierung und Bestmann-Ohira-Reagenz **BOR** sowie dessen ¹³C-Isotopomer ¹³C-BOR.

Der iterative Einsatz dieser 2-stufigen Reaktionssequenz soll jede beliebige Kettenverlängerung durch den Einbau eines unmarkierten oder ¹³C-markierten Kohlenstoffes ermöglichen ohne dabei die unter Umständen oxidationsempfindlichen Aldehyde isolieren zu müssen.

Darüber hinaus prädestiniert die Vielseitigkeit der terminalen C-C-Dreifachbindung, aber auch der Aldehydgruppe die zielgerichtete Synthese weiterer Substanzklassen in regulärer sowie ¹³C-markierter Form.

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Homologisierungen zu unmarkierten und ¹³C-markierten terminalen Alkylen vorgestellt.

In **1.1 Einleitung** wird auf historische Aspekte und bestehende Homologisierungsmethoden einiger Substanzklassen eingegangen. In **1.2 Theoretischer Hintergrund** wird ein Überblick über die Hydratisierung terminaler Alkine, aktuelle Entwicklungen auf diesem Gebiet sowie die Bestmann-Ohira-Reaktion gegeben. Außerdem wird die Methodologie der Alkin-Homologisierung erläutert. In **1.3 Vorarbeiten zur Homologisierung terminaler Alkine** werden die Synthesen des Bestmann-Ohira-Reagenzes, seines ^{13}C -Isotopomers sowie des Metallvorläufers und des Liganden für die anti-Markovnikov-Hydratisierung zusammengefasst. In **1.4 Homologisierungen unter Verwendung von BOR** werden die Ergebnisse der regulären Homologisierung terminaler Alkine, welche teilweise auf der eigenen Masterarbeit basieren, dargelegt. Die iterative Verwendung der Reaktionssequenz ist ebenfalls beschrieben. **1.5 Homologisierungen unter Verwendung von ^{13}C -BOR** erläutert Homologisierungen zur Synthese ^{13}C -markierter terminaler Alkine sowie mehrfach markierter Substanzen. Die auftretenden Kopplungskonstanten dieser Verbindungen werden diskutiert. **1.6 Diversität ^{13}C -markierter funktioneller Strukturen** befasst sich mit der Derivatisierung ^{13}C -markierter Alkine und Aldehyde zur Darlegung der synthetischen Vielseitigkeit dieser Reaktionssequenz. In **1.7 Synthese ^{13}C -markierten Propargylalkohols** wird die Darstellung eines wasserlöslichen ^{13}C -Alkins für mögliche biochemische Anwendungen erörtert. **1.8 Zusammenfassung** gibt einen Überblick über die erzielten Ergebnisse dieses Kapitels.

1.1 Einleitung

Mitte des 19ten Jahrhunderts, als in der noch jungen organischen Chemie eine eher chaotische denn einheitliche und strukturierte Sichtweise über organische Verbindungen vorherrschte, prägte der französische Chemiker CHARLES FRÉDÉRIC GERHARDT (1816–1856) die Klassifizierung organischer Substanzen und verfasste wichtige, wenn auch nicht immer vollends korrekte Arbeiten zur Darstellungsweise organischer wie anorganischer Stoffe.^[5] Im Jahre 1843 führte er den Begriff der homologen¹ Substanzen ein, womit er einen fortschrittlichen Beitrag zur Systematisierung organischer Verbindungen leistete:

„Nous appelons *substances homologues* celles qui jouissent des mêmes propriétés chimiques et dont la composition offre certaines analogies dans les proportions relatives des éléments.“^[6]

Als homologe Substanzen werden demnach Verbindungen beschrieben, deren ähnliche chemische Eigenschaften auf eine Analogie ihrer chemischen Strukturen zurückzuführen ist. GERHARDT profitierte dabei von Überlegungen seines Doktorvaters und wissenschaftlichen Kontrahenten JEAN-BAPTISTE DUMAS, welcher bereits zuvor einen strukturellen Zusammenhang verschiedener Alkohole (Methanol, Ethanol, Cetylalkohol) erkannt und somit den Grundstein für weitere Überlegungen bezüglich homologer Reihen gelegt hatte. Als homologe Reihe versteht man heute sinngemäß eine Gruppe von Stoffen ähnlicher Eigenschaften, deren Mitglieder sich in einer allgemeinen Formel wie $\text{H}-(\text{CH}_2)_n\text{-X}$ ($n = 1, 2, 3 \dots$; X = funktionelle Gruppe) zusammenfassen lassen, bzw. deren Mitglieder sich in der Anzahl einer allgemeinen Struktureinheit, meist CH_2 , unterscheiden. Eine Homologisierung bzw. Homologisierungsreaktion beschreibt folglich eine Methode oder Reaktionssequenz zur Überführung einer Substanz in ihr nächst höheres Homologes.

¹ griech. Homólogos = übereinstimmend, gleich

Trotz der von GERHARDT im 19ten Jahrhundert geprägten Definition finden sich in der Literatur unzählige Beispiele, in denen jegliche Verlängerung einer Kohlenstoffkette bzw. jede C-C-Bindungsknüpfung dem Überbegriff „Homologisierung“ gleichgesetzt wird.^[7] An dieser Stelle soll diese Verwendung des Terminus nicht missbilligt werden, wenngleich aber in der vorliegenden Arbeit der Begriff „Homologisierung“ in der ursprünglichen, „strengen“ Form verwendet wird.²

Im Folgenden ist eine Auswahl bekannter und synthetisch wertvoller Homologisierungen verschiedener Substanzklassen wiedergegeben.

Carbonsäuren/Ester/Aminosäuren. Bekanntester Vertreter ist die von FRITZ ARNDT und BERND EISTERT im Jahre 1935 veröffentlichte Methode zur Überführung einer Carbonsäure **5** in ihr nächst höheres Homologes **9** in drei Schritten.^[10] Der Umwandlung einer Carbonsäure **5** in ihr Säurehalogenid **6** folgt eine Reaktion mit Diazomethan zum α -Diazomethylketon **7** und eine Wolff-Umlagerung in Anwesenheit von H_2O , wodurch aus dem Keten **8** die homologisierte Carbonsäure **9** entsteht (Abbildung 1.2). Bei Verwendung eines Amins oder eines Alkohols in der Wolff-Umlagerung steht auch der Weg zu um CH_2 -Gruppen verlängerten Amiden **10** oder Estern **11** offen.

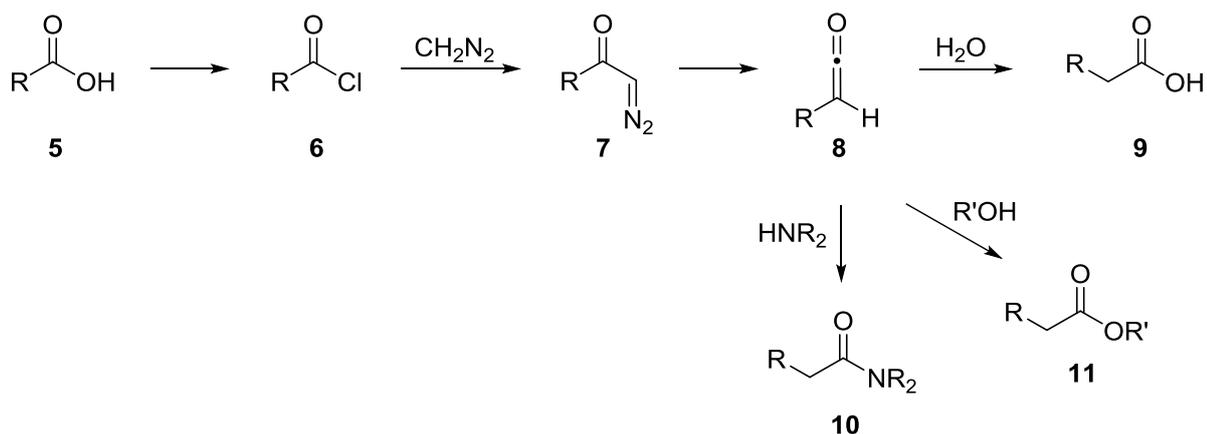


Abbildung 1.2. Arndt-Eistert-Homologisierung einer Carbonsäure **5** in drei Schritten sowie Synthesen von Carbonsäurederivaten.

BARTON entwickelte 1992 eine auf Radikalen basierende alternative Syntheseroute zur Homologisierung von Carbonsäuren.^[11] Die Reaktion verläuft über lichtempfindliche *O*-Acyl-Derivate **12**, die erst ein Acyloxyradikal und schließlich ein nukleophiles Kohlenstoffradikal freisetzen (Abbildung 1.3). Das Kohlenstoffatom der Carboxylgruppe geht somit als CO_2 verloren wodurch die Addition eines C_2 -Olefins **13** benötigt wird, um letztlich die Carbonsäure um eine Methylengruppe zu verlängern.

Der Gebrauch von Dibrommethan (**14**) als Synthone zur Homologisierung aromatischer wie aliphatischer Ester geht auf KOWALSKI zurück (Abbildung 1.3).^[12] Unter stark basischen Bedingungen und tiefen Temperaturen reagiert ein intermediäres Ynolat-Anion mit einem Alkohol und ermöglicht so eine Ein-Kohlenstoff-Verlängerung des Esters.

KATRITZKY veröffentlichte 2001 den Gebrauch von 1-(Trimethylsilylmethyl)benzotriazol (**15**) als C_1 -Kohlenstoffquelle zur Überführung von Carbonsäurechloriden in ihre nächsthöheren

² In Anlehnung an den Begriff „Homologisierung“ beschreibt eine „Dehomologisierung“ in der Literatur oft eine Reaktion zum allgemeinen Abbau einer Kohlenstoffkette.^[8] Aber auch „echte“ Dehomologisierungen die zu einem tieferen Mitglied der homologen Reihe führen, sind bekannt.^[9]

Carbonsäurederivate (Abbildung 1.3).^[13] Aliphatische und aromatische Edukte können in guten Ausbeuten homologisiert werden, wenngleich die Reaktionsbedingungen auf die jeweilige Substratklasse angepasst werden müssen.

Auch Synthesegas (**16**) kann unter Ru/Co-Katalyse zur Homologisierung von Estern, allen voran Methylacetat, dienen (Abbildung 1.3).^[14] Arbeiten von JENNER fußen vor allem auf vorausgehende Erfolge der Alkohol-Homologisierung mit Synthesegas (siehe nachfolgend).

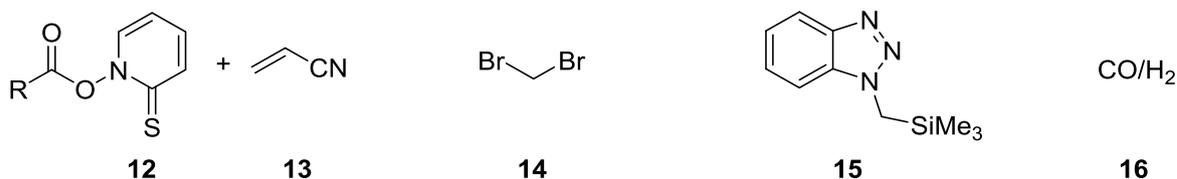


Abbildung 1.3. Verschiedene Reagenzien zur C₁-Homologisierung von Carbonsäuren und Estern.

Synthesen enantiomerenreiner β -Aminosäuren durch Homologisierung der entsprechenden α -Aminosäuren basieren überwiegend auf der Arndt-Eistert-Reaktion.^[15] Kettenverlängerungen von α -Aminosäuren auf Basis von Cyanidionen (Kolbe-Nitrilsynthese) sind ebenso etabliert.^[16] Die Methode der Amidomethylierung ermöglicht den Ersatz der Aminogruppe in α -Aminosäuren durch eine CH₂NH₂-Gruppe.^[17]

Alkohole. Eine wegweisende Arbeit veröffentlichte ORCHIN 1949 mit der Homologisierung von Benzylalkohol zu 2-Phenylethanol in 26% Ausbeute mithilfe von Synthesegas und einem homogenen Cobalt-Katalysator, welcher *in situ* vermutlich zu HCo(CO)₄^[18] reagiert.^[19] Auch die Synthese von Ethanol aus Methanol ist auf diesem Wege möglich, was nicht nur aus mechanistischer, sondern auch aus industrieller Sicht eine aufschlussreiche Entdeckung und Alternative zur Herstellung von C₂-Körpern darstellte.^[20] Durch Modifikationen^[21] und optimierte katalytische Bedingungen können aromatische und auch höhere aliphatische Alkohole in guten Ausbeuten mittels Synthesegas homologisiert werden.^[22]

Homologisierungen von Alkoholen auf Basis von CN⁻ finden im synthetischen Maßstab Anwendung. So gelang MEYERS während der Totalsynthese von (-)-Grandisol mithilfe der Kolbe-Nitrilsynthese die Homologisierung eines primären Alkohols *via* Tosylierung, Substitution mit CN⁻ und Reduktion des Nitrils zum verlängerten Alkohol.^[23]

Zucker. Die Kettenverlängerung von Zuckern nach KILIANI^[24] und FISCHER^[25], welche Aldosen in einer dreistufigen Synthese in ihr nächsthöheres Homologes überführt, war ein Meilenstein der Kohlenhydratchemie. Nach einer Cyanhydrinreaktion und Hydrolyse zur Carbonsäure (bzw. Lacton) setzt eine Reduktion mit Na/Amalgam die homologisierte Aldose frei.

Aldehyde. Eine Homologisierung von Aldehyden **2** lässt sich durch eine Wittig-Reaktion mit (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumbromid und anschließender Hydrolyse des entstehenden Enolethers **17** realisieren (Abbildung 1.4).^[26] Diese 2-stufige Synthese wurde auf aliphatische wie aromatische Aldehyde angewandt.^[27]

Eine synthetisch wertvolle Reaktion entwickelte BROOKHART 2001, welcher aus aromatischen Aldehyden mit Trimethylsilyldiazomethan unter Rh-Katalyse selektiv (*Z*)-TMS-Enolether **18** herstellte, die nach Hydrolyse den entsprechend verlängerten Aldehyd freisetzen (Abbildung 1.4).^[28]

HUANG verwendete 1989 Methylthiomethylphenylsulfon in einer Knoevenagel-Reaktion mit aromatischen Aldehyden, was unter basischen Bedingungen zu Bildung eines α,β -ungesättigten α -Methylthiosulfons **19** führt.^[29] In zwei weiteren Schritten wurde zunächst reduktiv desulfonyliert und das Vinylsulfid **20** anschließend mit Lewis-Säure zum Arylacetaldehyd hydrolysiert (Abbildung 1.4).

Arylaldehyde können auch *via* Darzens-Synthese mit Ethylchloroacetat in den intermediären α,β -Epoxyester **21** überführt werden, der nach Hydrolyse und Freisetzung von CO_2 zum homologisierten Aldehyd abreagiert (Abbildung 1.4).^[30]

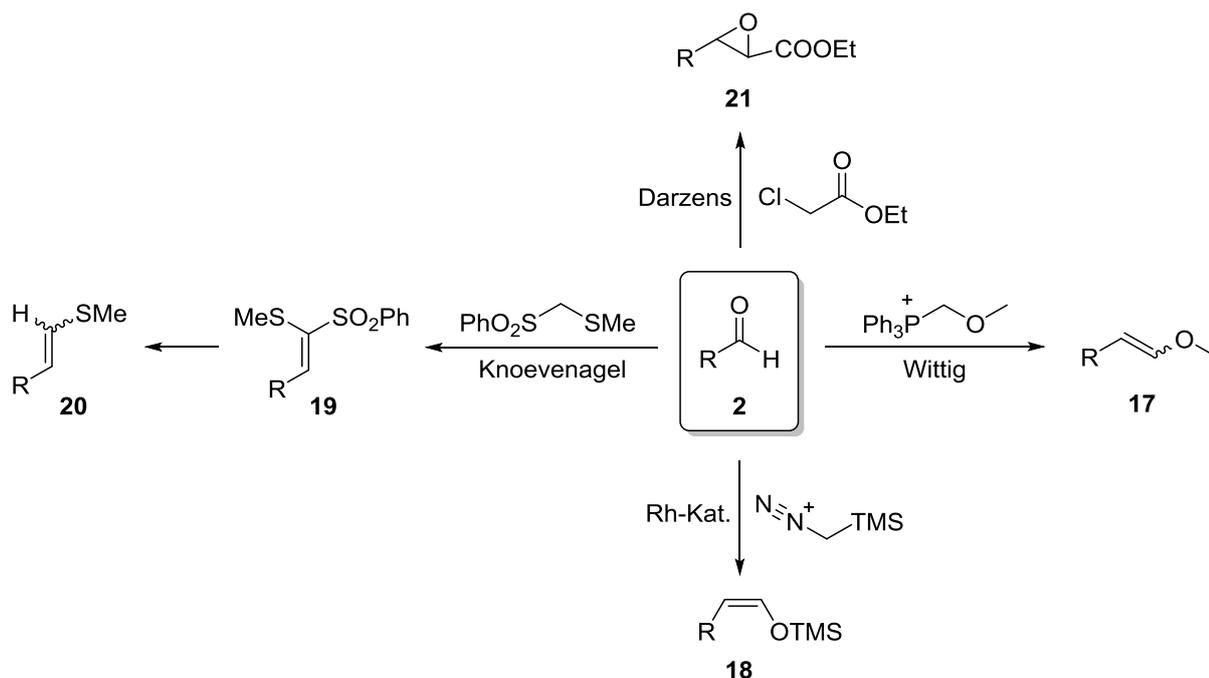


Abbildung 1.4. Bestehende Möglichkeiten zur Homologisierung von Aldehyden **2**. Die Strukturen der jeweils homologisierten Produkte sind nicht gezeigt.

Alkine. Die von CRABBE entwickelte Methode der Transformation eines terminalen Alkins in ein terminales Allen wird zwar nicht als Homologisierung, aber als nützliche Methode der C_1 -Kettenverlängerung betrachtet. Unter Cu-Katalyse und der Einwirkung einer sekundären Amin-Base reagieren terminale Alkine mit Formaldehyd zu den entsprechenden terminalen Allenen.^[31]

Die Möglichkeit der Alkinhomologisierung durch eine dreistufige Sequenz fand bei der Synthese von Bafilomycin V_1 Anwendung. Ein terminales Alkin wurde zunächst durch eine Hydroborierungs-Oxidations-Kombination in einen Aldehyd überführt, der schließlich einer Seyferth-Gilbert-Reaktion ausgesetzt war und das homologisierte terminale Alkin lieferte.^[32]

FÜRSTNER wandte 2011 in der Synthese des Naturstoffes Spirastrellolid F Methylester, einem antimitotischen Reagenz aus maritimen Organismen, eine zweistufige Homologisierung eines terminalen Alkins an (Abbildung 1.5).^[33] Er behalf sich dafür mit der in dieser Arbeit vorgestellten Methodologie einer Hydratisierungs-Alkinylierungssequenz. Das terminale Alkin **22** wurde zunächst einer Ruthenium-katalysierten anti-Markovnikov-Hydratisierung unterworfen. Als Ru-Vorläufer diente das kommerziell erhältliche, jedoch luftempfindliche und teure $[\text{CpRu}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$, welches nach Ligandenaustausch mit 6-(2,4,6-Triphenylphenyl)-2-diphenylphosphinopyridin (**ALb**) in Acetonitril den aktiven Katalysator bildete.

Die Hydratisierung lieferte mit insgesamt 7 mol% Katalysator den entsprechenden Aldehyd **23** in 88% Ausbeute. Ein Teil des Ru-Katalysators (2 mol%) wurde erst nach 14 h Reaktionszeit zugegeben, was auf zunächst unvollständigen Umsatz oder nicht optimierte Reaktionsbedingungen schließen lässt. Der gereinigte Aldehyd ließ sich in einer anschließenden Bestmann-Ohira-Reaktion mit **BOR** in 96% Ausbeute zum kettenverlängerten terminalen Alkin umsetzen. Nach Schützung des Alkins mit einer Methylgruppe zu **24** diente diese Struktureinheit im weiteren Verlauf der Synthese als Ausgangspunkt einer Alkinmetathese.

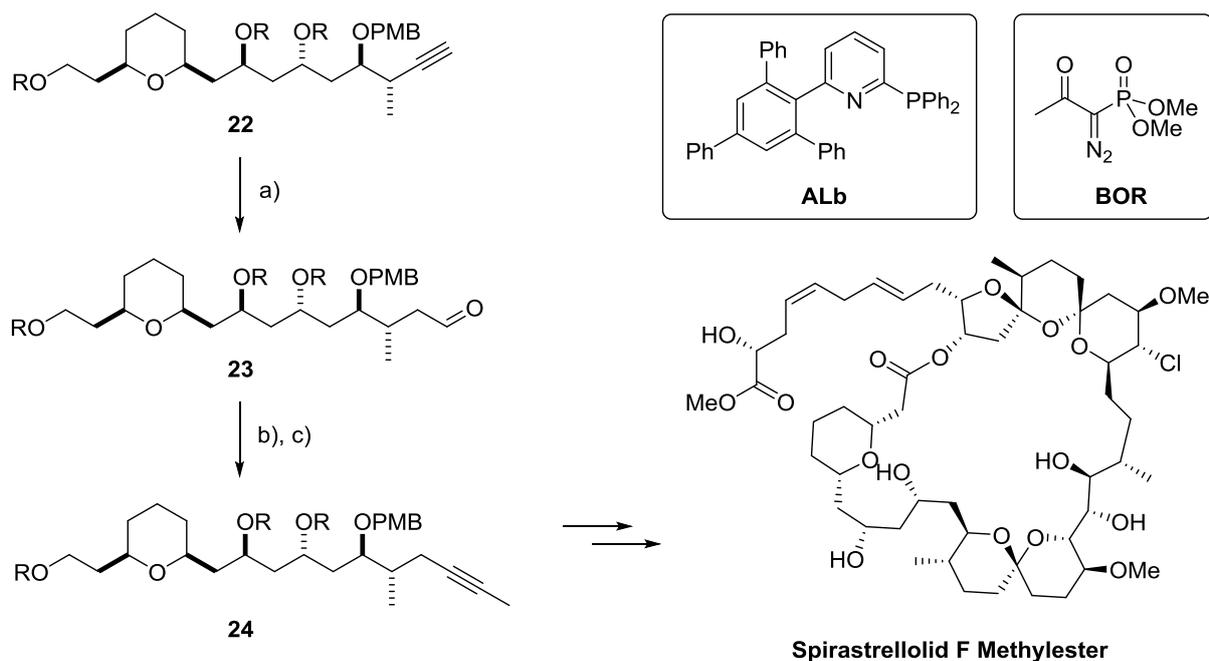


Abbildung 1.5. Anwendung einer Hydratisierungs-Alkinylierungssequenz zur Homologisierung eines terminalen Alkins **22** mit anschließender Methyl-Schützung des Produkts in der Totalsynthese von Spirastrellolid F Methyl ester: a) $[\text{CpRu}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ (7 mol%), Ligand **ALb** (10 mol%), MeCN, 60 °C, 88%; b) Bestmann-Ohira-Reagenz **BOR**, K_2CO_3 , MeOH, 96%; c) BuLi, MeOTf, THF, -78 °C \rightarrow 0 °C, 93%; PMB = *p*-Methoxybenzyl.

1.2 Theoretischer Hintergrund

1.2.1 Funktionalisierung terminaler Alkine durch Addition von H_2O

Die Hydratisierung terminaler Alkine **1**, also die formale Addition von H_2O an eine terminale C-C-Dreifachbindung, ist eine vollständig atomökonomische Reaktion^[34] und schlägt eine Brücke zwischen der Chemie der apolaren Alkine und der Carbonylchemie.^[35–37] Die Wahl des richtigen Katalysators macht die selektive Synthese von Methylketonen **25** oder Aldehyden **2** möglich, wodurch eine synthetisch äußerst wertvolle Methode der Heterofunktionalisierung zur Verfügung steht (Abbildung 1.6).^[1–3] Die Liste möglicher Katalysatoren ist lang und verdeutlicht den hohen Stellenwert dieser Transformation in Industrie und Forschung. Vor allem späte Übergangsmetalle der zweiten und dritten Reihe sind zur Polarisierung der C-C-Dreifachbindung für einen Angriff von H_2O in der Lage. Traditionelle und verlässliche Metalle zur Synthese des Markovnikov-Produkts **25** sind Hg(II) und Au(I).^[38,39] Der Einsatz von Ru(II)-Katalysatoren, insbesondere CpRu^+ -basierte Systeme, führt dagegen zur Bildung des anti-Markovnikov-Produkts **2**.^[36,40]

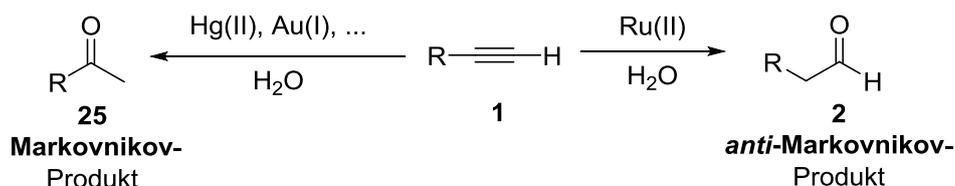


Abbildung 1.6. Carbonyle **25** und **2** der katalytischen Markovnikov- sowie anti-Markovnikov-Hydratisierung eines terminalen Alkins **1**.

Dank eines existierenden Übersichtsartikels^[4] wird an dieser Stelle nur auf ausgewählte und wegweisende Arbeiten sowie Entwicklungen der letzten Jahre auf dem Gebiet der Alkin-Hydratisierung hingewiesen.

1.2.1.1 Markovnikov-Hydratisierung

Hg(II)-Salze, mit denen vor über 130 Jahren erstmals katalytische Alkin-Hydratisierungen gelangen, zählen zu den bekanntesten Katalysatoren zur selektiven Markovnikov-Addition von H₂O an Alkine, wodurch Methylketone **25** entstehen.^[38] Deren Toxizität war jedoch Anlass genug, nach alternativen katalytischen Systemen zu suchen. Neben vielen anderen Metallen hydratisieren die isoelektronischen und weniger toxischen Au(I)-Komplexe wie MeAu(PPh₃)^[41] sowie Au(III)-Salze wie NaAuCl₄^[39,42] Alkine ebenfalls verlässlich. Sogar Gold-Clustern, bestehend aus 3 bis 10 Goldatomen, konnte eine katalytische Aktivität in der Alkin-Hydratisierung mit Nachbargruppeneffekt nachgewiesen werden.^[43] Diese entstehen bei Raumtemperatur innerhalb weniger Sekunden aus Au(I)- oder Au(III)-Vorläufern.

Mittlerweile wurden hoch aktive Au(I)-Katalysatoren entwickelt, die in nur ppm-Mengen ((IPr)AuCl/AgSbF₆ (**26**) bzw. (IPr)AuOH/HSbF₆ (**27**))^[44] eingesetzt oder sogar bei Raumtemperatur (AuSPhosNTf₂ (**28**))^[45] ihre katalytische Wirkung entfalten (Abbildung 1.7). XU untersuchte Ligandeneffekte bei Au(I)-katalysierten Hydratisierungen im Detail, sodass in Zukunft weitere Optimierungen des Ligandendesigns für noch effizientere Au(I)-Katalysatoren zu erwarten sind.^[46] Die Frage nach der wirklich katalytisch aktiven Au-Spezies und deren Oxidationsniveau in Heterofunktionalisierungen wurde mehrfach thematisiert und stellt eine große Herausforderung an die aktuelle Forschung auf dem Gebiet der Organogoldchemie dar.^[47] NMR-Spektroskopie diamagnetischer Au(I)- und Au(III)-Spezies sowie Mössbauer-Spektroskopie liefern oft entscheidende Informationen bezüglich möglicher Reaktionspfade. Obwohl in den meisten Katalysen klar definierte Gold-Komplexe mit eindeutigem Oxidationslevel eingesetzt werden, ist die echte katalytisch aktive Spezies in vielen Fällen unbekannt.

2013 wurde erstmals ein katalytisches System auf Basis des preiswerteren Co³⁺ von NOYORI beschrieben.^[48] Ein wasserlöslicher Co³⁺-Porphyrinkomplex **29** vermochte auch säurelabile Alkine zu Methylketonen zu hydratisieren (Abbildung 1.7). SUN veröffentlichte einen Co³⁺-Salen-Komplex **30**, welcher mit kokatalytischen Mengen an Mineralsäure vor allem aromatische terminale Alkine in das entsprechende Carbonyl überführt.^[49] In einer Eintopfreaktion lässt sich im Anschluss das Methylketon mit einem Ru²⁺-TsDPEN-Katalysator **31** und Ameisensäure/Triethylamin enantioselektiv zum sekundären Alkohol reduzieren (Abbildung 1.7). Diese bemerkenswerte Arbeit illustriert die steigende Bedeutung katalytisch durchgeführter Tandemreaktionen zur stereoselektiven Darstellung von Alkoholen aus Alkinen durch nacheinander geschaltete Katalysezyklen. HERZON synthetisierte 2012 verzweigte wie lineare Alkohole aus terminalen Alkinen durch eine regioselektive reduktive Hydratisierung.^[50] Bei Verwendung

eines [Au]-[Ru]-Systems führen die Au-katalysierte Alkin-Hydratisierung mit 1 mol% (IPr)AuCl/AgSbF₆ (**26**) und die Ru-katalysierte Transferhydrierung mit 1 mol% Shvo's Katalysator **32** und 2-Propanol zum sekundären Alkohol (Abbildung 1.7). Primäre Alkohole sind aus terminalen Alkinen durch eine anti-Markovnikov Hydratisierung (siehe Kapitel 1.2.1.2) mit 4 mol% [CpRuL₂(CH₃CN)]PF₆ **33** und Reduktion des Aldehyds mit 4 mol% Shvo's Katalysator **32** zugänglich.³

GUO veröffentlichte 2014 eine Pd-katalysierte und vom Gegenion abhängige chemoselektive Transformation von Phenylacetylen mit 20 mol% Pd(PPh₃)₄ und wässriger Säure.^[52] Die Verwendung von HCl aq. in Kombination mit dem Pd-Vorläufer führt zur Hydratisierung des Alkins mit Markovnikov-Selektivität. Der Einsatz von HOAc hingegen liefert das Dimerisierungsprodukt des terminalen Alkins. Als katalytisch aktive Spezies postulierte er eine Pd(II)-Hydrid Spezies, die im Falle des Chloro-Liganden nach der Hydrometallierung das Methylketon ergibt und im Falle des Acetat-Liganden die Anlagerung eines zweiten Alkins bevorzugt.

2012 wurde eher zufällig eine Alkin-Hydratisierungs-Aktivität des Reduktase-Proteins IspH entdeckt.^[53] Bei Studien zur Inhibierung des Enzyms wurde die Hydratisierung von Acetylenen in sowohl Markovnikov- als auch anti-Markovnikov-Selektivität durch kristallographische Daten nachgewiesen. Die katalytische Aktivität geht von einem [Fe₄S₄]-Cluster im aktiven Zentrum des Enzyms in oxidierte Form aus.

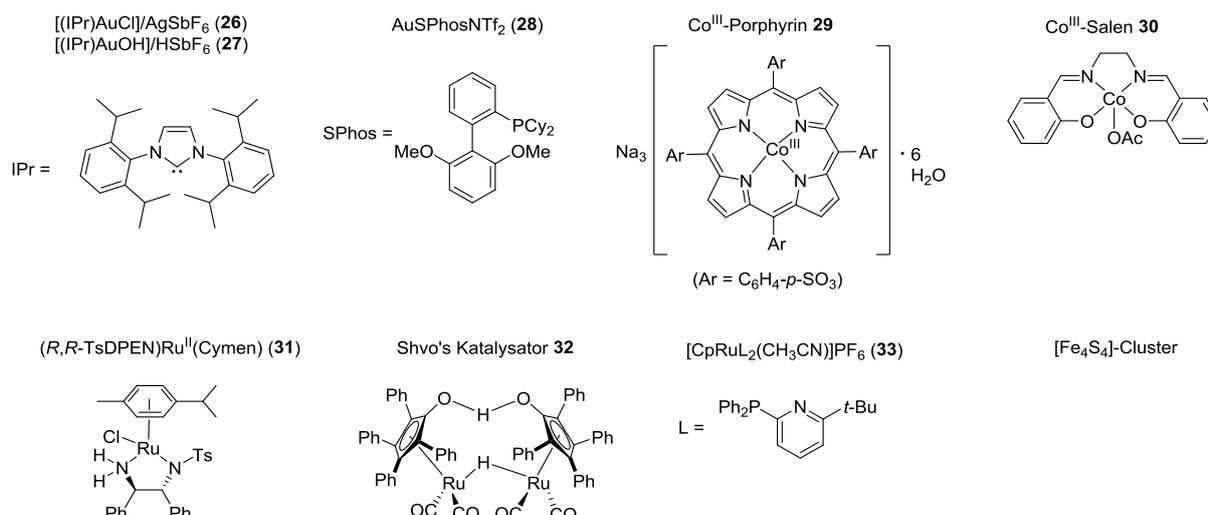


Abbildung 1.7. Ausgewählte Katalysatoren/Metallvorläufer für die Hydratisierung terminaler Alkine sowie Komplexe **31** und **32** zur katalytischen Reduktion des Carbonylprodukts.

1.2.1.2 Anti-Markovnikov-Hydratisierung

Erste Entwicklungen. TOKUNAGA und WAKATSUKI beschrieben 1998 erstmals den katalytischen Zugang zu Aldehyden aus terminalen Alkinen, der seitdem als Alternative zum traditionellen Einsatz einer Hydroborierungs-Oxidations-Sequenz mit stöchiometrischem Einsatz von Alkylboran und Oxidationsmittel anzusehen ist.^[35] Sie verwendeten 10 mol% [RuCl₂(C₆H₆){PPh₂(C₆F₅)}] und 30 mol% PPh₂(C₆F₅) in wässrigem 2-Propanol bei 65–100 °C zur Hydratisierung aliphatischer Alkine mit Regioselektivitäten von

³ Siehe auch eine Arbeit von GRUBBS über eine formale anti-Markovnikov-Hydratisierung von Olefinen durch Tandem-katalytische Prozesse aus dem Jahr 2011.^[51]

bis zu 67:1. Diese Arbeit legte den Grundstein für einen rapiden Anstieg der Anzahl Ru-basierter Katalysatoren in den folgenden Jahren.⁴

CpRu⁺-Systeme. Eine rasante Steigerung bezüglich Reaktionsgeschwindigkeit und Selektivität erzielte WAKATSUKI mit der Einführung eines CpRu⁺-basierten Katalysators mit bidentaten Phosphinliganden (CpRuCl(dppm) (**34**); Abbildung 1.8) oder kleinen elektronenreichen Phosphanen wie in CpRuCl(PMe₃)₂.^[36] Die Hydratisierung von 1-Hexin in wässrigem 2-Propanol bei 100 °C lieferte mit Komplex **34** quantitativ Hexanal, während 2-Hexanon nicht detektiert wurde. In einem 2002 erschienenen Patent beschreibt WAKATSUKI auch erstmals CpRu⁺-Komplexe mit chelatisierenden Stickstoff-Liganden in der Hydratisierung von 1-Octin.^[40] Komplexe mit 2,2'-Bipyridin bzw. PyBOX-*i*-Pr erzielten Umsätze von 51% bzw. 94%. Das CpRu⁺-Fragment entwickelte sich in der Folgezeit zu dem idealen Metallzentrum für die katalytische anti-Markovnikov-Hydratisierung, da es optimale sterische sowie elektronische Voraussetzungen für die Alkin-Vinyliden-Isomerisierung schafft, welche als Schlüsselschritt im Mechanismus der Reaktion angesehen wird.^[55,56,57]

Eine wegweisende Entwicklung im Bereich der CpRu⁺-Komplexe leitete GROTHJAHN 2001 mit der Verwendung bifunktionaler heterocyclischer Phosphanliganden mit einem basischen Stickstoff im Seitenarm ein, welche in der Lage zur Wasserstoffbrückenbildung sind.^[58,59,60,61,62] Die hohe Reaktionsgeschwindigkeit und Selektivität in Komplexen wie **35** oder **36** (Abbildung 1.8) mit sterisch gehinderten Imidazolylphosphanen bzw. Phosphinopyridinen, welche mit der Leistung von Enzymen vergleichbar sind, kann durch das Vorliegen kooperativer Katalyse durch das Metallzentrum und dem basischen Liganden erklärt werden. Nachteile dieser Katalysatoren sind neben der Luftempfindlichkeit und des Preises des Metallvorläufers [CpRu(MeCN)₃]PF₆ die Synthese der bifunktionalen Liganden, welche im Falle des Pyridylphosphanliganden in Komplex **36** 6 Stufen in geringer Gesamtausbeute von 3.3% erfordert.^[63] Trotz der hohen katalytischen Aktivität dieses Systems hindert die erschwerte synthetische Zugänglichkeit des Liganden weitere Anwendungen in der organischen Synthese.

HINTERMANN entwickelte 2006 einen in-situ Katalysator, bestehend aus Ru-Komplex **37** und 2 Äquivalenten eines 6-Aryl-2-diphenylphosphinopyridinliganden **AL** (Abbildung 1.8), welcher entweder durch Ligandenaustausch in heißem Acetonitril mit anschließendem Verdampfen des Lösungsmittels oder sogar im Reaktionsmedium (Aceton/H₂O) der Hydratisierung vorgebildet werden kann.^[64] Komplex **37** ist in einem Schritt aus Ruthenocen zugänglich und luftstabil, was die synthetische Durchführung erheblich vereinfacht. Des Weiteren wurde der direkte synthetische Zugang zu verschiedenen 6-Aryl-2-diphenylphosphinopyridinliganden **AL** in nur zwei Schritten aus 2,6-Dibromopyridin⁵ möglich.^[65] Liganden **ALa** (ISIPHOS) und **ALb** (TRIPPYPHOS), welche zur Familie der AZARYPHOS-Liganden (Aza-Aryl-Phosphane) zählen, können im Gramm-Maßstab hergestellt werden und zeigen in Kombination mit Komplex **37** sogar erhöhte katalytische Aktivität im Vergleich zu Katalysator **36**. Alle bifunktionalen Liganden verbindet zur Verhinderung einer *P,N*-Chelatisierung zum Metallzentrum und dadurch Inaktivierung des Katalysators die Anwesenheit einer sterisch anspruchsvollen Gruppe in *ortho*-Position zum Stickstoff der Pyridineinheit.

⁴ Eine mechanistische Untersuchung aus dem Jahr 1996 deutete beim Verlauf der Hydratisierung über den Vinyliden-Mechanismus die Bildung von Ru(II)-Carbonyl-Komplexen und eine Vergiftung des Katalysators an.^[54]

⁵ 1. Kumada-Kupplung mit Aryl-Grignard und 0.2–1 mol% [NiCl₂(PCy₃)₂] in THF/Toluol bei RT; 2. Nukleophile Phosphinierung des 2-Aryl-6-bromopyridins mit NaPPh₂-Lösung in Et₂O/Toluol bei 0 °C.

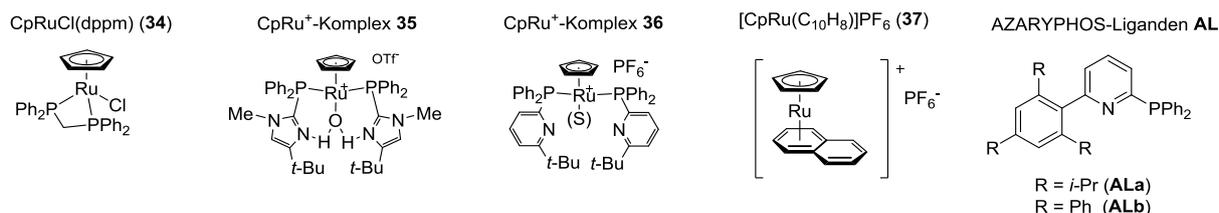


Abbildung 1.8. Katalysatoren/Metallvorläufer für die anti-Markovnikov-Hydratisierung terminaler Alkine von WAKATSUKI **34**^[36], GROTJAHN **35**^[58] und **36**^[59] und HINTERMANN **37**^[64] und die bidentaten Liganden **AL**.

HINTERMANN belegte 2011 mithilfe kinetischer Studien die Notwendigkeit nur eines einzelnen heterocyclischen Phosphanliganden **AL** in den CpRu-Komplexen zum Erreichen maximaler Reaktionsgeschwindigkeit.^[66] Somit lässt sich ein in-situ Katalysator aus äquimolaren Mengen des gängigen Metallvorläufers CpRuCl(PPh₃)₂ (**P**) und eines AZARYPHOS-Liganden **AL** herstellen, was in Lösung zu einem Gleichgewicht zwischen dem inaktiven Vorläuferkomplex **P**, dem heteroleptischen Komplex **PAL1** und dem homoleptischen Komplex **PAL2** führt (Abbildung 1.9). Somit ist für den postulierten Reaktionsmechanismus mit ambifunktionellen Wechselwirkungen die Beteiligung nur eines bifunktionellen Liganden anzunehmen.^[55,61,62] Die Hydratisierungen sind, nach Vorbildung (30–45 min) des aktiven Katalysators bei 60–70 °C im Reaktionsmedium Aceton/H₂O, innerhalb 3–20 h beendet und liefern Ausbeuten bis zu 99%. Die Reaktionszeit kann bei Verwendung von Mikrowellenerhitzung (160 °C) auf 15 min reduziert werden, wodurch eine synthetisch äußerst leistungsstarke und schnelle Methode zur Synthese von Aldehyden **2** aus terminalen Alkinen **1** zur Verfügung steht. Die außergewöhnliche katalytische Leistung dieses Systems führt unweigerlich zur Betrachtung eines terminalen Alkins als maskierte Aldehydeinheit.

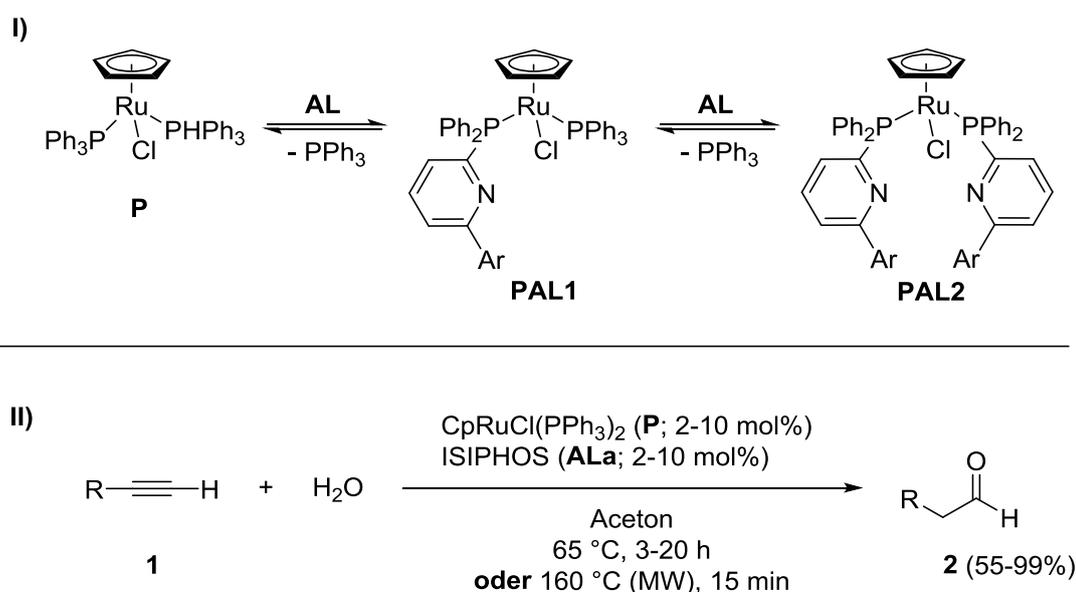


Abbildung 1.9. I) Ligandenaustausch und Gleichgewicht zwischen Metallvorläufer **P**, dem heteroleptischen Komplex **PAL1** und dem homoleptischen Komplex **PAL2**; II) Katalytische anti-Markovnikov-Hydratisierung mit äquimolaren Mengen an Komplex **P** und Ligand **ALa** unter konventioneller oder mikrowellenunterstützter Erhitzung.

Tandem-katalytische Reaktionen. Nachdem HERZON schon 2012 durch Tandem-katalytische Prozesse einen direkten Weg zu Alkoholen aus Alkinen beschrieb,^[50] erweiterte er 2014 dieses Konzept der mehrstufigen katalytischen Prozesse mit der Entwicklung eines einzigen multifunktionalen Ru-basierten Katalysators für die reduktive Hydratisierung terminaler Alkine.^[67] Der luftstabile CpRu-Vorläufer **37** bildet mit 2 Äquivalenten 2,2'-Bipyridin **38a** (Abbildung 1.10) einen Komplex mit der Fähigkeit zwei zeitlich getrennte katalytische Prozesse, Hydratisierung und Transferhydrierung des intermediären Aldehyds, durchzuführen. Als Reduktionsmittel dient Ameisensäure in einem THF-H₂O-Gemisch bei 55–80 °C. Eine erhöhte katalytische Aktivität sowie Substratbreite dieser Transformation wurde mit Katalysator **39** (Abbildung 1.10) erzielt, der in einem H₂O-NMP-Gemisch mit Ameisensäure sogar bei Raumtemperatur hohe Ausbeuten des primären Alkohols verspricht.^[68] Komplex **39** ist luft- und feuchtigkeitsstabil und wird in einem Schritt aus dem CpRu-Vorläufer **37** und dem entsprechenden tridentaten Stickstoff-basierten Liganden in 95% Ausbeute hergestellt. HERZON optimierte den auf 2,2'-Bipyridin basierenden Liganden und veröffentlichte ein Katalysatorsystem, bestehend aus dem Ru-Vorläufer **37** oder **40** und 5,5'-Bis(trifluoromethyl)-2,2'-bipyridin **38b** (Abbildung 1.10) zur anti-Markovnikov-Hydratisierung aliphatischer wie aromatischer terminaler Alkine bei 25 °C in einem H₂O-NMP-Gemisch in Ausbeuten von 76–98%.^[69]

Diese bemerkenswerten Arbeiten führen eine neue Ligandenart in der Ru-katalysierten anti-Markovnikov-Hydratisierung terminaler Alkine ein, nachdem stickstoffbasierte Liganden bereits 2002 in WAKATSUKIS Patent^[40] Erwähnung gefunden hatten. Sie verwenden *N,N*- bzw. *N,N,N*-chelatisierende Liganden um das Ru-Metall und erweitern das Spektrum hochaktiver Katalysatoren, welche bislang heterocyclische Phosphanliganden wie **ALa** oder **ALb** enthielten.

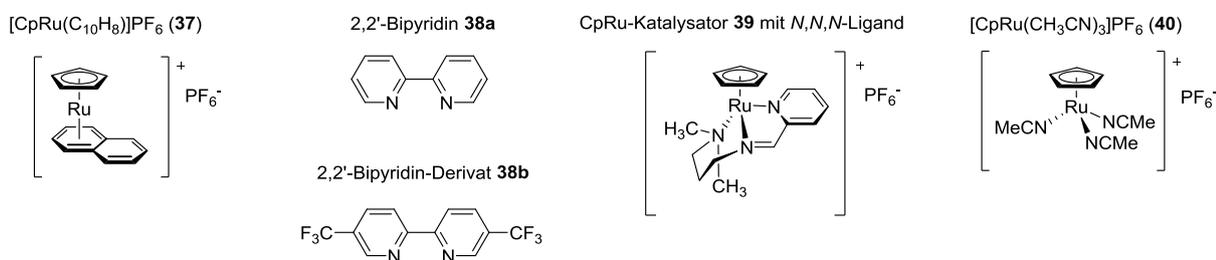


Abbildung 1.10. Neue Katalysatorentwicklungen im Bereich der (reduktiven) anti-Markovnikov-Hydratisierung.

1.2.2 Bestmann-Ohira-Reaktion

Die Bestmann-Ohira-Reaktion verwendet Dimethyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonat **BOR** oder das entsprechende Diethylester-Derivat, um Aldehyde in das um ein Kohlenstoffatom verlängerte terminale Alkin zu überführen.^[70,71] In basischer Methanollösung leitet ein Methanolanion eine Deacetylierung des Phosphonats **BOR** zum Anion von Dimethyldiazomethylphosphonat (DAMP)^[72,73] **41** ein, welches den Aldehyd **2** nukleophil angreift (Abbildung 1.11). Die Reaktion ist als Modifikation der Seyferth-Gilbert-Reaktion anzusehen, welche DAMP mittels *n*-BuLi oder *t*-BuOK deprotoniert.^[74–77] In der Originalpublikation von OHIRA wurde diese *in situ*-Generierung des DAMP-Anions nur in einem einzigen Beispiel zur Umsetzung von Decanal in Dec-1-in angewandt.^[70] BESTMANN erweiterte das Spektrum auf aromatische und heteroaromatische Verbindungen und optimierte die Reaktionsbedingungen.^[71,78]

Der Aldehyd **2** wird mit 1.2 Äquivalenten des Bestmann-Ohira-Reagenzes **BOR** und 2 Äquivalenten K_2CO_3 in MeOH 4–16 h bei RT gerührt, wobei die Ausbeuten des terminalen Alkins zwischen 72 und 97% liegen. Alternativ kann die Alkinylierung durch Zugabe einer 1 M NaOMe-Lösung in THF bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und Erwärmen auf RT erfolgen. Die Vorteile dieser Transformation im Vergleich zu Alternativen wie der Corey-Fuchs-Reaktion,^[79] der Colvin-Umlagerung^[74,75] oder der Seyferth-Gilbert-Reaktion^[72,76] liegen in den milden Reaktionsbedingungen, der Vermeidung starker Basen sowie der synthetisch einfachen Durchführbarkeit.^[80]

Abbildung 1.11 illustriert den Einbau eines Kohlenstoffes aus mechanistischer Sicht. In basischer Methanolatlösung bildet sich aus dem Bestmann-Ohira-Reagenz **BOR** das Kaliumsalz **41** von DAMP, welches in einem Horner-Wadsworth-Emmons-ähnlichen Verlauf den Aldehyd **2** nukleophil angreift und ein Oxaphosphetan **42** bildet. Dieses zerfällt zum thermisch instabilen Diazocarbon **43** und setzt nach Verlust von N_2 und einem 1,2-Shift das terminale Alkin frei.

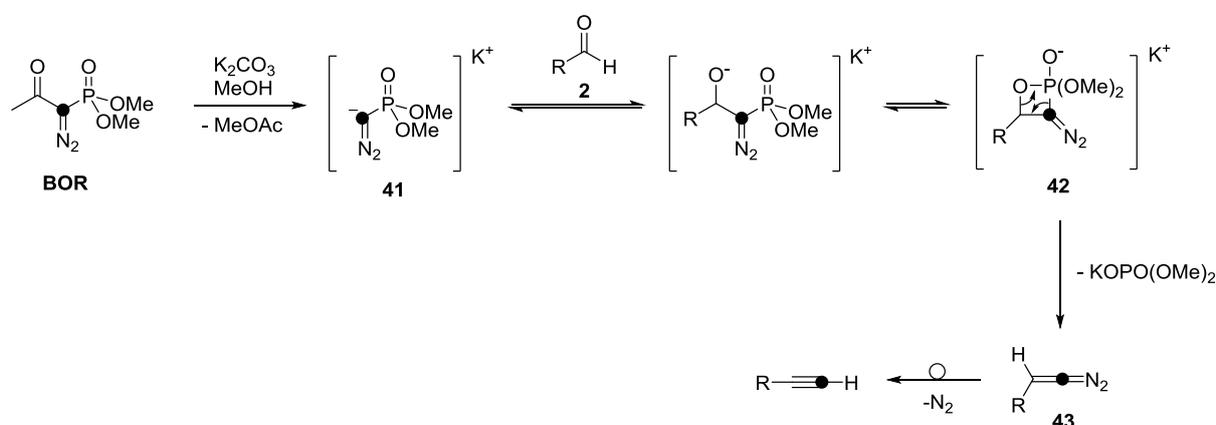


Abbildung 1.11. Mechanismus der Bestmann-Ohira-Reaktion verdeutlicht den Einbau des C1-Kohlenstoffes von Reagenz **BOR**.

1.2.3 Methodologie der Homologisierung terminaler Alkine

Die in Kapitel 1.1 diskutierten Möglichkeiten der Einführung einer Methylengruppe in eine Kohlenstoffkette verdeutlichen, dass diese formal recht trivial erscheinende Transformation eine große Herausforderung an Industrie und Forschung darstellt. Aus diesem Grund besteht ein breites Interesse an der Entwicklung neuer, katalytisch durchgeführter und robuster Alternativen zur Homologisierung verschiedener Substanzklassen.

Insbesondere die Homologisierung terminaler Alkine gilt als synthetisch wertvolle Transformation, die auch schon in Naturstoffsynthesen Anklang fand.^[33] Trotz des hohen Stellenwertes fand diese Umwandlung in der Vergangenheit wenig Beachtung, weshalb die Entwicklung einer solchen Methode beabsichtigt wurde.

Eine Homologisierung terminaler Alkine sollte dabei folgende Voraussetzungen erfüllen bzw. anstreben:

- wenige Teilschritte
- hohes Maß an (Regio)Selektivität und Atomökonomie
- breites Substratspektrum, Toleranz funktioneller Gruppen
- kurze Reaktionszeiten, hohe Ausbeuten sowie milde Reaktionsbedingungen

Die Kombination einer Ru-katalysierten anti-Markovnikov-Hydratisierung mit einer Bestmann-Ohira-Alkinylierung des intermediären Aldehyds ermöglicht eine Homologisierung terminaler Alkine.⁶ Selbstverständlich kann diese Reaktionsabfolge auch als 2-stufige Homologisierung eines Aldehyds aufgefasst werden (Abbildung 1.12).

Sowohl die anti-Markovnikov-Hydratisierung als auch die Bestmann-Ohira-Reaktion bringen ideale Voraussetzungen zur praktischen und effizienten Realisierung einer Alkinhomologisierung mit sich. Die anti-Markovnikov-Hydratisierung terminaler Alkine mit $\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (**P**) und ISIPHOS (**ALa**) als Ligand ist 100% atomökonomisch und vereint eine hohe Toleranz funktioneller Gruppen sowie gute Ausbeuten. Sowohl Metallvorläufer als auch Ligand sind in wenigen Schritten in Gramm-Mengen zugänglich.^[65,82] Die Reaktion ist präparativ einfach durchzuführen, da keine Notwendigkeit des rigorosen Ausschlusses von Sauerstoff besteht, sondern lediglich in entgasten Lösungsmitteln unter Schutzgas im Gegenstrom gearbeitet werden kann. Bei Durchführung der Reaktion in einem Mikrowellenreaktor ist es nicht erforderlich, den katalytisch aktiven Komplex durch separaten Ligandenaustausch vorzubilden; die Hydratisierung ist bereits nach einer Reaktionszeit von 15 min vollendet. Der Rohaldehyd wird nach einfacher wässriger Aufarbeitung ohne weitere Aufreinigung in der Bestmann-Ohira-Reaktion verwendet. Die Alkinylierung zeichnet sich ebenfalls durch ein breites Substratspektrum, gute Ausbeuten und eine präparativ unkomplizierte Durchführung aus. Ein wesentlicher Vorteil ist die Möglichkeit der Einführung eines ^{13}C -markierten Kohlenstoffatoms durch markiertes Bestmann-Ohira-Reagenz ^{13}C -BOR, was großes Potential für mechanistische oder biochemische Studien birgt. Eine ^{13}C -Homologisierung terminaler Alkine wurde im Laufe der Arbeit realisiert (siehe Kapitel 1.5).

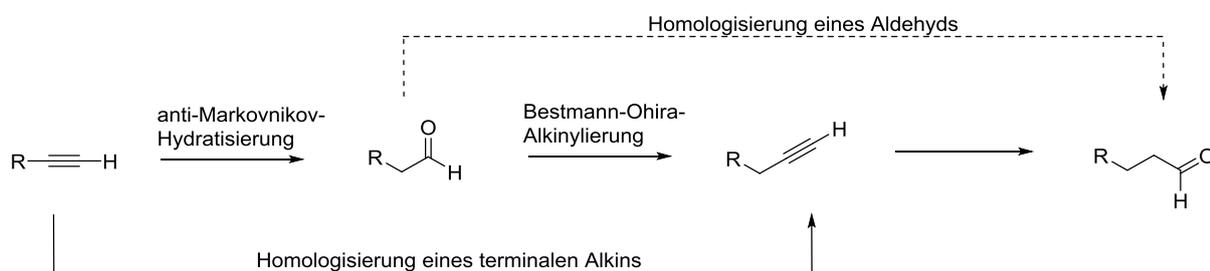


Abbildung 1.12. Mit der 2-stufigen Reaktionssequenz lässt sich wahlweise die Homologisierung eines Alkins oder eines Aldehyds erreichen.

1.3 Vorarbeiten zur Homologisierung terminaler Alkine

1.3.1 Synthesen des Bestmann-Ohira-Reagenzes sowie dessen ^{13}C -Isotopomers

Sowohl das Bestmann-Ohira-Reagenz **BOR** als auch dessen ^{13}C -Isotopomer ^{13}C -BOR wurden in der eigenen Masterarbeit dargestellt.^[81] Hier werden die wichtigsten Aspekte und Ergebnisse der Synthesen zusammenfassend wiedergegeben.

1.3.1.1 Syntheseüberlegungen

Das Bestmann-Ohira-Reagenz Dimethyl(1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat ist als Reinsubstanz oder in MeCN-Lösung kommerziell erhältlich. Ein Ziel dieser Arbeit war die Ausweitung der „regulären“ Alkin-Homologisierung auf die Synthese ^{13}C -markierter Verbindungen, sodass eigenständige Synthesen des

⁶ Diese Reaktionssequenz wurde bereits in der eigenen Masterarbeit thematisiert.^[81]

regulären Bestmann-Ohira-Reagenzes **BOR** sowie dessen nicht käuflichen ^{13}C -Isotopomers $^{13}\text{C-BOR}$, jeweils als Ethylester, angestrebt wurden. Retrosynthetisch betrachtet ist das Reagenz in drei Schritten aus kommerziell erhältlichem Triethylphosphit (**42**) *via* Michaelis-Arbuzov-Reaktion oder aus Diethylphosphonat (**43**) *via* Michaelis-Becker-Reaktion zugänglich (Abbildung 1.13). Das auf den Aldehyd zu übertragende Kohlenstoffatom stammt jeweils aus unmarkiertem bzw. ^{13}C -markiertem Methyljodid (**41**). Eine direkte Herstellung des 2-Oxopropylphosphonats (**45**) wäre aus Chloraceton (**46**) und Triethylphosphit (**42**) möglich, ließe aber keine Möglichkeit des Einbaus eines ^{13}C -Kohlenstoffatoms.^[83]

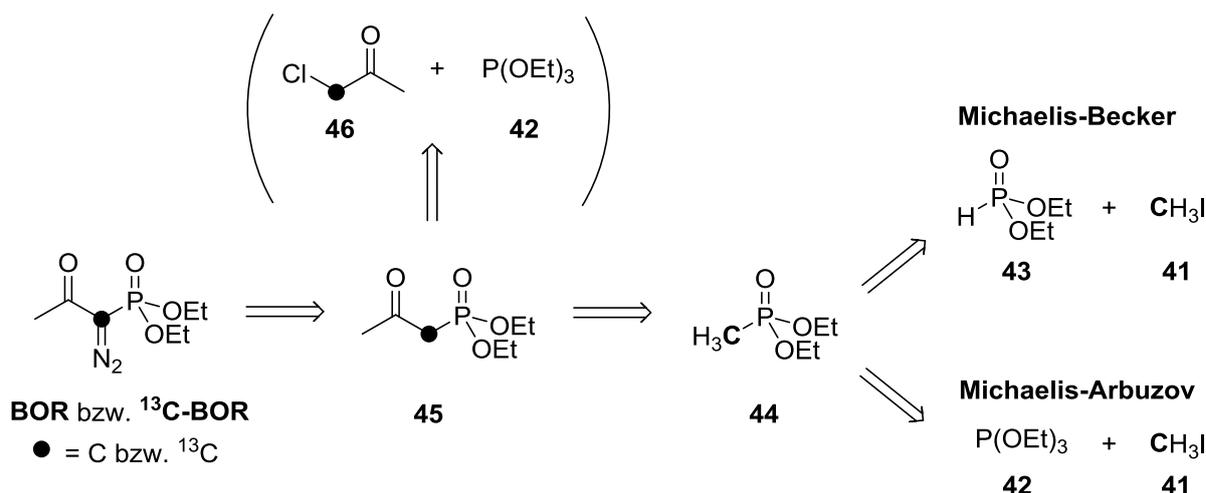


Abbildung 1.13. Retrosynthetische Analyse des Bestmann-Ohira-Reagenzes **BOR** bzw. $^{13}\text{C-BOR}$.

Für die Entscheidung, ob die 3-stufige-Synthese ausgehend von Diethylphosphonat (**43**) oder Triethylphosphit (**42**) starten sollte, wurden folgende Punkte berücksichtigt:

- Michaelis-Arbuzov-Reaktion: Es besteht die Gefahr, dass das als Nebenprodukt gebildete Ethyljodid mit Triethylphosphit reagiert und *O,O*-Diethylethylphosphonat statt des gewünschten *O,O*-Diethylmethylphosphonats bildet. Die Aufarbeitung des Produkts ist einfach, da ohne Lösungsmittel gearbeitet wird und lediglich das gebildete Ethyljodid abdestilliert werden muss.
- Michaelis-Becker-Reaktion: Die Gefahr der Bildung von *O,O*-Diethylethylphosphonat besteht nicht. Allerdings scheinen andere Nebenreaktionen wie *O*-Alkylierung, welche abhängig vom Lösungsmittel ist, möglich. Die Aufarbeitung ist aufwändiger, sodass Ausbeuteverluste zu erwarten sind.

In Anbetracht der genannten Punkte und der Tatsache, dass eine möglichst effiziente Nutzung des ^{13}C -Methyljodids erwünscht ist, fiel die Wahl auf die Michaelis-Arbuzov-Reaktion als ersten Schritt zur Synthese des Bestmann-Ohira-Reagenzes.

1.3.1.2 Synthese des Bestmann-Ohira-Reagenzes **BOR**

Diethyl(1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat **BOR** wurde in drei Schritten ausgehend von Methyljodid (**41a**) synthetisiert (Schema 1.1). Die Michaelis-Arbuzov-Reaktion mit Methyljodid (**41a**) und Triethylphosphit (**42**) führte zu *O,O*-Diethylmethylphosphonat (**44a**) in 99% Ausbeute, wobei geringe Mengen des Nebenprodukts *O,O*-Diethylethylphosphonat (**47**) im ^{31}P -NMR-Spektrum nachgewiesen wurden.^[84] Das Methylphosphonat **44a** wurde mit frisch hergestelltem LDA bei -5 bis 0 °C deprotoniert und in

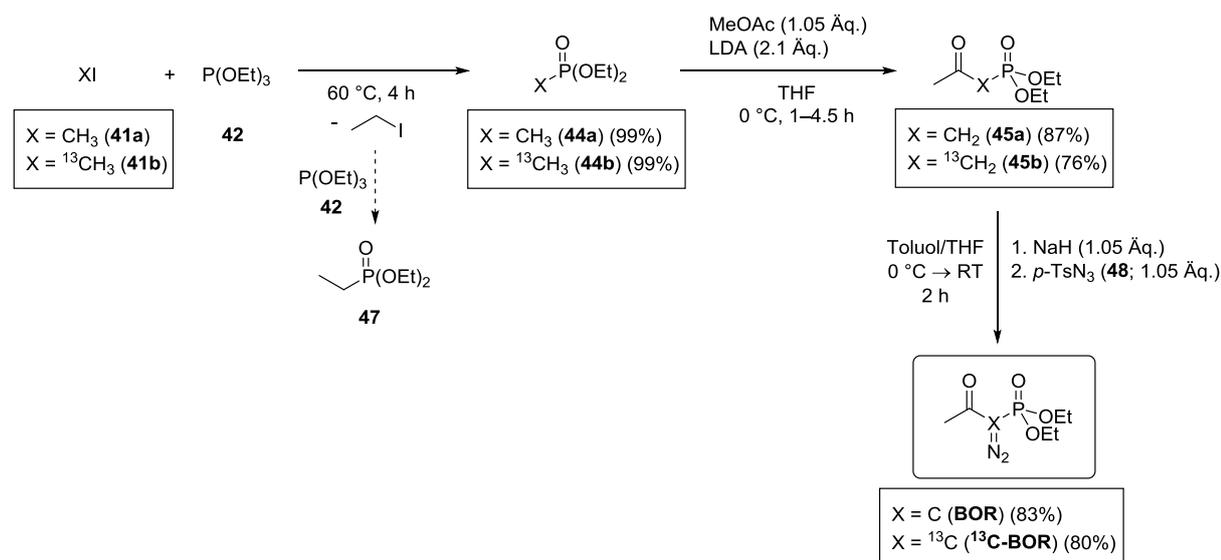
Anwesenheit von Methylacetat in das 2-Oxopropylphosphonat **45a** überführt.^{[85],7} Das Phosphonat **45a** wies eine recht hohe Wasserlöslichkeit auf, sodass eine mehrmalige Extraktion mit EtOAc zur ausreichenden Isolierung des Rohprodukts nötig war. Zur Aufreinigung von **45a** erwies sich einfaches Abziehen niedrigsiedender Substanzen, wie übriges Edukt **44a** oder Claisen-Kondensationsprodukt im Hochvakuum bei 90 °C als ausreichend, sodass auf eine Destillation des hochsiedenden Produkts **45a** ($T_{\text{Sdp.}} \approx 277$ °C) aufgrund erwartetem Substanzverlust sowie erschwelter praktischer Durchführbarkeit verzichtet werden konnte. Schließlich wurde ein Diazotransfer mit *p*-Toluolsulfonylazid (**48**)⁸ durchgeführt, welcher nach säulenchromatographischer Reinigung das Bestmann-Ohira-Reagenz **BOR** als gelbe Flüssigkeit ergab, die bei -20 °C gelagert wurde.^[87]

1.3.1.3 Synthese des ¹³C-Bestmann-Ohira-Reagenzes ¹³C-BOR

Das ¹³C-markierte Bestmann-Ohira-Reagenz ¹³C-BOR wurde erstmals im Zuge der eigenen Masterarbeit hergestellt.^[81] In der Literatur findet sich das Reagenz in einer Veröffentlichung von BROWN aus dem Jahr 2011, dessen Synthese mit der Michaelis-Becker-Reaktion startet.^{[88],9}

Alle Syntheseschritte in Schema 1.1 wurden zunächst mit der unmarkierten Variante optimiert und mehrmals getestet, um anschließend die reibungslose Herstellung des ¹³C-Bestmann-Ohira-Reagenzes zu gewährleisten (Schema 1.1).

Die Michaelis-Arbuzov-Reaktion mit ¹³C-Methyliodid (**41b**) und Triethylphosphit (**42**) lieferte [1-¹³C]-O,O-Diethylmethylphosphonat (**44b**) in 99% Ausbeute, dessen Dublett im ³¹P-NMR-Spektrum eine ¹J_{CP}-Kopplungskonstante von 144.4 Hz aufwies. Die Acetylierung von **44b** mit LDA und Methylacetat ergab das ¹³C-markierte 2-Oxopropylphosphonat **45b** in 76% Ausbeute als gelbliches Öl. Nach Diazotransfer mit *p*-Toluolsulfonylazid (**48**) und Säulenchromatographie wurde das ¹³C-Bestmann-Ohira-Reagenz ¹³C-BOR in 80% Ausbeute gewonnen und bei -20 °C gelagert.



⁷ Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, dass das freie Elektronenpaar im Carbanion von **44** keine Resonanzstabilisierung mit der benachbarten Phosphonatgruppe erfährt. Die Überlappung des gefüllten 2p-Orbitals des C1-Kohlenstoffs mit dem leeren 3d-Orbital des Phosphors ist vernachlässigbar.^[86]

⁸ *p*-Toluolsulfonylazid (**48**) wurde aus *p*-Toluolsulfonylchlorid und NaN₃ hergestellt. Siehe Kapitel 5.

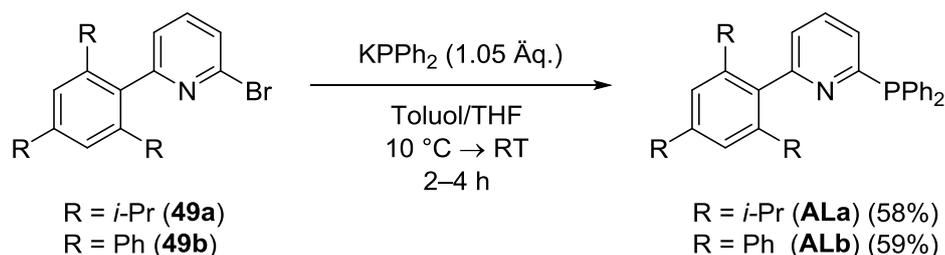
⁹ Interessanterweise lieferte die Michaelis-Becker-Reaktion bei Verwendung von Dimethylphosphonat und ¹³CH₃I eine Mischung von ¹³C-markiertem und unmarkiertem Dimethylmethylphosphonat.^[88]

Schema 1.1. 3-Stufige Synthese des Bestmann-Ohira-Reagenzes **BOR** bzw. dessen ^{13}C -Isotopomers $^{13}\text{C-BOR}$.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum des Bestmann-Ohira-Reagenzes **BOR** ist die Sensitivität des quaternären C1-Kohlenstoffes aufgrund des natürlich niedrigen ^{13}C -Gehalts von 1.1%, seiner geringen Relaxationsgeschwindigkeit sowie der Anwesenheit der benachbarten Stickstoffatome als Quadrupolkerne herabgesetzt, weshalb es nicht vom Rauschen unterschieden werden kann. Mithilfe der ^{13}C -Variante $^{13}\text{C-BOR}$ kann das Signal des C1-Atoms nun mühelos bei 64.6 ppm detektiert werden. Die $^1J_{\text{CP}}$ -Kopplungskonstante des Dubletts beträgt knapp 219 Hz.¹⁰

1.3.2 Metallvorläufer und Ligand der anti-Markovnikov-Hydratisierung

Der Rutheniumvorläufer $\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (**P**) ist in einer einstufigen Synthese aus Ruthenium(III)chlorid-Hydrat, Triphenylphosphin und Cyclopentadien zugänglich,^[82] wurde für die vorliegende Arbeit aber kommerziell erworben. Die dreistufige Synthese des Liganden ISIPHOS (**ALa**) ausgehend von 2,6-Dibrompyridin ist literaturbekannt.^[65] Da das 2-Bromo-6-arylpyridin **49a** bereits vorlag, wurde für diese Arbeit lediglich der letzte Syntheseschritt des Liganden ISIPHOS (**ALa**) in 58% Ausbeute realisiert (Schema 1.2). Auf dem gleichen Weg wurde der Ligand TRIPPYPHOS (**ALb**) aus dem Pyridinderivat **49b** synthetisiert, obgleich er in der Folge nicht zur Anwendung kam.



Schema 1.2. Nukleophile Phosphinierung zur Synthese der AZARYPHOS-Liganden **ALa** und **ALb**.

1.3.3 Testalkinylierungen mit regulärem **BOR** und $^{13}\text{C-BOR}$

Die Bestmann-Ohira-Alkinylierung mit **BOR** bzw. seinem ^{13}C -Isotopomer wurde an einer Reihe einfach zugänglicher Benzaldehyd-Derivate sowie an Indolcarbaldehyden getestet (Tabelle 1.1). Bei ersten Versuchen an reinem Benzaldehyd entwickelte sich die Isolierung des Produkts Phenylacetylen aufgrund dessen Flüchtigkeit schwierig.^[81] Mit 1-Naphthaldehyd (**50**) gelang die Alkinylierung zum Alkin **51a** sowie zum ^{13}C -Alkin **51b** problemlos in 73% bzw. 80% Ausbeute.^[81] Das Edukt enthielt ca. 4% des regioisomeren 2-Naphthaldehyd, sodass auch die Alkinylierung eine Mischung der beiden untrennbaren regioisomeren Produkte ergab. Anisaldehyd (**52**) konnte in 70% Ausbeute zu Alkin **53** alkinyliert werden, wobei 1.6 Äquivalente des Bestmann-Ohira-Reagenzes (**BOR**) für vollständigen Umsatz benötigt wurden. Eine bessere Ausbeute gelang mit NaOMe/THF und 1.5 Äquivalenten des Reagenzes **BOR**. Mit *p*-Hydroxybenzaldehyd (**54**) gelang die Reaktion zum Alkin **55** hingegen nicht. Unter den basischen Bedingungen entsteht das Phenolat anion, dessen π -Donoreffekt die Elektrophilie der Aldehydgruppe für

¹⁰ In der Tat wurde bei der Suche nach ^{13}C -NMR-Vergleichsspektren des unmarkierten **BOR** lediglich eine einzige Publikation mit einer Angabe der C1-Verschiebung gefunden (63.5 ppm, d, $^1J_{\text{CP}} = 220.2$ Hz).^[89] Die Werte des $^{13}\text{C-BOR}$ stimmen sehr gut mit denen von BROWN überein, der allerdings das Carbonylsignal (dd bei 190.2 ppm) nicht detektierte.^[88]

einen nukleophilen Angriff des DAMP-Anions zu sehr herabsetzt. Das Edukt **54** wurde in quantitativer Ausbeute wieder reisoliert. Ein unerwartetes Ergebnis trat bei der versuchten Alkinylierung von *p*-(Benzyloxy)benzaldehyd (**56**) zu Tage. Obwohl die DC-Analyse zunächst fast vollständigen Umsatz andeutete, wurde dennoch kein gewünschtes terminales Alkin **57**, sondern nach wässriger Aufarbeitung eine Mischung des Edukts **56**, des entsprechenden Dimethylacetals **145** und MeOH erhalten. GCMS-Analysen wiesen auf die augenblickliche Entstehung des Dimethylacetals **145** bei der Alkinylierung hin, das in CDCl₃ mit dem Aldehyd **56** im Gleichgewicht stand. Elektronenziehende Gruppen wie der Nitrosubstituent in **58**, führten erwartungsgemäß zu einer hohen Ausbeute des Alkinylierungsprodukts **59**. Tests der Alkinylierung von Indol-3-carbaldehyd-Derivaten zielten auf eine mögliche Anwendung der entsprechenden terminalen Alkine oder deren ¹³C-Isotopomere in der Synthese von Tryptophan nach anti-Markovnikov-Hydratisierung und Strecker-Synthese. Indol-3-carbaldehyd (**60**) ließ sich jedoch nicht zur Bestmann-Ohira-Reaktion bewegen.^[81] Die zum Aldehyd konjugierte Enamin-Struktur stellt keine passenden elektronischen Voraussetzungen für die Alkinylierung zu **61** bereit. Das Boc-geschützte Derivat **62** ging die Reaktion unter Standardbedingungen ebenfalls nicht ein, da die Schutzgruppe unter den basischen Bedingungen abgespalten wurde. Wurde die Bestmann-Ohira-Reaktion mit NaOMe in THF bei -78 °C durchgeführt, konnten einige Prozent (5%) des gewünschten terminalen Alkins **63** isoliert werden, wobei der Großteil der Substanz (~ 70%) wieder der Boc-Entschützung zum Opfer fiel. Das gleiche Schicksal hatte die *p*-Toluolsulfonylschutzgruppe im Derivat **64** zu erleiden und es wurde ebenfalls freier Indol-3-carbaldehyd (**60**) isoliert.

Tabelle 1.1. Bestmann-Ohira-Reaktion mit verschiedenen Aldehyden.

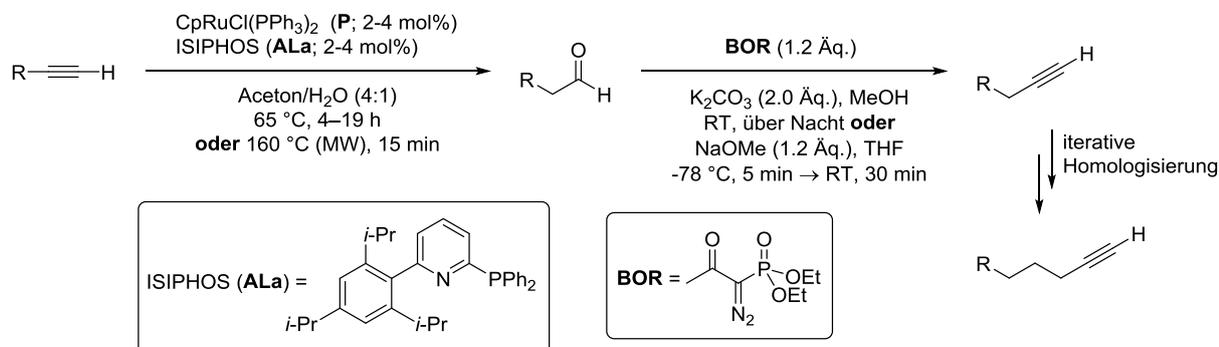
$$\begin{array}{ccc}
 \text{R}-\text{CHO} & \xrightarrow[\text{MeOH, RT}]{\text{BOR oder } ^{13}\text{C-BOR (1.2 \AA q.)}, \text{K}_2\text{CO}_3 (2.0 \AA q.)} & \text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} \\
 \mathbf{2} & & \mathbf{3}
 \end{array}$$

Substrat	Reagenz	T [h]	Produkt	Ausbeute [%] ^[a]
	BOR	17		73
	¹³ C-BOR	11		80
	BOR ^[b]	47		70
	BOR ^[b]	[c]		86
	BOR	20		0
	BOR	21		~ 1
	BOR	17		84
	BOR	30		0
R = H 60				
R = Boc 62	BOR	5	63	0
R = Boc 62	BOR	[c]	63	5
R = Ts 64	BOR	16	65	0

[a] Isolierte Ausbeute; [b] 1.5–1.6 Äq. **BOR**; [c] Reaktion mit NaOMe (1 M) in THF bei -78 °C, dann RT durchgeführt; [d] Edukt **56** wurde aus *p*-(Benzyloxy)benzylalkohol durch TEMPO-Oxidation synthetisiert.^[90]

1.4 Homologisierungen unter Verwendung von BOR

In diesem Kapitel sollen die wesentlichen Merkmale der Homologisierung terminaler Alkine, ihre Substratbreite sowie Limitierungen erläutert und zusammengefasst werden. Einige Ergebnisse wurden bereits im Zuge der eigenen Masterarbeit erzielt, welche im Folgenden gekennzeichnet sind.^[81]



Schema 1.3. 2-Stufige Reaktionssequenz der Homologisierung terminaler Alkine bestehend aus der katalytischen anti-Markovnikov-Hydratisierung und der Bestmann-Ohira-Reaktion.

Die Homologisierung einer Auswahl terminaler Alkine wurde durch die 2-stufige Sequenz, bestehend aus der katalytischen anti-Markovnikov-Hydratisierung und der anschließenden Bestmann-Ohira-Reaktion, erreicht (Schema 1.3).

Die anti-Markovnikov-Hydratisierung wurde mit 2–4 mol% $\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (**P**) und einer äquimolaren Menge des Pyridylphosphanliganden ISIPHOS (**ALa**) unter konventioneller Erhitzung oder unter Mikrowellenerhitzung in einer Aceton/ H_2O -Mischung (4:1) durchgeführt.^[66] Beide Wege führten laut Dünnschichtchromatographie gleichermaßen zu quantitativem Umsatz des Alkyls. Die Lösungsmittel Aceton und H_2O wurden separat mit Argon entgast und gelagert und erst für die Reaktion im gewünschten Verhältnis gemischt. Im Falle einer Entgasung der bereits existierenden Aceton/ H_2O -Mischung ist mit einer Abweichung vom idealen Mischungsverhältnis 4:1 zu rechnen. Bei Anwendung der konventionellen Erhitzung muss keine aufwändige Schlenktechnik zum Evakuieren des Schlenkrohres erfolgen; eine einfache Zugabe der Komponenten unter Argon-Gegenstrom lieferte stets zufriedenstellende und reproduzierbare Ergebnisse. Dieser praktische Vorteil ist vor allem im Hinblick auf die Anwendung der mikrowellenunterstützten anti-Markovnikov-Hydratisierung erwähnenswert, da keine besondere Apparatur bzw. Technik zum Evakuieren der Mikrowellen-Reaktionsgefäße benötigt wird. Nach erfolgter Reaktion wurde der Rohaldehyd durch wässrige Aufarbeitung (ges. NaCl -Lösung, Et_2O bzw. TBME^{11}) gewonnen und nach eventueller NMR-spektroskopischer Untersuchung direkt der Bestmann-Ohira-Alkinylierung unterworfen.

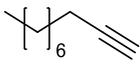
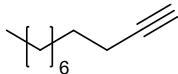
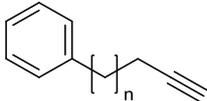
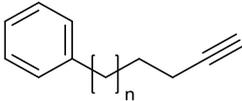
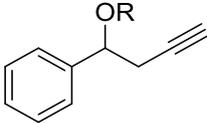
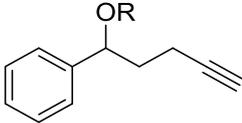
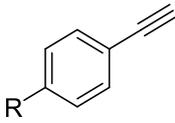
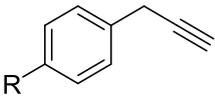
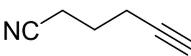
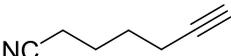
Die Bestmann-Ohira-Alkinylierung wurde klassischerweise mit 1.2 Äquivalenten des Reagenzes **BOR** und 2.0 Äquivalenten K_2CO_3 in MeOH bei Raumtemperatur realisiert. Das K_2CO_3 wurde vor Gebrauch fein gemörsert. Es löst sich in MeOH bei Raumtemperatur zunächst nicht, sodass es als heterogene Base mit dem Lösungsmittel interagiert. Nach der üblichen Reaktionszeit über Nacht zeigte sich das

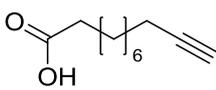
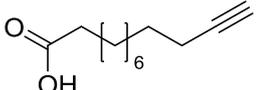
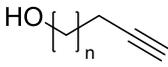
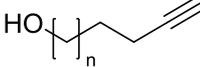
¹¹ Et_2O technischer Qualität sollte vor Verwendung auf alle Fälle destilliert werden, da sonst der Rohaldehyd beim Einengen Peroxiden ausgesetzt sein kann was zu Ausbeuteverlust führt. Im Zweifelsfall ist der Ersatz durch TBME zu empfehlen.

Reaktionsgemisch als klare gelbliche Lösung, die mit Et₂O bzw. TBME und NaHCO₃ (5% aq.) aufgearbeitet wurde. Bei basenlabilen Substraten versprach eine alternative Methode mit NaOMe in THF höhere Ausbeuten. Hierfür wurden 1.2 Äquivalente des Bestmann-Ohira-Reagenzes **BOR** in THF gelöst und auf -78 °C gekühlt, bevor eine 1 M NaOMe-Lösung (1.2 Äq.) zugetropft wurde. Nach 15–20 Minuten, in denen das Reagenz **BOR** deacetyliert wird (siehe Abbildung 1.11), wurde der Rohaldehyd in THF zugegeben und die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt.

Tabelle 1.2 fasst die Ergebnisse der Homologisierungen zusammen, welche im Folgenden näher erläutert werden.

Tabelle 1.2. Homologisierungen terminaler Alkine durch eine Hydratisierungs-Alkinylierungs-Sequenz.

Substrat	Hydratisierung ^[a]	Alkinylierung ^[b]	Produkt	Ausbeute [%]
 66	H1 (2 mol%)	A1	 67a	85
 n = 1 68	H1 (2 mol%)	A1	 n = 1 69a	75
n = 2 69a	H1 (2 mol%)	A1	n = 2 70a	69
n = 3 70a	H1 (2 mol%)	A1	n = 3 71a	71
 R = Ac 72	H1 (2 mol%)	A2	 R = Ac 73	42
R = TBS 74	H1 (4 mol%)	A1	R = TBS 75	80
 R = <i>t</i> -Bu 76	H1 (2 mol%)	A1	 R = <i>t</i> -Bu 77	45
	H1 (2 mol%)	A2		72
R = <i>n</i> -Pr 78	H1 (2 mol%)	A1	R = <i>n</i> -Pr 79a	49
	H1 (2 mol%)	A2		65
 80	H1 (4 mol%)	A2	 81	44
 82	H1 (4 mol%)	A1	 83	70

	H1 (2 mol%)	A1		76		
84a			85a			
	n = 8 86	H2 (2 mol%; 19 h)	A1		n = 8 87a	92
	n = 9 87a	H2 (2 mol%; 12 h)	A1		n = 9 88a	78
	n = 10 88a	H1 (2 mol%)	A1		n = 10 89a	80

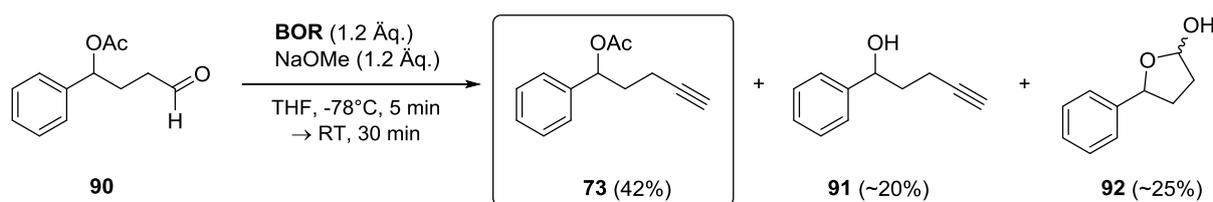
[a] H1 = CpRuCl(PPh₃)₂ (**P**; x mol%), ISIPHOS (**ALa**; x mol%), Aceton/H₂O (4:1), Alkin, MW, 160 °C, 15 min; H2 = CpRuCl(PPh₃)₂ (**P**; x mol%), ISIPHOS (**ALa**; x mol%), Aceton/H₂O (4:1), 65 °C, 30–40 min, dann Zugabe von Alkin; [b] A1 = Bestmann-Ohira-Reagenz (**BOR**; 1.2 Äq.), K₂CO₃ (2.0 Äq.), MeOH, RT, über Nacht; A2 = Bestmann-Ohira-Reagenz (**BOR**; 1.2 Äq.), 1 M NaOMe (1.2 Äq.), THF, -78 °C, dann Zugabe von Rohaldehyd, 5–15 min bei -78 °C und 30 min bei RT.

Dec-1-in (66). Ein alkylsubstituiertes terminales Alkin ohne funktionelle Gruppen wie Dec-1-in (**66**) ließ sich in 85% Ausbeute homologisieren. Da anfängliche Probleme bei der Hydratisierung (nur ca. 20% Umsatz) weder auf ein fehlerhaftes Reaktionssystem noch auf eine fehlerhafte Aufarbeitung zurückzuführen waren, wurde das Edukt als Lösung in Hexan zur Entfernung möglicher Peroxide über Aluminiumoxid filtriert. Im Anschluss gelangen sowohl Hydratisierung als auch Alkinylierung zu Undec-1-in (**67a**) ohne Probleme. Nach der wässrigen Aufarbeitung muss auf ein vorsichtiges Einengen der organischen Phase geachtet werden, da sonst trotz hohem Siedepunkt ($T_{\text{Sdp.}}(1\text{-Undecin}) \approx 198 \text{ °C}$) mit Substanzverlust zu rechnen ist. Eine säulenchromatographische Isolierung mit Pentan trennt unter Umständen nicht alle Nebenprodukte (wie z.B. ISIPHOS-Reste) ab; eine Aufreinigung durch Kugelrohrdestillation bewährte sich als Alternative.

4-Phenylbut-1-in (68).^[81] Die Hydratisierung von 4-Phenylbut-1-in (**68**) diente bereits als Modellreaktion für kinetische Messungen.^[66] Das Alkin lässt sich mit 2 mol% des Katalysators in 4-Phenylbutanal überführen, welches in der Bestmann-Ohira-Alkinylierung in 75% Ausbeute zu 5-Phenylpent-1-in (**69a**) reagiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung muss zur Vermeidung von Substanzverlust auf behutsames Einengen der organischen Phase Wert gelegt werden. Die problemlose Homologisierung in guten Ausbeuten führte zum Ziel einer iterativen Durchführung der Hydratisierungs-Alkinylierungs-Sequenz, wodurch eine synthetische Lösung zum Einbau beliebig vieler Kohlenstoffatome in ein Substrat geschaffen wäre. Demgemäß wurden ausgehend von 5-Phenylpent-1-in (**69a**) zwei weitere Homologisierungen zu 6-Phenylhex-1-in (**70a**; 69% Ausbeute) und 7-Phenylhept-1-in (**71a**; 71%) realisiert. Nach insgesamt 6 Stufen (3 Hydratisierungen und 3 Alkinylierungen) wurde 4-Phenylbut-1-in (**68**) in 37% Gesamtausbeute in 7-Phenylhept-1-in (**71a**) überführt, wobei die jeweiligen terminalen Alkine säulenchromatographisch isoliert wurden.

1-Phenylbut-3-in-1-ylacetat (72). Das verwendete Edukt 1-Phenylbut-3-in-1-ylacetat (**72**) lag als Mischung mit seinem Allen (Alkin:Allen = 1:0.09) vor und Hydratisierungen verliefen mit 2 mol% Katalysator zunächst nicht quantitativ. Allene beeinflussen die Hydratisierung nicht,^[91] sodass andere

Verunreinigungen wie Peroxide für die unvollständige Reaktion verantwortlich gemacht wurden. Nachdem das Edukt säulenchromatographisch gereinigt wurde, ließ sich das reine Alkin **72** mit 2 mol% des Katalysators problemlos in den entsprechenden Aldehyd **90** überführen. Aufgrund der basenlabilen Acetylenschutzgruppe wurde die Alkinylierung nicht in basischem MeOH,^[81] sondern mit NaOMe in THF verwirklicht und das homologisierte Alkin **73** in 42% Ausbeute erhalten. Eine DC-Analyse des Rohprodukts offenbarte neben dem gewünschten Produkt die Anwesenheit mehrerer Nebenprodukte ähnlicher R_f -Werte, von denen der freie Alkohol **91** identifiziert, jedoch nicht rein isoliert werden konnte (GCMS-Analyse der Fraktion zeigte nur ein passendes Signal mit $[M-H]^+$ = 159; NMR-Analyse ließ aber auf Anwesenheit unbekannter Nebenprodukte schließen). Des Weiteren wurde 5-Phenyltetrahydrofuran-2-ol **92** in einer komplexen Mischfraktion als Diastereomerenpaar identifiziert, dessen Entstehung durch Deacetylierung des Aldehyds **90** mit anschließendem Ringschluss zum Lactol erklärt werden kann.¹² Auch ein Anteil dessen Oxidationsproduktes 5-Phenyldihydrofuran-2(3*H*)-on wurde in der Mischung mit Lactol **92** vermutet, was einzelne Signale im ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum nahelegten. Versuche zur Optimierung der Ausbeute des Alkins **73** durch Reaktionsabbruch bei -78 °C statt bei Raumtemperatur scheiterten. In diesem Fall konnte kein Produkt **73** nachgewiesen werden.



Schema 1.4. Alkinylierung von 4-Oxo-1-phenylbutylacetat (**90**) führt zum gewünschten Alkin **73** sowie zu Nebenprodukten.

tert-Butyldimethyl((1-phenylbut-3-in-1-yl)oxy)silan (74**).** Die *tert*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe (TBS) weist eine hohe Stabilität gegenüber basischer Hydrolyse auf,^[93] sodass weniger Nebenreaktionen im Vergleich zur basenlabilen Acetatschutzgruppe erwartet wurden. In der Tat wurde *tert*-Butyldimethyl((1-phenylbut-3-in-1-yl)oxy)silan (**74**) ohne Probleme in 80% Ausbeute durch die Kombination aus anti-Markovnikov-Hydratisierung (4 mol% Katalysator) und Bestmann-Ohira-Reaktion zu *tert*-Butyldimethyl((1-phenylpent-4-in-1-yl)oxy)silan (**75**) homologisiert.

1-(tert-Butyl)-4-ethynylbenzol (76**).** Die Standardbedingungen der Alkinylierung ($K_2CO_3/MeOH$) führten zu einer Ausbeute von 45% an 1-(*tert*-Butyl)-4-(prop-2-in-1-yl)benzol (**77**). Offenbar ist unter diesen Bedingungen die benzyliche Position des intermediären Phenylacetaldehydderivats anfällig für Nebenreaktionen. Eine höhere Ausbeute wurde mit dem System NaOMe in THF erreicht, wobei 72% des homologisierten Produkts 1-(*tert*-Butyl)-4-(prop-2-in-1-yl)benzol (**77**) isoliert wurden.

1-Ethynyl-4-propylbenzol (78**).** Ähnlich der Homologisierung von 1-(*tert*-Butyl)-4-ethynylbenzol (**76**) lieferte die Reaktion mit 1-Ethynyl-4-propylbenzol (**78**) unter den Standardbedingungen der Alkinylierung

¹² Das ¹H-NMR-Spektrum der Fraktion des Lactols **92** zeigt noch ein Aldehydsignal bei 9.90 ppm (t, $J = 0.7$ Hz) sowie ein Multiplett um 5.51 ppm (dd, $J = 8.0, 6.2$ Hz). Logisch wäre die Anwesenheit der offenen Form (4-Hydroxy-4-phenylbutanal) des Lactols **92** im Gleichgewicht. Die Verschiebungen passen allerdings nicht zu Vergleichsspektren^[92], sodass keine eindeutige Strukturzuordnung erfolgen kann.

49% an sauberem Produkt 1-(Prop-2-in-1-yl)-4-propylbenzol (**79a**).^[81] Die Anwendung der alternativen Bedingungen (NaOMe/THF) führte zu 65% Ausbeute an Alkin **79a**. Neben der Reifraktion des Produkts wurde noch eine Mischfraktion, bestehend aus dem Homologisierungsprodukt **79a** und dem Edukt 1-Ethynyl-4-propylbenzol (**78**; $\approx 17\%$; Verhältnis Edukt/Produkt $\approx 1:5$) isoliert. Die katalytische anti-Markovnikov-Hydratisierung lief quantitativ ab (Analyse durch NMR-Spektroskopie des Rohaldehyds), sodass die isolierte Menge des Edukts **78** wohl im Alkinylierungsschritt aus dem Phenylacetaldehydderivat bzw. dessen Enolat durch Dehydratisierung entstanden sein muss. Ein hypothetischer Reaktionsweg ist in Abbildung 1.14 aufgezeigt.

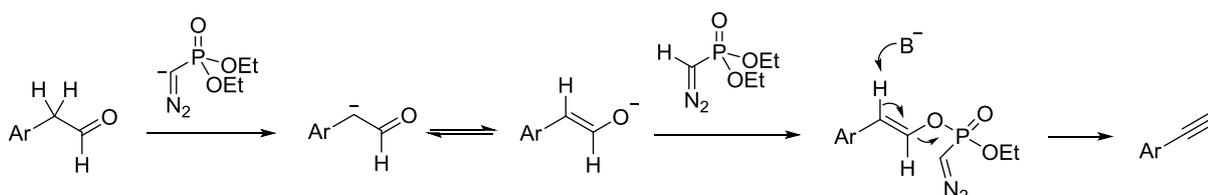


Abbildung 1.14. Möglicher Reaktionspfad erklärt das Auftreten von Phenylacetylderivaten als Nebenprodukte im Alkinylierungsschritt von Phenylacetaldehyden.

4,4-Dimethylhept-6-in-2-on (80). Die katalytische anti-Markovnikov-Hydratisierung eines Ketons wie 4,4-Dimethylhept-6-in-2-on (**80**) unter konventioneller Erhitzung (65 °C, 6 h) ergab eine Mischung des offenkettigen Aldehyds **93** und der Aldehyde **94** sowie **95** (**93:94:95** $\approx 3:1:12$), welche über die Multiplizitäten der entsprechenden Aldehydsignale im ¹H-NMR-Spektrum identifiziert werden konnten.^[81] Die mikrowellenunterstützte Hydratisierung (160 °C, 15 min) führte überwiegend zur offenkettigen Form **93** (**93:94:95** $\approx 80:6:1$). Die Bedingungen der klassischen Bestmann-Ohira-Reaktion (K₂CO₃/MeOH) leiteten eine intramolekulare Aldolkondensation des offenkettigen Aldehyds **93** zu **95** ein, weshalb die Alkinylierung zum homologisierten terminalen Alkin **81** unter diesen Bedingungen nicht gelang.^[81] Besser verlief die Alkinylierung in THF mit NaOMe, bei der 44% des gewünschten Produkts 4,4-Dimethyloct-7-in-2-on (**81**) erhalten wurden.

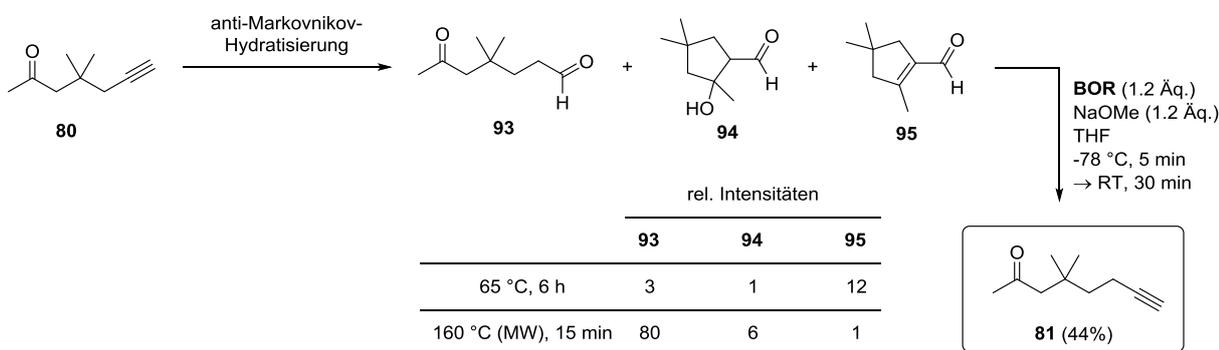


Abbildung 1.15. Hydratisierungsprodukte von Alkin **80** und deren relative Intensitäten sowie Alkinylierung zum homologisierten terminalen Alkin **81**.

Hex-5-innitril (82). Eine vollständige Hydratisierung von Hex-5-innitril (**82**) gelang mit 4 mol% des Katalysators unter Mikrowellenerhitzung. Dieses Ergebnis unterstreicht die außergewöhnliche Leistung des Katalysatorsystems, da GROTHJAHNS System (Katalysator **36** (2 mol%; siehe Abbildung 1.8), H₂O (5 Äq.), Aceton, 70 °C) für die Hydratisierung von Hex-5-innitril (**82**) 96 Stunden benötigte.^[59] HINTERMANN

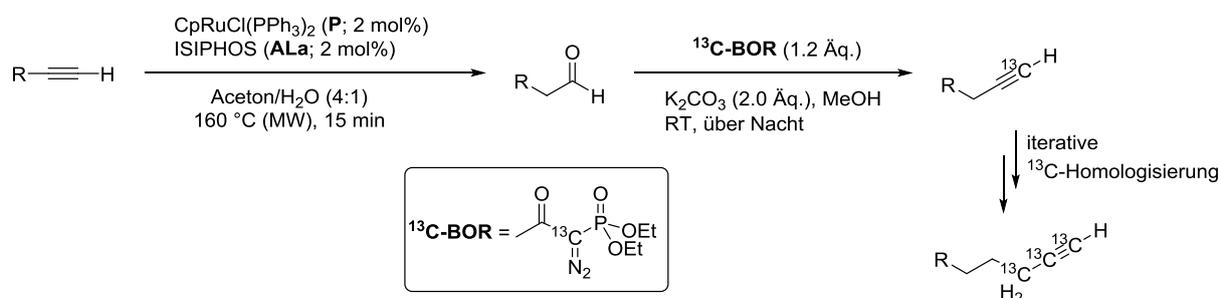
wies mit kinetischen Messungen die kompetitive Inhibierung des Katalysators durch Koordination von Acetonitril an das Metallzentrum nach.^[66] Die Bestmann-Ohira-Alkinylierung lieferte Hept-6-innitril (**83**) in 70% Ausbeute und ca. 98% Reinheit.

Undec-10-insäure (84a).^[81] Die Hydratisierung von Undec-10-insäure (**84a**) verlief quantitativ mit 2 mol% des Katalysators. Nach erfolgter Bestmann-Ohira-Reaktion wurde bei der wässrigen Aufarbeitung mit 2 N HCl angesäuert und säulenchromatographische Reinigung mit 1% Essigsäure im Eluent ergab die homologisierte Carbonsäure Dodec-11-insäure (**85a**) in 76% Ausbeute als weißen Feststoff.

Undec-10-in-1-ol (86). Die Homologisierung von Undec-10-in-1-ol (**86**) zu Dodec-11-in-1-ol (**87a**) wurde in 92% Ausbeute erreicht.^[81] Die hohe Ausbeute und die unkomplizierte Handhabung der Substanz als kristalliner Feststoff waren erfreulich, sodass die Kettenverlängerung dieses Substrats als weiteres Modell für eine iterative Homologisierung herangezogen wurde. Die zweite Homologisierung zu Tridec-12-in-1-ol (**88a**) gelang in 78% Ausbeute, die dritte Homologisierung zu Tetradec-13-in-1-ol (**89a**) in 80% Ausbeute (57% Gesamtausbeute).

1.5 Homologisierungen unter Verwendung von ¹³C-BOR

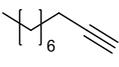
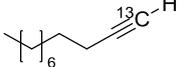
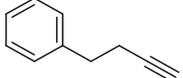
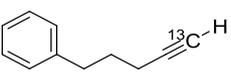
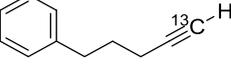
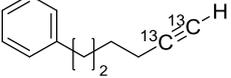
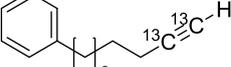
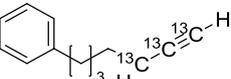
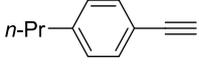
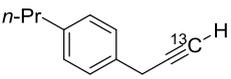
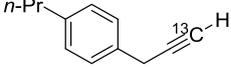
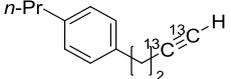
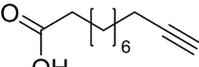
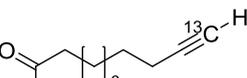
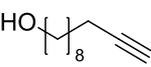
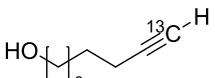
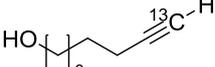
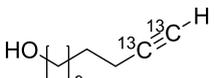
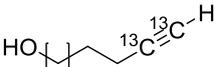
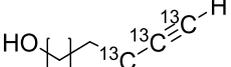
Das vorangegangene Kapitel legte den Grundstein für ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit: die Synthese ¹³C-markierter Verbindungen durch den Einsatz eines ¹³C-markierten Bestmann-Ohira-Reagenzes. Ebenso sollte die Möglichkeit der Synthese mehrfach markierter Verbindungen durch den iterativen Einsatz der ¹³C-Homologisierung aufgezeigt werden (Schema 1.5). Der Einbau ¹³C-markierter Kohlenstoffe hat das Auftreten mehrerer sonst nicht sichtbarer skalarer Kopplungen in den NMR-Spektren zur Folge, welche auch kurz diskutiert werden.



Schema 1.5. Einfache und iterative ¹³C-Homologisierung terminaler Alkine mit ¹³C-BOR.

Mit dem erworbenen Wissen über Substratbreite und Limitierungen der regulären Homologisierungen aus Kapitel 1.4 wurden nun ausgewählte Alkine der ¹³C-Homologisierung unterworfen (Tabelle 1.3). Die Bedingungen der Hydratisierung als auch der Alkinylierung entsprachen denjenigen der unmarkierten Variante.

Tabelle 1.3. ^{13}C -Homologisierungen terminaler Alkine durch eine Hydratisierungs-Alkinylierungs-Sequenz.

Substrat	Hydratisierung ^[a]	Alkinylierung ^[b]	Produkt	Ausbeute [%]
 66	H1	^{13}C -A1	 67b	78
 68	H1	^{13}C -A1	 69b	79
 69b	H1	^{13}C -A1	 70b	81
 70b	H1	^{13}C -A1	 71b	76
 78	H1	^{13}C -A1	 79b	42
 79b	H1	^{13}C -A1	 96	39
 84a	H1	^{13}C -A1	 85b	69
 86	H1	^{13}C -A1	 87b	92
 87b	H1	^{13}C -A1	 88b	91
 88b	H1	^{13}C -A1	 89b	74

[a] H1 = CpRuCl(PPh₃)₂ (**P**; 2 mol%), ISIPHOS (**ALa**; 2 mol%), Aceton/H₂O (4:1), Alkin, MW, 160 °C, 15 min; [b]

^{13}C -A1 = ^{13}C -Bestmann-Ohira-Reagenz (^{13}C -**BOR**; 1.2 Äq.), K₂CO₃ (2.0 Äq.), MeOH, RT, über Nacht.

Dec-1-in (66). Dec-1-in (**66**) wurde durch die 2-stufige Sequenz ohne Mühe in 78% Ausbeute in [$1\text{-}^{13}\text{C}$]-Undec-1-in (**67b**) überführt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt.

4-Phenylbut-1-in (68). Mithilfe der ^{13}C -Homologisierung wurden schrittweise drei markierte Kohlenstoffe in die Kette eingebaut, wobei jeweils Ausbeuten um die 80% pro Iterationsschritt erzielt wurden.¹³

1-Ethynyl-4-propylbenzol (78).^[81] Im Zuge der Masterarbeit wurde 1-Ethynyl-4-propylbenzol (**78**) einer zweifachen ^{13}C -Homologisierung zum Alkin **96** unterworfen und jeweils ca. 40% Ausbeute erreicht. Dabei wurde für die Alkinylierung noch nicht die NaOMe/THF-Methode bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ verwendet, was die moderate Ausbeute erklärt.

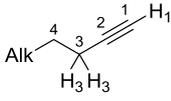
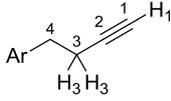
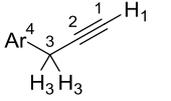
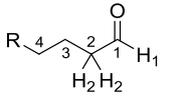
Undec-10-insäure (84a). Die Ausbeute der ^{13}C -Homologisierung von Undec-10-insäure (**84a**) zum markierten Alkin **85b** lag mit 69% etwas unter der Ausbeute der unmarkierten Variante.¹³

Undec-10-in-1-ol (86). Die positive Erfahrung der Homologisierung des Substrats in regulärer Form prädestinierte Undec-10-in-1-ol (**86**) zu einer weiteren iterativen ^{13}C -Kettenverlängerung. Die schrittweise fallenden Ausbeuten von 92% bis 74% sind wohl auf die relativ gesehen größeren Verluste (Kolbenwand...) bei sinkender Substanzmenge zurückzuführen.

Mithilfe der markierten terminalen Alkine als auch der intermediären Aldehyde sind vielerlei Aussagen über C-C- als auch C-H-Kopplungskonstanten in der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie möglich (Tabelle 1.4), die mit Literaturwerten aus existierenden Übersichtsartikeln übereinstimmen.^[94] So bestätigen die beobachteten Kopplungskonstanten den bekannten Trend, dass mit zunehmendem s-Charakter der beteiligten Kohlenstoff-Hybridorbitale die Kopplungskonstanten steigen. Während die $^1J_{\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}}$ -Kopplungen bei 125–130 Hz liegen, wurde bei den ^{13}C -markierten Aldehyden eine $^1J_{\text{C}1(\text{sp}^2)\text{-H}1}$ -Kopplung von ca. 170 Hz und bei den Alkinen eine $^1J_{\text{C}1(\text{sp})\text{-H}1}$ von knapp 250 Hz gefunden. Der gleiche Trend ist auch bei den $^2J_{\text{C-H}}$ -Kopplungen zu erkennen: $^2J_{\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}1}$ beträgt 24 Hz und $^2J_{\text{C}(\text{sp})\text{-H}1}$ ca. 50 Hz. Die Gesetzmäßigkeit der zunehmenden J -Werte bei zunehmendem s-Charakter der beteiligten Atome gilt auch für die homonuklearen J_{CC} -Kopplungen, bei denen der Trend von 34–35 Hz ($^1J_{\text{C}(\text{sp}^3)\text{-C}(\text{sp}^3)}$) und ca. 39 Hz ($^1J_{\text{C}(\text{sp}^2)\text{-C}(\text{sp}^3)}$) bis zu 65 Hz ($^1J_{\text{C}(\text{sp})\text{-C}(\text{sp}^3)}$) und über 170 Hz ($^1J_{\text{C}(\text{sp})\text{-C}(\text{sp})}$) geht. Selbstverständlich offenbaren sich auch die Abhängigkeiten der hetero- sowie homonuklearen Kopplungskonstanten vom Bindungsabstand der koppelnden Kerne. Bei den Alkinen beträgt beispielsweise die $^3J_{\text{C}(\text{sp})\text{-H}}$ -Kopplungskonstante rund 4 Hz, die $^2J_{\text{C}(\text{sp})\text{-H}}$ -Kopplung ca. 50 Hz und die direkte $^1J_{\text{C}(\text{sp})\text{-H}}$ -Kopplung fast 250 Hz.

¹³ In der Masterarbeit wurden bereits einfache ^{13}C -Homologisierungen folgender Verbindungen realisiert: 4-Phenylbut-1-in (**68**; 40% Ausbeute), Undec-10-insäure (**84a**; 52%).^[81]

Tabelle 1.4. Übersicht verschiedener Kopplungskonstanten terminaler Alkine sowie eines Aldehyds, welche mithilfe der entsprechenden ^{13}C -markierten Verbindungen erhalten wurden.

J [Hz]					J [Hz]
	[a]	[b]	[b]	[a]	
$^1J_{\text{C1(sp)}-\text{C2(sp)}}$	170.0–170.6	171.3	173.3	38.7–38.8	$^1J_{\text{C1(sp2)}-\text{C2(sp3)}}$
$^2J_{\text{C1(sp)}-\text{C3(sp3)}}$	10.3–10.6	10.7	10.8	1.5–3.4	$^2J_{\text{C1(sp2)}-\text{C3(sp3)}}$
$^3J_{\text{C1(sp)}-\text{C4(sp3)}}$	2.0–2.2	2.4	2.1 ^[c]	1.4 ^[b]	$^3J_{\text{C1(sp2)}-\text{C4(sp3)}}$
$^1J_{\text{C2(sp)}-\text{C3(sp3)}}$	65.3–65.4	66.0	n.d.	34.5 ^[b]	$^1J_{\text{C2(sp3)}-\text{C3(sp3)}}$
$^2J_{\text{C2(sp)}-\text{C4(sp3)}}$	2.9–3.2	2.9	n.d.	3.9 ^[b]	$^2J_{\text{C2(sp3)}-\text{C4(sp3)}}$
$^1J_{\text{C3(sp3)}-\text{C4(sp3)}}$	33.9–34.0	n.d.	n.d.	169.7–170.3	$^1J_{\text{C1(sp2)}-\text{H1}}$
$^1J_{\text{C1(sp)}-\text{H1}}$	246.6–247.6	247.0	248.8	23.9–24.1	$^2J_{\text{C2(sp3)}-\text{H1}}$
$^2J_{\text{C2(sp)}-\text{H1}}$	49.6–50.7	50.2	n.d.	125.5	$^1J_{\text{C2(sp3)}-\text{H2}}$
$^3J_{\text{C1(sp)}-\text{H3}}$	4.2–4.3	n.d.	n.d.		
$^1J_{\text{C3(sp3)}-\text{H3}}$	130.1–130.3	n.d.	n.d.		

n.d. = nicht detektiert, meint aufgrund mangelnder Signalintensität nicht sichtbare Kopplungen; [a] Bereich der Kopplungskonstanten wurde durch Auswertung aller verfügbarer NMR-Spektren der 1-fach, 2-fach und 3-fach ^{13}C -markierten Verbindungen ermittelt; [b] Werte wurden von einer einzigen Verbindung erhalten; [c] $^3J_{\text{C1(sp)}-\text{C4(sp2)}}$.

1.6 Diversität ^{13}C -markierter funktioneller Strukturen

Im vorigen Kapitel wurde der erfolgreiche Einsatz ^{13}C -markierter Reagenzien zur Gewinnung markierter Aldehyde bzw. terminaler Alkine erläutert. Im Folgenden war zu zeigen, dass ^{13}C -markierte Alkine dank der ausgearbeiteten Homologisierungssequenz als synthetische Plattform einer Vielzahl funktioneller ^{13}C -markierter Strukturen dienen können (Abbildung 1.16). Dies soll den außerordentlich wertvollen Charakter von Aldehyden sowie Alkinen als Ausgangsmaterialien in der Synthese verdeutlichen und den Nutzen einer gegenseitigen Transformation durch katalytische anti-Markovnikov-Hydratisierung bzw. Bestmann-Ohira-Reaktion unter Beweis stellen. Ausgehend von den stabilen und oxidationsunempfindlichen ^{13}C -markierten terminalen Alkinen lässt sich in nur einem Schritt bereits ein hohes Maß an Heterofunktionalität in ein Molekül einbauen. Aus den Alkinen sind, wie in Kapitel 1.5 beschrieben, spielend ^{13}C -markierte Aldehyde zugänglich, aus denen wiederum eine Bandbreite weiterer Derivatisierungen möglich ist. Die kurzen Reaktionszeiten der anti-Markovnikov-Hydratisierung sowie der Cyanhydrin-Bildung (jeweils ca. 15 min) untermauern deren praktischen synthetischen Nutzen. Die vorgestellten Derivatisierungen bieten sich vor allem auch für späte Schritte der Synthese komplexer Naturstoffe an, da die beeindruckende Chemo- und Regioselektivität der anti-Markovnikov-Hydratisierung lästige Nebenprodukte vermeidet.

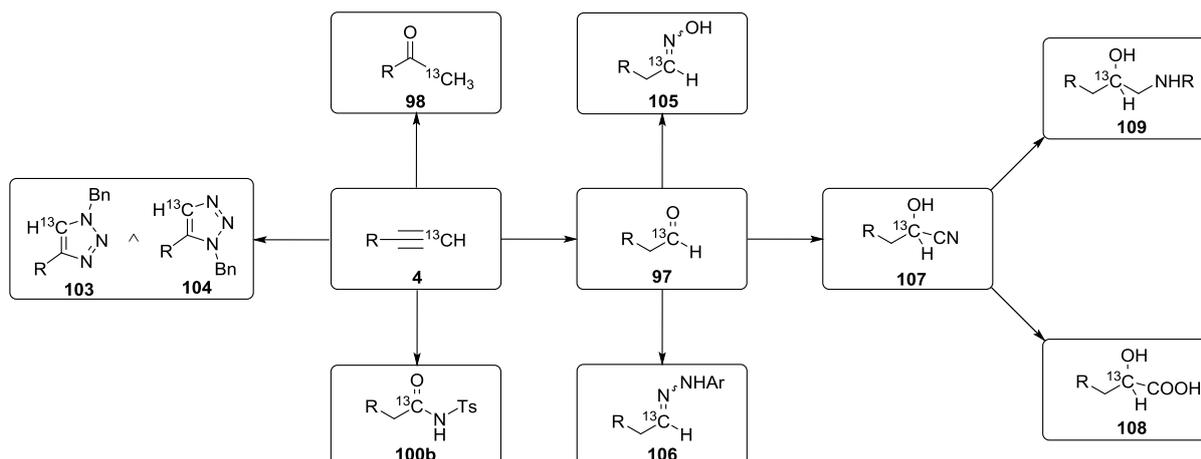


Abbildung 1.16. Übersicht der durchgeführten Derivatisierungsreaktionen mit ^{13}C -markierten Alkinen **4** bzw. Aldehyden **97**.

Folgende Derivatisierungen wurden mit markierten Alkinen **4** ausgeführt (Abbildung 1.16):

Markovnikov-Hydratisierung. Wie bereits in Kapitel 1.2 beschrieben, können terminale Alkine **4** als maskierte Methylketone **98** betrachtet werden, da diese durch eine Au-katalysierte Markovnikov-Hydratisierung zugänglich sind.

Hydrative Amidsynthese. *N*-Sulfonamide **100a** spielen als Linker-Moleküle eine wichtige Rolle in der bioorganischen und medizinischen Chemie.^[95] Deren Synthese entwickelte CHANG in einem Cu-katalysierten Schritt aus terminalen Alkinen, Sulfonylaziden und H_2O , die hier auf ^{13}C -markierte Alkine **4** angewandt wurde.^[96,97] Der Reaktionsverlauf wird dabei maßgeblich von der 5-Cu-Triazol-Spezies **99** bestimmt, welche sowohl in der hydrativen Amidsynthese als auch in der Kupfer-katalysierten Alkin-Azid-Kupplung (CuAAC) als Intermediat auftritt.^[98,99] Durch die Wahl geeigneter Bedingungen stehen selektive Syntheserouten zu *N*-Sulfonamiden **100a** oder zu 4-substituierten 1-(*N*-Sulfonyl)-1,2,3-triazolen **101** zur Verfügung (Abbildung 1.17).¹⁴

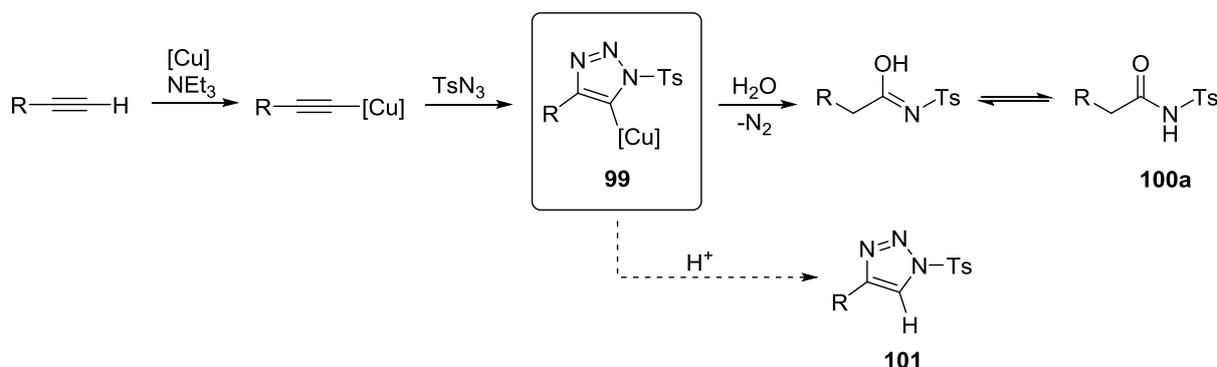


Abbildung 1.17. Reaktionspfad der hydrativen Amidsynthese; [Cu] impliziert eine ligandstabilisierte Cu(I)-Spezies.

1,3-dipolare Cycloaddition. Mit einem ^{13}C -markierten terminalen Alkin **4** und Benzylazid (**102**) wurden 1,3-dipolare Cycloadditionen („Click“-Reaktionen) realisiert. Je nach Katalysator ist das 1,4- (**103**) oder

¹⁴ Bedingungen zur Synthese von *N*-Sulfonamiden **100a**: CuI (10 mol%), NEt_3 , H_2O , CHCl_3 , 25 °C; Bedingungen zur Synthese von Triazolen **101**: CuI (10 mol%), 2,6-Lutidin, CHCl_3 , 0 °C

das 1,5-Regioisomer **104** zugänglich. Ergebnisse dazu werden in Kapitel 2 eigens thematisiert, da im Laufe dieses Projekts weiterführende Studien durchgeführt wurden.

Aldoxim-Bildung. Ein ^{13}C -markierter Aldehyd **97** wurde aus einem markierten terminalen Alkin **4** durch die Ru-katalysierte Hydratisierung dargestellt und im Anschluss in ein ^{13}C -markiertes Aldoxim **105** überführt.

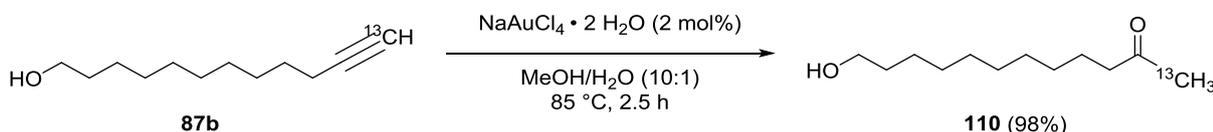
Hydrazon-Bildung. Der Zugang zu ^{13}C -markierten Hydrazonen **106** ist in 2 Schritten aus dem entsprechenden terminalen Alkin **4** möglich.

Synthese einer α -Hydroxycarbonsäure via Cyanhydrin. ^{13}C -markierte Aldehyde **97** können in nur einem Schritt in ^{13}C -markierte Cyanhydrine **107** überführt werden, die wiederum als Ausgangspunkt verschiedener Anschlussreaktionen dienen. Durch saure Hydrolyse lassen sich ^{13}C -markierte α -Hydroxycarbonsäuren **108** synthetisieren.

Synthese N-geschützter 1,2-Aminoalkohole via Cyanhydrin. ^{13}C -markierte geschützte 2-Aminoalkohole **109** können durch Reduktion des intermediären ^{13}C -markierten Cyanhydrins **107** dargestellt werden.

1.6.1 Markovnikov-Hydratisierung

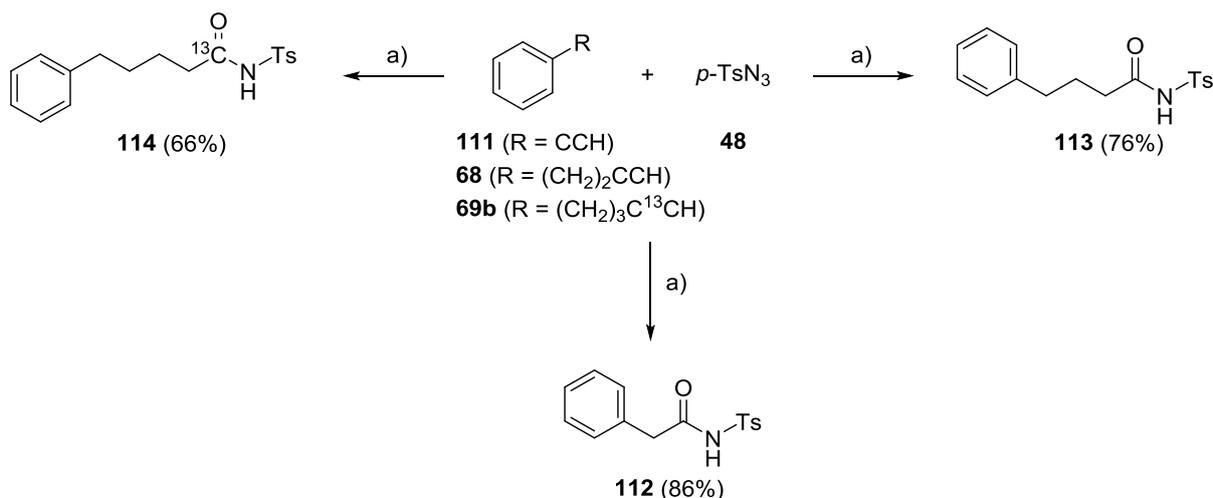
Ausgehend von $[12\text{-}^{13}\text{C}]$ -Dodec-11-in-1-ol (**87b**) wurde $[1\text{-}^{13}\text{C}]$ -12-Hydroxydodecan-2-on (**110**) in 98% Ausbeute durch eine Au-katalysierte Hydratisierung in einem MeOH/H₂O-Gemisch synthetisiert (Schema 1.7).^[39] Das Produkt ließ sich einfach durch Säulenchromatographie isolieren und fiel als weiß-beiger Feststoff an.



Schema 1.7. Au-katalysierte Markovnikov-Hydratisierung von $[12\text{-}^{13}\text{C}]$ -Dodec-11-in-1-ol (**87b**).

1.6.2 Hydrative Amidsynthese

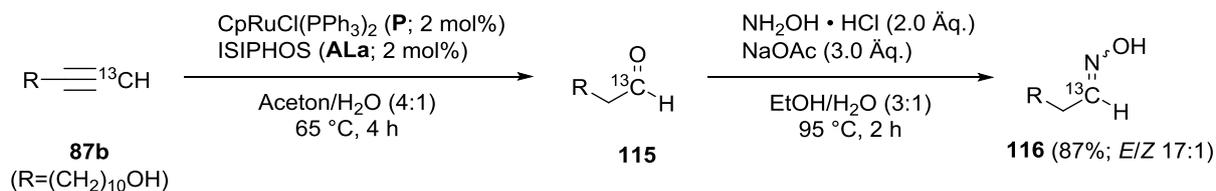
Die Cu-katalysierte Synthese eines *N*-Sulfonylamids aus einem terminalen Alkin wurde in Vorversuchen mit Phenylacetylen (**111**) als terminalem Alkin getestet und 2-Phenyl-*N*-tosylacetamid (**112**) in 86% Ausbeute isoliert (Schema 1.8).^[96] Dabei erwies sich die Filtration des Lösungsmittels CHCl₃ über Aluminiumoxid vor Verwendung als vorteilhaft. Die wässrige Aufarbeitung erfolgte mit ges. NH₄Cl-Lösung, was in der Bildung des tiefblauen Kupfertetrammin-Komplexes resultierte. Die Reaktion lieferte meist einige Prozente *p*-Toluolsulfonylamin als Nebenprodukt, worauf in den Literaturvorschriften kein Hinweis zu finden ist. Das Amin ließ sich säulenchromatographisch (EtOAc/Hexan) entfernen, bedurfte jedoch einer achtsamen Wahl des Gradienten der mobilen Phase. Die Reaktion wurde anschließend auf 4-Phenyl-but-1-in (**68**) als Substrat ausgeweitet, um die Aufarbeitung und säulenchromatographische Isolierung des Produkts zu erproben. Das entsprechende Produkt **113** wurde in 76% gewonnen (Schema 1.8). Schließlich wurde die Cu-katalysierte hydrative Amidsynthese auf $[1\text{-}^{13}\text{C}]$ -5-Phenylpent-1-in (**69b**) angewandt und das ^{13}C -markierte Amid **114** in 66% Ausbeute erhalten.



Schema 1.8. Hydrative Amidsynthesen führen zum Tosylamid **113**, zum ¹³C-markierten Produkt **114** oder zu 2-Phenyl-*N*-tosylacetamid (**112**); a) CuI (10 mol%), H₂O (2.5 Äq.), NEt₃ (1.2–1.3 Äq.), CHCl₃, RT, 24 h.

1.6.3 Aldoxim-Bildung

Der Zugang zu ¹³C-markierten Oximen ist in einer 2-stufigen Synthese ausgehend von [12-¹³C]-Dodec-11-in-1-ol (**87b**) (Schema 1.9) möglich. Die anti-Markovnikov-Hydratisierung ergab [1-¹³C]-12-Hydroxydodecanal (**115**) als Intermediat, welches in heißem EtOH aufgenommen wurde und mit Hydroxylamin und NaOAc als Base/Puffer das ¹³C-markierte Aldoxim **116** in 87% Ausbeute als Gemisch der *E/Z*-Isomere lieferte.^[100] Interessanterweise zeigte das *Z*-Isomer im ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum¹⁵ in CDCl₃ stark verbreitete Signale des Oximprotons sowie des ¹³C-markierten Aldoximkohlenstoffs, eventuell aufgrund bestimmter intramolekularer Wasserstoffbrückenbindungen der Probenmoleküle im schwach polaren deuterierten Lösungsmittel. Zur Umgehung dieses möglichen Effekts wurde ein weiteres ¹³C-NMR-Spektrum in DMSO-*d*₆ aufgenommen, was zum Auftreten zweier scharfer Signale der markierten Kohlenstoffe beider Isomere führte.



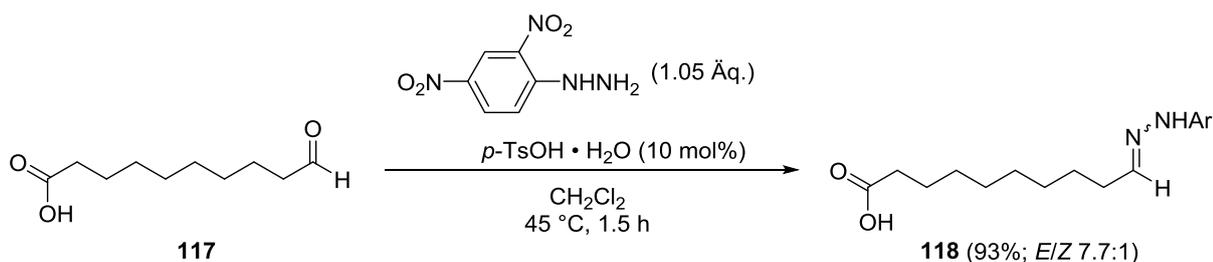
Schema 1.9. Hydratisierung sowie Derivatisierung des ¹³C-Aldehyds **115** als Aldoxim **116**.

1.6.4 Hydrazon-Bildung

Die Bildung eines Hydrazons wurde zunächst an 10-Oxodecansäure (**117**) mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin unter Säurekatalyse (*p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat) getestet (Schema 1.10). Aldehyd **117** und Hydrazon **118** zeigten mit Et₂O/Pentan (+ 1% AcOH) als DC-Laufmittelgemisch recht ähnliche *R_F*-Werte; bessere Trennungen wurden mit den Laufmittelgemischen Toluol/EtOAc (+ 1% AcOH) oder

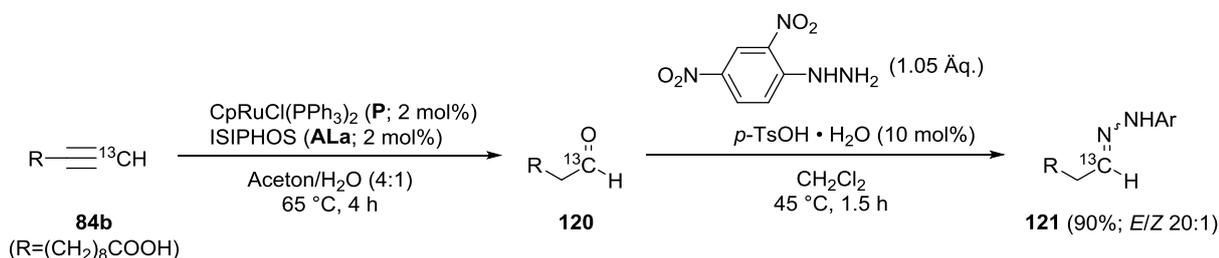
¹⁵ Das Signal des *Z*-Isomeren erscheint hochfeldverschoben im Vergleich zum thermodynamisch stabileren *E*-Isomeren.^[101]

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ erzielt. In einem ersten Vorversuch wurde die Reaktion nach 20 min bei 45 °C abgebrochen, da laut DC-Kontrolle kein freies Hydrazin und vollständiger Umsatz vermutet wurde. Das Roh-NMR deckte allerdings ein Aldehyd/Hydrason-Verhältnis von 1:5 (*E/Z*-Verhältnis 3.6:1) auf. Säulenchromatographische Isolierung lieferte 80% des 2,4-Dinitrophenylhydrazons als gelb-orange Kristalle. In einem zweiten Versuch wurde 1.5 h bei 45 °C gerührt und 93% (*E/Z* 7.7:1) des Hydrazons **118** isoliert. Eine Zuordnung der (*E*)- und (*Z*)-Isomere erfolgte aufgrund der Tatsache, dass bei 2,4-Dinitrophenylhydrazonen von Aldehyden eine Isomerisierung der Doppelbindung langsam ist und das thermodynamisch stabilere Isomer, also (*E*), bevorzugt gebildet wird.^[102]



Schema 1.10. Test der Hydrazonbildung mit 10-Oxodecansäure (**117**).

Die erprobten Bedingungen wurden auf die ^{13}C -Variante übertragen und zunächst $[11\text{-}^{13}\text{C}]$ -Undec-10-insäure (**84b**)¹⁶ unter konventioneller Erhitzung hydratisiert (Schema 1.11). Der Rohaldehyd **120** zeigte (trotz Artefakten im ^1H -NMR-Spektrum, eventuell aufgrund von Feldinhomogenitäten) im ^1H -NMR-Spektrum ein charakteristisches Dublett von Triplett des Aldehydprotons. Die Derivatisierung des ^{13}C -Aldehyds als 2,4-Dinitrophenylhydrazone ergab 90% des Hydrazons **121** (berechnet auf Basis des eingesetzten Alkyls **84b**). Dabei ließen sich interessanterweise restliche CH_2Cl_2 -Spuren durch Trocknen im Hochvakuum (bei RT sowie bei 50 °C) nicht entfernen. Erst durch erneutes Aufnehmen der Substanz in TBME und Einengen wurde ein reines Spektrum ohne Lösungsmittelreste erhalten. Das Erwärmen der Substanz auf 50 °C bei der Vakuumtrocknung verschob das *E/Z*-Verhältnis des Produkts **121** von ursprünglich 4:1 auf 20:1.



Schema 1.11. anti-Markovnikov-Hydratisierung sowie Hydrazonbildung führen zum ^{13}C -markierten 2,4-Dinitrophenylhydrazone **121**.

1.6.5 Synthese einer α -Hydroxycarbonsäure via Cyanhydrin

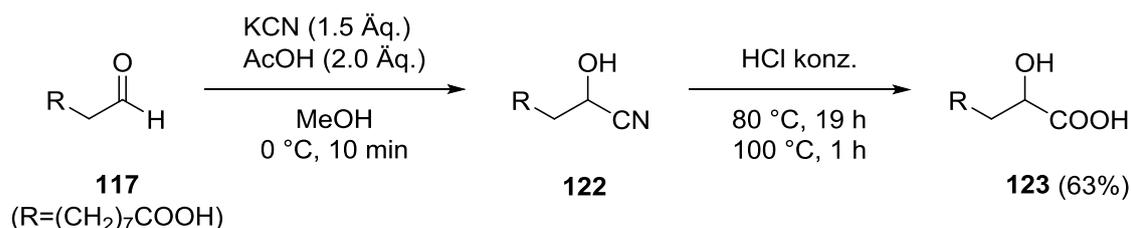
Die Möglichkeit der zielgerichteten Synthese ^{13}C -markierter Aldehyde **97** durch die anti-Markovnikov-Hydratisierung bietet einen ebenso effektiven Zugang zu ^{13}C -markierten Cyanhydrinen **107**, welche durch

¹⁶ $[11\text{-}^{13}\text{C}]$ -Undec-10-insäure (**84b**) wurde aus Undec-10-ensäure (**119**) durch Ozonolyse und ^{13}C -Alkinylierung mit ^{13}C -BOR erhalten.

saure Hydrolyse zu markierten α -Hydroxycarbonsäuren **108** reagieren.¹⁷ Die Cyanhydrin-Bildung ist eine Gleichgewichtsreaktion und findet in der Regel unter Säurekatalyse statt; die Einwirkung wässriger Base auf Cyanhydrine hat deren Zersetzung zur Carbonylkomponente und Cyanid zur Folge. Die Syntheseroute Aldehyd \rightarrow Cyanhydrin \rightarrow α -Hydroxycarbonsäure wurde zunächst mit unmarkierter 10-Oxodecansäure (**117**) getestet, um anschließend eine fehlerfreie Umsetzung der ^{13}C -Variante zu gewährleisten.

In einem ersten Vorversuch wurde zur Gewinnung des entsprechenden Cyanhydrins **122** der Aldehyd **117** in methanolischer Lösung einem Überschuss an KCN und Essigsäure bei 0 °C ausgesetzt (Schema 1.12).^[104] Bei der Extraktion der wässrigen Phase mit CH_2Cl_2 wurden nur 88% an Rohprodukt erhalten, weshalb in der Folge mit EtOAc extrahiert wurde. Das Roh-NMR-Spektrum des Cyanhydrins **122** nach Extraktion offenbarte erfreulicherweise vollständigen Umsatz des Aldehyds **117**. Allerdings deutete eine Reinheitskontrolle der über Nacht stehenden NMR-Probe mittels Dünnschichtchromatographie durch das Auftreten einiger unbekannter Spots eine mögliche Instabilität der Substanz an. Deshalb wurde bei den folgenden Versuchen auf eine möglichst rasche Umsetzung des Cyanhydrins Wert gelegt. Die saure Hydrolyse des Cyanhydrins **122** in konz. HCl (1.5 h bei 110 °C, 18 h bei 80 °C) ergab einen in Et_2O , EtOAc, CH_2Cl_2 oder kaltem H_2O unlöslichen braun-schwarzen Rückstand, der in DMSO und noch besser in MeOH in Lösung ging. Eine säulenchromatographische Isolierung der α -Hydroxysäure **123** erwies sich als nicht zielführend.

Die optimierte 2-stufige Umsetzung begann durch Cyanhydrin-Bildung mit KCN und AcOH bei 0 °C für 10 min und Extraktion des Intermediats mit EtOAc in quantitativer Rohausbeute. Zügige Weiterverarbeitung durch Hydrolyse in konz. HCl mit anschließender Säure-Base-Extraktion im Scheidetrichter führte zur rohen α -Hydroxysäure **123** mit rund 10% an vermutlich Undecandisäure als Verunreinigung.¹⁸ Umkristallisation in heißem H_2O lieferte eine saubere α -Hydroxysäure (**123**; 63% Ausbeute) als weiß-grauen Feststoff, wenngleich Substanzverlust aufgrund unvollständiger Kristallisation in Kauf genommen werden musste.



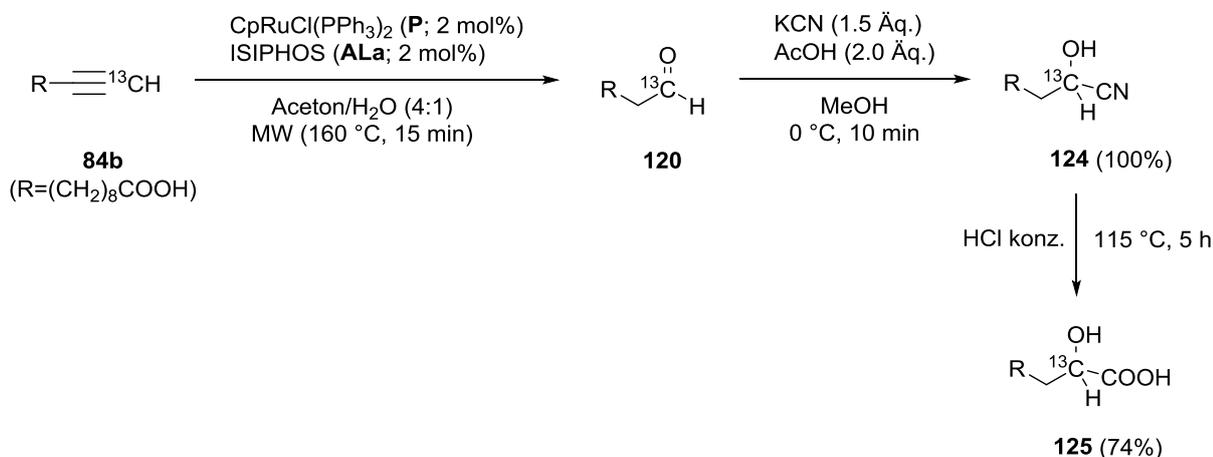
Schema 1.12. Cyanhydrinreaktion und saure Hydrolyse führen zur α -Hydroxycarbonsäure **123**.

Mit der Gewissheit der erfolgreichen Darstellung der regulären α -Hydroxycarbonsäure **123** wurde die ^{13}C -Variante in Angriff genommen. [$^{11}\text{-}^{13}\text{C}$]-Undec-10-insäure (**84b**) wurde unter Mikrowellenerhitzung in anti-Markovnikov-Selektivität hydratisiert und der Rohaldehyd **120** nach Einengen unverzüglich der Cyanhydrinbildung bei 0 °C in MeOH unterworfen (Schema 1.13). Zur Quantifizierung des rohen ^{13}C -Cyanhydrins **124** bot sich eine rasche qNMR-Messung mit Tetrachlorethan als internem Standard an,

¹⁷ Bekanntes Beispiel der sauren Hydrolyse von Cyanhydrinen ist die Synthese von Mandelsäure aus Mandelonitril, welche bereits 1836 durch WINCKLER mitgeteilt wurde.^[103]

¹⁸ Alle ^1H - sowie ^{13}C -Signale der Undecandisäure überlagern sich mit Signalen der 2-Hydroxyundecandisäure, sodass erstgenannte nur durch die beobachteten Integralverhältnisse im Roh-NMR-Spektrum vermutet wird.

welche einen quantitativen Umsatz des Aldehyds **120** anzeigte. Nach saurer Hydrolyse und Säure-Base-Extraktion wurden 98% an Produkt **125** (Reinheit ca. 95%) erhalten; nach Umkristallisation in H₂O wurden 76% reine [2-¹³C]-2-Hydroxydodecandisäure (**125**) isoliert.

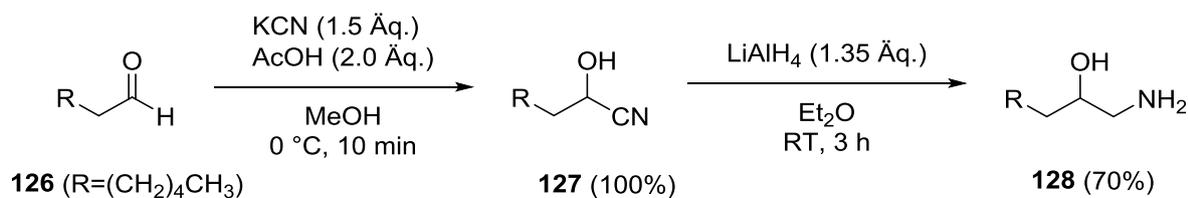


Schema 1.13. 3-stufige Synthese einer ¹³C-markierten α-Hydroxycarbonsäure **125** ausgehend von [11-¹³C]-Undec-10-insäure (**84b**).

1.6.6 Synthese N-geschützter 1,2-Aminoalkohole via Cyanhydrin

Der schnelle und komfortable Zugang zu Cyanhydrinen aus terminalen Alkinen veranlasste die Erprobung einer weiteren synthetisch wertvollen Umsetzung dieses Zwischenprodukts. Die Reduktion von Cyanhydrinen führt zu α-Aminoalkoholen und wird in der Regel durch LiAlH₄ in Et₂O bzw. THF,^[104,105] Hydrierung auf einem heterogenen Katalysatorträger^[104] oder Boran-THF (mit^[106] oder ohne^[107] Übergangsmetallsalze) bewerkstelligt.

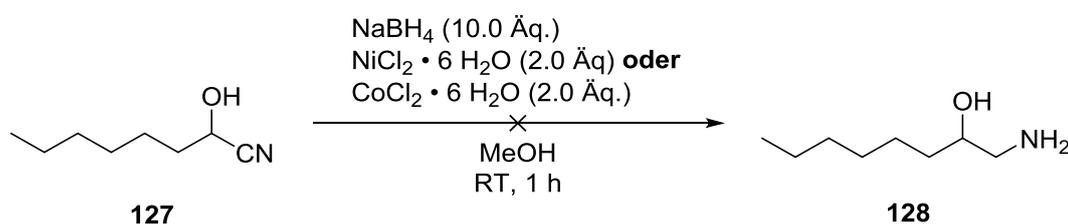
Vorversuche wurden ausgehend von stabilem Cyanhydrin **127** gestartet, welches unter den erprobten Bedingungen (1.5 Äq. KCN, 2.0 Äq. AcOH in MeOH) aus Heptanal (**126**) im Gramm-Maßstab dargestellt wurde. Die Reduktion erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift von EFFENBERGER mit LiAlH₄ als Hydridonor.^[105] Diese verwendete 1.35 Äq. LiAlH₄ in Et₂O zur Reduktion von 2-Hydroxypentannitril mit anschließender basischer Aufarbeitung und Isolierung des Produkts durch Perforation mit Et₂O (Ausbeute: 99%). In Anlehnung an diese Bedingungen wurde 2-Hydroxyoctannitril (**127**) in der Folge mit 1.35 Äq. LiAlH₄ in trockenem Et₂O bei RT in den α-Aminoalkohol **128** in 70% Ausbeute überführt (Schema 1.14). Statt einer mehrstündigen Perforation erwies sich eine alternative Aufarbeitung als praktikabel, wenngleich auch etwas Substanzverlust hingenommen werden musste: Filtration des Reaktionsgemisches über Celite zur Entfernung anorganischer Aluminiumreste und darauffolgende Säure-Base-Extraktion führten zum Produkt **128** in zufriedenstellender Reinheit. Die Wahl des Lösungsmittels Et₂O scheint wesentlich zu einem erfolgreichen Ausgang der Reduktion beizutragen, da ein Test in THF überwiegend 1-Heptanol ergab und der erwünschte Aminoalkohol **128** im Roh-NMR-Spektrum nicht nachgewiesen wurde. Die Löslichkeit des Produkts in CDCl₃ ist nur mäßig, aber ausreichend für die NMR-Spektroskopie; bessere Löslichkeit zeigte sich in DMSO-d₆, wobei hier das Restprotonensignal des Lösungsmittels sowie das Wassersignal mit Produktsignalen überlappten und eine saubere Analyse des ¹H-Spektrums behinderten.



Schema 1.14. Synthese eines α -Aminoalkohols **128** via Cyanhydrinbildung und LiAlH₄-Reduktion.

Neben der LiAlH₄-Methode schien eine Reduktion mit katalytischen Metallboriden¹⁹ und NaBH₄ als Hydriddonor ebenfalls einen Versuch wert, da Umsetzungen von Nitrilen zu Aminen mit Übergangsmetallsalz-NaBH₄-Kombinationen bekannt sind.^[111,112]

Beispiele mit NaBH₄/MCl₂ (M=Ni, Co), die zu 2-Aminoalkoholen führen sind dagegen rar. GOLDING beschrieb eine Decarboxylierung von L-Threonin mit einer Reduktion des intermediären Cyanhydrins durch NaBH₄/NiCl₂·6 H₂O zum 2-Aminoalkohol.^[112] MIDLAND reduzierte Acylcyanide enantioselektiv zu 2-Aminoalkoholen mit einer Kombination aus Alpin-Boran und NaBH₄/CoCl₂.^[113] Diese Ergebnisse ließen auf eine erfolgreiche Reduktion des 2-Hydroxyoctannitrils (**127**) zum entsprechenden Aminoalkohol **128** mit Metallborid-Beteiligung hoffen, weshalb Tests mit NaBH₄/NiCl₂·6 H₂O bzw. NaBH₄/CoCl₂·6 H₂O in MeOH in die Wege geleitet wurden (Schema 1.15). Bei Zugabe von NaBH₄ zur Lösung des Cyanhydrins **127** und NiCl₂ bzw. CoCl₂ in MeOH entstand augenblicklich Nickelborid Ni₂B bzw. Cobaltborid Co₂B als schwarzer Feststoff unter Wärme- und Wasserstoffentwicklung, die nach wenigen Minuten nachließen. Nach 60-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Auflösen des Borids mit 3 N HCl versucht, was im Falle des Co₂B erheblich einfacher gelang als mit Ni₂B (dies löste sich erst unter Zugabe von halbkonz. HCl). Die anschließende wässrige Aufarbeitung (alkalisieren der sauren Lösung mit NH₄OH aq., Extraktion mit Et₂O) lieferte sowohl mit NiCl₂ als auch mit CoCl₂ ein komplexes Produktgemisch, dessen zielgerichtete Analyse aufgrund der Vielzahl der teilweise verbreiteten Signale in den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren erschwert war (breite Signale wären natürlich für Hydroxyl- sowie Aminprotonen zu erwarten). Eine Entstehung des gewünschten Aminoalkohols **128** konnte jedoch wegen fehlender Signale von C-1 (47.6 ppm) und C-2 (72.2 ppm) im ¹³C-NMR-Spektrum ausgeschlossen werden.



Schema 1.15. Fehlgeschlagene Reduktionen des Cyanhydrins **127** mit NaBH₄/NiCl₂ bzw. NaBH₄/CoCl₂.

Die enttäuschend verlaufene Reduktion des Cyanhydrins **127** mit dem NaBH₄/M₂B-System und das Auftreten mehrerer unbekannter Nebenprodukte ließ sich im Nachhinein durch die Komplexität der

¹⁹ SCHLESINGER entdeckte 1953 erstmals eine katalytische Wirkung von Übergangsmetallboriden, allen voran Co₂B, auf die Hydrolyse und Wasserstoffentwicklung von NaBH₄.^[108] Die Boride entstehen schlagartig *in situ* aus NaBH₄ und dem entsprechenden Metallchlorid. Die Formeln Co₂B bzw. Ni₂B geben nur eine ungefähre Stöchiometrie der beteiligten Elemente wider, da die tatsächliche Zusammensetzung der Boride stark von den Synthesebedingungen abhängt. Für nähere Informationen zu katalytisch aktiven Metallboriden, siehe Literatur.^[109] Für mechanistische Untersuchungen, siehe Literatur.^[110]

katalytischen Hydrierung von Nitrilen erklären.^[114] Das intermediäre Imin, welches zunächst aus dem Nitril entsteht, kann als Elektrophil zur Reaktion mit bereits vorhandenen Aminogruppen neigen und somit zu einer Mischung aus primären, sekundären und tertiären Aminen führen. Im Falle des hier verwendeten 2-Hydroxyoctannitrils sind durch die Hydroxylgruppe als nukleophiles Zentrum noch zusätzliche Nebenreaktionen denkbar (Abbildung 1.18).

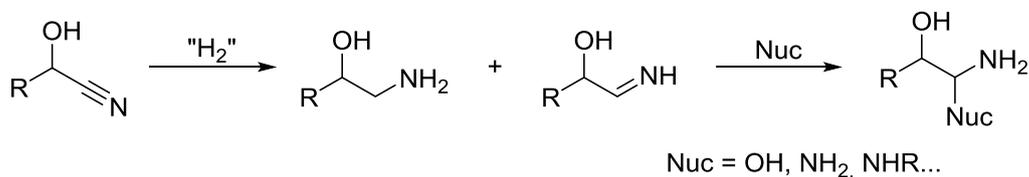
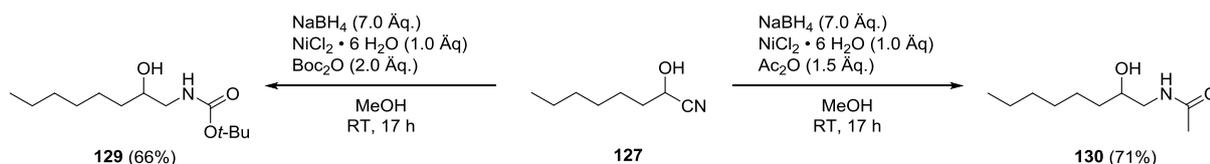


Abbildung 1.18. Mögliche Nebenreaktionen bei der Reduktion eines Cyanhydrins.

In der Tat isolierte WILLIAMS bei der Reduktion von Benzylnitril mit NaBH₄/NiCl₂ das symmetrische sekundäre Amin anstelle von 2-Phenylethylamin.^[115] Allerdings ließ sich das Problem der Dimerisierung durch ein *in situ* Abfangen des primärenamins mit einem geeigneten Elektrophil umgehen. Die Zugabe eines Überschusses von Ac₂O oder Boc₂O führte zur Bildung der entsprechend als Amide geschützten Produkte in meist guten Ausbeuten, wenngleich Hexannitril als alkylsubstituiertes Substrat die niedrigste Ausbeute von 23% aufwies.^[115,116]

Dennoch schien der Ansatz der *in situ* Schützung des primärenamins als vielversprechend und wurde sogleich mit 2-Hydroxyoctannitril (**127**) als Substrat in Angriff genommen. Zunächst wurde die Reduktion mit NaBH₄/NiCl₂ in Anwesenheit von Boc₂O in MeOH getestet und erfreulicherweise wurde das Carbamat **129** in 66% Ausbeute isoliert (Schema 1.16). Die Verwendung von Ac₂O lieferte das entsprechende Amid **130** in 71% Ausbeute.

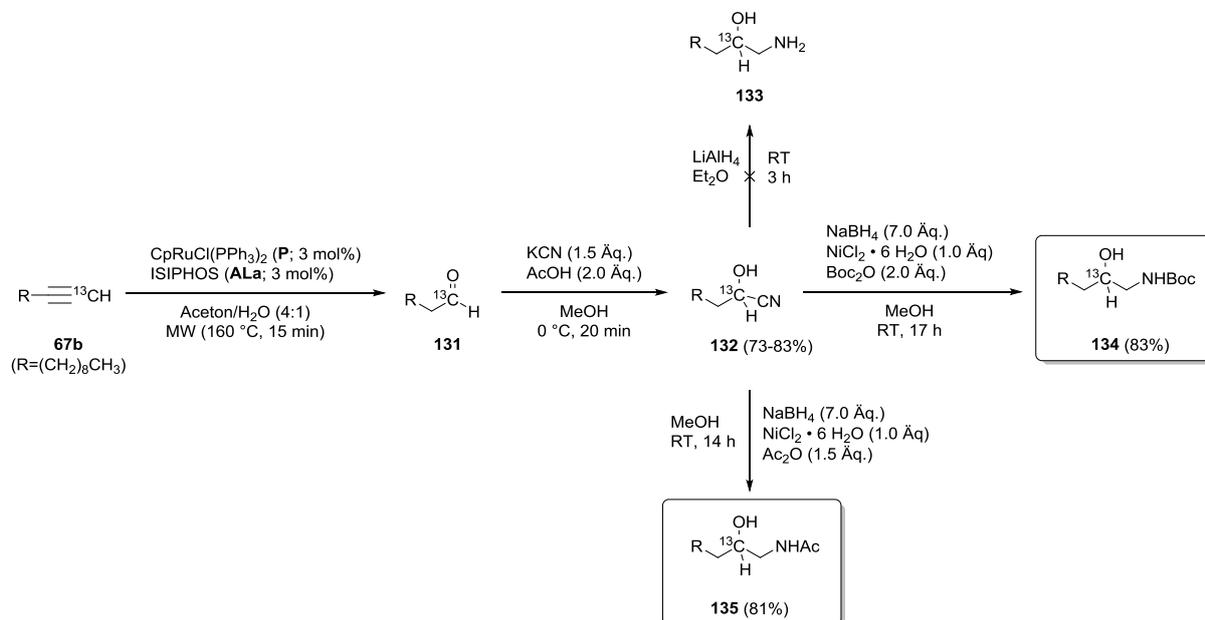


Schema 1.16. Synthesen *N*-Acetyl- sowie *N*-Boc-geschützter α -Aminoalkohole ausgehend von Cyanhydrin **127**.

Nach den erfolgreichen Reduktionen von 2-Hydroxyoctannitril (**127**) zu 1-Aminooctan-2-ol (**128**) sowie dessen *N*-Boc- und *N*-Acetyl-geschützten Derivaten **129** und **130** wurde die Anwendung auf ein ¹³C-markiertes Cyanhydrin angestrebt. Hierfür wurde [1-¹³C]-Undec-1-in (**67b**) der Ru-katalysierten anti-Markovnikov Hydratisierung unterworfen und der Rohaldehyd **131** in das ¹³C-markierte Cyanhydrin **132** überführt (Schema 1.17). Nach der Reduktion mit LiAlH₄ in Et₂O traten jedoch unerwartete Schwierigkeiten bei der Isolierung des Produkts **133** auf. Die geplante Säure-Base-Extraktion des 2-Aminoalkohols **133** führte, im Gegensatz zur erfolgreichen Isolierung des 1-Aminooctan-2-ols (**128**), zur Bildung einer intensiven Emulsion zwischen saurer und organischer Phase, welche sich durch bewährte Methoden (Salzzugabe, Zeit) nicht ausreichend brechen ließ.

Dieses Problem schien aber durch die Darstellung der einfacher zu isolierenden *N*-Acetyl- bzw. *N*-Boc-geschützten Derivate leicht umgangen werden zu können, sodass unverzüglich deren Synthese getestet

wurde. Wiederrum wurde ausgehend von [1- ^{13}C]-Undec-1-in (**67b**) zunächst *via* dem ^{13}C -Aldehyd **131** das Cyanhydrin **132** hergestellt. Die anschließende Reduktion mit $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$ in Anwesenheit von Boc_2O lieferte das ^{13}C -markierte Carbamat **134** in guter Ausbeute (83%). Ebenso erfolgreich (81% Ausbeute) verlief die Synthese des ^{13}C -markierten Amids **135** mit Ac_2O und $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$.



Schema 1.17. 3-Stufige Synthese ^{13}C -markierter geschützter α -Aminoalkoholen **134** und **135** durch Hydratisierung, Cyanhydrinbildung und Reduktion.

1.7 Synthese ^{13}C -markierten Propargylalkohols

In den vorherigen Kapiteln wurde das ^{13}C -Isotopomer ^{13}C -BOR des Bestmann-Ohira-Reagenzes als komfortable Quelle zur Bereitstellung eines markierten Kohlenstoffes vorgestellt. Diese Methode der ^{13}C -Alkinylierung rief – neben der Verwendung in der Homologisierungssequenz – eine weitere Anwendung auf den Plan. Für einen biochemischen Einsatz wurde die Synthese eines wasserlöslichen ^{13}C -markierten terminalen Alkins angestrebt, wofür freier Propargylalkohol **136** und ein oligoethylenglykolsubstituierter Propargylalkohol **137** als Syntheseeziele ausgewählt wurden (Abbildung 1.19). In diesem Kapitel werden Arbeiten zur Synthesen der markierten Alkine **136** und **137** vorgestellt.

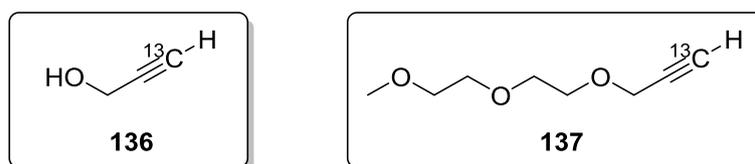


Abbildung 1.19. ^{13}C -Markierte Syntheseeziele für mögliche biochemische Anwendungen.

1.7.1 Einführung

Die Cu-katalysierte Alkin-Azid-Cycloaddition hat sich in der biologischen Chemie zu einem herausragenden Vertreter bioorthogonaler Reaktionen entwickelt und Einzug in moderne Methoden der Wirkstoffentwicklung oder der Markierung von Biomolekülen gehalten.^[117] Ebenso ist die Technik des

aktivitätsbasierten Protein-Profilings („activity-based protein profiling“ = ABPP) in den letzten Jahren zu einem Standardwerkzeug der chemischen Identifizierung und Charakterisierung einzelner Proteine in einem gesamten Proteom geworden.^[118] Die Synthese und das Design der ABPP-Proben sind wesentliche Herausforderungen der biochemischen Forschung, da nur mit einer fein abgestimmten Reaktivität der Probe einzelne Proteine gezielt erreicht und markiert werden können. Die Sonden bestehen in der Regel aus einer reaktiven Gruppe (Bindungspartner des anvisierten aktiven Zentrums des Enzyms), einem Marker (meist rhodamin- oder biotinbasiert zur Visualisierung oder Anreicherung der Probe) und einem Spacer, der die reaktive Gruppe vom Marker trennt (Abbildung 1.20). Die CuAAC-Reaktion bietet eine elegante Lösung zur Entkoppelung der reaktiven Gruppe vom sterisch anspruchsvollen Markermolekül und ermöglicht zum einen eine höhere Flexibilität in der Wahl des Markers und zum anderen die Vermeidung von Zellpermeabilitätseinschränkungen der Sonden.

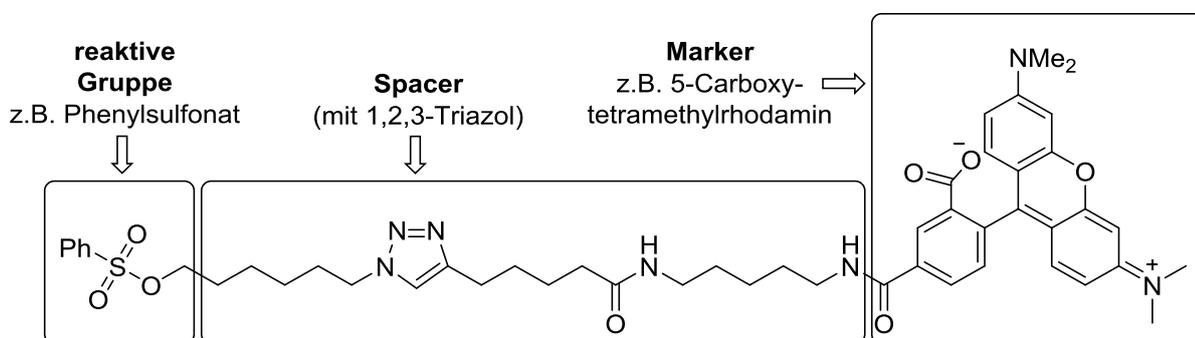


Abbildung 1.20. Beispiel einer ABPP-Sonde mit reaktiver Gruppe, Spacer und Marker.

Mit dem Einsatz des ¹³C-markierten Bestmann-Ohira-Reagenzes ¹³C-BOR sahen wir die Chance der Synthese eines markierten terminalen Alkins als Click-Ausgangsstruktur für ABPP-Proben. Dadurch wäre mit der ¹³C-NMR-Spektroskopie unter Umständen eine weitere Methode zur Kinetikmessung der Click-Reaktion bei ABPP-Sonden gegeben.

1.7.2 Retrosynthetische Überlegungen

Die Synthese ¹³C-markierten Propargylalkohols (**136b**) mit der Implementierung einer Bestmann-Ohira-Reaktion ist in weniger Schritten zu bewerkstelligen. In einer zweistufigen Synthese ist aus Ethylenglykol (**138**) ein silylgeschützter 2-Hydroxyacetaldehyd (**140**) zugänglich, der als Ausgangssubstrat der Alkinylierung zum geschützten Propargylalkohol **141b** dienen kann (Abbildung 1.21; **I**). Die *tert*-Butyldiphenylsilyl-Schutzgruppe wurde aufgrund ihrer Stabilität in K₂CO₃/MeOH, dem Medium der Bestmann-Ohira-Reaktion, gewählt. Im Falle des terminalen Alkins **137b** ist der entsprechende Aldehyd **143** durch einfache Oxidation aus Triethylenglykolmonomethylether (**142**) darstellbar (Abbildung 1.21; **II**). Vor dem Einsatz des ¹³C-Bestmann-Ohira-Reagenzes ¹³C-BOR sind Tests der Alkinylierung mit unmarkiertem Bestmann-Ohira-Reagenz **BOR** angebracht.

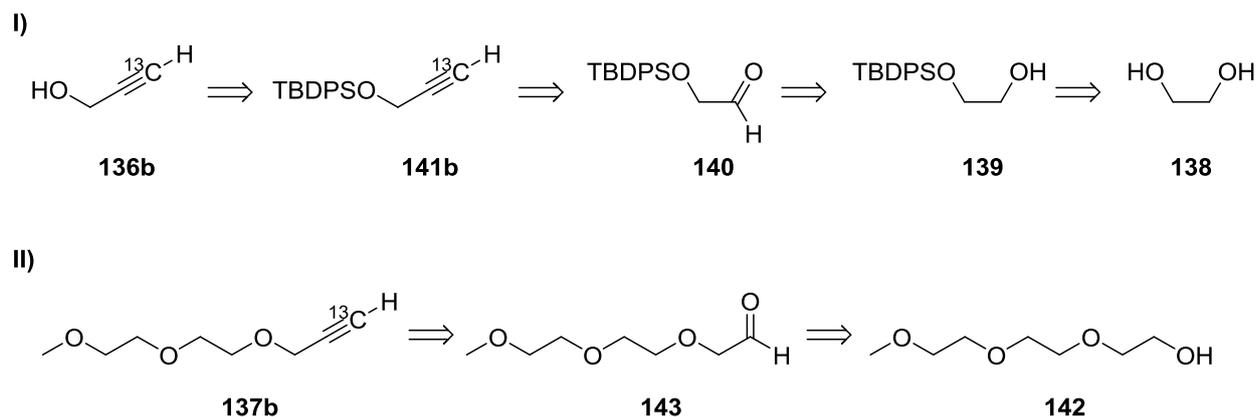
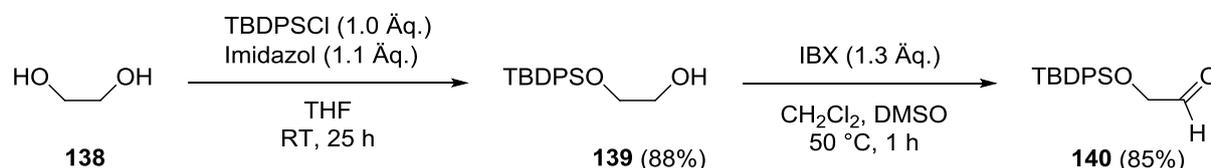


Abbildung 1.21. Synthesestrategien der ^{13}C -markierten terminalen Alkine **136b** und **137b**.

1.7.3 Darstellung unmarkierten und ^{13}C -markierten Propargylalkohols

1.7.3.1 Synthese von geschütztem 2-Hydroxyacetaldehyd **140**

Ausgehend von Ethylenglykol (**138**) ist durch einfache Silylschätzung und Oxidation des Alkohols **139** das Edukt der Bestmann-Ohira-Reaktion in zwei Schritten zugänglich.^[119] Ethylenglykol (**138**) wurde mit *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid geschützt und der Monosilyl-Alkohol **139** in 88% Ausbeute erhalten. Zur Gewährleistung der nur einfachen Alkoholschätzung wurde Ethylenglykol im 6-fachen Überschuss im Vergleich zum Silylchlorid vorgelegt um eine ausreichende Verdünnung zu erreichen. Der Alkohol **139** wurde anschließend durch IBX-Oxidation in 85% Ausbeute in den geschützten 2-Hydroxyacetaldehyd **140** überführt (Schema 1.18).



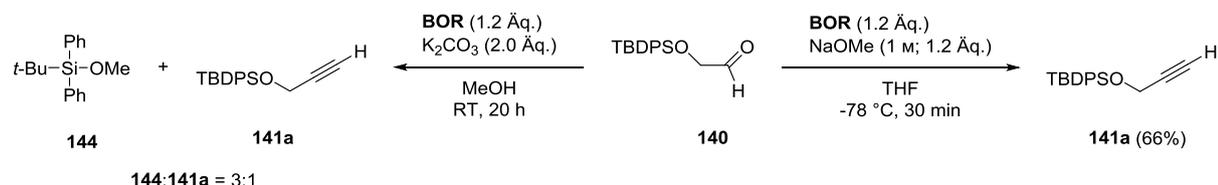
Schema 1.18. 2-Stufige Synthese von TBDPS-geschütztem 2-Hydroxyacetaldehyd (**140**).

1.7.3.2 Synthese von TBDPS-geschütztem Propargylalkohol **141a**

Reaktion mit BOR. Ein erster Test der Reaktion von silylgeschütztem 2-Hydroxyacetaldehyd **140** mit dem Bestmann-Ohira-Reagenz ergab unter den Standardbedingungen der Alkinylierung ($\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$) nach 2 h bei RT eine Mischung des gewünschten terminalen Alkine **141a** und *tert*-Butyl(methoxy)diphenylsilan (**144**) (Verhältnis **141a**:**144** 4.6:1) bei fast vollständigem Umsatz des Edukts. Eine längere Reaktionszeit (20 h) verschob das Verhältnis der säulenchromatographisch nicht trennbaren Produkte zu **141a**:**144** = 1:3 (Schema 1.19) und förderte offensichtlich die zunehmende Abspaltung der Silylschutzgruppe durch das basische Lösungsmittel, obwohl die TBDPS-Schutzgruppe unter $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$ -Bedingungen eigentlich als stabil bekannt ist.^[93] Die Detektion des freien Propargylalkohols (**136a**) bereitete Probleme, da sich die Substanz nicht durch GCMS-Analyse fassen ließ (wohl aufgrund zu hoher Flüchtigkeit) und auf der Dünnschichtchromatographie-Platte nur äußerst

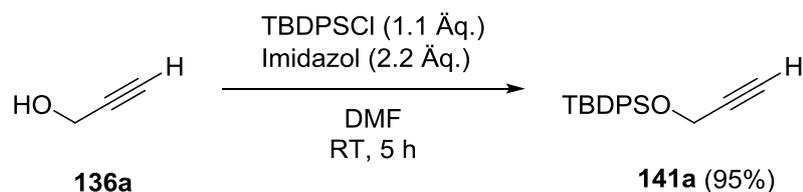
schwache Spots ergab. Ein Versuch der Isolierung des entschützten Propargylalkohols aus der Reaktionsmischung ohne wässrige Aufarbeitung durch Säulenchromatographie scheiterte.²⁰

Ein weiterer Versuch der Alkinylierung unter den alternativen Bedingungen mit NaOMe/THF bei -78 °C brachte ein erfreulicheres Ergebnis zu Tage. Nach 30 min Reaktionszeit wurden nach säulenchromatographischer Isolierung 66% des TBDPS-geschützten Propargylalkohols **141a** isoliert (Schema 1.19).



Schema 1.19. Alkinylierungen von geschütztem 2-Hydroxyacetaldehyd **140**.

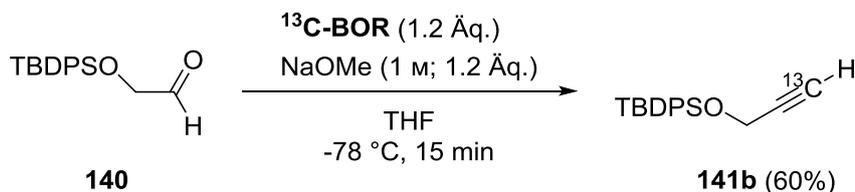
TBDPS-Schätzung von Propargylalkohol. Zur Bereitstellung größerer Mengen des TBDPS-geschützten Propargylalkohols **141a**, vor allem für Tests zur Abspaltung der Schutzgruppe, wurde Alkin **141a** auch durch einfache Schätzung des freien Propargylalkohols **136a** mit *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid in 95% Ausbeute dargestellt (Schema 1.20).^[120]



Schema 1.20. TBDPS-Schätzung freien Propargylalkohols (**136a**).

1.7.3.3 ¹³C-Alkinylierung von Hydroxyacetaldehyd **140**

Das positive Ergebnis der regulären Alkinylierung mit NaOMe (1 M) in THF wurde unverzüglich auf die ¹³C-Variante angewandt. Die Reaktion gelang in 60% Ausbeute und der ¹³C-markierte silylgeschützte Propargylalkohol **141b** wurde nach säulenchromatographischer Isolierung als farbloses Öl erhalten (Schema 1.21).



Schema 1.21. ¹³C-Alkinylierung von silylgeschütztem 2-Hydroxyacetaldehyd **140**.

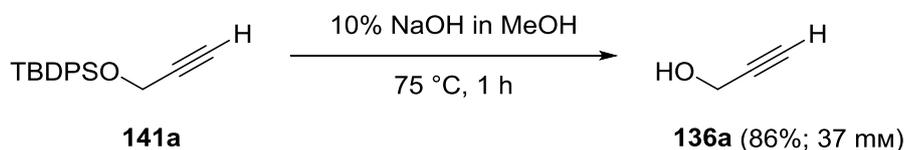
²⁰ Zu beachten ist die gute Wasserlöslichkeit des freien Propargylalkohols, sodass die chromatographische Isolierung direkt nach Einengen der Reaktionsmischung getestet wurde.

1.7.3.4 Entschützung der terminalen unmarkierten bzw. ^{13}C -markierten Alkine **141a** bzw. **141b**

Die Entschützung einer Hydroxylgruppe durch Abspaltung der TBDPS-Gruppe wird durch eine Vielzahl von Reagenzien bewerkstelligt.^[93] Im vorliegenden Fall ist aufgrund der geplanten Anwendungsmöglichkeit des Produkts in biochemischen Systemen ein wässriges bzw. methanolisches Lösungsmittel erforderlich. Die Entschützung sollte möglichst quantitativ und ohne zellschädigende bzw. anderweitig bioinkompatible Reagenzien auskommen. Als einfachstes System wurde eine Entschützung mit 10% NaOH in MeOH betrachtet.^[121] Ferner zeigte sich eine Isolierung des reinen Propargylalkohols **136a** zuvor als unpraktikabel, weshalb die Darstellung einer methanolischen Lösung von Propargylalkohol **136** angestrebt wurde.

Entschützung des Alkins 141a. Ein erster Test der Entschützung mit NaOH in MeOH wurde in einem NMR-Rohr mit MeOD- d_4 als Lösungsmittel und Tris(hydroxymethyl)aminomethan (TRIS) als internem Standard gestartet. Nach ca. 20 h bei Raumtemperatur wurden keine Eduktsignale mehr registriert und die Quantifizierung der Umsetzung ergab eine Ausbeute bzw. Wiederfindungsrate von 94%.²¹ Eine ^1H -NMR-Messung von Propargylalkohol in MeOD- d_4 in Anwesenheit von H_2O führte aufgrund des störenden Wassersignals zu teils überlappenden Signalen und Integrationsschwierigkeiten. Da bei präparativer Durchführung der Entschützung auf alle Fälle eine Neutralisierung der Lösung mit wässriger Säure eingeplant war und die Analyse in MeOD- d_4 nicht zielführend war, wurde nach einem geeigneteren NMR-Lösungsmittel gesucht. D_2O schien ein passender Kandidat zu sein, da eine ungestörte Integration der propargylischen CH_2 -Gruppe möglich war. Nun lag jedoch das Signal des internen Standards TRIS am Rande des intensiven MeOH-Peaks und behinderte dessen Integration. Ein Wechsel zu Na-Salicylat als interner Standard und D_2O als NMR-Lösungsmittel lieferte letztlich ein geeignetes System zur reproduzierbaren Quantifizierung der Entschützungsreaktion. Hierfür wurde eine Kalibriergerade mit den Massen- bzw. Integralverhältnissen des Produkts (Propargylalkohol **136a**) und des internen Standards (Na-Salicylat) aufgenommen.

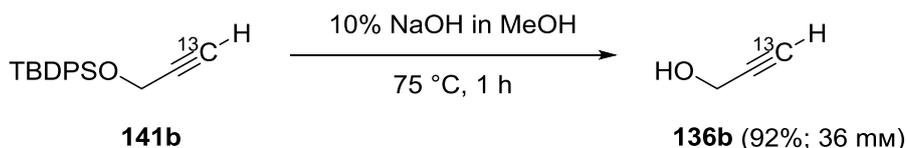
Die Reaktion von TBDPS-geschütztem Propargylalkohol **141a** mit 10% NaOH in MeOH ergab schließlich nach Wegwaschen der TBDPS-Gruppe mit Hexan und Neutralisierung mit wässriger HCl eine 37 mM Lösung von freiem Propargylalkohol (**136a**) in einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (1:3)-Gemisch, was einer mit internem Standard berechneten Ausbeute von 86% entspricht (Schema 1.22).



Schema 1.22. Entschützung von TBDPS-Alkohol **141a** zum freien Propargylalkohol (**136a**).

Entschützung des ^{13}C -Alkins 141b. Die Darstellung des ^{13}C -markierten Propargylalkohols **136b** erfolgte analog zur unmarkierten Variante. *tert*-Butyldiphenyl([3- ^{13}C]-prop-2-in-1-yloxy)silan (**141b**) wurde mit einer NaOH-MeOH-Lösung 1 h bei 75 °C gerührt und eine 36 mM Lösung des ^{13}C -markierten Propargylalkohols **136b** erhalten, was einer Ausbeute von 92% entspricht (Schema 1.23).

²¹ Eine Analyse des entstandenen Propargylalkohols ist nur am Signal der propargylischen CH_2 -Gruppe möglich, da das Alkin-Proton unter den Bedingungen zu ca. 90% mit Deuterium austauscht.



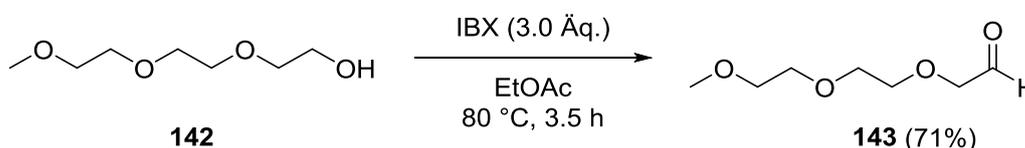
Schema 1.23. Entschützung von ^{13}C -markiertem TBDSO-Alkohol **141b** zum ^{13}C -Propargylalkohol **136b**.

1.7.4 Versuch der Synthese von 3-(2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy)prop-1-in

Parallel zur Darstellung des regulären und ^{13}C -markierten Propargylalkohols wurde auch die Synthese des terminalen Alkins **137a** aus Triethylenglykolmonomethylether (**142**) in zwei Schritten getestet.

1.7.4.1 IBX-Oxidation von Alkohol **142**

Der erste Schritt der Synthese ist eine einfache IBX-Oxidation des primären Alkohols **142** zum Aldehyd **143**, die in 71% Ausbeute bewerkstelligt wurde (Schema 1.24).

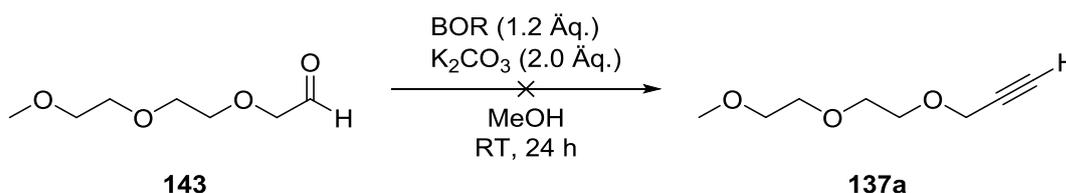


Schema 1.24. IBX-Oxidation des primären Alkohols **142** zu Aldehyd **143**.

1.7.4.2 Bestmann-Ohira-Reaktion mit Aldehyd **143**

Als erstes wurde die Alkinylierung unter den Standardbedingungen mit K_2CO_3 in MeOH getestet. Die Reaktion erreichte nach 24 h keinen vollständigen Umsatz, da die DC-Analyse noch erhebliche Mengen an Edukt **143** aufdeckte. Das Erwärmen der Reaktionsmischung auf 50 °C bot keine wesentlichen Veränderungen. Eventuell verhindert der elektronische Einfluss des Donorsubstituenten in α -Stellung zum Aldehyd einen effektiven Angriff des DAMP-Nukleophils. Eine direkte säulenchromatographische Aufreinigung ohne wässrige Aufarbeitung brachte leider nur Spuren des gewünschten Produkts **137a**, dazu noch verunreinigt, hervor (Schema 1.25). Ein weiterer Test der Alkinylierung mit NaOMe/THF lieferte ebenfalls kein Produkt, wobei hier möglicherweise entstandenes Produkt in der Wasserphase der Aufarbeitung verloren gegangen sein könnte.

Vor dem Hintergrund der erfolgreichen Synthese des unmarkierten und ^{13}C -markierten Propargylalkohols **136a/b** durch die Bestmann-Ohira-Reaktion und der problematischen Alkinylierung des Aldehyds **143** wurde die Synthese von 3-(2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy)prop-1-in (**137a**) nicht weiter verfolgt.



Schema 1.25. Misslungene Alkinylierung von Aldehyd **143**.

1.8 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurden die Ergebnisse der Homologisierung terminaler Alkine durch eine 2-stufige Reaktionssequenz, bestehend aus der Ru-katalysierten anti-Markovnikov-Hydratisierung und der Bestmann-Ohira-Reaktion, vorgestellt. Die Sequenz ist eine allgemein anwendbare und synthetisch äußerst wertvolle Methode zum Einbau einer beliebigen Anzahl unmarkierter oder ^{13}C -markierter Kohlenstoffatome an jede beliebige Stelle eines Molekülgerüsts. Die katalytische anti-Markovnikov-Hydratisierung ermöglicht eine spielende Überführung terminaler C-C-Dreifachbindungen in Aldehyde und legt so den Grundstein zu einer bequemen und schnellen Homologisierung terminaler Alkine.

Das in die Kette einzuführende Kohlenstoffatom stammt aus *O,O*-Diethyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonat (Bestmann-Ohira-Reagenz, **BOR**) bzw. dessen ^{13}C -Isotopomer ^{13}C -**BOR**, die beide in einer 3-stufigen Synthese dargestellt wurden (Kapitel 1.3). Im Falle des ^{13}C -Bestmann-Ohira-Reagenzes gelang die Synthese in einer Gesamtausbeute von 60%, was eine Steigerung von 11% gegenüber der bisher einzigen bekannten Synthese des Substrats von BROWN aus dem Jahr 2011 entspricht. Vor allem im Hinblick auf die relativ hohen Kosten der markierten Ausgangsverbindung $^{13}\text{CH}_3\text{I}$ (5 g \approx 380 €) ist ein möglichst geringer Verlust von Material von Bedeutung.

Die Bestmann-Ohira-Reaktion wurde an einigen arylsubstituierten Aldehyden getestet. Dies geschah vor allem in Hinblick auf eine mögliche Anwendung der Alkinylierung in einer mehrstufigen Aminosäuren-Synthese. Die Überführung von Anisaldehyd (**52**) in das entsprechende terminale Alkin **53** gelang in 70–84% Ausbeute und könnte ein Anfang der Synthese von unmarkiertem, aber auch ^{13}C -markiertem Tyrosin darstellen (nach anti-Markovnikov-Hydratisierung und Strecker-Synthese).

Die reguläre Homologisierung terminaler Alkine (Kapitel 1.4) wurde am Anfang mit einfachen alkylsubstituierten Substraten ohne funktionelle Gruppen getestet und lieferte erwartungsgemäß gute Ausbeuten. Es zeigte sich aber, dass unvollständigen Hydratisierungen Verunreinigungen (z.B. Peroxide) der Edukte zu Grunde liegen können, wenn andere Fehlerquellen (unzureichendes Entgasen der Lösungsmittel, Phosphinoxide im Liganden ISIPHOS) ausgeschlossen wurden. Basenlabile Schutzgruppen wie die Acetyl-Schutzgruppe sind mit den Bedingungen der klassischen Bestmann-Ohira-Reaktion ($\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$) in der Regel nicht kompatibel. Hier bietet sich allerdings das System NaOMe/THF zur Alkinylierung an, mit dem immerhin moderate Ausbeuten der entsprechenden Produkte möglich sind. Baseninerte Silylschutzgruppen wie die TBS-Gruppe eignen sich dagegen ideal zum Einsatz der vorgestellten Homologisierungssequenz. Das NaOMe/THF-System für die Bestmann-Ohira-Reaktion bewährte sich auch bei einer möglichen Neigung des intermediären Aldehyds zu Nebenreaktionen wie Aldolreaktionen. Funktionelle Gruppen wie Nitrile, Ketone, Carbonsäuren oder Alkohole sind absolut kompatibel mit der durchgeführten Homologisierung und liefern in der Regel gute bis sehr gute Ausbeuten. Die Möglichkeit einer iterativen Homologisierungssequenz wurde an zwei Beispielen (4-Phenyl-1-butin (**68**) und Undec-10-in-1-ol (**86**)) verdeutlicht. Hier ist besonders auf einen quantitativen Umsatz in den Hydratisierungsschritten zu achten, da man sonst Gefahr läuft, Mischungen von Alkinen unterschiedlicher Kettenlängen zu erhalten, deren Trennung unter Umständen schwierig ist.

Ein fundamentales Ziel der Arbeit war die Ausweitung der Homologisierungsmethode auf ^{13}C -markierte Verbindungen. Das ^{13}C -Bestmann-Ohira-Reagenz wurde erstmals systematisch zur Synthese einer Reihe verschiedener ^{13}C -markierter Verbindungen eingesetzt und die Vielseitigkeit und Robustheit der

Reaktion aufgezeigt (Kapitel 1.5).²² Darüber hinaus wurden erstmals bis zu 3-fach ¹³C-markierte Verbindungen durch die Hydratisierungs-Alkinylierungssequenz hergestellt, was vor allem für mechanistische Untersuchungen biochemischer Vorgänge von Bedeutung sein oder als Werkzeug der Synthese mehrfach markierter Terpene dienen könnte.^[122] Die Ausbeuten bewegen sich im guten bis sehr guten Bereich und sind vergleichbar mit denen der unmarkierten Variante. Mithilfe der markierten Verbindungen konnte mühelos eine Vielzahl homo- sowie heteronuklearer Kopplungskonstanten ermittelt werden.

Des Weiteren wurde dank der zentralen Rolle von Alkinen und Aldehyden in der Carbonylchemie eine Reihe von Folgereaktionen mit ¹³C-markierten Alkinen bzw. Aldehyden bewerkstelligt. Die ¹³C-Homologisierungssequenz stellt die Methode der Wahl zur Schaffung einer vielseitigen synthetischen Plattform ¹³C-markierter Substrate dar. Ein schneller und direkter Zugang zu markierten Verbindungen wie Methylketonen, Oximen, Hydrazonen oder Aminoalkoholen ist durch die entwickelte ¹³C-Homologisierungsmethode äußerst bequem zu bewerkstelligen. Hohe Ausbeuten sowie die außergewöhnliche Chemo- und Regioselektivität der anti-Markovnikov-Hydratisierung prädestinieren diese Derivatisierungen als Methoden zur Heterofunktionalisierung komplexer Naturstoffe in späten Synthesestadien.

Mit der Synthese des ¹³C-Isotopomers des Bestmann-Ohira-Reagenzes eröffnen sich vielfältige Anwendungsmöglichkeiten in der synthetischen wie auch biologischen Chemie. Die Nützlichkeit des Einsatzes von ¹³C-BOR wurde in der Synthese ¹³C-markierten Propargylalkohols **136b** dargelegt, das möglicherweise in biochemischen Methoden wie der ABPP eine Alternative zu Kinetikmessungen von Click-Reaktionen durch ¹³C-NMR-Spektroskopie bieten kann. Unmarkierter sowie ¹³C-markierter Propargylalkohol **136a** und **136b** wurden als Lösungen in MeOH/H₂O in vier Schritten aus Ethylenglykol (**138**) dargestellt und durch den Einsatz von Na-Salicylat als interner Standard quantifiziert.

²² BROWN verwendete das ¹³C-markierte Bestmann-Ohira-Reagenz 2011 zur Synthese nur eines einzigen markierten Enins aus einem α,β -ungesättigten Aldehyd (NaOMe/THF, -78 °C → RT).^[88] Die Standard-Bedingungen der Reaktion (K₂CO₃/MeOH, RT) ergeben mit diesem Substrat in der Regel einen homopropargylischen Methylether.

2 Der „¹³C-Click-Trick“: Die Bestimmung von Regio-selektivitäten in der 1,3-dipolaren Cycloaddition mittels markierter Alkin-Substrate

Einführung und Aufbau des Kapitels

Schnelle Reaktionen, die selektiv bei vollem Umsatz nur ein Produkt liefern – „als ob sie von einer gespannten Feder in nur eine Reaktionsrichtung gezogen würden“.^[123] Mit dieser Metapher umschrieb BARRY SHARPLESS 2001 eine neuartige Philosophie von Reaktionstypen zur Knüpfung von Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen, welche an Einfachheit und Effizienz seinesgleichen suchen. Er taufte diese leistungsstarken und selektiven Verfahren „Click-Reaktionen“ und stellte gleichzeitig hohe Hürden auf, die Reaktionen erfüllen müssen, um zu dieser Kategorie zu zählen. So spielen unter anderem Kriterien wie hohe Ausbeute, keine störenden Nebenprodukte und breite Anwendbarkeit ebenso eine gewichtige Rolle wie einfache Reaktionsbedingungen, leicht erhältliche Edukte und einfache Produktisolierung.

Cycloadditionen ungesättigter Verbindungen unter Beteiligung von Heteroatomen zählen zu den typischen Vertretern der „Click-Chemie“. Insbesondere die 1,3-dipolare Cycloaddition^[124,125] von Alkinen und Aziden^[126,127] entwickelte sich zu einer der bekanntesten und verlässlichsten Methoden zur Synthese von 1,2,3-Triazolen,²³ welche nicht nur in der organischen Synthese,^[130] sondern auch in der chemischen Biologie^[117,131] sowie den Materialwissenschaften^[132] einen hohen Stellenwert eingenommen hat. Dabei ist je nach Wahl des Katalysators selektiv das 1,4-disubstituierte bzw. das regioisomere 1,5-disubstituierte 1,2,3-Triazol **146** bzw. **147** durch eine Cu-katalysierte Alkin-Azid-Cycloaddition (CuAAC)^[129,133] bzw. das entsprechende Ru-katalysierte Pendant (RuAAC)^[134] zugänglich (Abbildung 2.1).

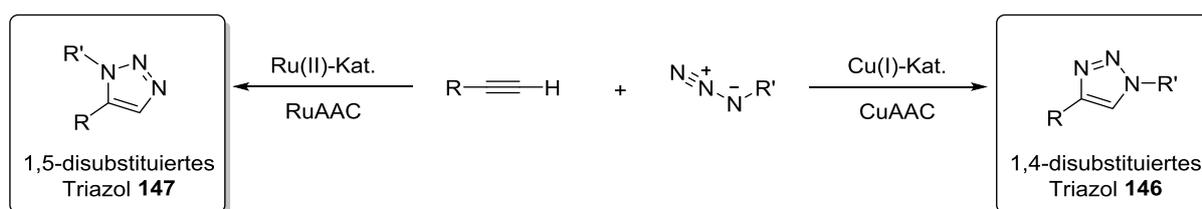


Abbildung 2.1. 1,3-Dipolare Cycloadditionen mit Alkinen und Aziden führen je nach Katalysator entweder zum 1,4-disubstituierten Triazol **146** oder zum entsprechenden 1,5-Regioisomeren **147**.

Mit der Synthese ¹³C-markierter terminaler Alkine aus Aldehyden durch das in Kapitel 1 beschriebene ¹³C-Isotopomer des Bestmann-Ohira-Reagenzes sahen wir die Möglichkeit der Darstellung ¹³C-markierter disubstituierter 1,2,3-Triazole durch eine Click-Reaktion mit einem geeigneten organischen Azid. Die

²³ Der besondere Stellenwert der dipolaren Cycloaddition von Aziden und Alkinen basiert auch auf gegebenen Charakteristika der Azid-Einheit: Sie ist einfach einzuführen, neigt nicht zu Dimerisierung oder Hydrolyse und weist eine hohe Stabilität gegenüber einer Reihe von Standardreaktionsbedingungen auf (Orthogonalitätsprinzip).^[128] Demgegenüber bestehen oft Sorgen aufgrund einer möglichen Explosivität („Azidphobie“), wie sie von einigen Metallaziden und niedermolekularen organischen Aziden bekannt ist. Einen nützlichen Anhaltspunkt gibt hier die „Sechserregel“: Die Anwesenheit von 6 Kohlenstoffatomen pro energiereicher funktioneller Gruppe (Azid, Nitro...) senkt die Zersetzungsneigung soweit herab, dass mit einer relativ gefahrlosen Handhabung der Substanz gerechnet werden kann.^[123,129]

Existenz von 100% eines ¹³C-markierten Kohlenstoffatoms ermöglicht eine hochempfindliche und spezifische Detektion markierter Substanzen durch ¹³C-NMR-Spektroskopie. Mit dieser Technik in Händen planten wir eine Kontrolle der Regioselektivität der 1,3-dipolaren Cycloaddition von Alkinen und Aziden, sowohl für die Cu-katalysierte als auch die Ru-katalysierte Variante.

In diesem Kapitel werden Click-Reaktionen zu ¹³C-markierten disubstituierten 1,2,3-Triazolen behandelt sowie Aussagen über deren Regioselektivitäten getroffen.

Kapitel **2.1 Theoretischer Hintergrund** gibt einen kurzen Überblick über die historische Entwicklung und grundlegenden Charakteristika der (katalysierten) 1,3-Cycloadditionen. In **2.2 Vorarbeiten für die 1,3-dipolare Cycloadditionen** werden die Synthesen von Benzylazid (**102**) und Cp*RuCl(PPh₃)₂ (**PM**) besprochen. Kapitel **2.3 1,3-Dipolare Cycloadditionen** diskutiert die durchgeführten Cu- und Ru-katalysierten Click-Reaktionen. **2.4 Test der Nachweisgrenze der CuAAC mittels Spiking-Experimenten** geht auf Versuche zur Detektion der Nachweisgrenze in der CuAAC ein. Kapitel **2.5 Zusammenfassung** gibt eine Übersicht der Ergebnisse des Kapitels.

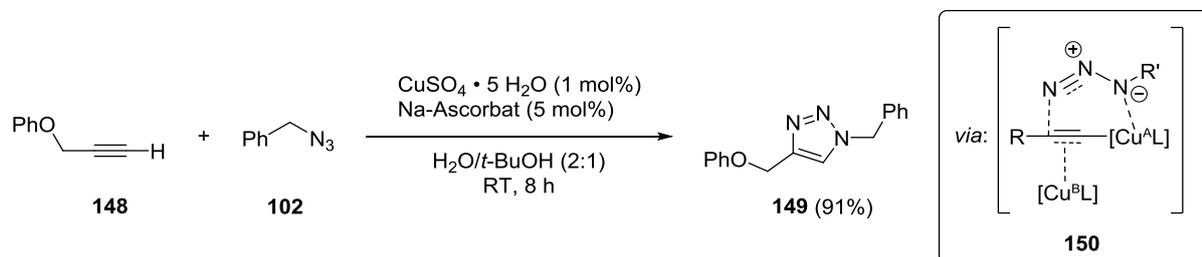
2.1 Theoretischer Hintergrund

Grundlegendes. Die Reaktion eines 1,3-Dipols mit einem geeigneten Dipolarophil führt in einem [2+3]-Cycloadditionsschritt zu einem heterocyclischen Fünfring. Diese auch als Huisgen-Reaktion bekannten Umsetzungen wurden in den 1960er Jahren systematisch studiert und entwickelten sich seitdem zu einem essentiellen Bestandteil der Synthese unzähliger heterocyclischer Substanzen.^[125,135] Berühmtester und meistdiskutierter Vertreter ist zweifellos die Cycloaddition eines Alkins mit einem organischen Azid zu einem Triazol, dessen Entdeckung auf MICHAEL aus dem Jahr 1893 zurückgeht.^[127,136] Betrachtet man die unkatalysierte Cycloaddition eines organischen Azids mit einem unsymmetrischen Alkin, so entsteht eine Mischung zweier regioisomerer 1,2,3-Triazole. Die Reaktion verläuft thermisch allerdings sehr langsam, da trotz stark negativer Reaktionsenthalpie (bis zu 60 kcal/mol) die Aktivierungsbarriere mit ca. 26 kcal/mol ebenfalls sehr hoch liegt (bezogen auf Reaktion zwischen Methylazid und Propin).^[137]

CuAAC. Anfang des Jahrtausends entdeckten SHARPLESS und MELDAL unabhängig voneinander die wegweisende katalytische Wirkung von Cu(I)-Ionen auf die Alkin-Azid-Kupplung, wodurch die selektive Synthese des 1,4-Regioisomeren in deutlich erhöhter Reaktionsgeschwindigkeit (10⁷ bis 10⁸ im Vergleich zum unkatalysierten Prozess) realisiert wurde.^[123,133] Diese auch als CuAAC (Cu-katalysierte **Alkin-Azid Cycloaddition**)²⁴ bezeichnete Umsetzung stieg zum wohl bekanntesten Repräsentanten der Click-Reaktionen auf und hat Einzug in vielerlei Forschungsgebiete der Chemie gehalten.^[138] Sie erfüllt grundlegende Voraussetzungen wie hohe Ausbeuten ohne nennenswerte Nebenprodukte, einfache und breit anwendbare Reaktionsbedingungen und eine einfache Produktisolierung (meist nur Filtration). Die CuAAC verläuft chemoselektiv nur mit terminalen Alkinen wie **148**, da mechanistische Studien die Anwesenheit zweier Cu-Atome wie in Kupferacetylid-Intermediat **150** nahelegen, welche nach

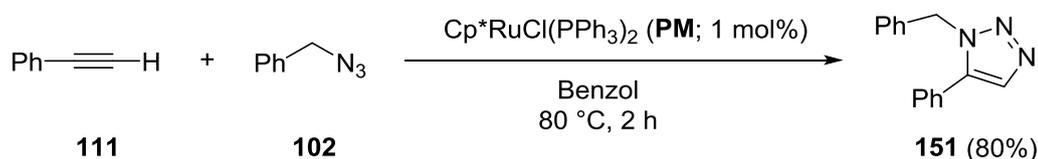
²⁴ Der Begriff der „Cycloaddition“ darf – im Gegensatz zur unkatalysierten thermischen Huisgen-Reaktion – bei der CuAAC wie auch der RuAAC nicht mit einem konzertierten Reaktionsablauf ohne Intermediate in Verbindung gebracht werden, da die katalysierten Varianten schrittweise über mehrere Zwischenprodukte verlaufen.

Deprotonierung des Alkinprotons entstehen.^[99,139] Oft wird Cu(I) *in situ* aus CuSO₄ durch Reduktion in wässriger Lösung generiert (Schema 2.1), aber auch Cu(I)-Spezies wie CuI mit stabilisierenden Additiven finden oft Anwendung.



Schema 2.1. Beispiel einer Cu-katalysierten Alkin-Azid-Cycloaddition und Übergangszustand **150** mit Beteiligung zweier Cu-Atome; L = H₂O oder weiteres Alkin.

RuAAC. Nur kurze Zeit nach Entdeckung der CuAAC wurde auch die katalytische selektive Synthese des 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazols durch die RuAAC (Ru-katalysierte **Alkin-Azid Cycloaddition**) möglich.^[134,140,141] Hierfür erwiesen sich [Cp***RuCl**]-Komplexe als effektive Katalysatoren, welche auch zur Umsetzung interner Alkine zu 1,4,5-trisubstituierten Triazolen in der Lage sind.^[142] Der elektronenreiche Pentamethylcyclopentadienyl-Ligand stabilisiert das Metallzentrum in höheren formalen Oxidationsniveaus und scheint essentiell für hohe Umsätze und eine hohe Regioselektivität zugunsten des 1,5-Regioisomers.²⁵ So ergab die Cycloaddition von Benzylazid (**102**) und Phenylacetylen (**111**) unter der Katalyse von 1 mol% Cp***RuCl**(PPh₃)₂ (**PM**) 80% des 1,5-disubstituierten Triazols **151** (Schema 2.2).^[140]



Schema 2.2. Beispiel einer Ru-katalysierten 1,3-Cycloaddition zur selektiven Synthese des 1,5-disubstituierten Produkts **151**.

In den folgenden Jahren wurden einige Studien zur Untersuchung des Mechanismus der RuAAC durchgeführt.^[134,140,145,146] Mittlerweile geht man von einem neutralen [Cp***RuCl**]-Komplex als katalytisch aktiver Spezies aus. Abbildung 2.2 illustriert den ersten Schritt des vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus aus kinetischer und thermodynamischer Sicht zwischen Phenylacetylen (**111**) und Benzylazid (**102**).^[146] Auf Pfad 1, welcher zur 1,5-Regioisomerie des Produkts führt, koordinieren Azideinheit und Alkin an das Metall (**K1**). Eine irreversible oxidative Kupplung der Reaktionspartner über Übergangszustand **ÜZ1** führt zu einem 6-gliedrigen Ruthenacyclus **IN1** als Intermediat. Aus diesem entsteht nach der reduktiven Eliminierung als geschwindigkeitsbestimmendem Schritt (**GBS**; E_A =

²⁵ An dieser Stelle sei nochmals betont, dass die Ligandumgebung um das Ru-Metall einen entscheidenden Einfluss auf den Ausgang der Reaktion nimmt. So katalysiert Ru(OAc)₂(PPh₃)₂ die Bildung des 1,4-Regioisomeren (wie die CuAAC) in der 1,3-Cycloaddition.^[140,143] Ein Ru-Porphyrin-Komplex katalysiert die Reaktion zwischen Arylaziden und terminalen Alkinen zu substituierten Indolen anstelle von Triazolen.^[144]

13.1 kcal/mol) schließlich das 1,5-disubstituierte Triazol. Pfad 2 hingegen zeigt den ersten Schritt auf dem Weg zum 1,4-Regioisomeren. Ausgangskomplex **K2** birgt mehr sterische Spannung und liegt deshalb 1.1 kcal/mol höher als **K1**. Zur Überwindung des Übergangszustandes **ÜZ2** muss in der oxidativen Addition ca. 4 kcal/mol mehr Energie investiert werden um zum Ruthenacyclus **IN2** zu gelangen, welcher keine gespannte Dreiringstruktur wie **IN1** beinhaltet und somit eine höhere Stabilität als dieser aufweist. Auf Intermediat **IN2** folgt die geschwindigkeitsbestimmende reduktive Eliminierung mit einer Aktivierungsbarriere von 16.1 kcal/mol, also 3.0 kcal/mol mehr als der zum 1,5-Produkt führende Pfad 1. Unseres Wissens nach fand in keiner von einem [Cp**Ru*Cl]-Komplex katalysierten Cycloaddition eines terminalen alkyl- oder arylsubstituierten Alkins mit einem Azid in nichtprotischen Lösungsmitteln die Bildung des 1,4-Regioisomeren Erwähnung, was durch die dargelegten Aktivierungsbarrieren in Abbildung 2.2 untermauert wird und die außergewöhnliche Leistung dieses Systems unterstreicht. Neben einer mangelhaften Regioselektivität der Cycloaddition in alkoholischen Lösungsmitteln führte einzig die Reaktion zwischen Trimethylsilylacetylen und Benzylazid (**102**) zu einer Mischung des 1,4- und 1,5-Produkts im Verhältnis 98:2, was wohl in der Anwesenheit des Siliciumatoms in α -Position zur Alkineinheit begründet liegt.^[134,140]

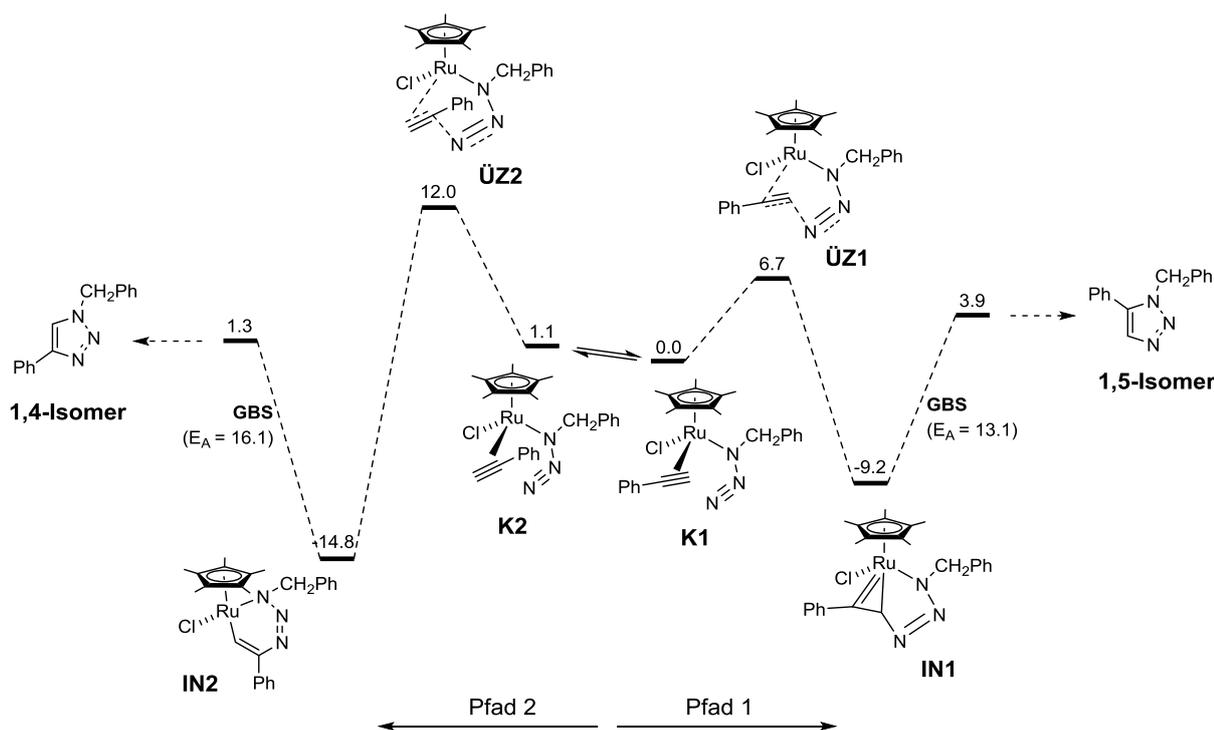


Abbildung 2.2. Energieprofile der oxidativen Kupplungen und des GBS für Pfad 1 und Pfad 2. Relative elektronische Energien in kcal/mol; GBS = geschwindigkeitsbestimmender Schritt.

Sonstiges. Dank der nicht abbreißenden Forschungsarbeit auf dem Gebiet der 1,3-dipolaren Cycloadditionen zwischen Alkinen und Aziden wurden in der Vergangenheit unter anderem auch Ir-katalysierte Varianten oder übergangsmetallfreie katalytische Prozesse entwickelt, auf die an dieser Stelle jedoch nicht eingegangen, sondern nur auf entsprechende Literatur verwiesen werden soll.^[147]

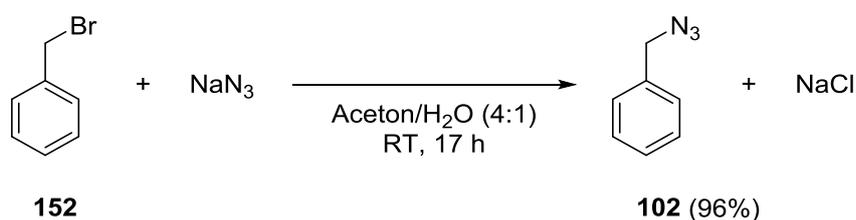
Ebenso sei eine Arbeit von VASSEUR aus dem Jahr 2007 erwähnt, der in einer 2-stufigen Eintopfreaktion aus einem Aldehyd *via* Bestmann-Ohira-Reaktion zunächst das entsprechende Alkin und im Anschluss

durch eine CuAAC das 1,4-disubstituierte Triazol herstellte. Die gesamte Sequenz wurde in einer MeOH/THF-Mischung (1:1) durchgeführt und der Cu-Katalysator erst nach vollständigem Umsatz der Bestmann-Ohira-Alkinylierung zugegeben. Die verwendeten Substrate stammten überwiegend aus der Nukleosid- bzw. Peptidchemie, wobei Ausbeuten zwischen 73% und 98% erreicht wurden.^[148]

2.2 Vorarbeiten für die 1,3-dipolaren Cycloadditionen

2.2.1 Synthese von Benzylazid

Für die geplanten Cu- und Ru-katalysierten Cycloadditionen wurde Benzylazid (**102**) als Azidkomponente ausgewählt, da es einfach zugänglich ist und sich in bisherigen Studien zur Alkin-Azid-Cycloaddition bewährte. Benzylazid (**102**) wurde aus Benzylbromid (**152**) und Natriumazid in einer Aceton/H₂O-Mischung (4:1) dargestellt und in 96% als gelbliches Öl erhalten (Lagerung bei 4 °C; Schema 2.3).^[149]



Schema 2.3. Synthese von Benzylazid (**102**) aus Benzylbromid (**152**).

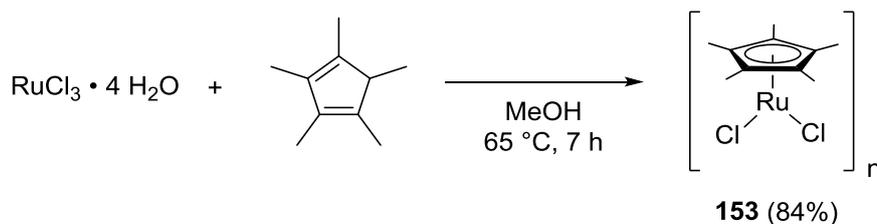
2.2.2 Synthese von Cp*RuCl(PPh₃)₂

Für die bevorstehenden RuAAC-Reaktionen wurde der entsprechende Metallvorläufer benötigt. Die am meist verbreiteten Komplexe sind Cp*RuCl(PPh₃)₂ und Cp*RuCl(COD), welche relativ einfach zugänglich sind sowie eine genügend hohe Stabilität aufweisen. Die Ru-COD-Bindung ist schwächer als die Ru-Phosphin-Bindung, sodass der COD-Ligand bereits bei Raumtemperatur dissoziiert und der Komplex vor allem bei Reaktionen mit internen Alkinen oder Phenylazid von Vorteil ist. Für terminale Alkine und höhere Reaktionstemperaturen bietet sich Cp*RuCl(PPh₃)₂ (**PM**) an, welcher für dieses Projekt in zwei Schritten aus RuCl₃ synthetisiert wurde.^[134]

2.2.2.1 Pentamethylcyclopentadienylruthenium(III)chlorid Polymer [Cp*RuCl₂]_n (**153**)

Diese Verbindung wurde aus RuCl₃ · 4 H₂O und Pentamethylcyclopentadien in refluxierendem MeOH als bräunliches Pulver in 84% Ausbeute erhalten (Schema 2.4). Das ¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃ offenbarte neben einem breiten Signal bei ca. 4.5 ppm – der Komplex ist paramagnetisch (Ru(III) = [Kr] 4d⁵) – eine Vielzahl weiterer Signale im alkyischen sowie olefinischen Bereich, was auf eine partielle Zersetzung in CDCl₃ hindeuten kann. Der Wechsel zu C₆D₆ hatte ein saubereres Spektrum mit einem Singulett bei 1.46 ppm und weiteren vereinzelt Signalen um 1 ppm zur Folge. Zusätzliche Singuletts im ¹H-NMR-Spektrum müssen nicht zwangsläufig von Verunreinigungen stammen, sondern können auch von der Anwesenheit verschiedener oligomerer Formen herrühren.²⁶

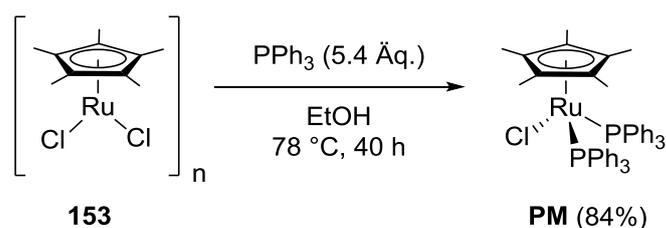
²⁶ SUZUKI und KOELLE berichteten von einem höheren, in Chloroform unlöslichen Oligomer als Produkt, falls in MeOH refluxiert wird.^[150,151] Bei Verwendung von EtOH als Lösungsmittel scheinen die Ausbeuten (ca. 60%) geringer zu sein.^[151] Außerdem können sowohl in MeOH als auch in EtOH Anteile an Decamethylruthenocen entstehen (ca. 10% in MeOH; ca. 30% in EtOH).^[151,152]



Schema 2.4. Darstellung von $[\text{Cp}^*\text{RuCl}_2]_n$ (**153**) als erster Schritt der Synthese von $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (**PM**).

2.2.2.2 Pentamethylcyclopentadienylbis(triphenylphosphin)ruthenium(II)chloride $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$

Die Verbindung wurde aus $[\text{Cp}^*\text{RuCl}_2]_n$ (**153**) und PPh_3 in refluxierendem EtOH unter Schutzgasatmosphäre gewonnen (Schema 2.5). Aus der intensiv orangen Suspension ließ sich das Produkt durch einfache Filtration in 84% Ausbeute als oranger Feststoff isolieren. Eine Lösung von $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (**PM**) in CDCl_3 ist nicht stabil,^[153] weshalb die NMR-Analyse in C_6D_6 durchgeführt wurde und einen relativ sauberen Komplex aufzeigte. Das Triplett bei 1.15 ppm für den Cp^* -Ring hat eine Kopplungskonstante $J_{\text{HP}} = 1.5$ Hz. Das ³¹P-NMR-Spektrum deckt neben dem Produktsignal ein weiteres Singulett bei ca. 26 ppm auf, was auf die Anwesenheit von Triphenylphosphinoxid zurückzuführen ist.



Schema 2.5. Synthese von $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (**PM**) aus $[\text{Cp}^*\text{RuCl}_2]_n$ (**153**).

2.3 1,3-Dipolare Cycloadditionen

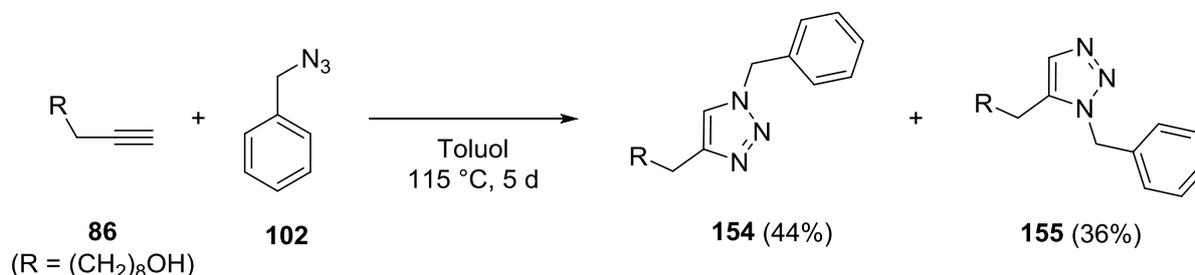
Nach den Synthesen von Benzylazid (**102**) und $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (**PM**) wurden die 1,3-dipolaren Cycloadditionen in Angriff genommen. Als Alkinkomponenten wurden Undec-10-in-1-ol (**86**) sowie dessen einfach und zweifach ¹³C-markierte Homologe **87b** und **88b** ausgesucht. Diese Wahl beruhte hauptsächlich auf der einfachen Handhabung und den hohen Ausbeuten der ¹³C-markierten Substanzen **87b** und **88b** durch die in Kapitel 1 vorgestellte Homologisierungssequenz. Neben der unkatalysierten thermischen Variante wurden je eine Cu- und eine Ru-katalysierte Reaktion mit einem unmarkierten, einem einfach ¹³C-markierten und einem zweifach ¹³C-markierten terminalen Alkin in Gang gesetzt, die in diesem Kapitel diskutiert werden.

2.3.1 Unkatalysierte thermische 1,3-dipolare Cycloaddition

Zum Vergleich der katalysierten mit der unkatalysierten thermischen Reaktion, wurde als erstes eine thermische Cycloaddition durchgeführt.

Die thermische Reaktion zwischen Undec-10-in-1-ol (**86**) und Benzylazid (**102**) in refluxierendem Toluol wurde per Dünnschichtchromatographie verfolgt und zeigte langsamen, aber stetigen Umsatz an, der nach 5 Tagen keine wesentliche Veränderung mehr aufwies (Schema 2.6). Die NMR-Analyse mit

internem Standard ergab eine Ausbeute von 80% bei noch verbleibenden 19% des Edukts **86**. Das Verhältnis der Regioisomere **154** und **155** war erwartungsgemäß annähernd ausgeglichen (1.22:1), wobei der leichte Überschuss des 1,4-Regioisomeren **154** eher auf sterische denn auf elektronische Faktoren zurückgeführt werden kann.²⁷



Schema 2.6. Thermische 1,3-dipolare Cycloaddition von Undec-10-in-1-ol (**86**) und Benzylazid (**102**).

2.3.2 Katalysierte 1,3-dipolare Cycloadditionen mit Undec-10-in-1-ol

Die Cu- sowie Ru-katalysierten 1,3-dipolaren Cycloadditionen mit einem ¹³C-markierten Alkin erforderten zunächst Tests der Reaktionen mit unmarkiertem Material.

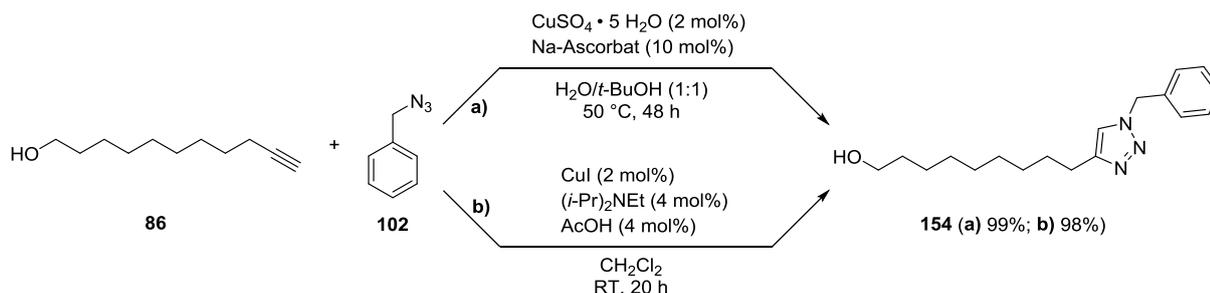
2.3.2.1 CuAAC zu 9-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)nonan-1-ol (**154**)

Ein bewährtes und weit verbreitetes Katalysesystem für die CuAAC ist CuSO₄/Na-Ascorbat, bei dem die katalytisch aktive Cu(I)-Spezies *in situ* durch Reduktion von Cu(II) erfolgt.^[129] Für anfängliche Tests wurde auf diese Methode vertraut und das Reduktionsmittel Na-Ascorbat vor Einsatz frisch als 1 M wässrige Lösung angesetzt. Die Reaktionsmischung zeigte sich milchig trüb, was eine zunächst unzureichende Löslichkeit der Edukte im Lösungsmittel H₂O/*t*-BuOH verdeutlichte. Die Reaktion schien mit 2 mol% Katalysator bei Raumtemperatur sehr langsam, da nach Rühren über Nacht noch eine größere Menge an Alkin **86** nachgewiesen wurde (DC-Kontrolle) und sich die Löslichkeit der Komponenten nur unwesentlich verbessert hatte. Wurde die Reaktion bei erhöhter Temperatur durchgeführt, konnte ein nahezu vollständiger Umsatz erreicht werden (Schema 2.7, Pfad **a**)).

Als weiteres Katalysatorsystem für die CuAAC wurde CuI/Aminbase mit Essigsäurezusatz gewählt.^{[154],28} Die Anwesenheit von AcOH soll eine schnellere Protonierung von Intermediaten mit C-Cu-Bindungen ermöglichen sowie die Basizität der Aminbase abpuffern. Bereits bei Raumtemperatur konnte mit 2 mol% CuI über Nacht ein vollständiger Umsatz erreicht werden, wobei sich das Produkt 9-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)nonan-1-ol (**154**) nach wässriger Aufarbeitung bereits rein isolieren ließ (Schema 2.7, Pfad **b**)). Der Zusatz von NH₃ aq. in der Aufarbeitung zielte auf eine vollständige Abtrennung von Cu-Resten als Kupfertetraammin-Komplex ab. Das CuI-System erlaubte im Vergleich zur CuSO₄-Variante niedrigere Reaktionstemperaturen und versprach auch eine höhere Reproduzierbarkeit, weshalb für die CuAAC in der Folge nur noch mit diesem System gearbeitet wurde.

²⁷ Trotz fünf verschiedener mesomerer Grenzformeln für die Azideinheit wird dessen Reaktivität im Allgemeinen durch ein nukleophiles N¹-Atom und ein elektrophiles N³-Atom bestimmt,^[128] was in diesem Fall bei reiner Betrachtung der Polarität zur Bevorzugung des 1,5-Isomeren führen würde.

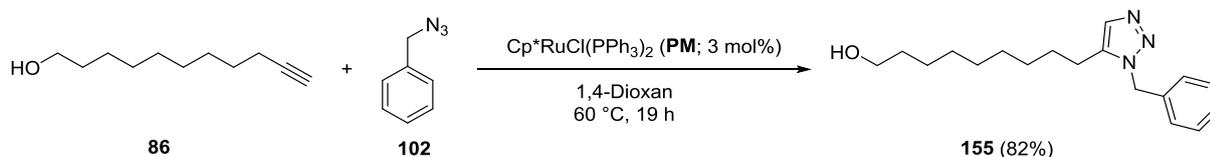
²⁸ Die Vorschrift nach HU wurde zunächst an der Reaktion zwischen Phenylacetylen (**111**) und Benzylazid (**102**) getestet und das entsprechende 1,4-disubstituierte Triazol (**156**) in 100% Ausbeute isoliert. Allerdings benötigte die Reaktion für vollständigen Umsatz Reaktionszeiten über Nacht und nicht nur 15 min wie in der Vorschrift angegeben.^[154]



Schema 2.7. CuAAC mit Undec-10-in-1-ol (**86**) und Benzylazid (**102**) unter CuSO_4 - bzw. CuI -Katalyse.

2.3.2.2 RuAAC zu 9-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)nonan-1-ol (**155**)^[134]

Die Ru-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition von Undec-10-in-1-ol (**86**) mit Benzylazid (**102**) wurde in 1,4-Dioxan bei 60°C mit 2 mol% $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (**PM**) gestartet.²⁹ Über Nacht verfärbte sich die anfangs orange Lösung schwarz und dünnschichtchromatographisch wurde noch Edukt **86** nachgewiesen, sodass zusätzlicher Ru-Komplex (1 mol%) zugegeben wurde. Nach insgesamt 19 h wurde die Reaktionsmischung ohne wässrige Aufarbeitung direkt auf eine Kieselgelsäule aufgetragen und das Produkt 9-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)nonan-1-ol (**155**) in 82% Ausbeute als beiger Feststoff isoliert (Schema 2.8).



Schema 2.8. RuAAC mit Undec-10-in-1-ol (**86**) und Benzylazid (**102**) zum 1,5-disubstituierten Triazol **155**.

Die genaue Analyse des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum deckte interessanterweise ein Triplet bei 2.68 ppm ($J = 7.6$ Hz) auf, dessen Verschiebung exakt mit derjenigen der Methylengruppe an Position C-9 des 1,4-Regioisomeren **154** übereinstimmt (Abbildung 2.3)! Eine Unterscheidung der 1,4- und 1,5-Regioisomere im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum kann nur über die Triplets bei 2.48 ppm und 2.68 ppm erfolgen, da die restlichen Verschiebungen beider Isomere entweder aufeinander fallen oder sich im aromatischen Bereich nicht separat identifizieren lassen. Die Sensitivität des $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums ist zur Detektion des Minderisomers **154** in der Mischung zu gering. Das 1,5-Produkt **155** ist also mit ca. 2% des entsprechenden 1,4-disubstituierten Triazols **154** verunreinigt, wobei eine Ru-katalysierte Cycloaddition mit einem ^{13}C -markierten Alkin in der Folge Klarheit verschaffen sollte.

²⁹ Es sei zu beachten, dass das Azid nicht vor dem Alkin zur Katalysatorlösung gegeben wird, da sich in diesem Falle katalytisch inaktive Ru-Imidokomplexe und Folgeprodukte bilden können. Die optimale Lösung ist eine gleichzeitige Zugabe der Substrate.^[134]

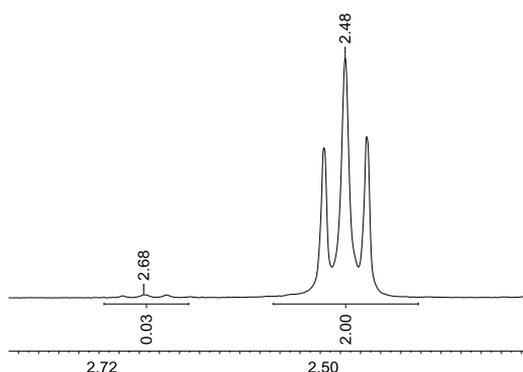


Abbildung 2.3. Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrums (360 MHz) des Produkts der RuAAC mit den Signalen bei 2.48 ppm für das 1,5-Regioisomere **155** und bei 2.68 ppm für das 1,4-Regioisomere **154**.

2.3.3 Katalysierte 1,3-dipolare Cycloadditionen mit [12- ^{13}C]-Dodec-11-in-1-ol

2.3.3.1 CuAAC zu 10-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl-[5- ^{13}C])decan-1-ol (**157**)

Die Cu-katalysierte Cycloaddition mit [12- ^{13}C]-Dodec-11-in-1-ol (**87b**) und Benzylazid (**102**) ergab das einfach ^{13}C -markierte Triazol **157** in 97% Ausbeute (Schema 2.9). Das NMR-Signal des ^{13}C -markierten Kohlenstoffatoms erscheint bei 120.6 ppm, das Dublett des quaternären C-4-Atoms des Triazolrings bei 149.1 ppm mit einer $^1J_{\text{CC}}$ -Kopplungskonstante von 67.2 Hz. Das direkt an ^{13}C gebundene H^5 -Atom bei 7.17 ppm zeigt eine $^1J_{\text{HC}}$ -Kopplungskonstante von 191.0 Hz. Die Regioselektivität der CuAAC scheint perfekt, da kein ^{13}C -Signal des entsprechenden markierten 1,5-Triazols **158** bei 132.7 ppm ausgemacht werden kann (Abbildung 2.4).³⁰

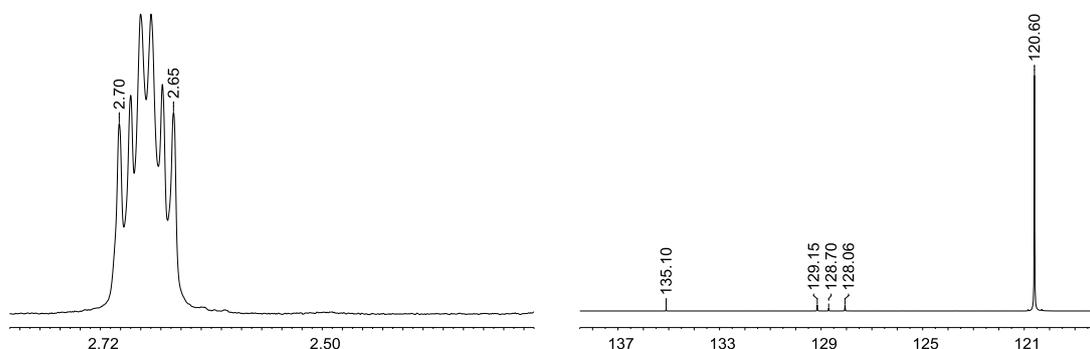
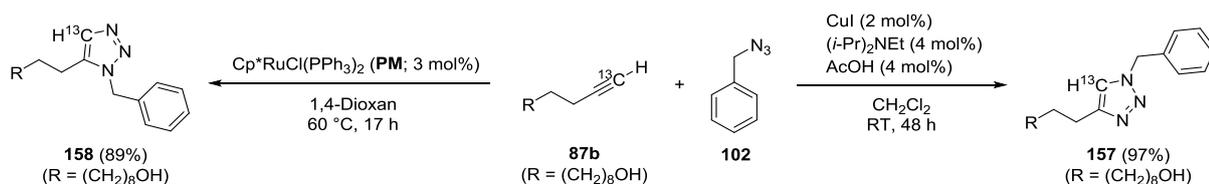


Abbildung 2.4. Ausschnitte der ^1H (360 MHz)- und ^{13}C (126 MHz) -NMR-Spektren des ^{13}C -markierten 1,4-Regioisomeren **157**. Es sind keine Signale des entsprechenden 1,5-Isomeren **158** bei 2.48 ppm bzw. 132.7 ppm zu erkennen.

2.3.3.2 RuAAC zu 10-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl-[4- ^{13}C])decan-1-ol (**158**)

Die Ru-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition zwischen dem ^{13}C -markierten terminalen Alkin **87b** und Benzylazid (**102**) wurde analog der unmarkierten Variante mit 3 mol% $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (**PM**) in 1,4-Dioxan bei 60 °C durchgeführt. Die direkte säulenchromatographische Aufreinigung des Reaktionsgemisches brachte 89% des Produkts **158** hervor (Schema 2.9).

³⁰ Das Signal von nur 1% des ^{13}C -markierten Nebenisomeren würde in etwa der Intensität eines Kohlenstoffatoms mit natürlicher ^{13}C -Häufigkeit des Hauptisomeren entsprechen.



Schema 2.9. CuAAC und RuAAC von [12-¹³C]-Dodec-11-in-1-ol (**87b**) und Benzylazid (**102**) zu den einfach ¹³C-markierten Triazolprodukten **157** und **158**.

Das Signal des ¹³C-markierten Kohlenstoffs des 1,5-disubstituierten Triazols **158** erscheint bei 132.7 ppm. Das benachbarte C-5-Signal bei 137.6 ppm spaltet als Dublett mit einer ¹J_{CC}-Kopplungskonstante von 66.4 Hz auf. Dank der Anwesenheit des ¹³C-Atoms bestätigt das ¹³C-NMR-Spektrum die vorherige Vermutung: Ein zusätzliches Singulett bei 120.6 ppm deckt die Existenz des 1,4-Regioisomeren **157** in der RuAAC auf! Die Integration der beiden relevanten Signale bei 132.7 ppm und 120.6 ppm offenbart die Anwesenheit von ca. 1.7% des 1,4-disubstituierten Triazols **157** (Abbildung 2.5).

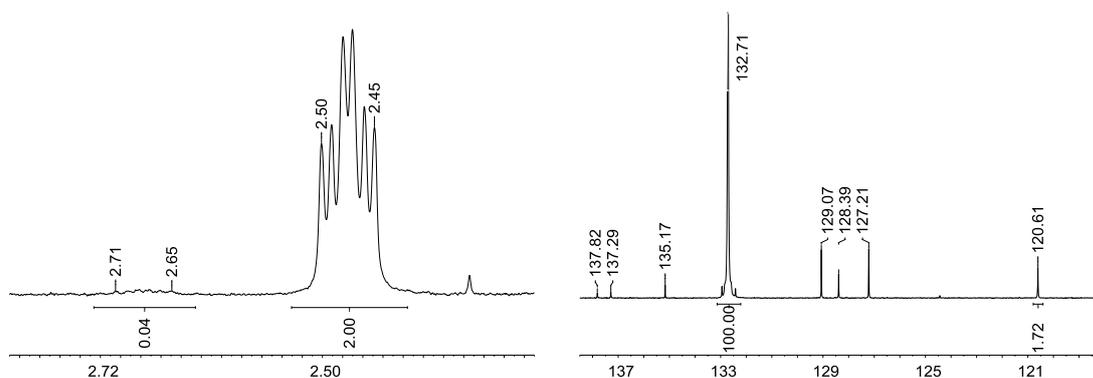


Abbildung 2.5. Ausschnitte der ¹H (360 MHz)- und ¹³C (126 MHz) -NMR-Spektren des Produkts der RuAAC mit markiertem Alkin **87b**. Es sind ca. 1.7% des 1,4-Minderisomeren **157** bei 2.68 ppm bzw. 120.6 ppm zu beobachten.

2.3.4 Katalysierte 1,3-dipolare Cycloadditionen mit [12,13-¹³C₂]-Tridec-12-in-1-ol

2.3.4.1 CuAAC zu 11-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl-[4,5-¹³C₂])undecan-1-ol (**159**)

Das zweifach ¹³C-markierte terminale Alkin **88b** und Benzylazid (**102**) führten in der CuAAC zu 99% des Triazolprodukts **159** (Schema 2.10). Aufgrund der geringen Ansatzgröße wurde die Reaktion mit der dreifachen Menge CuI (6 mol%) katalysiert. Die Mengen der Hünig-Base und der Essigsäure wurden ebenfalls angepasst. Beide ¹³C-markierten Kohlenstoffatome erscheinen als Dubletts mit einer Kopplungskonstante von ¹J_{CC} = 67.2 Hz bei 120.6 ppm bzw. 149.1 ppm. Wiederum konnten keine Signale des 1,5-regioisomeren Produkts **160** detektiert werden, was auf eine perfekte Regioselektivität der CuAAC schließen lässt (Abbildung 2.6).

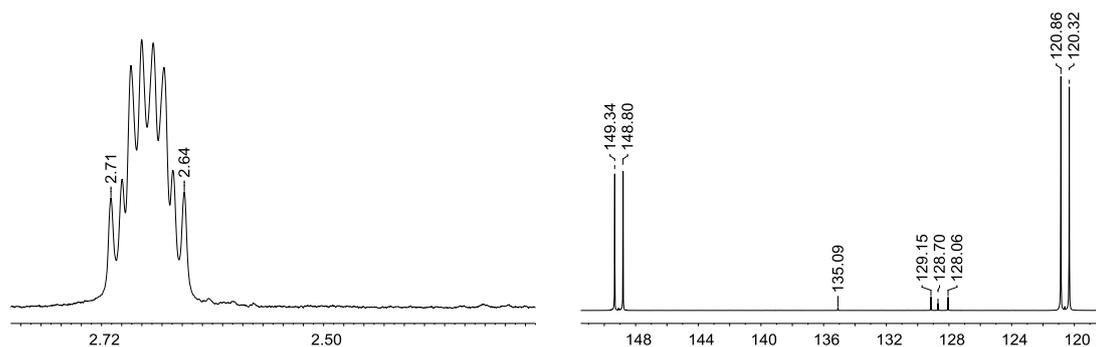
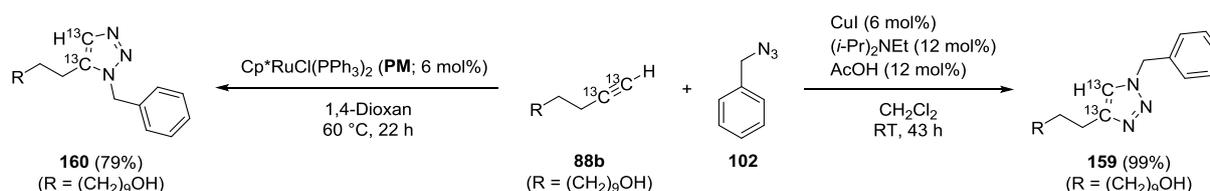


Abbildung 2.6. Ausschnitte der ¹H (360 MHz)- und ¹³C (126 MHz) -NMR-Spektren des zweifach ¹³C-markierten 1,4-regioisomeren Triazols **159**.

2.3.4.2 RuAAC zu 11-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl-[4,5-¹³C₂])undecan-1-ol (**160**)

Die RuAAC mit [12,13-¹³C₂]-Tridec-12-in-1-ol (**88b**) und Benzylazid (**102**) wurde mit 3 mol% Cp^{*}RuCl(PPh₃)₂ (**PM**) in 1,4-Dioxan analog zu den vorherigen Reaktionen gestartet. Nach 17 h Rühren bei Raumtemperatur wurden aufgrund der vermuteten Anwesenheit geringfügiger Mengen des Edukts weitere 3 mol% des Ru-Komplexes zugegeben. Nach insgesamt 22 h wurde das zweifach ¹³C-markierte 1,2,3-Triazol (**160**) in 79% Ausbeute isoliert (Schema 2.10).



Schema 2.10. CuAAC und RuAAC von [12,13-¹³C₂]-Tridec-12-in-1-ol (**88b**) und Benzylazid (**102**) zu den zweifach ¹³C-markierten disubstituierten Triazolen **159** und **160**.

Die Dubletts der markierten Triazolkohlenstoffe bei 132.6 ppm und 137.6 ppm weisen eine ¹J_{CC}-Kopplungskonstante von 66.4 Hz auf. Wie schon bei den vorherigen RuAAC-Reaktion lagen auch hier ca. 3% des 1,4-Regioisomeren **159** vor, welche im ¹H-NMR-Spektrum an einem Multiplett um 2.68 ppm und im ¹³C-NMR-Spektrum an den Dubletts bei 120.6 ppm und 149.1 ppm (¹J_{CC} = 67.2 Hz) ausgemacht werden konnten (Abbildung 2.7).

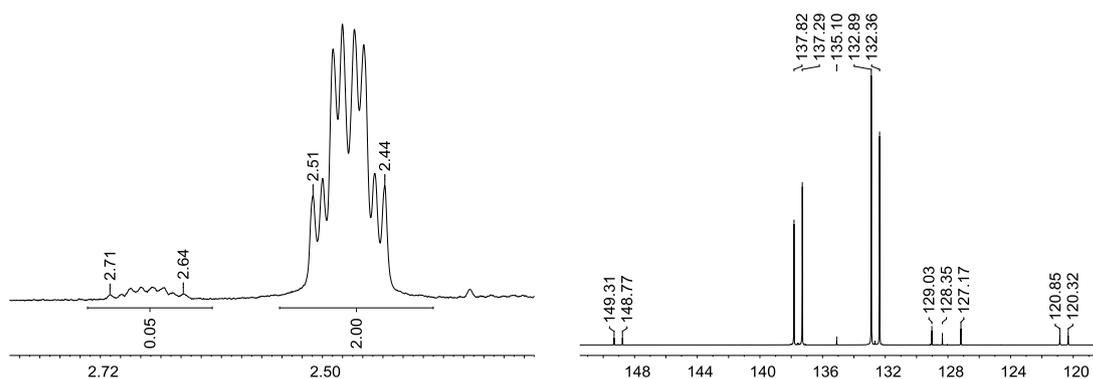


Abbildung 2.7. Ausschnitte der ^1H (360 MHz)- und ^{13}C (126 MHz) -NMR-Spektren des Produkts der RuAAC mit zweifach ^{13}C -markiertem Alkin **88b**. Die Signale des 1,4-Minderisomeren **159** sind bei 2.68 ppm (Multiplett) bzw. 120.6 (Dublett) und 149.1 ppm (Dublett) zu beobachten.

Wichtigste Erkenntnisse des Kapitels

Die in diesem Kapitel gewonnenen Informationen lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

- Die CuAAC weist eine gewissermaßen perfekte Regioselektivität (d.h. 100:0) bei nahezu quantitativer Ausbeute auf. Ungeachtet der sicherlich zu erwartenden hohen Selektivität ist es dennoch bemerkenswert, dass auch in der CuAAC mit einem markierten Alkin keine Spur des 1,5-regioisomeren Produkts im ^{13}C -NMR-Spektrum zu finden ist.
- Die RuAAC offenbart eine Regioselektivität von ca. 98:2, die sich bereits in der Reaktion mit unmarkiertem Alkin andeutete und bei den Reaktionen mit ^{13}C -markierten Substraten bestätigte. Entgegen der vorherrschenden Literatur führt die RuAAC terminaler Alkine in diesem Fall also nicht zu einwandfreier Regioselektivität zugunsten des 1,5-Isomeren. Die Ausbeuten der RuAAC liegen ca. 10–20% unterhalb derjenigen der CuAAC; die Regioisomere lassen sich säulenchromatographisch nicht voneinander trennen.

2.4 Test der Nachweisgrenze der CuAAC mittels Spiking-Experimenten

Das vorherige Kapitel führte zu dem Ergebnis, dass die Ru-katalysierten Alkin-Azid-Cycloadditionen zwischen den langkettigen terminalen Alkinen **86**, **87b** bzw. **88b** und Benzylazid (**102**) eine hohe, aber nicht perfekte Regioselektivität von ca. 98:2 zugunsten des 1,5-Regioisomeren liefert. Im Falle der CuAAC konnte hingegen kein Minderisomeres (1,5-Regioisomer) detektiert werden, was einer so gut wie perfekten Regioselektivität von 100:0 entspricht.

Die Synthesen der beiden regioisomeren ^{13}C -markierten Triazole **157** und **158** nahmen wir zum Anlass der Durchführung einer detaillierten und gezielten Analyse der Detektionsgrenze der CuAAC, wobei von der außergewöhnlichen Sensitivität der ^{13}C -NMR-Analyse ^{13}C -markierter Verbindungen profitiert wurde. Mithilfe des Standardadditionsverfahrens („Spiking“-Experimente) sollte die Nachweisgrenze der CuAAC-Reaktion zur akkuraten Analyse deren Regioselektivität abgeschätzt werden.

Prinzip. Einer Lösung des markierten 1,4-Regioisomeren **157** in CDCl_3 mit definierter Konzentration (Analysenprobe) wurde sukzessive eine bestimmte Menge des markierten 1,5-Regioisomeren **158** (Analyt) als CDCl_3 -Lösung zugesetzt („spiken“). Nach jeder Zugabe erfolgte eine ^{13}C -NMR-Messung der

Analysenprobe. Dabei konzentrierte sich die Auswertung des Spektrums auf den relevanten Bereich um 133 ppm, da dort das Signal des gespikten Analyten (1,5-Regioisomer **158**) erscheint (Abbildung 2.8).

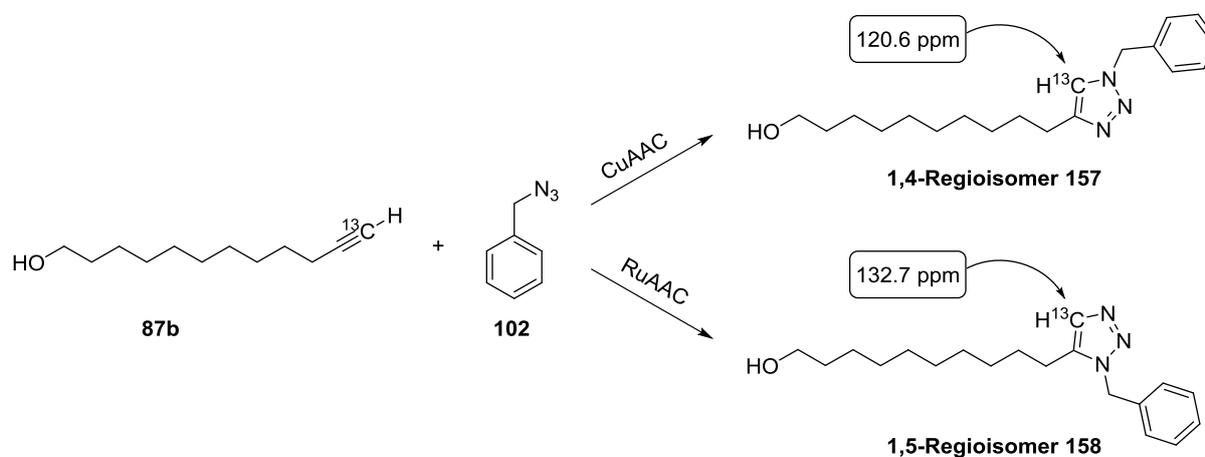


Abbildung 2.8. ^{13}C -markierte Produkte **157** und **158** der CuAAC und RuAAC und die chemischen Verschiebungen der markierten Kohlenstoffatome.

Ergebnis. Im ^{13}C -NMR-Spektrum der Analysenprobe war kein Signal des 1,5-Regioisomeren **158** bei 132.7 ppm zu ermitteln. Hingegen waren in einem vergrößerten Ausschnitt des Spektrums unbekante Verunreinigungen bei 130.95, 131.98 und 134.05 ppm ersichtlich (Abbildung 2.9, links). Nach dem ersten Spike der Analysenprobe mit der Analytlösung (1 μL ; $c = 0.2 \mu\text{g}/\mu\text{L}$) erschien bereits ein zusätzliches Signal bei 132.7 ppm (neben einer weiteren Verunreinigung bei 133.09 ppm; Abbildung 2.9, rechts), dessen Intensität mit jedem weiteren Spike zunahm. Aus dem Massenverhältnis der Analysenprobe mit **157** und des gespikten Analyten **158** lässt sich eine Selektivität der CuAAC von mindestens 50000:1 ablesen, das entspricht einem Anteil des Minderisomeren von maximal 0.02%. Die bemerkenswerte Empfindlichkeit der ^{13}C -NMR-Spektroskopie ermöglicht somit die Detektion ^{13}C -markierter Click-Produkte bis in den Bereich von 0.6 nmol und einer Konzentration von 1.3 μM !

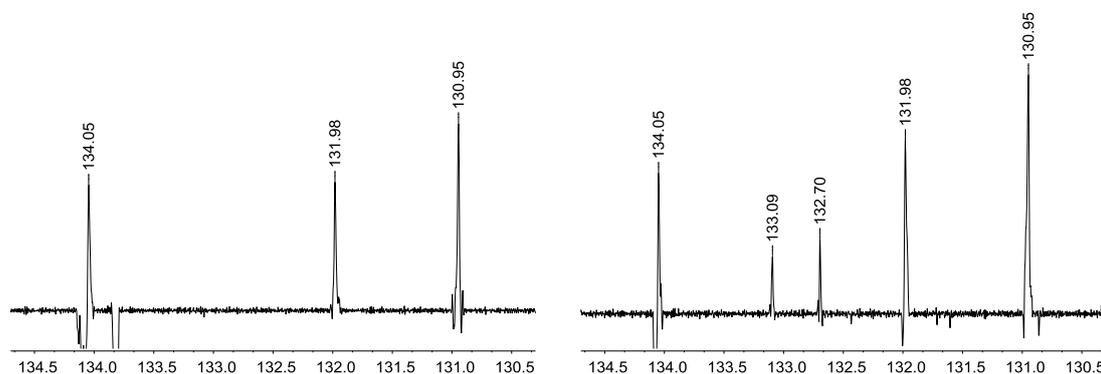


Abbildung 2.9. Vergrößerte ^{13}C -NMR-Ausschnitte der Analysenprobe vor (links) und nach (rechts) dem ersten Spike mit dem Analyten (1,5-Regioisomer **158**).

2.5 Zusammenfassung

Dieses Kapitel hatte den Einsatz der in Kapitel 1 synthetisierten ¹³C-markierten terminalen Alkine in 1,3-dipolaren Cycloadditionen mit einem organischen Azid zum Ziel. Nach jetzigem Stand sind die in diesem Kapitel beschriebenen Click-Reaktionen zu 1,2,3-Triazolen die ersten, welche ein einfach oder sogar zweifach ¹³C-markiertes terminales Alkin verwenden.³¹

Wie erwartet führte die Huisgen-Reaktion zwischen Undec-10-in-1-ol (**86**) und Benzylazid (**102**) unter thermischen Bedingungen zu einer Mischung aus dem 1,4- und 1,5-Regioisomeren in einem Verhältnis von 1.22:1 bei einem Umsatz von 80%. Der leichte Überschuss des 1,4-Regioisomeren **154** kann wohl auf eine leichte sterische Bevorzugung der Substituenten in Positionen 1 und 4 zurückgeführt werden. Alle durchgeführten Ru-katalysierten Cycloadditionen mit dem Komplex Cp*RuCl(PPh₃)₂ (**PM**) – welcher im Zuge der Arbeit synthetisiert wurde – führten erwartungsgemäß selektiv zu den 1,5-regioisomeren Produkten. Allerdings offenbarten die Reaktionen der RuAAC keine einwandfreie Regioselektivität, da sowohl mit Undec-10-in-1-ol (**86**) als auch den ¹³C-markierten Homologen **87b** und **88b** „nur“ eine Selektivität von ca. 98:2 ausgemacht wurde. Über mögliche Gründe kann an dieser Stelle nur spekuliert werden, doch kann ein Einfluss der Qualität des selbst synthetisierten Komplexes Cp*RuCl(PPh₃)₂ (**PM**), welcher mit ca. 20% Triphenylphosphinoxid verunreinigt vorlag, nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Die beobachtete Regioselektivität der CuAAC ist dagegen ebenso hoch wie eindrucksvoll. Bei fast quantitativem Umsatz lieferten die mit CuI katalysierten Cycloadditionen das 1,4-Regioisomere mit quasi perfekter Regioselektivität. Die CuAAC bestätigt gewissermaßen das in sie gesetzte Vertrauen und untermauert ihren außergewöhnlichen Stellenwert in vielen Gebieten der synthetischen Chemie.

Mit den beiden regioisomeren ¹³C-markierten Triazolen **157** und **158** in Händen bot sich die Gelegenheit der detaillierten Überprüfung der Regioselektivität der CuAAC. Die ¹³C-Markierung ermöglicht dabei eine spezifische und hochempfindliche Substanzdetektion durch ¹³C-NMR-Spektroskopie. Mithilfe von Spiking-Experimenten konnte in dieser CuAAC eine Selektivität von >50000:1 zugunsten des 1,4-Regioisomeren ermittelt werden. Dies entspricht einer detektierbaren Menge ¹³C-markierter 1,2,3-Triazole von 0.6 nmol, ein Ergebnis, das vor allem in Hinblick auf die nicht abreißende Bedeutung der CuAAC in verschiedenen Bereichen der bioorganischen Chemie von Relevanz sein kann.

³¹ Durch thermische Cycloaddition gewonnene ¹³C-markierte Triazole wurden von AUBAGNAC^[155] und GILCHRIST^[156] beschrieben.

3 Enantioselektive Totalsynthese von 10-Hydroxystearinsäure

Einführung und Aufbau des Kapitels

Hydroxyfettsäuren nehmen in der chemischen Industrie eine bedeutende Stellung als Ausgangsstoffe zur Produktion von Lebensmittelzusatzstoffen, Tensiden, Wachsen oder Kosmetika ein. Vor allem die Rizinolsäure (**161**; Abbildung 3.1; (9*Z*,12*R*)-12-Hydroxyoctadec-9-ensäure) ist in der oleochemischen Industrie sehr gefragt, da sie als Triglycerid gebunden der Hauptbestandteil des Rizinusöls ist und aus den Samen der Rizinusstaude industriell als nachwachsender Rohstoff gewonnen wird.

Die Entwicklung von Prozessen zur Funktionalisierung von Fettsäuren ist in der chemischen Industrie und der Biotechnologie von erheblicher Bedeutung und stellt eine große Herausforderung dar. So lassen sich aus Ölsäure ((*Z*)-Octadec-9-ensäure) durch chemische oder mikrobiologische Transformationen nützliche Zwischenprodukte generieren. Besonders die 10-Hydroxyoctadecansäure (**162**; 10-Hydroxystearinsäure = 10-HSA; Abbildung 3.1), welche aus der Ölsäure durch Hydratisierung entsteht, war und ist Gegenstand einer Vielzahl von Arbeiten auf dem Gebiet der oleochemischen Forschung. Neben dem Chemiker im Labor sind unzählige Bakterienstämme zur Umwandlung der Ölsäure in 10-Hydroxystearinsäure in der Lage. Jedoch ist die stereochemische Analyse der 10-HSA (**162**) nicht trivial, da langkettige sekundäre Alkohole eine sehr schwache optische Aktivität und damit kleine Drehwerte aufweisen. Eine genaue Bestimmung der optischen Reinheit von 10-Hydroxystearinsäure ist somit durch konventionelle Methoden erschwert, weshalb alternative Wege äußerst gefragt sind.

Bislang ist noch kein enantioselektiver synthetischer Zugang zu 10-HSA (**162**) bekannt. Die Darstellung eines Enantiomers bekannter Konfiguration durch die Methoden der asymmetrischen Synthese und eine eindeutige spektroskopische Analyse wären für die Bestimmung der absoluten Konfiguration sowie der optischen Reinheit von 10-Hydroxystearinsäuren verschiedenster Quellen äußerst hilfreich.

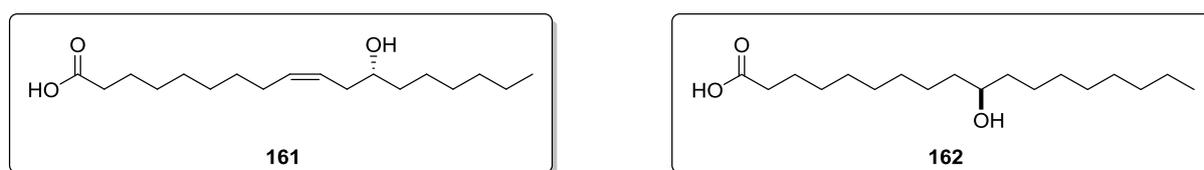


Abbildung 3.1. Rizinolsäure (**161**) als wichtiger Ausgangsstoff der chemischen Industrie und 10-Hydroxystearinsäure (**162**) als synthetisches Ziel dieses Kapitels.

Die Ru-katalysierte anti-Markovnikov-Hydratisierung terminaler Alkine bietet eine elegante Möglichkeit zur Einführung der Sauerstofffunktionalität während der enantioselektiven Synthese von 10-HSA (**162**). Dabei profitiert die Synthese von dem überaus wertvollen Potential der anti-Markovnikov-Hydratisierung zur Umwandlung einer lipophilen Dreifachbindung in die polare Aldehydgruppe, die als prochiraler Ausgangspunkt der Generierung eines Stereozentrums dienen kann.

In diesem Kapitel wird die enantioselektive Totalsynthese von 10-Hydroxystearinsäure behandelt, welche von einer Ru-katalysierten anti-Markovnikov-Hydratisierung als Schlüsselschritt profitiert.

Kapitel **3.1 Einleitung und retrosynthetische Überlegungen** gibt einleitende Worte sowie eine kurze retrosynthetische Analyse von 10-HSA. In **3.2 Enantioselektive Synthese von 10-HSA** werden die durchgeführten Schritte der asymmetrischen Synthese beschrieben. **3.3 Bestimmung der absoluten Konfiguration synthetischer und natürlicher 10-HSA** behandelt die stereochemische Analyse synthetischer sowie natürlicher 10-HSA und gibt abschließende Beweise zur Konfigurationsbestimmung. In Kapitel **3.4 Zusammenfassung** wird ein Überblick der Ergebnisse gegeben.

3.1 Einleitung und retrosynthetische Überlegungen

Einleitung. Die Synthese von Hydroxystearinsäuren, darunter die 10-HSA (**162**) reicht bis in das 18. Jahrhundert zurück, als FREMY die Einwirkung von Schwefelsäure auf Öle untersuchte und auf diesem Wege verschiedene Hydroxyfettsäuren erhielt.^[157] Rund 90 Jahre später hatte es sich ADAMS zur Aufgabe gemacht, verschiedene Hydroxystearinsäuren durch eine Grignard-Addition an Aldehyde zu synthetisieren, welche zuvor durch Ozonolyse aus einfach ungesättigten Fettsäureestern erhalten wurden.^[158] Zudem ging er auf die bereits bestehenden analytischen Herausforderungen ein, die die Anwesenheit mehrerer strukturell sehr ähnlicher Hydroxystearinsäuren in einer Mischung mit sich bringen. Die Erforschung der mikrobiologischen Hydratisierung von Ölsäure (**163**) begann in den 60er Jahren, als WALLEN mithilfe von Bakterien der *Pseudomonas*-Gattung 10-HSA (**162**) in 14% Ausbeute isolierte, jedoch aufgrund des geringen Drehwertes keine Aussage zur möglichen optischen Aktivität der Verbindung treffen konnte.^[159] Seitdem wurde eine Vielzahl weiterer Mikroorganismen mit der Fähigkeit der Herstellung von 10-HSA (**162**) aus Ölsäure (**163**) gefunden, darunter auch Hefezellen (Abbildung 3.2).^[160,161–163]

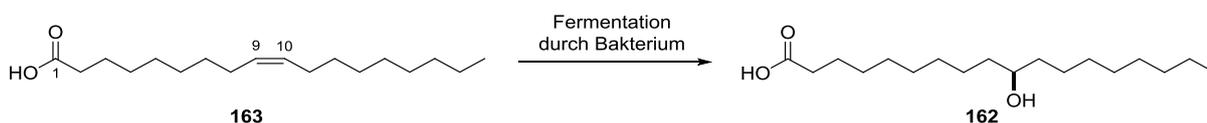


Abbildung 3.2. Mikrobiologische Umsetzung von Ölsäure (**163**) zu 10-HSA (**162**).

Eine Untersuchung der stereochemischen Information von 10-HSA (**162**) war das Ziel intensiver Bemühungen von BLOCH und SCHROEPFER.^[164,165] Erstmals gaben sie, wenn auch durch einen extrem kleinen Drehwert ($[\alpha]_{546} \approx -0.16$), eine Linksdrehung des Methylesters der natürlich vorkommenden 10-HSA (**162**) an. Durch Tosylierung der Hydroxylgruppe und Substitution der Abgangsgruppe mit Hydroxidionen wurde auch das Enantiomer der natürlichen 10-HSA (**162**) dargestellt und die Verbindung als rechtsdrehend tituiert. Die Zuordnung der absoluten Konfiguration erfolgte durch eine verzwickte Kombination verschiedener Umsetzungen isotope markierter Verbindungen und massenspektrometrischer Analysen der Produkte. Letztlich wurde der natürlich vorkommenden linksdrehenden 10-HSA (**162**) aus mikrobiologischer Fermentation die D-Konfiguration zugeordnet (D-Konfiguration entspricht in diesem Fall *R* in der CAHN-INGOLD-PRELOG-Konvention). Sie maßen und verglichen auch die Drehwerte natürlicher und synthetischer 9-HSA^[166] und bestimmten die D-Konfiguration natürlicher 9-HSA. Mittels mikrobiologischer Umwandlungen der Ölsäure (**163**) in D₂O wurden mechanistische Untersuchungen der Hydratisierung durchgeführt. Neben der Möglichkeit einer

stereospezifischen Addition der Elemente von Wasser zog SCHROEPFER auch eine Epoxidierung mit anschließender Ringöffnung in Betracht.^[167]

Die Konfigurationszuordnung sowie die optische Reinheitsbestimmung von 10-HSA-Derivaten basierte in folgenden Arbeiten hauptsächlich auf der Arbeit von BLOCH und SCHROEPFER.^[164] Dennoch blieb der sehr kleine Drehwert ein nicht unwesentlicher Nachteil für verlässliche Aussagen bezüglich der stereochemischen Information der 10-HSA. Zudem hinderten die aufwändigen chemischen Transformationen in BLOCHS Methode eine routinemäßige Analyse der optischen Reinheiten von 10-Hydroxystearinsäuren unterschiedlicher Quellen.³²

Mithilfe der NMR-Spektroskopie diastereomerer 10-HSA-Derivate wurde Anfang der 90er Jahre eine elegantere Methode zur Bestimmung optischer Reinheiten von 10-Hydroxystearinsäuren bzw. deren Methylester **164** entwickelt.^[161,169] Die Derivatisierung erfolgte durch Veresterung der Hydroxylgruppe mit (S)-O-Acetylmandelsäure (**165**), wobei eine Unterscheidung der entstandenen Diastereomere **166** theoretisch an vier Signalen im ¹H-NMR-Spektrum erfolgen konnte (Abbildung 3.3). Die bestmögliche quantitative Auswertung gelang an dem Singulett des Methylesters bei 3.67 ppm, obwohl sich die entsprechenden Signale nur um 0.005 ppm unterschieden. Die Konfigurationszuordnung der beobachteten anisochronen NMR-Resonanzen der Diastereomere stützte sich dabei erneut auf BLOCHS und SCHROEPFERS Arbeit, die eine R-Konfiguration bakteriell erhaltener 10-HSA angaben.^[164]

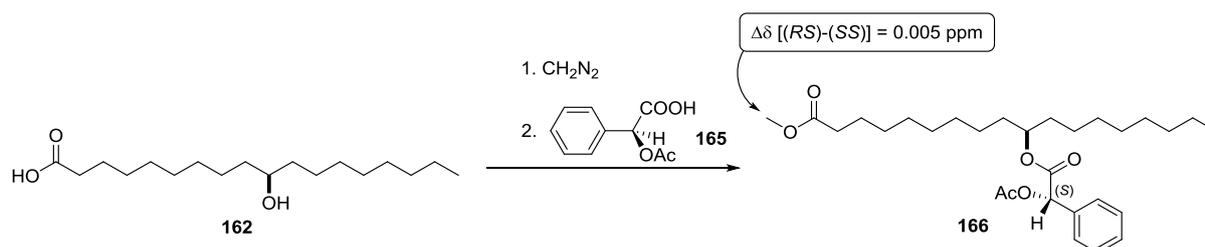


Abbildung 3.3. Derivatisierung von 10-HSA (**162**) als S-(+)-O-Acetylmandelsäureester **166** für die anisotrope NMR-Spektroskopie.

2011 wurde die absolute Konfiguration natürlicher 12-HSA durch die ¹H-NMR Anisotropie-Methode bestimmt.^{[170],33} Dies gelang mithilfe von (R)-(-)-MαNP (**167**), einem chiralen Derivatisierungsreagenz zur Bestimmung der absoluten Konfiguration sowie zur Racematspaltung chiraler Alkohole.^[171] Durch chemische Synthese wurden die diastereomeren Derivate (RR)- und (RS)-**168** der 12-HSA synthetisiert und deren absolute Konfiguration durch die Sektorregel der ¹H-NMR-Anisotropie ermittelt (Abbildung 3.4.). Auf diese Weise wurde die (R)-Konfiguration für natürlich vorkommende 12-Hydroxystearinsäure festgelegt.

³² Eine Konfigurationsbestimmung auf Basis der optischen Rotationsdispersion von α-Naphthylurethan-Derivaten von Hydroxystearinsäuren wurde ebenso durchgeführt.^[168]

³³ Zu beachten ist auch das Corrigendum zur entsprechenden Veröffentlichung.^[170]

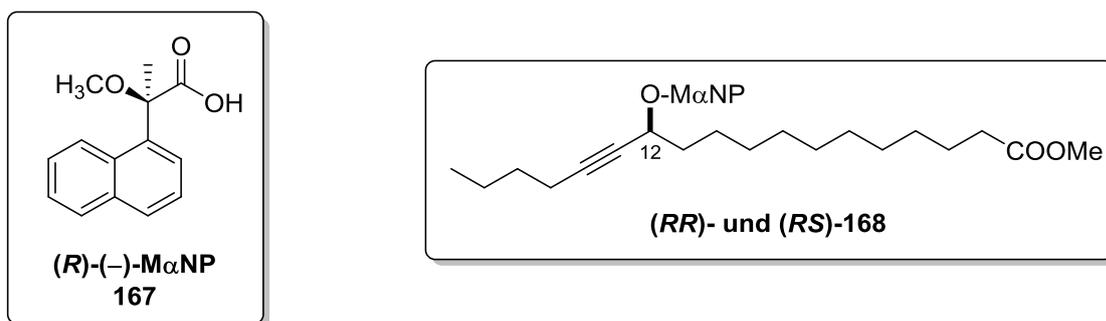


Abbildung 3.4. Auxiliar (*R*)-(-)-MαNP (**167**) zur Derivatisierung chiraler Alkohole und Diastereomere **168** zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von 12-HSA.

Herausforderung der Konfigurationsbestimmung von 10-HSA (162**).** In vergangenen Arbeiten wurde wiederkehrend und einstimmig die außerordentliche Problematik der Drehwertbestimmung von 9- oder 10-HSA erwähnt. Sowohl JACKSON^[159] als auch GUNSTONE^[166] waren nicht zur Angabe eines Drehwertes der jeweiligen Hydroxystearinsäuren bzw. deren Methylester in der Lage. BLOCH und SCHROEPFER teilten als Erste eine Linksdrehung ($[\alpha]_{546} \approx -0.16$) natürlicher 10-HSA mit.^[164] Die Schwierigkeit beruht auf der äußerst geringen „absoluten“ Chiralität, da jenseits des Stereozentrums zwei sehr lange und fast identische Alkylsubstituenten sitzen, die sich erst nach 8 Methyleneinheiten voneinander unterscheiden. Die unmittelbare Umgebung um das Stereozentrum an Position 10 ist folglich „nicht sehr asymmetrisch“ und eine Enantiodiskriminierung deutlich erschwert. Es verwundert daher nicht, dass sogar Enzyme Probleme bei der Racematspaltung von Hydroxystearinsäuren haben. In einer von Lipasen durchgeführten kinetischen Racematspaltung wurde für 10-HSA (**162**) ein Enantiomerenüberschuss von lediglich 16% erhalten (ee-Bestimmung durch anisotrope NMR-Spektroskopie der diastereomeren (*R*)-O-Acetylmandelsäureester **166**).^[172]

Retrosynthese enantiomerenreiner 10-HSA (162**).** Eine retrosynthetische Analyse von 10-HSA (**162**) unter Berücksichtigung der Stereochemie ist in Abbildung 3.5 dargestellt.

Der Alkohol **162** kann durch eine enantioselektive Addition eines organometallischen Reagenzes aus dem Aldehyd **117** entstehen.^[173] Unter der Vielzahl der Organometallika haben sich vor allem Dialkylzink-Verbindungen zur stereoselektiven Synthese sekundärer Alkohole etabliert.^[174] Durch den Einsatz eines passenden chiralen Lewis-Säure- oder Lewis-Basekatalysators kann zum einen die Geschwindigkeit der Alkyladdition erhöht und zum anderen ein Angriff des Nucleophils an den Aldehyd **117** mit definierter Stereochemie erreicht werden.

Der Aldehyd **117** ist durch den äußerst eleganten Schlüsselschritt der Synthese, einer Ru-katalysierten anti-Markovnikov-Hydratisierung spielend aus dem terminalen Alkin **171** zugänglich. Aldehyd **117** kann sicherlich auch durch eine Ozonolyse des entsprechenden Olefins synthetisiert werden, allerdings wurde eine Implementierung der anti-Markovnikov-Hydratisierung als zentraler Schritt angestrebt. Die Synthese des terminalen Alkins **171** ist in zwei Schritten aus dem Olefin **169** realisierbar.^[175]

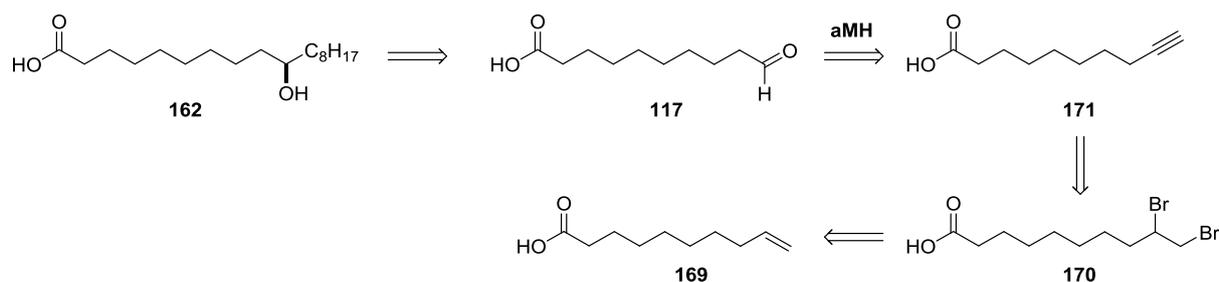


Abbildung 3.5. Retrosynthetische Analyse von 10-HSA (**162**) mit Schlüsselschritt der anti-Markovnikov-Hydratisierung (aMH).

3.2 Enantioselektive Synthese von 10-Hydroxystearinsäure

Vorüberlegungen zur Synthese und zur Stereochemie. Das Projekt der enantioselektiven Synthese von 10-HSA (**162**) begann mit der Transformation eines terminalen Olefins in ein terminales Alkin mittels einer Bromierungs-Dehydrobromierungs-Sequenz. Vor Einsatz des eigentlichen Substrats Dec-9-ensäure (**169**) bot sich zur Optimierung der Reaktionsbedingungen für diese Umwandlung zunächst ein Test mit der billigen Undec-10-ensäure (**172**) an. Die Ru-katalysierte anti-Markovnikov-Hydratisierung der Dec-9-ensäure (**171**) als nächste Stufe sollte keine weiteren Überraschungen bieten, da die Reaktion im Zuge der Homologisierungen terminaler Alkine (Kapitel 1) mehrmals getestet wurde. Der letzte Schritt der Synthese, die enantioselektive Addition eines Alkylnucleophils an den Aldehyd, bestimmt die absolute Konfiguration des neu aufgebauten Chiralitätszentrums und erforderte eine geeignete Wahl und Synthese des organometallischen Partners. Ein Diocetylzink-Reagenz in Kombination mit $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ und einem chiralen Bis(sulfonamid) **173** als Ligand ist zur stereoselektiven Synthese des funktionalisierten sekundären Alkohols das Mittel der Wahl.^[176–180]

Arbeiten von OHNO, KNOCHEL und anderen zeigten, dass Bis(trifluormethansulfon)amid **173** dank seiner beiden Triflat-Gruppen die Lewis-Acidität des Titanzentrums erhöht und als exzellenter Ligand zu hohen Enantiomerenüberschüssen verhilft.³⁴ Mechanistische Untersuchungen und Kristallstrukturanalysen legen die Anwesenheit einer katalytisch aktiven Spezies wie **174** nahe, die sich aus dem Bis(sulfonamid)-Ligand **173**, $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ und der Dialkylzink-Verbindung bildet (Abbildung 3.6).^[177,181,182] In diesem bimetallicen Komplex **174** definieren die Positionen der *i*-Propylreste und der Trifluormethansulfonylgruppen die chirale Umgebung und

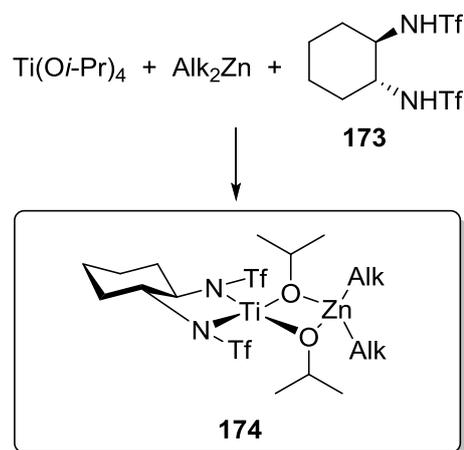


Abbildung 3.6. Bildung des postulierten katalytisch aktiven Komplexes **174**.

bestimmen den stereochemischen Ausgang der Reaktion. Nach KNOCHEL kann das benötigte Dialkylzink-Reagenz aus dem entsprechenden Alkylidiodid und Et_2Zn unter CuI -Katalyse hergestellt werden.^[180] Um ausreichend Material des Aldehyds **117** in Händen zu haben, kam die Idee einer Ozonolyse des terminalen Alkens **172** auf. Hierdurch wird zwar ein direkter, jedoch nicht so katalytisch eleganter Weg wie bei der anti-Markovnikov-Hydratisierung zur Synthese des Aldehyds **117** beschritten. Neben der

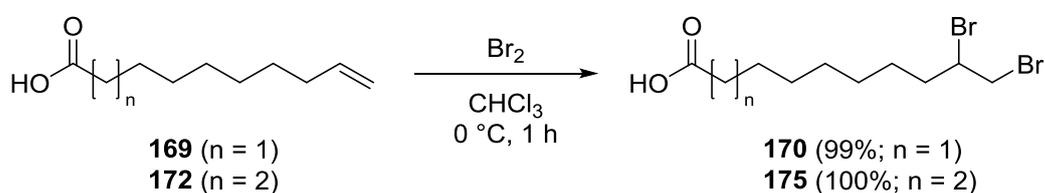
³⁴ Diese „ligandbeschleunigte“ Reaktion unter Lewis-Säure-Katalyse ist nötig, da reine Dialkylzink-Verbindungen aufgrund der linearen Geometrie eher unpolar sind.

stereoselektiven Synthese der 10-Hydroxystearinsäure (**162**) war auch die racemische Darstellung des Produktes (*rac*)-**162** für analytische Zwecke erwünscht, wobei eine Grignard-Reaktion am zielführendsten schien.

Im Folgenden wird die stereoselektive Synthese von 10-HSA (**162**) unter Berücksichtigung der eben diskutierten allgemeinen Überlegungen erläutert.

3.2.1 Bromierung

Die Bromierungen von Undec-10-ensäure (**172**) sowie von Dec-9-ensäure (**169**) verliefen erwartungsgemäß und unspektakulär in hohen Ausbeuten zu den jeweils bromierten Produkten **175** und **170** (Schema 3.1). 10,11-Dibromundecansäure (**175**) erstarrte bei Lagerung an der Luft, wogegen 9,10-Dibromdecansäure (**170**) als farbloses Öl anfiel.



Schema 3.1. Bromierungen von Dec-9-ensäure (**169**) und Undec-10-ensäure (**172**).

3.2.2 Dehydrobromierung

3.2.2.1 Eliminierung von HBr aus 10,11-Dibromundecansäure (**175**)

Allgemeines. Tests der zweifachen Dehydrobromierung wurden zur Optimierung der Reaktionsbedingungen zunächst mit 10,11-Dibromundecansäure (**175**) durchgeführt (Abbildung 3.7). Die 2-stufige Umwandlung eines terminalen Olefins in ein terminales Alkin durch Bromierung und zweifache Eliminierung von HBr ist eine bewährte Methode, sodass in einer ersten Literatursuche eine Reihe möglicher Reaktionsbedingungen gefunden wurde. Neben altbewährten Systemen wie NaNH₂ in flüssigem Ammoniak^[183] oder NaNH₂ in DMSO^[184] bestehen auch Verfahren mit KOH in Polyethylenglycolen^[175] oder KO^tBu in Petrolether unter Phasentransferkatalyse.^[185] Generell muss die Base zur Einleitung der zweifachen Eliminierung stark genug und ausreichend vorhanden sein. Dabei ist zu beachten, dass ein Äquivalent Base mit der Carbonsäure reagiert und das entstehende terminale Alkin mit einem pK_a-Wert von ca. 25 unter Umständen ebenfalls ein Äquivalent Base in Anspruch nimmt. Darüber hinaus kommt der Wahl des Lösungsmittels zur Sicherstellung einer ausreichend hohen Löslichkeit des Substrates und der Base eine entscheidende Bedeutung zu.

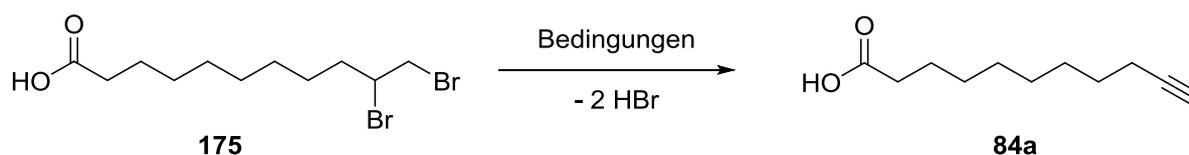


Abbildung 3.7. Zweifache Eliminierung von HBr aus vicinalem Dibromid **175** führt zum terminalen Alkin **84a**.

Die Eliminierungsreaktion verläuft in mehreren Schritten, sodass eine Reihe von Intermediaten bzw. Nebenprodukten auf dem Weg zum Endprodukt in Betracht gezogen werden muss (Abbildung 3.8). Bei nur einer unvollständigen zweiten HBr-Eliminierung ist das Auftreten einiger Bromolefine möglich. Je nachdem welches Proton (H_α oder H_β) des Edukts **175** als erstes von der Base B^- angegriffen wird, kann entweder Intermediat **176** in (*E*)- bzw. (*Z*)-Konfiguration oder Bromolefin **177** entstehen. Falls es zur Deprotonierung eines allylischen Wasserstoffes H_γ aus Intermediat **177** kommt, muss mit der Bildung eines Allens **178** und schließlich eines internen Alkins **179** gerechnet werden. Letztlich ist eine Isomerisierung des terminalen Alkins **84a** zu dem thermodynamisch stabileren internen Alkin **179** unter Baseneinwirkung denkbar. Jedoch ist davon auszugehen, dass beim Vorliegen einer entsprechend starken Base der zweiten Dehydrobromierung schnell eine Deprotonierung des Alkinprotons folgt und das Produkt dem Gleichgewicht als Metallacetylid entzogen wird. Diese Überlegungen unterstreichen die Notwendigkeit einer überlegten Wahl der Reaktionsbedingungen auch vor dem Hintergrund, dass ein zusätzlicher Trennungsschritt der Produkte unerwünscht ist.

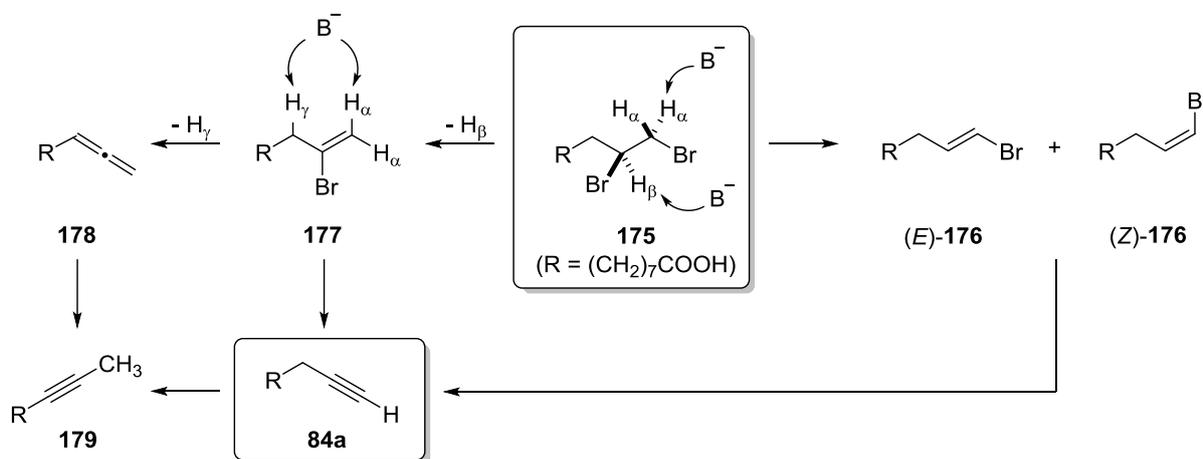


Abbildung 3.8. Verschiedene Reaktionsmöglichkeiten bei der Dehydrobromierung von **175** zum terminalen Alkin **84a**.

Zur Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden mehrere Ansätze (in der Regel 0.25 M) parallel laufen gelassen und die Produktmischungen durch qNMR mit internem Standard³⁵ quantifiziert.

Screening. Zu Beginn wurden literaturbekannte Bedingungen für die Dehydrobromierung von 10,11-Dibromundecansäure (**175**) getestet. Der Versuch der Eliminierung mit NaOH (4.0 Äq.) in Dimethoxyethan unter Phasentransferkatalyse mit Adogen 464 bei 90 °C führte zu 43% des terminalen Alkins **84a**, aber auch zu insgesamt 43% der Nebenprodukte (*E*)-**176**, (*Z*)-**176** und **177** (Nr.1; siehe Tabelle 5.3 in Kapitel 5).^{[186],36} Nach Zutropfen des Edukts zur Base setzte sich sofort Feststoff (wohl Natriumsalz der Produkte) unter Wärmeentwicklung ab, wodurch sich die stark exotherme Natur der Dehydrobromierung zeigte. Die Mischung ließ sich erst wieder nach Zugabe zusätzlichen Lösungsmittels

³⁵ Als interner Standard diente entweder 1,4-Dioxan oder Nitromethan, deren Resonanzen nicht mit Produktsignalen oder Lösungsmittelresten überlappen durften.

³⁶ CADIOT verwendete statt Adogen 464 den Phasentransferkatalysator Aliquat 336.

weiterrühren. Ein Wechsel der Base zu KOH (5.1 Äq.)³⁷ unter sonst identischen Bedingungen ergab 63% Ausbeute des gewünschten Produkts **84a** (Nr. 2).

Eine Vorschrift von BHATTACHARYA (0.1 M wässrige KOH-Lösung unter Siedehitze)^[187] wurde zu Gunsten besserer Löslichkeit des Edukts abgeändert, indem *i*-PrOH als Lösungsmittel verwendet wurde. Mit KOH (5.1 Äq.) als Base wurden nach 6 h bei Siedehitze bereits 63% des terminalen Alkins **84a** erhalten, wobei noch 23% des (*E*)-Bromolefins (*E*-**176** vorlagen (Nr.3). Ein Wechsel der Base zu KO*t*-Bu (5.0 Äq.) brachte keine wesentliche Verbesserung (64% **84a**, 23% (*E*-**176**; Nr. 4). Offensichtlich schien die Basizität der Lösung zur quantitativen Ausführung der zweiten Eliminierung von HBr nicht ausreichend zu sein. Verschärfte Bedingungen der Eliminierung, d.h. 10.2 Äq. KOH/*i*-PrOH in der Siedehitze brachte jedoch keine Verbesserung (Nr. 5). Die Ausbeute an **84a** fiel im Gegenteil auf 53% und es trat ein erhöhter Anteil (10%) des internen Alkins **179** auf. Das Ergebnis bestätigte die Vermutung der Isomerisierung des terminalen Alkins zum internen Alkin unter zu harschen basischen Bedingungen.

Eine verbreitete Methode der Dehydrohalogenierung, die auch auf 10,11-Dibromundecansäure (**175**) angewandt wurde, verwendet NaNH₂ in flüssigem NH₃, sodass Hoffnungen auf dieses System gesetzt wurden.^[183,188] Ein erster Test in flüssigem NH₃, bei dem NaNH₂ entsprechend der Vorschrift *in situ* erzeugt wurde, lieferte allerdings mit nur 20% Ausbeute an Alkin **84a** ein enttäuschendes Ergebnis (Nr. 6).^[188] Möglicherweise scheiterte dieser Versuch bereits an einer unvollständigen Synthese des *in situ* generierten NaNH₂ oder an einer trotz Verwendung eines KPG-Rührers ungenügenden Vermischung der sehr grobkörnigen Suspension. Aus diesen Gründen wurde in einem weiteren Test in flüssigem NH₃ die Base als kommerziell erhältliches NaNH₂ vorgelegt (Nr. 7). Auf einen KPG-Rührer wurde verzichtet, was aus präparativer Sicht und für eine effizientere Durchmischung der Suspension von Vorteil schien. Mit einer Ausbeute von 75% des terminalen Alkins **84a** lieferte dieses System das bis dahin beste Ergebnis, allerdings lagen auch alle Nebenprodukte von **176** bis **179** in Mengen von 1–6% in der Mischung vor. NARASIMHAN schlug für die zweifache Dehydrobromierung aus 10,11-Dibromundecansäure (**175**) Polyethylenglycol 200 (PEG 200) als Lösungsmittel vor.^[175] Dies zeigte sich schon im ersten Versuch vielversprechend, da mit KOH (5.1 Äq.) als Base in 2h bei 90 °C 75% des Alkins **84a** gewonnen wurden (Nr. 8; Literaturausbeute ebenfalls 75%). Eine längere Reaktionszeit (18 h, 90 °C; 5.1 Äq. KOH) brachte merkwürdigerweise fast ein identisches Ergebnis (Nr. 9; 76% Ausbeute an Alkin **84a**). Obwohl harschere Reaktionsbedingungen bereits zuvor zu vermehrter Bildung von Nebenprodukten führten, wurden diese auch mit KOH in PEG 200 getestet. Doch sowohl ein deutlicher Überschuss an KOH (10.2 Äq.; 62% Ausbeute an **84a**; Nr. 10) als auch eine höhere Temperatur (120 °C, 5.1 Äq.; 65% Ausbeute an **84a**; Nr. 11) ergaben keine Verbesserung des Reaktionsausganges. Versuche mit KO*t*-Bu statt KOH als Base in PEG 200 führten zu vergleichbaren Ergebnissen (68–74% Ausbeute an **84a**; Nr. 12,13).

Als Nächstes ruhten die Hoffnungen auf Vorschriften von DEHMLow, der auf dem Gebiet der Phasentransferkatalyse wichtige Arbeiten durchgeführt hat. Ein Test mit KO*t*-Bu (5.0 Äq.) in Petrolether mit 18-Krone-6 als Additiv ergab 67% des Produktes **84a** bei Anwesenheit von insgesamt 24% der Nebenprodukte (*E*-**176**, **177** und **179** (Nr. 14).^[185] Ein Protokoll mit vermeintlich verbesserten Bedingungen verwendete die Base KOH und verschiedene Phasentransferkatalysatoren in katalytischen Mengen.^[189] Doch auch die Kombinationen KOH (5.1 Äq.) in Petrolether mit nur 10 mol% an 18-Krone-6

³⁷ Zu beachten: Verwendete technische KOH ist 85%ig! Der Gehalt wurde bei der Berechnung der Äquivalente berücksichtigt.

(47% Ausbeute an **84a**; Nr. 15), Tetrabutylammoniumchlorid (41% an **84a**; Nr. 16) oder Adogen 464 (16% an **84a**; Nr. 17) brachten keine wirklich zufriedenstellenden Ergebnisse. Auffällig war das Auftreten identischer aromatischer Signale in allen Versuchen mit Petrolether, deren Kopplungsmuster auf einen 1,2,4-trisubstituierten Aromaten (**180**; 7–8%) schließen ließen (Abbildung 3.9).³⁸

Letztlich wurden Tests in Anlehnung an eine Vorschrift von KLEIN in DMSO in Angriff genommen.^[184] DMSO kann als Lösungsmittel basenkatalysierte Reaktionen beschleunigen, weshalb es für die Dehydrobromierung ebenfalls infrage kommt. Natrium-Methylsulfinylmethyliden (Na-Dimsyl-Anion) in DMSO stellt eine äußerst aktive Base zur Dehydrobromierung vicinaler Dibromide dar, allerdings nur bei sorgfältig gewählten Bedingungen, da sonst Isomerisierung des terminalen zum internen Alkin droht.^[184,188] Jedoch wurden mit der Kombination NaH/DMSO bei RT nur 40% des terminalen Alkins **84a** erhalten (Nr. 18). Interessanterweise fanden sich im ¹H-NMR-Spektrum auch Signale eines terminalen Olefins, vermutlich von 30% Undec-10-ensäure (**172**; Abbildung 3.9) und des Edukts 10,11-Dibromundecansäure (**175**). NaNH₂ in DMSO führte bei 65 °C zu 33% Ausbeute an **84a** und einer vergleichbaren Menge an dem internen Alkin **179** (Nr. 19). Die Kombination KOH (5.1 Äq.) in DMSO brachte keine Verbesserung (18% Ausbeute an **84a**; Nr. 20).

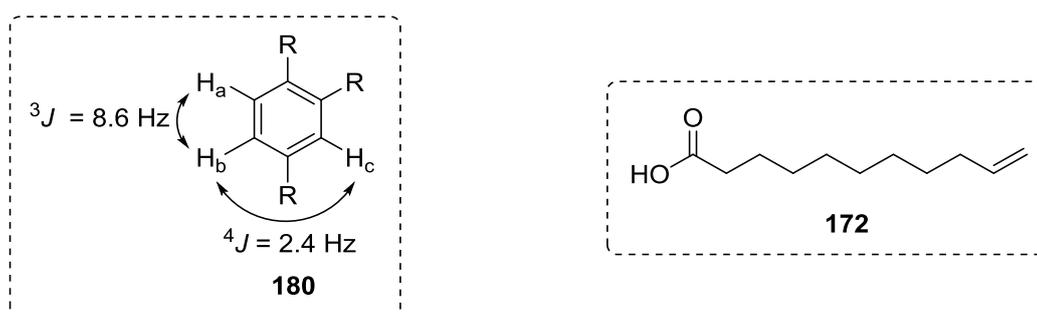


Abbildung 3.9. Aromat **180** und Undec-10-ensäure (**172**) als zusätzliche Nebenprodukte der Dehydrobromierung von HBr aus 10,11-Dibromundecansäure (**175**).

Schlussfolgerung. Aus der Vielzahl der getesteten Bedingungen wurde KOH (5.1 Äq.) in PEG 200 bei 90°C (2 h) als Favorit ausgewählt, da die Reaktion präparativ einfach durchzuführen war (im Vergleich zu NaNH₂ in NH₃ (l.)) und bis auf das (*E*)-Bromolefin (*E*)-**176** (21%) keine weiteren Nebenprodukte in der Mischung vorlagen. Die Tatsache, dass trotz intensiver Bemühungen keine Bedingungen mehr als ca. 75% Ausbeute an **84a** ergaben, ist erstaunlich und deutet auf eine sichtlich erschwerte zweite Eliminierung von HBr hin. In den meisten Fällen lag das Intermediat (*E*)-**176** noch in Mengen von rund 20% vor. Anstrengungen, um diese durch verschärfte Bedingungen zur weiteren Eliminierung von HBr zu drängen, scheiterten und führten dagegen zu einer vermehrten Produktion anderer Nebenprodukte. Aus den durchschnittlichen Ausbeuten der Nebenprodukte in den Screeningversuchen lässt sich auch ein Trend bezüglich ihrer relativen Stabilitäten ableiten. Ohne Zweifel weist das (*E*)-Bromolefin (*E*)-**176** die größte Stabilität und damit die geringste Neigung zur syn-Eliminierung von HBr auf. Schließlich folgen das 2-Bromolefin **177** und das (*Z*)-Bromolefin (*Z*)-**176**, von denen das erstgenannte in größeren Mengen vertreten war und deshalb eine höhere Stabilität als (*Z*)-**176** erkennen ließ. Diese Feststellung deckt sich

³⁸ Die aromatischen Signale stammten nicht von möglichen Verunreinigungen im Petrolether.

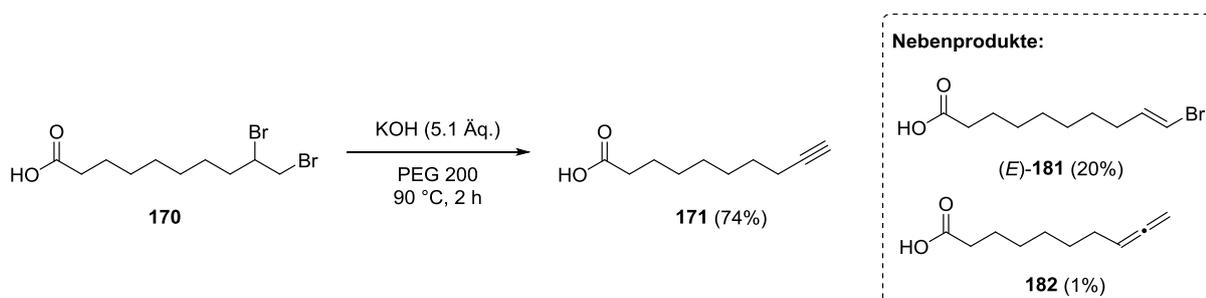
nur teilweise mit der Erfahrung von DEHMLOW, der dem (*Z*)-Bromolefin (*Z*)-**176** eine höhere relative Geschwindigkeit als **177** attestierte.^[189]

Aufreinigung. Eine Trennung des terminalen Alkins **84a** von den Nebenprodukten wurde nach anfänglichen Überlegungen nicht in Betracht gezogen. Die R_f -Werte der Substanzen unterscheiden sich kaum bis gar nicht,³⁹ sodass eine chromatographische Trennung nicht infrage kam. In mehreren Literaturvorgaben wurde das Produkt Undec-10-insäure (**84a**) destillativ aufgereinigt,^[183,186,187] weshalb dies trotz seines hohen Siedepunktes ($T_{\text{Sdp.}} = \text{ca. } 318 \text{ }^\circ\text{C}$) einen Vorversuch wert schien. Allerdings erwies sich die Destillation ($p \approx 0.1 \text{ mbar}$; $T \approx 150 \text{ }^\circ\text{C}$) aufgrund vorzeitigen Erstarrens der Substanz an Kolonne und Destillationsbrücke und eines hohen Substanzverlustes als nicht praktikabel.

Letztlich bestand die Möglichkeit einer Kristallisation von Alkin **84a**. Tests in Hexan, Petrolether, Et₂O und H₂O scheiterten. Dagegen wurde in Pentan eine teilweise Aufreinigung des Produkts erreicht. Nach einmaliger Umkristallisation der Mischung ($\sim 330 \text{ mg}$) mit Pentan bei $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ verschob sich das Verhältnis Alkin **84a** zu (*E*)-Bromolefin (*E*)-**176** von zuvor 1:0.29 auf 1:0.18, eine weitere Kristallisation mit Pentan ergab ein Produkt ($\sim 40 \text{ mg}$) im Verhältnis von 1:0.08. Der Substanzverlust bei der Kristallisation war leider offensichtlich, weshalb in der Folge auf eine Aufreinigung verzichtet und mit dem Rohgemisch der Dehydrobromierung weitergearbeitet wurde.

3.2.2.2 Eliminierung von HBr aus 9,10-Dibromdecansäure (**170**)

Mit den optimierten Bedingungen der zweifachen Dehydrobromierung von HBr aus 10,11-Dibromundecansäure (**175**) wurden diese schließlich auf das Substrat 9,10-Dibromdecansäure (**170**) angewandt. Die Reaktion ergab erwartungsgemäß ein Gemisch aus dem gewünschten Produkt Dec-9-insäure (**171**; 74%) und (*E*)-10-Bromdec-9-ensäure ((*E*)-**181**; 20%). Zudem traten auch Spuren von Dec-8,9-diensäure (**182**; 1%) auf (Schema 3.2).



Schema 3.2. Dehydrobromierung von 9,10-Dibromdecansäure (**170**).

3.2.3 anti-Markovnikov-Hydratisierung von Dec-9-insäure

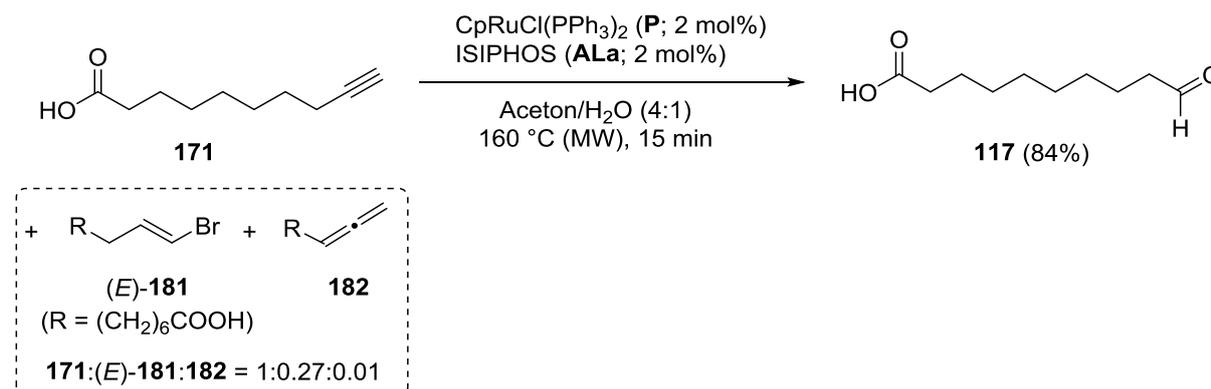
Im vorangegangenen Kapitel wurde erläutert, dass eine Trennung des terminalen Alkins **171** von seinen Nebenprodukten der Dehydrobromierung nicht weiter ins Auge gefasst wurde. Nun stellte sich die Frage, ob die Ru-katalysierte anti-Markovnikov-Hydratisierung auch mit dem Rohgemisch zur gewünschten Umsetzung führt oder ob das 1-Bromolefin (*E*)-**181** die Hydratisierung beeinträchtigt. Im besten Fall lägen nach der Hydratisierung der Aldehyd **117** und die Nebenprodukte der Dehydrobromierung in der

³⁹ Getestete Elutionsmittel: Et₂O/Pentan + 1% AcOH, CH₂Cl₂/MeOH, CH₂Cl₂/MeOH + 1% AcOH, EtOAc/Hexan + 1% AcOH.

Mischung vor und letztere könnten dank unterschiedlicher R_f -Werte nun durch Säulenchromatographie abgetrennt werden.

In einem ersten Vorversuch mit einer Mischungen aus Undec-10-insäure (**84a**) und den Bromolefinen (*E*-**176** und **177** (**84a**:(*E*-**176**:**177** = 1:0.3:0.09) zeigte sich diese Herangehensweise als sehr gut realisierbar. Die Hydratisierung mit 2 mol% des Katalysators ($\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (**P**) und ISIPHOS (**ALa**)) führte zu vollständigem Umsatz des Alkins, während die Nebenprodukte unangetastet in der Rohmischung vorlagen. Ein weiterer Test mit einem Rohgemisch aus Undec-10-insäure (**84a**), 1-Bromolefin (*E*-**176**, Allen **178** und dem internen Alkin **179** als Nebenprodukte (**84a**:(*E*-**176**:**178**:**179** = 1:0.04:0.14:0.06) führte zum gleichen positiven Ergebnis.

Mit diesen aussichtsreichen Resultaten in Händen wurde die anti-Markovnikov-Hydratisierung schließlich auf das Rohprodukt der Dehydrobromierung von 9,10-Dibromdecansäure (**170**) angewandt. Die Mischung aus Dec-9-insäure (**171**), (*E*-10-Bromdec-9-ensäure ((*E*-**181**) und Dec-8,9-diensäure (**182**) aus Schema 3.2 wurde mit 2 mol% des Katalysators der Hydratisierung unter Mikrowellenerhitzung unterworfen. Wie erhofft lieferte diese Transformation in nur 15 min mühelos den gewünschten Aldehyd **117** in 84% Ausbeute (Schema 3.3). Die Nebenprodukte (*E*-**181** und **182** störten die Hydratisierung in keiner Weise und wurden bequem durch Säulenchromatographie vom Aldehyd **117** abgetrennt.



Schema 3.3. Ru-katalysierte anti-Markovnikov-Hydratisierung einer Mischung aus Dec-9-insäure (**171**) und Nebenprodukten zu 10-Oxodecansäure (**117**).

Die problemlose Transformation des in der Rohmischung vorliegenden terminalen Alkins **171** zum gewünschten Aldehyd **117** mit 2 mol% des Rutheniumkatalysators in nur 15 min Reaktionszeit unterstreicht den zuverlässigen und eleganten Charakter der anti-Markovnikov-Hydratisierung in der Synthese von 10-Hydroxystearinsäure (**162**).

3.2.4 Ozonolyse von Undec-10-ensäure

10-Oxodecansäure (**117**) wurde für Tests zur Addition der Organometallika (R_2Zn bzw. RMgX) in größeren Mengen benötigt. Eine Ozonolyse von Undec-10-ensäure (**172**) schien hierfür den optimalen Zugang zu bieten.

3.2.4.1 Ozonolyse zum Aldehyd **117**

Zu Beginn orientierte sich die Vorgehensweise der Ozonolyse des terminalen Olefins **183** an einer Methode von DUSSAULT (Abbildung 3.10). Dieser verwendete tertiäre Amine als Additive, die in

Anwesenheit von O_3 zunächst *N*-Oxide **185** bilden, um dann *in situ* die intermediären Carbonyloxide **184** der Ozonolyse reaktiv abzubauen.^[190,191] Dadurch sollen das Auftreten der 1,2,4-Triazol-Zwischenprodukte **186** vermieden und mögliche Sicherheitsrisiken umgangen werden.

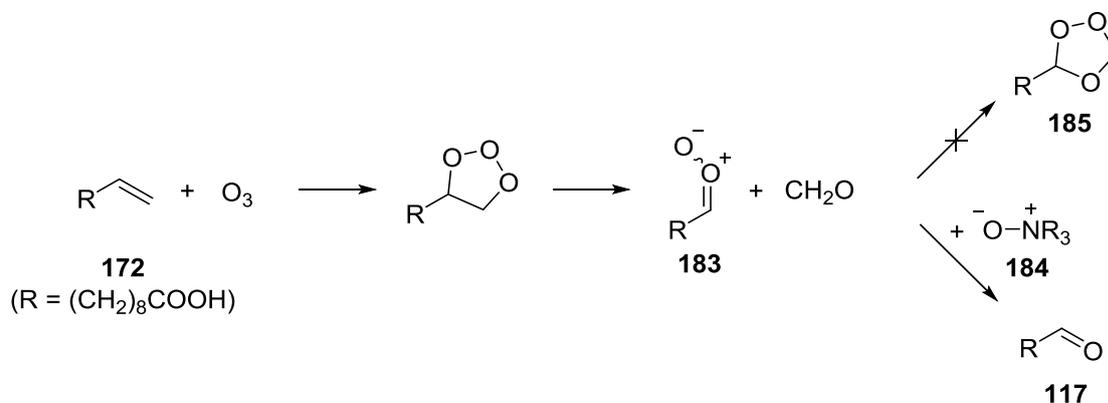


Abbildung 3.10. Methode der Ozonolyse mit tertiären Aminen als Additiven.

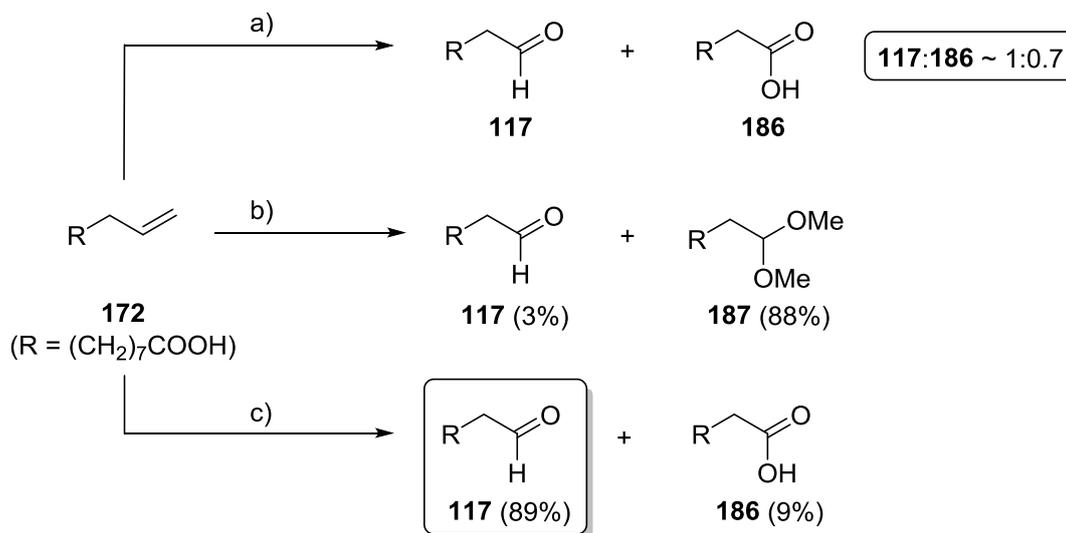
Anfängliche Versuche mit Pyridin (4 Äq.) als tertiärem Amin führten nach wässriger Aufarbeitung in der Tat zu keinem nachweisbaren Sekundärozonid **185**, jedoch ärgerlicherweise zu einer Überoxidation des gewünschten Aldehyds **117**, sodass neben Produkt **117** auch die Dicarbonsäure **186** auftrat (Schema 3.4, Pfad a). Da alle Signale der symmetrischen Decandisäure (**186**) im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum mit denen der 10-Oxodecansäure (**117**) zusammenfallen, wurde diese anhand des Integrals der CH_2 -Gruppe in α -Stellung zur Carbonsäure analysiert.⁴⁰ Dünnschichtchromatographische Analysen deuteten eine Entstehung der Dicarbonsäure **186** in Anwesenheit des noch unverbrauchten Edukts **172** an.⁴¹ Die Gefahr einer Überoxidation zur Carbonsäure wurde auch von DUSSAULT erwähnt, falls die Ozonolyse nicht unmittelbar nach komplettem Umsatz des Olefins abgebrochen wird.^[191]

Nachdem die Methode mit Pyridin als Additiv nicht das gewünschte Ergebnis lieferte, konzentrierten sich die Versuche der Ozonolyse auf klassische Bedingungen mit Dimethylsulfid zur reduktiven Aufarbeitung.^[192] Die Reaktion in einer $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -Mischung (1:1) bei -78°C führte nach ca. 30 min zu vollständigem Umsatz des Edukts (DC-Kontrolle). Reduktive Aufarbeitung mit Dimethylsulfid (RT über Nacht) brachte leider nicht den Aldehyd **117**, sondern zu 88% das Dimethylacetal **187** zu Tage (Schema 3.4, Pfad b). Offensichtlich katalysierte die Carboxylgruppe die Formation des Acetals am anderen Kettenende, was eventuell durch ein Abpuffern der Lösung mit z.B. NaHCO_3 hätte verhindert werden können. Die Literatursuche bestätigte die Gefahr der Acetalbildung bei Ozonolysen in MeOH bei Anwesenheit von Säuren.^[193] So kann es bei zu langer Anwendung von Ozon auf die MeOH-Lösung zur Bildung von Ameisensäure und damit zu einer Verschiebung des pH-Wertes in den sauren Bereich kommen.

⁴⁰ Das CH_2 -Integral der CH_2COOH -Einheit setzt sich aus 2 Protonen des Produkts **117** und 4 Protonen der Decandisäure (**186**) zusammen.

⁴¹ Grund war möglicherweise eine zu hohe O_3 -Konzentration. Tests ergaben jedoch, dass der verwendete Ozonisator vermutlich erst ab einem O_3 -Gehalt von $\sim 30\%$ wirklich Ozon generierte. Versuche mit weniger als $30\% \text{O}_3/\text{O}_2$ führten nach 60 min zu keinem Umsatz des Olefins **172** laut DC.

Eine weitere Ozonolyse in Dichlormethan bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ führte nach ca. 30 min Reaktionszeit ebenfalls zu vollständigem Umsatz des Edukts.⁴² Die reduktive Aufarbeitung mit Dimethylsulfid (RT über Nacht) brachte keine vollständige Zersetzung des Sekundärozonids **185**, da neben 46% des Produkts **117** auch noch beachtliche 38% des Intermediats **185** identifiziert wurden. Erst das Erhitzen der Lösung auf $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ führte zur quantitativen Reduktion und einer Ausbeute von 89% der gewünschten 10-Oxodecansäure (**117**) (Schema 3.4, Pfad c).



Schema 3.4. Ozonolysen von Undec-10-ensäure (**172**): a) O₃/O₂ (30%), Pyridin (4.0 Äq.), CH₂Cl₂, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 45 min; b) 1. O₃/O₂ (50%), CH₂Cl₂/MeOH (1:1), $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min, 2. Me₂S (4.1 Äq.), RT, 16 h; c) 1. O₃/O₂ (50%), CH₂Cl₂, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min, 2. Me₂S (4.1 Äq.), $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, 16 h.

⁴² Reaktionskontrolle durch DC und Zugabe des Indikators Sudan III (auch Sudan Rot). Dieser ist ein Azofarbstoff, der eine Lösung wenig überraschend rötlich bis rosa färbt. Nach Abreagieren des Olefins wird Sudan III von Ozon angegriffen, was sich in einer Lilafärbung bemerkbar macht und das Ende der Ozonolyse anzeigt.

Die $^1\text{H-NMR}$ -Signale des 1,2,4-Trioxolan-Intermediates **185** sind durchaus diskussionswürdig. Neben dem zu erwartenden Triplet bei 5.13 ppm für H_a mit einer 3J -Kopplungskonstante von 5.0 Hz erscheinen die beiden geminalen Protonen H_b und H_c bei 5.03 und 5.19 ppm als Singulets (Abbildung 3.11). Die 2J -Kopplungskonstante beträgt also 0 Hz und H_b und H_c scheinen nicht miteinander zu koppeln. Dieser interessante Ausnahmefall geminaler Kopplungsmuster ist in erster Linie auf die Anwesenheit der beiden elektronegativen Sauerstoff-Substituenten und wohl auch auf die Struktur des Fünfringes und damit den $\text{H}_b\text{-C-H}_c$ -Winkel zurückzuführen.^[194]

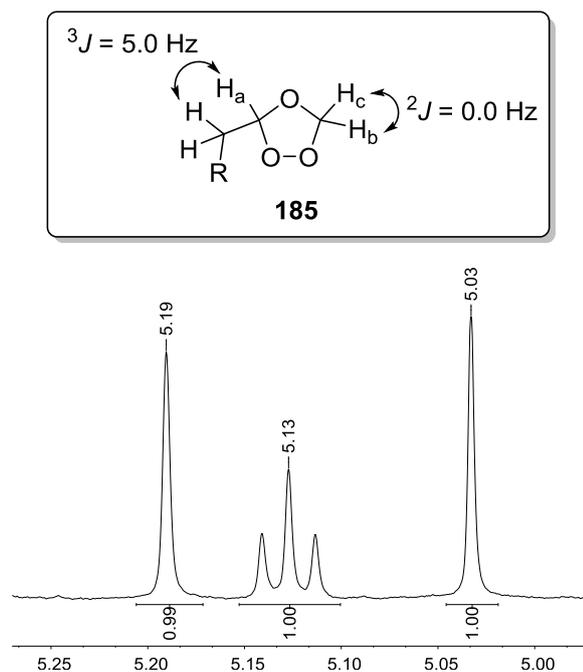


Abbildung 3.11. Kopplungen und $^1\text{H-NMR}$ -Ausschnitt von 1,2,4-Trioxolan **185**.

3.2.4.2 Isolierung des Aldehyds **117** als Bisulfit-Addukt

Für die Vorversuche zur Addition eines Organometall-Regenizes an Aldehyd **117** wurde dieser in möglichst reiner Form benötigt. Der Versuch einer säulenchromatographischen Aufreinigung des Rohgemisches der Ozonolyse resultierte in keiner vollständigen Trennung von Aldehyd **117** und Carbonsäure **186** aufgrund recht ähnlicher R_f -Werte der Substanzen. Darüber hinaus besteht bei einer zu langen Exposition eines Aldehyds an der Luft generell auch eine Oxidationsgefahr, weshalb sich die Säulenchromatographie nicht als ideale Isolationsmethode des Aldehyds **117** herausstellte.

Als alternativer Weg wurde eine Isolierung als Bisulfit-Addukt in Betracht gezogen. Bei dieser altbewährten Methode bildet sich aus dem Aldehyd und einer wässrigen Natriumbisulfit-Lösung ein unlöslicher Addukt-Komplex, der im besten Fall bei Filtration sämtliche Nebenprodukte zurücklässt. Bei Zugabe eines Überschusses einer gesättigten wässrigen NaHSO_3 -Lösung zu einer Lösung des Rohaldehydes **117** in TBME bildete sich unverzüglich das Bisulfit-Addukt **188** als weißer Niederschlag, das in 85% Ausbeute rein isoliert werden konnte (Schema 3.5). Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erschien ein charakteristisches Dublett von Dublett um 4 ppm für das Proton des Stereozentrums an Position 10. Auf diese elegante Weise wurde der Aldehyd **117** in nur 30 min von sämtlichen Nebenprodukten abgetrennt und konnte in Form seines Bisulfit-Addukts **188** sogar problemlos an der Luft gelagert werden.

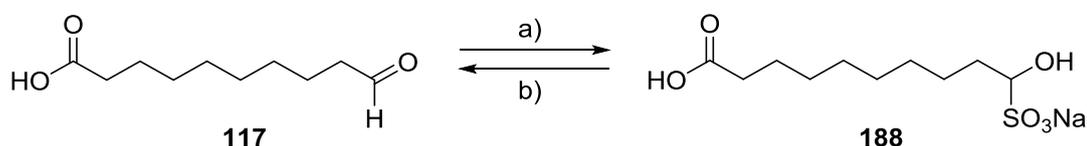
In einem zusätzlichen Testversuch wurde die Reduktion des Sekundärozonids **185** durch die wässrige NaHSO_3 -Lösung mit direkter Umsetzung zum Bisulfit-Addukt **188** angestrebt, was aufgrund der bekannten Reduktion von Sekundärozoniden zu Aldehyden mit Natriumsulfit möglich schien.^[195] Nach

Überführung der Reaktionsmischung der Ozonolyse in eine gesättigte NaHSO₃-Lösung wurden in dieser zweistufigen Eintopfreaktion 51% des gewünschten Addukts **188** isoliert.⁴³

3.2.4.3 Regeneration von 10-Oxodecansäure (**117**) aus dem Bisulfit-Addukt **188**

Aus Bisulfit-Addukten werden die entsprechenden Carbonylverbindungen in der Regel durch wässrige Säure oder Base regeneriert.^[93] Unerwarteterweise führten jedoch Vorversuche mit wässriger NaHCO₃-Lösung oder verdünnter wässriger Säure (HCl, H₂SO₄) in TBME als Lösungsmittel zu nur marginaler Bildung des Aldehyds **117**, welcher überdies verunreinigt vorlag. Auch in Pufferlösung (pH = 4) zeigte sich kein verbesserter Reaktionsumsatz, wenngleich die Reaktion etwas sauberer abzulaufen schien, da säurebedingte Folgereaktionen verhindert wurden. Möglicherweise resultierten diese Ergebnisse aus dem Zweiphasengemisch und damit einer falschen Wahl des Lösungsmittels. Ein Wechsel zu z.B. EtOH wurde jedoch aufgrund der Gefahr der säurekatalysierten Veresterung bewusst umgangen.

Da eine zu geringe Acidität der Lösung offenkundig nicht das Problem darstellte, wurde überlegt, wie das Gleichgewicht der Reaktion vollständig auf Produktseite gezogen werden konnte. Es kam die Idee der Zugabe von Formalin-Lösung auf, welche das Sulfit-Anion als Natriumhydroxymethansulfonat abfangen und aus dem Gleichgewicht entfernen könnte. In der Tat stieg die Ausbeute des wiedergewonnenen Aldehyds **117** nach Zugabe von 7.0 Äq. Formalin-Lösung auf 41% (mit HCl 2 M in TBME). Die Ausbeute von Aldehyd **117** erhöhte sich sogar auf 94% bei Acidifizierung mit pH = 4-Pufferlösung statt HCl aq.. Bei diesen Versuchen der Reaktionsoptimierung entstand jeweils auch ein gewisser Anteil der Decandisäure (**186**) durch Oxidation. Eine Wiederholung der optimierten Bedingungen (Pufferlösung/TBME + Formalin) bei einem größeren Ansatz lieferte dagegen 88% der gewünschten 10-Oxodecansäure (**117**) ohne Nebenprodukte (Schema 3.5).



Schema 3.5. Isolierung des Aldehyds **117** als Bisulfit-Addukt **188** und seine Regeneration. a) NaHSO₃ (10.7 Äq.), TBME, RT, 30 min, 85%; b) Formalin (37%; 7.0 Äq.), pH = 4-Puffer, TBME, RT, 16 h, 88–94%.

3.2.5 Grignard-Addition an 10-Oxodecansäure

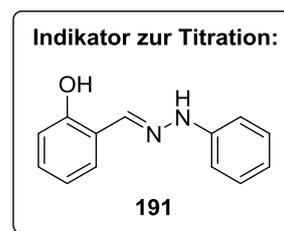
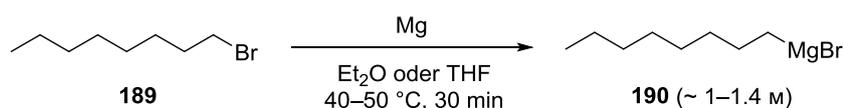
Die Grignard-Reaktion von Octylmagnesiumbromid (**190**) mit 10-Oxodecansäure (**117**) bot einen komfortablen Zugang zu racemischer 10-HSA ((*rac*)-**162**), deren Synthese für analytische Vergleichszwecke gewünscht war.

3.2.5.1 Herstellung der Octylmagnesiumbromid-Lösung (Grignard-Reagenz)

Die Grignard-Reaktionen mit 10-Oxodecansäure (**117**) wurden jeweils mit einer Stammlösung der Octylmagnesiumbromid-Lösung in Angriff genommen. Die Darstellung des Grignard-Reagenzes **190** erfolgte in Et₂O oder THF mit Magnesiumspänen und Octylbromid (**189**) (Schema 3.6).⁴⁴

⁴³ Eine Reduktion des Hydroperoxid-Intermediats der Ozonolyse mit wässriger NaHSO₃-Lösung mit unmittelbarer Bildung des Bisulfit-Addukts wurde von RAGAN in 29% Ausbeute auf ein Indan-Derivat angewandt.^[196]

⁴⁴ Für eine detaillierte Auflistung verschiedener Einflussfaktoren (Magnesiummenge, Verdünnung, Rührgeschwindigkeit...) bei der Synthese eines Grignard-Reagenzes, siehe Literatur.^[197]



Schema 3.6. Herstellung der Octylmagnesiumbromid-Lösung **190**.

Zur Bestimmung der Molarität der Lösung wurde standardmäßig eine Titration mit Salicylaldehydphenylhydrazon (**191**) in THF durchgeführt.^[198] Die Titrations ergaben bei drei Wiederholungen in der Regel Variationen im Bereich von 2–3%. Eine Kontrolle der Molarität wurde durch No-D NMR-Spektroskopie mit 1,5-Cyclooctadien als interner Standard angegangen.^[199] Die Übereinstimmung dieser beiden erhaltenen Werte war beeindruckend (maximale Abweichung ~ 3%) und bestätigte die Verlässlichkeit der Konzentrationsbestimmung der Grignard-Lösungen mit dem Hydrazon **191** als Indikator.⁴⁵ Das ¹H-NMR-Spektrum der Grignard-Lösung **190** in Et₂O ließ die Anwesenheit von Dioctylmagnesium als Nebenprodukt vermuten. GCMS-Analysen der Grignard-Lösungen **190** nach Quenchen mit Iod offenbarten überdies die Anwesenheit von 10-20% Hexadecan. Dieses Nebenprodukt ist mit ziemlicher Sicherheit durch die Wurtz-Reaktion aus Octylmagnesiumbromid (**190**) und Octylbromid (**189**) entstanden und für Grignard-Reagenzien aus Alkylhalogeniden nicht untypisch.

3.2.5.2 Grignard-Reaktion an 10-Oxodecansäure (**117**)

Die Grignard-Reaktion benötigt für vollständigen Umsatz des Aldehyds **117** mindestens zwei Äquivalente des organometallischen Reagenzes, da die Carboxylgruppe des Edukts **117** ein Äquivalent des Grignard-Reagenzes **189** als Base in Anspruch nimmt.

Erste Vorversuche ergaben jedoch, dass die Reaktion in Et₂O trotz Zugabe eines Überschusses des Grignard-Reagenzes **189** (2.5–4.0 Äq.) Probleme mit dem Erreichen eines vollständigen Aldehydumsatzes hatte. In den Rohprodukten fanden sich teilweise noch bis zu ca. 20% des Edukts **117** vor, wofür die mangelnde Löslichkeit des gebildeten Carboxylatsalzes **192** in Et₂O verantwortlich gemacht werden könnte. Auch ist die Bildung von Magnesiumalkoxid-Halbacetalen **193** aus dem Carboxylatsalz **192** und dem Aldehyd **117** möglich, die eine weitere Addition des Grignard-Reagenzes verhindern (Abbildung 3.12). Eine inverse Zugabe der Reagenzien, also Zutropfen des Edukts **117** zur Grignard-Lösung **190**, brachte keine nennenswerte Verbesserung. Aus den Roh-NMR-Spektren ist ferner die Anwesenheit von 10-Hydroxydecansäure (**194**) zu entnehmen, deren Entstehung durch eine Grignard-Reduktion des Edukts **117** erklärt werden kann (Verhältnis (*rac*)-**162**:**194** ~ 1:0.25).

⁴⁵ Es sei zu erwähnen, dass der Indikator Salicylaldehydphenylhydrazon (**191**) nicht zu alt sein sollte. Titrations von Grignard-Lösungen mit einem Altbestand von **191** führten zu fehlerhaften Ergebnissen. Aus diesem Grund wurde Hydrazon **191** frisch synthetisiert.^[198]

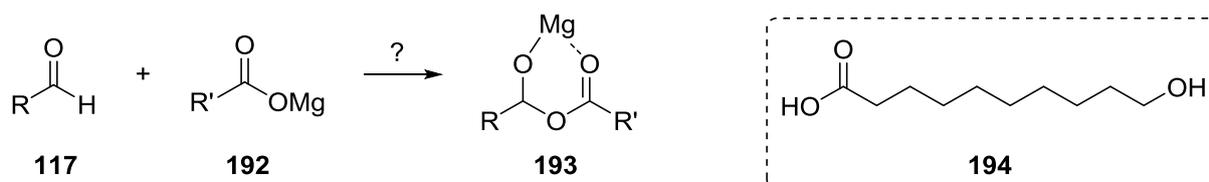
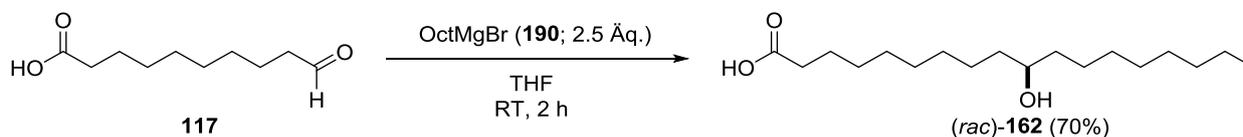


Abbildung 3.12. Bildung von Magnesiumalkoxid-Halbacetalen **193** als möglicher Grund einer unvollständigen Grignard-Addition in Et₂O sowie Nebenprodukt 10-Hydroxydecanoic acid (**194**).

Der Wechsel des Lösungsmittels zu dem polareren THF sah dagegen vielversprechend aus. Aus den NMR-Spektren der Rohprodukte war beim Einsatz von 2.5–3.0 Äq. Octylmagnesiumbromid **190** ein fast vollständiger Umsatz des Aldehyds **117** zu erkennen. Reaktionen bei 50 °C führten zu ca. 60% an isolierter racemischer 10-HSA ((*rac*)-**162**; Nr. 1 & 3; siehe Tabelle 5.5 in Kapitel 5).⁴⁶ Leicht verbesserte Ausbeuten ergaben sich bei Reaktionen bei Raumtemperatur (Nr. 2 & 4). Schließlich wurde die Grignard-Reaktion durch Zutropfen einer Lösung des Edukts **117** in 2.5 Äq. des organometallischen Reagenzes **190** bewerkstelligt, wobei nach 2 h bei RT und säulenchromatographischer Isolierung eine Ausbeute von 70% sauberer 10-HSA ((*rac*)-**162**) erhalten wurde (Schema 3.7). Auch bei den Reaktionen in THF trat – wenn auch in geringeren Mengen als in Et₂O – 10-Hydroxydecanoic acid (**194**) als Nebenprodukt auf. Eine 10-fache Aufskalierung des Ansatzes (5.0 mmol) brachte das gleiche Ergebnis und lieferte ausreichend große Mengen racemischer 10-HSA ((*rac*)-**162**). Dies war vor allem für geplante Derivatisierungsreaktionen für die chirale HPLC- und NMR-Analyse von Vorteil, die an racemischer 10-HSA getestet werden sollten.

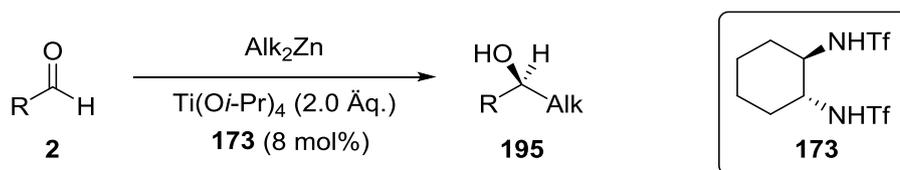


Schema 3.7. Synthese racemischer 10-HSA ((*rac*)-**162**) durch eine Grignard-Addition.

3.2.6 Stereoselektive Addition von Diöctylzink an 10-Oxodecanoic acid

Nach der racemischen Synthese von 10-HSA ((*rac*)-**162**) war vor allem der enantioselektive Weg von großem Interesse. Wie eingangs erwähnt, wurde der Aufbau des sekundären Alkohols **195** durch eine enantioselektive Addition von Dialkylzink unter dem Einfluss von Ti(O*i*-Pr)₄ und einem chiralen Bissulfonamid **173** als Ligand an den Aldehyd **2** geplant (Schema 3.8).^[178,180] Dafür war zunächst eine verlässliche Synthese des organometallischen Reagenzes Oct₂Zn (**196**) vonnöten. Die Herstellung des chiralen C₂-symmetrischen Sulfonamidliganden **173** aus vorhandenem enantiomerenreinem Tartrat-Salz war ebenso erforderlich.

⁴⁶ Die Isolierung der 10-HSA (**162**) erfolgte standardmäßig durch Säulenchromatographie, wenngleich eine saubere Abtrennung des Produkts von Resten des Aldehyds etwas Fingerspitzengefühl erforderte. Eine Aufreinigung wurde aber auch durch Umkristallisation in Aceton/H₂O (3:1) durch Zugabe einiger weiterer Tropfen H₂O und anschließende Kühlung bei 4 °C erreicht.

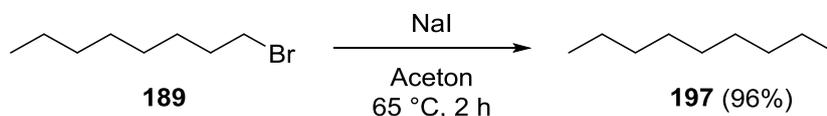


Schema 3.8. Allgemeines Reaktionsschema der enantioselektiven Synthese sekundärer Alkohole **195** durch Dialkylzink-Addition an einen Aldehyd **2**.

3.2.6.1 Herstellung von Dioctylzink (**196**)

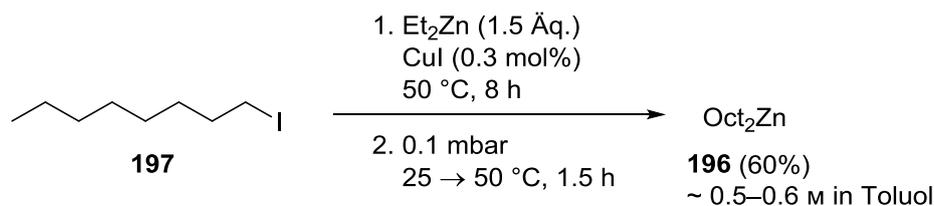
Zur Synthese von Dialkylzinkverbindungen stehen mehrere Methoden zur Wahl.^[200] Reagenzien mit Alkylketten bis zu C₄ werden in der Regel durch eine direkte Insertion von Zink in ein Alkylhalogenid oder aus der Alkylolithiumverbindung und Zinkhalogeniden mit anschließender Destillation gewonnen. Für höhere Alkylketten wie C₈ führen diese Wege angesichts der thermischen Instabilität jedoch nicht zum Ziel.^[201] Eine allgemeinere Herangehensweise ist die von KNOCHEL entwickelte Methode der Iod-Zink-Austauschreaktion. Hier wird das Alkyljodid mit einem Überschuss von Diethylzink (3–5 Äq.) bei ca. 50 °C behandelt.^[179] Die Menge des verwendeten pyrophoren Diethylzink kann durch katalytische Zugabe von CuI (0.3 mol%) auf 1.5 Äq. herabgesetzt werden.^[180] Diese recht komfortable Methode wurde schließlich zur Synthese von Dioctylzink (**196**) eingeplant.

Zunächst war die Synthese von 1-Octyljodid (**197**) aus kommerziellem 1-Octylbromid (**189**) durch eine Finkelstein-Reaktion nötig (Schema 3.9).^[202]



Schema 3.9. Finkelstein-Reaktion zur Darstellung von 1-Octyljodid (**197**).

Zur Herstellung des Dioctylzink-Reagenzes **196** wurde sich an der Methode von KNOCHEL orientiert.^[180] Die Iod-Zink-Austauschreaktion mit Et₂Zn⁴⁷ unter Cu-Katalyse führt wohl über einen Radikalmechanismus zu der gemischten Dialkylzinkverbindung OctZnEt, welche nach Abziehen des überschüssigen Et₂Zn und des gebildeten Ethyljodids zu Dioctylzink (**196**) weiterreagiert. Reagenz **196** wurde so aus 1-Octyljodid (**197**) und Et₂Zn (1.5 Äq.) mit CuI (0.3 mol%) in 8 h bei 50 °C gewonnen, das nach Abziehen der überschüssigen Komponenten in trockenem Toluol gelöst wurde (Schema 3.10).



Schema 3.10. Synthese von Dioctylzink (**196**) aus 1-Octyljodid (**197**) und Et₂Zn unter Cu-Katalyse.

⁴⁷ Sämtliche Arbeitsschritte mit Et₂Zn wurden aufgrund seiner extremen Pyrophorität in der Glovebox getätigt.

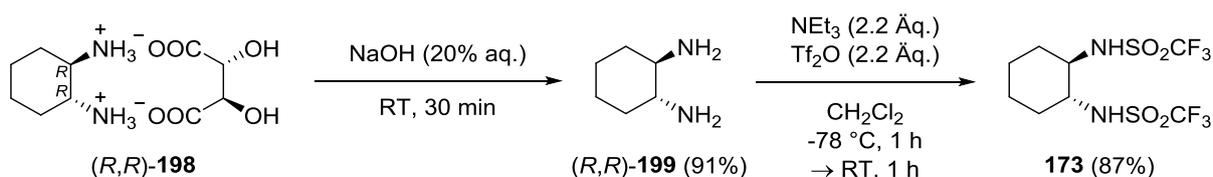
Die Konzentrationen der hergestellten Lösungen in Toluol wurden auf zwei verschiedenen Wegen bestimmt, deren Ergebnisse meist um einen Betrag von 5–7% voneinander abwichen.

- **Titration mit I₂ in einer gesättigten LiCl-THF-Lösung.**^[203] Für die Titrations wurde anfangs eine notwendige 0.5 M Stammlösung von LiCl in THF hergestellt. Die Konzentration von Dialkylzink-Verbindungen kann an der Entfärbung der tiefbraunen Iod-LiCl-THF-Lösung durch Zutropfen des Reagenzes bestimmt werden. Die Titration ergab Konzentrationen von in der Regel 0.5–0.6 M.
- **No-D NMR.** Ähnlich wie bei der Konzentrationsbestimmung des Grignard-Reagenzes wurde von den hergestellten Dioctylzink-Lösungen (**196**) ein No-D NMR-Spektrum mit 1,5-Cyclooctadien als internem Standard aufgenommen.

3.2.6.2 Synthese von (*R,R*)-*N,N'*-Bis(trifluormethansulfonyl)-1,2-diaminocyclohexan (**173**)

Das chirale Bissulfonamid (*R,R*)-*N,N'*-Bis(trifluormethansulfonyl)-1,2-diaminocyclohexan (**173**) mit C₂-Symmetrie wurde als Ligand für die stereoselektive Synthese der 10-HSA (**162**) aus 10-Oxodecansäure (**117**) benötigt. Derivate von *trans*-1,2-Diaminocyclohexan (*trans*-**199**; *trans*-DACH) nehmen eine bedeutende Stellung als chirale Reagenzien in der asymmetrischen Synthese ein.^[204] Aus racemischem *trans*-DACH lassen sich die Enantiomere durch Racematspaltung mit D- oder L-Weinsäure gewinnen.^[205]

Die Darstellung von (*R,R*)-*N,N'*-Bis(trifluormethansulfonyl)-1,2-diaminocyclohexan (**173**) begann ausgehend vom bereits vorhandenen (L)-(+)-Tartratsalz des (*R,R*)-*trans*-DACH ((*R,R*)-**198**; Schema 3.11). Das Diamin (*R,R*)-**199** wurde durch Reaktion des Tartratsalzes (*R,R*)-**198** mit verdünnter NaOH-Lösung in Freiheit gesetzt.^[206] Anschließende Substitution mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid führte zum gewünschten chiralen Sulfonamid-Liganden **173** in 87% Ausbeute, das nach Umkristallisation in CHCl₃/Hexan als weißer Feststoff anfiel.^[181]

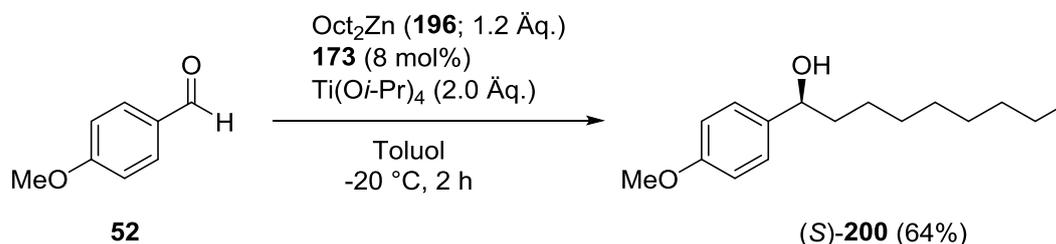


Schema 3.11. Zweistufige Darstellung des chiralen Diamin-Liganden **173** aus dem Tartratsalz (*R,R*)-**198**.

3.2.6.3 Enantioselektive Addition unter Verwendung von Dioctylzink (**196**)

Vorversuch mit Anisaldehyd (52). Nach der erfolgreichen Synthese des organometallischen Octyldonors **196** sowie des chiralen Bis(sulfonamid)-Liganden **173** war ein anfänglicher Test der stereoselektiven Addition an einen beliebigen Aldehyd geplant, auch um sich mit der präparativen Durchführung der Synthese vertraut zu machen. Als geeignete Testreaktion wurde die Addition von Dioctylzink (**196**) an Anisaldehyd (**52**) angesehen, da ebendieses Beispiel von KNOCHEL beschrieben

wurde.^[179] Mit einer frisch hergestellten Diocetylzink-Lösung (**196**) wurde der Aldehyd **52** in 2 h bei -20 °C ⁴⁸ in 64% Ausbeute in den sekundären Alkohol (*S*)-**200** überführt (Schema 3.12).⁴⁹



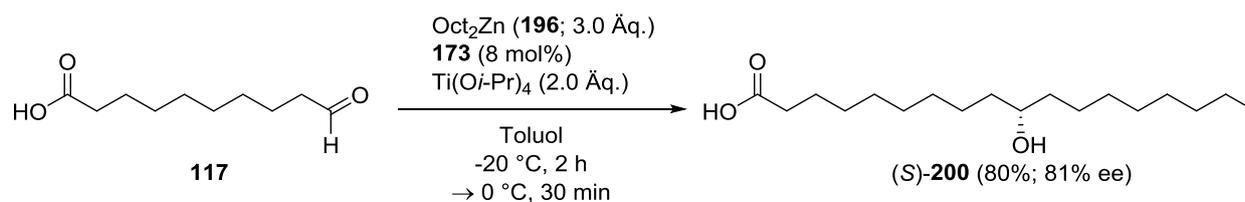
Schema 3.12. Testreaktion der stereoselektiven Addition von Diocetylzink (**196**) an Anisaldehyd (**52**).

Enantioselektive Addition an 10-Oxodecansäure (117). Als nächstes lagen die Hoffnungen auf einer erfolgreichen Übertragung der Reaktionsbedingungen auf das Substrat 10-Oxodecansäure (**117**). Dabei wurde bis auf die Menge des organometallischen Reagenzes **196** exakt wie beim Test mit Anisaldehyd (**52**) verfahren. Die Carboxylgruppe des Edukts erfordert wie bei der Grignard-Addition einen Überschuss an Diocetylzink (**196**), sodass die ersten Reaktionen mit 2.4 Äquivalenten an **196** durchgeführt wurden. Die Addition lief auf diese Weise in ca. 96% Umsatz des Aldehyds **117** ab. Bei der säulenchromatographischen Aufreinigung konnte das Produkt (*S*)-**162** allerdings nicht immer restlos von übrigem Aldehyd **117** abgetrennt werden, eine Tatsache, die auch schon bei den Grignard-Reaktionen beobachtet wurde. Eine Erhöhung der Menge des organometallischen Reagenzes auf 2.7 oder 3.0 Äquivalente brachte keine wesentliche Veränderung, da jeweils ca. 2% des Aldehyds **117** in der Rohmischung ausgemacht wurden. Möglicherweise liegt der Grund des unvollständigen Umsatzes des Aldehyds ähnlich wie bei der Grignard-Reaktion in der Bildung einiger Prozente von Zn- oder Ti-Alkoxidacetalen. Zur Vereinfachung der säulenchromatographischen Isolierung des Produkts (*S*)-**162** wurde sich der Reduktion restlichen Aldehyds **117** mit NaBH_4 beholfen. Mittels der stereoselektiven Addition von Diocetylzink (**196**) an 10-Oxodecansäure (**117**) wurden auf diese Weise 80% des gewünschten sekundären Alkohols (*S*)-**200** in 81% ee synthetisiert (Schema 3.13).⁵⁰

⁴⁸ Auf eine genaue Temperaturkontrolle sollte keinesfalls verzichtet werden. Grund ist ein inverser Temperatureffekt bei der enantioselektiven Addition von Dialkylzink-Verbindungen an Aldehyde.^[181] Bei zu geringer Temperatur ($< -40\text{ °C}$) fällt der Enantiomerenüberschuss der Reaktion ab, da vermutlich eine Ligand austauschreaktion am chiralen Metallkomplex verlangsamt wird und die achirale Hintergrundreaktion überhand nimmt.

⁴⁹ Die Literaturausbeute der Reaktion betrug 95% und der Enantiomerenüberschuss 94%. Der ee wurde in der Literatur durch die $^1\text{H-NMR}$ -Anisotropiemethode mit (*S*)-*O*-Acetylmandelsäure (**165**) bestimmt. Zur Kontrolle des ee von (*S*)-**200** wurde ebenfalls die Derivatisierung mit (*S*)-*O*-Acetylmandelsäure (**165**) mit DMAP, DCC in CH_2Cl_2 geplant, aber alle Versuche der Veresterung scheiterten und es wurde kein Umsatz bei -10 °C , RT oder 40 °C beobachtet. Tests der Enantiodiskriminierung auf einer chiralen HPLC-Säule führten zu keiner Aufspaltung der Signale.

⁵⁰ Die Bestimmung des ee erfolgte über die ^1H -Anisotropiemethode mit (*S*)-*O*-Acetylmandelsäure, siehe Kapitel 3.3.3.



Schema 3.13. Enantioselektive Synthese von (S)-10-HSA ((S)-**162**) aus 10-Oxodecanoic Säure (**117**).

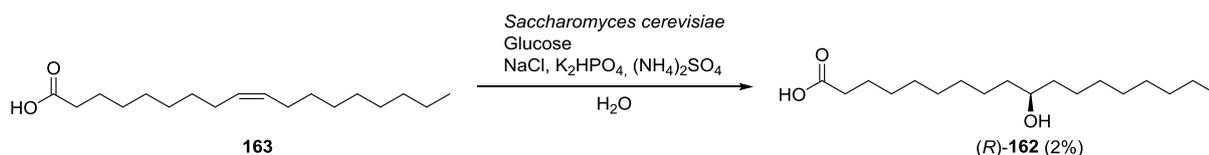
3.3 Bestimmung der absoluten Konfiguration synthetischer und natürlicher 10-Hydroxystearinsäure

Das vorherige Kapitel beschrieb den erstmaligen asymmetrischen chemischen Zugang zu 10-HSA (**162**). Bisher stützten sich die Konfigurationsangaben von 10-HSA auf BLOCHS und SCHROEPFERS Arbeit aus dem Jahr 1965. Sie leiteten die absolute Konfiguration natürlicher 10-HSA (**162**) durch verschiedene Isotopenmarkierungen und massenspektrometrische Analysen her.^[164] In dieser Arbeit soll erstmals ein Beweis für die (R)-Konfiguration natürlicher 10-HSA durch enantioselektive Totalsynthese erbracht werden. Außerdem wäre die Entwicklung eines routinemäßig durchführbaren Analysevorganges zur Konfigurationsbestimmung von 10-Hydroxystearinsäuren aus beliebigen Quellen wünschenswert. Dieses Kapitel behandelt anfangs die Gewinnung natürlicher 10-HSA durch mikrobiologische Fermentation und anschließend die stereochemische Analyse natürlicher sowie synthetischer 10-HSA.

3.3.1 Mikrobiologische Herstellung natürlicher 10-Hydroxystearinsäure

Für einen analytischen Vergleich der synthetischen und der natürlichen 10-HSA (**162**) musste letztere erst durch mikrobiologische Fermentation hergestellt werden. Aus der Vielzahl der zur Hydratisierung von Ölsäure bekannten Mikroorganismen schien Bäckerhefe (*Saccharomyces cerevisiae*) am einfachsten zugänglich und am unkompliziertesten.^[161] Ziel der enzymatischen Umsetzung war keine Optimierung bezüglich der Ausbeute, sondern lediglich der Gewinn einer gewissen Menge natürlich hergestellter 10-HSA für analytische Zwecke. Für einen ersten Test der Hydratisierung von Ölsäure mit Hefe wurde diese mit Saccharose in H₂O gerührt, wobei auch nach vier Tagen Reaktionszeit kein Produkt (R)-**162** durch Dünnschichtchromatographie nachgewiesen werden konnte, eventuell aufgrund der mangelnden Löslichkeit des Substrats in wässrigem Milieu.⁵¹ Als Nächstes wurden die Bedingungen an ein von ROSAZZA beschriebenes Kulturmedium angelehnt, das eine Inkubationsphase der Hefezellen vor Zugabe der Ölsäure (**163**) vorsieht.^[161] Die enzymatische Hydratisierung führte erfreulicherweise nach Rühren über vier Tage zur Produktion natürlicher (R)-10-HSA ((R)-**162**), die nach Acidifizierung, Filtration und säulenchromatographischer Isolierung ausreichend Substanz für analytische Zwecke bereitstellte (Schema 3.14).

⁵¹ Diese Vorgehensweise orientierte sich an einer Vorschrift der enzymatischen Reduktion von Acetessigester.^[207]

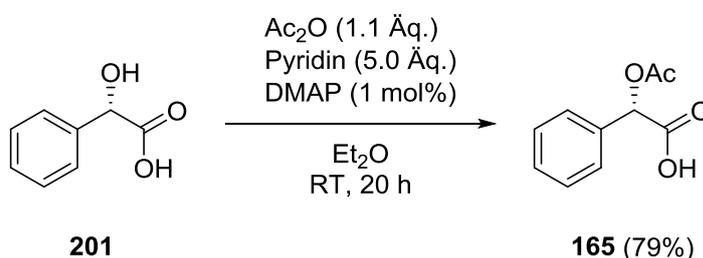


Schema 3.14. Enzymatische Hydratisierung von Ölsäure (**163**) mit *Saccharomyces cerevisiae*.

3.3.2 Synthese von (S)-O-Acetylmandelsäure für die anisotrope NMR

Der Gebrauch von (S)-O-Acetylmandelsäure (**165**) als Derivatisierungsreagenz für chirale Alkohole mit anschließender NMR-spektroskopischer Untersuchung der diastereomeren Mandelsäureester ist bekannt. Auf diese Weise lässt sich die stereochemische Reinheit bzw. der Enantiomerenüberschuss asymmetrischer Alkohole bestimmen.^[208] ROSAZZA verwendete erstmals (S)-O-Acetylmandelsäure (**165**) zur Derivatisierung von Methylestern der Hydroxystearinsäuren für die anisotrope ¹H-NMR-Spektroskopie.^[161,169] Die Unterscheidung der Diastereomere im ¹H-NMR-Spektrum erfolgte vorzugsweise an dem OMe-Signal des Esters bei 3.67 ppm ($\Delta\delta = 0.005 \text{ ppm}^{52}$), wobei auch das Methinproton des Mandelsäurerestes eine Signalaufspaltung aufwies ($\Delta\delta = 0.0036 \text{ ppm}$).

Die Analyse des Enantiomerenüberschusses bzw. die Überprüfung der optischen Reinheit natürlich hergestellter 10-HSA sollten im Folgenden ebenso durch die anisotrope NMR-Methode stattfinden, wofür zunächst das Derivatisierungsreagenz (S)-O-Acetylmandelsäure (**165**) in 79% Ausbeute aus (S)-Mandelsäure (**201**) hergestellt wurde (Schema 3.15).^[209]



Schema 3.15. Synthese von (S)-O-Acetylmandelsäure (**165**) für die anisotrope NMR-Spektroskopie.

3.3.3 Stereochemische Analyse von 10-Hydroxystearinsäuremethylester durch die ¹H-NMR-Anisotropiemethode

3.3.3.1 Synthesen der 10-Hydroxystearinsäuremethylester (**164**)

Der Bestimmung des Enantiomerenüberschusses der synthetischen sowie natürlichen 10-HSA (**162**) geht die Überführung der Substanz in ihren Methylester **164** voraus. Kondensationsreaktionen zu Methylestern gelingen standardmäßig in hohen Ausbeuten mit Diazomethan, allerdings wurde zu Anfang der Einsatz einer einfachen und ungiftigen Alternative angedacht, die keiner vorausgehenden Herstellung des Methylierungsreagenzes bedurfte.⁵³ In einigen parallel durchgeführten Vorversuchen wurde die Veresterung mit wässriger Salzsäure, Thionylchlorid sowie Trimethylorthoformiat in MeOH getestet. Im Falle von HCl aq. wurde der gewünschte Methylester **164** nach einfacher wässriger Aufarbeitung in 99%

⁵² $\Delta\delta$ ist die Differenz der ¹H-NMR-Resonanzen der Diastereomere.

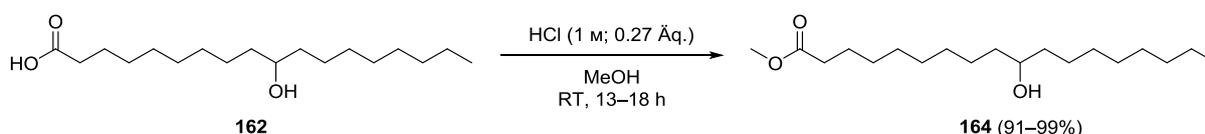
⁵³ Eine gängige Methode zur Herstellung von Diazomethan ist die basische Hydrolyse von *N*-Methyl-*N*-nitrosoharnstoff^[210] oder *N*-Methyl-*N*-nitroso-*p*-toluolsulfonsäureamid.^[211]

Ausbeute und sehr guter Reinheit erhalten. Der Einsatz von Thionylchlorid führte ebenso zu sauberem Produkt, allerdings nur in 85% Ausbeute. Mit Trimethylorthoformiat als Methylierungsmittel wurde quantitativer Umsatz der Carbonsäure bei nicht ganz so guter Reinheit wie in den Fällen zuvor erreicht.

Das überzeugendste Ergebnis brachte die Veresterung unter HCl-Katalyse, sodass sowohl die racemische 10-HSA ((*rac*)-**162**), als auch die enantiomerenangereicherte synthetische ((*S*)-**162**) und die enzymatisch erhaltene 10-HSA ((*R*)-**162**) in hohen Ausbeuten und sehr guten Reinheiten in ihre jeweiligen Methylester **164** überführt wurden (Schema 3.16; Tabelle 3.1).

Tabelle 3.1. Übersicht der Veresterungen mit wässriger HCl nach Schema 3.16.

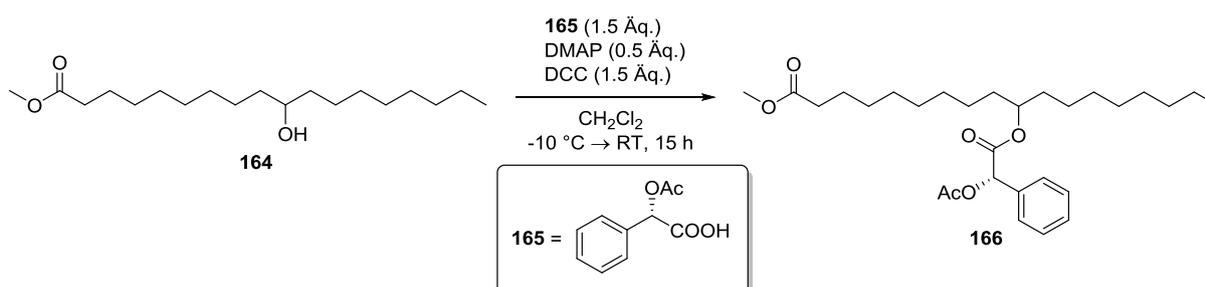
Eintrag	162	Ausbeute 164 [%]
1	(<i>rac</i>)	99
2	(<i>S</i>)	96
3	(<i>R</i>)	91



Schema 3.16. Veresterungen racemischer oder enantiomerenangereicherter 10-HSA (**162**).

3.3.3.2 Derivatisierung der Methylester (**164**) mit (*S*)-*O*-Acetylmandelsäure (**165**)

ROSAZZA benutzte erstmals chirale (*S*)-*O*-Acetylmandelsäure (**165**) zur Bestimmung der optischen Reinheit des enantiomerenangereicherten 10-HSA-Methylesters (**164**) durch Überführung der sekundären Alkohole **164** in ihre diastereomeren Mandelsäureester **166** unter Steglich-Bedingungen mit DMAP und DCC.^[161,169] Mit diesem Ergebnis vor Augen wurden die Veresterungen des racemischen 10-HSA-Methylesters ((*rac*)-**164**) sowie der (*S*)- und (*R*)-10-HSA-Methylester ((*S*)-**164** und (*R*)-**164**) aus synthetischer und mikrobiologischer Herkunft angegangen (Schema 3.17) und die ¹H-NMR-Spektren der Rohprodukte analysiert.⁵⁴



Schema 3.17. Veresterungen racemischer bzw. enantiomerenangereicherter 10-HSA-Methylester ((*rac*)-**164**, (*S*)-**164** bzw. (*R*)-**164**) zu den diastereomeren *O*-Acetylmandelsäurederivaten ((*SS*)-**166** und (*SR*)-**166**).

⁵⁴ Es wurde auch die Veresterung der freien racemischen 10-HSA ((*rac*)-**162**) mit (*S*)-*O*-Acetylmandelsäure (**165**) getestet in der Hoffnung auf eine ausreichende Signalaufspaltung des Methinprotons des Mandelsäurerestes der diastereomeren Produkte. Allerdings wurde im Rohprodukt keine Aufspaltung des entsprechenden Signals beobachtet.

Die Derivatisierung von (*rac*)-10-HSA-Methylester ((*rac*)-**164**) mit (*S*)-*O*-Acetylmandelsäure (**165**) ergab die diastereomeren Mandelsäureester (*SR*)-**166** und (*SS*)-**166**. Die zur Unterscheidung der Stereoisomere herangezogenen Signale des Methylesters im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erschienen bei 3.67 ppm mit einer Verschiebungsdifferenz von $\Delta\delta = 0.005$ ppm (Abbildung 3.13),⁵⁵ was dem von ROSAZZA angegebenen Wert entspricht.^[169]

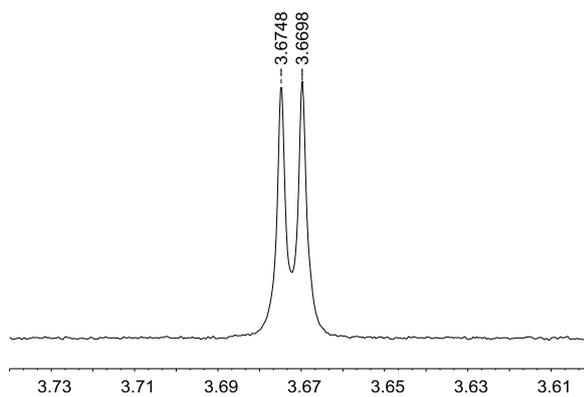


Abbildung 3.13. Methylester-Signale der Diastereomeren (*SR*)-**166** und (*SS*)-**166** (500 MHz).

Enantiomerenangereicherter (*S*)-10-HSA-Methylester ((*S*)-**164**) aus der asymmetrischen Synthese führte nach Veresterung mit (*S*)-*O*-Acetylmandelsäure (**165**) zu der in Abbildung 3.14 gezeigten Signalaufspaltung der OMe-Signale bei 3.67 ppm. Die anisotropen Signale unterscheiden sich um $\Delta\delta = 0.0069$ ppm, wobei das Signal des Hauptisomeren (*SS*)-**166** tieffeldverschoben im Vergleich zum Minderisomeren (*SR*)-**166** auftritt. Es ist klar ersichtlich, dass eine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses aufgrund der mangelnden Basislinienaufspaltung der Signale nicht trivial ist.⁵⁶

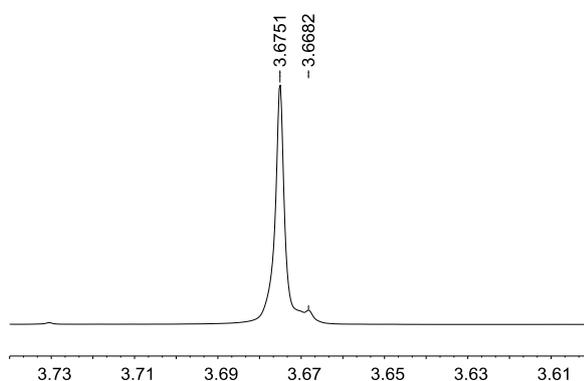


Abbildung 3.14. Methylester-Signale der diastereomerenangereicherten Mischung (500 MHz).

Die Integration der sich überlappenden Signale wäre mit einem großen systematischen Fehler verbunden.⁵⁷ Um bei der Integration eines Signals einen Fehler von maximal 1% zu gewährleisten, müssen die Integrationsgrenzen in beiden Richtungen mindestens bei 24 mal w gesetzt werden (w = Linienbreite bei halber Höhe des Signals in Hz).^[213] Im vorliegenden Fall beträgt $w(\text{Hauptisomer}) = 1.05$ Hz, sodass das Minderisomere für einen maximalen Integrationsfehler von 1% mindestens 25 Hz, also 0.05 ppm (Spektrometerfrequenz 500 MHz) entfernt liegen müsste.⁵⁸ Aus diesem Grund wurde zur Minimierung des Integrationsfehlers die Analysenmethode der Linienanpassung („Deconvolution“) angewandt. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses ergab so einen Wert von 81%. Trotz Linienanpassung ist dieser Wert Grund der unvollständig aufgelösten Peaks mit

⁵⁵ In der Hoffnung auf eine zusätzliche Signalaufspaltung wurden auch 0.2–0.6 Äq. eines Europium-Shift-Reagenzes zur NMR-Probe gegeben, was außer einer Signalverbreiterung keinerlei positive Wirkung bezüglich der Signalaufspaltung zur Folge hatte.

⁵⁶ Trotz der fehlenden Basislinienaufspaltung sind die Enantiomerenüberschüsse verschiedener 10-HSA-Methylester von ROSAZZA auf Basis der Integrale der sich überlappenden OMe-Signale bestimmt worden.^[169]

⁵⁷ Es sei erwähnt, dass unter bestimmten Voraussetzungen (Aufnahme einer Kalibrierkurve...) eine Quantifizierung von NMR-Signalen auch über die Peakhöhe erfolgen kann.^[212]

⁵⁸ Diese Regel der Definierung der Integrationsgrenzen muss im Normalfall nicht überbewertet werden. Wenn alle Signale sauber getrennt sind und man deren Integration mit gleichem vernünftigem Augenmaß durchführt, gleichen sich mögliche Fehler in der Regel aus. Im Falle von sich überlappenden Signalen muss man sich aber der Fehleranfälligkeit und Verfälschung der Integrationswerte bewusst sein.

Vorsicht zu betrachten. Bei nicht Gauss-symmetrischen überlappenden Peaks wie im vorliegenden Fall wird dem zweiten Peak stets ein zu großer Integralwert beigemessen.^[214] Der reale Enantiomerenüberschuss der Reaktion wäre also größer als der durch Deconvolution erhaltene Wert. Dank der chemischen stereoselektiven Synthese von (*S*)-10-HSA ((*S*)-**162**) ist erstmals ein synthetischer Nachweis erbracht, dass das OMe-Signal des (*SS*)-Diastereomeren (*SS*)-**166** des Mandelsäureesters eine Tieffeldverschiebung gegenüber dem Signal des (*SR*)-Diastereomeren (*SR*)-**166** aufweist.

Der Methylester der (*R*)-10-HSA ((*R*)-**164**) aus der enzymatischen Hydratisierung von Ölsäure (**163**) wurde ebenfalls mit (*S*)-*O*-Acetylmandelsäure (**165**) derivatisiert und der Bereich des Methylester-Signals bei 3.67 ppm analysiert (Abbildung 3.15), wobei nur ein Singulett auszumachen ist. Vergleicht man die Verschiebung von 3.6692 ppm mit den Signalen aus den Abbildungen 3.13 und 3.14, so ist eine sehr gute Übereinstimmung mit den hochfeldverschobenen Resonanzen bei 3.6698

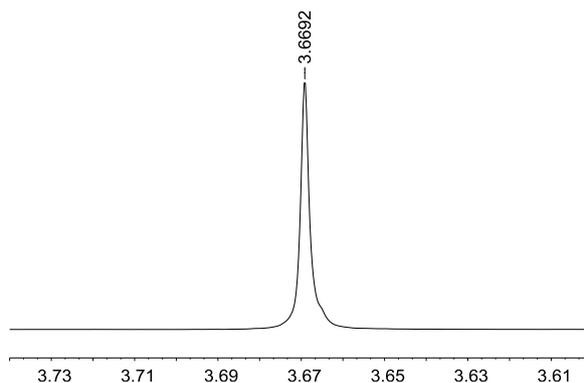


Abbildung 3.15. Methylester-Signal des Derivats aus natürlich gewonnener 10-HSA (500 MHz).

bzw. 3.6682 ppm zu erkennen. An dieser Stelle wäre die eindeutige Zuordnung der Konfiguration natürlicher 10-HSA (**162**) mit (*R*) möglich, da das Hauptisomere des auf synthetischem Wege hergestellten Derivats bekanntlich die (*S*)-Konfiguration besitzt und die zugehörige Resonanz tieffeldverschoben ist (Abbildung 3.14). Eine zweifelsfreie Zuweisung der Signale ist so jedoch aufgrund der eng aneinander liegenden Resonanzen mit $\Delta\delta = 0.005\text{--}0.007$ ppm der Diastereomere kritikanfällig und eventuell nicht standhaft.

Eine Spiking-Analyse des natürlichen 10-HSA-Derivats (*SR*)-**166** mit der Mischung äquimolarer Anteile der Diastereomere (*SR*)-**166** und (*SS*)-**166** aus dem racemischem Syntheseweg sollte allerdings letzte Zweifel aus dem Weg räumen und eindeutige Klarheit verschaffen. So wurde das Mandelsäurederivat des natürlichen 10-HSA-Methylesters (*SR*)-**166** mit einer Lösung der Diastereomeren (*SR*)-**166** und (*SS*)-**166** aus racemischer Quelle versetzt und die Probe NMR-spektroskopisch analysiert. Nach einmaliger Zugabe des Diastereomeregemisches ist das Auftreten eines Signals bei 3.6743 ppm tieffeldverschoben neben dem Hauptisomeren zu erkennen, dessen Intensität nach vermehrter Zugabe anwächst (Abbildung 3.16). Mit dieser qualitativen Spiking-Analyse ist die Identität des Signals aus Abbildung 3.15 unmissverständlich geklärt: Dank der asymmetrischen chemischen Synthese der (*S*)-10-HSA ((*S*)-**162**) und der Gewissheit der Tieffeldverschiebung des Signals des (*S*)-Enantiomeren, ist der Beweis für die (*R*)-Konfiguration enzymatisch hergestellter 10-HSA erbracht.⁵⁹

⁵⁹ Zur Kontrolle der Zuverlässigkeit der Spiking-Methode wurde auch die diastereomerenangereicherte Mischung aus synthetischer Produktion auf demselben Wege gespikt, was zum Intensitätszuwachs des hochfeldverschobenen Signals für das (*SR*)-Diastereomere (*SR*)-**166** führte (siehe Abbildung 5.10 in Kapitel 5).

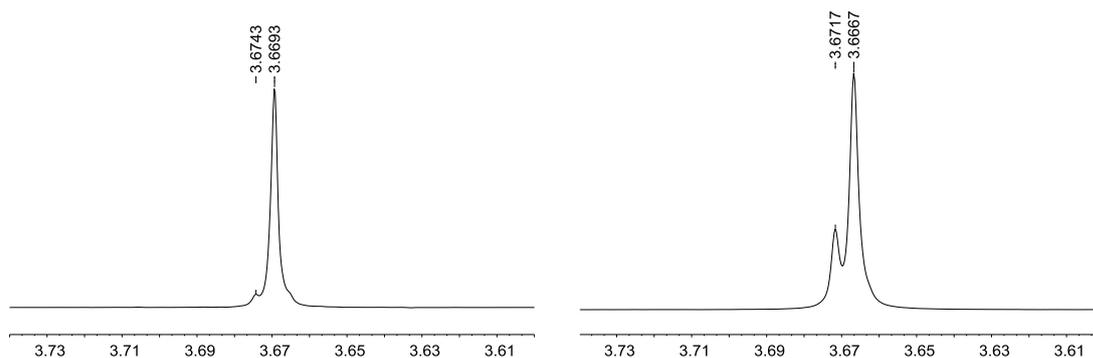
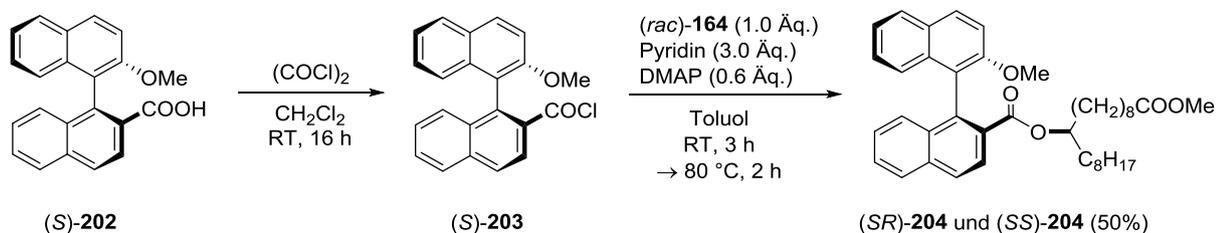


Abbildung 3.16. Spiking des *O*-Acetylmandelsäurederivats (*SR*)-**166** aus mikrobiologischer Herstellung mit einer Mischung aus (*SR*)-**166** und (*SS*)-**166** aus racemischer Quelle; links: Zugabe von ca. 0.3 mg; rechts: Zugabe von weiteren 3.0 mg; Spektrometerfrequenz = 500 MHz.

3.3.3.3 Derivatisierung von 10-HSA-Methylester (**164**) mit (*S*)-MeOBINACox ((*S*)-**202**)

Neben der eben beschriebenen Veresterung mit (*S*)-*O*-Acetylmandelsäure (**165**) wurde ein weiteres Derivat des 10-HSA-Methylesters für die $^1\text{H-NMR}$ -Anisotropiemethode getestet. (*S*)-2'-Methoxy-1,1'-binaphthyl-2-carbonsäure ((*S*)-**202**; (*S*)-MeOBINACox) ist als chirales Derivatisierungsreagenz in Kombination mit Europium-Shiftreagenzien zur Unterscheidung chiraler Alkohole und Amine bekannt.^[215,216] Folglich wurde mit racemischem 10-HSA-Methylester ((*rac*)-**164**) und (*S*)-2'-Methoxy-1,1'-binaphthyl-2-carbonsäure ((*S*)-**202**) über das Säurechlorid (*S*)-**203** eine Veresterung in Gang gesetzt und die diastereomeren Produkte (*SR*)-**204** und (*SS*)-**204** säulenchromatographisch aufgereinigt (Schema 3.18).



Schema 3.18. Veresterung von (*rac*)-**164** mit dem atropisomeren Binaphthylderivat (*S*)-MeOBINACox (*S*)-**202**.

Der Bereich der beiden OMe-Signale von (*SR*)-**204** und (*SS*)-**204** bei 3.6–3.7 ppm ist vor Zugabe eines Europium-Shiftreagenzes **205** in Abbildung 3.17 (links) gezeigt. Im Signal des Methylesters bei 3.66 ppm ist das Vorliegen der beiden Diastereomere durch das Auftauchen einer Schulter angedeutet. Das OMe-Signal des Binaphthylrestes erscheint als Singulett bei 3.72 ppm. Nach Zugabe von einem Äquivalent des Europium-Komplexes **205**⁶⁰ und erneuter $^1\text{H-NMR}$ -Messung führte die Lanthanoid-induzierte Verschiebung zum Auftreten eines Signalpaares bei 4.1 ppm, das entweder dem Methylester- oder dem Methoxysignal des Binaphthylrestes zuzuordnen ist (Abbildung 3.17; rechts). Der Abstand der Signale beträgt $\Delta\delta = 0.0093$ ppm, eine separate Integration ist nicht möglich. Die hervorgerufene Signalverbreiterung nach Zugabe des Lanthanoid-Komplexes war zu erwarten und erschwert eine eindeutige Zuordnung der Signale. Die ^1H -Anisotropiemethode mit (*S*)-MeOBINACox ((*S*)-**202**) und

⁶⁰ In der von MIYANO publizierten Literatur wurde der Komplex $\text{Eu}(\text{fod})_3$ verwendet (fod = Heptafluorodimethyloctandionat).^[215]

einem Eu-Shiftreagenz bot somit keine aussichtsreiche Alternative zur zuvor getesteten Methode mit (*S*)-*O*-Acetylmandelsäure (**165**).

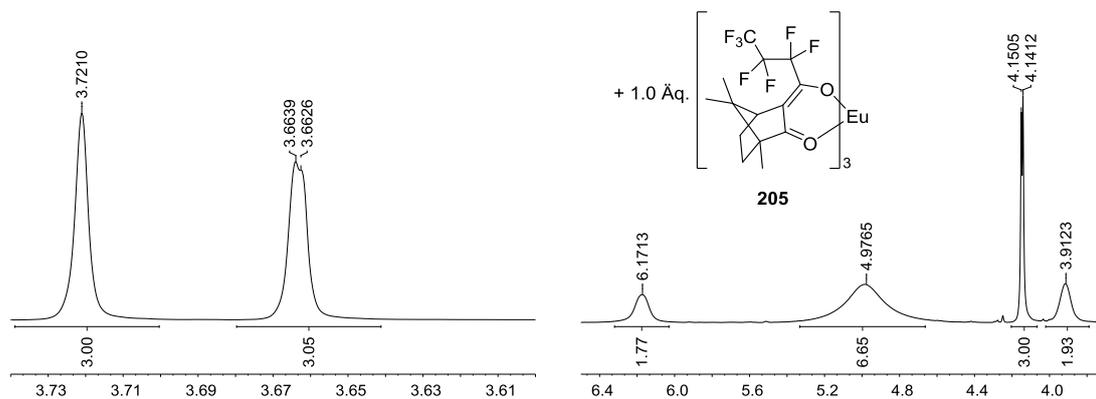


Abbildung 3.17. Ausschnitte der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren einer Mischung von (*SR*)-**204** und (*SS*)-**204** vor (links) und nach (rechts) der Zugabe von einem Äquivalent des Eu-Komplexes **205**; Spektrometerfrequenz = 500 MHz.

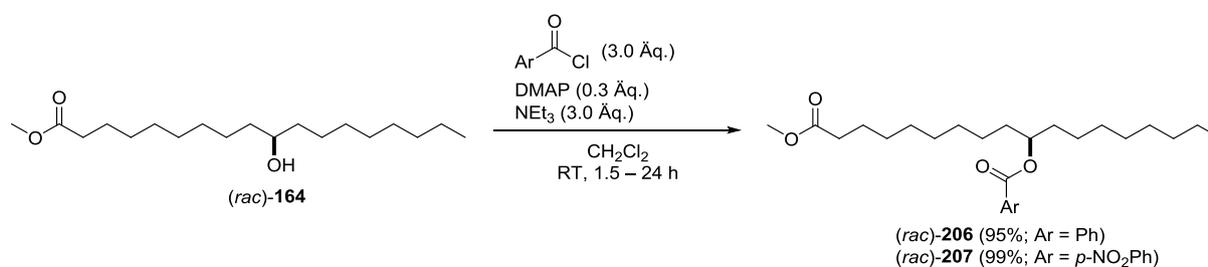
3.3.4 Versuch der Ermittlung des Enantiomerenüberschusses durch chirale HPLC

Aufgrund der zuvor diskutierten Problematik der Ermittlung des Enantiomerenüberschusses von 10-Hydroxystearinsäuremethylester (**164**) durch die ^1H -Anisotropiemethode kamen Gedanken zu möglichen Alternativen auf.

Mit der Technik der chiralen HPLC bestand die Hoffnung auf eine geeignetere sowie einfachere Methode der Bestimmung des Enantiomerenüberschusses. Die Trennung der Enantiomere auf einer chiralen HPLC-Säule könnte eine elegante Lösung zur Quantitätsbestimmung der Stereoisomere darstellen, falls eine ausreichende Trennung der eluierenden Enantiomere auf der Säule gelingt.

3.3.4.1 Synthesen von UV-aktiven Derivaten von (*rac*)-10-HSA-Methylester ((*rac*)-**164**)

Für die chirale HPLC-Analyse mit Diodenarray-Detektor wurde ein UV-aktiver Baustein in das Molekül eingeführt, da die UV-Absorption der Substanz zu gering ist.^[217] Einfache Benzoylierung des sekundären Alkohols **164** ergab das racemische Produkt (*rac*)-**206** in 95% Ausbeute, das zum Anfang für die Eruiierung optimaler HPLC-Bedingungen verwendet wurde.⁶¹ Zudem wurde auch das *p*-nitrosubstituierte Derivat (*rac*)-**207** in 99% Ausbeute hergestellt und ebenso in einigen HPLC-Messungen eingesetzt (Schema 3.19).



Schema 3.19. Synthesen der UV-aktiven Derivate (*rac*)-**206** und (*rac*)-**207** für die chirale HPLC.

⁶¹ Die Benzoylierung verschiedener Hydroxyfettsäuremethylester für chirale HPLC-Analysen ist literaturbekannt.^[217]

3.3.4.2 HPLC-Messungen mit (*rac*)-206 und (*rac*)-207

In der Hoffnung einer möglichen Auftrennung der Enantiomere des racemischen Benzoylestere (*rac*)-206 auf der chiralen HPLC-Säule wurden eine Reihe von Messungen in einem Hexan:*i*-PrOH-Gemisch betrieben (siehe Tabelle 5.8 in Kapitel 5). Zur Optimierung der Laufbedingungen wurden die Parameter Säulenart (OD, OJ), Laufmittelgemisch, Art der Laufmittelmischung (manuelle oder automatische Mischung) und Flussrate variiert. Erste Messungen mit identischer Retentionszeit der Enantiomere ergaben auf der OD-Säule etwas schärfere und weniger breite Peaks als auf der OJ-Säule, sodass sich die OD-Säule für weitere Messungen empfahl. Die langkettige und unpolare Molekülstruktur des Substrates verlangte nach einem sehr unpolaren Laufmittelgemisch: Eine Antrennung der Enantiomere deutete sich erst ab einem 99:1-Gemisch mit dem Auftreten einer Schulter des eluierten Signals an. Eine separate Identifizierung beider Enantiomere gelang erst bei Gemischen ab 99.4:0.6. Die vielversprechendsten Ergebnisse mit zwei fast basisliniengetrennten Signalen wurden mit einem automatisch gemischten Elutionsmittel von 99.7:0.3 und 99.8:0.2 und einer Flussrate von 1.0 mL/min erzielt. Trotz intensiver Bemühungen gelang eine mehrmalige Wiederholung dieser Resultate nicht. Es zeigte sich, dass die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse (Antrennung der Signale, Retentionszeiten) im Bereich jenseits des 99:1-Gemisches deutlichen Schwankungen ausgesetzt war. Als Grund wurde ein möglicherweise erhöhter statistischer Fehler bei der automatischen Laufmittelzubereitung im Bereich von <1% *i*-PrOH-Anteil vermutet. Doch auch eine manuelle Zubereitung der mobilen Phase konnte die Reproduzierbarkeit der Messungen nicht erhöhen.

Schließlich wurde mit der Synthese des *p*-Nitroderivates (*rac*)-207 durch die zusätzliche funktionelle Gruppe eine höhere Polarität des Substrates und dadurch auch die Verwendung eines polareren Laufmittels der HPLC-Messung angestrebt. Dadurch wären eventuell die Anforderungen an die Genauigkeit der Laufmittelzusammensetzung herabgesetzt. Eine Verbesserung der zuvor erzielten Resultate gelang durch die Einführung der *p*-Nitrogruppe nicht, da sich nicht einmal eine Antrennung der Enantiomere andeutete.

Die Entwicklung einer gegenüber Schwankungen des Laufmittelgemisches unempfindlichen und robusten HPLC-Methode gelang letztlich nicht. Dies liegt wohl in erster Linie in der quasi-symmetrischen Molekülstruktur begründet, die eine Enantiodiskriminierung in diesem Fall sehr erschwert und zu einer großen Herausforderung macht.

3.4 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurden die erste asymmetrische Synthese von 10-Hydroxystearinsäure (**162**) und deren stereochemische Analyse erörtert. Seit der Entdeckung der enzymatischen Produktion von 10-HSA (**162**) aus Ölsäure (**163**) durch verschiedene Mikroorganismen in den 60er Jahren wurde zum Erreichen optimierter Bedingungen für eine möglichst hohe Ausbeute der Hydroxysäure an einer Vielzahl von Bakterien geforscht. Im Jahr 2011 wurde ein Bakterienstamm entdeckt, der 10-HSA (**162**) in quantitativer Ausbeute aus Ölsäure (**163**) produziert.^[163] Die Verwendung von Hydroxyfettsäuren in Produkten der oleochemischen Industrie führte auch zur Aufskalierung der biochemischen Produktion von 10-HSA (**162**).^[162] Die stereochemische Analyse von 10-HSA (**162**) stellte jedoch in zugehörigen Forschungsarbeiten eine hohe Hürde dar. Dies liegt vorrangig an der „besonderen“ Stellung der Hydroxylgruppe in der Kohlenstoffkette: Das Chiralitätszentrum an Position 10 hat eine fast symmetrische

molekulare Umgebung zur Folge, da sich die Substituenten erst nach acht Kohlenstoffatomen durch die Anwesenheit einer Carboxylgruppe voneinander unterscheiden. BLOCH und SCHROEPFER stellten als Erste eine Studie zur Konfigurationsbestimmung natürlich gewonnener linksdrehender 10-HSA (**162**) vor. In der Folge stützten sich Forscher trotz extrem kleinem Drehwert auf diese Arbeit, auch weil zum damaligen Zeitpunkt die Methoden der modernen asymmetrischen Synthese noch nicht zur Verfügung standen.

In diesem Kapitel wurde durch die enantioselektive Synthese von 10-HSA (**162**) erstmals der chemische Nachweis der (*R*)-Konfiguration einer durch Fermentation mit Hefezellen erhaltenen natürlichen 10-Hydroxystearinsäure (**162**) erbracht. Die Synthese startete mit einer Transformation eines terminalen Olefins **169** zu einem terminalen Alkin **171**, die unter optimierten Bedingungen eine untrennbare Mischung des gewünschten Produkts und eines Bromolefins ergab. Dank der beeindruckenden Selektivität der Ru-katalysierten anti-Markovnikov-Hydratisierung der terminalen Dreifachbindung als Schlüsselschritt wurde eine säulenchromatographische Abtrennung des Bromolefins (*E*)-**181** vom gewonnenen Aldehyd **117** möglich. Die Totalsynthese profitierte somit in zweierlei Hinsicht von der katalytischen anti-Markovnikov-Hydratisierung: Zum einen eröffnete sie einen äußerst eleganten Weg zur Darstellung des Aldehyds **117**, und zum anderen ermöglichte sie indirekt die Abtrennung unpolarer Nebenprodukte. Die Ozonolyse als alternative Darstellungsmethode des Aldehyds **117** führte zwecks Überoxidation zu Decandisäure **186** als Nebenprodukt. Die katalytische anti-Markovnikov-Hydratisierung spielt hier deutlich ihre Stärken wie Selektivität, Robustheit und auch kurze Reaktionsdauer aus. Mithilfe der asymmetrischen Addition eines Diocetylzink-Reagenzes (**196**), die eine (*S*)-Konfiguration des erhaltenen sekundären Alkohols definiert, gelang erstmals die enantioselektive Synthese von (*S*)-10-HSA ((*S*)-**162**).

Zum Vergleich der synthetisch erhaltenen mit einer enzymatisch hergestellten 10-HSA (**162**) wurde letztere aus Ölsäure (**163**) mithilfe von *Saccharomyces cerevisiae* gewonnen. Zur stereoselektiven Analyse dieser beiden Produkte wurde die ¹H-Anisotropiemethode mit (*S*)-*O*-Acetylmandelsäure (**165**) gewählt.^[161,169] Nach Veresterung der Carboxylgruppe mit MeOH und Derivatisierung des sekundären Alkohols **164** mit (*S*)-*O*-Acetylmandelsäure wurden die OMe-Signale der Diastereomere **166** zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses herangezogen. Da sich die Resonanzen der Diastereomere um nur 0.005 ppm unterscheiden, wurde der Enantiomerenüberschuss der stereoselektiv dargestellten (*S*)-10-HSA ((*S*)-**162**) nach Linienanpassung der Signale bestimmt. Dieser sehr geringe Resonanzunterschied erschwerte auch zunächst den direkten Nachweis der absoluten Konfigurationen natürlicher und synthetischer 10-HSA (**162**) durch einfachen Vergleich der chemischen Verschiebungen der OMe-Signale. Dank Spiking-Experimenten der beiden Proben mit einer äquimolaren Diastereomerenmischung, welche aus racemischer 10-HSA gewonnen wurde, konnte die (*R*)-Konfiguration natürlicher 10-HSA (**162**) zweifelsfrei bestimmt werden.

Die Schwierigkeiten der Analyse der stereochemischen Information von 10-HSA bestätigten sich auch in der erschwerten Enantiodiskriminierung der Substanz bei einer HPLC-Messung an chiraler Phase. Eine reproduzierbare Trennung der Enantiomere auf Basis einer robusten Analysenmethode gelang leider nicht. Auch die Derivatisierung der enantiomeren 10-HSA-Methylester (**164**) mit MeOBINACox ((*S*)-**202**) für die ¹H-Anisotropiemethode erwies sich nicht als zielführende Alternative. Sicherlich stehen noch weitere Methoden zur Analyse enantiomerer sekundärer Alkohole zur Verfügung. So besteht die

Möglichkeit der Derivatisierung mit Mosher-Säure^[218], die z.B. zur absoluten Konfigurationsbestimmung von 12- und 13-HSA verwendet wurde.^[219] Auch könnte eine HPLC-Messung der diastereomeren MeOBINACox-Derivate **204** auf einer achiralen Säule getestet werden.^[220] Ob diese Alternativen zu einer einfacheren Bestimmung des Enantiomerenüberschusses bzw. der optischen Reinheit von 10-HSA (**162**) führen, kann nicht vorausgesagt, aber angesichts der gesammelten Ergebnisse und Erfahrungen aus diesem Kapitel doch bezweifelt werden.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Die Leistungsfähigkeit katalytischer Reaktionen, die einem synthetisch arbeitenden organischen Chemiker heutzutage zur Verfügung stehen, ist in den letzten Jahren rasant gestiegen. Forschern liegt zur Synthese achiraler wie chiraler Verbindungen eine wahre Schatztruhe von Transformationen vor. Dabei profitiert die Grundlagenforschung auch vom immensen Reichtum katalytisch durchgeführter Reaktionen in der Natur. Übergangsmetallkatalysierte wie organokatalytische Reaktionen sind in der Industrie zur hochselektiven und effizienten Herstellung von Feinchemikalien nicht mehr wegzudenken. Nicht umsonst wurde in den letzten 14 Jahren drei Mal der Chemienobelpreis an das Gebiet der katalytischen organischen Chemie verliehen: 2001 an KNOWLES, NOYORI und SHARPLESS „für ihre Arbeiten über chiral katalysierende Hydrierungsreaktionen“, 2005 an CHAUVIN, GRUBBS und SCHROCK „für die Entwicklung der Metathese-Methode in der organischen Synthese“ und 2010 an HECK, NIGISHI und SUZUKI „für Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen in organischer Synthese“.

Inzwischen sind neben der reinen Entwicklung neuer katalytischer Synthesestrategien noch andere wichtige Intentionen und Gesichtspunkte der Katalyseforschung in den Vordergrund gerückt. So lässt der Ruf nach abfallfreien, atomökonomischen katalytischen Reaktionen, die ohne die Entstehung eines Nebenprodukts (z.B. Metallhalogenide bei Pd-katalysierten Kreuzkupplungen) auskommen, nicht nach, sondern wird im Gegenteil immer lauter. Die Ru-katalysierte anti-Markovnikov-Hydratisierung terminaler Alkine ist ein Paradebeispiel einer atomökonomischen und redoxneutralen Umsetzung, deren beeindruckende Regioselektivität der intensiven Forschung an Ligandstrukturen und Reaktionsbedingungen zu verdanken ist. Die überaus nützliche Leistung der anti-Markovnikov-Hydratisierung basiert auf der Umwandlung unpolarer C-C-Dreifachbindungen in polare Carbonylverbindungen durch die formale Addition von Wasser, womit spielend eine Brücke zwischen zwei der grundlegendsten Substanzklassen der organischen Chemie geschlagen wird. Terminale Alkine können dank der anti-Markovnikov-Hydratisierung nicht mehr nur als maskierte Methylketone, sondern auch als maskierte Aldehyde angesehen werden.

Die durchgeführten und diskutierten Projekte der vorliegenden Arbeit untermauern die mögliche Reichweite und Einflussgebiete der anti-Markovnikov-Hydratisierung in der organischen Chemie. Im ersten Teil der Arbeit in **Kapitel 1** wurde der Einsatz der Ru-katalysierten anti-Markovnikov-Hydratisierung zur Homologisierung terminaler Alkine vorgestellt. Es wurde eine synthetisch breit anwendbare Methode der C¹-Kettenverlängerung entworfen, die kompatibel mit Aryl-, Hydroxyl-, Carbonyl-, Carboxyl-, Nitril- oder Silyl-Funktionalitäten ist und im Allgemeinen gute bis sehr gute Ausbeuten liefert. Der elementare Vorteil der entwickelten zweistufigen Homologisierungssequenz ist die mühelose Möglichkeit des Einbaus eines ¹³C-markierten Atoms in eine Kohlenstoffkette durch Verwendung eines ¹³C-markierten Bestmann-Ohira-Reagenzes. So ist die Einführung eines markierten ¹³C-Kohlenstoffatoms in prinzipiell jede beliebige Position einer Kette denkbar. Eine iterative Homologisierungssequenz ermöglichte die Darstellung mehrfach markierter Verbindungen in wenigen Schritten. Zudem wurde aufgezeigt, wie ¹³C-markierte terminale Alkine als Plattform einer Schar markierter funktioneller Gruppen wie Carbonyle, Oxime, Hydrazone, Cyanhydrine, Sulfonylamide, α -Hydroxycarbonsäuren oder Aminoalkohole dienen können. Die vielfältige Anwendungsbreite der ¹³C-Alkinylierung von Aldehyden führte auch zur Darstellung markierten Propargylalkohols, das als

Lösung in MeOH/H₂O hergestellt wurde und im Hinblick auf einen möglichen Einsatz bei der ABPP-Methode der Proteomik als Ausgangssubstanz für Click-Reaktionen dienen könnte.

Der Nutzen markierter Alkine in der Click-Chemie wurde in **Kapitel 2** ausführlich dargelegt. Die bemerkenswerte Regioselektivität der CuAAC ist zugleich Charakteristikum und Voraussetzung für den mannigfaltigen Einsatz der Reaktion in biochemischen wie auch materialchemischen Bereichen. Die Angabe der Regioselektivität von 100:0 zielt auf das absolute Fehlen eines detektierbaren Signals des Minderisomeren als Produkt ab. Die Darstellung ¹³C-markierter 1,4- und 1,5-disubstituierter 1,2,3-Triazole in dieser Arbeit – der ¹³C-Click – ermöglichte uns eine Einschätzung der realen Regioselektivität der CuAAC unter der Zuhilfenahme der hochsensiblen ¹³C-NMR-Spektroskopie. Im Zuge des Projekts wurden beide Regioisomere als unmarkierte sowie einfach und zweifach ¹³C-markierte Triazole synthetisiert. Die Abschätzung der Nachweisgrenze der CuAAC gelang mithilfe des Standardadditionsverfahrens („Spiking“) und es wurde eine Regioselektivität der CuAAC von mindestens 50000:1 gefunden, was einer durch ¹³C-NMR-Spektroskopie detektierbaren Menge von 0.6 nmol bei einer Konzentration von 1.3 μM entspricht. Diese Information kann vor allem für biochemische Anwendungen, die häufig im subnanomolaren Bereich stattfinden, von Bedeutung sein. Darüber hinaus könnten ¹³C-markierte Triazole zum Tagging für Biomoleküle mit folgender massenspektrometrischer Analyse verwendet werden. Ein Einsatz als interner Standard in der SIM-GCMS (SIM = Single Ion Monitoring) erscheint möglich.

Kapitel 3 verdeutlicht die Eignung der Ru-katalysierten anti-Markovnikov-Hydratisierung in einer kurzen, aber zweckdienlichen stereoselektiven Totalsynthese von 10-Hydroxystearinsäure. In vier Schritten wurde aus Dec-9-ensäure über eine Bromierungs-Dehydrobromierungs-Sequenz, der anti-Markovnikov-Hydratisierung und einer enantioselectiven Dialkylzink-Addition das Produkt in 81% ee dargestellt. Die stereochemische Analyse dieser langkettigen Hydroxycarbonsäure bereitet Forschern seit Jahrzehnten Schwierigkeiten, da die „quasi-symmetrische“ Umgebung um das Chiralitätszentrum sozusagen mit einer äußerst geringen „absoluten Chiralität“ des Moleküls einhergeht und eine Enantiodiskriminierung sehr erschwert. Durch die enantioselective Synthese der 10-Hydroxystearinsäure ist erstmals die Zuordnung der absoluten Konfiguration durch direkte Korrelation erfolgt. Für eine durch Hefehydratisierung von Ölsäure erhaltene 10-HSA wurde so die (*R*)-Konfiguration mittels asymmetrischer Synthese bewiesen.

Mit der Möglichkeit der zielgerichteten Synthese ¹³C-markierter terminaler Alkine wäre mit Sicherheit die Darstellung ¹³C-markierter Aminosäuren durch Hydratisierung und Strecker-Reaktion eine nächste Herausforderung. Mit den gesammelten Erfahrungen wären die Synthesen markierten Phenylalanins **209** oder methoxysubstituierten Tyrosins **210** in vier Schritten aus Benzaldehyd **208** bzw. *p*-Methoxybenzaldehyd⁶² (**52**) ein erstes sinnvolles Ziel (Abbildung 4.1). Die Kombination der anti-Markovnikov-Hydratisierung und der Bestmann-Ohira-Reaktion wäre in diesem Fall als Methode der Aldehyd-Homologisierung von großem Nutzen.

⁶² Die Bestmann-Ohira-Alkinylierung von *p*-Hydroxybenzaldehyd (**54**) zur Synthese ungeschützten Tyrosins führt aufgrund des starken π-Donor-Effekts der Hydroxylgruppe bzw. der Alkoholatgruppe zu keinem Umsatz des Edukts (siehe Kapitel 1.3.3).

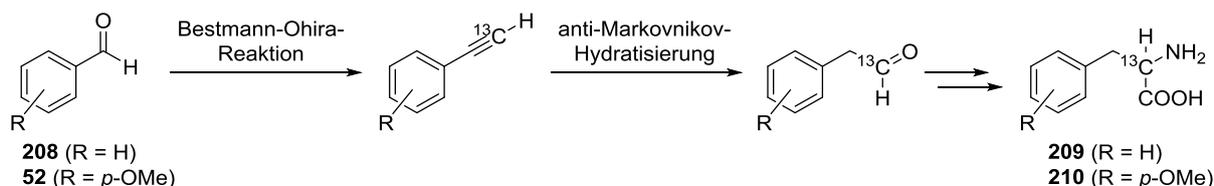


Abbildung 4.1. Möglicher Syntheseweg zur Herstellung ^{13}C -markierter Aminosäuren durch Aldehyd-Homologisierung und Strecker-Synthese.

Ein weiteres mögliches Folgeprojekt im Zusammenhang mit dieser Arbeit kristallisierte sich während der enantioselektiven Synthese von 10-Hydroxystearinsäure heraus. So wurde an einem Beispiel (Ozonolyse von Undec-10-ensäure (**172**)) die Reduktion des Sekundärozonids **185** mit NaHSO_3 und direkter Ausbildung des Sulfit-Addukts des entsprechenden Aldehyds getestet, was im ersten Versuch zu 51% Ausbeute an Bisulfit-Addukt **188** führte. Eine systematische Studie der Reduktion und Bisulfit-Formation mit NaHSO_3 von Ozoniden **211** als Eintopfreaktion steht bislang aus und könnte zunächst mit geläufigen Olefinen als Ausgangssubstraten getestet werden (Abbildung 4.2). Für instabile Aldehyde **2** wäre die *in situ* Erzeugung des Bisulfit-Addukts **212** nach Ozonolyse eine sicherlich lohnenswerte Isolierungsmethode.

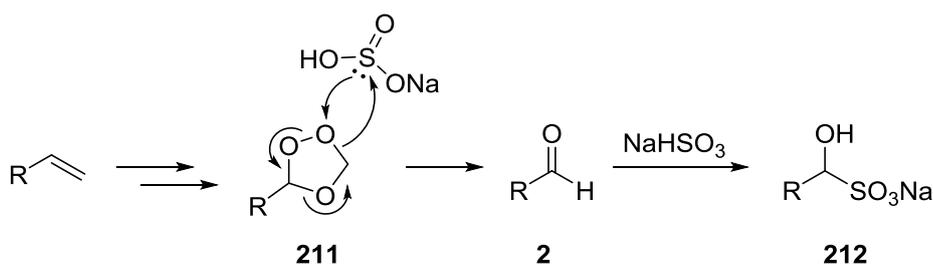


Abbildung 4.2. Reduktion eines Sekundärozonids **211** mit direkter Formation des Bisulfit-Addukts **212**.

Die Entdeckung der Alkin-Hydratisierungsaktivität des IspH-Proteins war ein weitreichendes Resultat, das für zukünftige Entwicklungen von Inhibitoren wie für die organische Katalyse von Interesse ist.^[53] Eine große Herausforderung wäre die *in vitro* Simulierung der katalytischen Hydratisierungsaktivität des $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$ -Clusters,^[221] das in der oxidierten IspH-Form die Wasseraddition an Acetylene in Gang setzt. Im Zuge eines Forschungsprojekts wurde ein Screening von Eisen-Schwefel-Clustern zur Hydratisierung von 1-Ethynyl-4-propylbenzol (**78**) durchgeführt und es wurden bereits erste Ergebnisse, wenn auch bisher überwiegend mit erfolglosem Ausgang gesammelt. Ein Hinweis auf eine Hydratisierungsreaktivität eines Fe-S-Clusters wurde in Anwesenheit von CuCl_2 in einem Aceton/ H_2O -Gemisch gefunden und macht damit Hoffnung auf eine generelle Reaktivität der Cluster in der Alkinhydratisierung. Die Etablierung eines neuen katalytischen Systems zur anti-Markovnikov-Hydratisierung basierend auf einem Übergangsmetall außer Ru wäre ein reizvolles langfristiges Ziel. Neben Ruthenium weisen unter anderem Metalle wie Molybdän oder Wolfram eine umfangreiche Vinylidenchemie auf, was zumindest in der Ru-katalysierten Variante als ausschlaggebendes Kriterium zur Erreichung der anti-Markovnikov-Selektivität gilt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit leisten ihren Beitrag an dem steigenden Interesse und der wachsenden Attraktivität der als relativ jung geltenden anti-Markovnikov-Hydratisierung terminaler Alkine und ermutigen zu deren vielseitigem und kreativem zukünftigem Einsatz in der organischen Synthese.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeines

Chemikalien

Sofern nicht anders beschrieben, wurden alle Chemikalien kommerziell erworben und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. **NaH** wurde als 60%-ige Mineralöldispersion verwendet. **K₂CO₃** wurde vor der Verwendung fein gemörsert. **Diisopropylamin** wurde über CaH₂ gelagert. ***n*-Butyllithium** in Hexan wurde vor der Verwendung zur Konzentrationskontrolle mit Diphenyllessigsäure in THF titriert. **Lithiumdiisopropylamid** wurde vor Verwendung aus *n*-Butyllithium und Diisopropylamin frisch hergestellt.^[222] **Dec-1-in** wurde vor der Verwendung als Hexan-Lösung über Aluminiumoxid filtriert. Eine wässrige **Na-Ascorbat-Lösung** (1 M) wurde aus Ascorbinsäure und der äquimolaren Menge NaHCO₃ hergestellt. **CuI** hatte einen Metallgehalt von 99.998%. **Flüssiger Ammoniak** wurde aus gasförmigem Ammoniak der Reinheit 5.0 durch Kondensation (Trockeneis/Aceton) gewonnen. Technisches **KOH** hatte einen Gehalt von 85% und wurde vor der Verwendung fein gemörsert. **Petrolether** hatte einen Siedepunktsbereich von 40–60 °C. **Pufferlösung** (Grüssing; pH = 4) bestand aus Citrat/HCl mit Farbcode. Verwendete **Formalin-Lösung** war 37%ig. Das Transferieren von **Et₂Zn** und **Ti(O*i*-Pr)₄** wurde ausschließlich in der Glovebox durchgeführt. **(S)-(+)-Mandelsäure** der Firma Alfa Aesar hatte die Reinheit 99+%. **(S)-MeOBINACox** wurde von der Arbeitsgruppe Hintermann zur Verfügung gestellt.

Folgende Substanzen wurden anhand von Literaturvorschriften synthetisiert: 1-Phenylbut-3-in-1-ylacetat,^[91] *tert*-Butyldimethyl((1-phenylbut-3-in-1-yl)oxy)silan,^[91] 4,4-Dimethylhept-6-in-2-on,^[223] ISIPHOS,^[65] Salicylaldehydphenylhydrazon.^[198]

Lösungsmittel

Lösungsmittel für die Säulenchromatographie waren von technischer Reinheit und wurden vor der Verwendung einmal destilliert. Trockene Lösungsmittel für Reaktionen wurden über neutralem Al₂O₃ vorgetrocknet und über Molsieb 3 Å unter Argon gelagert.^[224] Der Restwassergehalt in getrockneten Lösungsmitteln wurde durch coulometrische Karl-Fischer-Titration analysiert. Für die Hydratisierungen wurde sowohl Aceton (Reinheit ≥ 99.5%) als auch Wasser 30 min bei RT mit Argon entgast.

Arbeitstechniken

Synthesen von/mit sauerstoff- und/oder feuchtigkeitsempfindlichen Stoffen wurden unter Schutzgas (Argon) gemäß Standard-Schlenk-Technik durchgeführt. **Mikrowellenreaktionen** wurden in einem Mikrowellenreaktor (Anton Paar Monowave 300 mit MAS 24 Autosampler) mit einstellbarer Zieltemperatur (gemessen durch IR-Sensor) und adaptiver Leistungseinstellung unter adiabatischen Bedingungen durchgeführt. **Ozonolysen** wurden entweder an einem Fischer technology Ozon-Generator 502 oder an einem Heyl Neomeris LAB2B Labor-Ozongenerator, jeweils mit Sauerstoff der Reinheit 5.0 als Betriebsgas durchgeführt. Angegebene Reaktionstemperaturen beziehen sich in der Regel auf das Kühl-/Heizmedium. Angegebene Ausbeuten beruhen entweder auf isolierten und gereinigten Produkten oder auf der Berechnung mit internem Standard. Bekannte Verbindungen wurden im Allgemeinen nur NMR-spektroskopisch charakterisiert.

Chromatographie

Dünnschichtchromatographie wurde auf Kieselgelplatten (Merck, Kieselgel 60, F254 Fluoreszenzindikator) durchgeführt und mittels UV und/oder folgenden Anfärbereagenzien detektiert:

- „Mostain“: hergestellt aus $(\text{NH}_4)_6[\text{Mo}_7\text{O}_{24}] \cdot 4 \text{ H}_2\text{O}$ (10.0 g), $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4 \text{ H}_2\text{O}$ (0.20 g), H_2O (200 mL) und konz. H_2SO_4 (12.0 mL; unter Rühren als Letztes zugegeben)
- KMnO_4 : hergestellt aus KMnO_4 (4.00 g), NaHCO_3 (2.00 g) und H_2O (200 mL)

Präparative Säulenchromatographie wurde unter Verwendung von Acros Silicagel 60 (0.040–0.063 mm) und Druckluft (0.1–0.3 bar) durchgeführt.

Analytik

NMR und HRMS (Ionisation durch EI oder ESI) Daten wurden durch entsprechende Abteilungen der Fakultät für Chemie der Technischen Universität München durchgeführt. $^1\text{H NMR}$: δ/ppm , J/Hz , referenziert auf Tetramethylsilan (0.00 ppm) als interner Standard (CDCl_3 , C_6D_6) oder das Restprotonensignal des Lösungsmittels ($\text{D}_2\text{O} = 4.79 \text{ ppm}$).^[225] $^{13}\text{C NMR}$: δ/ppm , J/Hz , referenziert auf das Restprotonensignale des Lösungsmittels. $^{31}\text{P NMR}$: δ/ppm , J/Hz , referenziert auf H_3PO_4 (0.00 ppm) als externer Standard. Alle NMR-Messungen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Abkürzungen der Signalmultiplizität: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, p = Pentett (Quintett), sept = Septett, m = Multipllett, b = breites Signal, ψ -x = pseudo (Signal erscheint nur als x).

GCMS: Alle GCMS-Analysen wurden an dem Gaschromatographen Thermo Fisher Scientific Trace GC Ultra (Betriebsgas: Helium 5.0; Säule: TG-SQC) mit dem angeschlossenen Massenspektrometer Thermo Fisher Scientific ISQ (Elektronenstoßionisation, 70 eV) gemessen. TMS-Derivate von Proben wurden mit 2–3 Tropfen *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid in CH_2Cl_2 oder Toluol hergestellt (RT, 5 min), wobei alle aciden Protonen verschiedener funktionellen Gruppen (RCOOH , ROH) mit TMS substituiert werden. Angaben von **MS-Daten** sind folgendermaßen aufgebaut: Signallage in m/z (Intensität in % des Basispeaks); M = Molekülion. **HPLC:** Alle HPLC-Messungen wurden an einem Agilent Technology Infinity-Gerät mit den chiralen Säulen Daicel Chiralcel OJ (0.46 cm x 25 cm) oder Daicel Chiralcel OD (0.46 cm x 25 cm) durchgeführt.

5.2 Homologisierung terminaler Alkine (Kapitel 1)

5.2.1 Allgemeine Vorschriften

(repräsentativ für 0.50 mmol Ansätze und 2 mol% Katalysator)

Mikrowellenunterstützte Anti-Markovnikov-Hydratisierung terminaler Alkine AV1^[66]

In einem 10 mL-Reaktionsgefäß mit Rührfisch wurden unter Argon-Gegenstrom CpRuCl(PPh₃)₂ (**P**; 7.3 mg, 0.01 mmol, 2 mol%), ISIPHOS (**ALa**; 4.7 mg, 0.01 mmol, 2 mol%), entgastes Aceton (1.50 mL), entgastes H₂O (375 µL) sowie das Alkin (0.50 mmol, 1.0 Äq.) vereinigt. Die Mischung wurde im Mikrowellenreaktor auf 160 °C erwärmt und 15 min gerührt (Rührgeschwindigkeit 600 Umdrehungen/min), bevor auf RT abgekühlt wurde. Nach DC-Kontrolle wurde Et₂O oder TBME (30 mL) und ges. NaCl-Lösung (30 mL) zugegeben und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O oder TBME (3 × 40 mL) extrahiert. Nach Waschen der vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (40 mL) und Trocknung (MgSO₄) wurde das Trocknungsmittel abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rohaldehyd wurde entweder säulenchromatographisch gereinigt oder direkt für die nächste Reaktion eingesetzt.

Anti-Markovnikov-Hydratisierung terminaler Alkine mit konventioneller Erhitzung AV2^[66]

In ein Schlenkrohr wurden im schwachem Argon-Gegenstrom CpRuCl(PPh₃)₂ (**P**; 7.3 mg, 0.01 mmol, 2 mol%), ISIPHOS (**ALa**; 4.7 mg, 0.01 mmol, 2 mol%), entgastes Aceton (1.00 mL) und entgastes H₂O (0.25 mL) vereinigt und die Mischung im verschlossenen Reaktionsgefäß bei 65 °C Heizblocktemperatur gerührt, bis eine klare gelblich orange Lösung entstanden ist (in der Regel 30–40 min). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur (5 min) wurde im Argon-Gegenstrom das Alkin (0.50 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft, das Reaktionsgefäß verschlossen und bei entsprechender Temperatur gerührt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Reaktionskontrolle) wurde auf RT abgekühlt, Et₂O oder TBME (30 mL) und ges. NaCl-Lösung (30 mL) zugegeben und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O oder TBME (3 × 40 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), das Trocknungsmittel abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rohaldehyd wurde entweder mittels Säulenchromatographie gereinigt oder direkt für die weitere Anwendung benutzt.

Bestmann-Ohira-Reaktion mit K₂CO₃/MeOH AV3^[71]

Im Argon-Gegenstrom wurde der Rohaldehyd (0.50 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (8.00 mL) gelöst, mit K₂CO₃ (1.00 mmol, 2.0 Äq.) sowie dem Bestmann-Ohira-Reagenz (**BOR**; 0.60 mmol, 1.2 Äq.) versetzt und für die angegebene Zeitspanne bei RT gerührt. Nach Zugabe von Et₂O (15 mL) und NaHCO₃ (5% aq.; 15 mL) wurde die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lösung (20 mL) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Filtration und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer ergaben das Rohprodukt, welches säulenchromatographisch gereinigt wurde.

Bestmann-Ohira-Reaktion mit NaOMe/THF AV4^[88]

Bestmann-Ohira-Reagenz (**BOR**; 0.60 mmol, 1.2 Äq.) wurde unter Schlenk-Bedingungen in trockenem THF (6.00 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. NaOMe (1.0 M, 0.60 mL, 1.2 Äq.) wurde tropfenweise zugegeben und die Mischung 5–15 min bei -78 °C gerührt. Zu dieser Lösung wurde der Rohaldehyd

(0.50 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (4.00 mL) langsam zugetropft und anschließend bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sowie bei RT gerührt. Nach Zugabe von TBME (10 mL) und ges. NH_4Cl -Lösung (10 mL) wurde die wässrige Phase mit TBME (3 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NH_4Cl -Lösung (20 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie gereinigt.

Bestmann-Ohira-Reaktion mit ^{13}C -markiertem BOR AV5

Im Argon-Gegenstrom wurde der Rohaldehyd (0.50 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (8.00 mL) gelöst, mit K_2CO_3 (1.00 mmol, 2.0 Äq.) sowie ^{13}C -markiertem Bestmann-Ohira-Reagenz (^{13}C -BOR; 0.60 mmol, 1.2 Äq.) versetzt und für die angegebene Zeitspanne bei RT gerührt. Nach Zugabe von Et_2O (15 mL) und NaHCO_3 (5% aq.; 15 mL) wurde die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO_3 -Lösung (20 mL) gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Filtration und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer ergaben das Rohprodukt, welches säulenchromatographisch gereinigt wurde.

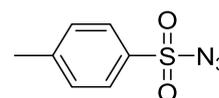
Hydrative Amidsynthese AV6^[96]

Zu dem terminalen Alkin (0.50 mmol, 1.0 Äq.), *p*-Toluolsulfonylazid (**48**; 0.60 mmol, 1.2 Äq.), H_2O (1.25 mmol, 2.5 Äq.) und CuI (0.05 mmol, 0.1 Äq.) in trockenem CHCl_3 (1.00 mL) wurde unter Argonatmosphäre NEt_3 (1.2–1.3 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung 24 h bei RT unter Argon gerührt. Nach Verdünnen der Lösung mit CH_2Cl_2 (2 mL) und ges. NH_4Cl -Lösung (3 mL) wurde weitere 30 min bei RT gerührt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Filtrat unter Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde das Produkt erhalten.

5.2.2 Synthese des Bestmann-Ohira-Reagenzes (BOR)^[81]

p-Toluolsulfonylazid (**48**)^[207]

Eine Lösung von Natriumazid (1.79 g, 27.5 mmol, 1.0 Äq.) in H_2O (5.00 mL) wurde unter Rühren zu einer Lösung von *p*-Toluolsulfonylchlorid (4.77 g, 25.0 mmol, 1.0 Äq.) in Aceton (7.50 mL) getropft, sodass die Temperatur nicht über $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ steigt.

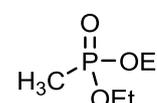


Nach 3 h Rühren bei RT wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung (2 x 25 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), das Trocknungsmittel abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Es wurde *p*-Toluolsulfonylazid (**48**; 4.75 g, 24.1 mmol, 96%) als farbloses Öl erhalten.

Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[226] **CAS-Nr.:** 941-55-9; **DC:** $R_f = 0.69$ (EtOAc/Hexan 1:3; UV/ KMnO_4); **$^1\text{H NMR}$** (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.48$ (s, 3 H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H); **$^{13}\text{C NMR}$** (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.9, 127.7, 130.4, 135.7, 146.3$.

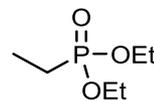
O,O-Diethylmethylphosphonat (**44a**)

In einem Schlenkrohr wurden Triethylphosphit (**42**; 4.15 g, 25.0 mmol, 1.0 Äq.) und Methyljodid (**41a**; 3.55 g, 25.0 mmol, 1.0 Äq.) vereinigt und als geschlossenes System auf $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach 4 h wurde das gebildete Ethyljodid am Rotationsverdampfer



entfernt. Es wurde *O,O*-Diethylmethylphosphonat (**44a**; 3.78 g, 24.8 mmol, 99%) als farblose Flüssigkeit erhalten, welche ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet wurde.

Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[227] **CAS-Nr.:** 683-08-9; **DC:** $R_f = 0.41$ (EtOAc; KMnO_4); **$^1\text{H NMR}$** (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.33$ (t, $J = 7.1$ Hz, 6 H), 1.48 (d, $J = 17.5$ Hz, 3 H), 4.04–4.18 (m, 4 H); **$^{13}\text{C NMR}$** (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.3$ (d, $J = 144.4$ Hz), 16.5 (d, $J = 6.2$ Hz), 61.6 (d, $J = 6.2$ Hz); **$^{31}\text{P NMR}$** (146 MHz, CDCl_3): $\delta = 31.2$ (s).



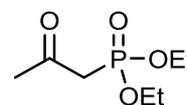
Als Nebenprodukt entstehen ca. 2% *O,O*-Diethylethylphosphonat (**47**)

$^{31}\text{P NMR}$ (146 MHz, CDCl_3): $\delta = 34.3$ (s).

Anmerkung: Die Synthese wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von SAVIGNAC^[84] durchgeführt und die Bedingungen im Zuge der eigenen Masterarbeit optimiert.^[81]

***O,O*-Diethyl-2-oxopropylphosphonat (**45a**)^[85]**

O,O-Diethylmethylphosphonat (**44a**; 9.13 g, 60.0 mmol, 1.0 Äq.) und MeOAc (4.67 g, 63.0 mmol, 1.05 Äq.) wurden unter Schlenk-Bedingungen in trockenem THF (80.0 mL) gelöst und auf -5 °C gekühlt. Frisch hergestelltes LDA (126 mmol, 2.1 Äq.) in THF (80.0 mL) wurde bei dieser Temperatur tropfenweise zugegeben (ca. 4 h), bevor weitere 30 min bei -5 – 0 °C gerührt wurde. Nach vorsichtiger Zugabe von HCl (6 m, 40 mL) wurde auf RT erwärmt, mit EtOAc (100 mL) und ges. NaCl-Lösung (100 mL) versetzt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (10 x 60 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen. Nach Trocknung (MgSO_4), Filtration und Entfernung des Lösungsmittels wurden restliche niedrigsiedende Komponenten am Hochvakuum bei 90 °C entfernt (ca. 1 h), woraufhin man rohes *O,O*-Diethyl-2-oxopropylphosphonat (**45a**; 10.1 g, 51.9 mmol, 87%) als gelbes Öl erhält, welches ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet wurde.

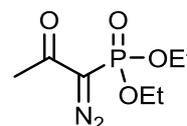


Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[228] **CAS-Nr.:** 1067-71-6; **DC:** $R_f = 0.28$ (EtOAc; KMnO_4); **$^1\text{H NMR}$** (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.35$ (t, $J = 7.0$ Hz, 6 H), 2.33 (s, 3 H), 3.09 (d, $J = 22.9$ Hz, 2 H), 4.07–4.22 (m, 4 H); **$^{13}\text{C NMR}$** (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.4$ (d, $J = 6.2$ Hz), 31.5, 43.5 (d, $J = 126.8$ Hz), 62.7 (d, $J = 6.4$ Hz), 200.0 (d, $J = 6.0$ Hz); **$^{31}\text{P NMR}$** (146 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.3$ (s).

Anmerkung: Im Laufe der (Master)Arbeit wurden auch noch andere Vorschriften von SAVIGNAC^[229] getestet, die aber eher unbefriedigende Ergebnisse bezüglich Umsatz und Reinheit des Rohprodukts lieferten.

***O,O*-Diethyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonat (**BOR**)^[87]**

NaH (0.87 g, 21.7 mmol, 1.05 Äq.) wurde in trockenem Toluol (60.0 mL) und trockenem THF (10.0 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. *O,O*-Diethyl-2-oxopropylphosphonat (**45a**; 4.01 g, 20.7 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Toluol (20.0 mL) wurde im Argon-Gegenstrom zugetropft und die Mischung für 1 h bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe einer Lösung von *p*-Toluolsulfonylazid (**48**; 4.28 g, 21.7 mmol, 1.05 Äq.) in Toluol (10.0 mL) wurde auf RT erwärmt und weitere 2 h gerührt, bevor die Reaktionsmischung über Celite abfiltriert und der Rückstand mit EtOAc (100 mL) gewaschen wurde. Das Filtrat wurde eingeeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch



(EtOAc/Hexan 1:3 → 1:1.5 → 1:1) aufgereinigt. Es wurde *O,O*-Diethyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonat (**BOR**; 3.78 g, 17.2 mmol, 83%) als schwach gelbes Öl erhalten.

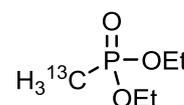
Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[230] **CAS-Nr.:** 21047-57-4; **DC:** 0.33 (EtOAc/Hexan 1:1; UV/Mostain); **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃): δ = 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 6 H), 2.28 (s, 3 H), 4.13–4.29 (m, 4 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): δ = 16.3 (d, *J* = 6.8 Hz), 27.3 (d, *J* = 1.2 Hz), 63.6 (d, *J* = 5.6 Hz), 190.2 (d, *J* = 13.3 Hz); **³¹P NMR** (146 MHz, CDCl₃): δ = 11.7 (s).

Anmerkung: Das ¹³C-NMR-Signal des quaternären C-1 kann aufgrund der geringen Sensitivität nicht vom Rauschen unterschieden werden. Die Substanz wurde bei -20 °C gelagert.

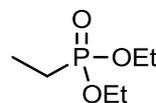
5.2.3 Synthese des ¹³C-Bestmann-Ohira-Reagenzes (¹³C-BOR)^[81]

[1-¹³C]-*O,O*-Diethylmethylphosphonat (**44b**)

In einem Schlenkrohr wurden Triethylphosphit (**42**; 4.99 g, 30.0 mmol, 1.0 Äq.) und ¹³C-Mel (**41b**; 4.29 g, 30.0 mmol, 1.0 Äq.) vereinigt und als geschlossenes System auf 60 °C erwärmt. Nach 4 h wurde das gebildete Ethyliodid am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurde [1-¹³C]-*O,O*-Diethylmethylphosphonat (**44b**; 4.53 g, 29.6 mmol, 99%) als farblose Flüssigkeit erhalten, welche ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet wurde.



Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[88] **CAS-Nr.:** 1342310-32-0; **DC:** *R*_f = 0.17 (EtOAc; KMnO₄); **¹H NMR** (360 MHz, C₆D₆): δ = 1.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 6 H), 1.12 (dd, *J* = 127.7, 17.4 Hz, 3 H), 3.82–3.97 (m, 4 H); **¹³C NMR** (91 MHz, C₆D₆): δ = 11.5 (d, *J* = 144.4 Hz, ¹³CH₃), 16.5 (d, *J* = 5.9 Hz), 61.0 (d, *J* = 6.0 Hz); **³¹P NMR** (146 MHz, C₆D₆): δ = 30.0 (d, *J* = 144.4 Hz).

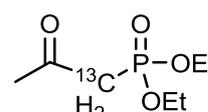


Als Nebenprodukt entstehen ca. 2% *O,O*-Diethylethylphosphonat (**47**)

³¹P NMR (146 MHz, CDCl₃): δ = 33.4 (s).

[1-¹³C]-*O,O*-Diethyl-2-oxopropylphosphonat (**45b**)

[1-¹³C]-*O,O*-Diethylmethylphosphonat (**44b**; 1.53 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) und MeOAc (0.78 g, 10.5 mmol, 1.05 Äq.) wurden unter Schlenk-Bedingungen in trockenem THF (20.0 mL) gelöst, auf -5 °C gekühlt und frisch hergestelltes LDA (21.0 mmol, 2.1 Äq.) in THF (15.0 mL) bei dieser Temperatur zugetropft (ca. 30 min). Es wurde weitere 30 min bei -5–0 °C gerührt, HCl (6 M, 10 mL) zugetropft und auf RT erwärmt. Nach Zugabe von EtOAc (30 mL) und ges. NaCl-Lösung (30 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde mit EtOAc (10 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen und getrocknet (MgSO₄), das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Restliche niedrigsiedende Komponenten wurden am Hochvakuum bei 90 °C entfernt (ca. 1 h), woraufhin man rohes [1-¹³C]-*O,O*-Diethyl-2-oxopropylphosphonat (**45b**; 1.49 g, 7.63 mmol, 76%) als gelbes Öl erhält, welches ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet wurde.

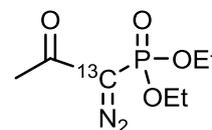


Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[88] **CAS-Nr.:** 1342310-34-2; **DC:** *R*_f = 0.28 (EtOAc; KMnO₄); **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃): δ = 1.34 (td, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 6 H), 2.32 (d, *J* = 1.3 Hz, 3 H), 3.08 (dd, *J* = 128.6, 22.9 Hz, 2 H), 4.10–4.21 (m, 4 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃):

$\delta = 16.4$ (d, $J = 6.2$ Hz), 31.5 (d, $J = 14.9$ Hz), 43.5 (d, $J = 126.9$ Hz, ^{13}C), 62.7 (d, $J = 6.4$ Hz), 200.0 (dd, $J = 37.3, 6.1$ Hz); $^{31}\text{P NMR}$ (146 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.3$ (d, $J = 126.9$ Hz).

[1- ^{13}C]-O,O-Diethyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonat ($^{13}\text{C-BOR}$)

NaH (1.34 g, 33.4 mmol, 1.05 Äq.) wurde in trockenem Toluol (90.0 mL) und trockenem THF (15.0 mL) suspendiert, auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und anschließend [1- ^{13}C]-O,O-Diethyl-2-oxopropylphosphonat (**45b**; 6.20 g, 31.8 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Toluol (30.0 mL) im Argon-Gegenstrom zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und eine Lösung von *p*-Toluolsulfonylazid (**48**; 6.59 g, 33.4 mmol, 1.05 Äq.) in Toluol (15.0 mL) zugegeben. Es wurde auf RT erwärmt und weitere 4 h gerührt, bevor die Reaktionsmischung über Celite abfiltriert und der Rückstand mit EtOAc (300 mL) gewaschen wurde. Das Filtrat wurde eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (EtOAc/Hexan 1:3 \rightarrow 1:1.5 \rightarrow 1:1) aufgereinigt. Es wurde [1- ^{13}C]-O,O-Diethyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonat ($^{13}\text{C-BOR}$; 5.58 g, 25.3 mmol, 80%) als schwach gelbes Öl isoliert.



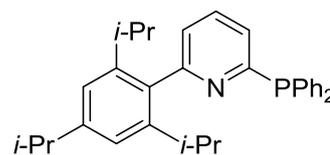
Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[88] **CAS-Nr.:** 1342310-27-3; **DC:** 0.33 (EtOAc/Hexan 1:1; UV/Mostain); $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.39$ (td, $J = 7.1, 2.8$ Hz, 6 H), 2.28 (dd, $J = 4.5, 2.4$ Hz, 3 H), $4.12\text{--}4.29$ (m, 4 H); $^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.3$ (d, $J = 6.8$ Hz), 27.4 (d, $J = 21.3$ Hz), 63.6 (d, $J = 5.6$ Hz), 64.6 (d, $J = 218.8$ Hz, ^{13}C), 190.2 (dd, $J = 55.2, 13.3$ Hz); $^{31}\text{P NMR}$ (146 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.6$ (d, $J = 218.8$ Hz).

Anmerkung: Die Substanz wurde bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gelagert.

5.2.4 Synthesen der Liganden ISIPHOS (ALa) und TRIPPYPHOS (ALb)^[65]

6-(2,4,6-Triisopropylphenyl)-2-diphenylphosphinopyridin („ISIPHOS“, ALa)

In einem trockenen 2 L Schlenkcolben unter Argonatmosphäre wurde 2-Brom-6-(2,4,6-triisopropylphenyl)pyridin (**49a**; 32.2 g, 89.5 mmol, 1.00 Äq.) in einer Mischung aus trockenem Toluol (400 mL) und trockenem THF (90 mL) suspendiert und auf $10\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Eine Lösung von KPPH_2 (0.50 M in THF; 179 mL, 89.5 mmol, 1.00 Äq.) wurde über eine Dauer von ca. 1:45 h zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde auf RT erwärmt und 1.5 h gerührt, bis weiteres KPPH_2 (9.00 mL, 4.50 mmol, 0.05 Äq.) aufgrund unvollständigen Umsatzes zugegeben wurde. Nach 30 min Rühren bei RT wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (50 mL), H_2O (100 mL), CH_2Cl_2 (150 mL) und Toluol (100 mL) beendet und schwach gerührt (ca. 30 min), während Argon durch die Mischung gespült wurde. Die obere Phase wurde *via* Teflon-Schlauch und Schlenk-Technik durch eine Al_2O_3 -Säule filtriert, während die untere Phase mit CH_2Cl_2 (1 x 200 mL) extrahiert wurde und die Lösung ebenfalls durch die Al_2O_3 -Säule filtriert wurde. Die vereinigten Lösungen wurden rasch eingengt, in CH_2Cl_2 (200 mL) aufgenommen und erneut über eine kurze Al_2O_3 -Säule filtriert. Die Lösung wurde ca. bis zur Hälfte des Volumens eingengt und bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ Aceton (ca. 350 mL) zugegeben, bis das Produkt als weißes Präzipitat ausfiel. Der Feststoff wurde in einer Schlenk-Fritte abfiltriert und über Nacht am Hochvakuum getrocknet. Es wurde 6-(2,4,6-Triisopropylphenyl)-2-diphenylphosphinopyridin (**ALa**; 21.1 g, 45.3 mmol, 51%) als weißer Feststoff isoliert. Aus der Mutterlauge der Filtration wurde durch Umkristallisation in Aceton weiteres Produkt (2.79 g, 6.00 mmol, 7%) gewonnen.

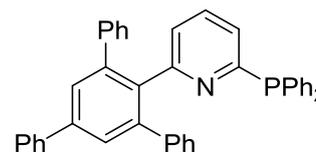


Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[65] **DC:** 0.27 (EtOAc/Hexan 1:30; UV/Mostain); **¹H NMR** (360 MHz, C₆D₆): δ = 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 6 H), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 6 H), 2.72 (sept, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.85 (sept, J = 6.9 Hz, 1 H), 6.91 (dt, J = 7.5, 1.0 Hz, 1 H), 6.99 (td, J = 7.6, 2.2 Hz, 1 H), 7.03–7.10 (m, 7 H), 7.18 (s, 2 H), 7.51–7.56 (m, 4 H); **³¹P NMR** (146 MHz, C₆D₆): δ = -3.5.

Anmerkung: Dem ³¹P-NMR-Spektrum sind ca. 2% Verunreinigung, vermutlich des entsprechenden Phosphinoxids, zu entnehmen.

6-(2,4,6-Triphenylphenyl)-2-diphenylphosphinopyridin („TRIPPYPHOS“, ALb)

Synthesedurchführung identisch zu der von ISIPHOS (ALa). Aus 2-Brom-6-(2,4,6-triphenylphenyl)pyridin (**49b**; 31.0 g, 67.0 mmol, 1.00 Äq.) und einer Lösung von KPPH₂ (0.50 M in THF; 141 mL, 70.4 mmol, 1.05 Äq.) wurde 6-(2,4,6-Triphenylphenyl)-2-diphenylphosphinopyridin (**ALb**; 22.3 g,



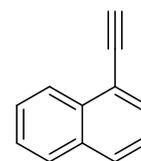
39.4 mmol, 59%) hergestellt. Aus der Mutterlauge der Filtration wurde durch Umkristallisation in Aceton Produkt mit ca. 8% Phosphinoxid gewonnen, welches säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/Pentan 1:1→4:1) abgetrennt wurde.

Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[65] **DC:** 0.64 (EtOAc/Hexan 1:4; UV/Mostain); **¹H NMR** (360 MHz, C₆D₆): δ = 6.58–6.66 (m, 2 H), 6.84 (ddd, J = 7.0, 2.7, 1.8 Hz, 1 H), 6.97–7.11 (m, 12 H), 7.17–7.24 (m, 7 H), 7.37–7.42 (m, 4 H), 7.44–7.47 (m, 2 H), 7.64 (s, 2 H); **³¹P NMR** (146 MHz, C₆D₆): δ = -2.3.

5.2.5 Alkinylierungen von Arylaldehyden

5.2.5.1 1-Ethinylnaphthalin (51a)

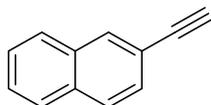
Gemäß AV3 (17 h) wurde 1-Ethinylnaphthalin (**51a**) aus 1-Naphthaldehyd (**50**; 156 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Säulenchromatographische Reinigung (Pentan) ergab das Produkt (**51a**; 111 mg, 0.73 mmol, 73%) als farbloses Öl.



Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[231]

CAS-Nr.: 15727-65-8; **DC:** R_f = 0.80 (Et₂O/Pentan 1:50; UV/Mostain); **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃): δ = 3.47 (s, 1 H), 7.42 (dd, J = 8.2, 7.2 Hz, 1 H), 7.50–7.61 (m, 2 H), 7.74 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 8.36 (d, J = 8.3 Hz, 1 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): δ = 81.9, 82.1, 119.9, 125.2, 126.2, 126.6, 127.1, 128.4, 129.4, 131.4, 133.2, 133.6.

Regioisomeres Produkt 2-Ethinylnaphthalin (4%):

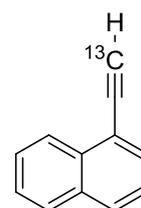


¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, ausgewähltes Signal): δ = 3.14 (s, 1 H).

Anmerkung: Das regioisomere 2-Ethinylnaphthalin resultiert aus ca. 4% 2-Naphthaldehyd aus dem Edukt.

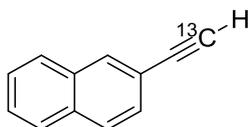
5.2.5.2 1-[2-¹³C]-Ethinylnaphthalin (51b)

Synthese gemäß AV5 (11 h) aus 1-Naphthaldehyd (**50**; 78.1 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.). Säulenchromatographische Reinigung (Pentan) ergab 1-[2-¹³C]-Ethinylnaphthalin (**51b**); 61.6 mg, 0.40 mmol, 80%) als farbloses Öl.



DC: $R_f = 0.84$ (Et₂O/Pentan 1:50; UV/Mostain); **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.47$ (d, $J = 251.3$ Hz, 1 H), 7.43 (dd, $J = 8.1, 7.4$ Hz, 1 H), 7.51–7.60 (m, 2 H), 7.74 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 7.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 82.1$ (¹³C), 83.2 (d, $J = 108.5$ Hz), 119.9 (d, $J = 11.8$ Hz), 125.2, 126.2, 126.6, 127.1, 128.4, 129.4, 131.4 (d, $J = 3.0$ Hz), 133.2, 133.7.

Regioisomeres Produkt 2-[2-¹³C]-Ethinylnaphthalin (4%):

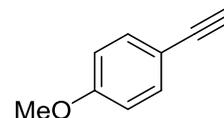


¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, ausgewähltes Signal): $\delta = 3.14$ (d, $J = 251.4$ Hz, 1 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃, ausgewähltes Signal): $\delta = 77.6$ (¹³C).

Anmerkung: Das regioisomere 2-[2-¹³C]-Ethinylnaphthalin resultiert aus ca. 4% 2-Naphthaldehyd aus dem Edukt.

5.2.5.3 *p*-Methoxyphenylacetylen (**53**)

Synthese gemäß AV3 (1.6 Äq. **BOR**, 47 h) aus *p*-Methoxybenzaldehyd (**52**; 136 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.). Säulenchromatographische Isolierung (EtOAc/Hexan 1:50 → 1:30) ergab *p*-Methoxyphenylacetylen (**53**, 92.0 mg, 0.70 mmol, 70%) als farbloses Öl.



Bekanntes Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[232] **CAS-Nr.:** 768-60-5; **DC:** $R_f = 0.47$ (EtOAc/Hexan 1:30; UV/KMnO₄); **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.99$ (s, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 6.82–6.86 (m, 2 H), 7.41–7.45 (m, 2 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 55.4, 75.9, 83.8, 114.1, 114.3, 133.7, 160.1$; **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 132 (100) [M⁺], 117 (38), 89 (48), 63 (18).

Anmerkung: Mit 1.2 Äq. des Bestmann-Ohira-Reagenzes wurde nach 21 h Reaktionszeit kein vollständiger Umsatz erzielt, weshalb weitere 0.4 Äq. zugegeben wurden.

Alternativ:

Synthese gemäß AV4 (1.5 Äq. **BOR**; 20 min bei -78 °C, 16 h bei RT) aus *p*-Methoxybenzaldehyd (**52**; 68.1 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.). Säulenchromatographische Isolierung (EtOAc/Hexan 1:50 → 1:30) ergab *p*-Methoxyphenylacetylen (**53**, 56.6 mg, 0.43 mmol, 86%) als farbloses Öl.

Anmerkung: Aufgrund unvollständigen Umsatzes mit 1.2 Äq. **BOR** wurden nach 2 h bei RT weitere 0.3 Äq. **BOR** zugegeben.

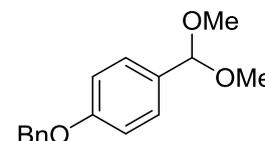
5.2.5.4 Versuchte Alkinylierung von *p*-(Benzyloxy)benzaldehyd (**56**)

Gemäß AV3 (21 h) wurde *p*-(Benzyloxy)benzaldehyd (**56**; 42.5 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (5.00 mL) mit K₂CO₃ (56.0 mg, 0.40 mmol, 2.0 Äq.) und **BOR** (53.0 mg, 0.24 mmol, 1.2 Äq.) zur Reaktion

gebracht. Nach wässriger Aufarbeitung wurden 60.8 mg des Rohprodukts gewonnen, das sich unter anderem aus dem Aldehyd **56**, dem Dimethylacetal **145** und MeOH zusammensetzte (**56:145** = 1:3).

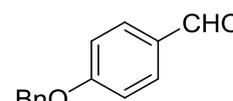
1-(Benzyloxy)-4-(dimethoxymethyl)benzol (**145**)

Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[233] **CAS-Nr.:** 74317-66-1; **DC:** R_f = 0.16 (Et₂O/Pentan 1:20; UV/Mostain); **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃): δ = 3.31 (s, 6 H), 5.07 (s, 2 H), 5.35 (s, 1 H), 6.95–6.99 (m, 2 H), 7.30–7.45 (m, 7 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃, ausgewählte Signale): δ = 52.8, 70.2, 103.2; **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 258 (4) [M⁺], 227 (48), 91 (100).



p-(Benzyloxy)benzaldehyd (**56**)

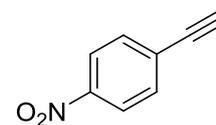
Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[234] **CAS-Nr.:** 4397-53-9; **DC:** R_f = 0.66 (Et₂O/Pentan 1:1; UV/Mostain); **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 5.16 (s, 2 H), 7.05–7.11 (m, 2 H), 7.32–7.46 (m, 5 H), 7.81–7.87 (m, 2 H), 9.89 (s, 1 H); **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 70.5, 115.3, 127.6, 128.5, 128.9, 130.3, 132.2, 136.1, 163.9, 190.9; **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 212 (6) [M⁺], 91 (100).



Anmerkung: Der Aldehyd **56** wurde als Edukt der Alkinylierung aus *p*-(Benzyloxy)benzylalkohol durch Oxidation mit 4-Acetamido-tetramethylpiperidinyloxy (1 mol%), NaOCl (1.1 Äq.) und KBr (0.1 Äq.) in CH₂Cl₂ und H₂O in 86% Ausbeute dargestellt.^[90]

5.2.5.5 *p*-Nitrophenylacetylen (**59**)

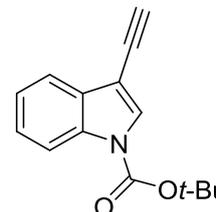
Synthese nach AV3 (17 h) aus *p*-Nitrobenzaldehyd (**58**; 37.8 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äq.). Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde *p*-Nitrophenylacetylen (**59**; 31.0 mg, 0.21 mmol, 84%) als schwach gelber Feststoff erhalten.



Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[231] **CAS-Nr.:** 937-31-5; **DC:** R_f = 0.38 (Et₂O/Pentan 1:20; UV/KMnO₄); **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃): δ = 3.36 (s, 1 H), 7.62–7.66 (m, 2 H), 8.18–8.21 (m, 2 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): δ = 81.7, 82.5, 123.7, 129.0, 133.1, 147.7.

5.2.5.6 *tert*-Butyl-3-ethinyl-1*H*-indol-1-carboxylat (**63**)

Gemäß AV4 (30 min bei -78 °C, 10 min bei RT) wurde *tert*-Butyl-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (**62**; 123 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) alkyliert. Es wurde *tert*-Butyl-3-ethinyl-1*H*-indol-1-carboxylat (**63**; 5.5 mg, 23 μmol, 5%) als weißer Feststoff erhalten.



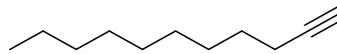
Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[235] **CAS-Nr.:** 129896-49-7; **DC:** R_f = 0.90 (Et₂O/Pentan 1:4; UV/KMnO₄); **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃): δ = 1.67 (s, 9 H), 3.24 (s, 1 H), 7.28–7.38 (m, 2 H), 7.68 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 8.14 (d, J = 8.1 Hz, 1 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): δ = 28.3, 75.9, 80.8, 84.6, 102.5, 115.4, 120.2, 123.4, 125.4, 130.1, 130.6, 134.7, 149.1.

5.2.6 Homologisierung terminaler Alkine unter Verwendung von BOR

5.2.6.1 Undec-1-in (67a)

Gemäß AV1 (2 mol% Katalysator) und AV3 (17 h) wurde Dec-1-in (**66**;

104 mg, 0.75 mmol) homologisiert. Reinigung durch



Säulenchromatographie (Pentan) ergab Undec-1-in (**67a**; 97.1 mg, 0.64 mmol, 85%) als farbloses Öl.

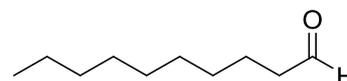
Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[236] **CAS-Nr.:** 2243-98-3; **DC:** $R_f = 0.92$ (Pentan; Mostain); **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88$ (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.27–1.41 (m, 12 H), 1.48–1.56 (m, 2 H), 1.93 (t, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 2.18 (td, $J = 7.1, 2.6$ Hz, 2 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.3, 18.6, 22.8, 28.7, 28.9, 29.3, 29.4, 29.6, 32.0, 68.2, 84.9$; **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 109 (10) [(M-C₃H₇)⁺], 95 (38), 81 (100), 67 (51), 55 (23).

Anmerkung: Falls durch Säulenchromatographie kein sauberes Produkt isoliert werden kann, bietet sich auch eine Kugelrohrdestillation an.

Analytische Daten des Rohaldehyds Decanal

Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur

überein.^[66] **CAS-Nr.:** 112-31-2; **DC:** $R_f = 0.33$ (EtOAc/Hexan 1:50;

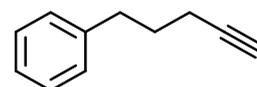


KMnO₄); **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88$ (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.27–1.38 (m, 12 H), 1.59–1.67 (m, 2 H), 2.42 (td, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 2 H), 9.76 (t, $J = 1.9$ Hz, 1 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.3, 22.3, 22.8, 29.3, 29.4, 29.5, 29.5, 32.0, 44.1, 203.1$; **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 128 (15), 112 (61), 95 (68), 82 (100), 70 (54), 57 (70).

5.2.6.2 Iterative Homologisierung von 4-Phenylbut-1-in (68)

5-Phenylpent-1-in (69a)

Synthese gemäß AV1 (2 mol% Katalysator) und AV3 (12 h) aus 4-Phenylbut-1-in (**68**; 195 mg, 1.50 mmol). Säulenchromatographische Reinigung (Pentan) ergab

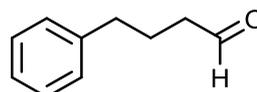


5-Phenylpent-1-in (**69a**; 161 mg, 1.12 mmol, 75%) als farbloses Öl.

Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[237] **CAS-Nr.:** 1823-14-9; **DC:** $R_f = 0.43$ (Pentan; Mostain); **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.79$ –1.91 (m, 2 H), 1.99 (t, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 2.20 (td, $J = 7.0, 2.6$ Hz, 2 H), 2.74 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.16–7.32 (m, 5 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.0, 30.2, 34.8, 68.8, 84.3, 126.1, 128.5, 128.7, 141.6$.

Analytische Daten des Rohaldehyds 4-Phenylbutanal

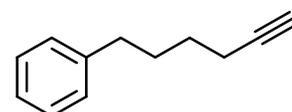
Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[238] **CAS-Nr.:** 18328-11-5; **DC:** $R_f = 0.18$ (Et₂O/Pentan 1:20; Mostain); **¹H**



NMR (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.93$ –2.01 (m, 2 H), 2.45 (td, $J = 7.3, 1.6$ Hz, 2 H), 2.66 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.16–7.31 (m, 5 H), 9.76 (t, $J = 1.6$ Hz, 1 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 23.8, 35.2, 43.3, 126.3, 128.6$ (2), 141.4, 202.4; **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 148 (8) [M⁺], 104 (100), 91 (38), 65 (10).

6-Phenylhex-1-in (70a)

Synthese gemäß AV1 (2 mol% Katalysator) und AV3 (17 h) aus 5-Phenylpent-1-in (**69a**; 144 mg, 1.00 mmol). Säulenchromatographische Reinigung



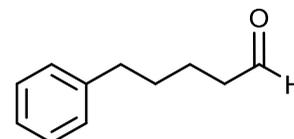
(Pentan) ergab 6-Phenylhex-1-in (**70a**; 109 mg, 0.69 mmol, 69%) als farbloses Öl.

Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[239] **CAS-Nr.:** 100848-88-2; **DC:** $R_f = 0.46$ (Pentan; Mostain); **$^1\text{H NMR}$** (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.53\text{--}1.61$ (m, 2 H), 1.70–1.79 (m, 2 H), 1.94 (t, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 2.21 (td, $J = 7.1, 2.7$ Hz, 2 H), 2.61–2.65 (m, 2 H), 7.16–7.30 (m, 5 H); **$^{13}\text{C NMR}$** (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.5, 28.2, 30.6, 35.5, 68.5, 84.6, 125.9, 128.5, 128.6, 142.4$.

Analytische Daten des Rohaldehyds 5-Phenylpentanal

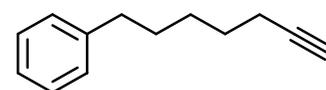
Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[240] **CAS-Nr.:** 36884-28-3; **DC:** $R_f = 0.21$ (Et_2O /Pentan 1:50; KMnO_4);

$^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.65\text{--}1.69$ (m, 4 H), 2.42–2.47 (m, 2 H), 2.64 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 7.16–7.30 (m, 5 H), 9.76 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H); **$^{13}\text{C NMR}$** (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.8, 31.0, 35.8, 43.9, 126.0, 128.5, 128.5, 142.1, 202.7$.



7-Phenylhept-1-in (**71a**)

Synthese gemäß AV1 (2 mol% Katalysator) und AV3 (17 h) aus 6-Phenylhex-1-in (**70a**; 47.0 mg, 0.30 mmol). Säulenchromatographische Reinigung (Pentan) ergab 7-Phenylhept-1-in (**71a**; 36.5 mg, 0.21 mmol, 71%) als farbloses Öl.



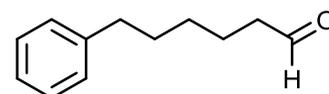
Bekannte Verbindung. **CAS-Nr.:** 56293-02-8; **DC:** $R_f = 0.56$ (Pentan; Mostain); **$^1\text{H NMR}$** (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.42\text{--}1.49$ (m, 2 H), 1.52–1.68 (m, 4 H), 1.93 (t, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 2.18 (td, $J = 7.0, 2.6$ Hz, 2 H), 2.59–2.63 (m, 2 H), 7.15–7.29 (m, 5 H); **$^{13}\text{C NMR}$** (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.5, 28.5, 28.6, 31.1, 36.0, 68.3, 84.8, 125.8, 128.4, 128.5, 142.7$; **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 171 (6) [(M-H)⁺], 143 (14), 129 (43), 117 (24), 104 (41), 91 (100), 65 (18).

Anmerkung: In der Literatur finden sich keine Vergleichsdaten zu NMR-Spektren.

Analytische Daten des Rohaldehyds 6-Phenylhexanal

Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[241] **CAS-Nr.:** 16387-61-4; **DC:** $R_f = 0.21$ (Et_2O /Pentan 1:50;

Mostain); **$^1\text{H NMR}$** (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.32\text{--}1.40$ (m, 2 H), 1.59–1.69 (m, 4 H), 2.40 (td, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 2 H), 2.66 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.14–7.28 (m, 5 H), 9.74 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H); **$^{13}\text{C NMR}$** (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.1, 28.9, 31.3, 35.8, 44.0, 125.8, 128.4, 128.5, 142.5, 202.8$.

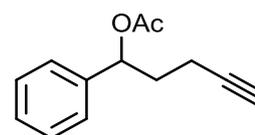


5.2.6.3 Homologisierung von 1-Phenylbut-3-in-1-ylacetat (**72**)

1-Phenylpent-4-in-1-ylacetat (**73**)

Synthese gemäß AV1 (2 mol% Katalysator) und AV4 (5 min bei -78 °C, 30 min bei RT) aus 1-Phenylbut-3-in-1-ylacetat (**72**; 94.0 mg, 0.50 mmol). Säulenchromatographische Reinigung (EtOAc /Hexan 1:50 → 1:20) ergab 1-Phenylpent-4-in-1-ylacetat (**73**; 42.1 mg, 0.21 mmol, 42%) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.66$ (EtOAc /Hexan 1:4; Mostain); **$^1\text{H NMR}$** (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.98$ (t, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 1.94–2.30 (m, 4 H), 5.85 (dd, $J = 7.5, 5.9$ Hz, 1 H), 7.26–7.37 (m, 5 H); **$^{13}\text{C NMR}$** (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.1, 21.3, 35.2, 69.2, 74.9, 83.1, 126.6, 128.2, 128.7, 140.1, 170.3$; **MS** (EI, 70 eV): m/z (%)

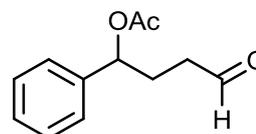


= 159 (39) $[(M-CH_3CO)^+]$, 141 (100), 107 (88), 91 (36), 77 (29); **HRMS** (EI, 70 eV) ber. für $C_{13}H_{14}O_2$: 202.0988, gef.: 202.0985.

Analytische Daten des Rohaldehyds 4-Oxo-1-phenylbutylacetat (**90**)

Bekanntes Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[66] **CAS-Nr.:** 1000175-92-7; **DC:** $R_f = 0.64$ (EtOAc/Hexan 1:2; Mostain);

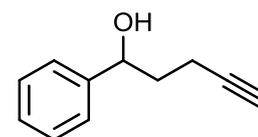
1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.07$ (s, 3 H), 2.11–2.28 (m, 2 H), 2.47 (td, $J = 7.1, 1.2$ Hz, 2 H), 5.77 (dd, $J = 7.5, 6.0$ Hz, 1 H), 7.27–7.38 (m, 5 H), 9.73 (t, $J = 1.3$ Hz, 1 H); **^{13}C NMR** (91 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 21.3, 28.8, 40.0, 75.1, 126.5, 128.3, 128.7, 139.8, 170.3, 201.1$.



Analytische Daten des Nebenprodukts 1-Phenylpent-4-in-1-ol (**91**)

Bekanntes Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[242] **CAS-Nr.:** 19082-37-2; **DC:** $R_f = 0.50$ (EtOAc/Hexan 1:4; Mostain);

1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.85$ –2.01 (m, 3 H), 2.10 (bs, 2 H), 2.20–2.40 (m, 2 H), 4.85 (dd, $J = 8.1, 5.1$ Hz, 1 H), 7.26–7.37 (m, 5 H); **^{13}C NMR** (91 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 15.3, 37.6, 69.1, 73.3, 84.0, 125.9, 127.9, 128.7, 144.2$; **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 159 (9) $[(M-H)^+]$, 120 (9), 107 (100), 79 (56).

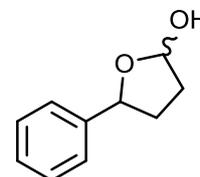


Anmerkung: Obwohl laut DC und GCMS eine Reinsubstanz vorlag, konnten im 1H -NMR-Spektrum unbekanntes Verunreinigungen (z.B. 2.61–2.65 (m), 3.22–3.26 (m), 3.65–3.71 (m), 4.11 (q, $J = 7.2$ Hz), 7.45–7.49 (m), 7.95–7.98 (m)) ausgemacht werden.

Analytische Daten des Nebenprodukts 5-Phenyltetrahydrofuran-2-ol (**92**)

Bekanntes Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[243]

CAS-Nr.: 36866-66-7; **DC:** $R_f = 0.21$ (EtOAc/Hexan 1:4; Mostain); **1H NMR** (360 MHz, $CDCl_3$, ausgewählte Signale): $\delta = 5.01$ (dd, $J = 8.7, 6.3$ Hz, 1 H, Diastereomer a), 5.25 (ψ -t, $J = 7.0$ Hz, 1 H, Diast. b), 5.63 (dd, $J = 3.6, 1.3$ Hz, 1 H, Diast. a), 5.77 (dd, $J = 5.2, 2.0$ Hz, 1 H, Diast. b); **^{13}C NMR** (91 MHz, $CDCl_3$, ausgewählte Signale, Diastereomere a + b): $\delta = 32.8, 32.8, 33.3, 34.7, 79.9, 83.1, 98.8, 99.2$; **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 164 (26) $[M^+]$, 120 (53), 117 (51), 107 (100), 91 (17), 79 (45).

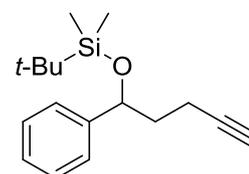


Anmerkung: Obwohl laut DC eine Reinsubstanz vorlag, wies das NMR-Spektrum einige unbekanntes Signale (z.B. 2.62–2.67 (m), 2.93 (t, $J = 6.4$ Hz), 3.31–3.34 (m), 3.75 (t, $J = 6.1$ Hz), 7.97–8.01 (m), 9.90 (t, $J = 0.6$ Hz)) auf. Das Triplett bei 9.90 ppm und ein schwaches Signal bei 200.8 ppm im ^{13}C -NMR deuten auf einen Aldehyd hin, welcher jedoch nicht der offenkettigen Form des Halbacetals **92** entspricht.

Zudem geben NMR- und GCMS-Daten Hinweise auf geschätzte 10% von 5-Phenyldihydrofuran-2(3H)-on in der Mischung, siehe NMR-Vergleichsspektren.^[244] **1H NMR** (360 MHz, $CDCl_3$, ausgewähltes Signal): $\delta = 5.51$ (dd, $J = 8.0, 6.2$ Hz); **^{13}C NMR** (91 MHz, $CDCl_3$, ausgewähltes Signal): $\delta = 81.4$; **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 162 (100) $[M^+]$, 117 (59), 107 (59), 91 (18), 77 (28).

5.2.6.4 tert-Butyldimethyl((1-phenylpent-4-in-1-yl)oxy)silan (**75**)

Synthese gemäß AV1 (4 mol% Katalysator) und AV3 (9 h) aus tert-Butyldimethyl((1-phenylbut-3-in-1-yl)oxy)silan (**74**; 130 mg, 0.50 mmol).



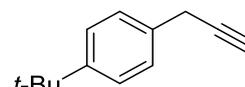
Säulenchromatographische Reinigung (Et₂O/Pentan 1:50) ergab *tert*-Butyldimethyl((1-phenylpent-4-in-1-yl)oxy)silan (**75**; 110 mg, 0.40 mmol, 80%) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.56$ (Et₂O/Pentan 1:50; Mostain); **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.15$ (s, 3 H), 0.05 (s, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 1.75–1.94 (m, 2 H), 1.95 (t, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 2.13–2.35 (m, 2 H), 4.78 (dd, $J = 7.9, 4.6$ Hz, 1 H), 7.20–7.31 (m, 5 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.9, -4.5, 15.0, 18.3, 26.0, 39.7, 68.6, 73.5, 84.5, 126.0, 127.2, 128.3, 145.1$; **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 217 (54) [(M-*t*Bu)⁺], 189 (15), 143 (14), 91 (29), 75 (100); **HRMS** (EI, 70 eV) ber. für C₁₃H₁₇O₁²⁸Si₁ [M⁺ - 57]: 217.1043, gef.: 217.1037.

Anmerkung: Die Hydratisierung gemäß AV1 mit nur 2 mol% Katalysator führte zu einem Umsatz von nur 75% des Aldehyds.

5.2.6.5 1-(*tert*-Butyl)-4-(prop-2-in-1-yl)benzol (**77**)

Synthese gemäß AV1 (2 mol% Katalysator) und AV3 (13 h) aus 1-(*tert*-Butyl)-4-ethinylbenzol (**76**; 79.1 mg, 0.50 mmol). Säulenchromatographische Reinigung (Pentan) ergab 1-(*tert*-Butyl)-4-(prop-2-in-1-yl)benzol (**77**; 38.4 mg, 0.22 mmol, 45%) als farbloses Öl.



Bekannte Verbindung. Analytische Daten (¹H-NMR) stimmen mit denen der Literatur überein.^[245] **CAS-Nr.:** 70090-67-4; **DC:** $R_f = 0.47$ (Et₂O/Pentan 1:50; Mostain); **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.31$ (s, 9 H), 2.16 (t, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 3.57 (d, $J = 2.7$ Hz, 2 H), 7.27–7.37 (m, 4 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 24.5, 31.5, 34.6, 70.3, 82.4, 125.7, 127.7, 133.2, 149.8$; **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 172 (23) [M⁺], 157 (100), 142 (12), 129 (22), 115 (17).

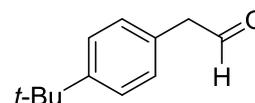
Anmerkung: In der Literatur finden sich keine Vergleichsdaten zum ¹³C-NMR-Spektrum.

Alternativ:

Synthetisiert gemäß AV1 (2 mol% Katalysator) und AV4 (15 min bei -78 °C, 30 min bei RT) aus 1-(*tert*-Butyl)-4-ethinylbenzol (**76**; 79.1 mg, 0.50 mmol). Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Pentan) wurde 1-(*tert*-Butyl)-4-(prop-2-in-1-yl)benzol (**77**; 62.5 mg, 0.36 mmol, 72%) als farbloses Öl isoliert.

Analytische Daten des Aldehyds 2-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)acetaldehyd

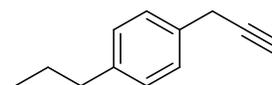
Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[64] **CAS-Nr.:** 109347-45-7; **DC:** $R_f = 0.28$ (Et₂O/Pentan 1:20; Mostain);



¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.32$ (s, 9 H), 3.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 2 H), 7.14–7.18 (m, 2 H), 7.38–7.41 (m, 2 H), 9.75 (d, $J = 2.4$ Hz, 2 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 31.5, 34.7, 50.3, 126.1, 128.9, 129.5, 150.5, 199.9$.

5.2.6.6 1-(Prop-2-in-1-yl)-4-propylbenzol (**79a**)

Synthese gemäß AV1 (2 mol% Katalysator) und AV3 (14 h) aus 1-Ethinyl-4-propylbenzol (**78**; 144 mg, 1.00 mmol). Säulenchromatographische Reinigung (Pentan) ergab 1-(Prop-2-in-1-yl)-4-propylbenzol (**79a**; 77.0 mg, 0.49 mmol, 49%) als farbloses Öl.



DC: $R_f = 0.50$ (Pentan; Mostain); **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.93$ (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.57–1.68 (m, 2 H), 2.16 (t, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 2.54–2.59 (m, 2 H), 3.57 (d, $J = 2.7$ Hz, 2 H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.0, 24.6, 24.7, 37.8, 70.3, 82.5, 127.9, 128.8,$

133.4, 141.3; **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 158 (56) [M^+], 129 (100), 115 (54), 91 (11); **HRMS** (EI, 70 eV) ber. für $C_{12}H_{14}$: 158.1090, gef.: 158.1086.

Alternativ:

Synthese gemäß AV1 (2 mol% Katalysator) und AV4 (15 min bei -78 °C, 30 min bei RT) aus 1-Ethynyl-4-propylbenzol (**78**; 108 mg, 0.75 mmol). Säulenchromatographische Reinigung (Pentan) ergab 1-(Prop-2-in-1-yl)-4-propylbenzol (**79a**; 78.0 mg, 0.49 mmol, 65%) als farbloses Öl.

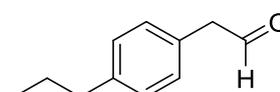
Anmerkung: Nach der Alkinylierung wurden in einer Mischfraktion der Säulenchromatographie ca. 17% des Edukts 1-Ethynyl-4-propylbenzol (**78**) nachgewiesen, welche an folgenden charakteristischen Signalen vom Produkt **79a** unterschieden werden konnten: **1H NMR** (360 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.02 (s, 1 H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2 H); **^{13}C NMR** (91 MHz, $CDCl_3$): δ = 76.6, 84.0, 119.4, 143.8.

Analytische Daten des Rohaldehyds 2-(4-Propylphenyl)acetaldehyd

Bekannt Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[66] **CAS-Nr.:** 121034-51-3; **DC:** R_f = 0.24 (Et_2O /Pentan 1:50; Mostain);

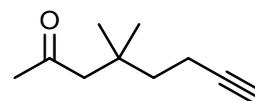
1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.59–1.69 (m, 2 H),

2.56–2.60 (m, 2 H), 3.65 (d, J = 2.4 Hz, 2 H), 7.11–7.19 (m, 4 H), 9.73 (t, J = 2.5 Hz, 1 H); **^{13}C NMR** (91 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.0, 24.7, 37.8, 50.4, 129.1, 129.3, 129.6, 142.1.



5.2.6.7 4,4-Dimethyloct-7-in-2-on (**81**)

Synthese gemäß AV1 (4 mol% Katalysator) und AV4 (5 min bei -78 °C, 30 min bei RT) aus 4,4-Dimethylhept-6-in-2-on (**80**; 138 mg, 1.00 mmol). Reinigung durch Säulenchromatographie (Et_2O /Pentan 1:20) ergab 4,4-Dimethyloct-7-in-2-on (**81**; 67.5 mg, 0.44 mmol, 44%) als farbloses Öl.



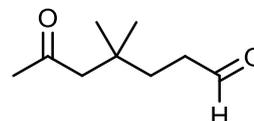
DC: R_f = 0.19 (Et_2O /Pentan 1:20; Mostain); **1H NMR** (360 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.01 (s, 6 H), 1.63–1.67 (m, 2 H), 1.93 (t, J = 2.7 Hz, 1 H), 2.13 (s, 3 H), 2.13–2.19 (m, 2 H), 2.35 (s, 2 H); **^{13}C NMR** (91 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.8, 27.1 (2), 32.6, 33.5, 40.8, 53.6, 68.2, 85.0, 208.4; **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 137 (8) [($M-CH_3$) $^+$], 109 (55), 95 (45), 79 (100), 67 (69), 58 (43); **HRMS** (ESI) ber. für $C_{10}H_{17}O_1$ [($M + H$) $^+$]: 153.12739, gef.: 153.12728.

Analytische Daten des Rohaldehyds 4,4-Dimethyl-6-oxoheptanal (**93**)

Bekannt Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[66] **DC:** R_f = 0.13 (Et_2O /Pentan 1:4; $KMnO_4$); **1H NMR** (360 MHz, $CDCl_3$):

δ = 1.01 (s, 6 H), 1.67–1.72 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 2.34 (s, 2 H), 2.38–2.43 (m,

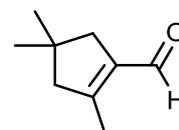
2 H), 9.77 (t, J = 1.8 Hz, 1 H); **^{13}C NMR** (91 MHz, $CDCl_3$): δ = 27.2 (2), 32.6, 33.1, 33.5, 39.4, 53.6, 202.6, 208.4; **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 113 (68) [($M-CH_2CHO$) $^+$], 98 (28), 81 (100), 69 (72), 58 (61).



Analytische Daten des Aldehyds 2,4,4-Trimethylcyclopent-1-en-1-carbaldehyd (**95**)

DC: R_f = 0.35 (Et_2O /Pentan 1:10; UV/ $KMnO_4$); **1H NMR** (360 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.08 (s, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.37 (s, 4 H), 9.98 (s, 1 H); **^{13}C NMR** (91 MHz, $CDCl_3$): δ =

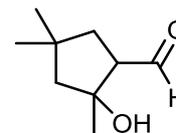
14.7, 29.6, 36.8, 44.9, 55.7, 137.4, 161.3, 188.5.



Analytische Daten des Aldehyds 2-Hydroxy-2,4,4-trimethylcyclopentan-1-carbaldehyd (**94**)

$^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3 , ausgewähltes Signal): $\delta = 9.82$ (d, $J = 2.0$ Hz).

Anmerkung: Aldehyd **94** konnte nicht separat isoliert werden und wurde deshalb nur an dem Aldehydsignal im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum identifiziert.

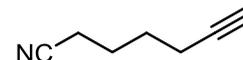


Eine Hydratisierung unter AV1-Bedingungen ergab überwiegend Aldehyd **93**, während bei der Hydratisierung unter AV2-Bedingungen der Aldehyd **95** vorherrschte.

5.2.6.8 Hept-6-innitril (**83**)

Gemäß AV1 (4 mol% Katalysator) und AV3 (21 h) wurde Hex-5-innitril (**82**;

93.1 mg, 1.00 mmol) homologisiert. Säulenchromatographische Reinigung (Et₂O/Pentan 1:4) ergab Hept-6-innitril (**83**; 75.1 mg, 0.70 mmol, 70%) als farbloses Öl.

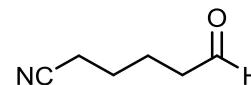


Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[246] **CAS-Nr.:** 15295-69-9; **DC:** $R_f = 0.36$ (Et₂O/Pentan 1:4; Mostain); $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.65$ – 1.74 (m, 2 H), 1.76 – 1.86 (m, 2 H), 1.98 (t, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 2.27 (td, $J = 6.7, 2.7$ Hz, 2 H), 2.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H); $^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.9, 17.8, 24.4, 27.3, 69.4, 83.1, 119.5$; **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 106 (100) [(M-H)⁺], 92 (12), 79 (51), 67 (56).

Anmerkung: Obwohl die Substanz laut DC und GCMS rein war, offenbarten sich im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum leichte Verunreinigungen bei 4.81 (s) und 7.32–7.38 (m) ppm.

Analytische Daten des Rohaldehyds 6-Oxohexannitril

Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[247] **CAS-Nr.:** 3523-02-2; **DC:** $R_f = 0.48$ (Et₂O/Pentan 1:2; KMnO_4);

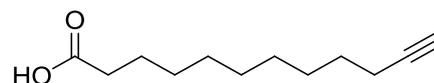


$^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.67$ – 1.84 (m, 4 H), 2.39 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 2.54 (td, $J = 6.9, 1.2$ Hz, 2 H), 9.79 (t, $J = 1.3$ Hz, 1 H); $^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.3, 21.2, 24.9, 43.0, 119.4, 201.2$.

5.2.6.9 Dodec-11-insäure (**85a**)

Synthese gemäß AV1 (2 mol% Katalysator) und AV3 (44 h) aus Undec-10-insäure (**84a**; 91.1 mg, 0.50 mmol).

Säulenchromatographische Reinigung (Et₂O/Pentan 1:4 + 1%

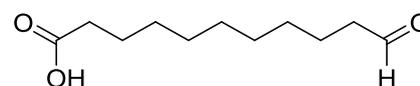


AcOH) ergab Dodec-11-insäure (**85a**; 74.8 mg, 0.38 mmol, 76%) als weißen Feststoff.

Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[248] **CAS-Nr.:** 16900-60-0; **DC:** $R_f = 0.27$ (Et₂O/Pentan 1:4 + 1% AcOH; Mostain); $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.30$ – 1.43 (m, 10 H), 1.48 – 1.56 (m, 2 H), 1.59 – 1.67 (m, 2 H), 1.93 (t, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 2.18 (td, $J = 7.1, 2.6$ Hz, 2 H), 2.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 11.31 (bs, 1 H); $^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.5, 24.8, 28.6, 28.9, 29.2$ (2), $29.3, 29.4, 34.1, 68.2, 84.9, 180.0$.

Analytische Daten des Rohaldehyds 11-Oxoundecansäure

Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[66] **CAS-Nr.:** 53163-99-8; **DC:** $R_f = 0.41$ (Et₂O/Pentan 1:1 + 1% AcOH; Mostain); $^1\text{H NMR}$ (360 MHz,

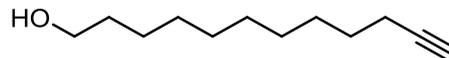


CDCl_3): $\delta = 1.30\text{--}1.38$ (m, 10 H), $1.59\text{--}1.69$ (m, 4 H), 2.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 2.42 (t, $J = 7.4$, 1.9 Hz, 2 H), 9.76 (t, $J = 1.9$ Hz, 1 H); $^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.2$, 24.8, 29.1, 29.3, 29.3, 29.3, 29.4, 34.1, 44.0, 179.6, 203.1.

5.2.6.10 Iterative Homologisierung von Undec-10-in-1-ol (86)

Dodec-11-in-1-ol (87a)

Gemäß AV2 (2 mol% Katalysator; 65°C , 19 h) und AV3 (21 h) aus Undec-10-in-1-ol (**86**; 84.1 mg, 0.50 mmol) homologisiert.

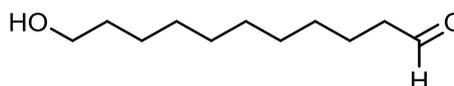


Nach säulenchromatographischer Reinigung (TBME/Hexan 1:2) wurde Dodec-11-in-1-ol (**87a**; 84.5 mg, 0.46 mmol, 92%) als weißer Feststoff isoliert, welcher bei RT schmilzt.

Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[249] **CAS-Nr.:** 18202-10-3; **DC:** $R_f = 0.37$ (TBME/Hexan 1:2; Mostain); $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.26\text{--}1.43$ (m, 12 H), $1.48\text{--}1.60$ (m, 4 H), 1.93 (t, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 2.18 (td, $J = 7.1$, 2.6 Hz, 2 H), 3.64 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H); $^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.6$, 25.9, 28.6, 28.9, 29.2, 29.5, 29.6, 29.7, 33.0, 63.2, 68.2, 84.9.

Analytische Daten des Rohaldehyds 11-Hydroxyundecanal

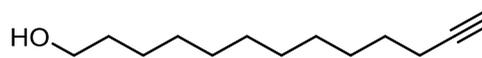
Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[66] **CAS-Nr.:** 22054-16-6; **DC:** $R_f = 0.26$



(Et_2O /Pentan 1:1; Mostain); $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.26\text{--}1.65$ (m, 16 H), 2.42 (td, $J = 7.3$, 1.7 Hz, 2 H), 3.64 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 9.76 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H); $^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.2$, 25.9, 29.3, 29.5 (2), 29.5, 29.6, 32.9, 44.1, 63.2, 203.1; **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 96 (23), 82 (56), 69 (77), 55 (100).

Tridec-12-in-1-ol (88a)

Synthese gemäß AV2 (2 mol% Katalysator; 65°C , 12 h) und AV3 (20 h) aus Dodec-11-in-1-ol (**87a**; 119 mg, 0.65 mmol).

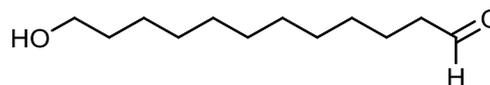


Säulenchromatographische Reinigung (Et_2O /Pentan 1:2) ergab Tridec-12-in-1-ol (**88a**; 99.2 mg, 0.51 mmol, 78%) als weißen Feststoff.

Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[250] **CAS-Nr.:** 18202-11-4; **DC:** $R_f = 0.43$ (Et_2O /Pentan 1:1; Mostain); $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.28\text{--}1.41$ (m, 14 H), $1.48\text{--}1.61$ (m, 4 H), 1.94 (t, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 2.18 (td, $J = 7.1$, 2.6 Hz, 2 H), 3.64 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H); $^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.6$, 25.9, 28.6, 28.9, 29.2, 29.6, 29.6, 29.7, 29.7, 33.0, 63.3, 68.2, 85.0.

Analytische Daten des Rohaldehyds 12-Hydroxydodecanal

Bekannte Verbindung. **CAS-Nr.:** 95855-71-3; **DC:** $R_f = 0.25$ (Et_2O /Pentan 1:1; Mostain); $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.28\text{--}1.40$ (m, 14 H), $1.53\text{--}1.67$ (m, 4 H), 2.42

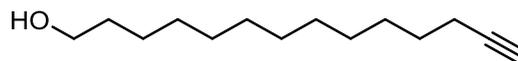


(td, $J = 7.4$, 1.9 Hz, 2 H), 3.64 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 9.77 (t, $J = 1.9$ Hz, 1 H); $^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.2$, 25.9, 29.3, 29.5, 29.5, 29.6, 29.6, 29.7, 33.0, 44.1, 63.2, 203.1.

Anmerkung: In der Literatur finden sich keine Vergleichsdaten zu NMR-Spektren.

Tetradec-13-in-1-ol (89a)

Synthese gemäß AV1 (2 mol% Katalysator) und AV3 (16 h) aus Tridec-12-in-1-ol (**88a**; 89.0 mg, 0.45 mmol).

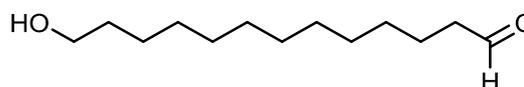


Reinigung durch Säulenchromatographie (Et₂O/Pentan 1:2) ergab Tetradec-13-in-1-ol (**89a**; 76.1 mg, 0.36 mmol, 80%) als weißen Feststoff.

Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[250] **CAS-Nr.:** 18202-12-5; **DC:** $R_f = 0.50$ (Et₂O/Pentan 1:1; Mostain); **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.27\text{--}1.41$ (m, 16 H), 1.48–1.60 (m, 4 H), 1.94 (t, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 2.18 (td, $J = 7.1, 2.6$ Hz, 2 H), 3.63 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.5, 25.9, 28.6, 28.9, 29.2, 29.6, 29.6, 29.7, 29.7, 29.7, 32.9, 63.2, 68.2, 84.9$.

Analytische Daten des Rohaldehyds 13-Hydroxytridecanal

Bekannte Verbindung. **CAS-Nr.:** 22054-17-7; **DC:** $R_f = 0.28$ (Et₂O/Pentan 1:1; Mostain); **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.27\text{--}1.41$ (m, 16 H), 1.53–1.67 (m, 4 H),

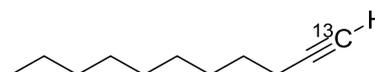


2.42 (td, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 2 H), 3.64 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 9.77 (t, $J = 1.9$ Hz, 1 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.2, 25.9, 29.3, 29.5, 29.6, 29.6, 29.7, 29.7, 33.0, 44.1, 63.2, 203.1$.

Anmerkung: Ein Signal der Kohlenstoffkette kann nicht separat identifiziert werden. In der Literatur finden sich keine Vergleichsdaten zu NMR-Spektren.

5.2.7 Homologisierung terminaler Alkine unter Verwendung von ¹³C-BOR**5.2.7.1 [1-¹³C]-Undec-1-in (67b)**

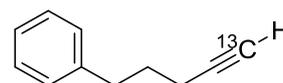
Synthese gemäß AV1 (2 mol% Katalysator) und AV5 (13 h) aus Dec-1-in (**66**; 415 mg, 3.00 mmol). Säulenchromatographische Reinigung (Pentan) ergab [1-¹³C]-Undec-1-in (**67b**; 357 mg, 2.33 mmol, 78%) als farbloses Öl.



DC: $R_f = 0.92$ (Pentan; Mostain); **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88$ (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.23–1.57 (m, 16 H), 1.93 (dt, $J = 247.2, 2.7$ Hz, 1 H), 2.18 (tdd, $J = 7.1, 4.3, 2.7$ Hz, 2 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.2, 18.6$ (d, $J = 10.4$ Hz), 22.8, 28.7 (d, $J = 2.0$ Hz), 28.9, 29.3, 29.4, 29.6, 32.0, 68.2 (¹³C), 85.0 (d, $J = 170.1$ Hz); **HRMS** (EI, 70 eV) ber. für ¹²C₇¹³C₁H₁₃ [$M^+ - 43$]: 110.1045; gef.: 110.1048.

5.2.7.2 Iterative ¹³C-Homologisierung von 4-Phenylbut-1-in (68)**[1-¹³C]-5-Phenylpent-1-in (69b)**

Synthese gemäß AV1 (2 mol% Katalysator) und AV5 (14 h) aus 4-Phenylbut-1-in (**68**; 195 mg, 1.50 mmol). Säulenchromatographische Reinigung (Pentan) ergab [1-¹³C]-5-Phenylpent-1-in (**69b**; 172 mg, 1.18 mmol, 79%) als farbloses Öl.

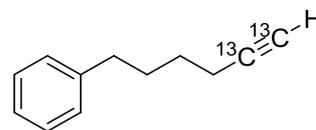


Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[57] **CAS-Nr.:** 1048681-67-9; **DC:** $R_f = 0.43$ (Pentan; Mostain); **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.81\text{--}1.89$ (m, 2 H), 1.98 (dt, $J = 247.6, 2.6$ Hz, 1 H), 2.20 (tdd, $J = 6.9, 4.2, 2.7$ Hz, 2 H), 2.73 (m, 2 H), 7.17–7.31 (m, 5 H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.0$ (d, $J = 10.5$ Hz), 30.2 (d, $J = 2.1$ Hz), 34.8, 68.8 (¹³C), 84.3 (d, $J = 170.6$ Hz),

126.1, 128.5, 128.7, 141.6; **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 145 (39) [M^+], 130 (62), 104 (100), 91 (60), 65 (16); **HRMS** (EI, 70 eV) ber. für $^{12}C_{10}^{13}C_1H_{12}$: 145.0967, gef.: 145.0966.

[1,2- $^{13}C_2$]-6-Phenylhex-1-in (70b)

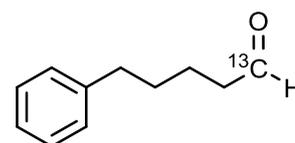
Synthese gemäß AV1 (2 mol% Katalysator) und AV5 (15 h) aus [1- ^{13}C]-5-Phenylpent-1-in (**69b**; 113 mg, 0.78 mmol). Säulenchromatographische Reinigung (Pentan) ergab [1,2- $^{13}C_2$]-6-Phenylhex-1-in (**70b**; 101 mg, 0.63 mmol, 81%) als farbloses Öl.



DC: R_f = 0.46 (Pentan; Mostain); 1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.54–1.62 (m, 2 H), 1.70–1.79 (m, 2 H), 1.93 (ddt, J = 246.7, 50.7, 3.0 Hz, 1 H), 2.17–2.26 (m, 2 H), 2.61–2.65 (m, 2 H), 7.15–7.30 (m, 5 H); ^{13}C NMR (91 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.4 (dd, J = 65.4, 10.6 Hz), 28.2 (dd, J = 3.1, 2.2 Hz), 30.6 (d, J = 3.7 Hz), 35.5, 68.4 (d, J = 170.4 Hz, ^{13}C), 84.6 (d, J = 170.4 Hz, ^{13}C), 125.9, 128.5, 128.5, 142.4; **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 160 (18) [M^+], 144 (38), 131 (55), 117 (42), 104 (36), 91 (100), 65 (23); **HRMS** (EI, 70 eV) ber. für $^{12}C_{10}^{13}C_2H_{14}$: 160.1157, gef.: 160.1153.

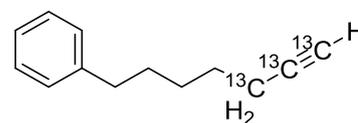
Analytische Daten des Rohaldehyds [1- ^{13}C]-5-Phenylpentanal

DC: R_f = 0.22 (Et_2O /Pentan 1:20; Mostain); 1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.62–1.73 (m, 4 H), 2.42–2.48 (m, 2 H), 2.61–2.67 (m, 2 H), 7.16–7.30 (m, 5 H), 9.75 (dt, J = 170.3, 1.8 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (91 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.8 (d, J = 1.4 Hz), 31.0 (d, J = 3.4 Hz), 35.8, 43.9 (d, J = 38.7 Hz), 126.0, 128.5, 128.5, 142.1, 202.6 (^{13}C).



[1,2,3- $^{13}C_3$]-7-Phenylhept-1-in (71b)

Synthese gemäß AV1 (2 mol% Katalysator) und AV5 (14 h) aus [1,2- $^{13}C_2$]-6-Phenylhex-1-in (**70b**; 81.0 mg, 0.51 mmol). Säulenchromatographische Reinigung (Pentan) ergab [1,2,3- $^{13}C_3$]-7-Phenylhept-1-in (**71b**; 68.4 mg, 0.39 mmol, 76%) als farbloses Öl.

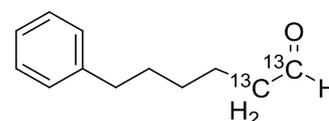


DC: R_f = 0.56 (Pentan; Mostain); 1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40–1.68 (m, 6.5 H), 1.96–2.04 (m, 1 H), 2.19–2.21 (m, 0.25 H), 2.32–2.40 (m, 1.25 H), 2.62 (m, 2 H), 7.15–7.29 (m, 5 H); ^{13}C NMR (91 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.5 (dd, J = 65.4, 10.6 Hz, ^{13}C), 28.5 (ddd, J = 33.9, 3.1, 2.1 Hz), 28.6 (d, J = 3.7 Hz), 31.1 (d, J = 4.4 Hz), 36.0, 68.2 (dd, J = 170.3, 10.6 Hz, ^{13}C), 84.8 (dd, J = 170.3, 65.4 Hz, ^{13}C), 125.8, 128.4, 128.5, 142.7; **HRMS** (EI, 70 eV) ber. für $^{12}C_{10}^{13}C_3H_{16}$: 175.1347, gef.: 175.1344.

Anmerkung: Im Multipllett von 1.40–1.68 ppm des 1H -NMR-Spektrums überlappen 6 Protonen mit 50% (0.5 H) des Multipletts des Alkinprotons. Die propargylische CH_2 -Gruppe weist eine $^1J_{HC}$ -Kopplungskonstante von 130.2 Hz auf, weshalb 50% (1 H) des Multipletts bei 1.96–2.04 ppm liegen und die restlichen 50% (1 H) wiederum mit 25% (0.25 H) des Alkinprotons das Signal bei 2.32–2.40 ppm ergeben.

Analytische Daten des Rohaldehyds [1,2- $^{13}C_2$]-6-Phenylhexanal

DC: R_f = 0.15 (Et_2O /Pentan 1:50; Mostain); 1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.32–1.42 (m, 2 H), 1.60–1.72 (m, 4 H), 2.21–2.27 (m, 1 H), 2.56–2.64 (m, 3 H), 7.15–7.29 (m, 5 H), 9.75 (ddt, J = 170.1, 24.1, 1.8 Hz, 1 H); ^{13}C NMR



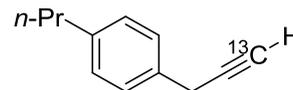
(91 MHz, CDCl₃): δ = 22.1 (dd, J = 34.5, 1.5 Hz), 28.9 (d, J = 3.4 Hz), 31.3 (d, J = 3.9 Hz), 35.9, 44.0 (d, J = 38.7 Hz, ¹³C), 125.9, 128.4, 128.5, 142.5, 202.8 (d, J = 38.7 Hz, ¹³C).

Anmerkung: Die ¹J_{HC}-Kopplungskonstante der α -ständigen Methylengruppe beträgt 125.5 Hz. Infolgedessen überlappt im ¹H-NMR-Spektrum ein Teil dieses Multipletts mit dem Multiplett bei 2.56–2.64 ppm.

5.2.7.3 Iterative ¹³C-Homologisierung von 1-Ethynyl-4-propylbenzol (78)

1-([3-¹³C]-Prop-2-in-1-yl)-4-propylbenzol (79b)

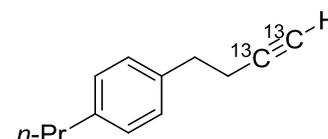
Synthese gemäß AV1 (2 mol% Katalysator) und AV5 (14 h) aus 1-Ethynyl-4-propylbenzol (78; 144 mg, 1.00 mmol). Säulenchromatographische Reinigung (Pentan) ergab 1-([3-¹³C]-Prop-2-in-1-yl)-4-propylbenzol (79b; 67.0 mg, 0.42 mmol, 42%) als farbloses Öl.



DC: R_f = 0.50 (Pentan; Mostain); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.57–1.68 (m, 2 H), 2.16 (dt, J = 248.8, 2.7 Hz, 1 H), 2.54–2.59 (m, 2 H), 3.56–3.58 (m, 2 H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 14.0, 24.6 (d, J = 10.8 Hz), 24.8, 37.8, 70.3 (¹³C), 82.5 (d, J = 173.3 Hz), 127.8, 128.8, 133.4 (d, J = 2.1 Hz), 141.3.

1-([3,4-¹³C₂]-But-3-in-1-yl)-4-propylbenzol (96)

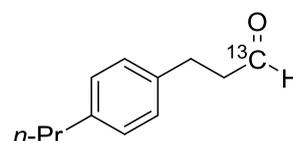
Synthese gemäß AV1 (2 mol% Katalysator) und AV5 (13 h) aus 1-([3-¹³C]-Prop-2-in-1-yl)-4-propylbenzol (79b; 29.0 mg, 0.18 mmol). Säulenchromatographische Reinigung (Pentan) ergab 1-([3,4-¹³C₂]-But-3-in-1-yl)-4-propylbenzol (96; 12.0 mg, 0.07 mmol, 39%) als farbloses Öl.



DC: R_f = 0.80 (Et₂O/Pentan 1:50; Mostain); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.57–1.68 (m, 2 H), 1.97 (ddt, J = 247.0, 50.2, 2.6 Hz, 1 H), 2.42–2.51 (m, 2 H), 2.53–2.58 (m, 2 H), 2.79–2.85 (m, 2 H), 7.09–7.15 (m, 4 H); ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 14.0, 20.8 (dd, J = 66.0, 10.6 Hz), 24.7, 34.6 (dd, J = 66.0, 10.6 Hz), 37.8, 68.8 (d, J = 171.3 Hz, ¹³C), 84.2 (d, J = 171.3 Hz, ¹³C), 128.4, 128.6, 137.8 (d, J = 4.1 Hz), 140.9; **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 174 (10) [M⁺], 133 (100), 104 (26), 91 (73), 78 (16).

Analytische Daten des Aldehyds [1-¹³C]-3-(4-Propylphenyl)propanal

DC: R_f = 0.14 (Et₂O/Pentan 1:50; Mostain); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.57–1.67 (m, 2 H), 2.53–2.57 (m, 2 H), 2.73–2.79 (m, 2 H), 2.90–2.95 (m, 2 H), 7.10–7.11 (m, 4 H), 9.81 (dt, J = 171.7, 1.5 Hz, 1 H); ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 14.0, 24.8, 27.9 (d, J = 1.4 Hz), 37.8, 45.5 (d, J = 38.5 Hz), 128.3, 128.8, 137.6 (d, J = 3.5 Hz), 140.8, 202.0 (¹³C); **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 177 (6) [M⁺], 134 (18), 105 (29), 91 (100), 77 (21).



Anmerkung: Vermutlich kam es beim Einengen der Aldehyd-Lösung (z.B. durch Peroxide im Et₂O) zu einer teilweisen (ca. 30%) Oxidation des Aldehyds zur Carbonsäure, sodass in den NMR-Spektren zusätzliche Signale erscheinen: ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 2.64–2.70 (m); ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 30.3, 35.7 (d, J = 55.2 Hz), 128.2, 128.8, 137.5 (d, J = 3.9 Hz), 140.9, 178.5 (¹³C).

5.2.7.4 [12-¹³C]-Dodec-11-insäure (85b)

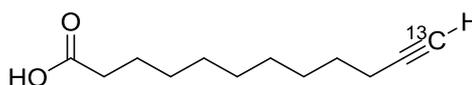
Synthese gemäß AV1 (2 mol% Katalysator) und AV5 (44 h)

aus Undec-10-insäure (84a; 91.1 mg, 0.50 mmol).

Säulenchromatographische Reinigung (Et₂O/Pentan 1:4 +

1% AcOH) ergab [12-¹³C]-Dodec-11-insäure (85b; 68.0 mg, 0.34 mmol, 69%) als weißen Feststoff.

DC: $R_f = 0.27$ (Et₂O/Pentan 1:4 + 1% AcOH; Mostain); **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.30\text{--}1.43$ (m, 10 H), 1.48–1.56 (m, 2 H), 1.59–1.67 (m, 2 H), 1.93 (dt, $J = 247.2, 2.7$ Hz, 1 H), 2.18 (tdd, $J = 7.0, 4.2, 2.7$ Hz, 2 H), 2.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 11.17 (bs, 1 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.5$ (d, $J = 10.4$ Hz), 24.8, 28.6 (d, $J = 2.0$ Hz), 28.9, 29.2 (2), 29.3, 29.4, 34.1, 68.2 (¹³C), 84.9 (d, $J = 170.1$ Hz), 180.0; **HRMS** (ESI) ber. für ¹²C₁₁¹³C₁H₁₉O₂ [(M - H)⁻]: 196.14131, gef.: 196.14206.



5.2.7.5 Iterative ¹³C-Homologisierung von Undec-10-in-1-ol (86)

[12-¹³C]-Dodec-11-in-1-ol (87b)

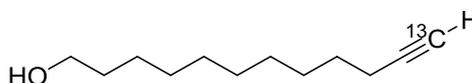
Synthese gemäß AV1 (2 mol% Katalysator) und AV5 (14 h)

aus Undec-10-in-1-ol (86; 168 mg, 1.00 mmol). Reinigung

durch Säulenchromatographie (Et₂O/Pentan 1:2) ergab

[12-¹³C]-Dodec-11-in-1-ol (87b; 168 mg, 0.92 mmol, 92%) als weißen Feststoff, welcher bei RT schmilzt.

DC: $R_f = 0.33$ (Et₂O/Pentan 1:2; Mostain); **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.29\text{--}1.41$ (m, 12 H), 1.48–1.60 (m, 4 H), 1.94 (dt, $J = 247.1, 2.7$ Hz, 1 H), 2.18 (tdd, $J = 7.1, 4.3, 2.7$ Hz, 2 H), 3.64 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.5$ (d, $J = 10.3$ Hz), 25.9, 28.6 (d, $J = 2.0$ Hz), 28.9, 29.2, 29.5, 29.6, 29.7, 33.0, 63.2, 68.2 (¹³C), 85.0 (d, $J = 170.0$ Hz); **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 122 (14), 108 (25), 94 (56), 82 (100), 67 (48), 55 (50); **HRMS** (EI, 70 eV) ber. für ¹²C₉¹³C₁H₁₅ [M⁺ - 47]: 136.1202, gef.: 136.1196.



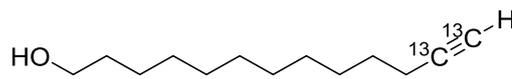
[12,13-¹³C₂]-Tridec-12-in-1-ol (88b)

Synthese gemäß AV1 (2 mol% Katalysator) und AV5 (6 h)

aus [12-¹³C]-Dodec-11-in-1-ol (87b; 30.0 mg, 0.16 mmol).

Säulenchromatographische Reinigung (Et₂O/Pentan 1:2) ergab [12,13-¹³C₂]-Tridec-12-in-1-ol (88b; 29.7 mg, 0.15 mmol, 91%) als weißen Feststoff.

DC: $R_f = 0.26$ (Et₂O/Pentan 1:2; Mostain); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.28\text{--}1.40$ (m, 14 H), 1.49–1.59 (m, 4 H), 1.93 (ddt, $J = 246.7, 49.6, 2.7$ Hz, 1 H), 2.15–2.21 (m, 2 H), 3.63 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.5$ (dd, $J = 65.3, 10.6$ Hz), 25.9, 28.6 (dd, $J = 3.1, 2.1$ Hz), 28.9 (d, $J = 3.7$ Hz), 29.2, 29.6, 29.6, 29.6, 29.7, 32.9, 63.2, 68.1 (d, $J = 170.1$ Hz, ¹³C), 84.9 (d, $J = 170.1$ Hz, ¹³C); **HRMS** (ESI) ber. für ¹²C₁₁¹³C₂H₂₅O₁ [(M + H)⁺]: 199.19670, gef.: 199.19682.



Analytische Daten des Rohaldehyds [1-¹³C]-12-Hydroxydodecanal (115)

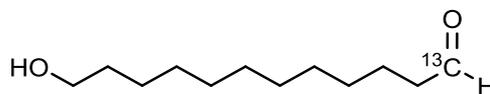
DC: $R_f = 0.16$ (Et₂O/Pentan 1:1; Mostain); **¹H NMR**

(360 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.28\text{--}1.37$ (m, 14 H), 1.53–1.66 (m,

4 H), 2.38–2.45 (m, 2 H), 3.64 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 9.76

(dt, $J = 169.8, 1.9$ Hz, 1 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.2, 25.9, 29.3$ (d, $J = 3.3$ Hz), 29.5, 29.5,

29.6, 29.6, 29.7, 33.0, 63.3, 203.1 (¹³C).



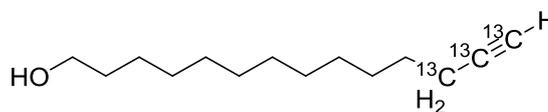
Anmerkung: Die Intensität des Dubletts von C-2 im ^{13}C -NMR-Spektrum ist zu gering, um vom Rauschen unterschieden werden zu können.

[12,13,14- $^{13}\text{C}_3$]-Tetradec-13-in-1-ol (**89b**)

Synthese gemäß AV1 (2 mol% Katalysator) und AV5

(22 h) aus [12,13- $^{13}\text{C}_2$]-Tridec-12-in-1-ol (**88b**; 144 mg, 0.73 mmol). Säulenchromatographische Reinigung

(Et₂O/Pentan 1:2) ergab [12,13,14- $^{13}\text{C}_3$]-Tetradec-13-in-1-ol (**89b**; 115 mg, 0.54 mmol, 74%) als weißen Feststoff.



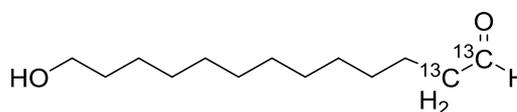
DC: $R_f = 0.51$ (Et₂O/Pentan 1:2; Mostain); $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.28\text{--}1.38$ (m, 16 H), 1.47–1.60 (m, 4.25 H), 1.65–1.67 (m, 0.25 H), 1.95–2.04 (m, 1 H), 2.19–2.22 (m, 0.25 H), 2.31–2.40 (m, 1.25 H), 3.64 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.5$ (dd, $J = 65.4, 10.5$ Hz, ^{13}C), 25.9, 28.6 (ddd, $J = 34.0, 2.9, 2.1$ Hz), 28.9 (d, $J = 3.7$ Hz), 29.2 (d, $J = 4.4$ Hz), 29.6, 29.6, 29.7, 29.7, 29.7, 32.9, 63.2, 68.1 (dd, $J = 170.0, 10.5$ Hz, ^{13}C), 84.9 (dd, $J = 170.1, 65.3$ Hz, ^{13}C); **HRMS** (ESI) ber. für $^{12}\text{C}_{11}^{13}\text{C}_3\text{H}_{27}\text{O}_1$ [(M + H)⁺]: 214.21571, gef.: 214.21536.

Anmerkung: Im ^1H -NMR-Spektrum ergibt das Signal des Alkinprotons vier unterscheidbare Multipletts bei Verschiebungen von 1.47–1.60 ppm (Überlappung mit zwei CH₂-Signalen), 1.65–1.67 ppm, 2.19–2.22 ppm und 2.31–2.40 ppm (Überlappung mit 50% des Signals der propargylischen CH₂). Das Signal der propargylischen Methylenprotonen ergibt zwei unterscheidbare Multipletts im Bereich von 1.95–2.04 ppm und 2.31–2.40 ppm (Überlappung mit 25% des Signals des Alkinprotons).

Analytische Daten des Rohaldehyds [1,2- $^{13}\text{C}_2$]-13-Hydroxytridecanal

DC: $R_f = 0.19$ (Et₂O/Pentan 1:1; Mostain); $^1\text{H NMR}$

(360 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.27\text{--}1.43$ (m, 16 H), 1.53–1.66 (m, 4 H), 2.21–2.62 (m, 2 H), 3.64 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H),



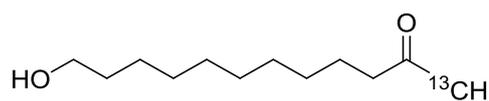
9.76 (ddt, $J = 169.7, 23.9, 1.8$ Hz, 1 H); $^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CDCl₃, ausgewählte Signale): $\delta = 29.6, 29.7, 44.1$ (d, $J = 38.8$ Hz, ^{13}C), 63.3, 203.1 (d, $J = 38.8$ Hz, ^{13}C); **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 152 (6), 137 (11), 123 (26), 99 (65), 82 (85), 69 (82), 55 (100).

5.2.8 Diversität ^{13}C -markierter funktioneller Strukturen

5.2.8.1 Markovnikov-Hydratisierung^[39]

[1- ^{13}C]-12-Hydroxydodecan-2-on (**110**)

[12- ^{13}C]-Dodec-11-in-1-ol (**87b**; 46.0 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einem MeOH/H₂O-Gemisch (10:1; 0.50 mL) gelöst und NaAuCl₄ x 2 H₂O (2.0 mg, 5.00 μmol ,



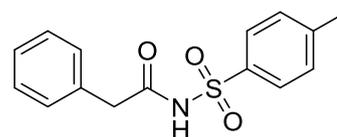
2 mol%) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2.5 h bei 85 °C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde in Et₂O (20 mL) aufgenommen, mit einer Mischung aus gesättigter NaCl- und gesättigter NH₄Cl-Lösung (1:1; 2 x 20 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Et₂O/Pentan 1:3→1:2→1:1) gereinigt und [1- ^{13}C]-12-Hydroxydodecan-2-on (**110**; 49.1 mg, 0.24 mmol, 98%) als weißer Feststoff isoliert.

DC: $R_f = 0.26$ (Et₂O/Pentan 1:1; Mostain); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.28\text{--}1.38$ (m, 12 H), 1.46 (bs, 1 H), 1.53–1.59 (m, 4 H), 2.13 (d, $J = 127.0$ Hz, 3 H), 2.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 3.64 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 24.0, 25.9, 29.3, 29.5, 29.5$ (2), 29.6, 30.0 (¹³C), 32.9, 43.9 (d, $J = 14.0$ Hz), 63.2, 209.5 (d, $J = 39.9$ Hz); **HRMS** (EI, 70 eV) ber. für ¹²C₁₁¹³C₁H₂₄O₂: 201.1804; gef.: 201.1806.

5.2.8.2 Hydrative Amidsynthese^[96]

2-Phenyl-*N*-tosylacetamid (112)

Synthese gemäß AV6 aus Phenylacetylen (**111**; 51.0 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.), *p*-Toluolsulfonylazid (**48**; 118 mg, 0.60 mmol, 1.2 Äq.), H₂O (23 μ L, 1.25 mmol, 2.5 Äq.), CuI (10.0 mg, 0.05 mmol, 0.1 Äq.) und NEt₃ (84 μ L, 0.60 mmol, 1.2 Äq.) in CHCl₃ (1.00 mL). Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH₂Cl₂/MeOH 40:1 \rightarrow 10:1) wurde 2-Phenyl-*N*-toluolsulfonylacetamid (**112**; 125 mg, 0.43 mmol, 86%) als gelblicher Feststoff erhalten.

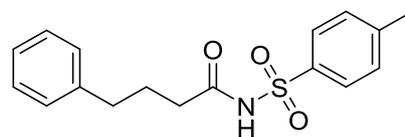


Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[251] **CAS-Nr.:** 1788-13-2; **DC:** $R_f = 0.60$ (EtOAc/Hexan 1:1; UV/Mostain); **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.44$ (s, 3 H), 3.58 (s, 2 H), 7.13–7.15 (m, 2 H), 7.30–7.35 (m, 5 H), 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 8.23 (bs, 1 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.8, 43.8, 128.2, 128.6, 129.4, 129.5, 129.7, 132.4, 135.4, 145.4, 168.6$.

Anmerkung: Die Synthese erfolgte nur zum Test der Reaktionsbedingungen.

N-(4-Methylphenyl)sulfonyl-4-phenylbutanamid (113)

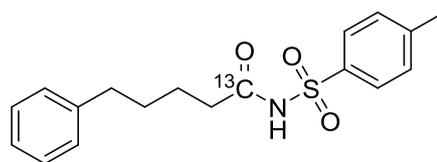
Synthese gemäß AV6 aus 4-Phenylbut-1-in (**68**; 65.1 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.), *p*-Toluolsulfonylazid (**48**; 118 mg, 0.60 mmol, 1.2 Äq.), H₂O (23 μ L, 1.25 mmol, 2.5 Äq.), CuI (10.0 mg, 0.05 mmol, 0.1 Äq.) und NEt₃ (85 μ L, 0.60 mmol, 1.2 Äq.) in CHCl₃ (1.00 mL). Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH₂Cl₂/MeOH 40:1 \rightarrow 10:1) wurde *N*-(4-Methylphenyl)sulfonyl-4-phenylbutanamid (**113**; 121 mg, 0.38 mmol, 76%) als schwach gelblicher Feststoff erhalten.



DC: $R_f = 0.66$ (EtOAc/Hexan 1:1; UV/Mostain); **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.81\text{--}1.90$ (m, 2 H), 2.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.53 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.04–7.32 (m, 7 H), 7.91–7.94 (m, 2 H), 9.06 (bs, 1 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.8, 25.8, 34.8, 35.5, 126.1, 128.4, 128.5, 129.7, 135.7, 141.0, 145.2, 171.1$; **HRMS** (EI, 70 eV) ber. für C₁₇H₁₉O₃N₁³²S₁: 317.1080; gef.: 317.1075.

[1-¹³C]-*N*-(4-Methylphenyl)sulfonyl-5-phenylpentanamid (114)

Synthetisiert nach AV6 aus [1-¹³C]-5-Phenylpent-1-in (**69b**; 75.0 mg, 0.52 mmol, 1.0 Äq.), *p*-Toluolsulfonylazid (**48**; 123 mg, 0.62 mmol, 1.2 Äq.), H₂O (25 μ L, 1.30 mmol, 2.5 Äq.), NEt₃ (100 μ L, 0.69 mmol, 1.3 Äq.) und CuI (10.0 mg, 0.05 mmol, 0.1 Äq.) in CHCl₃ (1.10 mL). Nach säulenchromatographischer Reinigung (EtOAc/Hexan 1:10 \rightarrow 1:1) wurde [1-¹³C]-*N*-(4-Methylphenyl)sulfonyl-5-phenylpentanamid (**114**; 114 mg, 0.34 mmol, 66%) als schwach gelblicher Feststoff erhalten.



DC: $R_f = 0.62$ (EtOAc/Hexan 1:1; UV/Mostain); **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.48\text{--}1.64$ (m, 4 H), 2.23–2.28 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.53 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 7.07–7.32 (m, 7 H), 7.91–7.94 (m, 2 H), 8.83 (bs,

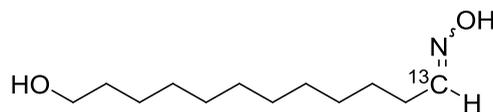
1 H); ^{13}C NMR (91 MHz, CDCl_3): δ = 21.8, 24.0 (d, J = 1.6 Hz), 30.6 (d, J = 3.6 Hz), 35.6, 36.2 (d, J = 50.3 Hz), 126.0, 128.5 (3), 129.8, 135.7, 141.9, 145.3, 171.0 (^{13}C); HRMS (EI, 70 eV) ber. für $^{12}\text{C}_{17}^{13}\text{C}_1\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}_1^{32}\text{S}_1$: 332.1270; gef.: 332.1270.

5.2.8.3 Aldoxim-Bildung^[100]

12-Hydroxydodecanal-[1- ^{13}C]-oxim (116)

[12- ^{13}C]-Dodec-11-in-1-ol (**87b**; 45.8 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äq.)

wurde gemäß Vorschrift AV2 (2 mol% Katalysator; 65 °C, 4 h) hydratisiert. Der Rohaldehyd **115** wurde in warmem (40–



50 °C) EtOH (3.00 mL) aufgenommen und zu einer Lösung von NaOAc (61.5 mg, 0.75 mmol, 3.0 Äq.) und $\text{NH}_2\text{OH} \times \text{HCl}$ (34.7 mg, 0.50 mmol, 2.0 Äq.) in H_2O (1.00 mL) getropft. Die Mischung wurde 2 h bei 95 °C gerührt, auf RT abgekühlt und der Großteil des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer entfernt. Zum Rückstand (1–2 mL) wurden CH_2Cl_2 (20 mL) und halbgesättigte NaCl-Lösung (20 mL) gegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (1 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4), am Vakuum eingeeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Et_2O /Pentan 1:1 \rightarrow 1.5:1) gereinigt. Es wurde 12-Hydroxydodecanal-[1- ^{13}C]-oxim (**116**; 47.1 mg, 0.22 mmol, 87%) als beiger Feststoff isoliert, welches als Gemisch der (*E*)/(*Z*)-Stereoisomere im Verhältnis 17:1 vorlag.

(*E*)-12-Hydroxydodecanal-[1- ^{13}C]oxim

DC: R_f = 0.28 (Et_2O /Pentan 2:1; Mostain); ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.24–1.31 (m, 14 H), 1.35–1.44 (m, 4 H), 2.18–2.24 (m, 2 H), 3.37 (td, J = 6.6, 5.2 Hz, 2 H), 4.29 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 6.62 (dt, J = 172.8, 5.4 Hz, 1 H), 10.68 (d, J = 7.6 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6): δ = 24.6 (d, J = 39.8 Hz), 25.6, 25.7, 28.8, 28.9 (d, J = 3.3 Hz), 29.0 (2), 29.1, 29.2, 32.6, 60.7, 150.4 (^{13}C); HRMS (EI, 70 eV) ber. für $^{12}\text{C}_{11}^{13}\text{C}_1\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_1$: 216.1913; gef.: 216.1919.

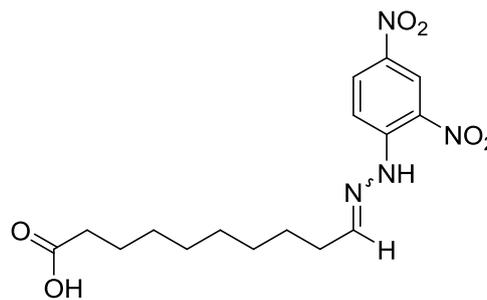
(*Z*)-12-Hydroxydodecanal-[1- ^{13}C]-oxim

DC: R_f = 0.29 (Et_2O /Pentan 2:1; Mostain); ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.24–1.31 (m, 14 H), 1.35–1.44 (m, 4 H), 2.05–2.11 (m, 2 H), 3.37 (td, J = 6.6, 5.2 Hz, 2 H), 4.29 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.28 (dt, J = 160.4, 6.0 Hz, 1 H), 10.32 (d, J = 8.7 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6): δ = 149.6 (^{13}C); HRMS (EI, 70 eV) ber. für $^{12}\text{C}_{11}^{13}\text{C}_1\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_1$: 216.1913; gef.: 216.1919.

5.2.8.4 Hydrazon-Bildung

10-(2-(2,4-Dinitrophenyl)hydrazono)decansäure (118)

10-Oxodecansäure (**117**; 28.0 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (1.00 mL) gelöst, *p*-TsOH \times H_2O (2.9 mg, 15.0 μmol , 0.1 Äq.) sowie 2,4-Dinitrophenylhydrazin (31.2 mg, 0.16 mmol, 1.05 Äq.) zugegeben und die Mischung 1.5 h bei 45 °C gerührt. Es wurde mit CH_2Cl_2 (10 mL) verdünnt, mit ges. NH_4Cl -Lösung (2 x 15 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel entfernt. Nach



säulenchromatographischer Reinigung (CH₂Cl₂/MeOH 40:1) wurde das Hydrazon **118** (51.0 mg, 0.14 mmol, 93%) als gelber Feststoff als Gemisch der (*E*)/(*Z*)-Stereoisomere im Verhältnis 7.7:1 erhalten.

(*E*)-10-(2-(2,4-Dinitrophenyl)hydrazono)decansäure

DC: *R*_f = 0.24 (CH₂Cl₂/MeOH 40:1; UV/Mostain); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.30–1.45 (m, 8 H), 1.59–1.71 (m, 4 H), 2.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 2.43 (td, *J* = 7.4, 5.5 Hz, 2 H), 7.54 (t, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 7.93 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 8.30 (ddd, *J* = 9.6, 2.6, 0.6 Hz, 1 H), 9.12 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 11.03 (bs, 1 H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 24.7, 26.4, 29.0, 29.2, 29.2, 32.6, 34.1, 116.6, 123.6, 128.8, 130.1, 137.8, 145.2, 152.8, 180.2; **HRMS** (ESI) ber. für C₁₆H₂₁O₆N₄ [(*M* – H)]: 365.14666, gef.: 365.14675.

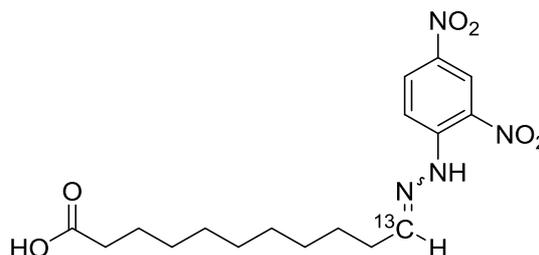
(*Z*)-10-(2-(2,4-Dinitrophenyl)hydrazono)decansäure

DC: *R*_f = 0.24 (CH₂Cl₂/MeOH 40:1; UV/Mostain); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.30–1.45 (m, 8 H), 1.59–1.71 (m, 4 H), 2.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 2.38 (td, *J* = 7.5, 5.6 Hz, 2 H), 6.96 (t, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 7.96 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 8.34 (ddd, *J* = 9.6, 2.6, 0.6 Hz, 1 H), 9.14 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 11.19 (bs, 1 H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 25.9, 27.4, 29.0, 29.1, 29.1, 29.4, 32.6, 34.1, 116.6, 123.5, 129.6, 130.2, 138.3, 145.4, 151.5, 180.1; **HRMS** (ESI) ber. für C₁₆H₂₁O₆N₄ [(*M* – H)]: 365.14666, gef.: 365.14675.

Anmerkung: Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift von HINTERMANN.^[66] Das thermodynamisch stabilere (*E*)-Isomer wird bevorzugt gebildet, siehe Literatur.^[102]

[11-¹³C]-(2-(2,4-Dinitrophenyl)hydrazono)undecansäure (**121**)

[11-¹³C]-Undec-10-insäure (**84b**; 49.3 mg, 0.27 mmol, 1.0 Äq.) wurde gemäß AV2 (2 mol% Katalysator; 65 °C, 4 h) hydratisiert. Das Reaktionsgemisch wurde direkt am Rotationsverdampfer eingeengt und rohe [11-¹³C]-Oxoundecansäure (**120**; quantitativ) als oranger Feststoff erhalten. [11-¹³C]-Oxoundecansäure



(**120**; 0.27 mmol, 1.0 Äq.) wurde anschließend in CH₂Cl₂ (1.50 mL) aufgenommen, *p*-TsOH x H₂O (5.1 mg, 27.0 μmol, 0.1 Äq.) und 2,4-Dinitrophenylhydrazin (56.2 mg, 0.28 mmol, 1.05 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 2 h bei 45 °C gerührt. Nach Zugabe von CH₂Cl₂ (10 mL) wurde mit ges. NH₄Cl-Lösung (2 x 15 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), das Lösungsmittel entfernt und säulenchromatographisch aufgereinigt (CH₂Cl₂/MeOH 40:1). Es wurde [11-¹³C]-(2-(2,4-Dinitrophenyl)hydrazono)undecansäure (**121**; 92.6 mg, 0.24 mmol, 90%) als gelber Feststoff isoliert, welcher als Gemisch der (*E*)/(*Z*)-Stereoisomere im Verhältnis 20:1 vorlag.

(*E*)-[11-¹³C]-(2-(2,4-Dinitrophenyl)hydrazono)undecansäure

DC: *R*_f = 0.27 (CH₂Cl₂/MeOH 40:1; UV/Mostain); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.29–1.44 (m, 10 H), 1.58–1.69 (m, 4 H), 2.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 2.40–2.46 (m, 2 H), 7.53 (dt, *J* = 156.3, 5.4 Hz, 1 H), 7.93 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 8.30 (ddd, *J* = 9.6, 2.6, 0.5 Hz, 1 H), 9.11 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 11.01 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 24.8, 26.4 (d, *J* = 1.9 Hz), 29.1, 29.2 (d, *J* = 3.5 Hz), 29.3, 29.4, 29.4, 32.6 (d, *J* = 49.0 Hz), 34.1, 116.6, 123.7, 128.8, 130.1, 137.8, 145.3 (d, *J* = 6.2 Hz), 152.8 (¹³C), 179.7; **HRMS** (ESI) ber. für ¹²C₁₆¹³C₁H₂₃O₆N₄ [(*M* – H)]: 380.16566, gef.: 380.16617.

(*Z*)-[11-¹³C]-(2-(2,4-Dinitrophenyl)hydrazono)undecansäure

DC: *R*_f = 0.24 (CH₂Cl₂/MeOH 40:1; UV/Mostain); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, ausgewählte Signale): δ = 1.29–1.44 (m, 10 H), 1.58–1.69 (m, 4 H), 2.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 6.96 (dt, *J* = 180.1, 5.4 Hz, 1 H), 7.96

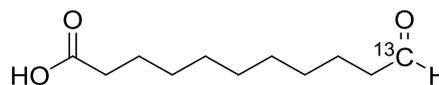
(d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 8.33 (ddd, $J = 9.6, 2.6, 0.4$ Hz, 1 H), 9.13 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 11.18 (bs, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , ausgewählte Signale): $\delta = 26.0, 27.5$ (d, $J = 38.3$ Hz), 29.1, 29.3, 29.4 (d, $J = 3.4$ Hz), 116.6, 123.6, 129.6, 130.3, 138.3, 145.4 (d, $J = 5.8$ Hz), 151.6 (^{13}C); HRMS (ESI) ber. für $^{12}\text{C}_{16}^{13}\text{C}_1\text{H}_{23}\text{O}_6\text{N}_4$ [(M – H) $^-$]: 380.16566, gef.: 380.16617.

Anmerkung: Nach der säulenchromatographischen Reinigung hielten sich hartnäckige CH_2Cl_2 -Spuren im Produkt, welche auch durch mehrtägiges Trocknen am Hochvakuum bestehen blieben. Erst durch erneutes Lösen in TBME und Einengen konnte ein lösungsmittelfreies Produkt erhalten werden.

Analytische Daten des Rohaldehyds [11- ^{13}C]-Oxoundecansäure (**120**)

DC: $R_f = 0.47$ (Et_2O /Pentan 1:1 + 1% AcOH; UV/Mostain);

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.24$ – 1.40 (m, 10 H), 1.57–
1.68 (m, 4 H), 2.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 2.39–2.45 (m, 2 H),



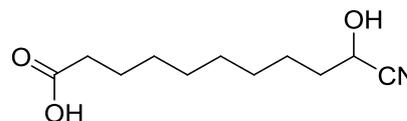
9.76 (dt, $J = 169.9, 1.9$ Hz, 1 H), 11.07 (bs, 1 H); ^{13}C NMR (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.2, 24.8, 29.1, 29.2, 29.3, 29.3, 29.4, 34.2, 44.0$ (d, $J = 38.8$ Hz), 180.1, 203.1 (^{13}C).

Anmerkung: Das ^1H -NMR-Spektrum zeigte rund um die Multipletts zusätzliche Signale, evtl. aufgrund von Feldinhomogenitäten.

5.2.8.5 α -Hydroxycarbonsäure-Synthese via Cyanhydrin

10-Cyano-10-hydroxydecansäure (**122**)^[104]

Zu einer auf 0 °C abgekühlten Lösung von KCN (147 mg, 2.25 mmol, 1.5 Äq.) in MeOH (3.00 mL) wurde tropfenweise 10-Oxodecansäure (**117**; 279 mg, 1.50 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH



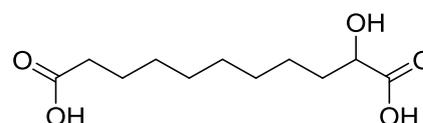
(4.00 mL) und anschließend AcOH (172 μL , 3.00 mmol, 2.0 Äq.) gegeben. Die Mischung wurde 10 min bei 0 °C gerührt, mit H_2O (20 mL) und EtOAc (20 mL) verdünnt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O (30 mL) und ges. NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingengt. Es wurde rohe 10-Cyano-10-hydroxydecansäure (**122**; 332 mg, 1.50 mmol, 100%) als farbloses Öl erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung weiter verwendet wurde.

DC: $R_f = 0.18$ (Et_2O /Pentan 1:2 + 1% AcOH; Mostain); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.30$ – 1.40 (m, 8 H), 1.46– 1.52 (m, 2 H), 1.61– 1.66 (m, 2 H), 1.82– 1.86 (m, 2 H), 2.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 4.47 (t, $J = 6.8$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.6, 24.7, 28.9, 29.0, 29.1, 29.1, 34.1, 35.3, 61.4, 120.1, 180.0$; HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_1$ [(M – H) $^-$]: 212.12922, gef.: 212.12927.

Anmerkung: Eine Lösung der Substanz in CDCl_3 zeigte keine allzu hohe Stabilität, weshalb eine rasche Weiterverarbeitung empfohlen wird.

2-Hydroxyundecandisäure (**123**)

Zu roher 10-Cyano-10-hydroxydecansäure (**122**; 332 mg, 1.50 mmol, 1.0 Äq.) wurde konz. HCl (4.00 mL) gegeben und die Mischung erst 19 h bei 80 °C, dann 1 h bei 100 °C gerührt. Nach



Abkühlen auf RT und Zugabe von H_2O (20 mL) wurde mit NaOH (12.5 M; 3 mL) alkalisiert, Et_2O (50 mL) zugegeben und die Phasen wurden getrennt. Nach erneutem Ansäuern mit konz. HCl (6 mL) und Extraktion mit Et_2O (3 x 30 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen mit ges. NH_4Cl -Lösung

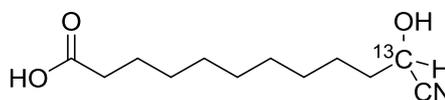
(30 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), eingengt und am HV getrocknet. Es wurde 2-Hydroxyundecandisäure (**123**; 329 mg, 1.42 mmol, 95%) als bräunlicher Feststoff erhalten, welche keine weitere Aufreinigung benötigte. Jedoch lässt sich bei Bedarf das Rohprodukt in H_2O umkristallisieren, wobei 2-Hydroxyundecandisäure (**123**; 218 mg, 0.94 mmol, 63%) als weiß-grauer Feststoff isoliert wird.

DC: $R_f = 0.10$ (Et_2O /Pentan 20:1 + 1% AcOH; Mostain); **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.29\text{--}1.49$ (m, 10 H), 1.57–1.68 (m, 3 H), 1.72–1.79 (m, 1 H), 2.28 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 4.10 (dd, $J = 7.7, 4.4$ Hz, 1 H); **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CD_3OD): $\delta = 26.1, 26.1, 30.2, 30.4, 30.4, 30.5, 34.9, 35.4, 71.4, 177.7, 178.0$.

Anmerkung: Eine säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel ist aufgrund der Polarität der Substanz nicht zu empfehlen. Das Produkt ist bei Raumtemperatur nicht in H_2O und CHCl_3 , aber besser in DMSO und vor allem MeOH löslich.

[11- ^{13}C]-11-Cyano-11-hydroxyundecansäure (**124**)^[104]

Gemäß Vorschrift AV1 (2 mol% Katalysator) wurde [11- ^{13}C]-Undec-10-insäure (**84b**; 91.6 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) hydratisiert. Die Lösung des Rohaldehyds **120** wurde direkt



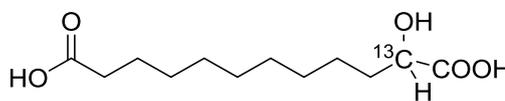
eingengt, in MeOH (2.00 mL) aufgenommen und bei 0 °C zu einer Lösung von KCN (48.8 mg, 0.75 mmol, 1.5 Äq.) in MeOH (1.00 mL) getropft. Nach Zugabe von AcOH (57.0 μL , 1.00 mmol, 2.0 Äq.) wurde 10 min bei 0 °C gerührt, mit H_2O (10 mL) und EtOAc (10 mL) verdünnt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert. Waschen der vereinigten organischen Phasen mit H_2O (20 mL) und ges. NaCl-Lösung (20 mL), Trocknung (MgSO_4) und Einengen ergab rohe [11- ^{13}C]-11-Cyano-11-hydroxyundecansäure (**124**; 131 mg, 0.50 mmol, 100%) als schwach gelbliches Öl.

DC: $R_f = 0.35$ (Et_2O /Pentan 1:1 + 1% AcOH; Mostain); **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.26\text{--}1.47$ (m, 12 H), 1.60–1.65 (m, 2 H), 1.79–1.85 (m, 2 H), 2.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 4.45 (dt, $J = 151.5, 6.7$ Hz, 1 H); **$^{13}\text{C NMR}$** (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.6, 24.7, 28.9$ (d, $J = 4.8$ Hz), 29.0, 29.2, 29.2, 29.3, 34.1, 35.2 (d, $J = 37.5$ Hz), 61.3 (^{13}C), 120.3 (d, $J = 59.3$ Hz), 179.9.

Anmerkung: Quantifizierung durch Zugabe von Tetrachlorethan (10.0 μL) als interner Standard.

[2- ^{13}C]-2-Hydroxydodecandisäure (**125**)

Rohe [11- ^{13}C]-11-Cyano-11-hydroxyundecansäure (**124**; 131 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) wurde in konz. HCl (3.00 mL) 5 h bei 115 °C gerührt, auf RT abgekühlt und mit H_2O (20



mL) verdünnt. Es wurde mit NaOH (12.5 M; 3 mL) alkalisiert, Et_2O (50 mL) zugegeben und die Phasen wurden getrennt. Nach Ansäuern mit konz. HCl (5 mL) und Extraktion mit Et_2O (3 x 30 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen mit ges. NH_4Cl -Lösung (30 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und am Rotationsverdampfer eingengt. [2- ^{13}C]-2-Hydroxydodecandisäure (**125**; 92.9 mg, 0.38 mmol, 76%) wurde nach Umkristallisation in H_2O (2 mL) als weißer Feststoff isoliert.

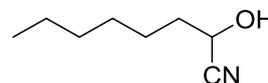
DC: $R_f = 0.12$ (Et_2O /Pentan 20:1 + 1% AcOH; Mostain); **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.27\text{--}1.49$ (m, 12 H), 1.57–1.68 (m, 3 H), 1.72–1.79 (m, 1 H), 2.28 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 4.09 (ddd, $J = 144.3, 7.8, 4.4$ Hz, 1 H); **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CD_3OD): $\delta = 26.1, 26.1, 30.2, 30.4, 30.4$ (d, $J = 5.0$ Hz), 30.5, 30.6, 34.9, 35.4

(d, $J = 36.3$ Hz), 71.4 (^{13}C), 177.7, 178.0 (d, $J = 59.2$ Hz); **HRMS** (EI, 70 eV) ber. für $^{12}\text{C}_{10}^{13}\text{C}_1\text{H}_{19}\text{O}_2$ [$\text{M}^+ - 63$]: 184.1413, gef.: 184.1415.

5.2.8.6 Synthese (*N*-geschützter) 1,2-Aminoalkohole *via* Cyanhydrin

2-Hydroxyoctannitril (**127**)^[104]

Zu einer Suspension von KCN (0.98 g, 15.0 mmol, 1.5 Äq.) in MeOH (20.0 mL) bei 0 °C wurde eine Lösung von Heptanal (**126**; 1.14 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (3.0 mL) getropft. Anschließend wurde AcOH (1.14 mL, 20.0 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und die Mischung 15 min bei 0 °C gerührt. Nach Verdünnung mit H₂O (20 mL) und EtOAc (20 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (2 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (20 mL) und ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingeengt. Es wurde 2-Hydroxyoctannitril (**127**; 1.41 g, 9.95 mmol, 100%) als farbloses Öl erhalten.

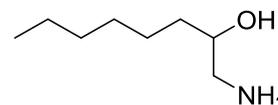


Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[252] **CAS-Nr.:** 66471-52-1; **DC:** $R_f = 0.22$ (Et₂O/Pentan 1:4; Mostain); **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.89$ (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.28–1.39 (m, 6 H), 1.46–1.54 (m, 2 H), 1.82–1.88 (m, 2 H), 2.71 (bs, 1 H), 4.48 (t, $J = 6.7$ Hz, 1 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.1, 22.6, 24.6, 28.7, 31.6, 35.4, 61.6, 120.1$.

Anmerkung: Das Produkt wies nach Lagerung im Kühlschrank (4 °C) über mehrere Wochen keine nennenswerte Zersetzung auf.

1-Aminooctan-2-ol (**128**)^[105]

Eine Lösung von 2-Hydroxyoctannitril (**127**; 70.6 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Et₂O (2.00 mL) wurde zu einer Suspension von LiAlH₄ (25.6 mg, 0.68 mmol, 1.35 Äq.) in trockenem Et₂O (2.00 mL) bei RT getropft. Die Reaktionsmischung wurde 3 h bei RT gerührt, bevor vorsichtig H₂O (0.10 mL) und NaOH (2 M; 2.00 mL) zugegeben wurden. Nach Filtration über Celite und Waschen mit TBME (40 mL) wurde die organische Phase mit HCl (1 M; 3 x 15 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit NaOH (2 M; ca. 30 mL) alkalisiert und mit TBME (5 x 20 mL) extrahiert. Nach Trocknung (MgSO₄) und Einengen der organischen Phase wurde 1-Aminooctan-2-ol (**128**; 51.0 mg, 0.35 mmol, 70%) als weißer Feststoff erhalten.



Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[253] **CAS-Nr.:** 4255-35-0; **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88$ (t, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.28–1.52 (m, 10 H), 2.34 (bs, 3 H), 2.52 (dd, $J = 12.4, 8.5$ Hz, 1 H), 2.79–2.82 (m, 1 H), 3.48–3.54 (m, 1 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.2, 22.7, 25.8, 29.5, 31.9, 35.0, 47.6, 72.2$.

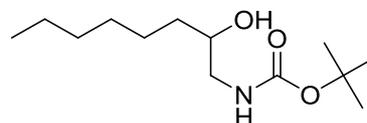
Anmerkung: Das Produkt zeigte bei der Dünnschichtchromatographie (SiO₂) keine geeigneten Laufeigenschaften bzw. konnte mit Mostain oder KMnO₄ nicht sauber detektiert werden, weshalb kein R_f -Wert bestimmt wurde.

Die Löslichkeit des Produkts in CDCl₃ ist gerade ausreichend für die NMR-Spektroskopie. Höhere Löslichkeit zeigt sich in DMSO-d₆, allerdings stört dann das Wassersignal des Lösungsmittels ($\delta = 3.3$ ppm) bei der Auswertung der Produktsignale im ¹H-NMR-Spektrum.

Ein Wechsel des Lösungsmittels der Reaktion von Et₂O zu THF resultiert in der Bildung von überwiegend 1-Heptanol: ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.19–1.66 (m, 10 H), 3.63 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H); ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 14.2, 22.7, 25.9, 29.2, 32.0, 33.0, 63.2.

tert-Butyl(2-hydroxyoctyl)carbamat (129)^[116]

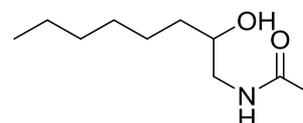
2-Hydroxyoctannitril (**127**; 141 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.), NiCl₂·6 H₂O (238 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) und Di-*tert*-butyldicarbonat (437 mg, 2.00 mmol, 2.0 Äq.) wurden in MeOH (8.00 mL) gelöst, die Mischung auf 0 °C abgekühlt und anschließend NaBH₄ (265 mg, 7.00 mmol, 7.0 Äq.) über einen Zeitraum von 10 min zugegeben. Es wurde 10 min bei 0 °C und 17 h bei RT gerührt und die Mischung am Rotationsverdampfer eingeengt, bevor der Rückstand in EtOAc (20 mL) und ges. NaHCO₃-Lösung (10 mL) aufgenommen wurde. Nach Filtration über Celite und Waschen mit EtOAc (50 mL) wurden die Phasen getrennt und die organische Phase getrocknet (MgSO₄) und eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Et₂O/Pentan 1:10→1:4→1:2) wurde *tert*-Butyl(2-hydroxyoctyl)carbamat (**129**; 162 mg, 0.66 mmol, 66%) als farbloses Öl isoliert.



Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[254] **DC**: *R*_f = 0.21 (Et₂O/Pentan 1:1; KMnO₄); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 1.28–1.45 (m, 19 H), 2.78–3.01 (m, 2 H), 3.27–3.31 (m, 1 H), 3.62–3.71 (m, 1 H), 5.15 (bs, 1 H); ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 22.7, 25.6, 28.5, 29.4, 31.8, 34.9, 46.8, 71.6, 79.6, 156.9; **HRMS** (EI, 70 eV) ber. für C₁₃H₂₇O₃N₁: 245.1985, gef.: 245.1993.

N-(2-Hydroxyoctyl)acetamid (130)^[115]

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 2-Hydroxyoctannitril (**127**; 141 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.), NiCl₂·6 H₂O (238 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) und Essigsäureanhydrid (0.14 mL, 1.50 mmol, 1.5 Äq.) in MeOH (8.00 mL) wurde NaBH₄ (265 mg, 7.00 mmol, 7.0 Äq.) über einen Zeitraum von 10 min gegeben und die Mischung bei 0 °C (10 min) und RT (17 h) gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand in EtOAc (20 mL) und ges. NaHCO₃-Lösung (10 mL) aufgenommen und die Mischung über Celite filtriert. Der Rückstand wurde mit EtOAc (50 mL) gewaschen, bevor die Phasen getrennt wurden und die organische Phase getrocknet (MgSO₄) und eingeengt wurde. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH₂Cl₂/MeOH 40:1) wurde *N*-(2-Hydroxyoctyl)acetamid (**130**; 132 mg, 0.71 mmol, 71%) als weißer Feststoff isoliert.

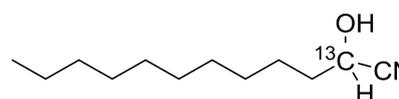


Bekannte Verbindung. **CAS-Nr.**: 4293-59-8; **DC**: *R*_f = 0.22 (CH₂Cl₂/MeOH 20:1; KMnO₄); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 3 H), 1.28–1.49 (m, 10 H), 2.01 (s, 3 H), 2.57 (bs, 1 H), 3.10 (ddd, *J* = 14.0, 7.8, 5.0 Hz, 1 H), 3.48 (ddd, *J* = 14.0, 6.6, 2.9 Hz, 1 H), 3.69–3.71 (m, 1 H), 6.02 (bs, 1 H); ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 14.2, 22.7, 23.4, 25.6, 29.4, 31.9, 35.3, 46.0, 71.6, 171.2; **HRMS** (EI, 70 eV) ber. für C₁₀H₂₂O₂N₁: 188.1645, gef.: 188.1644.

Anmerkung: In der Literatur finden sich keine Vergleichsdaten zu NMR-Spektren.

[2-¹³C]-2-Hydroxydodecannitril (132)^[104]

[1-¹³C]-Undec-1-in (**67b**; 68.3 mg, 0.45 mmol, 1.0 Äq.) wurde gemäß AV1 (3 mol% Katalysator) hydratisiert. Das rohe [1-¹³C]-Undecanal



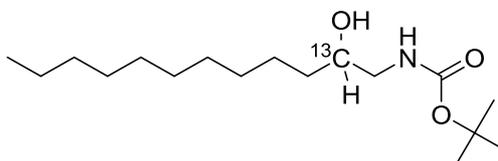
(**131**) wurde in MeOH (2.00 mL) aufgenommen und zu einer Suspension von KCN (44.0 mg, 0.68 mmol, 1.5 Äq.) in MeOH (2.00 mL) bei 0 °C getropft, bevor AcOH (51.0 µL, 0.90 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben wurde. Die Mischung wurde 20 min bei 0 °C gerührt und mit EtOAc (10 mL) und H₂O (10 mL) verdünnt. Nach Trennung der Phasen und Extraktion der wässrigen Phase mit EtOAc (3 x 20 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingeeengt. Rohes [2-¹³C]-2-Hydroxydodecannitril (**132**; 93.5 mg, 0.35 mmol, 78%) wurde als grünliches Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.36$ (Et₂O/Pentan 1:4; Mostain); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.27–1.56 (m, 16 H), 1.78–1.86 (m, 2 H), 3.82 (bs, 1 H), 4.44 (dt, $J = 151.4, 6.8$ Hz, 1 H); ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 14.2, 22.8, 24.7, 29.1 (d, $J = 4.7$ Hz), 29.4, 29.5, 29.6, 29.6, 32.0, 35.3 (d, $J = 37.6$ Hz), 61.3 (¹³C), 120.4 (d, $J = 59.1$ Hz).

Anmerkung: Quantifizierung durch Zugabe von Tetrachlorethan (10.0 µL) als interner Standard.

tert-Butyl([2-¹³C]-2-hydroxydodecyl)carbammat (134**)^[116]**

Rohes [2-¹³C]-2-Hydroxydodecannitril (**132**; 93.5 mg, 0.35 mmol, 1.0 Äq.) wurde in MeOH (3.00 mL) gelöst und NiCl₂·6 H₂O (83.9 mg, 0.35 mmol, 1.0 Äq.) sowie Di-*tert*-butyldicarbonat (154 mg, 0.71 mmol, 2. Äq.)

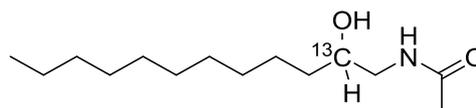


zugegeben. Die Mischung wurde auf 0 °C abgekühlt und NaBH₄ (93.4 mg, 2.47 mmol, 7.0 Äq.) über einen Zeitraum von 10 min zugegeben. Nach 10 minütigem Rühren bei 0 °C wurde 17 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt eingeeengt, der Rückstand in EtOAc (20 mL) und ges. NaHCO₃-Lösung (20 mL) aufgenommen und anschließend über Celite filtriert. Der Filterkuchen wurde mit EtOAc (60 mL) gewaschen, die Phasen wurden getrennt und die organische Phase getrocknet (MgSO₄) und eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Et₂O/Pentan 1:3→1:2.5→1:1) ergab *tert*-Butyl([2-¹³C]-2-hydroxydodecyl)carbammat (**134**; 88.2 mg, 0.29 mmol, 83%) als weißen Feststoff.

DC: $R_f = 0.36$ (Et₂O/Pentan 1:1; KMnO₄); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.26–1.45 (m, 27 H), 2.27 (bs, 1 H), 2.97–3.03 (m, 1 H), 3.29–3.33 (m, 1 H), 3.54–3.83 (m, 1 H), 4.92 (bs, 1 H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 14.3, 22.8, 25.6, 28.5, 29.5, 29.7, 29.7, 29.8, 29.8, 32.1, 35.0 (d, $J = 38.1$ Hz), 46.8 (d, $J = 40.0$ Hz), 71.9 (¹³C), 79.7, 157.0; **HRMS** (EI, 70 eV) ber. für ¹²C₁₆¹³C₁H₃₅O₃N₁: 302.2645, gef.: 302.2647.

N-([2-¹³C]-2-Hydroxydodecyl)acetamid (135**)^[115]**

Rohes [2-¹³C]-2-Hydroxydodecannitril (**132**; 20.8 mg, 36.7 µmol, 1.0 Äq.) wurde in MeOH (0.50 mL) gelöst und NiCl₂·6 H₂O (8.7 mg, 36.7 µmol, 1.0 Äq.) sowie



Essigsäureanhydrid (6.0 µL, 61.7 mmol, 1.7 Äq.) zugegeben. Die Mischung wurde auf 0 °C abgekühlt und NaBH₄ (9.7 mg, 25.7 mmol, 7.0 Äq.) zugegeben. Nach 10 minütigem Rühren bei 0 °C wurde 14 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt eingeeengt, der Rückstand in EtOAc (10 mL) und ges. NaHCO₃-Lösung (10 mL) aufgenommen und anschließend über Celite filtriert. Der Filterkuchen wurde mit EtOAc (40 mL) gewaschen, die Phasen wurden getrennt und die organische Phase getrocknet (MgSO₄)

und eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (CH₂Cl₂/MeOH 50:1→40:1) ergab *N*-([2-¹³C]-2-Hydroxydodecyl)acetamid (**135**; 7.3 mg, 29.9 μmol, 81%) als weißen Feststoff.

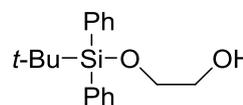
DC: *R*_f = 0.20 (CH₂Cl₂/MeOH 20:1; KMnO₄); **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.26–1.50 (m, 18 H), 2.01 (s, 3 H), 3.10 (ddd, *J* = 12.6, 8.5, 4.7 Hz, 1 H), 3.46–3.51 (m, 1.5 H), 3.87–3.93 (m, 0.5 H), 6.04 (bs, 1 H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ = 14.3, 22.8, 23.4, 25.6, 29.5, 32.0, 35.2 (d, *J* = 38.0 Hz), 46.0 (d, *J* = 39.2 Hz), 71.6, 171.4; **HRMS** (EI, 70 eV) ber. für ¹²C₁₃¹³C₁H₂₉O₂N₁: 244.2226, gef.: 244.2228.

5.2.9 Synthese unmarkierten und ¹³C-markierten Propargylalkohols

5.2.9.1 Darstellung von TBDPS-geschütztem 2-Hydroxyacetaldehyd (**140**) aus Ethylenglykol (**138**)^[119]

2-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)ethan-1-ol (**139**)

In einem geschlenkten Kolben wurde Ethylenglykol (**138**; 2.58 mL, 46.3 mmol, 6.0 Äq.) in trockenem THF (40.0 mL) vorgelegt und bei RT Imidazol (0.58 g, 8.50 mmol, 1.1 Äq.) im Ar-Gegenstrom zugegeben. Anschließend wurde *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (2.00 mL, 7.70 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft und die Mischung 25 h bei RT gerührt. Nach Verdünnung mit H₂O (50 mL) und Et₂O (50 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄), das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Et₂O/Pentan 1:20 → 1:10 → 1:4) wurde 2-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)ethan-1-ol (**139**; 2.04 g, 6.78 mmol, 88%) als farbloses viskoses Öl erhalten.

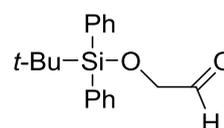


Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[255] **CAS-Nr.:** 138499-16-8; **DC:** *R*_f = 0.42 (Et₂O/Pentan 1:4; UV/KMnO₄); **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃): δ = 1.07 (s, 9 H), 3.67–3.71 (m, 2 H), 3.74–3.78 (m, 2 H), 7.36–7.46 (m, 6 H), 7.66–7.68 (m, 4 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): δ = 19.4, 27.0, 63.9, 65.2, 127.9, 129.9, 133.4, 135.7; **¹H NMR** (360 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.99 (s, 9 H), 3.52 (ψ-q, *J* = 5.6 Hz, 2 H), 3.65 (t, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 4.63 (t, *J* = 5.5 Hz, 2 H), 7.40–7.49 (m, 6 H), 7.63–7.66 (m, 4 H); **¹³C NMR** (91 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 18.8, 26.6, 62.1, 65.4, 127.8, 129.7, 133.3, 135.1; **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 243 (36) [(M-C₄H₉)⁺], 199 (62), 165 (100).

Anmerkung: Als Nebenprodukt der Reaktion kann *tert*-Butyldiphenylsilanol entstehen.

2-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)acetaldehyd (**140**)

2-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)ethan-1-ol (**139**; 1.23 g, 4.10 mmol, 1.0 Äq.) wurde im Ar-Gegenstrom in CH₂Cl₂ (8.00 mL) gelöst, IBX (1.49 g, 5.33 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben und DMSO (8.00 mL) zugetropft. Die Mischung wurde 1 h bei 50 °C gerührt, auf RT abgekühlt und über Celite abfiltriert. Nach Verdünnung mit EtOAc (25 mL) und H₂O (25 mL) wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit H₂O (2 x 30 mL) gewaschen. Nach Trocknung (MgSO₄) und Entfernen des Lösungsmittels wurde säulenchromatographisch (Et₂O/Pentan 1:10) aufgereinigt. Es wurde 2-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)acetaldehyd (**140**; 1.04 g, 3.48 mmol, 85%) als viskoses, schwach gelbliches Öl gewonnen.



Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[256] **CAS-Nr.:** 115869-43-7; **DC:** $R_f = 0.50$ (Et₂O/Pentan 1:4; Mostain); **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.10$ (s, 9 H), 4.21 (d, $J = 0.9$ Hz, 2 H), 7.36–7.45 (m, 6 H), 7.64–7.68 (m, 4 H), 9.72 (t, $J = 0.9$ Hz, 1 H); **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.4, 26.9, 70.1, 128.1, 130.2, 132.7, 135.7, 201.8$; **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 241 (56) [(M-C₄H₉)⁺], 223 (29), 163 (100), 105 (18).

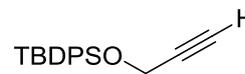
Anmerkung: Das Rohprodukt der Reaktion zeigt in der Regel bereits eine ausreichende Reinheit. Allerdings war das Rohprodukt trotz Lagerung bei 4 °C nicht sonderlich stabil (evtl. aufgrund von aciden Rückständen des IBX), da sich bereits nach ca. einer Woche Zersetzungsprodukte auf der DC und im NMR-Spektrum zeigten. Die Reinheit des gesäulten Produkts ist aber stabil. Die IBX-Oxidation in EtOAc als Lösungsmittel, wie in der Vorschrift von FERINGA^[119], führte nach 24 h bei 75 °C zu deutlich unreinem Produkt **140**.

5.2.9.2 Alkylierung von TBDPS-geschütztem 2-Hydroxyacetaldehyd (**140**) mit K₂CO₃/MeOH

Gemäß AV3 wurde 2-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)acetaldehyd (**140**; 155 mg, 0.52 mmol, 1.0 Äq.) alkyliert (20 h). Nach säulenchromatographischer Isolierung (Et₂O/Pentan 1:50) wurde eine Mischung (95.3 mg, 0.35 mmol, 67%) von *tert*-Butyldiphenyl(prop-2-in-1-yloxy)silan (**141a**) und *tert*-Butyl(methoxy)diphenylsilan (**144**) im Verhältnis 1 zu 3 erhalten.

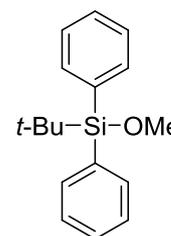
tert-Butyldiphenyl(prop-2-in-1-yloxy)silan (**141a**)

Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[257] **CAS-Nr.:** 88159-06-2; **DC:** $R_f = 0.90$ (Et₂O/Pentan 1:50; UV/Mostain); **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.06$ (s, 9 H), 2.37 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 4.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 2 H), 7.36–7.46 (m, 6 H), 7.67–7.73 (m, 4 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.3, 26.8, 52.6, 73.2, 82.2, 127.9, 130.0, 133.1, 135.8$; **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 237 (92) [(M-C₄H₉)⁺], 207 (100), 181 (12).



tert-Butyl(methoxy)diphenylsilan (**144**)

Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[258] **CAS-Nr.:** 76358-47-9; **DC:** $R_f = 0.90$ (Et₂O/Pentan 1:50; UV/Mostain); **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.04$ (s, 9 H), 3.53 (s, 3 H), 7.36–7.46 (m, 6 H), 7.67–7.73 (m, 4 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.3, 26.9, 52.3, 127.8, 129.7, 133.7, 135.7$; **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 213 (100) [(M-C₄H₉)⁺], 183 (37).

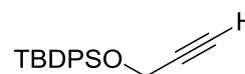


5.2.9.3 Alkylierung von TBDPS-geschütztem 2-Hydroxyacetaldehyd (**140**) mit NaOMe/THF

tert-Butyldiphenyl(prop-2-in-1-yloxy)silan (**141a**)

Gemäß AV4 (30 min bei -78 °C, 10 min bei RT) wurde 2-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)acetaldehyd (**140**; 149 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) alkyliert. Nach säulenchromatographischer Isolierung (Et₂O/Pentan 1:50) wurde *tert*-Butyldiphenyl(prop-2-in-1-yloxy)silan (**141a**; 97.8 mg, 0.33 mmol, 66%) als farbloses Öl gewonnen.

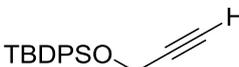
Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[257] **CAS-Nr.:** 88159-06-2; **DC:** $R_f = 0.90$ (Et₂O/Pentan 1:50; UV/Mostain); **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.06$ (s, 9 H), 2.37



(t, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 4.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 2 H), 7.36–7.46 (m, 6 H), 7.67–7.73 (m, 4 H); $^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.3, 26.8, 52.6, 73.2, 82.2, 127.9, 130.0, 133.1, 135.8$; **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 237 (92) $[(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9)^+]$, 207 (100), 181 (12).

5.2.9.4 Schützung von Propargylalkohol (136a) mit *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid^[120]

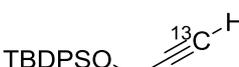
tert-Butyldiphenyl(prop-2-in-1-yloxy)silan (141a)

Propargylalkohol (**136a**; 0.84 g, 15.0 mmol, 1.0 Äq.) und Imidazol (2.25 g, 33.0 mmol, 2.2 Äq.) wurden in DMF (15.0 mL) gelöst und  *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (4.54 g, 16.5 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft. Die Mischung wurde 5 h bei RT gerührt und mit ges. NH_4Cl -Lösung (30 mL) sowie Hexan (30 mL) verdünnt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Hexan (2 x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung (4 x 20 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Et_2O /Pentan 1:20) ergab *tert*-Butyldiphenyl(prop-2-in-1-yloxy)silan (**141a**; 4.21 g, 14.3 mmol, 95%) als farbloses Öl.

Analytische Daten: siehe 5.2.9.3

5.2.9.5 ^{13}C -Alkinylierung von TBDPS-geschütztem 2-Hydroxyacetaldehyd (140) mit NaOMe/THF

tert-Butyldiphenyl($[\text{3-}^{13}\text{C}]$ -prop-2-in-1-yloxy)silan (141b)

In Anlehnung an AV4 (15 min bei -78 °C, 15 min bei RT) wurde 2-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)acetaldehyd (**140**; 154 mg, 0.52 mmol, 1.0 Äq.) mit  ^{13}C -Bestmann-Ohira-Reagenz (^{13}C -BOR) alkinyliert. Nach säulenchromatographischer Isolierung (Et_2O /Pentan 1:20) wurde *tert*-Butyldiphenyl($[\text{3-}^{13}\text{C}]$ -prop-2-in-1-yloxy)silan (**141b**; 90.1 mg, 0.30 mmol, 60%) als farbloses Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.90$ (Et_2O /Pentan 1:50; UV/Mostain); $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.07$ (s, 9 H), 2.36 (dt, $J = 250.1, 2.4$ Hz, 1 H), 4.31 (dd, $J = 4.2, 2.4$ Hz, 2 H), 7.34–7.46 (m, 6 H), 7.69–7.74 (m, 4 H); $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.3, 26.8, 52.6$ (d, $J = 13.0$ Hz), 73.2 (^{13}C), 82.4 (d, $J = 172.7$ Hz), 127.9, 130.0, 133.2, 135.8.

5.2.9.6 Entschützung von TBDPS-Alkohol 141a im NMR-Rohr^[121]

tert-Butyldiphenyl(prop-2-in-1-yloxy)silan (**141a**; 11.4 mg, 38.7 μmol , 1.0 Äq.) wurde in $\text{MeOD}-d_4$ (0.50 mL) gelöst, Tris(hydroxymethyl)aminomethan (4.4 mg, 36.3 μmol) als interner Standard zugegeben und die Mischung zur vollständigen Lösung der Komponenten leicht erwärmt (~ 35 °C). Anschließend wurde zermörsertes NaOH (36.0 mg, 0.9 mmol) zugegeben und nach 30 min sowie nach 20 h ein ^1H -NMR-Spektrum gemessen. Ausbeute an Propargylalkoholat nach 30 min: 83%; Ausbeute nach 20 h: 94%.

Propargylalkoholat: $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, $\text{MeOD}-d_4$): $\delta = 4.22$ (bs, 2 H).

TRIS: $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, $\text{MeOD}-d_4$): $\delta = 3.48$ (bs, 2 H).

5.2.9.7 Erstellen einer Kalibriergeraden zur Quantifizierung von Propargylalkohol 136a mit Natriumsalicylat

Zur Datengewinnung der Kalibriergeraden wurden Propargylalkohol (**136a**; x mg) und Natriumsalicylat (y mg) in einer H₂O/MeOH-Mischung (1:1; 10.0 mL) gelöst, 0.20 mL dieser Lösung mit D₂O auf 0.50 mL aufgefüllt und ein ¹H-NMR-Spektrum (4 Scans, 15 sec Delay-Zeit) gemessen (Tabelle 5.1).

Tabelle 5.1. Sammlung der Daten zur Erstellung der Kalibriergeraden in Abbildung 5.1.^[a]

Datenpunkt	m (x) [mg]	m (y) [mg]	m (x) / m (y)	I (x)	I (y)	I (x) / I (y)
1	32.9	325.1	0.101	0.93	2	0.465
2	34.8	198.6	0.175	2.15	2	1.075
3	38.6	80.8	0.478	6.16	2	3.08
4	33.9	34.8	0.974	11.94	2	5.97

[a] x = Propargylalkohol; y = Na-Salicylat.

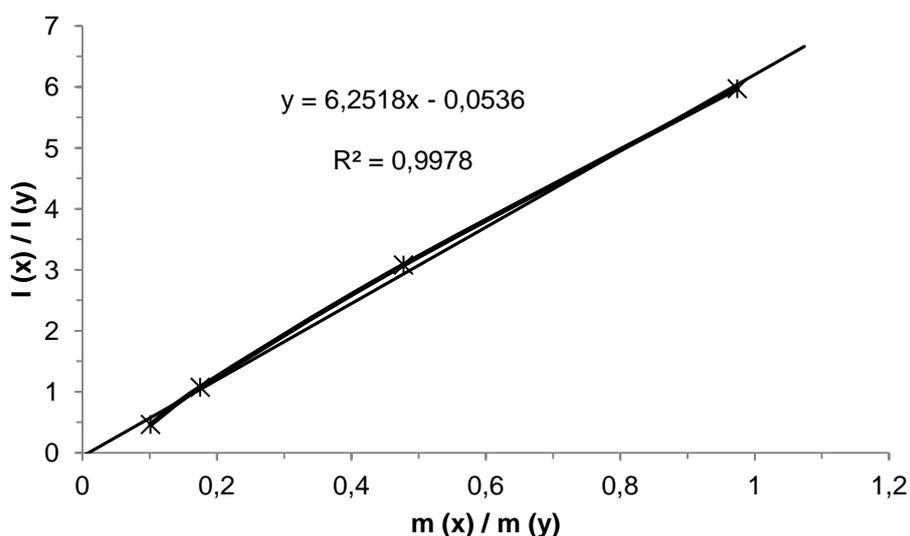


Abbildung 5.1. Kalibriergerade zur Quantifizierung der Propargylalkohol-Lösung (R^2 = Bestimmtheitsmaß).

Zur Verwendung der Kalibriergeraden ist eine mathematische Einschätzung der Präzision (bzw. des statistischen Fehlers) sowie der Richtigkeit (bzw. des systematischen Fehlers) sinnvoll.^[259] An dieser Stelle sei erwähnt, dass die Präzision der Analysenmethode immer mit der Richtigkeit einhergeht, wohingegen ein hohes Ausmaß an Präzision kein Garant für die Richtigkeit darstellt.

- **Richtigkeit.** Die Berechnung der Wiederfindungsrate w_x des Propargylalkohols jeder Messung erfolgte aus der gefundenen Stoffmenge \bar{n} und der wahren Stoffmenge n_w gemäß:

$$w_x = \frac{\bar{n}}{n_w} \times 100$$

Die Wiederfindungsrate w der gesamten Analysenmethode als Maß für die Richtigkeit bzw. des systematischen Fehlers der Kalibriergeraden erfolgte folgendermaßen (w_x = Wiederfindungsrate des Datenpunktes x; $n(w_x)$ = Anzahl der einzelnen w_x):

$$w = \frac{\sum_{x=1}^4 w_x}{n(w_x)} = \frac{(94 + 99.5 + 96 + 96)\%}{4} = 96\%$$

- **Präzision.** Zur Abschätzung der Präzision bzw. des statistischen Fehlers wurden die Standardabweichungen s der Integrationen des IS-Signals (m bei 6.94–7.02 ppm) und des Propargylalkohol-Signals (d bei 4.25 ppm) sowie die Standardabweichung der Masseneinwaagen des IS berechnet. Die Integrationen wurden für die entsprechenden Signale je 4 mal nacheinander ausgeführt (bei allen 4 verfügbaren ^1H -Spektren) und die Standardabweichung s berechnet nach:

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (l_i - \bar{l})^2}{n - 1}}$$

Für das IS-Integral ergab sich eine Standardabweichung $s_{\text{IS}} = 0.0078$, für das Propargylalkohol-Signal eine Standardabweichung $s_{\text{OH}} = 0.0063$.

Für die Einwaage des IS wurde eine Streuung von $s_E = \pm 0.0002$ g um den tatsächlichen Wert angenommen (s_E = Standardabweichung der Probeneinwaage).

Zur Bewertung des Gesamtfehlers (Probeneinwaage, Integrationsfehler) der Analysenmethode wird das Fehlerfortpflanzungsgesetz angewandt und die Fehlervarianz s^2 berechnet nach (m = Anzahl der Proben; n = Anzahl wie oft jede Probe gemessen/integriert wurde):

$$s^2 = \frac{s_E^2}{m} + \frac{s_{\text{IS}}^2}{n \times m} + \frac{s_{\text{OH}}^2}{n \times m} = \frac{0.0002^2}{4} + \frac{0.0078^2}{4 \times 4} + \frac{0.0063^2}{4 \times 4} = 0.63 \times 10^{-5}$$

- **Vertrauensintervall.** Die Angabe der Propargylalkohol-Konzentration unter Verwendung der Kalibriergeraden erfordert eine Abschätzung des Unsicherheitsfaktors. Dieser wird errechnet aus der Standardabweichung s , der Anzahl der Analysenproben m sowie dem Student-t-Faktor mit der gewählten Wahrscheinlichkeit P sowie der Anzahl der Freiheitsgrade f :

$$\Delta x = \frac{s}{\sqrt{m}} \times t(P, f)$$

Für drei Freiheitsgrade und einer erforderlichen Wahrscheinlichkeit von 95% ist $t(P, f) = 2.353$ und

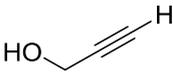
$$\text{somit wäre } \Delta x = \frac{2.51 \times 10^{-3}}{\sqrt{4}} \times 2.353 = 2.95 \times 10^{-3} \approx 0.3\% .$$

Für drei Freiheitsgrade und einer erforderlichen Wahrscheinlichkeit von 99% ist $t(P, f) = 4.541$ und

$$\text{somit wäre } \Delta x = \frac{2.51 \times 10^{-3}}{\sqrt{4}} \times 4.541 = 5.70 \times 10^{-3} \approx 0.6\% .$$

5.2.9.8 Entschützung von TBDPS-Alkohol 141a^[121]

Prop-2-in-1-ol (136a)

tert-Butyldiphenyl(prop-2-in-1-yloxy)silan (**141a**; 79.0 mg, 0.27 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einer NaOH-MeOH-Lösung (10 w-%; 2.00 mL) gelöst und 1 h bei 75 °C gerührt. Nach  Abkühlen auf RT wurde mit H₂O (4.00 mL) verdünnt und die trübe Suspension mit Hexan (2 x 4 mL) gewaschen. Es wurde bei 5–10 °C unter Rühren mit HCl aq. (6 M; 0.70 mL) auf einen pH = 6–7 gebracht. Es wurde eine 37 mM Propargylalkohol-Lösung in MeOH/H₂O erhalten, was einer Ausbeute der Entschützung von 86% entspricht.

Bekanntes Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[260] **CAS-Nr.:** 107-19-7; **DC:** $R_f = 0.50$ (Et₂O/Pentan 1:1; KMnO₄); **¹H NMR** (250 MHz, D₂O): $\delta = 2.86$ (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 4.25 (d, $J = 2.4$ Hz, 2 H).

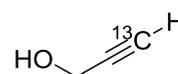
Anmerkung: Ein Teil (0.70 mL) der Produktlösung sollte als reine Propargylalkohol-Lösung ohne IS-Zusatz für mögliche biochemische Anwendungen zur Verfügung stehen. Deshalb wurde die Quantifizierung an dem restlichen Volumen (5.00 mL) der Produktlösung mit dem internen Standard Na-Salicylat durchgeführt und die Ausbeute auf das Gesamtvolumen (5.70 mL) hochgerechnet. Zur Quantifizierung wurden 5.00 mL der Produktlösung mit Na-Salicylat (51.5 mg, 0.321 mmol) als internem Standard versetzt und 0.2 mL dieser Mischung mit D₂O auf 0.5 mL aufgefüllt. Die Ausbeute wurde mithilfe des erhaltenen Integralverhältnisses und der Kalibriergeraden aus Abbildung 5.1 berechnet. Zur Integration des internen Standards wurde das Multiplett bei 6.94–7.02 ppm herangezogen. Zur ¹H-NMR-Messung wurden 4 Scans mit 15 sec Delay-Zeit gewählt.

5.2.9.9 Entschützung von ¹³C-TBDPS-Alkohol **141b**^[121]

[3-¹³C]-Prop-2-in-1-ol (**136b**)

tert-Butyldiphenyl([3-¹³C]-prop-2-in-1-yloxy)silan (**141b**; 77.7 mg, 0.26 mmol, 1.0 Äq.)

wurde in NaOH-MeOH-Lösung (10 w-%; 2.00 mL) gelöst und 1 h bei 75 °C gerührt.



Nach Abkühlen auf RT wurde mit H₂O (4.00 mL) verdünnt und die trübe Suspension mit Hexan (2 x 5 mL) gewaschen. Anschließend wurde bei 5–10 °C unter Rühren mit HCl aq. (6 M; 0.80 mL) neutralisiert (pH = 6–7). Es wurde eine 36 mM Lösung von ¹³C-Propargylalkohol **136b** in MeOH/H₂O erhalten, was einer Ausbeute der Entschützung von 92% entspricht.

DC: $R_f = 0.50$ (Et₂O/Pentan 1:1; KMnO₄); **¹H NMR** (250 MHz, D₂O): $\delta = 2.34$ (t, $J = 2.4$ Hz, 0.5 H), 4.24 (dd, $J = 4.2, 2.4$ Hz, 2 H).

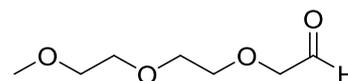
Anmerkung: Die Quantifizierung mit Na-Salicylat (45.0 mg, 0.28 mmol) erfolge wie bei Kapitel 5.2.8.7 mit einem Teil (3.00 mL) der Produktlösung und Hochrechnung auf das Gesamtvolumen (6.60 mL), um eine Lösung des ¹³C-markierten Propargylalkohols ohne internem Standard parat zu haben. Die Ausbeute wurde wiederum aus dem erhaltenen Integralverhältnis und der Kalibriergeraden aus Abbildung 5.1 berechnet. Zur Integration des internen Standards wurde das Multiplett bei 6.94–7.02 ppm herangezogen. Zur ¹H-NMR-Messung wurden 4 Scans mit 25 sec Delay-Zeit gewählt. Im ¹H-NMR-Spektrum ist nur ein Teil des Dubletts von Triplets des Alkinprotons bei 2.34 ppm zu sehen. Das zweite Triplet des Multipletts fällt mit dem breiten MeOH-Signal bei ca. 3.4 ppm zusammen.

5.2.10 IBX-Oxidation von Triethylglykolmonomethylether

2-(2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy)acetaldehyd (**143**)

Triethylglykolmonomethylether (**142**; 0.49 g, 3.00 mmol, 1.0 Äq.) wurde

in EtOAc (20.0 mL) gelöst und IBX (2.52 g, 9.00 mmol, 3.0 Äq.)



zugegeben. Die Mischung wurde 3.5 h bei 80 °C gerührt, auf RT abgekühlt und abfiltriert. Der Filterkuchen wurde mit EtOAc (3 x 40 mL) nachgewaschen und das Filtrat eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (EtOAc/Hexan 50:1) wurde 2-(2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy)acetaldehyd (**143**; 348 mg, 2.14 mmol, 71%) als farbloses Öl isoliert.

Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[261] **CAS-Nr.:** 132997-94-5; **DC:** $R_f = 0.46$ (EtOAc/Hexan 50:1; KMnO₄); **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.39$ (s, 3 H), 3.54–3.58 (m, 2 H), 3.64–3.78 (m, 6 H), 4.16 (d, $J = 0.8$ Hz, 2 H), 9.73 (t, $J = 0.9$ Hz, 1 H); **¹³C NMR** (63 MHz,

CDCl₃): δ = 59.1, 70.7, 70.8, 71.3, 72.0, 76.9, 201.0; **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 103 (9) [(M-C₃H₇O)⁺], 87 (22), 59 (100).

Anmerkung: Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift von FERINGA.^[119]

5.3 1,3-dipolare Cycloadditionen und ¹³C-Click (Kapitel 2)

5.3.1 Allgemeine Vorschriften

(repräsentativ für 0.50 mmol Ansätze)

Alkin-Azid Cycloaddition durch CuI-Katalyse (CuAAC) AV7^[154]

CuI (1.9 mg, 0.01 mmol, 2 mol%), *N,N*-Diisopropylethylamin (3.4 μ L, 0.02 mmol, 0.04 Äq.) und AcOH (1.1 μ L, 0.02 mmol, 0.04 Äq.) wurden in CH₂Cl₂ (0.50 mL) vorgelegt. Anschließend wurden im Ar-Gegenstrom das terminale Alkin (0.50 mmol, 1.0 Äq.) sowie Benzylazid (**102**; 70.0 mg, 0.53 mmol, 1.05 Äq.) zugetropft und das Reaktionsgefäß verschlossen. Die Mischung wurde für die angegebene Zeit bei RT gerührt, mit CH₂Cl₂ (20 mL) verdünnt und mit ges. NH₄Cl-Lösung (mit 5 % v/v NH₄OH; 3 x 10 mL) gewaschen. Nach Trocknung (MgSO₄) und Filtration wurde die organische Phase am Rotationsverdampfer eingeeengt und anschließend über Nacht am Hochvakuum getrocknet. Das so isolierte Produkt benötigte keine weitere Aufreinigung.

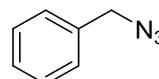
Cp*RuCl(PPh₃)₂-katalysierte Alkin-Azid Cycloaddition (RuAAC) AV8^[134]

Eine Mischung des terminalen Alkins (0.50 mmol, 1.0 Äq.) und Benzylazid (**102**; 70.6 mg, 0.57 mmol, 1.1 Äq.) in 1,4-Dioxan (0.50 mL) wurde unter Ar-Gegenstrom zu einer Lösung von Cp*RuCl(PPh₃)₂ (**PM**; 7.9 mg, 10.0 μ mol, 2 mol%) in 1,4-Dioxan (2.00 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wurde im geschlossenen Reaktionsgefäß für die angegebene Zeit bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Mischung direkt auf eine Kieselgel-Säule aufgetragen und das Produkt säulenchromatographisch (EtOAc/Hexan 1:2→2:1) isoliert.

5.3.2 Vorarbeiten zu 1,3-dipolaren Cycloadditionen

5.3.2.1 Benzylazid (**102**)^[149]

Benzylbromid (**152**; 428 mg, 2.50 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einer Aceton/H₂O-Mischung (4:1; 50.0 mL) gelöst und NaN₃ (195 mg, 3.00 mmol, 1.2 Äq.) auf ein Mal zugegeben. Die Mischung wurde 17 h bei RT gerührt und mit CH₂Cl₂ (50 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (1 x 30 mL) gewaschen. Nach Trocknung (MgSO₄) und Filtration wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt und Benzylazid (**102**; 319 mg, 2.40 mmol, 96%) als gelbliches Öl erhalten, welches ohne Aufreinigung weiter verwendet wurde.

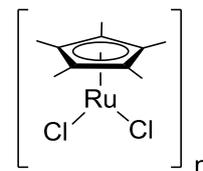


Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[149] **CAS-Nr.:** 622-79-7; **DC:** R_f = 0.56 (Et₂O/Pentan 1:50; UV); **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃): δ = 4.34 (s, 2 H), 7.31–7.41 (m, 5 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): δ = 55.0, 128.4, 128.5, 129.0, 135.5.

5.3.2.2 Synthese von Cp*RuCl(PPh₃)₂ (PM)^[134]

Pentamethylcyclopentadienylruthenium(III)chlorid Polymer [Cp*RuCl₂]_n (153)

RuCl₃ · 3 H₂O (1.89 g, 6.75 mmol, 1.0 Äq.) wurde im Ar-Gegenstrom in entgastem MeOH (20.0 mL) vorgelegt. Pentamethylcyclopentadien (2.50 mL, 16.0 mmol, 2.37 Äq.) wurde tropfenweise zugegeben und die Mischung 7h bei 78 °C unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde der Feststoff abfiltriert, mit kaltem EtOH (1 x 30 mL) und kaltem Hexan (3 x 30 mL) gewaschen und über Nacht am Hochvakuum getrocknet. Pentamethylcyclopentadienylruthenium(III)chlorid Polymer (**153**; 1.73 g, 5.64 mmol, 84%) wurde als dunkelbraunes Pulver erhalten.

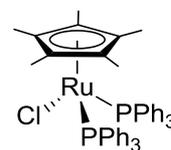


Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[134] **CAS-Nr.:** 96503-27-4; ¹H NMR (360 MHz, C₆D₆): δ = 1.46 (s, 15 H).

Anmerkung: Substanz wurde bei 4 °C gelagert.

Pentamethylcyclopentadienylbis(triphenylphosphin)ruthenium(II)chloride Cp*RuCl(PPh₃)₂ (PM)

[Cp*RuCl₂]_n (**153**; 0.30 g, 0.98 mmol, 1.0 Äq.) und PPh₃ (1.38 g, 5.28 mmol, 5.4 Äq.) wurden im Ar-Gegenstrom zu entgastem EtOH (30.0 mL) gegeben und die Reaktionsmischung 40 h bei 90 °C unter Rückfluss gerührt. Die Mischung wurde auf RT abgekühlt, der Feststoff abfiltriert und mit kaltem EtOH (1 x 10 mL) sowie kaltem Hexan (1 x 20 mL) gewaschen. Nach Trocknung am Hochvakuum über Nacht wurde Pentamethylcyclopentadienylbis(triphenylphosphin)ruthenium(II)chloride (**PM**; 0.66 g, 0.82 mmol, 84%) als oranges Pulver gewonnen, welches ohne zusätzliche Aufreinigung weiter verwendet wurde.

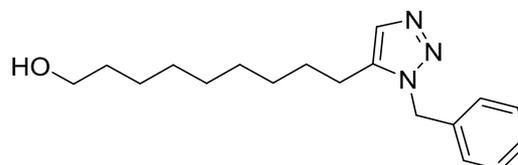
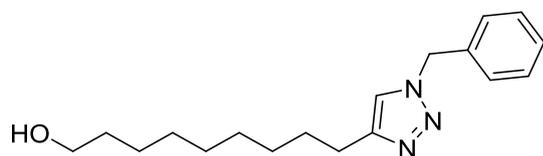


Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[134] **CAS-Nr.:** 92361-49-4; ¹H NMR (360 MHz, C₆D₆): δ = 1.15 (t, J = 1.6 Hz, 15 H), 6.90–7.79 (m, 30 H); ³¹P NMR (146 MHz, C₆D₆): δ = 41.6 (s).

Anmerkung: Substanz wurde bei 4 °C gelagert. Ein zusätzliches Signal im ³¹P-NMR-Spektrum (25.7 ppm) deutet eine Verunreinigung durch Triphenylphosphinoxid an.

5.3.3 Unkatalysierte thermische 1,3-dipolare Cycloaddition

9-(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)nonan-1-ol (154) und 9-(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)nonan-1-ol (155)



Undec-10-in-1-ol (**86**; 85.1 mg, 506 μmol, 1.0 Äq.) und Benzylazid (**102**; 70.8 mg, 531 μmol, 1.05 Äq.) wurden in Toluol (2.00 mL) gelöst und 120 h bei 115 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und eine Mischung (148.2 mg) der regioisomeren 1,4- (**154**; 44%) und 1,5-Produkte (**155**; 36%) im Verhältnis 1.24:1 sowie restliches Undec-10-in-1-ol (**86**; 19%) als weiß-gelber Feststoff erhalten.

9-(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)nonan-1-ol (**154**; 1,4-Regioisomer): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, ausgewählte Signale): δ = 2.66 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 5.46 (s, 2 H); ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃, ausgewählte Signale) δ = 32.7, 53.8, 120.6, 148.7.

9-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)nonan-1-ol (**155**; 1,5-Regioisomer): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , ausgewählte Signale): $\delta = 2.47$ (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 5.48 (s, 2 H), 7.48 (s, 1 H); $^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CDCl_3 , ausgewählte Signale): $\delta = 23.0, 32.6, 51.5, 132.3, 134.9, 137.4$.

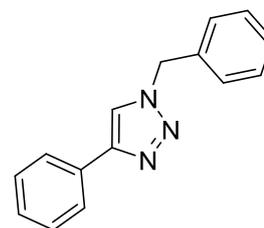
Anmerkung: Die Quantifizierung der Produktmischung erfolgte durch Zugabe von Tetrachlorethan (10.0 μL) als interner Standard.

Das Edukt Undec-10-in-1-ol (**86**) wurde an folgenden Signalen identifiziert: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , ausgewählte Signale): $\delta = 1.94$ (t, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 2.16 (td, $J = 7.1, 2.4$ Hz, 2 H); $^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CDCl_3 , ausgewählte Signale): $\delta = 18.3, 68.1, 84.6$.

5.3.4 Testreaktion der CuAAC mit Phenylacetylen und Benzylazid

N-Benzyl-4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol (**156**)

Gemäß AV7 wurde CuI (1.9 mg, 0.01 mmol, 2 mol%), *N,N*-Diisopropylethylamin (3.4 μL , 0.02 mmol, 0.04 Äq.), AcOH (1.1 μL , 0.02 mmol, 0.04 Äq.), Phenylacetylen (**111**; 51.0 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) und Benzylazid (**102**; 70.0 mg, 0.53 mmol, 1.05 Äq.) zu CH_2Cl_2 (0.50 mL) gegeben und die Mischung 19 h gerührt. Es wurde *N*-Benzyl-4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol (**156**; 118 mg, 0.50 mmol, 100%) als weißer Feststoff gewonnen.



Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[154] CAS-Nr.: 108717-96-0; DC: $R_f = 0.10$ ($\text{Et}_2\text{O}/\text{Pentan 1:2}$; Mostain); $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.56$ (s, 2 H), 7.29–7.41 (m, 8 H), 7.65 (s, 1 H), 7.78–7.81 (m, 2 H); $^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CDCl_3) $\delta = 54.4, 119.6, 125.8, 128.2, 128.4, 128.9, 128.9, 129.3, 130.7, 134.8, 148.4$.

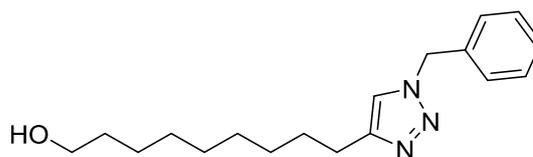
5.3.5 Katalysierte 1,3-dipolare Cycloadditionen mit Undec-10-in-1-ol

5.3.5.1 Cu-Katalyse

9-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)nonan-1-ol (**154**)

a) CuSO_4 -Katalyse

Undec-10-in-1-ol (**86**; 96.1 mg, 0.57 mmol, 1.0 Äq.) und Benzylazid (**102**; 76.1 mg, 0.57 mmol, 1.0 Äq.) wurden in einer $\text{H}_2\text{O}/t\text{-BuOH}$ -Mischung (1:1, 2.00 mL) gelöst und Na-Ascorbat aq. (1.0 M, 57.0 μL , 57.0 μmol , 0.1 Äq.)



sowie CuSO_4 aq. (0.1 M, 120 μL , 12.0 μmol , 2 mol%) zugetropft. Die Mischung wurde 48 h bei 50 °C gerührt (DC-Kontrolle) und anschließend auf RT abgekühlt. Nach Zugabe von H_2O (5 mL) und CH_2Cl_2 (10 mL) wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit H_2O (20 mL) und ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen. Trocknung (MgSO_4) und Entfernung des Lösungsmittels ergibt 9-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)nonan-1-ol (**154**; 170 mg, 0.56 mmol, 99%) als beigen Feststoff.

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.21$ –1.41 (m, 10 H), 1.50–1.70 (m, 4 H), 2.64–2.71 (m, 2 H), 3.63 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 5.49 (s, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 7.23–7.41 (m, 5 H); $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) $\delta = 25.8$ (2), 29.3, 29.3, 29.5, 29.5, 29.6, 32.9, 54.1, 63.1, 120.6, 128.1, 128.7, 129.2, 135.2, 149.1; HRMS (EI, 70 eV) ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_1\text{N}_3$: 301.2149, gef.: 301.2148.

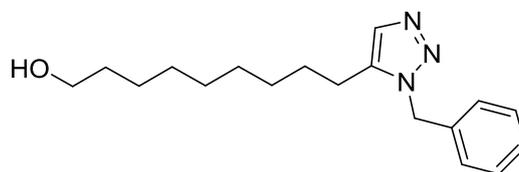
b) *Cu*-Katalyse

Gemäß Vorschrift AV7 wurde *Cu*I (1.9 mg, 0.01 mmol, 2 mol%), *N,N*-Diisopropylethylamin (3.4 μ L, 0.02 mmol, 0.04 Äq.), AcOH (1.1 μ L, 0.02 mmol, 0.04 Äq.), Undec-10-in-1-ol (**86**; 84.1 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) und Benzylazid (**102**; 70.0 mg, 0.53 mmol, 1.05 Äq.) zu CH_2Cl_2 (0.50 mL) gegeben und die Mischung 20 h gerührt. Es wurde 9-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)nonan-1-ol (**154**; 181 mg, 0.49 mmol, 98%) als beiger Feststoff erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ = 1.21–1.41 (m, 10 H), 1.51–1.67 (m, 4 H), 2.65–2.70 (m, 2 H), 3.63 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 5.49 (s, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 7.24–7.39 (m, 5 H); $^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CDCl_3) δ = 25.8 (2), 29.3, 29.3, 29.5, 29.5, 29.6, 32.9, 54.1, 63.1, 120.6, 128.1, 128.7, 129.2, 135.2, 149.1; **HRMS** (EI, 70 eV) ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_1\text{N}_3$: 301.2149, gef.: 301.2144.

5.3.5.2 *Ru*-Katalyse9-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)nonan-1-ol (**155**)

Gemäß Vorschrift AV8 wurde Undec-10-in-1-ol (**86**; 83.6 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) und Benzylazid (**102**; 70.6 mg, 0.57 mmol, 1.1 Äq.) in 1,4-Dioxan (0.50 mL) zu $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (**PM**; 7.9 mg, 10.0 μ mol, 2 mol%) in 1,4-



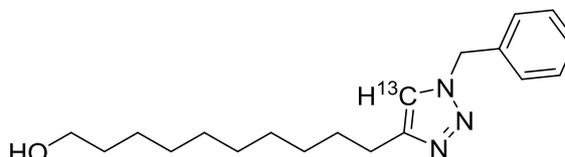
Dioxan (2.00 mL) gegeben und 14 h gerührt. Aufgrund unvollständigen Umsatzes (DC-Kontrolle) wurde weiteres $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (**PM**; 4.0 mg, 5.0 μ mol, 1 mol%) zugegeben und 5 h gerührt. Es wurde 9-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)nonan-1-ol (**155**; 123.8 mg, 0.41 mmol, 82%) als beiger Feststoff erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ = 1.23–1.35 (m, 10 H), 1.46–1.59 (m, 4 H), 1.79 (bs, 1 H), 2.48 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 3.64 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 5.50 (s, 2 H), 7.13–7.15 (m, 2 H), 7.30–7.36 (m, 3 H), 7.48 (s, 1 H); $^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): δ = 23.2, 25.8, 27.9, 29.1, 29.2, 29.4, 29.5, 32.9, 51.8, 63.1, 127.2, 128.4, 129.1, 132.7, 135.2, 137.5; **HRMS** (EI, 70 eV) ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_1\text{N}_3$: 301.2149, gef.: 301.2145.

Anmerkung: Im ^1H -NMR-Spektrum ist bei 2.68 ppm (t, J = 7.6 Hz) 9-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)nonan-1-ol (**154**; ca. 2%) zu beobachten.

5.3.6 Katalysierte 1,3-dipolare Cycloadditionen mit [12- ^{13}C]-Dodec-11-in-1-ol5.3.6.1 *Cu*-Katalyse10-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl-[5- ^{13}C])decan-1-ol (**157**)

Laut Vorschrift AV7 wurde *Cu*I (1.0 mg, 5.00 μ mol, 2 mol%), *N,N*-Diisopropylethylamin (1.7 μ L, 0.01 mmol, 0.04 Äq.), AcOH (0.6 μ L, 0.01 mmol, 0.04 Äq.), [12- ^{13}C]-Dodec-11-in-1-ol (**87b**; 45.8 mg,



0.25 mmol, 1.0 Äq.) und Benzylazid (**102**; 35.0 mg, 0.26 mmol, 1.05 Äq.) zu CH_2Cl_2 (0.35 mL) gegeben und die Reaktionsmischung 48 h gerührt. Es wurde 10-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl-[5- ^{13}C])decan-1-ol (**157**; 77.5 mg, 0.24 mmol, 97%) als beiger Feststoff gewonnen.

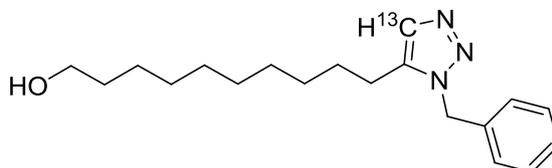
$^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ = 1.27–1.31 (m, 12 H), 1.44 (bs, 1 H), 1.52–1.67 (m, 4 H), 2.67 (td, J = 7.8, 4.0 Hz, 2 H), 3.63 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 5.49 (d, J = 2.6 Hz, 2 H), 7.17 (d, J = 191.0 Hz, 1 H), 7.23–7.39 (m, 5 H); $^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): δ = 25.8, 25.9 (d, J = 7.4 Hz), 29.3, 29.4, 29.5, 29.5 (2), 29.6, 32.9, 54.1

(d, $J = 3.3$ Hz), 63.2, 120.6 (^{13}C), 128.1, 128.7, 129.2, 135.2, 149.1 (d, $J = 67.2$ Hz); **HRMS** (EI, 70 eV) ber. für $^{12}\text{C}_{18}^{13}\text{C}_1\text{H}_{29}\text{O}_1\text{N}_3$: 316.2339, gef.: 316.2336.

5.3.6.2 Ru-Katalyse

10-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-[4- ^{13}C]-5-yl)decan-1-ol (**158**)

Laut Vorschrift AV8 wurde [12- ^{13}C]-Dodec-11-in-1-ol (**87b**; 44.0 mg, 0.24 mmol, 1.0 Äq.) und Benzylazid (**102**; 35.0 mg, 0.26 mmol, 1.1 Äq.) in 1,4-Dioxan (0.50 mL) zu $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (**PM**; 5.7 mg, 7.2 μmol , 3 mol%) in 1,4-Dioxan (1.00 mL) gegeben und 17 h



gerührt. Es wurde 10-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-[4- ^{13}C]-5-yl)decan-1-ol (**158**; 67.7 mg, 0.21 mmol, 89%) als beiger Feststoff isoliert.

$^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.22\text{--}1.38$ (m, 12 H), 1.46–1.60 (m, 4 H), 2.47 (td, $J = 7.8, 3.6$ Hz, 2 H), 3.64 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 5.50 (s, 2 H), 7.13–7.16 (m, 2 H), 7.30–7.36 (m, 3 H), 7.48 (d, $J = 191.5$ Hz, 1 H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.3$ (d, $J = 4.5$ Hz), 25.8, 27.9, 29.1, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 32.9, 51.8, 63.2, 127.2, 128.4, 129.1, 132.7 (^{13}C), 135.2, 137.6 (d, $J = 66.4$ Hz); **HRMS** (EI, 70 eV) ber. für $^{12}\text{C}_{18}^{13}\text{C}_1\text{H}_{29}\text{O}_1\text{N}_3$: 316.2339, gef.: 316.2330.

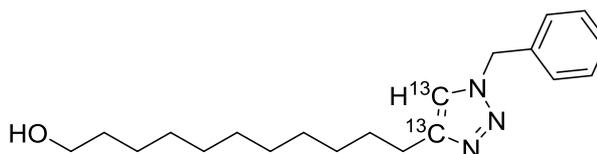
Anmerkung: 10-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl-[5- ^{13}C])decan-1-ol (**157**, ca. 2%) ist in den NMR-Spektren an folgenden Signalen zu erkennen: $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.65\text{--}2.71$ (m); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 120.6$.

5.3.7 Katalysierte 1,3-dipolare Cycloadditionen mit [12,13- $^{13}\text{C}_2$]-Tridec-12-in-1-ol

5.3.7.1 Cu-Katalyse

11-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl-[4,5- $^{13}\text{C}_2$])undecan-1-ol (**159**)

Gemäß Vorschrift AV7 wurde CuI (0.9 mg, 4.3 μmol , 6 mol%), *N,N*-Diisopropylethylamin (1.5 μL , 8.4 μmol , 0.12 Äq.), AcOH (0.6 μL , 8.4 μmol , 0.12 Äq.), [12,13- $^{13}\text{C}_2$]-Tridec-12-in-1-



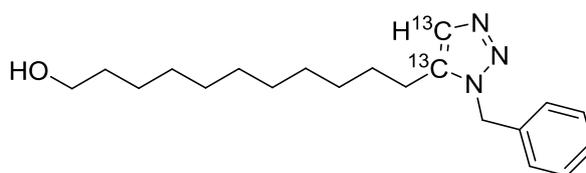
ol (**88b**; 14.3 mg, 72.1 μmol , 1.0 Äq.) und Benzylazid (**102**; 10.1 mg, 75.7 μmol , 1.05 Äq.) zu CH_2Cl_2 (0.20 mL) gegeben und die Mischung 43 h gerührt. Es wurde 11-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl-[4,5- $^{13}\text{C}_2$])undecan-1-ol (**159**; 23.6 mg, 71.2 μmol , 99%) als beiger Feststoff gewonnen.

$^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.25\text{--}1.39$ (m, 14 H), 1.52–1.68 (m, 4 H), 1.73 (bs, 1 H), 2.64–2.71 (m, 2 H), 3.64 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 5.49 (d, $J = 2.5$ Hz, 2 H), 7.17 (dd, $J = 191.0, 10.0$ Hz, 1 H), 7.23–7.40 (m, 5 H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 25.8$ (dd, $J = 53.8, 7.4$ Hz), 25.8, 29.3 (d, $J = 3.9$ Hz), 29.4, 29.5 (2), 29.6, 29.6, 29.7, 32.9, 54.1, 63.1, 120.6 (d, $J = 67.2$ Hz, ^{13}C), 128.1, 128.7, 129.2, 135.1, 149.1 (d, $J = 67.2$ Hz, ^{13}C); **HRMS** (EI, 70 eV) ber. für $^{12}\text{C}_{18}^{13}\text{C}_2\text{H}_{31}\text{O}_1\text{N}_3$: 331.2529, gef.: 331.2534.

5.3.7.2 Ru-Katalyse

11-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl-[4,5-¹³C₂])undecan-1-ol (**160**)

Gemäß Vorschrift wurde [12,13-¹³C₂]-Tridec-12-
in-1-ol (**88b**; 15.3 mg, 77.1 μmol, 1.0 Äq.) und
Benzylazid (**102**; 11.3 mg, 84.8 μmol, 1.1 Äq.) in
1,4-Dioxan (0.50 mL) zu Cp*RuCl(PPh₃)₂ (**PM**;



1.8 mg, 2.3 μmol, 3 mol%) in 1,4-Dioxan (1.00 mL) gegeben und 17 h gerührt. Aufgrund unvollständigen Umsatzes (DC-Kontrolle) wurde zusätzliches Cp*RuCl(PPh₃)₂ (**PM**; 1.8 mg, 2.3 μmol, 3 mol%) zugegeben und weitere 5 h bei 60 °C gerührt. Es wurde 11-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl-[4,5-¹³C₂])undecan-1-ol (**160**; 20.3 mg, 61.3 μmol, 79%) als beiger Feststoff gewonnen.

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 1.25–1.39 (m, 14 H), 1.52–1.68 (m, 4 H), 1.73 (bs, 1 H), 2.64–2.71 (m, 2 H), 3.64 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 5.49 (d, *J* = 2.5 Hz, 2 H), 7.17 (dd, *J* = 191.0, 10.0 Hz, 1 H), 7.23–7.27 (m, 2 H), 7.34–7.40 (m, 3 H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 23.2 (dd, *J* = 49.5, 4.7 Hz), 25.8, 27.9, 29.1 (d, *J* = 4.0 Hz), 29.2, 29.4, 29.5, 29.5, 29.6, 32.9, 51.8 (dd, *J* = 2.7, 2.0 Hz), 63.1, 127.2, 128.4, 129.0, 132.6 (d, *J* = 66.4 Hz, ¹³C), 135.1, 137.6 (d, *J* = 66.4 Hz, ¹³C); HRMS (EI, 70 eV) ber. für ¹²C_{18¹³C₂H₃₁O₁N₃: 331.2529, gef.: 331.2529.}

Anmerkung: 11-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl-[4,5-¹³C₂])undecan-1-ol (**159**, ca. 2%) ist in den NMR-Spektren an folgenden Signalen zu erkennen: ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 2.64–2.71 (m); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 120.6 (d, *J* = 67.3 Hz), 149.1 (d, *J* = 67.3 Hz).

5.3.8 Spiking-Experimente

5.3.8.1 Allgemeines

¹³C-NMR-Messungen. Die Messbedingungen der ¹³C-NMR-Spektren sollten eine größtmögliche Sensitivität, d.h. Signal/Rausch-Verhältnis sowie Reproduzierbarkeit gewährleisten. Folgende Aspekte sind in diesem Zusammenhang zu nennen:

- Alle Spektren wurden an einem NMR-Spektrometer mit kryogener Probenkopfanordnung bei 300 K gemessen.
- Die Spektrometerfrequenz betrug 125.83 MHz.
- Die Anzahl der Impulse betrug 1024 und die spektrale Größe 262144.

Spektrenauswertung. Die Auswertung der Spektren konzentrierte sich vor allem auf den relevanten Resonanzbereich um 133 ppm, da hier das Signal des gespikten 1,5-Regioisomeren **158** erscheint. Die Prozessierung erfolgte für alle Spektren nach identischem Muster:

1. Automatische Phasenkorrektur (Globaler Algorithmus)
2. Basislinienkorrektur: Methode nach Whittaker Smoother, automatische Wahl des Filters, Smooth Factor = 2

5.3.8.2 Vorbereitung der Analysenprobe sowie des Analyten

Analysenprobe

Das 1,4-Regioisomere 10-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl-[5-¹³C])decan-1-ol (**157**; 10.0 mg) wurde in einem NMR-Rohr eingewogen und in CDCl₃ (0.45 mL) gelöst. Ein vergrößerter Ausschnitt (Vergleichswert: Intensität des ¹³C-markierten Signals bei 120.6 ppm ≈ 45000) des relevanten Resonanzbereichs des ¹³C-NMR-Spektrums ist in Abbildung 5.2 zu sehen. Es erscheinen unbekannte, evtl. von Verunreinigungen stammende Signale bei 130.95, 131.98 und 134.05 ppm. Hingegen ist

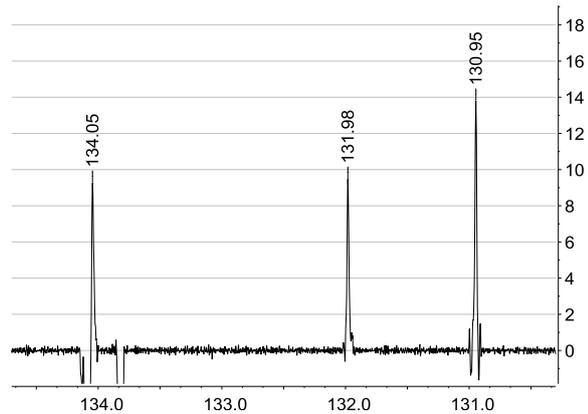


Abbildung 5.2. Vergrößerter ¹³C-NMR-Ausschnitt der Analysenprobe (126 MHz).

kein Signal des 1,5-Regioisomeren **158** bei 132.7 ppm zu erkennen.

Analyt

Über eine Verdünnungsreihe wurde eine Lösung geeigneter Konzentration des 1,5-Regioisomeren 10-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-[4-¹³C]-5-yl)decan-1-ol (**158**) in CDCl₃ hergestellt.

Lösung S1: 10-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-[4-¹³C]-5-yl)decan-1-ol (**158**; 5.0 mg) wurde in CDCl₃ (1000 µL) gelöst. Für die NMR-Referenz wurde **S1** (20 µL) in CDCl₃ (0.45 mL) gelöst. Das Signal des ¹³C-markierten Kohlenstoffatoms des 1,5-Regioisomeren **158** erscheint bei 132.76 ppm (Abbildung 5.3). Die Konzentration der Lösung ist noch zu hoch für Spiking-Experimente, sodass eine weitere Verdünnung erfolgen muss.

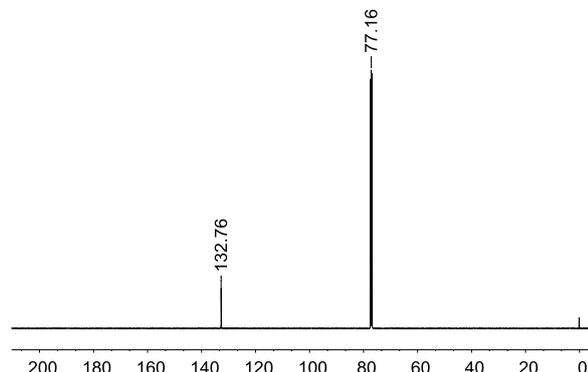


Abbildung 5.3. Gesamtes ¹³C-NMR-Spektrum der Analytlösung **S1** (126 MHz).

Lösung S2: 10 µL von **S1** wurden zu 240 µL CDCl₃ gegeben. Für die NMR-Referenz wurde **S2** (10 µL) in CDCl₃ (0.45 mL) gelöst. Das Signal des ¹³C-markierten Kohlenstoffatoms des 1,5-Regioisomeren **158** ist nur bei Vergrößerung bei 132.76 ppm zu erkennen (Abbildung 5.4).

Berechnung der Konzentration von **S2**:

$$c(\mathbf{S2}) = 5 \mu\text{g}/\mu\text{L} \times 10/250 = 0.2 \mu\text{g}/\mu\text{L}$$

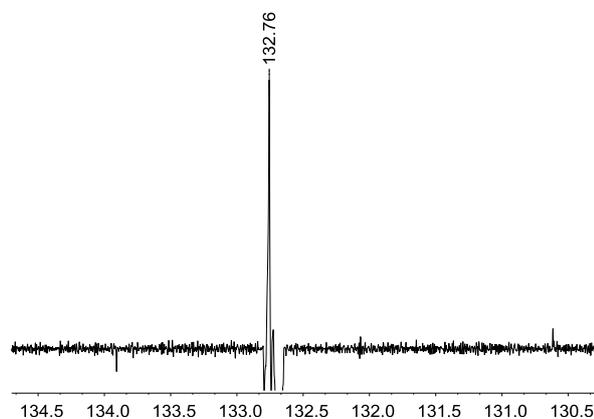


Abbildung 5.4. Vergrößerter ¹³C-NMR-Ausschnitt der Analytlösung **S2** (126 MHz).

5.3.8.3 Spiking-Durchführung

Die Lösung **S2** wurde sukzessive der Analysenprobe zugegeben und ein ^{13}C -NMR-Spektrum gemessen. Der relevante ^{13}C -NMR-Ausschnitt um 132.7 ppm ist jeweils rechts dargestellt.

Spike 1: Zugabe von $1\ \mu\text{L} \equiv 0.2\ \mu\text{g}$

Die Intensität des ^{13}C -Signals bei 132.70 ppm relativ zur Basislinie beträgt ca. 4.1 (Abbildung 5.5). Das Signal bei 133.09 ppm ist einer weiteren Verunreinigung bzw. einem Artefakt zuzuordnen.

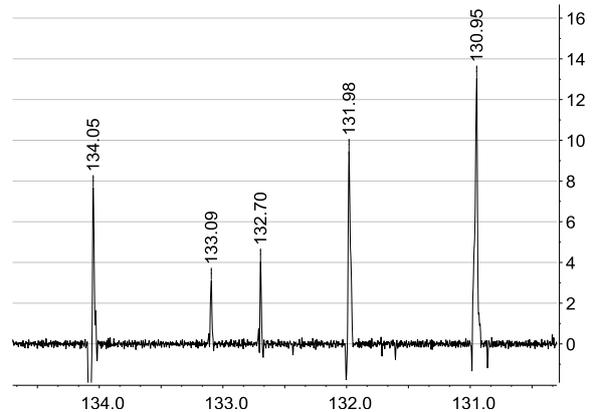


Abbildung 5.5. ^{13}C -NMR-Spektrum nach Spike 1 (126 MHz).

Spike 2: Zugabe von weiterem $1\ \mu\text{L}$;
gesamt: $2\ \mu\text{L} \equiv 0.4\ \mu\text{g}$

Die Intensität des ^{13}C -Signals bei 132.68 ppm relativ zur Basislinie beträgt ca. 5.0 (Abbildung 5.6).

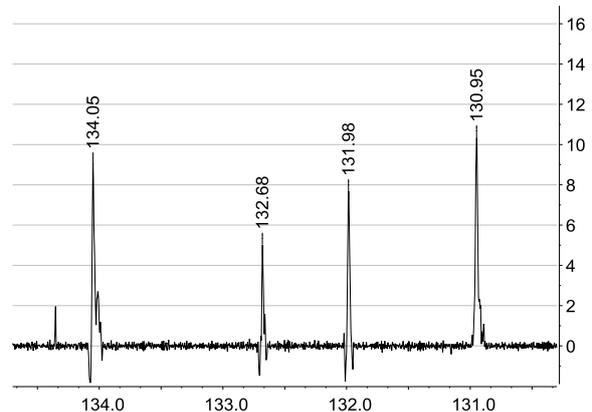


Abbildung 5.6. ^{13}C -NMR-Spektrum nach Spike 2 (126 MHz).

Spike 3: Zugabe von weiterem $1\ \mu\text{L}$;
gesamt: $3\ \mu\text{L} \equiv 0.6\ \mu\text{g}$

Die Intensität des ^{13}C -Signals bei 132.71 ppm relativ zur Basislinie beträgt ca. 5.5 (Abbildung 5.7). Das Signal bei 133.02 ppm stammt von einer Verunreinigung oder einem Artefakt.

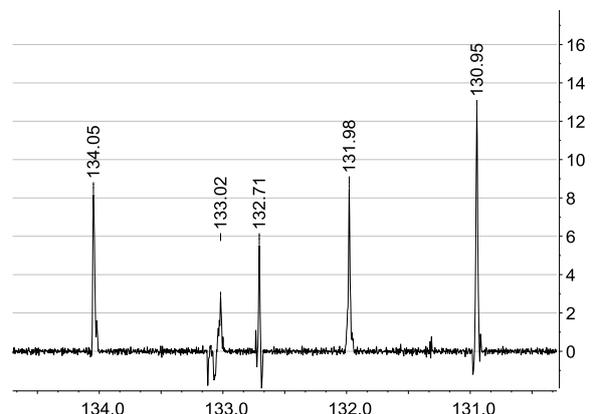


Abbildung 5.7. ^{13}C -NMR-Spektrum nach Spike 3 (126 MHz).

Spike 4: Zugabe von weiteren 3 μL ;

gesamt: 6 $\mu\text{L} \equiv 1.2 \mu\text{g}$

Die Intensität des ^{13}C -Signals bei 132.70 ppm relativ zur Basislinie beträgt ca. 11.4 (Abbildung 5.8).

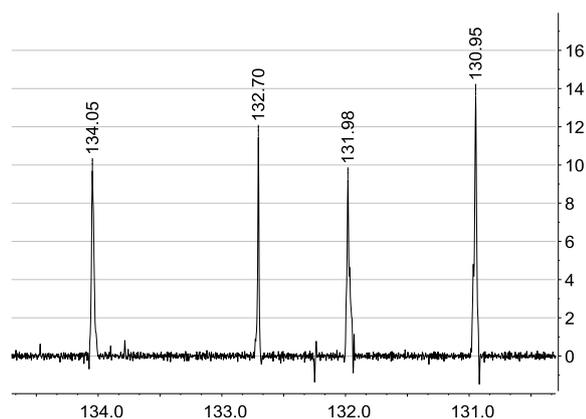


Abbildung 5.8. ^{13}C -NMR-Spektrum nach Spike 4 (126 MHz).

Tabelle 5.2. Übersicht des Spiking-Vorgangs.

Spike-Nr.	V_{S2} [μL]	$m_{1,5\text{-Regiois.}}$ [μg]	rel. Intensität (132.7 ppm) ^[a]
1	1	0.2	4.1
2	2	0.4	5.0
3	3	0.6	5.5
4	6	1.2	11.4

[a] Die Bestimmung der Signalintensität über das Signal-Rausch-Verhältnis dient nur der Verdeutlichung eines Trends, hält aber keiner genauen quantitativen Aussage stand.

Fazit:

Nach Spike 1 (= 0.2 μg) ist bereits ein eindeutiges Signal des 1,5-Regioisomeren **158** bei 132.7 ppm zu beobachten, welches in der Intensität mit zunehmendem Volumen der Analytlösung **S2** steigt.

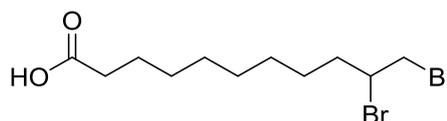
Die Selektivität dieser CuAAC kann somit auf 0.2 $\mu\text{g}/10.0 \text{ mg} = 1/50000$ oder besser bestimmt werden, was einem maximalen Anteil des Minderisomeren von 0.02‰ entspricht.

5.4 Enantioselektive Synthese von 10-Hydroxystearinsäure (Kapitel 3)

5.4.1 Bromierung^[262]

10,11-Dibromundecansäure (**175**)

Zu einer Lösung aus Undec-10-ensäure (**172**; 0.92 g, 5.00 mmol, 1.0 Äq.) in CHCl_3 (3.00 mL) wurde bei 0 °C langsam eine Lösung von Br_2 (0.836 g, 5.25 mmol, 1.05 Äq.) in CHCl_3 (4.00 mL)



getropft, sodass die Innentemperatur nicht über 5 °C steigt. Nach vollständiger Zugabe wurde 1 h bei 0 °C gerührt, die Lösung anschließend mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (2 x 20 mL) und ges. NaCl -Lösung (1 x 20 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Es wurde 10,11-Dibromundecansäure (**175**; 1.70 g, 4.95 mmol, 99%) als schwach bräunliches Öl erhalten.

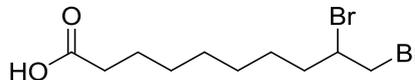
Bekanntes Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[262] **CAS-Nr.:** 6308-96-9; **DC:** $R_f = 0.38$ ($\text{Et}_2\text{O}/\text{Pentan}$ 1:2 + 1% AcOH ; Mostain); **$^1\text{H NMR}$** (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.26\text{--}1.46$ (m, 9 H), 1.53–1.66 (m, 3 H), 1.73–1.83 (m, 1 H), 2.13 (dddd, $J = 14.6, 10.1, 5.5, 3.3$ Hz, 1 H), 2.35 (t, $J =$

7.5 Hz, 2 H), 3.63 (ψ -t, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 3.85 (dd, $J = 10.2, 4.4$ Hz, 1 H), 4.13–4.20 (m, 1 H), 11.38 (bs, 1 H); $^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.8, 26.8, 28.9, 29.1, 29.2, 29.3, 34.2, 36.2, 36.5, 53.2, 180.3$.

Anmerkung: Produkt wurde bei 4 °C gelagert, wobei es erstarrte.

9,10-Dibromdecansäure (170)

Zu einer Lösung aus Dec-10-ensäure (**169**; 3.41 g, 20.0 mmol, 1.0 Äq.) in CHCl_3 (15.0 mL) wurde bei 0 °C langsam eine Lösung von Br_2 (3.34 g, 21.0 mmol, 1.05 Äq.) in CHCl_3 (15.0 mL) getropft, sodass die Innentemperatur nicht über 5 °C steigt. Nach vollständiger Zugabe wurde 1 h bei 0 °C gerührt, die Lösung anschließend mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (2 x 40 mL) und ges. NaCl -Lösung (1 x 40 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Es wurde 9,10-Dibromdecansäure (**170**; 6.59 g, 19.9 mmol, 100%) als farbloses Öl erhalten.



DC: $R_f = 0.36$ ($\text{Et}_2\text{O}/\text{Pentan 1:2} + 1\% \text{ AcOH}$; Mostain); $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.35\text{--}1.48$ (m, 7 H), 1.52–1.66 (m, 3 H), 1.73–1.83 (m, 1 H), 2.09–2.18 (m, 1 H), 2.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 3.63 (ψ -t, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 3.85 (dd, $J = 10.2, 4.4$ Hz, 1 H), 4.13–4.20 (m, 1 H), 11.68 (bs, 1 H); $^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.7, 26.8, 28.7, 29.0, 29.1, 34.2, 36.1, 36.4, 53.2, 180.3$; **HRMS** (EI, 70 eV) ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2^{79}\text{Br}^{81}\text{Br}$: 329.9648, gef.: 329.9658.

Anmerkung: Produkt wurde bei 4 °C gelagert.

5.4.2 Dehydrobromierung

5.4.2.1 Screening zur Optimierung der Reaktionsbedingungen

Allgemeine Vorschrift zum Screening der Dehydrobromierung von 10,11-Dibromundecansäure (**175**) **AV9** (Tabelle 5.3; repräsentativ für 0.50 mmol Ansätze)

10,11-Dibromundecansäure (**175**; 172 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einem Schlenkrohr vorgelegt, in dem Lösungsmittel (2.00 mL) gelöst/suspendiert und die Base sowie mögliche Additive feinpulvrig zugegeben. Die Mischung wurde als geschlossenes System auf die jeweilige Temperatur erwärmt und für die entsprechende Reaktionszeit gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung mit TBME (3–5 mL) verdünnt und mit HCl (2 M) auf $\text{pH} \approx 1\text{--}2$ gebracht. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit H_2O (3 x 10 mL) und ges. NH_4Cl -Lösung (1 x 10 mL) gewaschen. Nach Trocknung (MgSO_4), Filtration des Trocknungsmittels und Einengen der Lösung am Rotationsverdampfer wurde der interne Standard (10 μL) zugegeben und das Produkt mittels qNMR analysiert.

Vorschrift zur Dehydrobromierung mit NaNH_2 (*in situ*) in NH_3 (l.) (siehe Nr. 6, Tabelle 5.3)^[188]

In einen Dreihalskolben mit aufgesetztem Kondensator und KPG-Rührer wurde flüssiger NH_3 (ca. 50 mL) einkondensiert. $\text{Fe}(\text{NO}_3)_2 \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$ (20.0 mg, 0.05 mmol, 0.5 mol%) und ein Stück Natrium (ca. 100 mg) wurden zugegeben und die Mischung im offenen Kolben gerührt.⁶³ Das restliche Natrium (1.15 g, 50.0 mmol, 5.0 Äq.) wurde in kleinen Stücken zugegeben und die Mischung 30 min bei -40 °C gerührt, wobei eine dunkelblaue feinpulvrige Suspension entstand. 10,11-Dibromundecansäure (**175**; 3.44 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Et_2O (10.0 mL) wurde zugetropft, was in einer klumpenförmigen groben

⁶³ Die Anwesenheit von etwas Sauerstoff hilft bei der Generierung von $\text{Fe}(0)$, dem eigentlichen Katalysator, siehe Literatur.^[188]

Suspension resultierte. Durch Erwärmen auf RT über Nacht wurde das Lösungsmittel verdampft. Der Kolben wurde für 10 min am Hochvakuum evakuiert und anschließend bei 0 °C Eiswasser (50 mL) und tropfenweise konz. HCl (8.00 mL) unter Rühren zugegeben. Nach Verdünnen der Lösung mit Et₂O (50 mL) und H₂O (50 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (1 x 40 mL) und ges. NH₄Cl-Lösung (1 x 40 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Es wurden 2.56 g eines braunen Öls erhalten.

Anmerkung: Quantifizierung durch Zugabe von 1,4-Dioxan (250 µL) als interner Standard.

Vorschrift zur Dehydrobromierung mit NaNH₂ in NH₃ (I.) (siehe Nr. 7, Tabelle 5.3)

In einem Zweihalskolben mit aufgesetztem Kondensator wurde NaNH₂ (390 mg, 10.0 mmol, 5.0 Äq.) vorgelegt und flüssiger NH₃ (ca. 15 mL) einkondensiert. Die Mischung wurde ca. 15 min bei -40 °C gerührt und 10,11-Dibromundecansäure (**175**; 688 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Et₂O (2.00 mL) zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde über Nacht auf RT erwärmt und der Reaktionskolben 15 min am Hochvakuum evakuiert. Eiswasser (20 mL) und konz. HCl (5.00 mL) wurden bei 0 °C unter Rühren zugegeben und die Mischung anschließend mit Et₂O (30 mL) und H₂O (30 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit H₂O (1 x 20 mL) und ges. NH₄Cl-Lösung (1 x 20 mL) gewaschen. Nach Trocknung (MgSO₄), Filtration und Entfernen des Lösungsmittels wurden 384 mg eines gelben Öls erhalten.

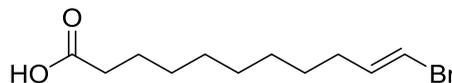
Anmerkung: Quantifizierung durch Zugabe von 1,4-Dioxan (20 µL) als interner Standard.

(Et₂O/Pentan 1:2 + 1% AcOH; Mostain); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 1.32–1.43 (m, 8 H), 1.48–1.56 (m, 2 H), 1.59–1.67 (m, 2 H), 1.94 (t, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 2.18 (td, *J* = 7.0, 2.6 Hz, 2 H), 2.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H); ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 18.5, 24.8, 28.6, 28.8, 29.0, 29.1, 29.2, 34.1, 68.3, 84.9, 179.9.

(*E*)-11-Bromundec-10-ensäure ((*E*)-176)

Bekanntes Verbindung. CAS-Nr.: 100399-51-7; DC: *R*_f = 0.35

(Et₂O/Pentan 1:2 + 1% AcOH; Mostain); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 1.29–1.43 (m, 10 H), 1.59–1.67 (m, 2 H), 2.00–2.06 (m, 2 H), 2.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 6.01 (dt, *J* = 13.5, 1.2 Hz, 1 H), 6.13–6.20 (m, 1 H); ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃, ausgewählte Signale): δ = 28.7, 29.3, 33.0, 104.2, 138.4

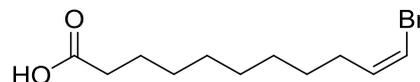


Anmerkung: In der Literatur finden sich keine Vergleichsdaten zu NMR-Spektren.

(*Z*)-11-Bromundec-10-ensäure ((*Z*)-176)

Bekanntes Verbindung. CAS-Nr.: 100399-51-7; DC: *R*_f = 0.35

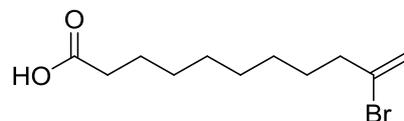
(Et₂O/Pentan 1:2 + 1% AcOH; Mostain); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, ausgewählte Signale): δ = 2.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 6.06–6.11 (m, 1 H), 6.13–6.19 (m, 1 H).



Anmerkung: In der Literatur finden sich keine Vergleichsdaten zu NMR-Spektren.

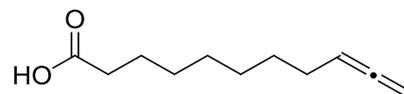
10-Bromundec-10-ensäure (177)

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, ausgewählte Signale): δ = 2.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 5.37 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 5.55 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H).



Undec-9,10-diensäure (178)

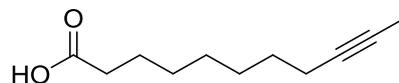
¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, ausgewählte Signale): δ = 1.96–2.00 (m, 2 H), 2.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 4.63–4.64 (m, 2 H), 5.08 (ψ-p, *J* = 6.7 Hz, 1 H).



Undec-9-ensäure (179)

Bekanntes Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[175] CAS-Nr.: 22202-65-9; ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 1.26–1.49 (m, 8 H), 1.58–1.67 (m, 2 H), 1.78 (t, *J* =

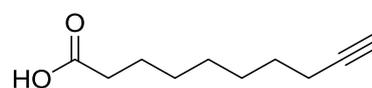
2.6 Hz, 3 H), 2.07–2.15 (m, 2 H), 2.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 11.55 (bs, 1 H); ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 3.6, 18.8, 24.8, 28.8, 28.9, 29.1, 29.1, 34.2, 75.6, 79.4, 180.2.



Anmerkung: Verbindung wurde auch in quantitativer Ausbeute erhalten aus 10,11-Dibromundecansäure (175; 1.0 Äq.) und KOH (5.1 Äq.) in DMSO bei 105 °C für 3.5 h.

5.4.2.2 Dehydrobromierung von 9,10-Dibromdecansäure (170)

9,10-Dibromdecansäure (170; 3.30 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde in PEG 200 (40.0 mL) gelöst und feinpulvriges KOH (3.37 g, 51.0 mmol, 5.1 Äq.) portionsweise zugegeben. Die Mischung wurde



auf 90 °C erwärmt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor auf RT abgekühlt wurde. Nach Ansäuern

der Reaktionsmischung mit HCl (6 M; ca. 1 mL) auf pH \approx 3 wurde mit H₂O (100 mL) und Et₂O (100 mL) verdünnt und die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde mit H₂O (6 x 100 mL) und ges. NH₄Cl-Lösung (1 x 50 mL) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Filtration und Einengen ergab eine Mischung (1.81 g) aus Dec-9-insäure (**171**; 7.37 mmol, 74%), (*E*)-10-Bromdec-9-ensäure ((*E*)-**181**; 1.99 mmol, 20%) und Dec-8,9-diensäure (**182**; 0.07 mmol, 1%) als bräunlich-rotes Öl.

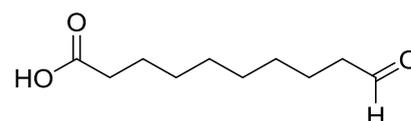
Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[263] **CAS-Nr.:** 2777-65-3; **DC:** $R_f = 0.32$ (Et₂O/Pentan 1:2 + 1% AcOH; Mostain); **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.27\text{--}1.44$ (m, 6 H), 1.50–1.55 (m, 2 H), 1.60–1.67 (m, 2 H), 1.94 (t, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 2.18 (td, $J = 7.1, 2.6$ Hz, 2 H), 2.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 11.41 (bs, 1 H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.5, 24.7, 28.5, 28.6, 28.8, 29.0, 34.2, 68.3, 84.7, 180.6$.

Anmerkung: Quantifizierung durch Zugabe von Nitromethan (25 μ L) als interner Standard. Das häufige Waschen der organischen Phase mit H₂O entfernt den Großteil von PEG 200, das gut in H₂O aber nur schlecht in Et₂O löslich ist.

5.4.3 anti-Markovnikov-Hydratisierung roher Dec-9-insäure

10-Oxodecansäure (**117**)

Gemäß AV1 (2 mol% Katalysator) wurde eine Mischung (122 mg) aus Dec-9-insäure (**171**; 0.50 mmol, 1.0 Äq.), (*E*)-10-Bromdec-9-ensäure ((*E*)-**181**; 0.13 mmol) und Dec-8,9-diensäure (**182**;



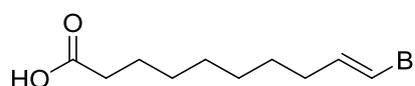
4.7 μ mol) der Hydratisierung unterworfen. Säulenchromatographische Reinigung (Et₂O/Pentan 1:4 + 1% AcOH) ergab 10-Oxodecansäure (**117**; 77.8 mg, 0.42 mmol, 84%) als farbloses Öl.

Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[264] **CAS-Nr.:** 5578-80-3; **DC:** $R_f = 0.57$ (Et₂O/Pentan 1:1 + 1% AcOH; Mostain); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.26\text{--}1.35$ (m, 8 H), 1.60–1.64 (m, 4 H), 2.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 2.42 (td, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 2 H), 9.76 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.2, 24.8, 29.1, 29.1, 29.2, 29.3, 34.1, 44.0, 180.1, 203.1$; **MS** (EI, 70 eV, TMS-Derivat): m/z (%) = 225 (15), 129 (42), 117 (83), 75 (100), 55 (22).

Anmerkung: Verlässliche Literaturwerte finden sich nur für das ¹H-NMR-Spektrum.

(*E*)-10-Bromdec-9-ensäure ((*E*)-**181**)

DC: $R_f = 0.69$ (Et₂O/Pentan 1:1 + 1% AcOH; Mostain); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.26\text{--}1.42$ (m, 8 H), 1.60–1.66 (m, 2 H),



2.01–2.05 (m, 2 H), 2.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 6.01 (dt, $J = 13.5, 1.3$, 1 H), 6.13–6.19 (m, 1 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 24.8, 28.6, 28.9, 29.1, 29.1, 33.0, 34.2, 104.3, 138.3, 180.3$.

Anmerkung: Die Substanz wurde bei der Säulenchromatographie quantitativ zurückgewonnen.

5.4.4 Ozonolyse und Bisulfit-Addukt

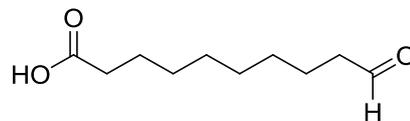
5.4.4.1 Ozonolyse mit Pyridin-Zusatz^[191]

Ein Zweihalskolben wurde an einen Ozonisator angeschlossen und darin Undec-10-ensäure (**172**; 1.84 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (50.0 mL) gelöst. Nach Zugabe von Pyridin (3.2 mL, 40.0 mmol, 4.0 Äq.) wurde die Mischung auf -78 °C abgekühlt und 5 min mit O₂ gespült, bevor O₃ (30%) für 45 min durch die Lösung geleitet wurde. Nach einem Farbwechsel der Lösung zu hellblau wurde 5 min mit O₂ gespült und die Lösung während des Aufwärmens auf RT mit einem Argonstrom durchspült. Nach

Waschen der Mischung mit ges. NaCl-Lösung (1 x 30 mL) wurde über MgSO₄ getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und die Lösung eingeeengt. Es wurden 2.28 g einer Mischung von 10-Oxodecansäure (**117**), Decandisäure (**186**) und Pyridin als farbloses Öl erhalten (**117:186** ~ 1:0.7).

10-Oxodecansäure (**117**)

Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[264] **CAS-Nr.:** 5578-80-3; **DC:** $R_f = 0.57$



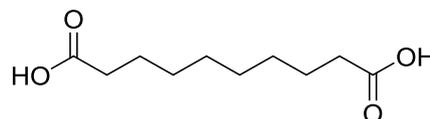
(Et₂O/Pentan 1:1 + 1% AcOH; Mostain); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.26\text{--}1.42$ (m, 8 H), 1.61–1.66 (m, 4 H), 2.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 2.42 (td, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 2 H), 9.76 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H); ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.2, 24.9, 29.2, 29.2, 29.2, 29.3, 34.3, 44.0, 178.6, 203.0$.

¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.18\text{--}1.31$ (m, 8 H), 1.42–1.56 (m, 4 H), 2.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 2.41 (td, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 2 H), 9.66 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 12.01 (bs, 1 H); ¹³C NMR (91 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 21.5, 24.4, 28.5, 28.5, 28.6, 28.6, 33.6, 43.0, 174.4, 203.5$.

Anmerkung: Verlässliche Literaturwerte finden sich nur für das ¹H-NMR-Spektrum.

Decandisäure (**186**)

Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[265] **CAS-Nr.:** 111-20-6; **DC:** $R_f = 0.54$



(Et₂O/Pentan 1:1 + 1% AcOH; Mostain); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.26\text{--}1.42$ (m, 8 H), 1.61–1.66 (m, 4 H), 2.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 4 H); ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 24.9, 29.2, 29.2, 34.3, 178.6$.

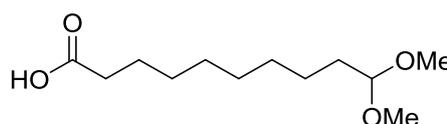
¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.18\text{--}1.31$ (m, 8 H), 1.42–1.56 (m, 4 H), 2.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 4 H), 12.01 (bs, 2 H); ¹³C NMR (91 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 24.4, 28.5, 28.6, 33.6, 174.4$.

Anmerkung: Die Löslichkeit der reinen Decandisäure ist in CDCl₃ sehr gering.

5.4.4.2 Ozonolyse in CH₂Cl₂/MeOH

10,11-Dimethoxydecansäure (**187**)

Ein Zweihalskolben wurde an einen Ozonisator angeschlossen und Undec-10-ensäure (**172**; 3.69 g, 20.0 mmol, 1.0 Äq.) in einer CH₂Cl₂/MeOH-Mischung (1:1; 200 mL) gelöst. Die Mischung



wurde auf -78 °C abgekühlt, 5 min mit O₂ gespült und anschließend O₃ (50%) für 30 min durch die Lösung geleitet. Nach Spülen der Lösung mit O₂ (5 min) und Argon (10 min) wurde tropfenweise Me₂S (6.00 mL, 82.0 mmol, 4.1 Äq.) zugegeben und die Mischung über Nacht auf RT erwärmt. Nach Waschen mit H₂O (3 x 50 mL), Trocknung (MgSO₄), Filtration und Entfernen des Lösungsmittels wurden 4.64 g rohe 10,11-Dimethoxydecansäure (**187**; 17.7 mmol, 88%) als farbloses Öl erhalten, welche mit dem Sekundärozonid (**185**; 1.41 mmol, 7%) und 10-Oxodecansäure (**117**; 0.53 mmol, 3%) verunreinigt vorlag.

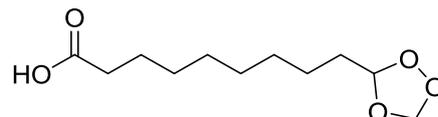
Bekannte Verbindung. **CAS-Nr.:** 85452-70-6; **DC:** $R_f = 0.63$ (Et₂O/Pentan 1:1 + 1% AcOH; Mostain); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.24\text{--}1.35$ (m, 10 H), 1.56–1.66 (m, 4 H), 2.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 3.31 (s, 6 H), 4.36 (t, $J = 5.7$ Hz, 1 H); ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 24.7, 24.8, 29.1, 29.2, 29.4, 29.5, 32.6, 34.1, 52.7, 104.6, 179.0$.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.16–1.32 (m, 10 H), 1.40–1.52 (m, 4 H), 2.18 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 3.20 (s, 6 H), 4.30 (t, *J* = 5.6 Hz, 1 H); **¹³C NMR** (63 MHz, DMSO-d₆): δ = 24.1, 24.5, 28.5, 28.7, 28.8, 28.9, 32.1, 33.7, 52.3, 103.9, 174.5.

Anmerkung: Quantifizierung durch Zugabe von 1,4-Dioxan (2500 μL) als interner Standard. Das Dimethylacetal **187** wurde mit nur unvollständigen NMR-Daten in der Literatur erwähnt.^[266] Im ¹³C-NMR-Spektrum in CDCl₃ zeigen sich die Signale bei 52.7 und 104.6 ppm verdoppelt, was nur auf Artefakte zurückzuführen ist.

9-(1,2,4-Trioxolan-3-yl)nonansäure (**185**)

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, ausgewählte Signale): δ = 1.69–1.75 (m, 2 H), 5.03 (s, 1 H), 5.13 (t, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 5.19 (s, 1 H); **¹³C**



NMR (91 MHz, CDCl₃, ausgewählte Signale): δ = 94.1, 103.9.

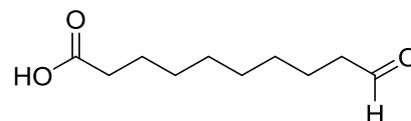
¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆, ausgewählte Signale): δ = 5.04 (s, 1 H), 5.16 (t, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 5.24 (s, 1 H).

Anmerkung: Die fehlende Kopplung der geminalen Protonen des Trioxolan-Ringes wurde in der Literatur diskutiert.^[194]

5.4.4.3 Ozonolyse in CH₂Cl₂

10-Oxodecansäure (**117**)

Ein Zweihalskolben wurde an einen Ozonisator angeschlossen, Undec-10-ensäure (**172**; 3.69 g, 20.0 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (200 mL) gelöst, eine Spatelspitze Sudan III zugegeben und die



Mischung auf -78 °C abgekühlt. Die Lösung wurde 5 min mit O₂ gespült und anschließend O₃ (50%) für 30 min durch die Lösung geleitet bis eine Farbänderung zu violett eintrat. Nach Spülen der Lösung mit O₂ (5 min) und Argon (30 min) wurde tropfenweise Me₂S (6.00 mL, 82.0 mmol, 4.1 Äq.) zugegeben und die Mischung erst 18 h bei RT, dann 18 h bei 45 °C gerührt. Das Gemisch wurde mit H₂O (3 x 50 mL) und ges. NH₄Cl-Lösung (1 x 50 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Es wurden 3.64 g rohe 10-Oxodecansäure (**117**; 17.8 mmol, 89%) als farbloses Öl isoliert, welche noch Undec-10-ensäure (**172**; 0.37 mmol, 2%) und Decandisäure (**186**; 1.93 mmol, 9%) enthielt.

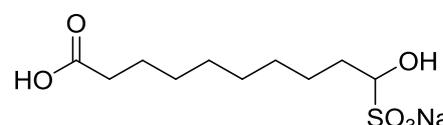
¹H NMR und **¹³C NMR**-Daten: siehe 5.4.4.1

Anmerkung: Quantifizierung durch Zugabe von 1,4-Dioxan (200 μL) als interner Standard.

5.4.4.4 Synthese des Bisulfit-Addukts

Natrium-9-carboxy-1-hydroxynonan-1-sulfonat (**188**)

Rohe 10-Oxodecansäure (**117**; 3.64 g, 17.8 mmol, 1.0 Äq.) aus der Ozonolyse wurde in TBME (100 mL) gelöst und frisch hergestellte ges. NaHSO₃-Lösung (30.0 mL; 190 mmol, 10.7 Äq.)



zugegeben, wobei stark gerührt wurde. Die Mischung wurde 30 min bei RT gerührt bevor der Feststoff abfiltriert und mit etwas kalter NaHSO₃-Lösung, wenig kaltem H₂O und TBME gewaschen wurde. Der Rückstand wurde am Hochvakuum (12 h) getrocknet und es wurden 3.25 g eines weißen Feststoffes

erhalten. Aus dem Filtrat wurden nach Lagerung über Nacht im Kühlschrank weitere 1.14 g weißer Feststoff durch Filtration und Trocknung gewonnen. Die Fraktionen wurden aufgrund identischer Reinheit vereinigt und Natrium-9-carboxy-1-hydroxynonan-1-sulfonat (**188**; 4.39 g, 15.1 mmol, 85%) als weißes Pulver erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, D_2O): $\delta = 1.29\text{--}1.58$ (m, 12 H), 1.60–1.68 (m, 1 H), 1.87–1.93 (m, 1 H), 2.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 4.34 (dd, $J = 10.2, 2.9$ Hz, 1 H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, D_2O): $\delta = 24.4, 24.6, 28.1$ (2), 28.1, 28.3, 30.7, 34.2, 83.9, 179.8.

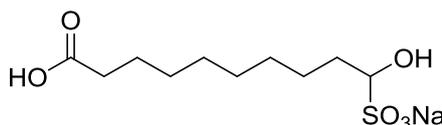
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.25\text{--}1.50$ (m, 13 H), 1.70–1.75 (m, 1 H), 2.19 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 3.79 (dd, $J = 9.3, 2.4$ Hz, 1 H), 5.22 (bs, 1 H), 11.99 (bs, 1 H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 24.6, 25.6, 28.6, 28.8, 29.0, 29.0, 31.7, 33.7, 82.9, 174.6$.

Anmerkung: Das Präzipitat ist bei Abfiltrieren noch breiig und erst nach Trocknung ein pulvriger Feststoff. Wurde die Reaktionsmischung über Nacht gerührt, resultierte eine dicke Suspension, die erhebliche Probleme beim Abnutschen bereitete.

5.4.4.5 Ozonolyse und reduktive Aufarbeitung mit NaHSO_3

Natrium-9-carboxy-1-hydroxynonan-1-sulfonat (**188**)

Ein Zweihalskolben wurde an einen Ozonisator angeschlossen, Undec-10-ensäure (**172**; 1.84 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (100 mL) gelöst und eine Spatelspitze Sudan III zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf -78 °C abgekühlt und mit O_3 (40%) durchspült bis der Indikator das Ende der Reaktion anzeigte (ca. 20 min). Während des Aufwärmens auf RT wurde mit Argon gespült und die Lösung anschließend vorsichtig in eine ges. NaHSO_3 -Lösung (30.0 mL, 190 mmol, 19.0 Äq.) gegeben. Nach Rühren bei RT (16 h) und bei 50 °C (1 h) wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit wenig kalter ges. NaHSO_3 -Lösung, kaltem H_2O und CH_2Cl_2 gewaschen. Der Feststoff wurde über Nacht bei 80 °C getrocknet und Natrium-9-carboxy-1-hydroxynonan-1-sulfonat (**188**; 1.49 g, 5.14 mmol, 51%) als weißes Pulver gewonnen.



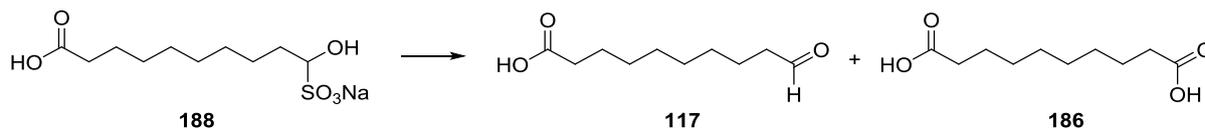
$^1\text{H NMR}$ und $^{13}\text{C NMR}$ -Daten: siehe 5.4.4.4

Anmerkung: Die reduktive Aufarbeitung mit direkt anschließender Bisulfit-Formation wurde auch in einer Arbeit von RAGAN durchgeführt.^[196]

5.4.4.6 Spaltung des Bisulfit-Addukts **188**

Vorversuche zur Spaltung des Bisulfit-Addukts **188** (Tabelle 5.4)

Natrium-9-carboxy-1-hydroxynonan-1-sulfonat (**188**; 0.30–0.50 mmol) wurde bei RT im Lösungsmittel (5.00–10.0 mL) suspendiert und die Säure-/Pufferlösung (5.00–10.0 mL) und evtl. Formalin (37%ig; 0.20–0.35 mL, 6.7 Äq.) zugegeben. Die Mischung wurde unter Argon für die angegebene Zeitdauer gerührt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit dem Lösungsmittel (3 x 30 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit H_2O (1 x 30 mL) und ges. NH_4Cl -Lösung (1 x 30 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Die Quantifizierung erfolgte durch Zugabe von 1,4-Dioxan als interner Standard.

Tabelle 5.4. Spaltung des Bisulfit-Addukts **188** unter verschiedenen Bedingungen.

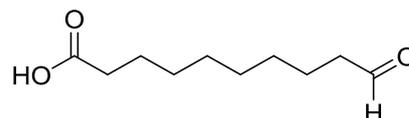
Nr.	LöMi ^[a]	Zusatz	Formalin [Äq.]	t [h]	117 [%]	186 [%]
1	TBME	pH = 4–Puffer ^[b]	-	20	4	1
2	EtOAc	pH = 4–Puffer	-	16	2	n.d. ^[c]
3	TBME	HCl (2 M)	7.0	18	41	4
4	EtOAc	pH = 4–Puffer	7.0	17	34	19
5	TBME	pH = 4–Puffer	7.0	16	94	4

[a] LöMi = Lösungsmittel; [b] pH=4-Puffer = Citrat/Salzsäure; [c] n.d. nicht detektierbar aufgrund Anwesenheit mehrerer unbekannter Signale.

Spaltung des Bisulfit-Addukts **188** in größerem Ansatz

10-Oxodecansäure (**117**)

Natrium-9-carboxy-1-hydroxynonan-1-sulfonat (**188**; 5.53 g, 19.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in TBME (360 mL) suspendiert und pH = 4–Pufferlösung (360 mL) sowie Formalin (37%ig; 14.0 mL, 7.3 Äq.) zugegeben. Die Mischung wurde 15 h bei RT unter Argon gerührt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit TBME (2 x 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (2 x 100 mL) und ges. NH₄Cl-Lösung (1 x 100 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Einengen der Lösung wurde 10-Oxodecansäure (**117**; 3.10 g, 16.6 mmol, 88%) als farbloses Öl isoliert.



¹H NMR und ¹³C NMR-Daten: siehe 5.4.4.1

5.4.5 Grignard-Addition an 10-Oxodecansäure

5.4.5.1 Darstellung des Grignard-Reagenzes

Octylmagnesiumbromid (**190**)

In einem ausgeheizten Schlenkcolben wurden im Argon-Gegenstrom Magnesiumspäne (0.64 g, 26.3 mmol, 1.05 Äq.) mit trockenem Et₂O oder THF (5.00 mL) überschichtet und ca. 1/20 einer Lösung von 1-Octylbromid (**189**; 4.83 g, 25.0 mmol, 1.0 Äq.) in Et₂O oder THF (10.0 mL) unter mäßigem Rühren zugegeben. Der Mischung wurde ein Körnchen Iod zugesetzt und nach Anspringen der Reaktion langsam die restliche Lösung des 1-Octylbromids (**189**) zugetropft. Anschließend wurden 30 min bei 40–50 °C gerührt und auf RT abgekühlt.

¹H NMR (500 MHz, Et₂O mit C₆D₆-Kapillare): δ = -0.14 (t, J = 8.1 Hz, 2 H), 1.27 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.63–1.74 (m, 10 H), 1.87–1.95 (m, 2 H).

Anmerkung: Ein Quench der Grignardlösung mit I₂ erlaubt eine GCMS-Analyse des Reagenzes, in der rund 10–20% an Hexadecan durch die Wurtz-Kupplung vorliegen. Eine zu rasche Zugabe des Octylbromids kann die Ausbeute negativ beeinflussen, siehe Literatur.^[197]

Bestimmung der Konzentration der Grignard-Lösung:

- *Titration.*^[198] In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde der Indikator Salicylaldehyd-phenylhydrazon (**191**; ca. 60 mg) eingewogen und in trockenem THF (2.00 mL) gelöst. Über ein Septum wurde die Grignard-Lösung **190** unter starkem Rühren mit einer 1 mL-Spritze tropfenweise zugegeben, bis sich eine permanente gelbliche Farbe der Lösung einstellte. Aus dem Volumen des zugegebenen Reagenzes **190** lässt sich die Konzentration bestimmen nach $\frac{n(\text{Indikator})}{V(\text{Grignard})}$.

Anmerkung: In der Regel wurde die Titration 2–3 Mal wiederholt, um einen Mittelwert der Konzentration bestimmen zu können. Die Variation der Werte betrug 2–3% des Mittelwertes.

- *No-D NMR.*^[199] In einem NMR-Rohr mit C₆D₆-Kapillare wurde der interne Standard 1,5-Cyclooctadien (ca. 100 µL, 89.0 mg) eingewogen, das NMR-Rohr kurz mit Argon gespült und die Grignard-Lösung (**190**; 0.50 mL) zugegeben. Die ¹H-NMR-Messung wurde mit nur 1 Scan bei 20 sec Relaxation Delay durchgeführt. Zur Konzentrationsbestimmung wurden die Signale bei 5.89 ppm (1,5-COD) und -0.14 ppm (Octylmagnesiumbromid **190**) integriert (Abbildung 5.9).

Anmerkung: Die Abweichung des Ergebnisses der No-D NMR-Methode von dem der Titrationmethode lag meist unter 3% des Konzentrationswertes.

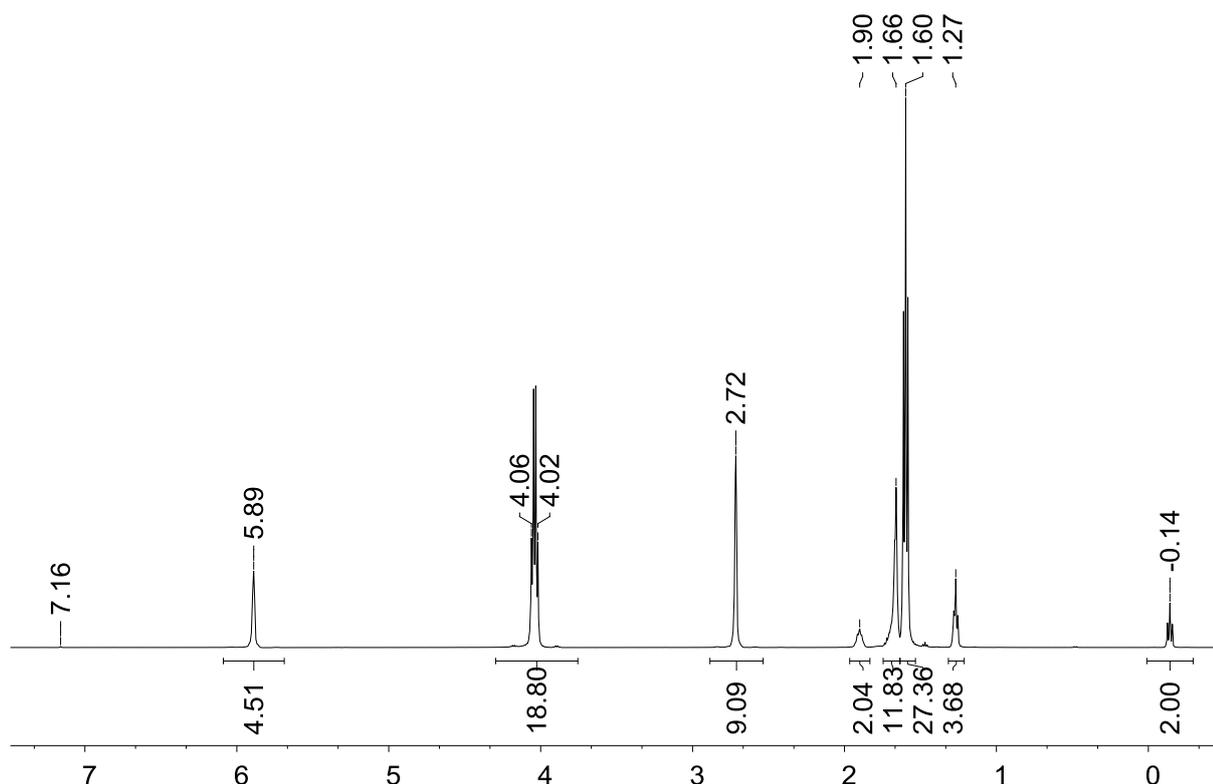


Abbildung 5.9. ¹H-NMR-Spektrum (500 MHz) von Octylmagnesiumbromid (**190**) mit C₆D₆-Kapillare.

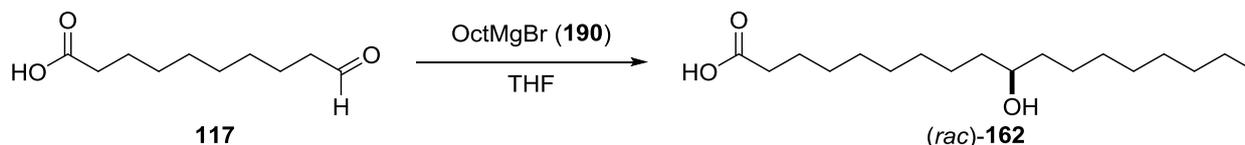
5.4.5.2 Addition von Octylmagnesiumbromid (**190**) an 10-Oxodecansäure (**117**)

Vorversuche zur Grignard-Addition (Tabelle 5.5, Methode A)

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde im Argon-Gegenstrom eine Octylmagnesiumbromid-Lösung (**190**; 2.5–3.0 Äq.) vorgelegt und bei 0 °C eine Lösung von 10-Oxodecansäure (**117**; 0.50 mmol, 1.0 Äq.)

in trockenem THF (2.00 mL) zugetropft. Die Mischung wurde bei der entsprechenden Temperatur für die angegebene Zeit gerührt und anschließend bei 0 °C mit HCl (2 M; ca. 2 mL) beendet. Nach Trennung der Phasen, Extraktion der wässrigen Phase mit Et₂O oder TBME (3 x 10 mL) und Waschen der vereinigten organischen Phasen mit H₂O (1 x 10 mL) und ges. NH₄Cl-Lösung (1 x 10 mL) wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Et₂O/Pentan + 1% AcOH 1:4 → 1:3) gereinigt und racemische 10-Hydroxystearinsäure ((*rac*)-**162**) als weißer Feststoff erhalten.

Tabelle 5.5. Versuche zur Grignard-Reaktion von 10-Oxodecansäure (**117**) mit Octylmagnesiumbromid (**190**).^[a]



Nr.	OctMgBr [Äq.]	Methode ^[b]	T [°C]	t [h]	Ausbeute (<i>rac</i>)- 162 [%] ^[c]
1	3.0	A	50	2	56
2	3.0	A	25	15	61
3	2.5	A	50	2	58
4	2.5	B	25	2	64
5	2.5	A	25	2	70

[a] Reaktionen wurden im 0.50 mmol Ansatz durchgeführt; [b] Methode A = Aldehydlösung wurde zu Grignard-Lösung gegeben, Methode B = Grignard-Lösung wurde zu Aldehydlösung gegeben; [c] isolierte Ausbeuten.

Grignard-Reaktion in größerem Ansatz

(*rac*)-10-Hydroxystearinsäure ((*rac*)-**162**)

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde im Argon-Gegenstrom eine Octylmagnesiumbromid-Lösung (**190**; 0.97 M; 12.9 mL, 12.5 mmol, 2.5 Äq.) vorgelegt und bei 0 °C eine Lösung von 10-Oxodecansäure (**117**; 931 mg, 5.00 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (20.0 mL) *via* Spritzenpumpe zugegeben. Die Mischung wurde 2h bei RT gerührt und anschließend bei 0 °C mit HCl (2 M; ca. 20 mL) gequenchet. Nach Trennung der Phasen, Extraktion der wässrigen Phase mit Et₂O (3 x 40 mL) und Waschen der vereinigten organischen Phasen mit H₂O (1 x 40 mL) und ges. NH₄Cl-Lösung (1 x 40 mL) wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingengt. Racemische 10-Hydroxystearinsäure ((*rac*)-**162**; 1.04 g, 3.50 mmol, 70%) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (Et₂O/Pentan + 1% AcOH 1:4 → 1:3) als weißer Feststoff isoliert. Weitere 14% des Produkts wurden mit einer Reinheit von 95% erhalten.

Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[172] **CAS-Nr.:** 638-26-6; **DC:** *R*_f = 0.65 (Et₂O/Pentan 1:1 + 1% AcOH; Mostain); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.28–1.49 (m, 26 H), 1.60–1.66 (m, 2 H), 2.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 3.57–3.61 (m, 1 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): δ = 14.3, 22.8, 24.8, 25.7, 25.8, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.7, 29.7, 29.9, 32.0, 34.2, 37.5, 37.6, 72.3, 179.6; **MS** (EI, 70 eV, TMS-Derivat): *m/z* (%) = 429 (8) [(M-CH₃)⁺], 413 (10), 331 (80), 215 (84), 73 (100).

Anmerkung: Weitere 14% des Produkts mit einer Reinheit von ca. 95% wurden als Mischfraktion mit dem Edukt **117** erhalten. Eine vollständige Abtrennung des Produkts (*rac*)-**162** von der 10-Oxodecansäure (**117**) ist auf der Säule meistens, aber nicht immer gelungen; die R_f -Werte der Substanzen unterscheiden sich um knapp 0.1. Eine GCMS-Analyse der Substanz ist nach Umwandlung der Carboxyl- und der Hydroxylgruppe in die TMS-Derivate mit *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid möglich.

5.4.6 Enantioselektive Addition von Diethylzink an 10-Oxodecansäure

5.4.6.1 Herstellung von Diethylzink (**196**)

1-Octyliodid (**197**)^[202]

Zu einer Lösung von NaI (16.5 g, 110 mmol, 1.1 Äq.) in Aceton (100 mL) wurde  1-Octylbromid (**189**; 19.3 g, 100 mmol, 1.0 Äq.) gegeben und die Mischung 2 h bei 65 °C gerührt. Nach Abfiltrieren des Feststoffes wurde mit Et₂O (50 mL) verdünnt und mit einer ges. Na₂S₂O₃-Lösung (1 x 50 mL), H₂O (1 x 50 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 x 50 mL) gewaschen. Die Lösung wurde getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel entfernt. Es wurde 1-Octyliodid (**197**; 22.9 g, 95.5 mmol, 96%) als schwach oranges Öl erhalten.

Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[267] **CAS-Nr.:** 629-27-6; ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, J = 6.2 Hz, 3 H), 1.28–1.40 (m, 10 H), 1.78–1.86 (m, 2 H), 3.19 (t, J = 7.0 Hz, 2 H); ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 7.4, 14.2, 22.8, 28.7, 29.2, 30.7, 31.9, 33.7.

Diethylzink (**196**)^[180]

Ein ausgeheizter Schlenk Kolben wurde mit 1-Octyliodid (**197**; 12.0 g, 50.0 mmol, 1.0 Äq.) und CuI (29.0 mg, 0.15 mmol, 0.3 mol%) befüllt. In der Glovebox wurde vorsichtig Et₂Zn (7.70 mL, 75.0 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und der Kolben mit einem Glasstopfen verschlossen. Die Mischung wurde 8 h bei 50 °C gerührt, bevor auf RT abgekühlt und unter Vakuum (ca. 0.1 mbar) zunächst bei RT, dann bei 50 °C überschüssiges Et₂Zn und gebildetes Ethyliodid abgezogen wurden (Dauer: ca. 1.5 h). Zu dem Rückstand wurde trockenes Toluol (25.0 mL) gegeben und die Lösung unter Argon bei Raumtemperatur gelagert. Die Konzentration der Lösung betrug 0.6 M.

¹H NMR (500 MHz, Toluol mit C₆D₆-Kapillare): δ = 0.60 (t, J = 5.8 Hz, 4 H), 1.12–1.18 (m, 6 H), 1.40–1.57 (m, 20 H), 1.76–1.09 (m, 4 H).

Anmerkung: Reines Diethylzink ist extrem pyrophor, weshalb dessen Zugabe am besten in der Glovebox erfolgt. Die Verwendung von Gummisepten ist nicht zu empfehlen, da diese allein durch Dämpfe von Et₂Zn ankoken können. Das Abziehen von Et₂Zn und Ethyliodid erfolgt am besten in eine Kühlfalle, worin sie mit Toluol verdünnt und gequencht werden können.

Bestimmung der Konzentration der Diethylzink-Lösung:

- *Titration.*^[203] Eine LiCl-THF-Stammlösung wurde wie folgt hergestellt: In einem ausgeheizten Schlenk Kolben wurde wasserfreies LiCl (1.69 g, 40.0 mmol) gegeben und unter Vakuum ($\sim 10^{-2}$ mbar) 4 h bei 140 °C getrocknet. Nach Abkühlen auf RT wurde trockenes THF (80.0 mL) zugegeben und 20 h bei RT gerührt, wonach eine 0.5 M LiCl-THF-Lösung mit einem Wassergehalt von 66 ppm erhalten wurde.

Für die Titration wurde in einem ausgeheizten Schlenkrohr I₂ (ca. 250 mg) in der LiCl-THF-Lösung (4.00 mL) gelöst. Über ein Septum wurde die Dioctylzink-Lösung bei 0 °C unter starkem Rühren mit einer 1 mL-Spritze tropfenweise zugegeben, bis sich die zunächst tiefbraune Lösung permanent entfärbte. Aus dem Volumen des zugegebenen Reagenzes **196** lässt sich die Konzentration bestimmen nach $\frac{n(\text{Iod})}{V(\text{Dioctylzink}) \times 2}$.

Anmerkung: In der Regel wurde die Titration 2–3 Mal wiederholt um einen Mittelwert der Konzentration bestimmen zu können. Die Variation der Werte betrug meist 4–5% vom Mittelwert.

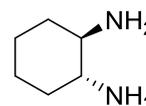
- *No-D NMR.*^[199] In einem NMR-Rohr mit C₆D₆-Kapillare wurde der interne Standard 1,5-Cyclooctadien (ca. 100 µL, 89.0 mg) eingewogen, das NMR-Rohr kurz mit Argon gespült und die Dioctylzink-Lösung (**196**; 0.40 mL) zugegeben. Die ¹H-NMR-Messung wurde mit nur 1–4 Scans bei 20 sec Relaxation Delay durchgeführt. Zur Konzentrationsbestimmung wurden die Signale bei 5.78 ppm (1,5-COD) und 0.60 ppm (Dioctylzink **196**) integriert.

Anmerkung: Die Abweichung des Ergebnisses der No-D NMR-Methode lag meist im Bereich von 5–7% über dem Konzentrationswert der Titrationsmethode.

5.4.6.2 Synthese von (*R,R*)-*N,N'*-Bis(trifluormethansulfonyl)-1,2-diaminocyclohexan (**173**)

(*R,R*)-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan (**199**; (*R,R*)-*trans*-DACH)^[206]

(*R,R*)-*trans*-Cyclohexan-1,2-diammonium-(L)-tartrat ((*R,R*)-**198**; 8.00 g, 30.3 mmol, 1.0 Äq.) wurde in NaOH aq. (5 M; 30.0 mL) gelöst und 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde mit CHCl₃ (3 x 50 mL) extrahiert und die wässrige Phase mit NaCl gesättigt, bevor erneut mit CHCl₃ (4 x 50 mL) extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Es wurde (*R,R*)-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan ((*R,R*)-**199**; 3.14 g, 27.5 mmol, 91%) als farbloser Feststoff erhalten.



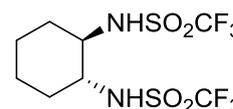
Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[206] **CAS-Nr.:** 20439-47-8; ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 1.04–1.17 (m, 2 H), 1.21–1.36 (m, 6 H), 1.64–1.74 (m, 2 H), 1.82–1.88 (m, 2 H), 2.20–2.28 (m, 2 H); ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 25.6, 35.7, 57.9.

¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.91–1.04 (m, 2 H), 1.09–1.23 (m, 2 H), 1.47 (bs, 4 H), 1.53–1.63 (m, 2 H), 1.67–1.72 (m, 2 H), 2.00–2.07 (m, 2 H); ¹³C NMR (91 MHz, DMSO-d₆): δ = 25.2, 34.9, 57.6.

Anmerkung: In DMSO-d₆ finden sich keine NMR-Vergleichsspektren.

(*R,R*)-*N,N'*-Bis(trifluormethansulfonyl)-1,2-diaminocyclohexan (**173**)^[181]

In einem ausgeheizten Schlenkcolben wurde unter Argon (*R,R*)-*trans*-DACH ((*R,R*)-**199**; 799 mg, 7.00 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (12.0 mL) gelöst und NEt₃ (2.13 mL, 15.4 mmol, 2.2 Äq.) zugegeben. Die Mischung wurde auf -78 °C abgekühlt und eine Lösung von Trifluormethansulfonsäureanhydrid (2.54 mL, 15.4 mmol, 2.2 Äq.) in CH₂Cl₂ (8.00 mL) über einen Zeitraum von 1 h zugetropft, bevor auf RT erwärmt und 1 h gerührt wurde. Die Reaktionsmischung wurde in eine Mischung aus Et₂O (30 mL) und H₂O (30 mL) gegeben, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (2 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (1 x 30 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingeeengt. Das



schwach violette Rohprodukt wurde in CHCl_3 und Hexan umkristallisiert und (*R,R*)-*N,N'*-Bis(trifluormethansulfonyl)-1,2-diaminocyclohexan (**173**; 2.30 g, 6.07 mmol, 87%) als weißer, feiner Feststoff erhalten.

Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[181] **CAS-Nr.:** 122833-60-7; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.25\text{--}1.46$ (m, 4 H), 1.83–1.85 (m, 2 H), 2.21–2.23 (m, 2 H), 3.24–3.26 (m, 2 H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.6, 34.1, 59.3, 119.5$ (q, $J = 320.3$ Hz).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.15\text{--}1.24$ (m, 2 H), 1.40–1.47 (m, 2 H), 1.65–1.67 (m, 2 H), 1.86–1.88 (m, 2 H), 3.02–3.12 (m, 2 H), 9.46–9.48 (m, 2 H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 24.0, 32.6, 58.1, 119.6$ (q, $J = 321.8$ Hz).

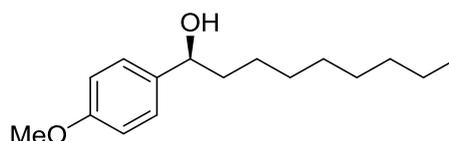
Anmerkung: Die Substanz ist in CDCl_3 nur mäßig löslich, dagegen deutlich besser in DMSO-d_6 . In DMSO-d_6 finden sich keine NMR-Vergleichsspektren.

5.4.6.3 Enantioselektive Addition unter Verwendung von Dioctylzink (**196**)^[179]

a) Testreaktion mit Anisaldehyd (**52**)

(*S*)-1-(4-Methoxyphenyl)nonan-1-ol ((*S*)-**200**)

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde der Ligand **173** (61.0 mg, 0.16 mmol, 0.08 Äq.) eingewogen und in Toluol (1.00 mL) suspendiert. $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (1.20 mL, 4.00 mmol, 2.0 Äq.) wurde zugegeben und die Mischung 30 min bei 40 °C gerührt,



wobei eine fast klare Lösung entsteht. Diese wurde auf -60 °C abgekühlt und Dioctylzink (**196**, 0.82 M; 3.00 mL, 2.40 mmol, 1.2 Äq.) gefolgt von Anisaldehyd (**52**; 272 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft. Nach Aufwärmen der Reaktionsmischung auf -20 °C wurde 2 h bei dieser Temperatur gerührt bevor die Reaktion mit HCl (2 M; 5 mL) beendet wurde. Et_2O (5 mL) wurde zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NH_4Cl -Lösung (1 x 20 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Et_2O /Pentan 1:40 \rightarrow 1:20 \rightarrow 1:4) wurde (*S*)-1-(4-Methoxyphenyl)nonan-1-ol ((*S*)-**200**; 320 mg, 1.27 mmol, 64%) als farbloses Öl isoliert.

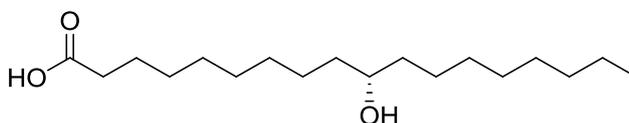
Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[179] **CAS-Nr.:** 139527-14-3; **DC:** $R_f = 0.64$ (Et_2O /Pentan 1:20; Mostain); $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.86$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.01–1.31 (m, 12 H), 1.44–1.54 (m, 1 H), 1.70–1.80 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.93 (t, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H); $^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.2, 22.8, 26.1, 29.4, 29.6, 29.6, 32.0, 38.6, 55.3, 77.8, 113.7, 128.4, 135.4, 159.0$.

Anmerkung: Die Zugabe von $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ erfolgte in der Glovebox. Rätselhafterweise ist in dem $^1\text{H-NMR}$ -Vergleichsspektrum der Literatur das Triplett bei 3.93 ppm nicht genannt.

b) Reaktion mit 10-Oxodecansäure (**117**)

(*S*)-10-Hydroxystearinsäure ((*S*)-**162**) (siehe Nr. 4, Tabelle 5.6)

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde der Ligand **173** (15.1 mg, 0.04 mmol, 0.08 Äq.) eingewogen und in Toluol (0.40 mL) suspendiert.



$\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (0.30 mL, 1.00 mmol, 2.0 Äq.) wurde zugegeben und die Mischung 30 min bei 40 °C gerührt,

wobei eine klare Lösung entsteht. Diese wurde auf $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und Dioctylzink (**196**, 0.52 M; 2.90 mL, 1.50 mmol, 3.0 Äq.) gefolgt von einer Lösung von 10-Oxodecansäure (**117**; 93.1 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (1.00 mL) zugetropft. Nach Aufwärmen der Reaktionsmischung auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde 2 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor die Reaktion mit HCl (2 M; 3 mL) beendet wurde. Et₂O (5 mL) wurde zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NH₄Cl-Lösung (1 x 20 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde in *i*-PrOH (2.00 mL) aufgenommen, NaBH₄ (21.0 mg, 0.55 mmol) auf ein Mal zugegeben und die Mischung 1.5 h bei RT gerührt. Nach Quenchen des überschüssigen NaBH₄ mit HCl (2 M; ~ 5 mL) und wässriger Aufarbeitung wie zuvor (Et₂O, ges. NH₄Cl-Lösung, MgSO₄) wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Et₂O/Pentan + 1% AcOH 1:4 → 1:3) und (S)-10-Hydroxystearinsäure ((S)-**162**; 119 mg, 0.40 mmol, 80%) als weißer Feststoff erhalten.

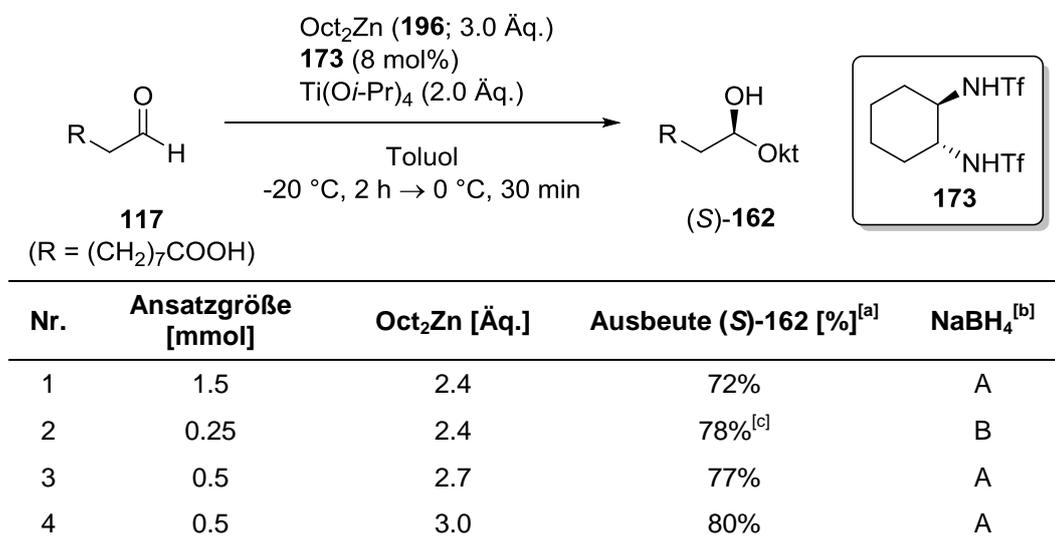
Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[172] **CAS-Nr.:** 67042-09-5; **DC:** $R_f = 0.65$ (Et₂O/Pentan 1:1 + 1% AcOH; Mostain); **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88$ (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.28–1.49 (m, 26 H), 1.59–1.67 (m, 2 H), 2.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 3.56–3.65 (m, 1 H), 6.57 (bs, 1 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.3, 22.8, 24.8, 25.7, 25.8, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.7, 29.7, 29.9, 32.0, 34.2, 37.5, 37.6, 72.3, 179.6$.

Anmerkung: Die Vorbildung des chiralen Komplexes aus dem Ligand **173** und Ti(*Oi*-Pr)₄ in Toluol führte in 0.25 mL nicht zu einer klaren Lösung, weshalb etwas mehr Lösungsmittel zugegeben wurde.

Übersicht der Dioctylzink-Additionen an 10-Oxodecansäure (**117**)

Tabelle 5.6 fasst die getesteten Dioctylzink-Additionen zusammen.

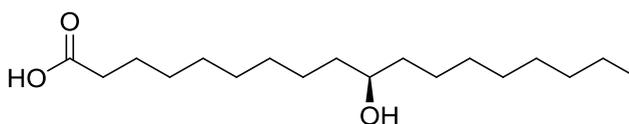
Tabelle 5.6. Enantioselektive Addition von Dioctylzink (**196**) an 10-Oxodecansäure (**117**).



[a] isolierte Ausbeuten; [b] A = Reduktion des restlichen Aldehyds **117** mit NaBH₄ nach wässriger Aufarbeitung; B = Quench der Reaktionsmischung mit *i*-PrOH und direkte Reduktion restlichen Aldehyds mit NaBH₄; [c] = Reinheit ca. 98%.

5.4.7 Enzymatische Hydratisierung von Ölsäure

(*R*)-10-Hydroxystearinsäure ((*R*)-**162**)^[161]



Glucose (4.00 g), NaCl (1.00 g), K_2HPO_4 (1.00 g) und $(NH_4)_2SO_4$ (1.00 g) wurden in H_2O (200 mL) gelöst und zerbröselte

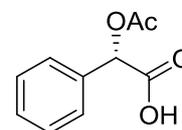
Bäckerhefe (*Saccharomyces cerevisiae*; 2.00 g) zugegeben. Die Suspension wurde im offenen Kolben 18 h bei 28 °C gerührt (Inkubationszeit). Anschließend wurde Ölsäure (**163**; 4.13 g, 14.6 mmol) zugegeben und die Mischung 4 Tage bei 30°C unter Luftkontakt gerührt, bevor mit HCl (6 M; 1.00 mL) angesäuert und über Celite abfiltriert wurde. Nach Waschen mit etwas H_2O (5 mL) und EtOAc/MeOH (1:1; 5 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc/MeOH (1:1; 2 x 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (1 x 40 mL) gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Et_2O /Pentan + 1% AcOH 1:4 → 1:2) wurde (*R*)-10-HSA ((*R*)-**162**; 92.8 mg, 0.31 mmol, 2%) als weißer Feststoff erhalten.

Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[172] **CAS-Nr.:** 5856-32-6; **DC:** $R_f = 0.65$ (Et_2O /Pentan 1:1 + 1% AcOH; Mostain); **1H NMR** (360 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.90$ (t, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 1.28–1.49 (m, 26 H), 1.61–1.70 (m, 2 H), 2.36 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 3.57–3.65 (m, 1 H), 6.52 (bs, 1 H); **^{13}C NMR** (91 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 14.3, 22.8, 24.8, 25.7, 25.8, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.7$ (2), 29.9, 32.0, 34.1, 37.6, 37.6, 72.2, 179.4; **HRMS** (EI, 70 eV) ber. für $C_{18}H_{34}O_2$ [$M^+ - 18$]: 282.2553, gef.: 282.2559.

Anmerkung: Der pH-Wert der Mischung vor Zugabe des Substrats betrug pH = 7. In der Vorschrift von ROSAZZA^[161] wird bei der Inkubation Sojaschrot als zusätzlicher Nährstoff verwendet. Da dies einen gewissen Anteil an Proteinen enthält, wurde eine Stickstoffquelle bei der Inkubation als möglicherweise wichtig erachtet. Aus diesem Grund wurde der Anteil des Sojaschrots durch Zugabe von $(NH_4)_2SO_4$ kompensiert. Bei der Säulenchromatographie wurden 97% der nicht umgesetzten Ölsäure (**163**) reisoliert. Eine identische Durchführung der enzymatischen Reaktion mit Phosphatpuffer (pH = 7) statt H_2O als Lösungsmittel führte laut DC-Analyse ebenfalls zum Produkt, wurde aber nicht chromatographisch gereinigt.

5.4.8 Synthese von (*S*)-*O*-Acetylmandelsäure^[209]

Essigsäureanhydrid (2.10 mL, 22.0 mmol, 1.1 Äq.), DMAP (24.0 mg, 0.20 mmol, 1 mol%) und Pyridin (8.00 mL, 100 mmol, 5.0 Äq.) wurden in trockenem Et_2O (30.0 mL) auf 0 °C abgekühlt und (*S*)-Mandelsäure (**201**; 3.04 g, 20.0 mmol, 1.0 Äq.) auf ein Mal



zugegeben. Die Mischung wurde erst 15 min bei 0 °C und dann 20 h bei RT gerührt, bevor mit HCl (2 M; ~ 30 mL) angesäuert wurde. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit H_2O (1 x 30 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 x 30 mL) gewaschen. Nach Trocknung ($MgSO_4$) wurde eingeengt und das Rohprodukt in heißem H_2O umkristallisiert, wonach (*S*)-*O*-Acetylmandelsäure (**165**; 58%) kristallin anfiel. Aus der Mutterlauge wurden in zwei weiteren Kristallisationsvorgängen zusätzliche 21% des Produkts gleicher Reinheit isoliert, sodass (*S*)-*O*-Acetylmandelsäure (**165**; 3.05 g, 15.7 mmol, 79%) als weiße Kristalle erhalten wurde.

Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[209] **CAS-Nr.:** 7322-88-5; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 2.19 (s, 3 H), 5.93 (s, 1 H), 7.38–7.50 (m, 5 H), 9.47 (bs, 1 H); ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 20.7, 74.2, 127.8, 129.0, 129.6, 133.3, 170.5, 174.4.

5.4.9 Stereochemische Analyse von 10-HSA mit (S)-O-Acetylmandelsäure

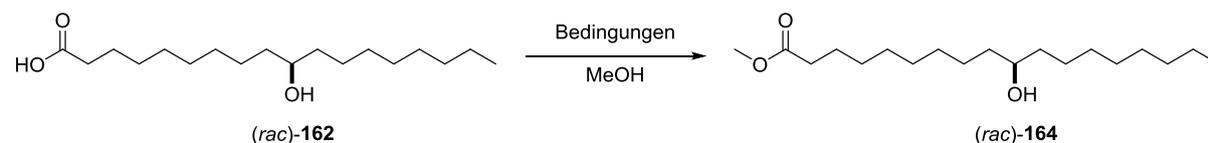
5.4.9.1 Vorversuche zur Darstellung des Methylesters von 10-HSA (164)

(repräsentativ für 0.15 mmol Ansatz)

10-HSA-Methylester ((rac)-164); siehe Tabelle 5.7

10-HSA ((rac)-**162**; 45.1 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq.) wurde in MeOH (0.50 mL) gelöst und die jeweiligen Reagenzien bei RT zugegeben. Die Mischung wurde für die jeweilige Dauer bei der entsprechenden Temperatur gerührt. Nach Neutralisation mit NaOH (1 M) bis pH = 7 wurde eingengt, der Rückstand in Et₂O oder EtOAc aufgenommen und mit H₂O (1 x 5 mL) und ges. NaHCO₃-Lösung (1 x 5 mL) gewaschen. Nach Trocknung (MgSO₄) und Abfiltration des Trocknungsmittels wurde das Lösungsmittel entfernt und racemischer 10-HSA-Methylester ((rac)-**164**) als weißer Feststoff erhalten.

Tabelle 5.7. Vorversuche zur Veresterung racemischer 10-HSA ((rac)-**162**).



Nr.	Reagenz	Ansatzgröße [mmol]	t [h]	T [°C]	Ausbeute ^[a]	Reinheit [%] ^[b]	Literatur
1	HCl (1 M; 0.27 Äq.)	0.15	13	RT	99	100	[268]
2	SOCl ₂ (3.7 Äq.)	0.15	12	RT	85	100	-
3	HC(OMe) ₃ (7.0 Äq.), p-TsOH (0.1 Äq.)	0.10	1	80	100	~98	[269]

[a] isolierte Ausbeute; [b] geschätzt auf Basis auftretender Verunreinigungen im ¹H-NMR-Spektrum.

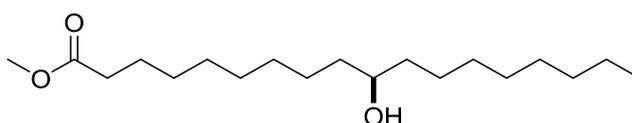
5.4.9.2 Allgemeine Vorschrift zur Veresterung von 10-HSA (162) mit MeOH unter HCl-Katalyse AV10

(repräsentativ für 1.00 mmol Ansatz)

10-HSA (**162**; 301 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) wurde in MeOH (5.00 mL) suspendiert und HCl (1 M; 0.28 mL, 0.28 mmol, 0.3 Äq.) zugegeben. Die Mischung wurde bei RT gerührt, mit NaOH (1 M; 0.30 mL) bis pH = 7 neutralisiert und das MeOH am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Et₂O (20 mL) aufgenommen, mit H₂O (1 x 10 mL), ges. NaHCO₃-Lösung (1 x 10 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 x 10 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel entfernt, woraufhin das Produkt **164** keiner weiteren Aufreinigung bedurfte.

(rac)-10-HSA-Methylester ((rac)-164)

Gemäß AV10 wurde (rac)-10-HSA ((rac)-**162**; 301 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (5.00 mL)

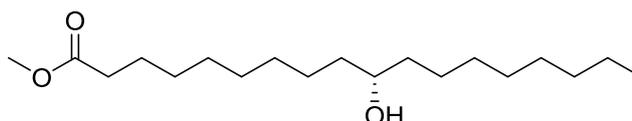


suspendiert und HCl (1 M; 0.28 mL, 0.28 mmol, 0.3 Äq.) zugegeben. Die Mischung wurde 18 h gerührt und (*rac*)-10-HSA-Methylester ((*rac*)-**164**; 300 mg, 0.95 mmol, 95%) als weißer Feststoff isoliert.

Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[270] **CAS-Nr.:** 2380-01-0; **DC:** $R_f = 0.36$ (Et₂O/Pentan 1:2; Mostain); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.22–1.48 (m, 26 H), 1.59–1.66 (m, 2 H), 2.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 3.55–3.60 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.3, 22.8, 25.1, 25.8, 25.8, 29.3, 29.3, 29.4, 29.6, 29.8, 29.8, 29.9, 32.0, 34.3, 37.6, 37.7, 51.6, 72.2, 174.5$.

(*S*)-10-HSA-Methylester ((*S*)-**164**)

Gemäß AV10 wurde (*S*)-10-HSA ((*S*)-**162**; 150 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (3.00 mL) suspendiert und HCl (1 M; 0.15 mL, 0.15 mmol,

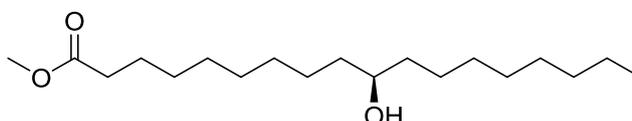


0.3 Äq.) zugegeben. Die Mischung wurde 18 h gerührt und (*S*)-10-HSA-Methylester ((*S*)-**164**; 149 mg, 0.47 mmol, 95%) als weißer Feststoff isoliert.

Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen des racemischen Produkts überein.^[270] **CAS-Nr.:** 423184-30-9; **DC:** $R_f = 0.36$ (Et₂O/Pentan 1:2; Mostain); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88$ (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.22–1.49 (m, 26 H), 1.59–1.66 (m, 2 H), 2.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 3.56–3.61 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H); **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.3, 22.8, 25.1, 25.8, 25.8, 29.3, 29.3, 29.4, 29.6, 29.8, 29.8, 29.9, 32.0, 34.3, 37.6, 37.7, 51.6, 72.2, 174.5$.

(*R*)-10-HSA-Methylester ((*R*)-**164**)

Gemäß AV10 wurde (*R*)-10-HSA ((*R*)-**162**; 45.1 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (1.00 mL) suspendiert und HCl (1 M; 0.05 mL, 0.05 mmol,



0.3 Äq.) zugegeben. Die Mischung wurde 18 h gerührt und (*R*)-10-HSA-Methylester ((*R*)-**164**; 43.1 mg, 0.14 mmol, 91%) als weißer Feststoff isoliert.

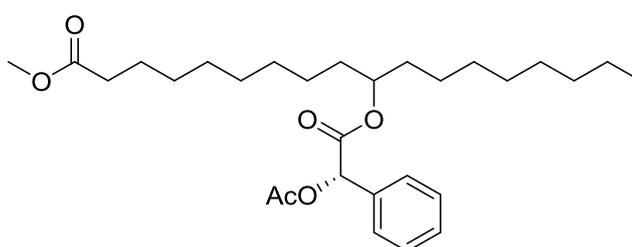
Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[271] **CAS-Nr.:** 423184-25-2; **DC:** $R_f = 0.36$ (Et₂O/Pentan 1:2; Mostain); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.22–1.48 (m, 26 H), 1.56–1.63 (m, 2 H), 2.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 3.56–3.61 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.3, 22.8, 25.1, 25.8, 25.8, 29.3, 29.3, 29.4, 29.6, 29.8, 29.8, 29.9, 32.0, 34.3, 37.6, 37.6, 51.6, 72.2, 174.5$.

5.4.9.3 Allgemeine Vorschrift der Veresterung von 10-HSA-Methylester (**164**) mit (*S*)-*O*-Acetylmandelsäure (**165**)

(repräsentativ für 0.10 mmol Ansatz; identische Durchführung für (*rac*)-, (*S*)-, und (*R*)-**164**)

10-((*S*)-2-Acetoxy-2-phenylacetoxy)octadecansäuremethylester (**166**)^[208]

(*S*)-*O*-Acetylmandelsäure (**165**; 29.1 mg, 0.15 mmol, 1.5 Äq.) und DMAP (6.0 mg, 0.05 mmol, 0.5 Äq.) wurden in trockenem CH₂Cl₂ (0.80 mL) gelöst und auf -10 °C abgekühlt. 10-HSA-Methylester (**164**;



31.5 mg, 0.10 mmol, 1.0 Äq.) und DCC (31.0 mg, 0.15 mmol, 1.5 Äq.) wurden nacheinander zugegeben und die Mischung über Nacht auf RT erwärmt. Nach insgesamt 15 h Reaktionszeit und quantitativem Umsatz (DC-Analyse) wurde mit CH₂Cl₂ (5 mL) verdünnt und der Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt und roher 10-((S)-2-Acetoxy-2-phenylacetoxy)octadecansäuremethylester (**166**; 80.7 mg) als weißer Feststoff erhalten.

Bekannte Verbindung. Analytische Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[169] **DC**: $R_f = 0.63$ (Et₂O/Pentan 1:3; Mostain); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.87$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, (SR)-Diast.), 0.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, (SS)-Diast.), 1.04–1.65 (m, 28 H), 2.19 (s, 3 H), 2.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H, (SR)-Diast.), 2.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H, (SS)-Diast.), 3.6669 (s, 3 H, (SR)-Diast.), 3.6722 (s, 3 H, (SS)-Diast.), 4.84–4.90 (m, 1 H), 5.8679 (s, 1 H, (SR)-Diast.), 5.8712 (s, 1 H, (SS)-Diast.), 7.35–7.41 (m, 3 H), 7.45–7.50 (m, 2 H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃, (SR)- und (SS)-Diast.): $\delta = 14.3, 20.9, 22.8, 22.8, 24.8, 24.9, 25.1, 25.1, 25.3, 25.3, 29.2, 29.2, 29.3, 29.3, 29.3, 29.4, 29.4, 29.5, 29.5, 29.6, 29.6, 32.0, 32.0, 34.0, 34.1, 34.3, 34.3, 51.6, 51.6, 74.9, 76.1, 127.7, 128.8, 129.3, 134.2, 134.3, 168.9, 170.5, 174.5, 174.5$.

Prozessierung des ¹H-NMR-Spektrums vor Bestimmung des Enantiomerenüberschusses durch die ¹H-Anisotropiemethode

Eine klassische separate Integration der Signale des (SR)- und des (SS)-Diastereomers von **166** bei 3.67 ppm ist aufgrund mangelnder Basislinientrennung der Signale nicht zielführend (siehe Kapitel 3.3.3). Deshalb wurde vor Berechnung des Enantiomerenüberschusses die Methode der Linienanpassung („Deconvolution“) der anisotropen OMe-Signale bei 3.67 ppm auf folgende Weise angewandt:

- einmaliges „Zero Filling“ des Spektrums und „Forward Linear Prediction“ auf 65536⁶⁵
- manuelle Phasenkorrektur
- manuelle Multipoint Basislinienkorrektur
- Linienanpassung der sich überlappenden Signale bei 3.67 ppm

Spiking-Experimente zum Nachweis der absoluten Konfiguration natürlicher 10-HSA

Eine verdünnte Lösung einer äquimolaren Mischung von (SR)-**166** und (SS)-**166**, gewonnen aus der Derivatisierung von racemischem 10-HSA-Methylester ((rac)-**164**), wurde jeweils zu den CDCl₃-Lösungen der Diastereomere aus synthetischer (überwiegend (SS)-**166**) bzw. natürlicher (reines (SR)-**166**) Produktion gegeben.

a) Spiking der Diastereomerenlösung (SR)-**166** aus natürlicher Herkunft

Abbildung 5.10 zeigt Ausschnitte der ¹H-NMR-Spektren der ungespikten Probe (ca. 30 mg Rohprodukt; links) und der Proben nach erstem (ca. 0.3 mg; mittig) und zweitem (ca. 3.3 mg; rechts) Spike.

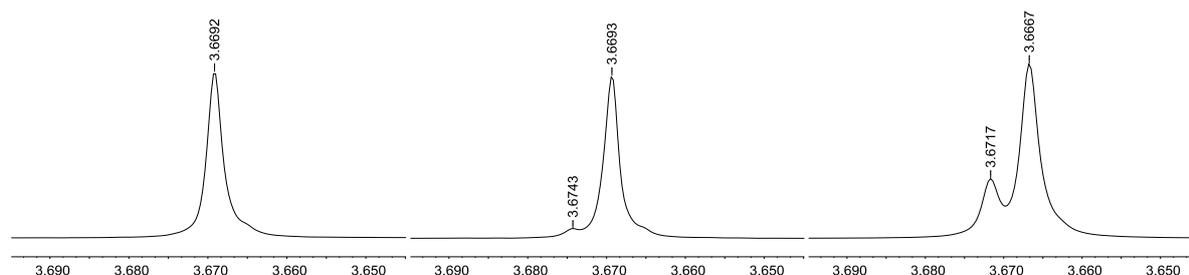


Abbildung 5.10. H-NMR-Ausschnitte (500 MHz) der Spiking-Experimente mit (SR)-**166**.

⁶⁵ Die Prozessierungsmethode des Zero Filling hat keinen Einfluss auf ein verbessertes Signal-Rausch-Verhältnis, kann aber die Integrationsgenauigkeit um einen Faktor von $2^{1/2}$ erhöhen.^[272]

b) Spiking der angereicherten Diastereomerenlösung ((*SS*)-**166** in 81% ee) aus synthetischer Herkunft
Abbildung 5.11 zeigt Ausschnitte der ¹H-NMR-Spektren der ungespiketen Probe (ca. 40 mg Rohprodukt; links) und der Proben nach erstem (ca. 0.4 mg; mittig) und zweitem (ca. 3.4 mg; rechts) Spike.

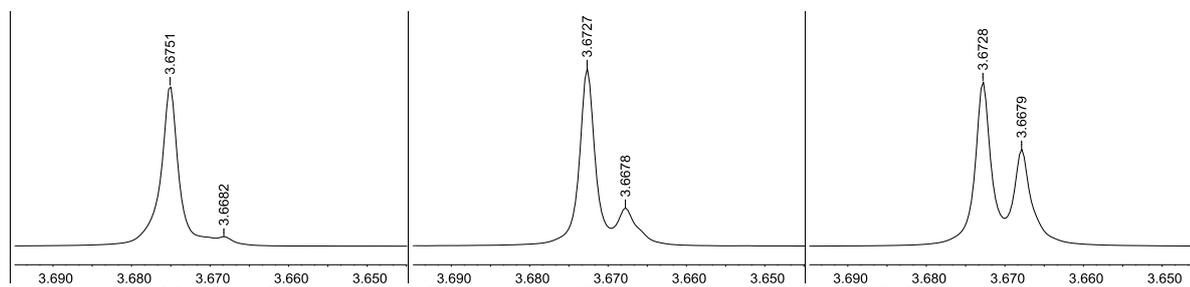
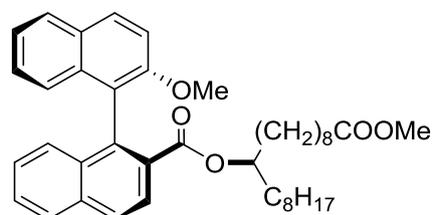


Abbildung 5.11. ¹H-NMR-Ausschnitte (500 MHz) der Spiking-Experimente mit (*SS*)-**166**.

5.4.9.4 Veresterung von (*rac*)-10-HSA-Methylester ((*rac*)-**164**) mit (*S*)-MeOBINACox ((*S*)-**202**)

(*S*)-MeOBINACox ((*S*)-**202**; 32.8 mg, 0.10 mmol, 2.0 Äq.) wurde in CH₂Cl₂ (0.25 mL) suspendiert und unter Ar-Gegenstrom Oxalylchlorid (43 µL, 0.50 mmol, 10.0 Äq.) zugetropft. Die Mischung wurde über Nacht bei RT gerührt und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde in trockenem Toluol (0.50 mL)



aufgenommen und Pyridin (15 µL, 0.15 mmol, 3.0 Äq.) sowie DMAP (4.0 mg, 0.03 mmol, 0.6 Äq.) zugegeben. Nach Zugabe von festem (*rac*)-10-HSA-Methylester ((*rac*)-**164**; 15.7 mg, 0.05 mmol, 1.0 Äq.) wurde erst 3 h bei RT, dann 2 h bei 80 °C gerührt, bevor mit H₂O (3 mL) und Et₂O (3 mL) verdünnt wurde. Die organische Phase wurde mit HCl (0.1 M; 2 x 5 mL) und ges. NH₄Cl-Lösung (1 x 5 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Et₂O/Pentan 1:10 → 1:5 → 1:2 und Toluol/CH₂Cl₂ 1:2) wurde eine Mischung der diastereomeren Produkte (*SS*)-**204** und (*SR*)-**204** (15.7 mg, 0.025 mmol, 50%) als weißer Feststoff isoliert.

DC: $R_f = 0.71$ (Et₂O/Pentan 1:1; UV/Mostain); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃, (*SR*)- und (*SS*)-Diast.): $\delta = 0.87$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 0.89–1.28 (m, 26 H), 1.56–1.62 (m, 2 H), 2.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 3.6626 (s, 3 H, Diast. 1), 3.6639 (s, 3 H, Diast. 2), 3.72 (s, 3 H), 4.66–4.70 (m, 1 H), 6.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.15 (ψ -t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.25–7.29 (m, 3 H), 7.39 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 7.52 (ddd, $J = 8.0, 5.8, 2.1$ Hz, 1 H), 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.99 (ψ -t, $J = 9.4$ Hz, 2 H), 8.18 (dd, $J = 8.7, 1.1$ Hz, 1 H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃, (*SR*)- und (*SS*)-Diast.): $\delta = 14.3, 22.8, 25.1, 25.1, 25.1, 25.2, 25.2, 25.3, 29.3, 29.3, 29.3, 29.4, 29.4, 29.4, 29.4, 29.5, 29.6, 29.6, 29.7, 32.0, 33.8, 33.8, 34.0, 34.1, 34.2, 34.2, 51.6, 56.44, 56.45, 74.9, 113.2, 122.5, 123.5, 123.6, 125.2, 126.5, 126.5, 126.7, 126.7, 126.7, 127.6, 127.8, 128.0, 128.1, 128.9, 129.3, 129.7, 129.7, 133.1, 134.3, 135.2, 136.6, 154.1, 167.8, 174.5$.

Anmerkung: Die OMe-Signale der diastereomeren Methylester erscheinen separat identifizierbar bei 56.44 und 56.45 ppm; eine separate Integration ist aber nicht möglich.

5.4.10 Versuche zur stereochemischen Analyse mit chiraler HPLC

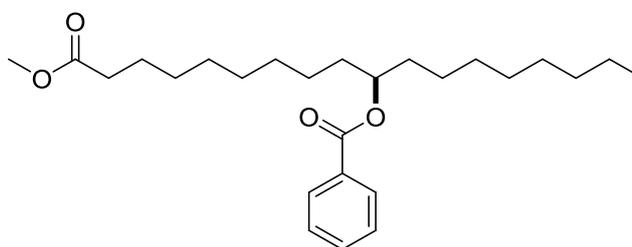
5.4.10.1 Allgemeine Vorschrift zur Derivatisierung von racemischem 10-HSA-Methylester ((*rac*)-164) AV11

(repräsentativ für 0.10 mmol Ansatz)

(*rac*)-10-HSA-Methylester ((*rac*)-164; 31.5 mg, 0.10 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in trockenem CH₂Cl₂ (1.00 mL) gelöst und DMAP (3.7 mg, 0.03 mmol, 0.3 Äq.) sowie das Arylsäurechlorid (0.30 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben. Nach Zutropfen von NEt₃ (42 µL, 0.30 mmol, 3.0 Äq.) wurde für die angegebene Zeit bei RT gerührt und die Reaktionsmischung eingeeengt. Der Rückstand wurde in Et₂O (10 mL) aufgenommen, mit H₂O (1 x 5 mL) und ges. NH₄Cl-Lösung (1 x 5 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie gereinigt.

(*rac*)-10-Benzoyloxyoctadecansäuremethylester ((*rac*)-206)

Synthese gemäß AV11 (24 h) aus (*rac*)-10-HSA-Methylester ((*rac*)-164; 31.5 mg, 0.10 mmol, 1.0 Äq.), Benzoylchlorid (34 µL, 0.30 mmol, 3.0 Äq.), DMAP (3.7 mg, 0.03 mmol, 0.3 Äq.) und NEt₃ (42 µL, 0.30 mmol, 3.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (1.00 mL).



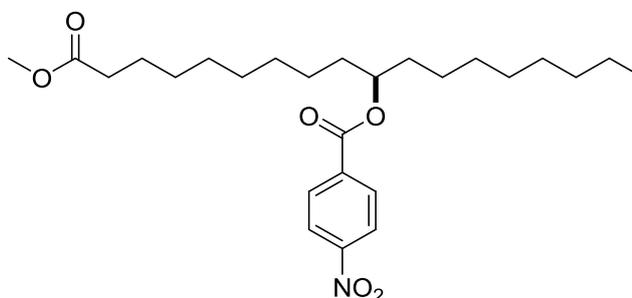
Nach säulenchromatographischer Reinigung (Et₂O/Pentan 1:20) wurde (*rac*)-10-Benzoyloxyoctadecansäuremethylester ((*rac*)-206; 39.6 mg, 0.09 mmol, 95%) als weißer Feststoff erhalten.

Bekannte Verbindung. **DC:** $R_f = 0.19$ (Et₂O/Pentan 1:20; UV/Mostain); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.86$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.24–1.38 (m, 22 H), 1.57–1.72 (m, 6 H), 2.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 5.10–5.15 (m, 1 H), 7.43–7.46 (m, 2 H), 7.53–7.57 (m, 1 H), 8.04–8.06 (m, 2 H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.3, 22.8, 25.0, 25.4, 25.5, 29.2, 29.3, 29.4, 29.4, 29.6$ (2), 29.7, 32.0, 34.2, 34.3, 34.3, 51.6, 75.2, 128.4 (2), 129.7 (2), 131.0, 132.8, 166.5, 174.5.

Anmerkung: In der Literatur finden sich keine Vergleichsdaten zu NMR-Spektren.

(*rac*)-10-(4-Nitro)benzoyloxyoctadecansäuremethylester ((*rac*)-207)

Synthese gemäß AV11 (1.5 h) aus (*rac*)-10-HSA-Methylester ((*rac*)-164; 63.0 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.), *p*-Nitrobenzoylchlorid (111 mg, 0.60 mmol, 3.0 Äq.), DMAP (7.3 mg, 0.06 mmol, 0.3 Äq.) und NEt₃ (83 µL, 0.60 mmol, 3.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (1.50 mL).



Nach säulenchromatographischer Reinigung (Et₂O/Pentan 1:10 → 1:4 → 1:2) wurde (*rac*)-10-(4-Nitro)benzoyloxyoctadecansäuremethylester ((*rac*)-207; 89.0 mg, 0.20 mmol, 99%) als weißer Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.57$ (Et₂O/Pentan 1:4; UV/Mostain); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.86$ (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.25–1.37 (m, 22 H), 1.57–1.74 (m, 6 H), 2.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 5.13–5.18 (m, 1 H), 8.20–8.22 (m, 2 H), 8.28–8.32 (m, 2 H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.3, 22.8, 25.0, 25.4, 25.5, 29.2,$

29.3, 29.4, 29.4, 29.6, 29.6, 29.6, 32.0, 34.2, 34.2, 34.2, 51.6, 76.6, 123.6 (2), 130.8 (2), 136.3, 150.5, 164.6, 174.5.

5.4.10.2 Übersicht der HPLC-Messungen

Tabelle 5.8 fasst die Analysenbedingungen der chiralen HPLC-Messungen zusammen.

Tabelle 5.8. HPLC-Messungen an chiraler Phase.^[a]

Eintrag	Eluent Hexan/ <i>i</i> -PrOH	Laufmittelrate [mL/min]	Retentionszeiten [min]
(<i>rac</i>)-206	98:2	1.00	4.6
(<i>rac</i>)-206	99:1	0.75	6.7
(<i>rac</i>)-206	99:1	1.00	6.9, 7.6
(<i>rac</i>)-206	99:1	1.20	5.2, 5.4
(<i>rac</i>)-206	99.2:0.8	1.00	5.3
(<i>rac</i>)-206	99.4:0.6	1.00	5.6, 5.8
(<i>rac</i>)-206	99.5:0.5	1.00	5.7, 6.0 bzw. 6.6, 6.8 ^[b]
(<i>rac</i>)-206	99.7:0.3	1.00	7.8, 9.8 bzw. 7.6, 9.0 ^[b, c]
(<i>rac</i>)-206	99.7:0.3	0.70	_ ^[d]
(<i>rac</i>)-206	99.8:0.2	1.00	8.4, 9.5 ^[c] bzw. 11.8, 19.1 ^[b, e]
(<i>rac</i>)-207	98:2	1.00	6.2
(<i>rac</i>)-207	99:1	1.00	7.9
(<i>rac</i>)-207	99.5:0.5	1.00	11.0
(<i>rac</i>)-207	99.5:0.5	1.00	11.8
(<i>rac</i>)-207	99.5:0.5	0.75	13.9
(<i>rac</i>)-207	99.5:0.5	0.50	19.3
(<i>rac</i>)-207	99.5:0.5	0.50	22.2
(<i>rac</i>)-207	99.6:0.5	1.00	25.7
(<i>rac</i>)-207	99.7:0.3	1.00	_ ^[d]

[a] Messungen bei 20 °C; Chiralcel OD-Säule; [b] 2 identische Messungen nacheinander; [c] Peaks fast basisliniengetreunt; [d] Enantiomere haben nach 32 min nicht eluiert; [e] zweiter Peak eluiert über 10 min; [f] bei 15 °C; [g] bei 10 °C.

6 Literaturverzeichnis

- [1] F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079–3160.
- [2] M. Beller, J. Seayad, A. Tillack, H. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3368–3398; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3448–3479.
- [3] L. Hintermann in *Topics in Organometallic Chemistry, Vol. 31* (Ed.: A. Vigalok), Springer, Berlin, Heidelberg, **2010**, 123–155.
- [4] L. Hintermann, A. Labonne, *Synthesis* **2007**, 1121–1150.
- [5] C. Gerhardt, *J. Prakt. Chem.* **1842**, *27*, 439–464.
- [6] C. Gerhardt, *Revue scientifique et industrielle* **1842**, *14*, 580–609.
- [7] a) J. C. Stowell, *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 409–435; b) J. J. Li, *Name reactions for homologations*, Wiley, Hoboken, **2009**.
- [8] a) C. E. Harris, L. Y. Lee, H. Dorr, B. Singaram, *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 2921–2924; b) M. Xie, D. A. Berges, M. J. Robins, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5178–5179; c) S. Xu, K. Itto, M. Satoh, H. Arimoto, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2758.
- [9] S. Sakaguchi, Y. Yamamoto, T. Sugimoto, H. Yamamoto, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5954–5957.
- [10] F. Arndt, B. Eistert, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1935**, *68*, 200–208.
- [11] D. H. Barton, C. Ching-Yuh, J. C. Jaszberenyi, *Tetrahedron Letters* **1992**, *33*, 5013–5016.
- [12] a) C. J. Kowalski, M. S. Haque, K. W. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1429–1430; b) C. J. Kowalski, *Org. Synth.* **1993**, *71*, 146.
- [13] A. R. Katritzky, S. Zhang, A. H. M. Hussein, Y. Fang, P. J. Steel, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5606–5612.
- [14] a) H. Kheradmand, G. Jenner, A. Kiennemann, A. Deluzarche, *Chem. Lett.* **1982**, 395–398; b) G. Jenner, P. Andrianary, *Journal of Organometallic Chemistry* **1986**, *307*, 263–272.
- [15] a) J. Podlech, D. Seebach, *Liebigs Ann.* **1995**, *1995*, 1217–1228; b) M. Liu, M. P. Sibi, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7991–8035; c) D. Seebach, A. K. Beck, D. J. Bierbaum, *Chemistry & Biodiversity* **2004**, *1*, 1111–1239.
- [16] P. W. Sutton, A. Bradley, J. Farràs, P. Romea, F. Urpí, J. Vilarassa, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7947–7958.
- [17] P. Micuch, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 1567–1577.
- [18] M. Orchin, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 259–266.
- [19] I. Wender, R. Levine, M. Orchin, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 4160–4161.
- [20] a) I. Wender, R. A. Friedel, M. Orchin, *Science* **1951**, *113*, 206–207; b) I. Wender, H. Greenfield, S. Metlin, M. Orchin, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4079–4083.
- [21] a) G. Doyle, *Journal of Molecular Catalysis* **1983**, *18*, 251–258; b) G. Jenner, *Journal of Catalysis* **1984**, *88*, 535–537; c) M. J. Chen, J. W. Rathke, *Organometallics* **1989**, *8*, 515–520.
- [22] P. Andrianary, G. Jenner, S. Libs, G. Teller, *Journal of Molecular Catalysis* **1987**, *39*, 93–103.
- [23] A. I. Meyers, S. A. Fleming, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 306–307.
- [24] H. Kiliani, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 3066–3072.
- [25] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1889**, *22*, 2204–2205.

- [26] S. G. Levine, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6150–6151.
- [27] a) X. Fan, M.-X. Tang, L.-G. Zhuo, Y. Q. Tu, Z.-X. Yu, *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 155–157; b) I. Hayakawa, T. Teruya, H. Kigoshi, *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 155–158.
- [28] E. L. Dias, M. Brookhart, P. S. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2442–2443.
- [29] X. Huang, H.-Z. Zhang, *Synthesis* **1989**, 42–43.
- [30] S. W. Li, V. T. Spaziano, W. J. Burke, *Bioorganic Chemistry* **1998**, *26*, 45–50.
- [31] P. Crabbé, H. Fillion, D. André, J.-L. Luche, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 859.
- [32] J. A. Marshall, B. A. Johns, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1501–1510.
- [33] S. Benson, M.-P. Collin, A. Arlt, B. Gabor, R. Goddard, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8739–8744; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8898–8903.
- [34] B. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477.
- [35] M. Tokunaga, Y. Wakatsuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2867–2869; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3024–3027.
- [36] T. Suzuki, M. Tokunaga, Y. Wakatsuki, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 735–737.
- [37] M. Tokunaga, T. Suzuki, N. Koga, T. Fukushima, A. Horiuchi, Y. Wakatsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11917–11924.
- [38] M. Kutscheroff, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 1540–1542.
- [39] Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3729–3731.
- [40] T. Suzuki, Y. Wakatsuki, M. Tokunaga, *Jap. Patent*, 2002114730 A2, **2002**.
- [41] a) E. Mizushima, K. Sato, T. Hayashi, M. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4563–4565; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4745–4547; b) E. Mizushima, D.-M. Cui, D. C. D. Nath, T. Hayashi, M. Tanaka, *Organic Synthesis* **2006**, *83*, 55–60.
- [42] R. Casado, M. Contel, M. Laguna, P. Romero, S. Sanz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11925–11935.
- [43] J. Oliver-Meseguer, J. R. Cabrero-Antonino, I. Dominguez, A. Leyva-Perez, A. Corma, *Science* **2012**, *338*, 1452–1455.
- [44] a) N. Marion, R. S. Ramón, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 448–449; b) P. Nun, R. S. Ramón, S. Gaillard, S. P. Nolan, *Journal of Organometallic Chemistry* **2011**, *696*, 7–11.
- [45] A. Leyva, A. Corma, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2067–2074.
- [46] W. Wang, G. B. Hammond, B. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5697–5705.
- [47] a) A. S. K. Hashmi, M. C. Blanco, D. Fischer, J. W. Bats, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1387–1389; b) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896–7936; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8064–8105; c) H. Schmidbaur, A. Schier, *Organometallics* **2010**, *29*, 2–23.
- [48] T. Tachinami, T. Nishimura, R. Ushimaru, R. Noyori, H. Naka, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 50–53.
- [49] S. Wang, C. Miao, W. Wang, Z. Lei, W. Sun, *ChemCatChem* **2014**, *6*, 1612–1616.
- [50] Le Li, S. B. Herzon, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17376–17379.
- [51] G. Dong, P. Teo, Z. K. Wickens, R. H. Grubbs, *Science* **2011**, *333*, 1609–1612.
- [52] C. Xu, W. Du, Y. Zeng, B. Dai, H. Guo, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 948–951.
- [53] I. Span, K. Wang, W. Wang, Y. Zhang, A. Bacher, W. Eisenreich, K. Li, C. Schulz, E. Oldfield, M. Groll, *Nat Comms* **2012**, *3*, 1042.

- [54] C. Bianchini, J. A. Casares, M. Peruzzini, A. Romerosa, F. Zanobini, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4585–4594.
- [55] D. B. Grotjahn, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 7146–7153.
- [56] a) D. B. Grotjahn, X. Zeng, A. L. Cooksy, W. S. Kassel, A. G. DiPasquale, L. N. Zakharov, A. L. Rheingold, *Organometallics* **2007**, *26*, 3385–3402; b) D. B. Grotjahn, V. Miranda-Soto, E. J. Kragulj, D. A. Lev, G. Erdogan, X. Zeng, A. L. Cooksy, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 20–21; c) B. Breit, U. Gellrich, T. Li, J. M. Lynam, L. M. Milner, N. E. Pridmore, J. M. Slattery, A. C. Whitwood, *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 11277.
- [57] D. B. Grotjahn, E. J. Kragulj, C. D. Zeinalipour-Yazdi, V. Miranda-Soto, D. A. Lev, A. L. Cooksy, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10860–10861.
- [58] D. B. Grotjahn, C. D. Incarvito, A. L. Rheingold, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3884–3887; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4002–4005.
- [59] D. B. Grotjahn, D. A. Lev, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12232–12233.
- [60] a) D. B. Grotjahn, *Dalton Trans.* **2008**, 6497; b) R. N. Nair, P. J. Lee, D. B. Grotjahn, *Top Catal* **2010**, *53*, 1045–1047.
- [61] D. B. Grotjahn, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 908–914.
- [62] D. B. Grotjahn, *Pure and Applied Chemistry* **2010**, *82*, 635–647.
- [63] J. Baur, H. Jacobsen, P. Burger, G. Artus, H. Berke, L. Dahlenburg, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1411–1422.
- [64] A. Labonne, T. Kribber, L. Hintermann, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5853–5856.
- [65] L. Hintermann, T. T. Dang, A. Labonne, T. Kribber, L. Xiao, P. Naumov, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7167–7179.
- [66] F. Boeck, T. Kribber, L. Xiao, L. Hintermann, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8138–8141.
- [67] a) Le Li, S. B. Herzon, *Nature chemistry* **2014**, *6*, 22–27; b) M. Zeng, S. B. Herzon, *Aldrichim. Acta* **2014**, *47*, 55–62.
- [68] M. Zeng, Le Li, S. B. Herzon, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7058–7067.
- [69] Le Li, M. Zeng, S. B. Herzon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7892–7895; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8026–8029.
- [70] S. Ohira, *Synthetic Communications* **1989**, *19*, 561–564.
- [71] S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, 521–522.
- [72] D. Seyferth, R. S. Marmor, *Tetrahedron Letters* **1970**, *11*, 2493–2496.
- [73] D. Seyferth, R. S. Marmor, P. Hilbert, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1379–1386.
- [74] E. W. Colvin, B. J. Hamill, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 151–152.
- [75] E. W. Colvin, B. J. Hamill, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 869–874.
- [76] J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4997–4998.
- [77] J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1837–1845.
- [78] G. J. Roth, B. Liepold, S. G. Müller, H. J. Bestmann, *Synthesis* **2004**, 59–62.
- [79] E. Corey, P. Fuchs, *Tetrahedron Letters* **1972**, *13*, 3769–3772.
- [80] D. Habrant, V. Rauhala, A. M. P. Koskinen, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2007.
- [81] A. Brunner, *Masterarbeit*, Technische Universität München, München, **2010**.

- [82] M. I. Bruce, C. Hameister, A. G. Swincer, R. C. Wallis, S. D. Ittel in *Inorganic Syntheses, Vol. 21* (Ed.: J. P. Fackler), John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, USA, **1982**, 78–84.
- [83] M. Kitamura, M. Tokunaga, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2931–2932.
- [84] M.-P. Teulade, P. Savignac, E. E. Aboujaoude, N. Collignon, *Journal of Organometallic Chemistry* **1986**, *312*, 283–295.
- [85] K. M. Maloney, J. Y. L. Chung, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7574–7576.
- [86] C. Qi, Y. Du, Y. Lu, X. Sun, X.-M. Zhang, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8078–8085.
- [87] P. Callant, L. D'haenens, E. Van. Der Eycken, M. Vandewalle, *Synthetic Communications* **1984**, *14*, 163–167.
- [88] N. J. McLean, A. Gansmuller, M. Concistre, L. J. Brown, M. H. Levitt, R. C. Brown, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8404–8410.
- [89] W. Dayoub, A. Doutheau, *Sci. China Chem.* **2010**, *53*, 1937–1945.
- [90] P. L. Anelli, S. Banfi, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2970–2972.
- [91] T. Kribber, A. Labonne, L. Hintermann, *Synthesis* **2007**, 2809–2818.
- [92] A. Schmitt, H.-U. Reißig, *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 871–876.
- [93] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's protective groups in organic synthesis*, Wiley-Interscience, Hoboken, New Jersey, **2007**; zur Stabilität der TBS-Schutzgruppe, siehe ab S. 189; zur Stabilität/Entschützung der TBDPS-Schutzgruppe, siehe ab S. 211; zum Na-Bisulfit Addukt, siehe S. 523.
- [94] a) P. E. Hansen, *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* **1981**, *14*, 175–295; b) L. B. Krivdin, E. W. Della, *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* **1991**, *23*, 301–610.
- [95] a) G. W. Kenner, J. R. McDermott, R. C. Sheppard, *J. Chem. Soc. D* **1971**, 636–637; b) P. Heidler, A. Link, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2005**, *13*, 585–599.
- [96] S. H. Cho, E. J. Yoo, I. Bae, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16046–16047.
- [97] E. J. Yoo, M. Ahlquist, I. Bae, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, S. Chang, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5520–5528.
- [98] E. J. Yoo, M. Ahlquist, S. H. Kim, I. Bae, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, S. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1730–1733; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1760–1763.
- [99] R. Berg, J. Straub, E. Schreiner, S. Mader, F. Rominger, B. F. Straub, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3445–3450.
- [100] C. L. Allen, S. Davulcu, J. M. J. Williams, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5096–5099.
- [101] G. J. Karabatsos, R. A. Taller, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3347–3360.
- [102] G. J. Karabatsos, F. M. Vane, R. A. Taller, N. Hsi, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3351–3357.
- [103] F. L. Winckler, *Ann. Pharm.* **1836**, *18*, 310–319.
- [104] E. Gößnitzer, A. Punkenhofer, *Monatshefte für Chemie* **2003**, *134*, 1271–1282.
- [105] T. Ziegler, B. Hörsch, F. Effenberger, *Synthesis* **1990**, 575–578.
- [106] Y. Lu, C. Miet, N. Kunesch, J. Poisson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 707–710.
- [107] M. I. Monerde, S. Nazabadioko, F. Rebolledo, R. Brieva, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3449–3455.

- [108] H. I. Schlesinger, H. C. Brown, A. E. Finholt, J. R. Gilbreath, H. R. Hoekstra, E. K. Hyde, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 215–219.
- [109] a) R. C. Wade, D. G. Holah, A. N. Hughes, B. C. Hui, *Catalysis Reviews* **1976**, *14*, 211–246; b) B. Ganem, J. O. Osby, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 763–780.
- [110] S. W. Heinzman, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6801–6802.
- [111] a) T. Satoh, S. Suzuki, Y. Suzuki, Y. Miyaji, Z. Imai, *Tetrahedron Letters* **1969**, *10*, 4555–4558; b) V. Constantinou-Kokotou, G. Kokotos, *Organic Preparations and Procedures International* **1994**, *26*, 599–602; c) J. M. Khurana, G. Kukreja, *Synthetic Communications* **2002**, *32*, 1265–1269.
- [112] G. Laval, B. T. Golding, *Synlett* **2003**, 542–546.
- [113] M. M. Midland, P. E. Lee, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3237–3239.
- [114] A. Galan, J. de Mendoza, P. Prados, J. Rojo, A. M. Echavarren, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 452–454.
- [115] S. Caddick, A. K. de K. Haynes, D. B. Judd, M. R. Williams, *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 3513–3516.
- [116] S. Caddick, D. B. Judd, A. K. K. Lewis, M. T. Reich, M. R. Williams, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5417–5423.
- [117] M. D. Best, *Biochemistry* **2009**, *48*, 6571–6584.
- [118] S. A. Sieber, M. B. Nodwell in *Topics in Current Chemistry, Vol. 324* (Ed.: S. A. Sieber), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **2012**.
- [119] G. P. Howell, S. P. Fletcher, K. Geurts, B. ter Horst, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14977–14985.
- [120] W. P. Gallagher, R. E. Maleczka, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 841–846.
- [121] S. Hatakeyama, H. Irie, T. Shintani, Y. Noguchi, H. Yamada, M. Nishizawa, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13369–13376.
- [122] K. Eis, H.-G. Schmalz, *Synthesis* **1997**, 202–206.
- [123] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056–2075.
- [124] a) R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 565–598; *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604–637; b) A. Padwa, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Wiley, New York, **1984**.
- [125] R. Huisgen, *Pure and Applied Chemistry* **1989**, *61*, 613–628.
- [126] R. Huisgen, G. Szeimies, L. Möbius, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494–2507.
- [127] A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1893**, *48*, 94–95.
- [128] S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188–5240; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5320–5374.
- [129] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708–2711.
- [130] J. Mulzer in *Organic Synthesis Set*, (Ed.: H. Waldman), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, 77–95.
- [131] D. S. Pedersen, A. Abell, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 2399–2411.
- [132] J.-F. Lutz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1018–1025; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1036–1043.
- [133] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064.

- [134] B. C. Boren, S. Narayan, L. K. Rasmussen, L. Zhang, H. Zhao, Z. Lin, G. Jia, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923–8930.
- [135] a) R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 633–645; *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 742–754.
- [136] F. R. Benson, W. L. Savell, *Chem. Rev.* **1950**, *46*, 1–68.
- [137] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210–216.
- [138] L. Liang, D. Astruc, *Coordination Chemistry Reviews* **2011**, *255*, 2933–2945.
- [139] M. Ahlquist, V. V. Fokin, *Organometallics* **2007**, *26*, 4389–4391.
- [140] L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998–15999.
- [141] L. K. Rasmussen, B. C. Boren, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5337–5339.
- [142] M. M. Majireck, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8680–8683.
- [143] P. N. Liu, J. Li, F. H. Su, K. D. Ju, L. Zhang, C. Shi, Sung, Herman H. Y., I. D. Williams, V. V. Fokin, Z. Lin et al., *Organometallics* **2012**, *31*, 4904–4915.
- [144] P. Zardi, A. Savoldelli, D. M. Carminati, A. Caselli, F. Ragaini, E. Gallo, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 3820–3823.
- [145] a) M. Lamberti, G. C. Fortman, A. Poater, J. Broggi, Slawin, Alexandra M. Z., L. Cavallo, S. P. Nolan, *Organometallics* **2012**, *31*, 756–767; b) D.-R. Hou, T.-C. Kuan, Y.-K. Li, R. Lee, K.-W. Huang, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9415–9420.
- [146] E. Boz, N. Ş. Tüzün, *Journal of Organometallic Chemistry* **2013**, *724*, 167–176.
- [147] a) J. E. Hein, J. C. Tripp, L. B. Krasnova, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8018–8021; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8162–8165; b) J. C. Jewett, C. R. Bertozzi, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1272–1279; c) S. W. Kwok, J. R. Fotsing, R. J. Fraser, V. O. Rodionov, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4217–4219; d) C. Spiteri, J. E. Moses, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 31–33; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 33–36; e) Q. Luo, G. Jia, J. Sun, Z. Lin, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11970–11980.
- [148] D. Luvino, C. Amalric, M. Smietana, J.-J. Vasseur, *Synlett* **2007**, 3037–3041.
- [149] L. S. Campbell-Verduyn, L. Mirfeizi, R. A. Dierckx, P. H. Elsinga, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2009**, 2139–2141.
- [150] N. Oshima, H. Suzuki, Y. Moro-Oka, *Chem. Lett.* **1984**, 1161–1164.
- [151] U. Kölle, J. Kossakowski, R. Boese, *Journal of Organometallic Chemistry* **1989**, *378*, 449–455.
- [152] T. D. Tilley, R. H. Grubbs, J. E. Bercaw, *Organometallics* **1984**, *3*, 274–278.
- [153] P. Diversi, M. Fontani, M. Fuligni, F. Laschi, S. Matteoni, C. Pinzino, P. Zanello, *Journal of Organometallic Chemistry* **2001**, *626*, 145–156.
- [154] C. Shao, X. Wang, Q. Zhang, S. Luo, J. Zhao, Y. Hu, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6832–6836.
- [155] J.-L. Aubagnac, P. Champion, P. Guenot, *Org. Mass Spectrom.* **1978**, *13*, 571–574.
- [156] T. L. Gilchrist, C. W. Rees, C. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 8–11.
- [157] E. Fremy, *Annalen der Pharmacie* **1836**, *19*, 296–300.
- [158] C. G. Tomecko, R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, *49*, 522–530.

- [159] L. L. Wallen, R. G. Benedict, R. W. Jackson, *Archives of Biochemistry and Biophysics* **1962**, *99*, 249–253.
- [160] a) E. N. Davis, L. L. Wallen, J. C. Goodwin, W. K. Rohwedder, R. A. Rhodes, *Lipids* **1969**, *4*, 356–362; b) S. Koritala, L. Hosie, C. T. Hou, C. W. Hesseltine, M. O. Bagby, *Appl Microbiol Biotechnol* **1989**, *32*, 299–304; c) J. A. Hudson, C. A. M. MacKenzie, K. N. Joblin, *Appl Microbiol Biotechnol* **1995**, *44*, 1–6; d) B. Morvan, K. N. Joblin, *Anaerobe* **1999**, *5*, 605–611.
- [161] S. H. El-Sharkawy, W. Yang, L. Dostal, J. Rosazza, *Applied and Environmental Microbiology* **1992**, *58*, 2116–2122.
- [162] T. M. Kuo, W. E. Levinson, *JAOCS* **2006**, *83*, 671–675.
- [163] B.-N. Kim, S.-J. Yeom, D.-K. Oh, *Biotechnol Lett* **2011**, *33*, 993–997.
- [164] G. J. Schroepfer-Jr., K. Bloch, *The Journal of Biological Chemistry* **1965**, *240*, 54–63.
- [165] G. J. Schroepfer-Jr., *The Journal of Biological Chemistry* **1966**, *241*, 5441–5447.
- [166] C. D. Baker, F. D. Gunstone, *J. Chem. Soc.* **1963**, 759–760.
- [167] a) W. G. Niehaus-Jr., A. Kusic, A. Torkelson, D. J. Bednarczyk, G. J. Schroepfer-Jr., *The Journal of Biological Chemistry* **1970**, *245*, 3790–3797; b) A. Kusic, Y. Miura, G. J. Schroepfer-Jr., *Lipids* **1971**, *6*, 541–545.
- [168] T. H. Applewhite, R. G. Binder, W. Gaffield, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1173–1178.
- [169] W. Yang, L. Dostal, J. Rosazza, *Applied and Environmental Microbiology* **1993**, *59*, 281–284.
- [170] S. Murakami, K. Satou, T. Kijima, M. Watanabe, T. Izumi, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2011**, *113*, 450–458 und entsprechendes Corrigendum.
- [171] a) N. Harada, M. Watanabe, S. Kuwahara, A. Sugio, Y. Kasai, A. Ichikawa, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1249–1253; b) H. Tajiri, Y. Kasai, A. Sugio, S. Kuwahara, M. Watanabe, N. Harada, A. Ichikawa, *Chirality* **2002**, *14*, 81–84; c) Y. Kasai, H. Tajiri, T. Fujita, Y. Yamamoto, M. Akagi, A. Sugio, S. Kuwahara, M. Watanabe, N. Harada, A. Ichikawa et al., *Chirality* **2004**, *16*, 569–585; d) Y. Kasai, J. Naito, S. Kuwahara, M. Watanabe, A. Ichikawa, N. Harada, *J. Syn. Org. Chem., Jpn.* **2004**, *62*, 1114–1127.
- [172] C. Ebert, F. Felluga, C. Forzato, M. Foscatto, L. Gardossi, P. Nitti, G. Pitacco, C. Boga, P. Caruana, G. Micheletti et al., *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* **2012**, *83*, 38–45.
- [173] a) D. Evans, *Science* **1988**, *240*, 420–426; b) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49–69; *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 34–55.
- [174] a) L. Pu, H.-B. Yu, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757–824; b) P. Knochel, Almena Perea, Juan J., P. Jones, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8275–8319.
- [175] S. Narasimhan, H. Mohan, N. Palani, *Synthetic Communications* **1991**, *21*, 1941–1949.
- [176] M. Yoshioka, T. Kawakita, M. Ohno, *Tetrahedron Letters* **1989**, *30*, 1657–1660.
- [177] H. Takahashi, T. Kawakita, M. Yoshioka, S. Kobayashi, M. Ohno, *Tetrahedron Letters* **1989**, *30*, 7095–7098.
- [178] H. Takahashi, T. Kawakita, M. Ohno, M. Yoshioka, S. Kobayashi, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5691–5700.
- [179] M. J. Rozema, A. Sidduri, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1956–1958.
- [180] M. J. Rozema, C. Eisenberg, H. Lütjens, R. Ostwald, K. Belyk, P. Knochel, *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 3115–3118.

- [181] R. Ostwald, P.-Y. Chavant, H. Stadtmueller, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4143–4153.
- [182] a) S. Pritchett, D. H. Woodmansee, P. Gantzel, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6423–6424; b) J. Balsells, J. M. Betancort, P. J. Walsh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3428–3430; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3570–3572.
- [183] N. A. Khan, *Org. Synth.* **1952**, *32*, 104.
- [184] J. Klein, E. Gurfinkel, *Tetrahedron* **1970**, *26*, 2127–2131.
- [185] E. V. Dehmlow, M. Lissel, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, *1980*, 1–13.
- [186] D. Villemin, P. Cadiot, M. Kuétegan, *Synthesis* **1984**, 230–231.
- [187] K. G. Ragunathan, S. Bhattacharya, *Chemistry and Physics of Lipids* **1995**, *77*, 13–23.
- [188] L. Brandsma, *Synthesis of acetylenes, allenes and cumulenes. Methods and techniques*, Elsevier, Academic Press, Amsterdam, Boston, **2004**, 17–18 und 51–52.
- [189] E. V. Dehmlow, M. Lissel, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1653–1658.
- [190] C. Schwartz, J. Raible, K. Mott, P. H. Dussault, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3199–3201.
- [191] R. Willand-Charnley, T. J. Fisher, B. M. Johnson, P. H. Dussault, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2242–2245.
- [192] J. J. Pappas, W. P. Keaveney, E. Gancher, M. Berger, *Tetrahedron Letters* **1966**, *7*, 4273–4278.
- [193] F. Theil, H. Schick, *Journal f. prakt. Chemie* **1987**, *329*, 699–704.
- [194] Y.-S. Hon, L. Lu, R.-C. Chang, K.-P. Chu, *HETEROCYCLES* **1991**, *32*, 437.
- [195] R. H. Callighan, M. H. Wilt, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4912–4914.
- [196] J. A. Ragan, D. J. am-Ende, S. J. Brenek, S. A. Eisenbeis, R. A. Singer, D. L. Tickner, J. J. Teixeira, B. C. Vanderplas, N. Weston, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 155–160.
- [197] M. S. Kharasch, O. Reinmuth, *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*, Prentice-Hall, New York, **1954**, 5–91.
- [198] B. E. Love, E. G. Jones, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3755–3756.
- [199] T. R. Hoye, B. M. Eklov, M. Voloshin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2567–2570.
- [200] P. Knochel, *Synlett* **1995**, 393–403.
- [201] P. Knochel, S. Vettel, C. Eisenberg, *Appl. Organomet. Chem.* **1995**, *9*, 175–188.
- [202] H. Finkelstein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1528–1532.
- [203] A. Krasovskiy, P. Knochel, *Synthesis* **2006**, 890–891.
- [204] Y. L. Bannani, S. Hanessian, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3161–3196.
- [205] F. Galsbøl, P. Steenbøl, B. S. Sørensen, C.-G. Swahn, Å. Pilotti, *Acta Chem. Scand.* **1972**, *26*, 3605–3611.
- [206] N. Duguet, A. Donaldson, S. M. Leckie, J. Douglas, P. Shapland, T. B. Brown, G. Churchill, A. M. Slawin, A. D. Smith, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 582–600.
- [207] L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, 270–271.
- [208] D. Parker, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1983**, 83–88.
- [209] E. J. Ebbers, G. J. Ariaans, A. Bruggink, B. Zwanenburg, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3701–3718.
- [210] F. Arndt, *Org. Synth.* **1935**, *15*, 3–5.
- [211] T. J. deBoer, H. J. Backer, *Org. Synth.* **1956**, *36*, 16–19.
- [212] P. A. Hays, R. A. Thompson, *Magn. Reson. Chem.* **2009**, *47*, 819–824.

- [213] L. Griffiths, A. M. Irving, *Analyst* **1998**, *123*, 1061–1068.
- [214] V. R. Meyer, *Fallstricke und Fehlerquellen der HPLC in Bildern*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, ab S. 128.
- [215] S. Miyano, S.-i. Okada, H. Hotta, M. Takeda, T. Suzuki, C. Kabuto, F. Yasuhara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 3886–3891.
- [216] Y. Fukushi, C. Yajima, J. Mizutani, *Tetrahedron Letters* **1994**, *35*, 599–602.
- [217] M. J. Cryle, N. J. Matovic, J. J. DeVoss, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3341–3344.
- [218] J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543–2549.
- [219] T. Asai, Y. Fujimoto, *Phytochemistry* **2010**, *71*, 1410–1417.
- [220] S. Miyano, S.-i. Okada, H. Hotta, M. Takeda, C. Kabuto, H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 1528–1533.
- [221] H. Beinert, R. H. Holm, E. Münck, *Science* **1997**, *277*, 653–659.
- [222] D. Enders, R. Pieter, B. Renger, D. Seebach, *Organic Synthesis* **1978**, 113–119.
- [223] D. Felix, J. Schreiber, G. Ohloff, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 2896–2912.
- [224] D. B. G. Williams, M. Lawton, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8351–8354.
- [225] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.
- [226] N. D. Koduri, H. Scott, B. Hileman, J. D. Cox, M. Coffin, L. Glicksberg, S. R. Hussaini, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 440–443.
- [227] D. J. Vugts, M. M. Koningstein, R. F. Schmitz, F. J. J. de Kanter, M. B. Groen, R. V. A. Orru, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7178–7189.
- [228] C.-y. Yuan, K. Wang, Z.-y. Li, *Heteroatom Chem.* **2001**, *12*, 551–556.
- [229] a) F. Mathey, P. Savignac, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 649–654; b) E. E. Aboujaoude, N. Collignon, M.-P. Teulade, P. Savignac, *Phosphorous and Sulfur and the Related Elements* **1985**, *25*, 57–61.
- [230] A. Harned, W. Sherill, D. Flynn, P. Hanson, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12093–12099.
- [231] O. S. Morozov, A. F. Asachenko, D. V. Antonov, V. S. Kochurov, D. Y. Paraschuk, M. S. Nechaev, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2671–2678.
- [232] Y.-S. Feng, C.-Q. Xie, W.-L. Qiao, H.-J. Xu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 936–939.
- [233] C. Wiles, P. Watts, S. J. Haswell, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5209–5217.
- [234] H. Wang, Y. Ma, H. Tian, A. Yu, J. Chang, Y. Wu, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2669–2673.
- [235] W. P. Unsworth, J. D. Cuthbertson, R. J. K. Taylor, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3306–3309.
- [236] A. R. Katritzky, J. Wang, N. Karodia, J. Li, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4142–4147.
- [237] Y. Kawasaki, Y. Ishikawa, K. Igawa, K. Tomooka, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20712–20715.
- [238] Y. Sasano, K. Murakami, T. Nishiyama, E. Kwon, Y. Iwabuchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12624–12627; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12856–12859.
- [239] I. Fleming, C. Ramarao, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1504–1510.
- [240] F. Tancini, T. Gottschalk, W. B. Schweizer, F. Diederich, E. Dalcanale, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7813–7819.
- [241] M. P. Baggelaar, F. J. Janssen, A. C. M. van Esbroeck, H. den Dulk, M. Allarà, S. Hoogendoorn, R. McGuire, B. I. Florea, N. Meeuwenoord, H. van den Elst et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12081–12085; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12303–12307.

- [242] K. Ishida, H. Kusama, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8842–8843.
- [243] X. Verdaguer, M. C. Hansen, S. C. Berk, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8522–8528.
- [244] G. A. Applegate, R. W. Cheloha, D. L. Nelson, D. B. Berkowitz, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2420–2422.
- [245] N. M. Libman, T. L. Dmitrieva, S. G. Kuznetsov, A. A. Andreev, *Zh. Org. Khim.* **1979**, *15*, 125–134.
- [246] E. C. Davison, M. E. Fox, A. B. Holmes, S. D. Roughley, C. J. Smith, G. M. Williams, J. E. Davies, P. R. Raithby, J. P. Adams, I. T. Forbes et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1494–1514.
- [247] T. Wang, N. Jiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11692–11695.
- [248] M. Rusch, T. J. Zimmermann, M. Bürger, F. J. Dekker, K. Görner, G. Triola, A. Brockmeyer, P. Janning, T. Böttcher, S. A. Sieber et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9838–9842; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10012–10016.
- [249] Y. Xue, M. B. Zimmt, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4513–4516.
- [250] W. Oppolzer, R. N. Radinov, E. El-Sayed, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4766–4770.
- [251] S. H. Cho, S. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1897–1900; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1929–1932.
- [252] E. Dinca, P. Hartmann, J. Smrček, I. Dix, P. G. Jones, U. Jahn, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 4461–4482.
- [253] L. B. Mullen, J. D. Sutherland, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4166–4168; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4244–4246.
- [254] M. R. Monaco, B. Poladura, M. Diaz de Los Bernardos, M. Leutzsch, R. Goddard, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7063–7067; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7183–7187.
- [255] J. Rehbein, S. Leick, M. Hiersemann, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1531–1540.
- [256] G. Giuffredi, C. Bobbio, V. Gouverneur, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5361–5364.
- [257] I. Larrosa, M. I. Da Silva, P. M. Gómez, P. Hannen, E. Ko, S. R. Lenger, S. R. Linke, A. J. P. White, D. Wilton, A. G. M. Barrett, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14042–14043.
- [258] M. H. Al-huniti, S. Lu, V. W. Pike, S. D. Lepore, *Journal of Fluorine Chemistry* **2014**, *158*, 48–52.
- [259] M. Otto, *Analytische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.
- [260] K. Odashima, I. Takahashi, Y. Hirano, H. Arakawa, H. Kitajima, M. Hatanaka, K. Isa, K. Koga, *HETEROCYCLES* **1997**, *46*, 589.
- [261] J. R. Carlise, R. M. Kriegel, W. S. Rees, M. Weck, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5550–5560.
- [262] P. Vinczer, G. Baán, Z. Juvancz, L. Novák, C. Szántay, *Synthetic Communications* **1985**, *15*, 1257–1270.
- [263] A.-K. C. Schmidt, C. B. W. Stark, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4164–4167.
- [264] K. Griesbaum, W. Volpp, R. Greinert, H. J. Greunig, J. Schmid, H. Henke, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 383–389.
- [265] J. C. Qiu, P. P. Pradhan, N. B. Blanck, J. M. Bobbitt, W. F. Bailey, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 350–353.
- [266] D. Gupta, R. Soman, S. Dev, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3013–3018.
- [267] S. Vettel, A. Vaupel, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7473–7481.

- [268] C.-H. Chiang, R. Ramu, Y.-J. Tu, C.-L. Yang, K. Y. Ng, W.-I. Luo, C. H. Chen, Y.-Y. Lu, C.-L. Liu, S. S.-F. Yu, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13680–13691.
- [269] B. Jakob, G. Voss, H. Gerlach, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3255–3262.
- [270] S. Kametani, A. Kojima-Yuasa, H. Kikuzaki, D. O. Kennedy, M. Honzawa, I. Matsui-Yuassa, *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* **2014**, *71*, 1220–1229.
- [271] a) C. W. Seo, Y. Yamada, N. Takada, H. Okada, *Agricultural and Biological Chemistry* **1981**, *45*, 2025–2030; b) B. Behrouzian, C. K. Savile, B. Dawson, P. H. Buist, J. Shanklin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3277–3283.
- [272] S. Bourg, J. M. Nuzillard, *Journal of magnetic resonance* **1998**, *134*, 184–188.