

Hochstereoselektive Aldolreaktionen mit Metallbis- und Metallpolyenolaten zur Darstellung von Tetrahydropyran-2,4-diolen

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

vorgelegt von Dipl.-Chem. Thomas Koy
aus Bad Säckingen

urn:nbn:de:hbz:467-138

eingereicht beim Fachbereich 8
der Universität
Siegen 2002

Gutachter: Prof. Dr. M. Schmittel
PD Dr. H. Uzar
Tag der mündlichen Prüfung: 11.10.02

Zusammenfassung

Es wurden erfolgreich die Metallenolate der Gruppe 13 in der Dominoaldolreaktion zum Aufbau von Tetrahydropyran-2,4-diolen eingesetzt. Dabei wurde eine Reaktionskaskade durchlaufen, bei der 5 stereogene Zentren neu gebildet wurden. Durch die optimale Reaktionsführung wurde lediglich ein einziges Stereoisomer aus 16 möglichen synthetisiert. Auf diesem Wege konnten Alkyl-, Aryl- und Alkoxy-substituierte Tetrahydropyran-2,4-diole hergestellt werden. Es wurde gezeigt, daß innerhalb der Gruppe 13 die Indiumtrisenolate am erfolgreichsten in der Dominoaldolreaktion eingesetzt werden konnten, was auf die physikalischen Eigenschaften wie Ionenradius, Elektronegativität und Ladungsdichte des Indium(III)ions zurückzuführen ist. Aufgrund der erhaltenen Ergebnisse aus der Metall gesteuerten Dominoaldolreaktion konnte ein mechanistisches Modell der Produktbildung erarbeitet werden. Die relative Konfiguration der erhaltenen Produkte konnte in einigen Fällen mittels Röntgenstruktur einwandfrei bestimmt werden, während sonst die relative Konfiguration der Produkte durch NMR-spektroskopische Methoden geklärt wurden. Außerdem wurden erste Vorversuche zur Dominoaldolreaktion über zwei getrennte Metallzentren durchgeführt.

Abstract

Enolates of tetrahydropyran-2,4-diols with metals from group XIII were successfully used to catalyse the domino aldol reaction. Further a series of reactions was performed to obtain products containing 5 stereogenic centers. Optimising the reaction conditions enabled isolation of one stereoisomer out of 16 possible isomers. Alkyl-, aryl- and alkoxy substituted tetrahydropyran-2,4-diols were thus synthesised by the above mentioned strategy. Among the group XIII metal enolates used indium tris enolate was found to be most effective. This is due to various physical characteristics such as ion radius, electronegativity and charge density of the indium(III)ions. A mechanistic model for the metal controlled domino aldol reaction was deduced from the results obtained. The relative configuration of all the products was assigned by NMR and in few cases by x-ray crystallography. Additionally first preliminary tests for domino aldol reaction over two localseparated metal centers were performed.

Teile dieser Dissertation sind Gegenstand folgender Publikationen:

1. M. Schmittel, M. K. Ghorai, A. Haeuseler, W. Henn, T. Koy, R. Söllner
Stereoselective Synthesis of Tetrahydropyran-2,4-diols via a Simple Domino-
Aldol-Aldol-Hemiacetal One-Pot-Reaction
Eur. J. Org. Chem. 1999, 2007-2010.
2. M. Schmittel, R. Söllner, T. Koy,
(u,l,l,u)-3,5-Diethyl-2,4,6-triphenyltetrahydropyran-2,4-diol
Molecules, 2000, 5, M176.

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 1998 bis Mai 2002 an der Universität Siegen im Fachbereich 8- Organische Chemie II- unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Schmittl angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Schmittl danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, die vielfältigen Anregungen und Ratschläge bei der Durchführung sowie die großzügige finanzielle Unterstützung.

Für die finanzielle Unterstützung im Rahmen eines Stipendiums möchte ich mich bei dem Graduiertenkolleg *Chemische Reaktivität und molekulare Ordnung* bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinen Laborkollegen Guido Morbach, Wolfgang Henn, Andreas Wiegrefe, Mukul und Rupali Lal und Andreas Haeuseler für ihre Hilfsbereitschaft, ihrer steten Bereitschaft zur Diskussion und die spannenden Siedler-Abende.

Dieter Schmitz und Jens Schlirf vom Institut für Anorganische Chemie der Universität Siegen bin ich für die Aufnahmen der Röntgenstrukturanalysen zu Dank verpflichtet. Andreas Wiegrefe sei für die vielen NMR-Spektren am 400er Gerät gedankt.

Herrn Dr. Demuth möchte ich danken, dem es immer gelungen ist, mit viel Ausdauer, in noch so aussichtslosen Situationen, technisch nicht einwandfreier Geräte zu einem einwandfreien Funktionieren zu überreden.

Ein herzliches Dankeschön möchte ich auch Ulrike Utsch zukommen lassen, die immer ein offenes Ohr für jedes Problem hatte und stets eine herzliche Atmosphäre nicht nur in ihrem Büro verbreitete.

Meine Dankbarkeit gilt ebenso Brigitte Hatzig, die es verstand in den Wirren der Computertechnik stets den Überblick zu behalten und einen reibungslosen Betrieb der Anlagen zu gewährleisten.

Weiterhin danke ich Herrn Bodensted für die Aufnahme der CHN-Analysen.

Desweiteren danke ich allen Mitarbeitern der Institutverwaltungen analytischen Abteilungen und Werkstätten an der Universität Siegen, die ihren Teil zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Für die schnelle und unkomplizierte Durchsicht des Manuskripts möchte ich mich bei Herrn H. Heckmann bedanken.

Meinen Eltern, die mich während meines Studiums in vielfältiger Weise unterstützt haben, möchte ich an dieser Stelle besonders danken.

Nicht zuletzt danke ich meiner Frau Sylvia für ihr Verständnis, jahrelange Geduld und die moralische Unterstützung, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Verwendete Abkürzungen:

ESI	Electrospray Ionisation
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
LDA	Lithiumdiisopropylamin
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear <i>Overhauser</i> Effect
MS	Massenspektroskopie
THF	Tetrahydrofuran

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	9
2	KENNTNISSTAND	12
2.1	DIE ALDOLREAKTION	12
2.2	TETRAHYDROPYRANDIOLE	26
2.3	TANDEM- UND DOMINOREAKTIONEN.....	26
3	ZIELSETZUNG	33
3.1	DOMINOALDOLREAKTION	33
4	SYNTHESETEIL	35
4.1	DARSTELLUNG DER EDUKTE.....	35
4.1.1	<i>Darstellung von 2-Benzoyloxy-1-phenylethanon</i>	35
4.1.2	<i>Synthese von 2,2',4,4'-Tetrahydroxy-5,5'-dimethylbiphenyl</i>	36
4.1.3	<i>Darstellung von Bis-(2,3-hydroxyphenyl)-ethan</i>	36
4.1.4	<i>Synthese von 5-(4-Dimethylaminophenyl)-3,5-dihydroxy-2,4-dimethyl-1,3-diphenylpentan-1-on</i>	37
4.2	METHYL-SUBSTITUIERTE TETRAHYDROPYRANDIOLE	40
4.2.1	<i>Dominoaldolreaktion mit Propiophenon, Benzaldehyd und AlCl₃</i>	40
4.2.2	<i>Untersuchung der Temperatur- und Metallabhängigkeit der Dominoaldolreaktion</i>	41
4.2.3	<i>Untersuchung der Zeitabhängigkeit der Dominoaldolreaktion</i>	42
4.2.4	<i>Equilibrierungsversuche zur Dominoaldolreaktion</i>	45
4.2.4.1	Mit verschiedenen Äquivalenten Aldehyd	45
4.2.4.2	Mit verschiedenen Äquivalenten an Enolat	46
4.2.4.3	Mit verschiedenen Äquivalenten an Metallhalogenid	47
4.2.5	<i>Untersuchung der Reaktivität verschiedener Enolate in der Dominoaldolreaktion</i>	48
4.2.6	<i>Untersuchung der Edukttoleranz der Dominoaldolreaktion</i>	49
4.2.7	<i>Doppelte Dominoaldolreaktion mit Dialdehyden</i>	51
4.2.8	<i>Strukturen der Methyl-substituierten Dominoaldol Produkte</i>	52
4.2.8.1	Struktur von 3,5-Dimethyl-2,4,6-triphenyltetrahydropyran-2,4-diol (DA1).....	52
4.2.8.2	Struktur von 6-(2,6-Dimethylphenyl)-3,5-dimethyl-2,4-diphenyltetrahydropyran-2,4-diol (DA12)	55
4.2.8.3	Vergleich der erhaltenen NMR-Verschiebungen in Abhängigkeit von der Struktur	57
4.3	ETHYL-SUBSTITUIERTE TETRAHYDROPYRANDIOLE	60
4.3.1	<i>Dominoaldolreaktion mit Butyrophenon, Benzaldehyd und InCl₃</i>	60
4.3.2	<i>Dominoaldolreaktion mit Butyrophenon und verschiedenen Aldehyden</i>	60
4.3.3	<i>Strukturen der Ethyl-substituierten Dominoaldol Produkte</i>	61
4.3.3.1	Vergleich der erhaltenen NMR-Verschiebungen in Abhängigkeit von der Struktur	61
4.4	METHOXY-SUBSTITUIERTE TETRAHYDROPYRANDIOLE.....	63
4.4.1	<i>Dominoaldolreaktion mit 2-Methoxy-1-phenylethan-1-on und Benzaldehyd</i>	63
4.4.2	<i>Untersuchung der Temperatur- und Metallabhängigkeit der Dominoaldolreaktion</i>	63

INHALTSVERZEICHNIS

4.4.3	<i>Dominoaldolreaktion mit 2-Methoxy-1-phenylethan-1-on und verschiedenen Aldehyden</i>	66
4.4.4	<i>Strukturen der Methoxy-substituierten Dominoaldol Produkte</i>	67
4.4.4.1	Vergleich der erhaltenen NMR-Verschiebungen in Abhängigkeit von der Struktur.....	67
4.5	BENZYLOXY-SUBSTITUIERTE TETRAHYDROPYRANDIOLE	72
4.5.1	<i>Dominoaldolreaktion mit 2-Benzyloxy-1-phenylethan-1-on und verschiedenen Aldehyden</i> .	72
4.5.2	<i>Strukturen der Benzyloxy-substituierten Dominoaldol Produkte</i>	73
4.5.2.1	Vergleich der erhaltenen NMR-Verschiebungen in Abhängigkeit von der Struktur.....	73
4.6	VERSUCH DER DOMINOALDOLREAKTION ÜBER ZWEI VERSCHIEDENE METALLZENTREN	75
4.6.1	<i>Versuch der mehrfachen Dominoaldolreaktion mit 2,2'-Dihydroxybenzophenon als Ligand</i>	75
4.6.2	<i>Orientierende Vorversuche mit Brenzcatechin</i>	76
4.6.3	<i>Versuch der mehrfachen Dominoaldolreaktion mit 2,2',4,4'-Tetrahydroxy-5,5'-dimethylbiphenyl als Ligand</i>	77
4.6.4	<i>Versuch der mehrfachen Dominoaldolreaktion mit Bis-(2,3-hydroxyphenyl)-ethan</i>	79
5	DISKUSSION	81
5.1	DOMINOALDOLREAKTION	81
5.1.1	<i>Unterschiedliche Reaktivität der Metallenate der Gruppe 13</i>	81
5.1.2	<i>Stereochemie der Dominoaldolreaktion</i>	89
5.1.3	<i>Variation der eingesetzten Substrate</i>	90
5.1.3.1	Stereochemischer Verlauf der Dominoaldolreaktion von DA18	97
5.2	MEHRFACHE DOMINOALDOLREAKTION	100
6	ZUSAMMENFASSUNG	101
6.1	DOMINOALDOLREAKTION	101
7	AUSBLICK	105
8	EXPERIMENTELLER TEIL	109
8.1	HINWEISE ZUM EXPERIMENTALTEIL	109
8.1.1	<i>Verwendete Geräte</i>	109
8.1.2	<i>Verwendete Chemikalien und Lösungsmittel</i>	110
8.1.3	<i>Chromatographiematerial</i>	110
8.2	SYNTHESE DER GRUNDCHEMIKALIEN	110
8.2.1	<i>Synthese von Benzyloxyacetonitril</i>	110
8.2.2	<i>Synthese von 2-Benzyloxy-1-phenyl-ethanone</i>	111
8.2.3	<i>Synthese von 3,3'-Dimethoxy-5,5'-dimethyl-biphenyl-2,2'-diol</i>	112
8.2.4	<i>Synthese von 5,5'-Dimethyl-biphenyl-2,3,2',3'-Tetraol</i>	112
8.2.5	<i>Synthese von 2,3-dimethoxybenzylbromid</i>	113
8.2.6	<i>Synthese von Bis-(2,3-dimethoxyphenyl)-ethan</i>	113
8.2.7	<i>Synthese von Bis-(2,3-dihydroxyphenyl)-ethan</i>	114

INHALTSVERZEICHNIS

8.3	METHYL-SUBSTITUIERTE TETRAHYDROPYRANDIOLE	115
8.3.1	<i>Darstellung der Metallenolat-Lösung (AAV1)</i>	115
8.3.2	<i>Synthese von 3,5-Dimethyl-2,4,6-triphenyltetrahydropyran-2,4-diol (DA1)</i>	115
8.3.2.1	Bei verschiedenen Reaktionstemperaturen	115
8.3.2.2	Zeitabhängige Dominoaldolreaktion	118
8.3.3	<i>Equilibrierungsversuche zur Dominoaldolreaktion</i>	120
8.3.3.1	Mit verschiedenen Äquivalenten an Aldehyd.....	120
8.3.3.2	Mit verschiedenen Äquivalenten an Enolat	121
8.3.3.3	Mit verschiedenen Äquivalenten an Metallhalogenid	122
8.3.3.4	Mit einem Gemisch von verschiedenen Enolaten.....	123
8.3.4	<i>Darstellung von 6-(4-dimethylamino-phenyl)-3,5-dimethyl-2,4-diphenyltetrahydropyran-2,4-diol (DA2)</i>	124
8.3.5	<i>Synthese von 6-(4-Fluor-phenyl)-3,5-dimethyl-2,4-diphenyltetra-hydropyran-2,4-diol (DA3)</i>	126
8.3.6	<i>Synthese von 6-(9'-anthracenyl)-3,5-dimethyl-2,4-diphenyltetra-hydropyran-2,4-diol (DA4)</i>	127
8.3.7	<i>Synthese von 6-(2'-Furanyl)-3,5-dimethyl-2,4-diphenyltetrahydro-pyran-2,4-diol (DA5)</i> ..	128
8.3.7.1	Bei verschiedenen Temperaturen	130
8.3.7.2	Zeitabhängige Dominoaldolreaktion	132
8.3.8	<i>Synthese von 3,5-Dimethyl-2,4-diphenyl-6-styryltetrahydropyran-2,4-diol (DA6)</i>	132
8.3.9	<i>Synthese von 6-(4-Methoxy-phenyl)-3,5-dimethyl-2,4-diphenyl-tetrahydropyran-2,4-diol (DA7)</i>	133
8.3.10	<i>Synthese von 6-Isopropyl-3,5-dimethyl-2,4-diphenyltetrahydro-pyran-2,4-diol (DA8)</i>	134
8.3.11	<i>Synthese von 6-n-Propyl-3,5-dimethyl-2,4-diphenyltetrahydro-pyran-2,4-diol (DA9)</i>	136
8.3.12	<i>Synthese von 3,5-dimethyl-2,4-diphenyl-6-(1-phenyl-ethyl)-tetrahydropyran-2,4-diol (DA10)</i>	137
8.3.13	<i>Dominoaldolreaktion mit verschiedenen Dialdehyden</i>	139
8.3.14	<i>Synthese von 3,5-dimethyl-2,4-diphenyl-6-(2,6-Dimethyl)-tetrahydropyran-2,4-diol (DA12)</i>	140
8.4	ETHYL-SUBSTITUIERTE TETRAHYDROPYRANDIOLE	141
8.4.1	<i>Synthese von 3,5-diethyl-2,4,6-triphenyltetrahydropyran-2,4-diol (DA13)</i>	141
8.4.2	<i>Synthese von 3,5-diethyl-2,4,-diphenyl-6-(4-flour-phenyl)-tetrahydropyran-2,4-diol(DA14)</i>	143
8.4.3	<i>Synthese von 3,5-diethyl-2,4,-diphenyl-6-(4-methoxy-phenyl)-tetrahydropyran-2,4-diol(DA15)</i>	144
8.4.4	<i>Synthese von 3,5-diethyl-2,4,-diphenyl-6-(4-Dimethylamino-phenyl)-tetrahydropyran-2,4-diol (DA16)</i>	145
8.4.5	<i>Synthese von 3,5-diethyl-2,4,-diphenyl-6-(9-anthranyl)-tetrahydropyran-2,4-diol (DA17)</i>	146
8.5	METHOXY-SUBSTITUIERTE TETRAHYDROPYRANDIOLE.....	148
8.5.1	<i>Synthese von 3,5-dimethoxy-2,4,6-triphenyltetrahydropyran-2,4-diol (DA18)</i>	148

INHALTSVERZEICHNIS

8.5.1.1	Bei verschiedenen Temperaturen	149
8.5.1.2	Mit verschiedenen Metallen (ZnCl ₂ , AlCl ₃ , TiCl ₄ , ZrCl ₄).....	152
8.5.2	Synthese von 3,5-dimethoxy-2,4,-Diphenyl-6-(4-flourphenyl)-tetrahydropyran-2,4-diol (DA19).....	154
8.5.3	Synthese von 3,5-dimethoxy-2,4,-Diphenyl-6-(4-methoxy-phenyl)-tetrahydropyran-2,4-diol... (DA20).....	155
8.5.4	Synthese von 3,5-dimethoxy-2,4,-Diphenyl-6-(9-anthranyl)-tetrahydropyran-2,4-diol(DA21)	156
8.6	BENZYLOXY-SUBSTITUIERTE TETRAHYDROPYRANDIOLE	158
8.6.1	Synthese von 3,5-Bis-benzyloxy-2,4,6-Triphenyltetrahydropyran-2,4-diol (DA22)	158
8.6.2	Synthese von 3,5-Bis-benzyloxy-2,4,-Diphenyl-6-(4-Fluoro-phenyl)-tetrahydropyran-2,4-diol (DA23).....	159
8.7	VERSUCHE ZUR MEHRFACHE DOMINOALDOLREAKTION.....	161
8.7.1	Versuch der mehrfachen Dominoaldolreaktion mit 2,2'-Dihydroxybenzophenon als Ligand...	161
8.7.2	Orientierende Vorversuche für die mehrfache Dominoaldolreaktion mit 1,2-Dihydroxybenzol als Ligand	161
8.7.3	Mehrfache Dominoaldolreaktion mit 5,5'-Dimethyl-biphenyl-2,3,2',3'-Tetraol als Ligand und Propiophenon als Enolat	163
8.7.4	Mehrfache Dominoaldolreaktion mit 5,5'-Dimethyl-biphenyl-2,3,2',3'-Tetraol als Ligand	163
8.7.5	Mehrfache Dominoaldolreaktion mit Bis-(2,3-Hydroxyphenyl)-ethan und DO1	164
9	ANHANG.....	166
9.1	RÖNTGENSTRUKTURANALYSEN	166
9.1.1	Röntgenstrukturanalyse von 3,5-Dimethyl-2,4,6-triphenyltetrahydropyran (DA1)	166
9.1.2	Röntgenstrukturanalyse von 6-[2,5-(Dimethyl)-phenyl]-3,5-dimethyl-2,4- diphenyltetrahydropyran-2,4-diol (DA12)	170
9.1.3	Röntgenstrukturanalyse von 5-(4-Dimethylaminophenyl)-3,5-dihydroxy-2,4-dimethyl-1,3- diphenylpentan-1-on (DO1).....	175
10	LITERATURVERZEICHNIS.....	180

Theoretischer Teil

1 EINLEITUNG

In der organischen Synthesechemie kommt den Carbonylverbindungen und ihren Enolen bzw. Enolationen eine zentrale Bedeutung bei der Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff Bindungen zu. So hat sich z.B. die Aldolreaktion in den letzten Jahrzehnten zu einem wichtigen Synthesewerkzeug für den Synthetiker in der organischen Chemie entwickelt.¹ Sie ist die klassische Methode zum Aufbau von Kohlenstoffgerüsten mit Sauerstofffunktionalitäten. Den Namen erhielt diese Reaktion 1872 von dem ersten von Wurtz² präparierten Aldol (3-Hydroxybutanal) (vgl. Abbildung 1).

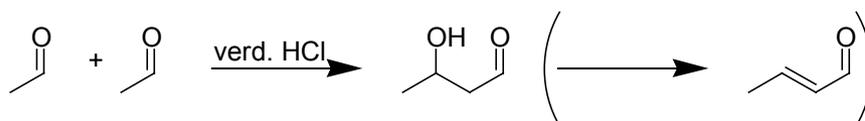


Abbildung 1. Säurekatalysierte Dimerisierung von Aceton.

Schließt sich der Aldolreaktion eine Wasser-Eliminierung an, so spricht man von einer Aldolkondensation. In den folgenden 70 Jahren wurde eine Vielzahl von Aldol-Type Reaktionen, angefangen bei der Claisen-Schmidt Kondensation,³ Knoevenagel,⁴ Doebner,⁴ Perkin,⁴ Stobbe⁵ und Reformatskyreaktion,⁶ entwickelt und dem Synthetiker nun eine breite Palette an Synthesewerkzeugen zur Verfügung gestellt.

Die Aldolreaktion war somit eine schnelle und effiziente Methode für die Knüpfung einer neuen C-C Bindung mit der Einschränkung, daß bei Verwendung von gemischten Substraten (A+B) Nebenreaktionen möglich waren und Produktmischungen auftraten (AA, AB, BA, BB), welche nur aufwendig getrennt werden konnten. Ein großer Fortschritt auf diesem Gebiet gelang *Wittig* mit seinem Vorschlag der gerichteten Aldolreaktion.^{7,8} Der entscheidende Fortschritt dieser Methode war, daß durch Komplexierung mit Hilfe von Lithiumverbindungen die Aldolreaktion in eine Produktrichtung (AB) beeinflusst werden konnte (vgl. Abbildung 2).

EINLEITUNG

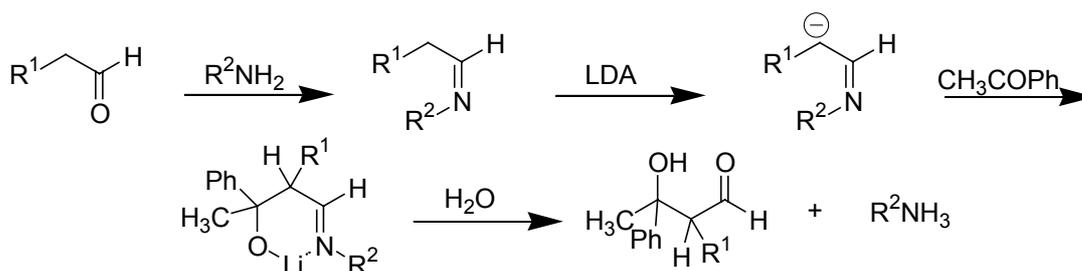


Abbildung 2. Erste gerichtete Aldolreaktion von *Wurtz* durch Komplexierung mit Lithium.

Es war offensichtlich, daß dieses Prinzip auch auf die gewöhnlichen Aldolsubstrate angewandt ohne den Umweg über das Imin werden konnte. Somit war es nun möglich geworden, zum ersten Mal gezielt Aldole herzustellen.

Dennoch blieb die Aldolreaktion lange Zeit aufgrund der unzureichenden Stereoselektivität ein Sorgenkind der Synthetiker. Erst Anfang der 70er Jahre, mit der von *Mukaiyama* beschriebenen Methode, erfuhr diese Reaktion eine beachtenswerte Renaissance.⁹ Hierbei wurde die Aldolreaktion durch eine Lewisäure katalysiert, wodurch eine chemo-, regio- und auch stereoselektive Kontrolle möglich wurde. Den Anstoß zu dieser Entwicklung gaben die stets anspruchsvolleren Synthesziele, die vornehmlich unter den Makrolid- und Polyether-Antibiotika mit ihren zahlreichen funktionellen Gruppen gesucht wurden. Um diese Problematik zu lösen, wurden insbesondere stereoselektive Varianten der Aldolreaktion eingesetzt.¹⁰

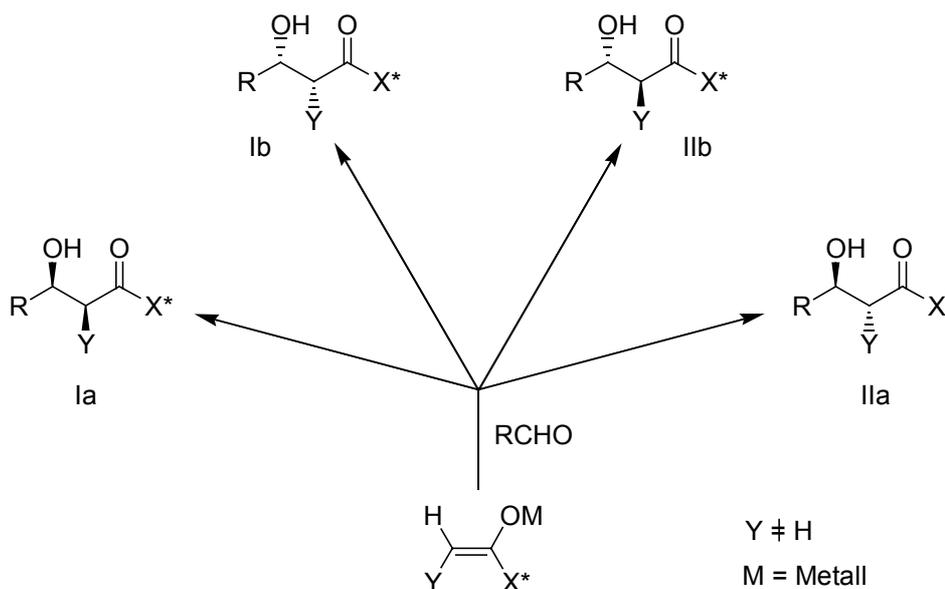


Abbildung 3. Allgemeine Aldolreaktion mit zwei stereogenen Zentren.

EINLEITUNG

So war man nun in der Lage, mit geeigneten Metallen M unter optimierten Reaktionsbedingungen gezielt die Darstellung der *syn*- oder *anti*-Diastereomere durchzuführen, und durch die Verwendung chiraler Hilfsgruppen X* ermöglichte man darüber hinaus die weitergehende Differenzierung zwischen Ia und Ib bzw. IIa und IIb, so daß jedes der Produkte nahezu enantiomerenrein erhalten werden konnte (s. Abbildung 3).¹¹ Ein weiterer Entwicklungsschritt war der Einsatz von chiralen Katalysatoren zur Darstellung von enantiomerenreinen Produkten.¹² Auch biochemische Katalysatoren, wie Aldolasen oder katalytische Antikörper, wurden entwickelt, um C-C Bindungen enantioselektiv zu knüpfen.¹ Durch diese Vielzahl an Möglichkeiten wurde die Aldolreaktion zur populärsten Methode zum Aufbau von Kohlenstoffgerüsten in der Naturstoffsynthese.

2 KENNTNISSTAND

2.1 Die Aldolreaktion

Als *Aldolreaktion* wird die Addition des α -Kohlenstoffatoms eines enolisierbaren Aldehyds oder Ketons an die Carbonylgruppe eines weiteren Aldehyds oder Ketons bezeichnet.^{2,13} In der Organischen Chemie gehört diese Reaktion zu den am häufigsten angewandten und vielfältigsten Methoden zur Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen. Die primären Reaktionsprodukte sind β -Hydroxyaldehyde (Aldole) oder -ketone (Ketole).

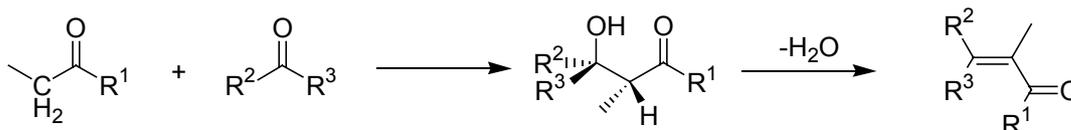


Abbildung 4. Reaktion zweier Aldehyde oder Ketone zu β -Hydroxycarbonylverbindungen und anschließender Dehydratisierung.

Die einzelnen Schritte der Reaktion sind reversibel, und vielfach ist die Freie Reaktionsenthalpie nur schwach exergonisch ($\Delta G \leq 0$ kJ/mol).^{14,15} Häufig erfolgt anschließend eine Dehydratisierung zu α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen; dann bezeichnet man den gesamten Prozeß auch als *Aldolkondensation* (vgl. Abbildung 4).

Die Aldolreaktion kann sowohl basen- als auch säurekatalysiert durchgeführt werden, meistens jedoch wird die basenkatalysierte Variante verwendet. Hierbei wird die enolisierbare Carbonylverbindung zunächst mit Base in α -Stellung zum Enolat-Ion deprotoniert (vgl. Abbildung 5).

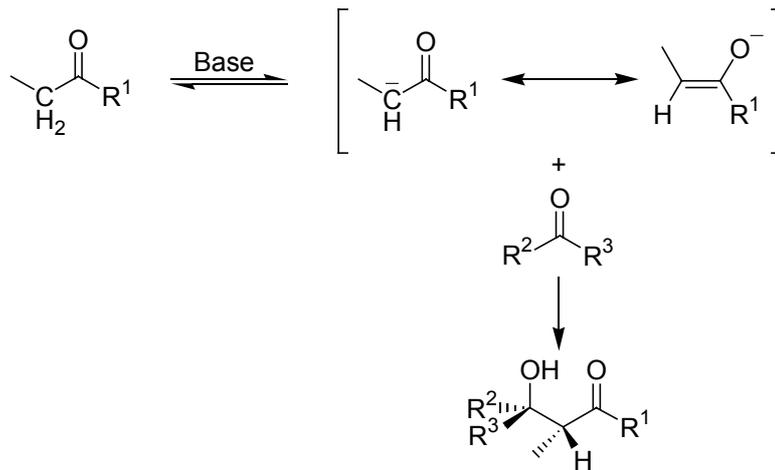


Abbildung 5. Resonanzstabilisierung des Enolat-Ions und Reaktion mit einer Carbonylverbindung.

Im Anschluß erfolgt dann die Addition des Enolat-Ions an eine zweite Carbonylverbindung unter Ausbildung einer neuen C-C Bindung. Das Produkt ist ein β -Hydroxyaldehyd bzw. -keton.

Besitzt das gebildete Reaktionsprodukt noch mindestens ein α -ständiges Wasserstoffatom, findet anschließend häufig Dehydratisierung zu einem α,β -ungesättigten Aldehyd oder Keton statt. Sehr häufig verläuft die Dehydratisierung als Gleichgewichtsreaktion schon während der Addition; aber auch durch Behandlung mit Säure kann man leicht thermisch dehydratisieren (vgl. Abbildung 6).

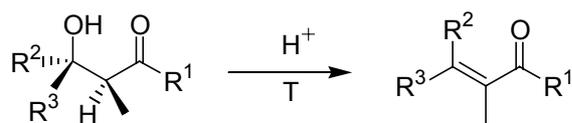


Abbildung 6. Dehydratisierung zu α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen.

Unter Verwendung einer gezielten Aldolreaktion kann die Umsetzung unsymmetrischer Ketone auch regioselektiv durchgeführt werden (s. Abbildung 7). Hierzu werden spezielle Enolderivate z.B. Trimethylsilylenole genutzt, deren regioselektive Bildung gut gesteuert werden kann.

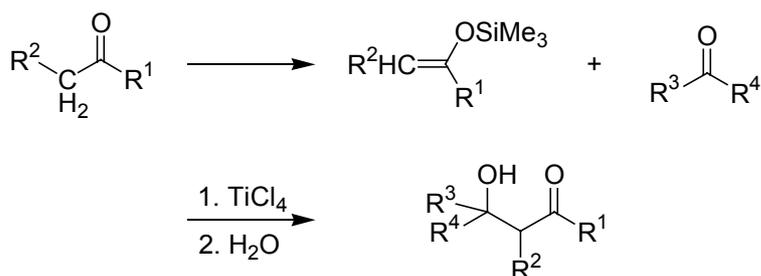


Abbildung 7. Regioselektive Aldolreaktion mit Trimethylsilylthern.

Ein grundsätzliches Problem der Aldolreaktion stellt die Kontrolle der relativen und absoluten Konfiguration dar.¹⁶ Während des Reaktionverlaufes können zwei neue stereogene Zentren entstehen; dies hat zur Folge, daß man vier Stereoisomere erhält (s. Abbildung 8).

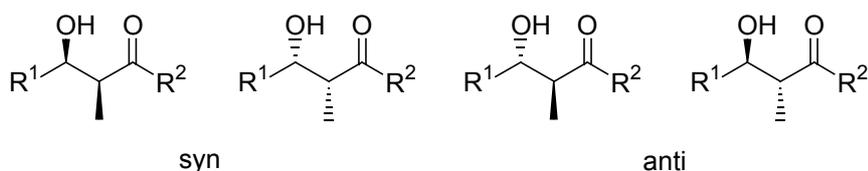


Abbildung 8. Enantiomerenpaare einer Aldolreaktion mit zwei stereogene Zentren.

Erste mechanistische Untersuchungen der Aldolreaktion wurden von *Zimmerman* und *Traxler* durchgeführt. Als Übergangszustand postulierten sie ein sechsgliedriges Ringsystem mit Sesselkonformation. Bis heute wird dieses Modell bei mechanistischen Überlegungen herangezogen (Abbildung 9).¹⁷

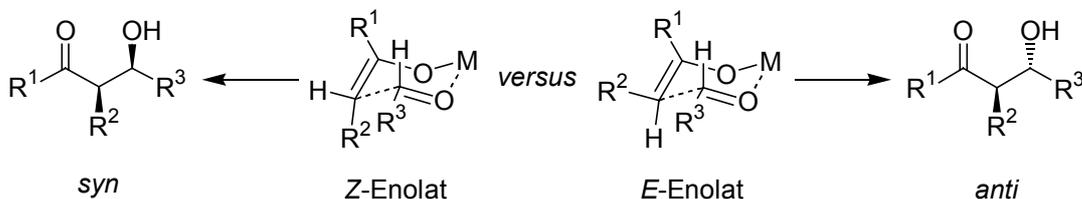


Abbildung 9. Zimmerman-Traxler Übergangszustand bei Aldolreaktionen mit *Z*- und *E*-Enolaten.¹⁷

Dieses Postulat wird durch verschiedene chemische und spektroskopische Ergebnisse¹⁸ sowie Röntgenstrukturanalysen¹⁹ und quantenmechanische Rechnungen²⁰ für eine Vielzahl von Systemen bestätigt. Als Beispiel wären hier die Borenolate zu erwähnen, bei denen sich die Selektivität der Produktverteilung bei *E*- bzw. *Z*-Enolaten

unter kinetischer Reaktionskontrolle so erklären läßt. Doch gibt es auch Fälle der Aldolreaktion, bei denen das von *Zimmerman-Traxler* entwickelte Modell eine starke Vereinfachung darstellt. So zeigen *Z*-Lithiumenolate im allgemeinen eine höhere Diastereoselektivität als analoge *E*-Enolate und lassen sich nicht aus der cyclischen Sessel-Konformation herleiten. Eine mögliche Erklärung dieses Phänomens ergibt sich dadurch, daß Boot- und Twist-Konformationen mit dem sesselförmigen Übergangszustand erfolgreich konkurrieren können, wodurch die veränderte Selektivität bei *Z*- und *E*-Enolaten hervorgerufen wird.²¹

Durch das Einsetzen von Enolaten, mit definierter *E*- oder *Z*-Geometrie kann die entstehende Diastereoselektivität kontrolliert werden. So erhält man bevorzugt *syn*-Produkte aus *Z*-Enolaten, während *anti*-Produkte zu meist aus *E*-Enolaten gebildet werden. Dies kann durch den jeweils stabileren Übergangszustand (*Zimmerman-Traxler* Modell) begründet werden (s. Abbildung 10).

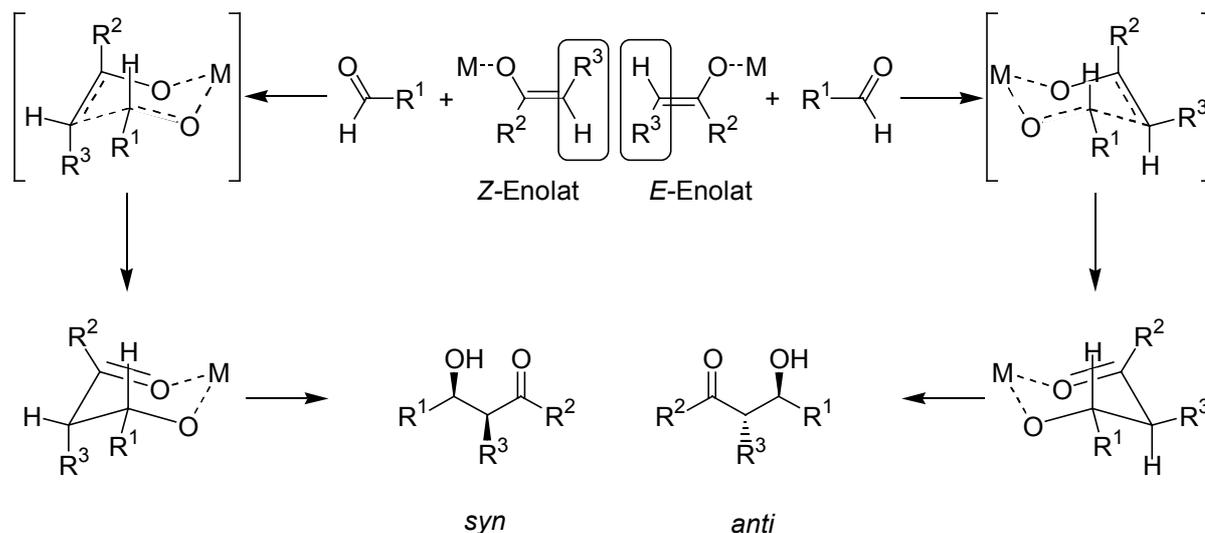


Abbildung 10. Aldolreaktion mit *Z*- oder *E*-Enolaten.

In beiden Fällen kann die entstehende Diastereoselektivität durch den Einbau von sterisch anspruchsvolleren Gruppen deutlich erhöht werden, wie aus nachfolgender Aufstellung ersichtlich wird (Abbildung 11).²²

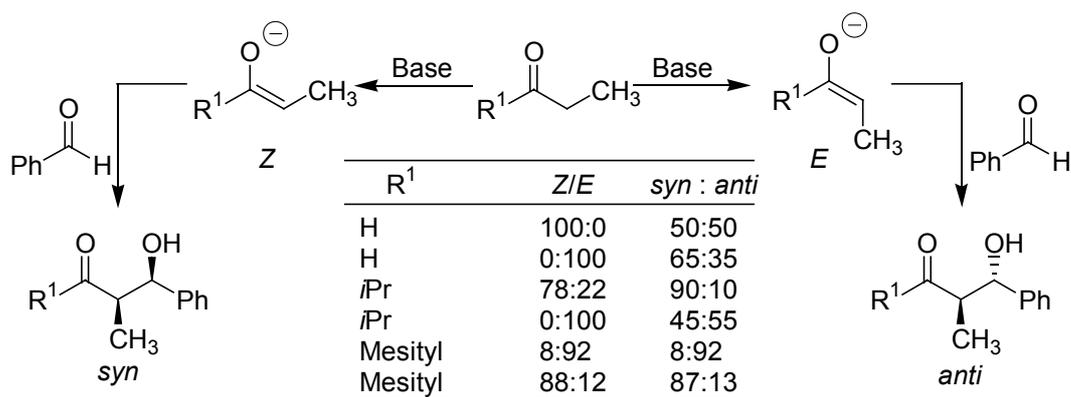


Abbildung 11. Diastereoselektivität bei der Aldolreaktion mit *E*- und *Z*-Enolaten.

Läßt man jedoch die Reaktion unter thermodynamischer Kontrolle ablaufen, erhält man, bedingt durch die höhere Stabilität des Metallchelates, allerdings das *anti*-Isomer.

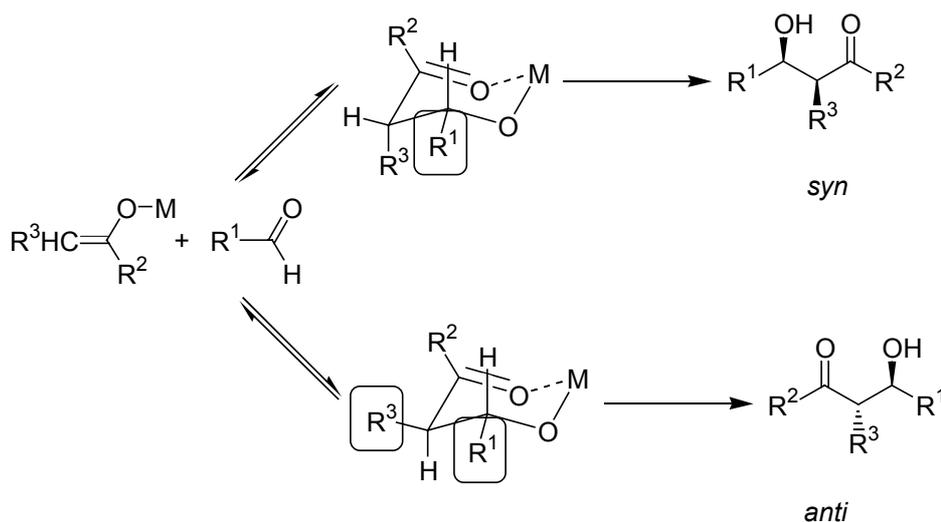


Abbildung 12. Vergleich der *syn/anti*- Metallchelate bei einer Aldolreaktion.

Vergleicht man die beiden *syn* bzw. *anti* Metallchelate miteinander, wird ersichtlich, daß im *anti*-Metallchelate eine höhere Anzahl an Substituenten in der energetisch günstigeren äquatorialen Position positioniert und damit thermodynamisch günstiger ist (s. Abbildung 12). Man ist somit in der Lage, durch Erhöhen der Reaktionstemperatur oder Verlängerung der Reaktionszeiten die Produktverteilung vom kinetisch bevorzugten *syn*-Produkt zum *anti*-Produkt zu verschieben.¹⁴ Auch die Wahl des Metallgegenions hat einen großen Einfluß auf die Produktverteilung. Während Aldolreaktionen mit Lithiumenolaten beispielsweise *syn*-selektiv verlaufen, werden bei Zinkenolaten überwiegend *anti*-Produkte gebildet.¹⁴

Eine herausragende Rolle spielen in diesem Zusammenhang die Arbeiten von *Mukaiyama*. Er verwendete erstmals Silylenolether von Ketonen und brachte diese unter Lewisäure-Katalyse mit Aldehyden zur Reaktion.²³

Neben Titanatetrachlorid wurde in der Literatur eine Vielzahl von Lewisäuren beschrieben, welche in der Lage sind, eine Reaktion zwischen den beiden Reaktionspartnern zu katalysieren.²⁴ Des Weiteren fanden die unterschiedlichsten Metallenoate Verwendung bei der Aldolreaktion. So kamen Enolate der einzelnen Hauptgruppenelemente wie Alkali,²⁵ Erdalkali,²⁵ Bor-²⁶ oder Zinnenoate als auch Übergangsmetallenoate, wie Titan-, Zirkonium-,²⁷ Kupfer-,²⁸ oder Zinkenoate²⁹, zum Einsatz.

Generell sind verschiedene Ansätze ausgearbeitet worden, die es erlauben, Einfluß auf den stereoselektiven Verlauf der Reaktion zu nehmen. Zum einen wurden chirale Ausgangskomponenten eingesetzt,³⁰ zum anderen modifizierte man achirale Ketone oder Aldehyde mit chiralen Auxiliaren,³¹ welche nach beendeter Reaktion wieder entfernt wurden. Eine andere Möglichkeit, welche heutzutage die größte Aufmerksamkeit genießt, besteht in der Induktion der chiralen Information über ein chirales Katalysatorsystem. Durch den Einsatz enantiomerenreinen Katalysatoren L^* gelingen enantioselective C-C-Verknüpfungen (vgl. Abbildung 13).

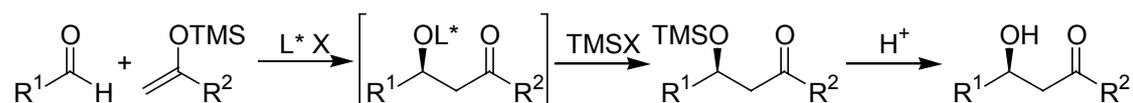


Abbildung 13. Asymmetrische C-C-Verknüpfung mit chiralen Lewisäuren.

Diese Vorgehensweise hat den großen Vorteil, daß man mit äußerst geringen Mengen an chiralen Komponenten auskommt, und zudem eine weitere Bearbeitung der Reaktionsprodukte wegfällt, die bei der Verwendung von chiralen Auxiliaren unabdingbar ist. Es wurden zwei unterschiedliche Konzepte für eine katalytische asymmetrische Aldolreaktion entwickelt. Zum einen fanden “small-molecule catalyst“ Verwendung, zum anderen wurden biologische Katalysatoren wie Enzyme eingesetzt.^{32,33}

Die Suche nach artifizierenden, aber mit Enzymen in der Leistung vergleichbaren Katalysatoren, wird seit je her forciert. Verschiedene Konzepte wurden entwickelt und wie folgt differenziert:

Erstens eine Aktivierung lediglich des Akzeptormoleküls, zweitens der komplementäre Fall, sprich die Aktivierung des Donors, oder aber der dritte Fall eine simultane Aktivierung des Akzeptor- und Donormoleküls.

Beim ersten Fall wird der Aldehyd durch eine chirale Lewisäure aktiviert und anschließend mit einem Silylenolether zur Reaktion gebracht (s. Abbildung 13). Der Katalysator koordiniert zunächst an den Aldehyd und führt so zu einer Differenzierung der zueinander enantiotopen Seiten, die den Angriff des Enolats bevorzugt in einem der diastereotopen Halbräume zulässt.³⁴ 1970 gelang *Mukaiyama* zum erstenmal eine katalytisch induzierte asymmetrische Reaktion mit Zinn(II)komplexen. Die Katalysatoren wurden dabei *in situ* aus Zinn(II)triflat und einem chiralen Diamin hergestellt. Als Diamine kamen verschiedene Derivate des L-Prolins zum Einsatz (vgl. Abbildung 14).³⁵

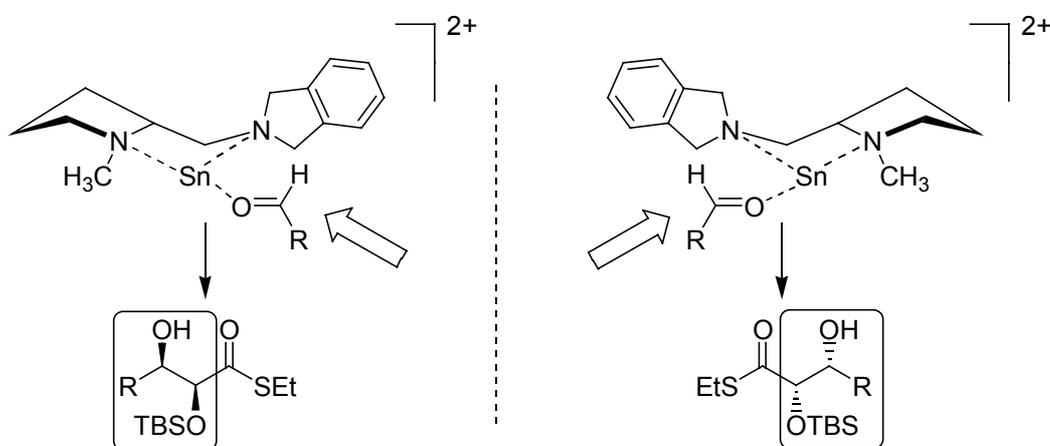


Abbildung 14. Enantioselektive Reaktionskontrolle durch chirale Diamin Katalysatoren.³⁵

Die Reaktion zwischen Aldehyden und Ketensilylacetalen, hergestellt aus ihren Estern bzw. Thioestern, konnte hoch enantioselektiv mit *e,e*-Werten von über 98% durchgeführt werden. Durch die Wahl des Antipoden des Diamins konnte nun kontrolliert das gewünschte Enantiomer hergestellt werden (Abbildung 14).³⁵ Dieses Katalysator-System wurde in einem Schlüsselschritt für die Totalsynthese von Sphingofungins B, welches eine Aktivität gegen Malaria besitzt, erfolgreich eingesetzt.³⁶ Auf der Suche nach noch einfacheren Systemen synthetisierte man auf Titan(IV) basierende Katalysatoren mit

(R)- oder (S)-Binol-abgeleiteten Liganden. Diese sind zum einen einfach zugänglich und zum anderen tolerieren sie ein breites Spektrum an Substraten.^{37,38} Ein herausragendes Beispiel hierfür war der von *Carreira* entwickelte Titan-Katalysator (s. Abbildung 15).

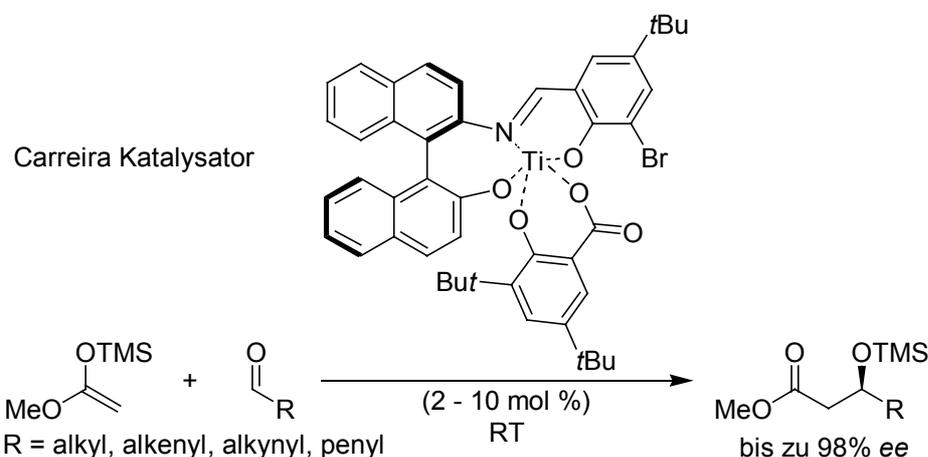


Abbildung 15. Titankatalysierte Aldolreaktion.

Die Aktivierung des Donormoleküls bildete eine Alternative zu der von *Mukaiyama* entwickelten Aldolreaktion. Eine Vielzahl von Möglichkeiten wurden entwickelt, die von einfachen organometallischen Substraten bis hin zu Phosphoramid-Lewisbasen reichten.

Hier sind die Arbeiten von *Denmark* zu erwähnen, dem es gelang, durch den Einsatz von chiralen Phosphoramiden eine asymmetrische Aldolreaktion durchzuführen.³⁹ Zunächst bindet das Phosphoramid temporär an das Siliziumatom des Trichlorsilylenolethers und bildet so einen stark aktivierten Donorkomplex, welcher beschleunigt mit einem Aldehyd reagiert. Während dieses Vorganges erhöht das Siliziumatom seine Koordinationszahl, um sowohl den Aldehyd als auch den chiralen Liganden koordinieren zu können. Neben dem Silizium besitzen auch Zinn, Titan, Zirkonium und Aluminium diese Eigenschaft.

KENNTNISSTAND

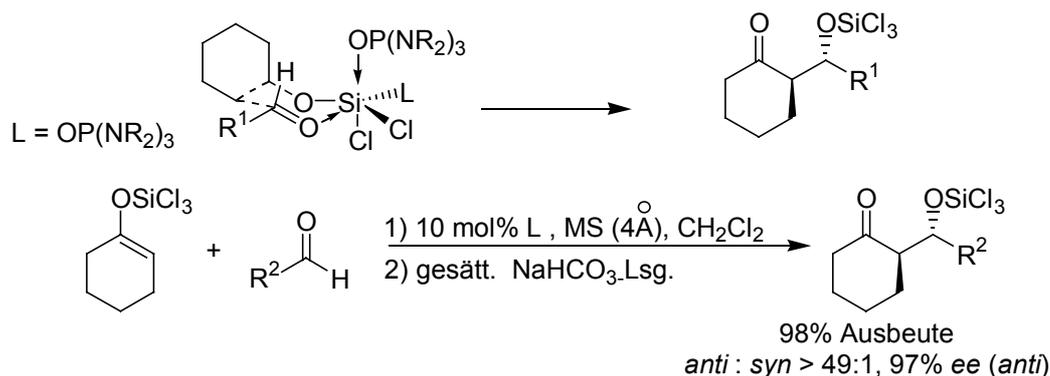


Abbildung 16. Enantioselective Aldolreaktion mit chiralen Phosphoramiden.³⁹

Chirale Phosphoramide wurden erfolgreich in der Aldolreaktion mit exzellenten Produktausbeuten und sehr guten Enantioselectivitäten eingesetzt.³⁹

Um den Mechanismus einer Typ-II Aldolase nachzuahmen, wurde von *Yamada* 1997 ein Katalysator entwickelt, welcher sowohl Lewisäure- als auch Lewisbasen-Eigenschaft in einem Molekül vereinte und in der Lage war, eine Aldolreaktion mit unmodifizierten Ketonen und Aldehyden zu katalysieren (vgl. Abbildung 17).⁴⁰

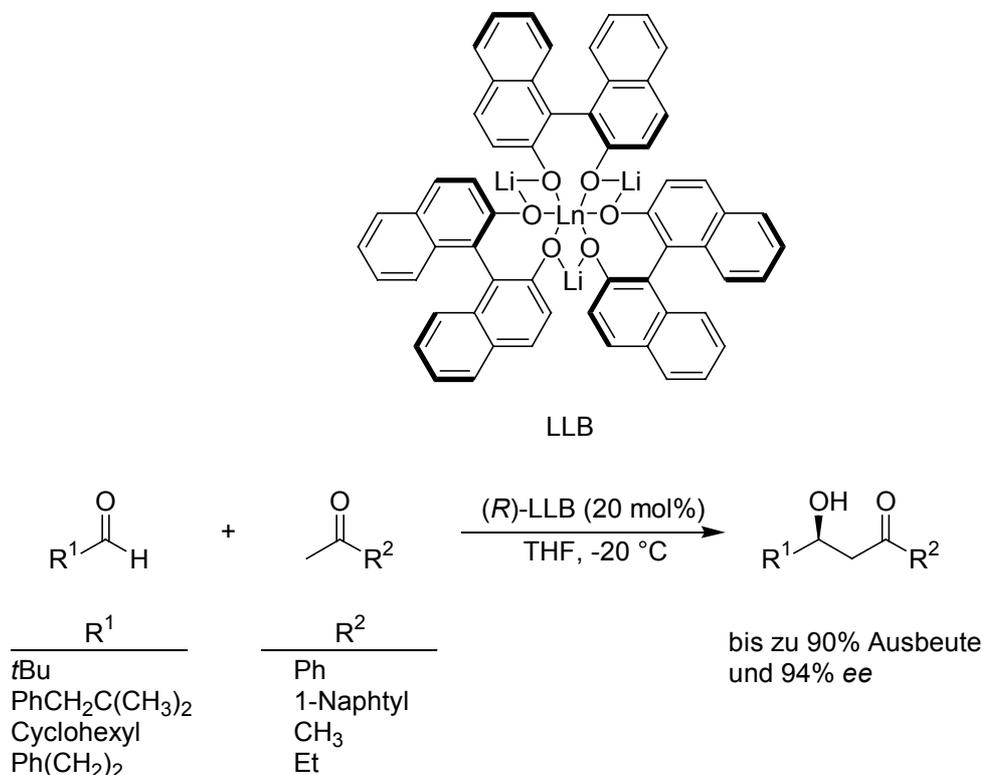


Abbildung 17. Aldolreaktion mit einem Katalysator welcher sowohl Lewisäure als auch Lewisbasen-Eigenschaften besitzt.⁴⁰

Die synergetischen Effekte der Lewissäure und der Lewisbase erlauben es, eine Aldolreaktion durchzuführen ohne jegliche Aktivierung des Aldehyds bzw. Ketons. Dennoch gab es auch hier einige Nachteile. Zum einen muß mit einem Überschuß an Keton gearbeitet werden und zum anderen mit langen Reaktionszeiten.

Ein weiterer Fortschritt war die Verwendung von biologischen Katalysatoren für die Aldolreaktion. Hierbei wird zwischen zwei Typen von enzymatischen Katalysatoren unterschieden: zum einen die Aldolasen, welche *in vivo* die Aldolreaktion katalysieren, und zum anderen katalytische Antikörper, welche in den letzten Jahren entwickelt wurden.

Im allgemeinen unterscheidet man zwei Formen: Typ-I-Aldolasen kommen hauptsächlich in Tieren und höheren Pflanzen vor und benötigen kein Metall-Ion als Cofaktor. Typisch für diese Aldolasen ist, daß sie normalerweise als Tetramere vorliegen.⁴¹ Typ-II-Aldolasen beinhalten in ihrem aktiven Zentrum ein als Lewissäure agierendes Zn^{2+} -Atom (Abbildung 18) und bilden gerne Dimere.⁴²

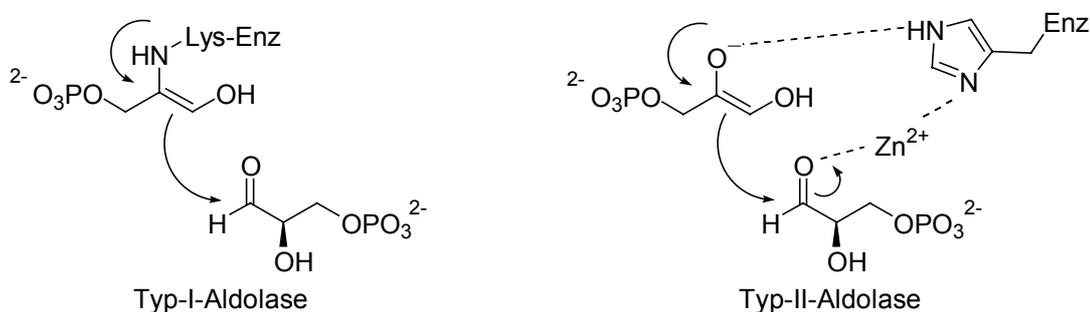


Abbildung 18. Zwei unterschiedliche Typen an Aldolasen.

Ein anderes Konzept beinhaltet die Katalyse einer Aldolreaktion mit Hilfe von modifizierten Antikörpern. Dieses Konzept wurde erfolgreich bei der Synthese von Brevocomins eingesetzt. Mit dem kommerziell erhältlichen Antikörper Ab38C2 gelang es *Shabat*, im Schlüsselschritt des Brevocomins eine enantioselektive Aldolreaktion mit 55% Ausbeute und 98% *ee* durchzuführen.⁴³

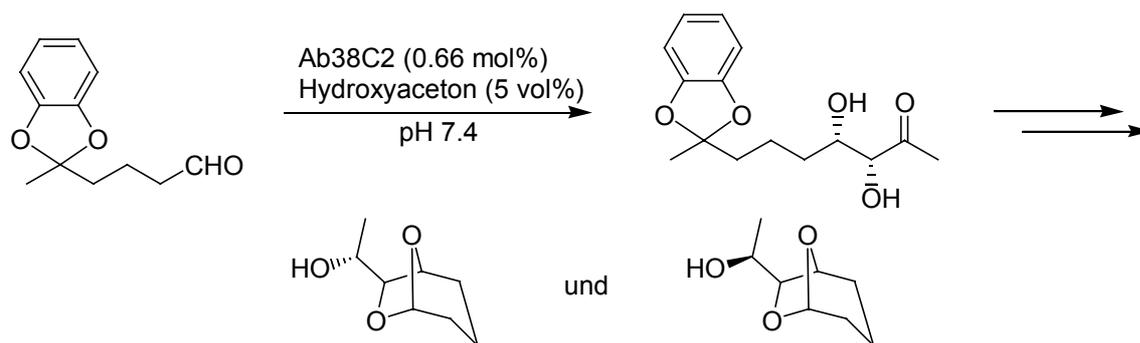


Abbildung 19. Antikörper-katalysierte Aldolreaktion als Schlüsselschritt des Brevocamins.⁴³

Natürlich besitzen beide Vorgehensweisen ihre Vorteile aber auch Limitierungen. So spricht für einen biologischen Katalysator die hohe Chemo-, Regio-, Diastereo- und Enantioselektivität; dem entgegen steht die höhere Substratoleranz bei artifiziellen Katalysatorensystemen.

Im weiteren Verlauf sollen nun einige Beispiele von Aldolreaktionen behandelt werden, die über Metallololate der 13. Gruppe verlaufen:

In der Vergangenheit wurden sehr viele Reaktionen mit Borenolaten entwickelt und durchgeführt. Sie sind ein fester Bestandteil als Synthesewerkzeug in der organischen Synthese geworden.⁴⁴

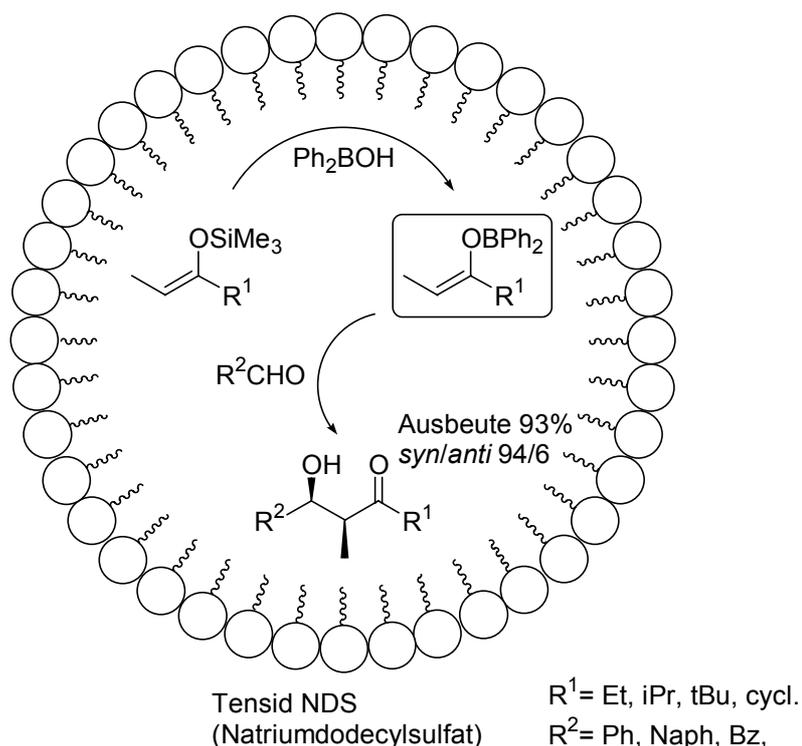


Abbildung 20. Diastereoselektive Aldolreaktion mit Borenolaten in Wasser.⁴⁵

In allen bis dahin in der Literatur beschriebenen Reaktionen wurde mit einem stöchiometrischen Anteil an Bor, wie z.B. Dialkylbortriflat, gearbeitet. Kürzlich ist es nun gelungen, eine in Wasser diastereoselektive Aldolreaktion mit Borenolaten, unter Verwendung einer katalytischer Mengen an Borverbindung durchzuführen. Die Reaktion findet in kolloiden Partikeln aus dem Tensid statt, so daß die Hydrolyse der Borenolate verhindert werden kann (s. Abbildung 20).⁴⁵

Auch Aluminiumenolate entwickeln sich neuerdings zu effizienten Werkzeugen in der organischen Synthese. Besonders eindrucksvoll wurde dies durch die Umsetzung von Aldehyden mit chiralen Eisenkomplexen dargestellt (s. Abbildung 21).⁴⁶ Während die Lithiumenolate des Acetylkomplexes bzw. Propionylkomplexes mit Aldehyden praktisch ohne Stereokontrolle reagieren, konnten mit den Aluminiumenolaten Aldolreaktionen mit sehr hohen Diastereomenüberschüssen realisiert werden.⁴⁷ Dabei wurden die Aluminiumenolate durch Ummetallierung der Lithiumenolate mit Diethylaluminiumchlorid bei $-100\text{ }^\circ\text{C}$ erzeugt.

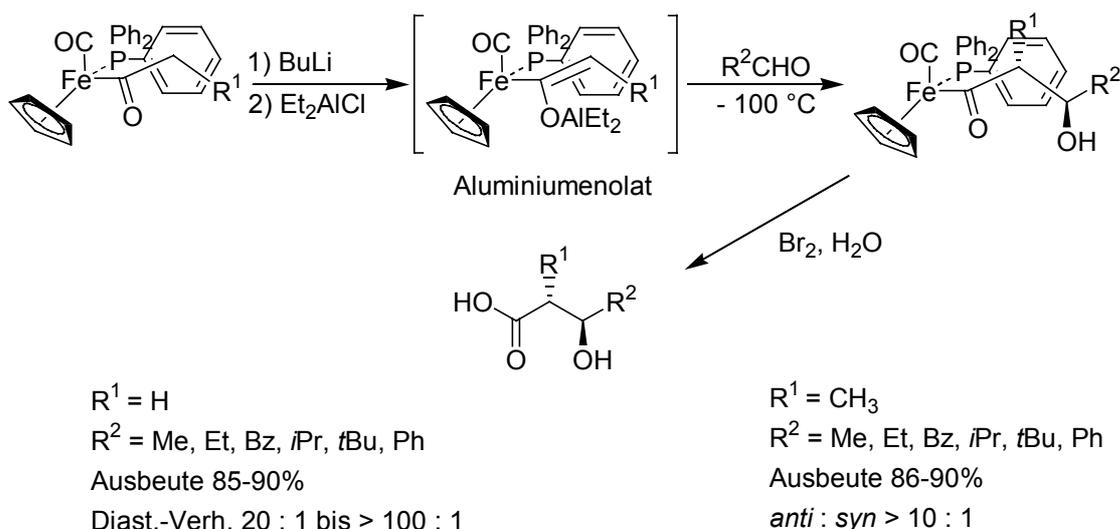


Abbildung 21. Stereoselektive Aldolreaktionen mit Aluminiumenolaten.

Während Bor- und Aluminiumenolate ein fester Bestandteil in der organischen Synthese sind, gibt es nur sehr wenige Arbeiten, die sich mit Galliumenolaten beschäftigen. So wurde z.B. in einer Arbeit von *Huang* das erste Beispiel eines Galliumenolates beschrieben (s. Abbildung 22).⁴⁸

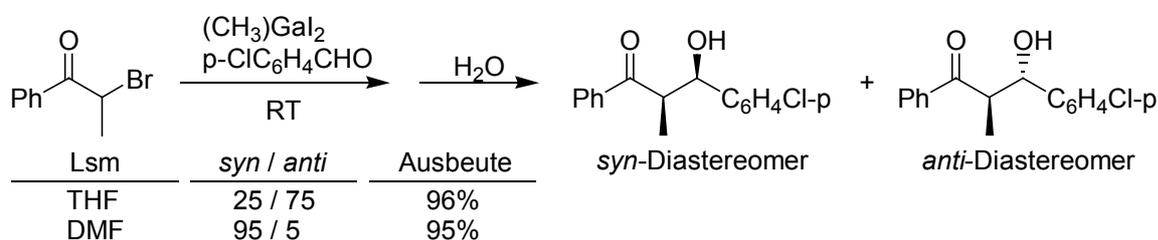


Abbildung 22. Aldolreaktion mit Brompropiophenon, p-Chlorbenzaldehyd und Methylgalliumdiiodid.⁴⁸

Zu einer Mischung aus Brompropiophenon und 4-Chlorbenzaldehyd wurde bei Raumtemperatur Methylgalliumdiiodid gegeben und anschließend mit Dimethylformamid das Galliumenolat *in situ* hergestellt.⁴⁸ Dramatisch wird das Diastereomerenverhältnis durch die Verwendung von verschiedenen Lösungsmitteln beeinflusst. Mit THF als Lösungsmittel wird bevorzugt das *anti*-Produkt gebildet, während mit DMF hauptsächlich das *syn*-Produkt entsteht.

Wesentlich populärer sind die Indiumtrisenolate; sie sind ein fester Bestandteil in der metallinduzierten Aldoladdition und kommen häufig als Intermediat bei der Indiumkatalysierten Mukaiyama-Aldolreaktion zum Einsatz.⁴⁹

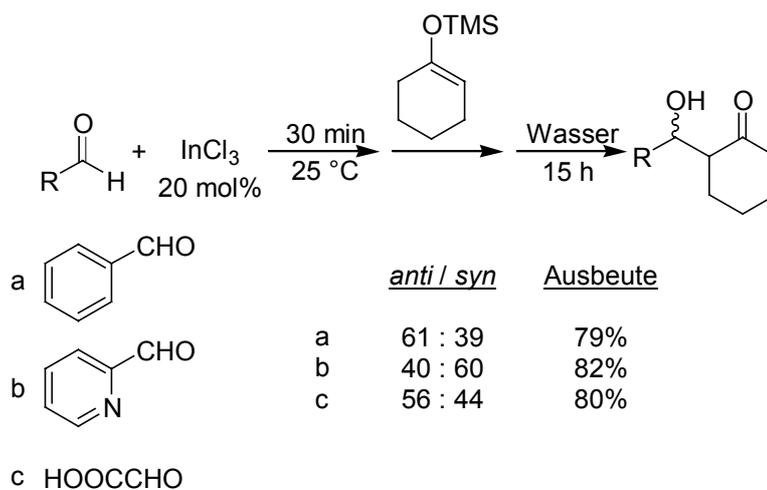


Abbildung 23. Indium(III)-katalysierte Mukaiyama-Aldolreaktion in Wasser.⁵⁰

In neuerer Zeit wurde eine Lewisäure-katalysierte C-C Verknüpfungsreaktion in Wasser entwickelt, welche ein großes Interesse bei organischen Synthetiker erweckt hat (vgl. Abbildung 23).⁵⁰

2.2 Tandem- und Dominoreaktionen

Als eine Tandemreaktion wird eine Reaktion bezeichnet, bei der mehrere Reaktionssequenzen parallel ablaufen, während bei einer Dominoreaktion die einzelnen Reaktionssequenzen nacheinander ablaufen. Tandem- oder Dominoreaktionen sind von großer synthetischer Bedeutung, da in einem Reaktionsschritt gleich mehrere C-C Bindungen geknüpft werden. Meistens ist es auf diese Weise dadurch möglich, eine wirksame Kontrolle über die Konfiguration der dabei neu gebildeten Stereozentren zu bekommen.⁵¹ Als Beispiele sind hier zu nennen die Tandem Aldol-Tishchenko Reaktion, welche eine Methode darstellt, in einer Sequenz zu *anti*-1,3-Diolmonoester bzw. den daraus leicht zugänglichen *anti*-1,3-Diole zu gelangen (vgl. Abbildung 24).⁵²

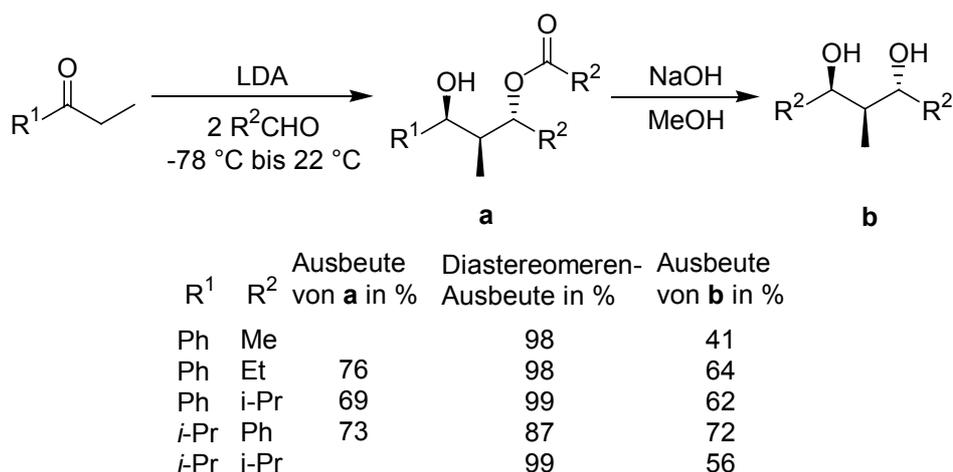


Abbildung 24. Tandem Aldol-Tishchenko Reaktion mit Lithiumenolaten.⁵²

Als weitere Beispiele wären hier die Reaktionen zu beschreiben, in denen die Substrate aus zwei Aldolreaktionen aufgebaut werden. Es kann hierbei unterschieden werden in Aldolreaktionen, die mit zwei Akzeptor- und einem Donormolekül oder aber mit zwei Donor- und einem Akzeptormolekül durchgeführt werden.

Für den ersten Fall (2 Akzeptor 1 Donor) wurde von *Mikami* 1997 eine katalysierte Tandem-Mukaiyama-Aldolreaktion beschrieben.⁵³ Hierbei wurde ein Silylenolether, katalysiert durch ein Ti-(*R*)-Binol, mit Glyoxylat in einen Hydroxysilylenolether mit > 99% de und > 99% ee überführt. Durch weitere

Transformationen gelang es, eine Syntheseroute zu neuen HIV-Inhibitoren zu entwickeln (s. Abbildung 25).

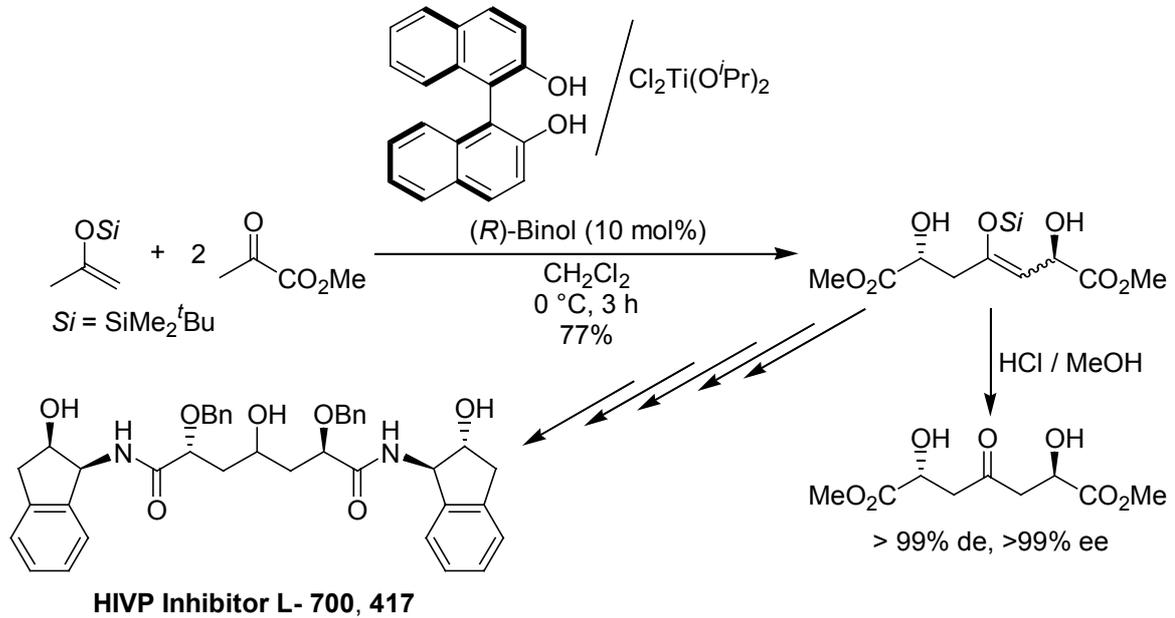


Abbildung 25. Tandem-Mukaiyama-Aldolreaktion als Schlüsselschritt in der Synthese zu HIV-Inhibitor Analoga.⁵³

Für den zweiten Fall (2 Donor 1 Akzeptor) wurde ein bemerkenswertes Beispiel von einer koreanischen Arbeitsgruppe beschrieben.⁵⁴ Es findet eine Trimerisierung des Aldehyds statt, die durch katalytische Menge an *n*-Butyllithium und Titan- bzw. Zirkoniummetallocen initiiert wird. Nach einer Reaktionszeit von 24 h konnte das entsprechende Tetrahydropyran-2,4-diol in 60% Ausbeute erhalten werden. Auch hier scheiterten alle weiteren Versuche, andere Carbonylverbindungen bei der Reaktion einzusetzen (s. Abbildung 26).

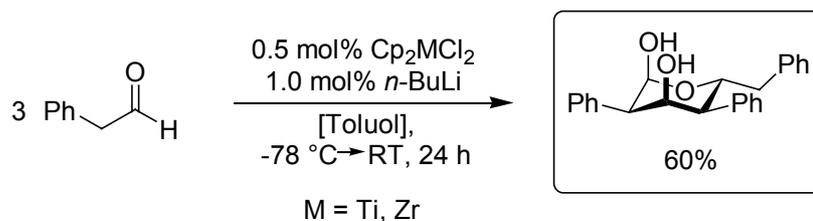


Abbildung 26. Synthese eines Phenylacetaldehydtrimers über eine Dominoaldolreaktion.⁵⁴

Aber auch in biologischen Systemen sind solche Aldolreaktionen relevant. Dies zeigen die ca. 30 heute bekannten Aldolasen,^{32c} sie katalysieren üblicherweise die enantioselektive Aldoladdition. Eine dieser Aldolasen, 2-Desoxyribose-5-phosphat-Aldolase (DERA),⁵⁵ ist in der Lage, eine Dominoaldolreaktion von drei Aldehyden zu katalysieren, wobei Tetrahydropyran-2,4-diole nach Halbacetalbildung als Produkte resultieren. Im ersten Schritt fungiert der Aldehyde als Elektrophil; und wird dann sowohl bei der ersten, als auch bei der zweiten Stufe als Donor verwendet (s. Abbildung 27).⁵⁶

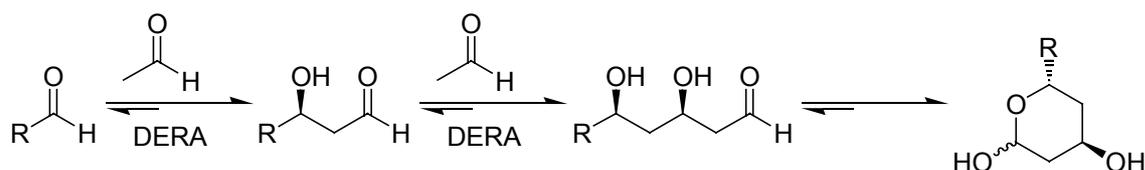


Abbildung 27. DERA-katalysierte sequentielle Aldolreaktion von Acetaldehyd.⁵⁶

Die sequentiellen Aldolreaktionen beschränken sich nicht nur auf das Gebiet der Naturstoffsynthese und der biochemischen Katalysatoren, es sind auch schon Dominoaldolreaktionen zur Darstellung von synthetischen Produkten entwickelt worden.

Bereits in den 60er Jahren des vorigen Jahrhunderts wurde die basenkatalysierte Trimerisierung von elektronenarmen Ketonen (Trifluor-⁵⁷ bzw. Chlordifluoraceton⁵⁸) und von Cyclohexanon⁵⁹ beschrieben.

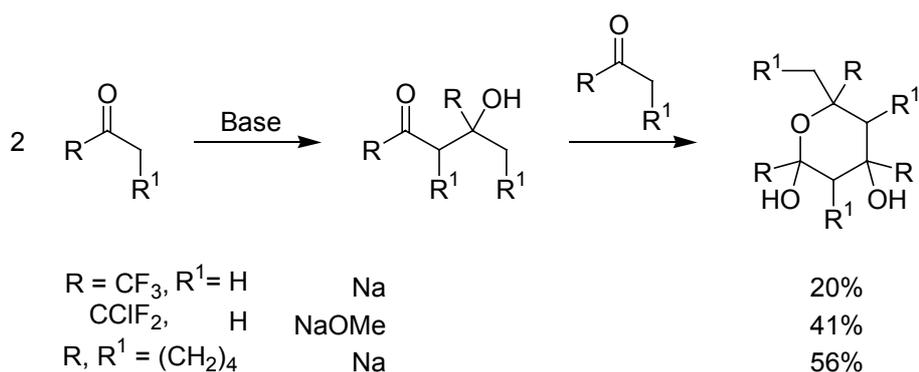


Abbildung 28. Basenkatalysierte Trimerisierung von Ketonen.⁵⁷⁻⁵⁹

Über eine Domino-Aldol-Aldol-Hemiacetalreaktion sind hier Tetrahydropyran-2,4-diole aufgebaut worden (vgl. Abbildung 28). Hierbei konnte das cyclische Trimer in Ausbeuten bis zu 56% erhalten werden.⁵⁹

KENNTNISSTAND

1998 wurde von *Söllner* eine Dominoaldolreaktion zum Aufbau von Tetrahydropyran-2,4-diolen entwickelt.⁶⁰ Dabei reagieren Titanbisenolate mit Aldehyden im Sinne einer Aldol-Aldol-Hemiacetalbildung. Mit gewissen Einschränkungen konnten verschieden Ketone und Aldehyde bei dieser Reaktion verwendet werden.

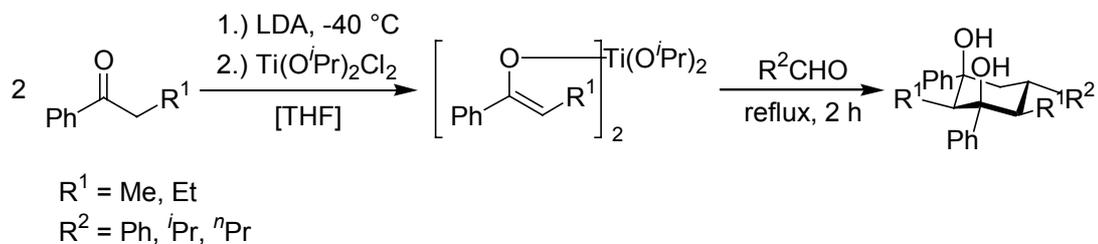


Abbildung 29. Von *Söllner* entwickelte Dominoaldolreaktion mit Titanbisenolaten.

2.3 Tetrahydropyrandiole

Das Tetrahydropyran-2,4-diol-Grundgerüst ist Bestandteil vieler interessanter Naturstoffe mit den unterschiedlichsten physiologischen Wirkungen. So wurde 1993 erstmals von drei Forschergruppen über die Spongipyrane berichtet, eine neue Klasse äußerst cytotoxischer mariner Makrolide aus Meeresschwämmen, welche ein Tetrahydropyran-2,4-diol als Untereinheit enthält.⁶¹

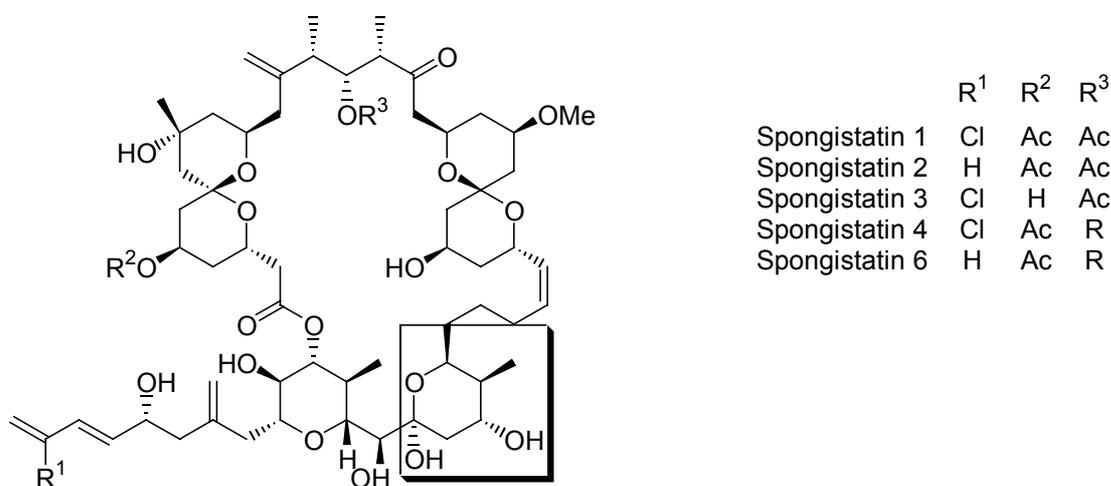


Abbildung 30. Einige Vertreter der Spongipyrane.

Die beiden Hydroxyfunktionen der Untereinheit nehmen bei all diesen Substraten eine 1,3-diaxial Position am Tetrahydropyranring ein. Die Aufklärung der Konfiguration erfolgte zum einen mittels NMR-spektroskopischen Methoden und zum anderen durch Einkristall-Röntgenstrukturanalysen. Von verschiedenen Arbeitsgruppen sind mittlerweile Synthesen zur Darstellung dieser Naturstoffe beschrieben worden.⁶² Der Aufbau des Pyranringsystems erfolgt fast ausschließlich durch Aldolreaktionen, von Ketoenolaten mit Aldehyden. Ein Beispiel hierzu ist die von *Crimmins* entwickelte Synthese des *EF*-Fragmentes von *Spongistatin 1* (*Altohyrtin A*).⁶³ Dabei wurde zunächst das Grundgerüst des *E*-Ringsystems, ein Tetrahydropyran-2,4-diol, über zwei Aldolreaktionen zunächst aufgebaut und anschließend nach Entschützung einer Hydroxyfunktion mittels einer intramolekularen Hemiacetalbildung cyclisiert (vgl. Abbildung 31).

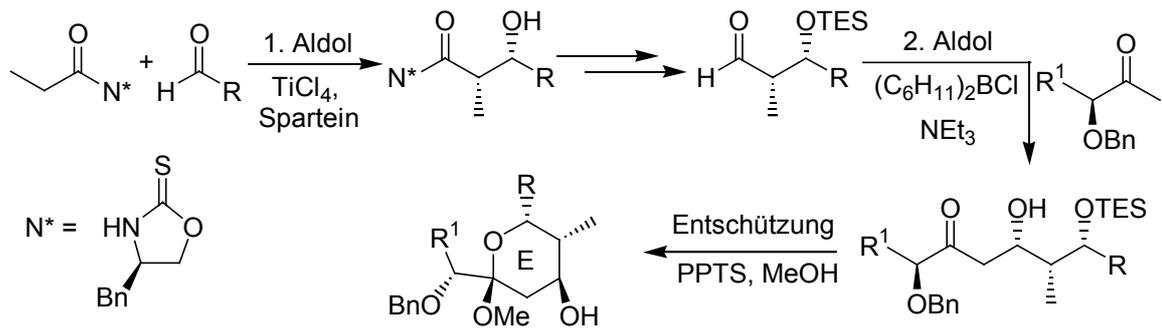


Abbildung 31. Entwickelte Synthese der Pyraneinheit von Spongistatin 1.⁶³

Auch besitzen die Denticulatine A und B, welche eine ichthiotoxische Wirkung zeigen, eine solche Tetrahydropyraneinheit (s. Abbildung 32).

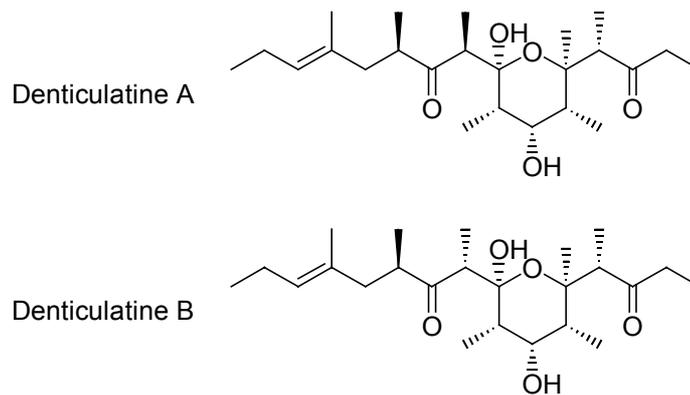


Abbildung 32. Denticulatine A und B mit Tetrahydropyranuntereinheit.

Ende der 90iger Jahre gelang es dann *Barba*⁶⁴ erstmals, auf elektrochemischem Weg ein substituiertes Tetrahydropyrandiol herzustellen. Dabei wurde α -Brom-*cis*-zimtaldehyd (Probase, **PB**) kathodisch in trockenem Aceton in Gegenwart von wasserfreiem Lithiumperchlorat an einer Quecksilber-Kathode reduziert.

KENNTNISSTAND

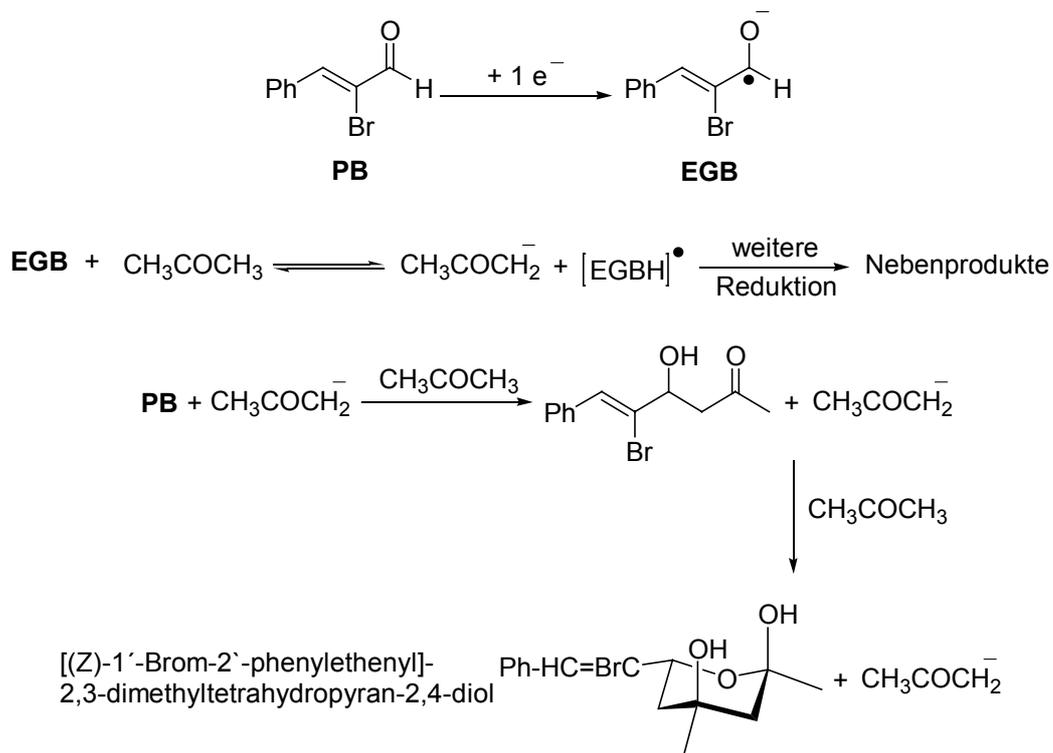


Abbildung 33. Diastereoselektive Elektrosynthese von [(Z)-1'-Brom-2'-phenylethenyl]-2,3-dimethyltetrahydropyran-2,4-diol.⁶⁴

Als Hauptprodukt dieser Reaktion erhielt er das substituierte Tetrahydropyrandiol aus zwei Molekülen Aceton und einem Molekül α -Brom-*cis*-zimtaldehyd (vgl. Abbildung 33). Versuche, die Substratvariation zu erhöhen, blieben sowohl auf dem elektrochemischen Wege, als auch durch „konventionelle Methoden“ erfolglos.

3 ZIELSETZUNG

3.1 Dominoaldolreaktion

Nach den ersten erfolgreichen Arbeiten zur Dominoaldolreaktion mit Titanbisenolaten von *Söllner*,⁶⁰ welche einen einfachen synthetischen Zugang zu Tetrahydropyran-2,4-diolen ermöglichten, sollte versucht werden, das Synthesekonzept auf zusätzliche Metallenolate zu erweitern, um so das synthetische Potential dieser Reaktion zu erhöhen.

Hierfür sollten in dieser Arbeit die Metallenolate des Bor(III), Al(III), Ga(III), und des In(III) untersucht und zum Einsatz gebracht werden (s. Abbildung 34). Bei einfachen Aldolreaktionen gehören diese Metallenolate zum festen Bestandteil in der Synthese und werden als geeignete Vertreter vielfältig eingesetzt.⁴⁵⁻⁵⁰ Dabei sollte neben der Eignung dieser Metallenolate für die Dominoaldolreaktion auch die Substratvariation sowohl der Keton- als auch der Aldehydkomponenten untersucht werden.

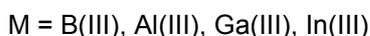
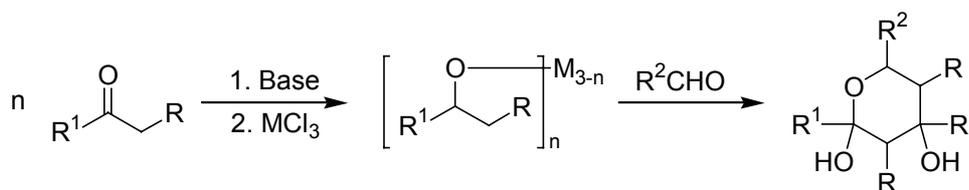


Abbildung 34. Dominoaldolreaktion mit B(III)-, Al(III)-, Ga(III)- und In(III)-Metallenolaten.

Ebenso sollten eventuell entstehende Stereoisomere voneinander getrennt und die jeweiligen Strukturen bestimmt werden, um dadurch detailliertere Aussagen über den mechanistischen Verlauf der Reaktion machen zu können.

Ein weiteres Projekt sollte sich mit der Frage beschäftigen, ob Dominoaldolreaktionen über mehrere Metallzentren verlaufen können. Hierzu sollten verschiedene Ligandensysteme mit Koordinationsstellen für zwei Metalle synthetisiert

ZIELSETZUNG

und im Abstand zwischen den beiden Metallzentren variiert werden. Nach Herstellung des Ligand-Dimetallkomplexes sollten in einem zweiten Schritt dann alle Metallzentren mit entsprechenden Enolatmolekülen abgesättigt werden. Die Reaktion könnte dann durch die Zugabe einer Aldehydkomponente initiiert werden. Zunächst würde ein Enolat mit der Aldehydkomponente eine gewöhnliche Aldoladdition eingehen. Anschließend könnte das gebildete noch am Metall komplexierte Aldolat von einem weiteren Enolat nucleophil angegriffen werden. Darüber hinaus sollte es möglich sein, daß eine weitere Enolateinheit über die zwei Metallzentren nucleophil an dem gebildeten Dominoaldolprodukt angreift.

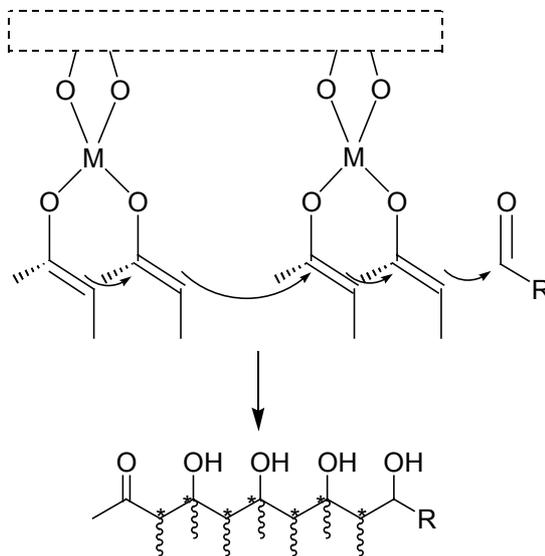


Abbildung 35. Dominoaldolreaktion über zwei unterschiedliche Koordinationszentren.

Als Produkte dieser Reaktion wären verschieden lange Polyalkohole mit bis zu 8 neu aufgebauten Stereozentren denkbar. Diese Reaktion würde einen einfachen Zugang zu komplexen Molekülen ermöglichen, welche auf herkömmlichen Synthesewegen nur unter größten Anstrengungen darzustellen sind.

4 SYNTHESETEIL

4.1 Darstellung der Edukte

4.1.1 Darstellung von 2-Benzyloxy-1-phenylethanon

Das 2-Benzyloxy-1-phenylethanon kann ausgehend von Benzylbromid in einer zweistufigen Synthesesequenz einfach und in großen Mengen hergestellt werden (s. Abbildung 36).^{65,66}

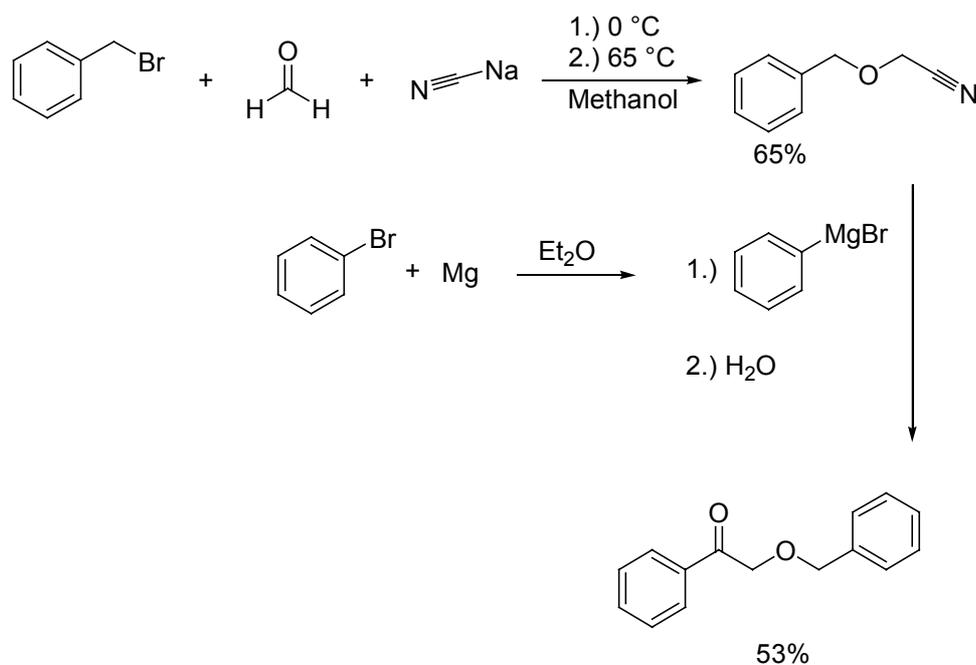


Abbildung 36. Darstellung von 2-Benzyloxy-1-phenylethanon aus Benzyloxyacetonitril.

Dazu wurde gepulvertes Natriumcyanid bei 0 °C in eine Lösung aus frischem Formaldehyd und Methanol eingetragen, mit Benzylbromid versetzt und anschließend die Reaktionslösung erhitzt, bis eine moderate Reaktion einsetzte. Nach wäßriger Aufarbeitung und Destillation im Vakuum wurde das Benzyloxyacetonitril in reiner Form mit einer Ausbeute von 65% erhalten. In einem zweiten Syntheseschritt wurde das erhaltene Benzyloxyacetonitril mittels einer Grignardreaktion in das 2-Benzyloxy-1-phenylethanon mit einer Ausbeute von 53% überführt.

4.1.2 Synthese von 2,2',4,4'-Tetrahydroxy-5,5'-dimethylbiphenyl

In einem ersten Syntheseschritt wurde der 6,6'-Dihydroxy-5,5'-dimethoxybiphenyl-3,3'-dicarbaldehyd mit Hydrazinhydrat reduziert.⁶⁷ Hierzu wurde der Aldehyd mit einem Überschuß an Hydrazinhydrat zum Sieden erhitzt und anschließend mit gepulvertem Natriumhydroxid versetzt und nochmals drei Stunden auf 140 °C erhitzt. Nach dem wäßrigen Aufarbeiten der Reaktionsmischung konnte durch Umkristallisation aus Benzol das analysenreine 2,2'-Dihydroxy-3,3'-dimethoxy-5,5'-dimethylbiphenyl in 80% Ausbeute erhalten werden (s. Abbildung 37). Im zweiten Schritt wurden dann die Methoxygruppen in die entsprechenden Hydroxyfunktionalitäten überführt. Hierfür wurde das 2,2'-Dihydroxy-3,3'-dimethoxy-5,5'-dimethylbiphenyl in Dichlormethan gelöst und mit Bortribromids bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Nach Entfernen des überschüssigen Bortribromid und des Lösungsmittels wurde das 2,2',4,4'-Tetrahydroxy-5,5'-dimethylbiphenyl in analysenreiner Form in einer Ausbeute von 97% erhalten.⁶⁸

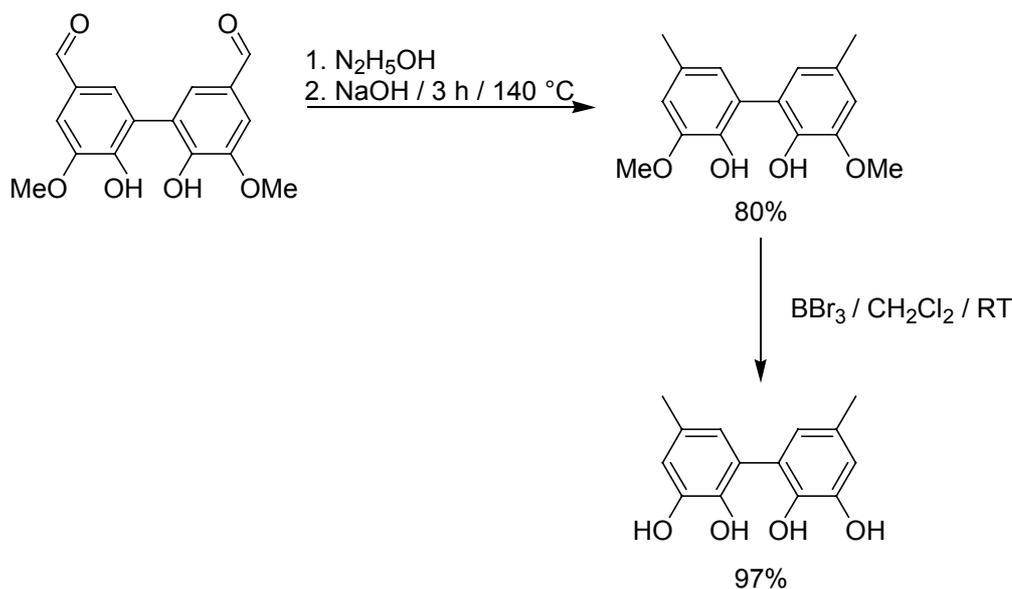


Abbildung 37. Synthese von 2,2',4,4'-Tetrahydroxy-5,5'-dimethylbiphenyl aus 6,6'-Dihydroxy-5,5'-dimethoxybiphenyl-3,3'-dicarbaldehyd.

4.1.3 Darstellung von Bis-(2,3-hydroxyphenyl)-ethan

In einem ersten Syntheseschritt wurde 2,3-Dimethoxybenzylalkohol mit Pyridin in Dichlormethan bei 0 °C versetzt und anschließend mit einer Lösung aus Phosphortribromid in Dichlormethan analog zur Literaturvorschrift zur Reaktion

gebracht.⁶⁸ Nach Aufarbeitung konnte 2,3-Dimethoxybenzylbromid in einer Ausbeute von 88% erhalten werden. In einem zweiten Reaktionsschritt wurde mittels einer Wurtz-Kupplung das 1,2-Bis-(2,3-dimethoxyphenyl)-ethan in einer Ausbeute von 99% hergestellt. Im letzten Schritt wurden dann bei 0 °C mit Hilfe von Bortribromid in Dichlormethan die Hydroxygruppen entschützt und das 1,2-Bis-(2,3-hydroxyphenyl)-ethan nach Aufarbeitung in analysenreiner Form mit einer Ausbeute von 99% erhalten (s. Abbildung 38).

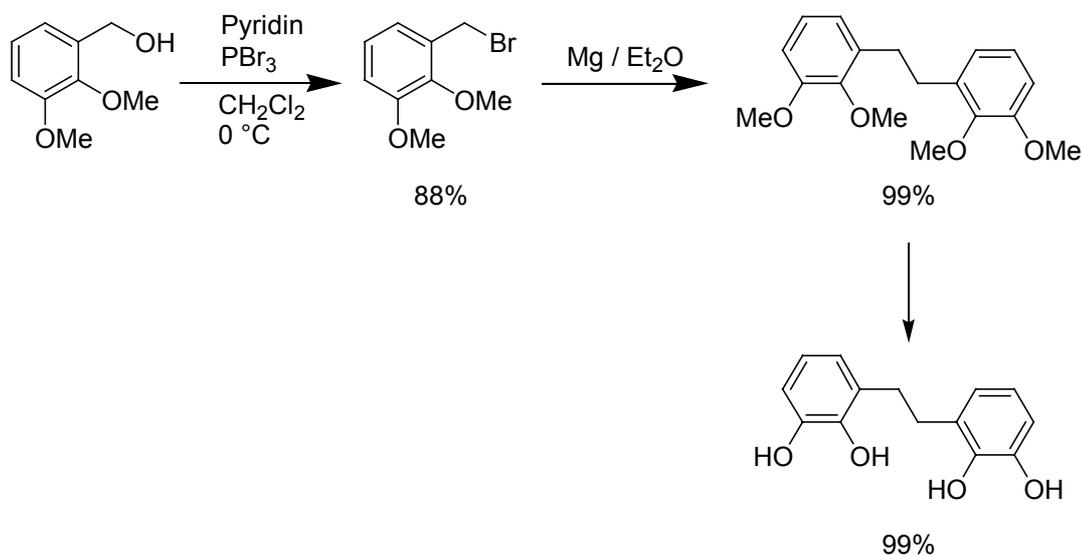


Abbildung 38. Darstellung von 1,2-Bis-(2,3-hydroxyphenyl)-ethan aus 2,3-Dimethoxybenzylalkohol.

4.1.4 Synthese von 5-(4-Dimethylaminophenyl)-3,5-dihydroxy-2,4-dimethyl-1,3-diphenylpentan-1-on

Zunächst wurde analog zu der Literaturvorschrift von *Haeuseler* das Zinntetraenolat des Propiophenons mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht.⁸⁵ Dazu wurde zunächst Propiophenon bei - 40 °C mit LDA deprotoniert und anschließend mit 0.25 Äquivalenten Zinntetrachlorid umgesetzt. Die so erhaltenen gelbe Reaktionslösung wurde dann bei Raumtemperatur mit 0.25 Äquivalenten 4-Dimethylaminobenzaldehyd versetzt und zwei Stunden zur Reaktion gebracht. Nach der wäßrigen Aufarbeitung wurde die erhaltene Rohmischung mittels präparativer HPLC an einer RP-18 Lichrosorb Säule (Laufmittel: Methanol/H₂O 80:20, 12 ml min⁻¹, 50 min) getrennt. Es konnten zwei Fraktionen isoliert werden. In einer ersten Fraktion konnte das cyclische Halbacetal 6-(4-*N,N*-Dimethylamino-phenyl)-3,5-dimethyl-

SYNTHESEN

2,4-diphenyltetrahydropyran-2,4-diol in einer Ausbeute von 31% erhalten werden. In der zweiten Fraktion wurde das offenkettige 5-(4-Dimethylaminophenyl)-3,5-dihydroxy-2,4-dimethyl-1,3-diphenylpentan-1-on (**DO1**) in einer Ausbeute von 49% isoliert (s. Abbildung 39).

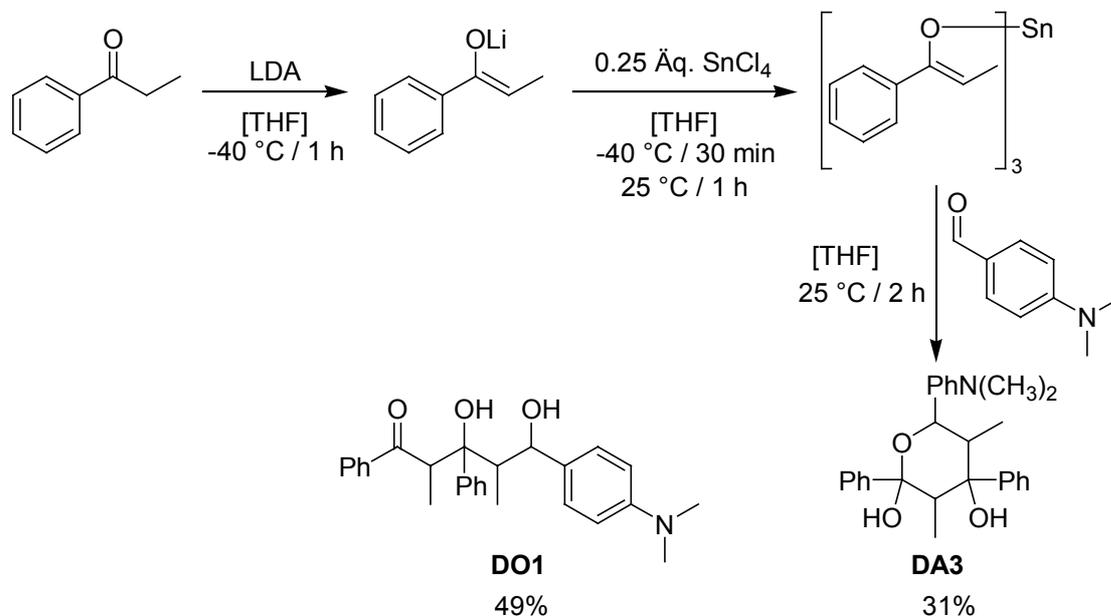


Abbildung 39. Synthese von **DO1** mit Propiophenon und 4-Dimethylbenzaldehyd.

Von dem offenkettigen 5-(4-Dimethylaminophenyl)-3,5-dihydroxy-2,4-dimethyl-1,3-diphenylpentan-1-on (**DO1**) konnten durch Kristallisation aus Hexan Kristalle erhalten werden, die für die Anfertigung einer Röntgenstrukturanalyse geeignet waren.

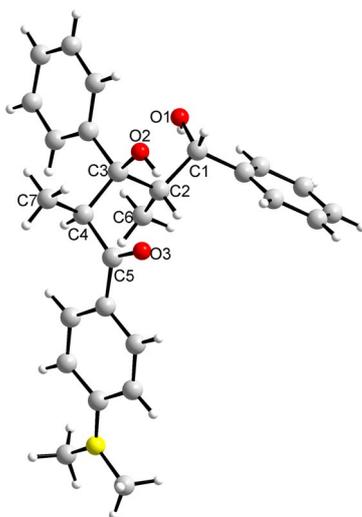


Abbildung 40. Molekülstruktur von 5-(4-Dimethylaminophenyl)-3,5-dihydroxy-2,4-dimethyl-1,3-diphenylpentan-1-on (**DO1**).

Die Röntgenstrukturanalyse ergab, daß es sich hierbei um das offenkettige Addukt aus zwei Einheiten Propiophenon und einer 4-Dimethylbenzaldehyd-Einheit handelt. Hiermit wurde somit der erste eindeutige Beweis für die Struktur eines offenkettigen Dominoaldolproduktes geliefert.

Weiter wurde festgestellt, daß sich sowohl inter- als auch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen ähnlich wie beim 3,5-Dimethyl-2,4,6-triphenyltetrahydropyran-2,4-diol (**DA1**) ausbilden und sich zwei Moleküle zu einem Dimer zusammenlagern (Abbildung 41). Im Kristall bilden sich dadurch Schichten, die aus einzelnen Strängen der Dimeren bestehen (Abbildung 42).

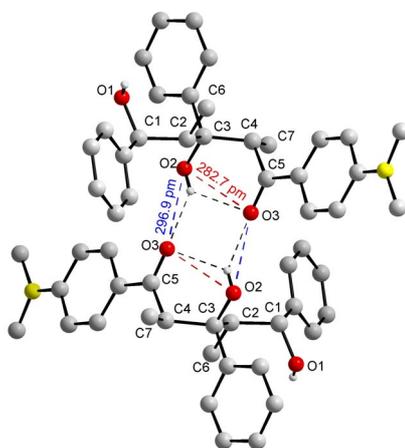


Abbildung 41. Intra-(rot) und intermolekulare (blau) H-Brücken in **DO1**.

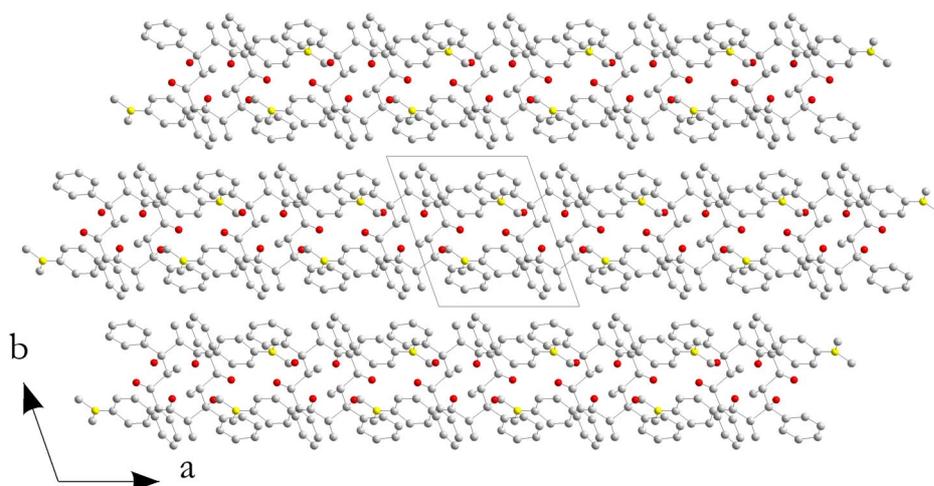


Abbildung 42. Schichtstruktur im Kristall von **DO1**.

4.2 Methyl-substituierte Tetrahydropyrandiole

Zunächst sollte durch Variation der Metalle und der Reaktionsbedingungen die Dominoaldolreaktion mit Propiophenon und Benzaldehyd untersucht und mit den Ergebnissen der von *Söllner*⁶⁰ mit Titanbisenolaten durchgeführten Reaktion verglichen werden.

4.2.1 Dominoaldolreaktion mit Propiophenon, Benzaldehyd und AlCl_3

In einem ersten Experiment wurde Aluminiumtrisenolat, ganz analog zu der von *Söllner* entwickelten Synthese von Titanbisenolaten, hergestellt.⁶⁹ Die Präparation des Aluminiumenolates erfolgte durch Deprotonierung von Propiophenon mit LDA in THF und anschließender Reaktion mit 0.33 Äquivalenten von Aluminium(III)chlorid. Die daraus resultierende gelbe Lösung wurde mit 0.33 Äquivalenten an Benzaldehyd umgesetzt und danach 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und Reinigung konnte als Hauptprodukt das cyclische Halbacetal 3,5-Dimethyl-2,4,6-triphenyltetrahydropyran-2,4-diol (**DA1**) in 66% Ausbeute erhalten werden.^{69c} Als Nebenprodukt traten das Monoaldolprodukt 3-Hydroxy-2-methyl-1,3-diphenylpropan-1-on (**MA1**) als ein ca. 1:1-Gemisch der beiden diastereomeren Formen (*syn* und *anti*) in 19% Ausbeute sowie nicht umgesetztes Propiophenon auf.

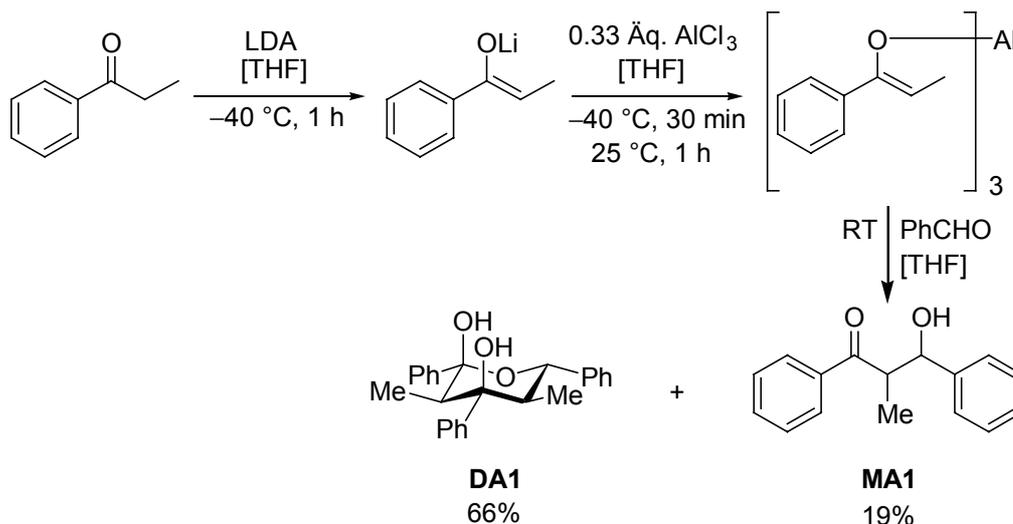


Abbildung 43. Dominoaldolreaktion von Aluminiumenolat mit Benzaldehyd bei Raumtemperatur.

4.2.2 Untersuchung der Temperatur- und Metallabhängigkeit der Dominoaldolreaktion

Um den Mechanismus dieser Reaktion besser verstehen zu können, wurde eine Reihe von Experimenten durchgeführt, bei denen zum einen die Temperaturabhängigkeit und zum anderen die Abhängigkeit vom koordinierenden Metall verfolgt wurde.

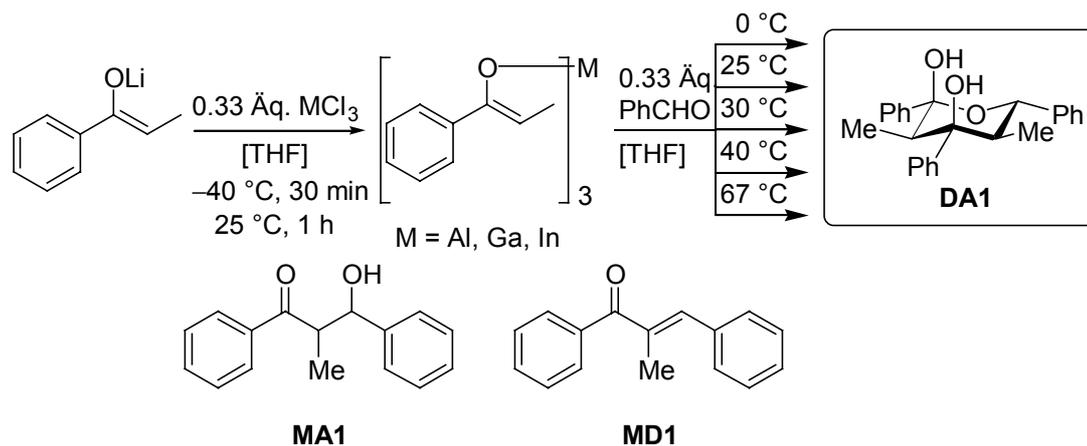


Abbildung 44. Temperatur- und metallabhängige Dominoaldolreaktion mit Benzaldehyd.

Hierzu wurden jeweils die Metallenolate hergestellt, bei der entsprechenden Temperatur (s. Tabelle 1) mit einer äquimolaren Menge Benzaldehyd versetzt und zwei Stunden zur Reaktion gebracht. Nach der wässrigen Aufarbeitung wurden mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und internem Standard (4-Nitroacetophenon) die Ansätze untersucht.

Tabelle 1. Ausbeute der Reaktionsprodukte bei verschiedenen Reaktionsbedingungen.

Temperatur	Ausbeute in der Reaktion mit AlCl_3 [%]			Ausbeute in der Reaktion mit GaCl_3 [%]			Ausbeute in der Reaktion mit InCl_3 [%]		
	DA1 [*]	MA1 ^{**}	MD1 ^{**}	DA1 [*]	MA1 ^{**}	MD1 ^{**}	DA1 [*]	MA1 ^{**}	MD1 ^{**}
0 °C	18	19	- ^a	17(+20) ^b	22	- ^a	76	3	- ^a
25 °C	66	19	- ^a	62	10	- ^a	87	- ^a	- ^a
30 °C	69	25	- ^a	93	- ^a	- ^a	83	- ^a	- ^a
40 °C	60	5	- ^a	80	- ^a	- ^a	79	- ^a	- ^a
67 °C	8	- ^a	73	67	- ^a	- ^a	60	2	4

^{*} Isolierte Ausbeute; ^{**} Ausbeute mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie aus der Rohmischung mit internem Standard (4-Nitroacetophenon) bestimmt; ^a nicht detektiert, ^b ein weiteres Diastereomer detektiert.

Die gebildeten Produkte wurden dabei direkt aus der Rohmischung mit internem Standard (4-Nitroacetophenon) identifiziert und quantifiziert. Anschließend wurde die Rohmischung mit Hexan versetzt und im Ultraschallbad behandelt. Dabei wurde das cyclische Halbacetal **DA1** in reiner Form gewonnen und als isolierte Ausbeute an **DA1** angegeben (s. Tabelle 1).

Zusätzlich zu den erwarteten Produkten wurde im Fall der Dominoaldolreaktion mit GaCl_3 bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ ein weiteres Diastereomer von **DA1** detektiert. Eine chromatographische Trennung der beiden Diastereomer mittels HPLC war leider nicht möglich. Es können daher lediglich die charakteristischen NMR-Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Methylgruppen des zweiten Diastereomers ($^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 0.77$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H, 5- CH_3), 1.09 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, 3- CH_3)) angegeben werden. Bei hohen Temperaturen konnte als ein weiteres Nebenprodukt das dehydratisierte Monoaldolprodukt **MD1** identifiziert werden.

4.2.3 Untersuchung der Zeitabhängigkeit der Dominoaldolreaktion

Um die Zeitabhängigkeit der Bildung der verschiedenen Produkte zu untersuchen, wurde in einem ersten Experiment in drei getrennten Ansätzen Propiophenon mit LDA deprotoniert und mit jeweils 0.33 Äquivalenten an Aluminium(III)chlorid, Gallium(III)chlorid und Indium(III)chlorid versetzt.

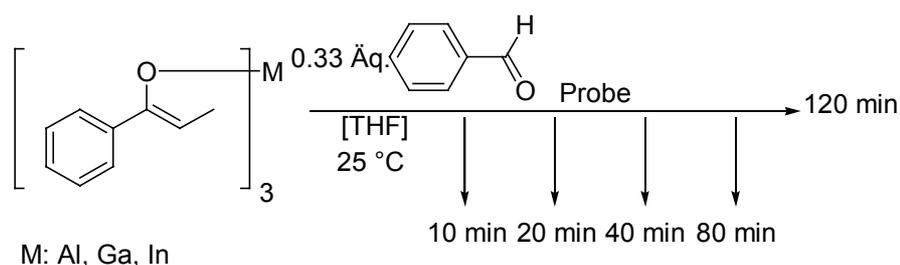


Abbildung 45. Dominoaldolreaktion mit Al(III)chlorid, Ga(III)chlorid und In(III)chlorid und Benzaldehyd bei verschiedenen Reaktionszeiten.

Zu der so erhaltenen Metall-enolat-Lösung wurde dann eine äquivalente Menge Benzaldehyd bei Raumtemperatur gegeben und nach 10, 20, 40, 80 und 120 min eine Probe von jeweils 10 ml entnommen und wässrig aufgearbeitet (vgl. Abbildung 45). Die Identifizierung und Quantifizierung der gebildeten Produkte erfolgte mit internem Standard (4-Nitroacetophenon) direkt aus den Rohmischungen (s. Tabelle 2).

SYNTHESEN

Tabelle 2. Ausbeute an **DA1** und **MA1** mit Al(III), Ga(III) und In(III) bei der zeitabhängigen Dominoaldolreaktion von Propiophenon mit Benzaldehyd bei Raumtemperatur.

Zeit [min]	Gebildete Reaktionsprodukte					
	mit Aluminium(III)chlorid		mit Gallium(III)chlorid		mit Indium(III)chlorid	
	DA1 [%]	MA1 [%]	DA1 [%]	MA1 [%]	DA1 [%]	MA1 [%]
10	34	14	15	70	56	9
20	37	12	17	61	56	8
40	40	10	27	61	64	12
80	56	9	57	22	72	7
120	65	8	70	19	77	2

Als Produkte konnte neben dem cyclischen Halbacetal **DA1**, Monoaldolprodukt **MA1** (als Gemisch der *syn*- und *anti*-Form) und nicht umgesetztes Propiophenon identifiziert werden.

In einem zweiten Experiment wurde, wie oben beschrieben, Propiophenon mit LDA deprotoniert und mit 0.33 Äquivalenten Aluminium(III)chlorid versetzt. Anschließend wurde dann bei Raumtemperatur eine äquivalente Menge Furfural zugegeben, auch hier wieder nach 10, 20, 40, 80 und 120 min eine Probe von jeweils 10 ml entnommen und wässrig aufgearbeitet (vgl. Abbildung 46).

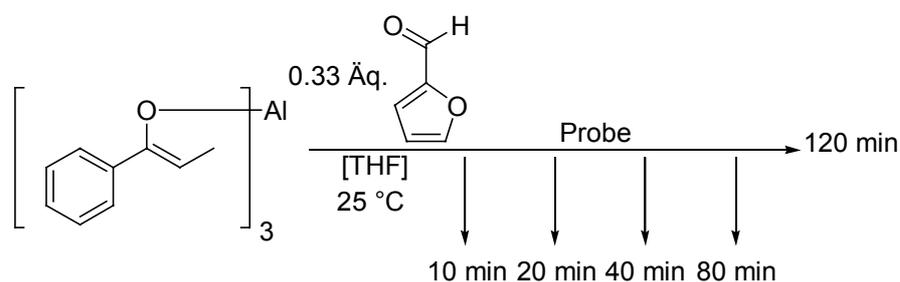


Abbildung 46. Dominoaldolreaktion von Propiophenon mit Furfural bei verschiedenen Reaktionszeiten.

Die Identifizierung und Quantifizierung erfolgte mit internem Standard (4-Nitroacetophenon) direkt aus den Rohmischungen (s. Tabelle 3).

Tabelle 3. Zeitabhängigkeit der Dominoaldolreaktion von Propiophenon mit Furfural bei Raumtemperatur.

Reaktionszeit [min]	Gebildete Reaktionsprodukte	
	DA5 [%]	DA5' [%]
10	21	5
20	23	6
40	27	7
80	36	9
120	40	10

Als Produkte dieser Reaktion konnte 6-(2'-Furanyl)-3,5-dimethyl-2,4-diphenyltetrahydropyran-2,4-diol (**DA5**) und ein dazu diastereomeres cyclisches Halbacetal **DA5'** nachgewiesen werden. In allen entnommenen Proben wurde dabei ein Produktverhältnis von **DA5** : **DA5'** mit 4 : 1 bestimmt.

In einem dritten Experiment wurde nun der Einfluß der Temperatur auf diese Produktverteilung untersucht. Hierzu wurde wiederum Propiophenon mit LDA deprotoniert, und 0.33 Äquivalenten Aluminium(III)chlorid zugegeben. Danach wurde der Ansatz bei -40 °C mit einer stöchiometrischen Menge Furfural versetzt und bei unterschiedlichen Reaktionstemperaturen nach jeweils zwei Stunden eine Probe von 10 ml entnommen (vgl. Abbildung 47).

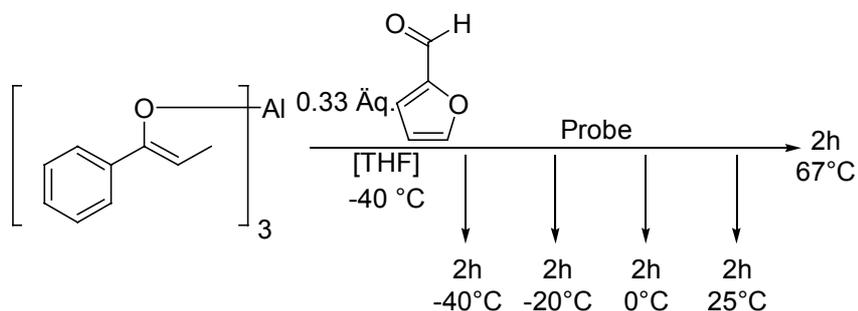


Abbildung 47. Temperaturabhängigkeit der Dominoaldolreaktion von Propiophenon mit Furfural.

Die entnommenen Proben wurden wäßrig aufgearbeitet; die Identifizierung und Quantifizierung der entstandenen Reaktionsprodukte erfolgte mittels ¹H-NMR-

Spektroskopie mit internem Standard (4-Nitroacetophenon) direkt aus den Rohmischungen.

Tabelle 4. Ausbeute der Produkte bei der Dominoaldolreaktion von Propiophenon mit Furfural bei verschiedenen Temperaturen.

Temperatur	Gebildete Reaktionsprodukte			
	DA5' [%]	DA5 [%]	MA2 [%]	MD2 [%]
-40 °C	3	-	66	-
-20 °C	11	6	44	-
0 °C	29	13	33	-
25 °C	40	10	30	-
40 °C	23	6	11	11
50 °C	22	4	12	19

Als Produkte konnte neben dem Halbacetal **DA5**, das Diastereomer **DA5'**, das Monoaldolprodukt **MA2**, sowie das dehydratisierte Monoaldolprodukt **MD2** nachgewiesen werden.

4.2.4 Equilibrierungsversuche zur Dominoaldolreaktion

4.2.4.1 MIT VERSCHIEDENEN ÄQUIVALENTEN ALDEHYD

In zwei getrennten Ansätzen wurde sowohl Aluminiumtrisenolat als auch Indiumtrisenolat in THF hergestellt. Die Präparation der verschiedenen Metallenolate erfolgte durch Deprotonierung von Propiophenon mit LDA in THF und anschließender Reaktion mit 0.33 Äquivalenten von Aluminium(III)chlorid bzw. Indium(III)chlorid.

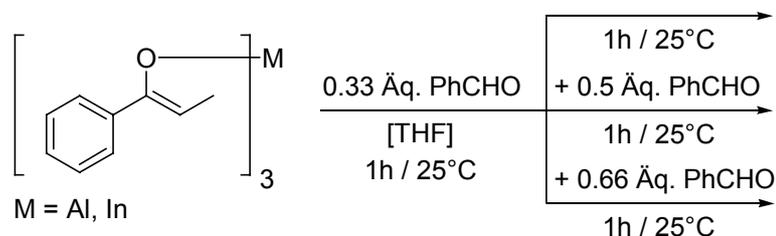


Abbildung 48. Untersuchung der Reversibilität der Dominoaldolreaktion von Metalltrisenolat und Benzaldehyd.

Die daraus resultierenden Reaktionslösungen wurden dann mit 0.33 Äquivalenten Benzaldehyd umgesetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden die Ansätze in jeweils drei gleiche Teile geteilt und mit unterschiedliche Äquivalenten an Benzaldehyd versetzt (vgl. Abbildung 48). Die erhaltenen Reaktionslösungen wurden wäßrig aufgearbeitet und mittels ¹H-NMR-Spektroskopie untersucht.

Tabelle 5. Ausbeuten an **DA1** und **MA1** mit AlCl₃ bzw. InCl₃.

Trisenolat [mmol]	Benzaldehyd [mmol]	Aluminium(III)chlorid		Indium(III)chlorid	
		DA1 [%]	MA1 [%]	DA1 [%]	MA1 [%]
1	2.50	60	25	78	13
1	3.75	42	39	53	30
1	5.00	30	40	24	42

Als Produkte der verschiedenen Reaktionen konnte das cyclische Halbacetal **DA1** und das Monoaldolprodukt **MA1** als Gemisch der beiden Stereoisomere (*syn*, *anti*) identifiziert und deren Ausbeuten mittels internem Standard (4-Nitroacetophenon) bestimmt werden (vgl. Tabelle 5).

4.2.4.2 MIT VERSCHIEDENEN ÄQUIVALENTEN AN ENOLAT

In einer zusätzlichen Versuchsreihe wurde der Einfluß der Enolatmenge auf die Dominoaldolreaktion getestet. Hierzu wurde mit verschiedenen Äquivalenten an Propiophenon die Reaktion analog wie bei den vorherigen Versuchen durchgeführt. Zunächst wurden 3 oder 6 Äquivalente Propiophenon mit einer stöchiometrischen Menge LDA bei 0 °C deprotoniert, mit einem Äquivalent Metallhalogenid (AlCl₃, InCl₃) versetzt und anschließend zwei Stunden bei Raumtemperatur mit einem Äquivalent Benzaldehyd zur Reaktion gebracht (s. Abbildung 49). Die erhaltenen Ansätze wurden wäßrig aufgearbeitet und mittels ¹H-NMR-Spektroskopie untersucht. Die gebildeten Produkte wurden dabei mittels internem Standard (4-Nitroacetophenon) direkt aus der Rohmischung identifiziert und quantifiziert.

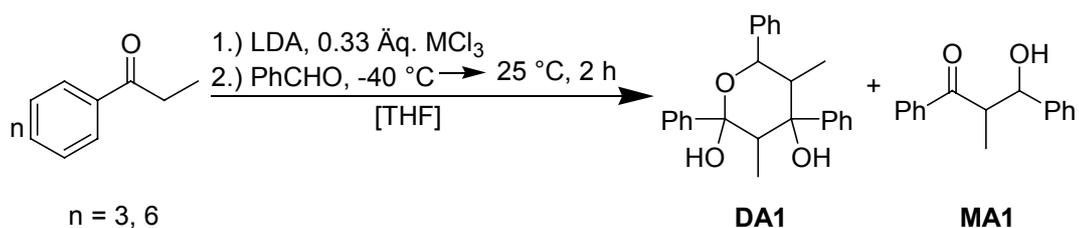


Abbildung 49. Dominoaldolreaktion mit verschiedenen Äquivalenten an Enolat.

Tabelle 6. Ausbeute der Dominoaldolreaktionen mit verschiedenen Äquivalenten an Enolat.

Äq. Benzaldehyd	Äq. Propiophenon	Äq. AlCl ₃	Äq. InCl ₃	Ausbeute in %	
				DA1	MA1
1	3	1	-	60	25
1	6	1	-	66	34
1	3	-	1	78	13
1	6	-	1	99	-

Als Produkt wurde neben dem cyclischen Halbacetal **DA1** das Monoaldolprodukt **MA1** als Gemisch der *syn*- und *anti*-Form identifiziert.

4.2.4.3 MIT VERSCHIEDENEN ÄQUIVALENTEN AN METALLHALOGENID

In einer weiteren Reihe von Experimenten sollte das Verhältnis Metall / Enolat (AlCl₃ und InCl₃) auf die Produktverteilung der Dominoaldolreaktion untersucht werden.

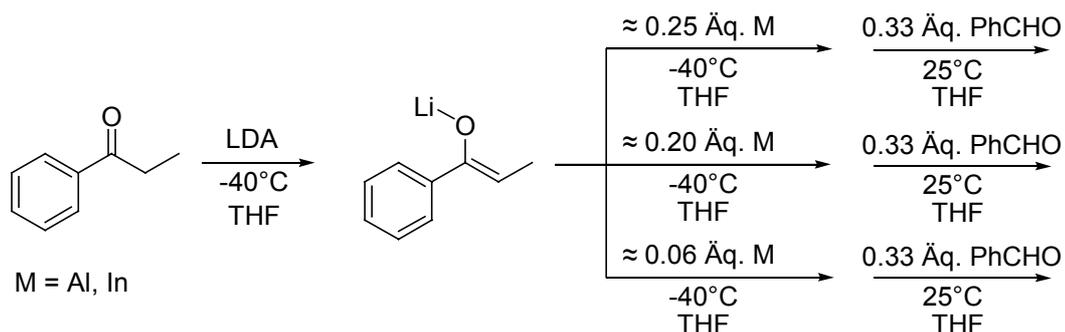


Abbildung 50. Dominoaldolreaktion mit verschiedenen Äquivalenten an Metallhalogenid.

Hierzu wurde zunächst in getrennten Ansätzen das Enolat durch Deprotonierung von Propiophenon mit LDA in THF hergestellt und anschließend mit unterschiedlichen Stoffmengen an Aluminium(III)chlorid bzw. Indium(III)chlorid versetzt (s. Abbildung 50). Die so erhaltenen Reaktionslösungen wurden bei 25 °C mit jeweils 0.33 Äquivalenten Benzaldehyd zur Reaktion gebracht und für eine Stunde gerührt. Nach

wäßriger Aufarbeitung wurden die erhaltenen Rohprodukte NMR-spektroskopisch untersucht.

Tabelle 7. Dominoaldolreaktion mit Aluminium(III)chlorid und Indium(III)chlorid als Metall.

Propiophenon [mmol]	mit AlCl ₃ als Koordinationsmetall			mit InCl ₃ als Koordinationsmetall		
	AlCl ₃ [mmol]	DA1 [%]	MA1 [%]	InCl ₃ [mmol]	DA1 [%]	MA1 [%]
7.5	1.88	43	18	1.88	70	12
7.5	1.55	40	14	1.25	10	- ^a
7.5	0.450	2	3	0.625	- ^a	- ^a

^a nicht detektiert

Als Produkte dieser Reaktion wurden das cyclische Halbacetal **DA1** und eine Mischung der *syn*- und *anti*-Form des Monoaldolproduktes **MA1** detektiert und bestimmt.

4.2.5 Untersuchung der Reaktivität verschiedener Enolate in der Dominoaldolreaktion

Um etwas detailliertere Informationen über die Reaktivität von verschiedenen Enolaten in der Dominoaldolreaktion zu erhalten, wurden Versuchsreihen mit Mischungen der Indiumtrisenolate des Propiophenons, Butyrophenons und Acetophenons ausgeführt.

In einem ersten Experiment wurde ein Gemisch aus Propiophenon und Acetophenon (jeweils 7.50 mmol) in THF mit LDA deprotoniert und mit 0.66 Äquivalenten Indium(III)chlorid umgesetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 0.33 Äquivalenten Benzaldehyd bei 25 °C versetzt.

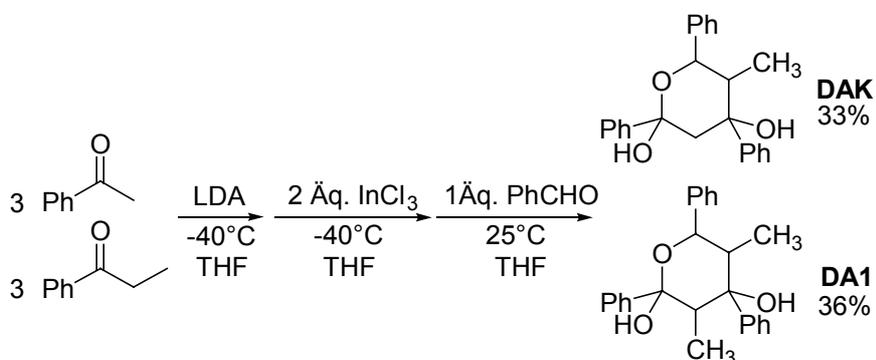


Abbildung 51. Dominoaldolreaktion mit zwei verschiedenen Ketonen bei nur einem Äquivalent Benzaldehyd.

Nach der wäßriger Aufarbeitung wurden die Produkte dieser Reaktion und deren Ausbeuten über $^1\text{H-NMR}$ Spektroskopie der Rohmischung bestimmt. Dabei konnten zwei unterschiedliche Dominoaldolprodukte identifiziert werden. Als erstes Produkt konnte das cyclische Halbacetal 3,5-Dimethyl-2,4,6-triphenyltetrahydropyran-2,4-diol (**DA1**) in 36% Ausbeute nachgewiesen werden, als zweites Reaktionsprodukt wurde das kreuzgekuppelte cyclische Halbacetal 5-Methyl-2,4,6-triphenyltetrahydropyran-2,4-diol (**DAK**) in 33% Ausbeute identifiziert. Daneben trat nicht umgesetztes Propiophenon sowie Acetophenon auf.

In einem zweiten Experiment wurde ein Gemisch aus Propiophenon, Acetophenon und Butyrophenon (je 7.50 mmol) mit LDA deprotoniert. Wiederum wurde die Reaktionslösungen mit nur einem Äquivalent Benzaldehyd versetzt und bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht.

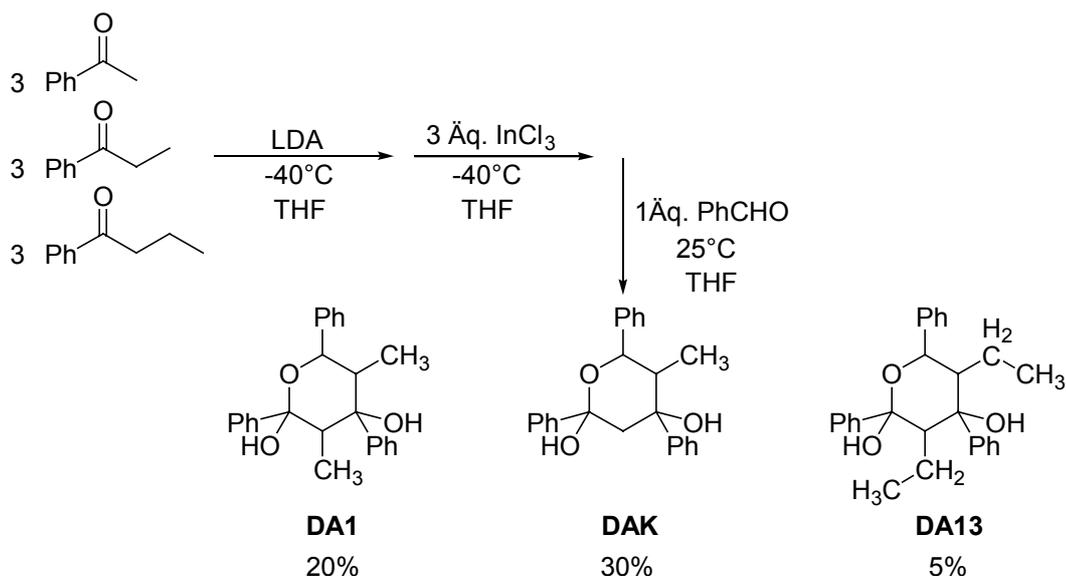


Abbildung 52. Dominoaldolreaktion mit drei verschiedenen Ketonen und einem Äquivalent Benzaldehyd.

Nach der wäßrigen Aufarbeitung konnte als Hauptprodukt das Halbacetal **DAK** in 30% Ausbeute erhalten werden. Darüber hinaus konnten die Dominoaldolprodukte **DA1** in 20% und **DA13** in 5% Ausbeute nachgewiesen werden.

4.2.6 Untersuchung der Edukttoleranz der Dominoaldolreaktion

Anschließend wurde in einer weiteren Versuchsreihe die Dominoaldolreaktion bezüglich ihrer Toleranz gegenüber den verschiedensten Substraten getestet. Hierzu

wurden die entsprechenden Metallenolate hergestellt und mit verschiedenen Aldehyden (s. Tabelle 8) versetzt.

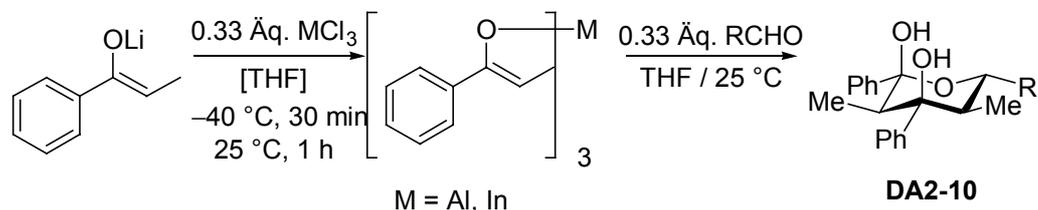


Abbildung 53. Dominoaldolreaktion mit verschiedenen Aldehyden.

Diese Reaktionen wurden unter den bereits erfolgreich eingesetzten Bedingungen (vgl. Abbildung 44) durchgeführt. Die Bildung der entsprechenden Dominoaldolprodukte wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie überprüft, die gebildeten cyclischen Halbacetale isoliert und charakterisiert. Die bei diesen Versuchen verwendeten Aldehyde sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8. Verwendete Aldehyde sowie Ausbeute der Dominoaldolprodukte mit AlCl₃ und InCl₃.

Produkt	Aldehyd	R	Ausbeute an DA mit AlCl ₃ [%]	Ausbeute an DA mit InCl ₃ [%]
DA2	4-Dimethylaminobenzaldehyd	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄ -	14	47
DA3	4-Fluorbenzaldehyd	4-F-C ₆ H ₄ -	44	94
DA4	9-Anthracenaldehyd	9-C ₁₄ H ₉ -	13	55
DA5	Furfural	Furfuryl-	10 (40) ^b	25 (51) ^b
DA6	Zimtaldehyd	C ₆ H ₅ -CH=CH-	4	11
DA7	4-Methoxybenzaldehyd	4-MeO-C ₆ H ₄ -	17	72
DA8	<i>iso</i> -Butyraldehyd	(CH ₃) ₂ CH-	21	47
DA9	<i>n</i> -Butyraldehyd	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	17	37
DA10	Hydratropaldehyd	C ₆ H ₅ -CH(CH ₃)-	- ^a	15

^a keine Umsetzung, ^b zweites Diastereomer (**DA5'**).

Bei einem Versuch mit 4-Nitrobenzaldehyd konnte keine Umsetzung zum entsprechenden Dominoaldolprodukt festgestellt werden. In weiteren Experimenten wurde versucht, durch die Verwendung von 2,6-Dimethylbenzaldehyd den Ringschluß zum cyclischen Halbacetal zu verhindern. Hierfür wurde zunächst, analog zu den vorigen Experimenten, Propiophenon mit LDA deprotoniert, die Reaktionslösung mit Indium(III)chlorid bei -40 °C versetzt und anschließend mit einem Äquivalent 2,6-

Dimethylbenzaldehyd bei Raumtemperatur für zwei Stunden zur Reaktion gebracht. Nach der wäßrigen Aufarbeitung konnte als einziges isolierbares Produkt das cyclische Halbacetal 6-(2,5-Dimethylphenyl)-3,5-dimethyl-2,4-diphenyltetrahydropyran-2,4-diol (**DA12**) in 53% Ausbeute erhalten werden.

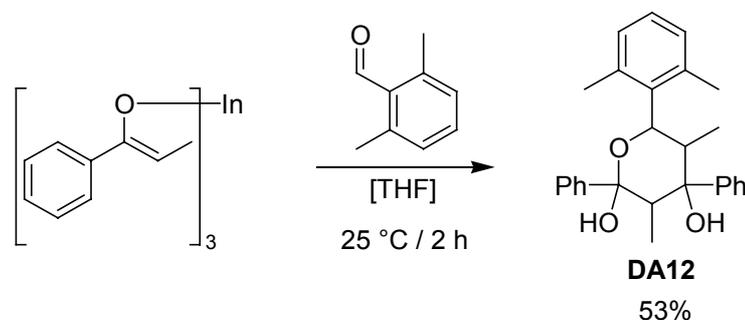


Abbildung 54. Dominoaldolreaktion mit 2,6-Dimethylbenzaldehyd.

4.2.7 Doppelte Dominoaldolreaktion mit Dialdehyden

In drei getrennten Ansätzen wurde durch Deprotonierung von Propiophenon mit LDA in THF und anschließende Umsetzung mit Indium(III)chlorid zunächst das Metalllenolat hergestellt. Anschließend wurde eine der drei Reaktionslösungen bei Raumtemperatur mit einem Äquivalent Terephthalaldehyd, die zweite mit einem Äquivalent Isophthalaldehyd und die dritte mit einem Äquivalent Phthaldialdehyd versetzt. Nach wäßriger Aufarbeitung wurden die erhaltenen Rohprodukte im Ultraschallbad mit Hexan gereinigt. So konnte mit dem 1,4-Dialdehyd das Halbacetal **DA11** mit einer Ausbeute von 80% erhalten werden. Bei den NMR-spektroskopischen Untersuchungen konnte lediglich ein Satz von NMR-signalen detektiert werden. Dies deutet darauf hin, daß nur ein einziges Diastereomer entstanden ist. Bei dem Versuch mit 1,3-Dialdehyd wurde eine Vielzahl von Diastereomeren detektiert, welche sich auch chromatographisch mittels HPLC an einer RP18 Lichrosorb Säule (Laufmittel: Methanol/Wasser 80:20, 12 ml min⁻¹) nicht trennen ließen. Bei dem Experiment mit dem Phenyl-1,2-dialdehyd konnten keine Dominoaldolprodukte identifiziert werden.

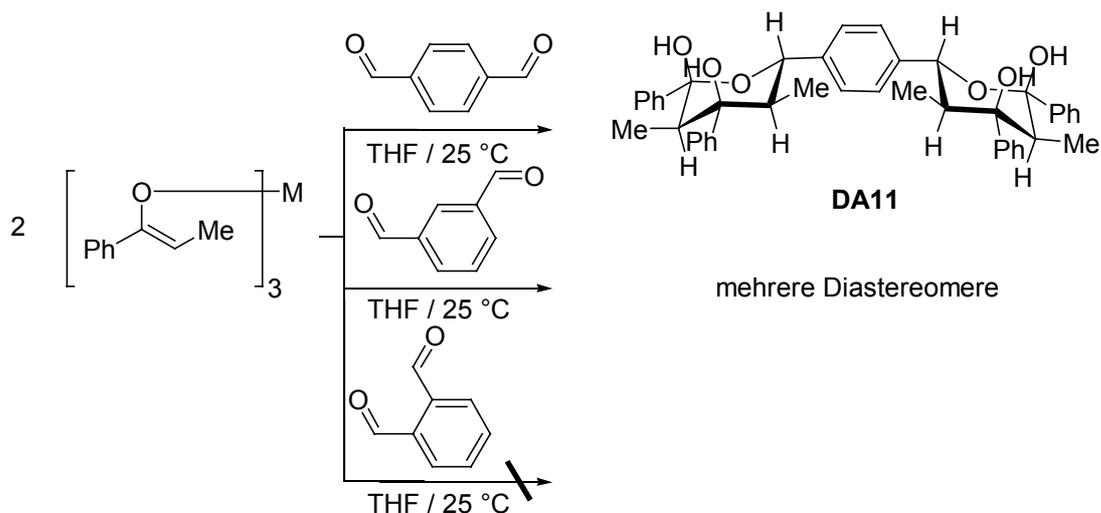


Abbildung 55. Dominoaldolreaktion mit Dialdehyden bei Raumtemperatur.

4.2.8 Strukturen der Methyl-substituierten Dominoaldol Produkte

4.2.8.1 STRUKTUR VON 3,5-DIMETHYL-2,4,6-TRIPHENYLTETRAHYDROPYRAN-2,4-DIOL (DA1)

Das racemische Gemisch des 3,5-Dimethyl-2,4,6-triphenyltetrahydropyran-2,4-diols (**DA1**) wurde mittels einer chiralen Säule (Chiralpack AD von der Firma Daicel Chemical Industries) von der Firma Degussa in die beiden Enantiomere getrennt. Anschließend konnten durch Kristallisation aus einem Gemisch aus Wasser/Methanol (20:80) Kristalle erhalten werden, welche für eine Röntgenstrukturanalyse geeignet waren.

Enantiomerenreines 3,5-Dimethyl-2,4,6-triphenyltetrahydropyran-2,4-diol (**DA1**) kristallisiert ortho-rhombisch in der azentrischen Raumgruppe $P2_12_12_1$ mit einem Molekül in der asymmetrischen Einheit. Alle Atome besetzen allgemeine Lagen $4a$. Das Molekül besitzt eine *pseudo-m*-Symmetrie, die durch die Hydroxylgruppen und die geringe Torsion der Phenylsubstituenten gebrochen wird.

Tabelle 9. Diederwinkel Θ der Phenylringe von **DA1** in bezug auf das Tetrahydropyranerüst sowie Verschiebungen der Methylgruppen im ^1H -Spektrum.

Θ			^1H -NMR Spektrum	
HO-C6-C _{Ph} -C _{Ph}	HO-C4-C _{Ph} -C _{Ph}	H-C2-C _{Ph} -C _{Ph}	Me(C2)	Me(C4)
18°	10°	15°	0.59	0.45

Mit der Röntgenstruktur konnte eindeutig geklärt werden, daß der Tetrahydropyranring in einer Sesselkonformation vorliegt. Dabei liegen sämtliche Alkyl- und Arylsubstituenten äquatorial vor, während die beiden Hydroxylgruppen in einer axialen Position angeordnet sind.

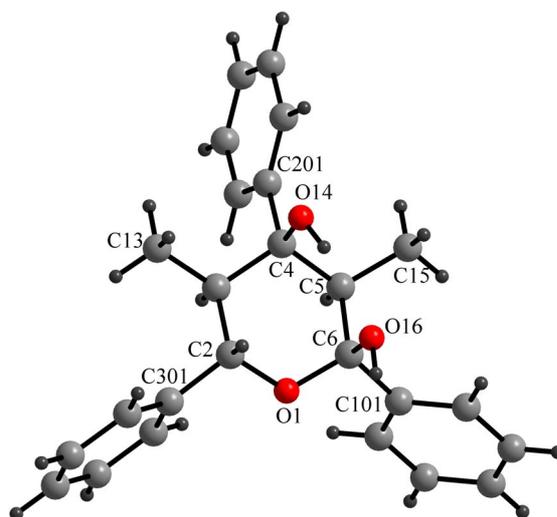


Abbildung 56. Molekülstruktur von 3,5-Dimethyl-2,4,6-triphenyltetrahydropyran-2,4-diol (**DA1**).

Innerhalb der Moleküle werden gewinkelte, mittelschwache H-Brücken mit $d(\text{O14-H14}\cdots\text{O16}) = 274.9(2)$ pm ausgebildet (s. Abbildung 57).

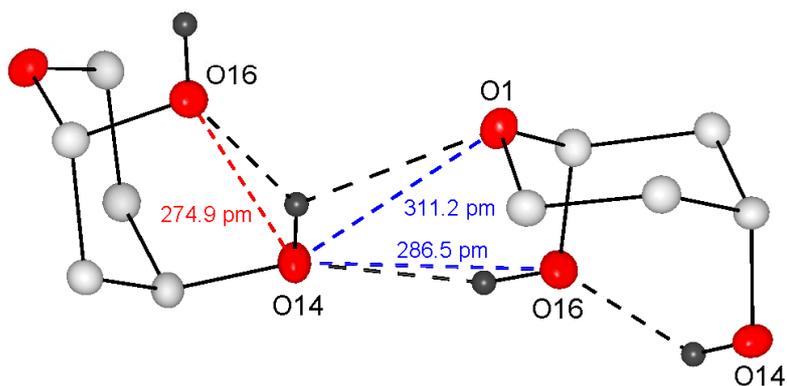


Abbildung 57. Intra-(rot) und intermolekulare (blau) H-Brücken in **DA1** (Pyrandiol-Gerüst).

Über schwache intermolekulare H-Brücken mit O-O-Abständen von $286.5(2) \leq d(\text{O}\cdots\text{O}) \leq 311.2(3)$ pm werden die Moleküle zu Ketten ${}^1_{\infty}[\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}(\text{OH})_2]$ in $[100]$ verknüpft; O14 bildet hierbei sowohl intramolekulare als auch intermolekulare H-Brücken (s. Abbildung 58).

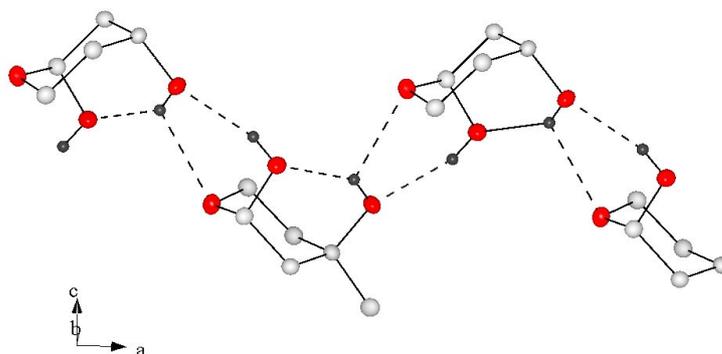


Abbildung 58. Darstellung der Kettenstruktur der Pyrandiol-Gerüste.

Durch das Fehlen weiterer intermolekulare Wechselwirkungen, insbesondere von π - π -Stapelwechselwirkungen, resultiert eine *quasi*-hexagonale Stabpackung dieser Ketten in (100), die zugleich eine gute räumliche Separation der Phenylringe ermöglicht (s. Abbildung 59).

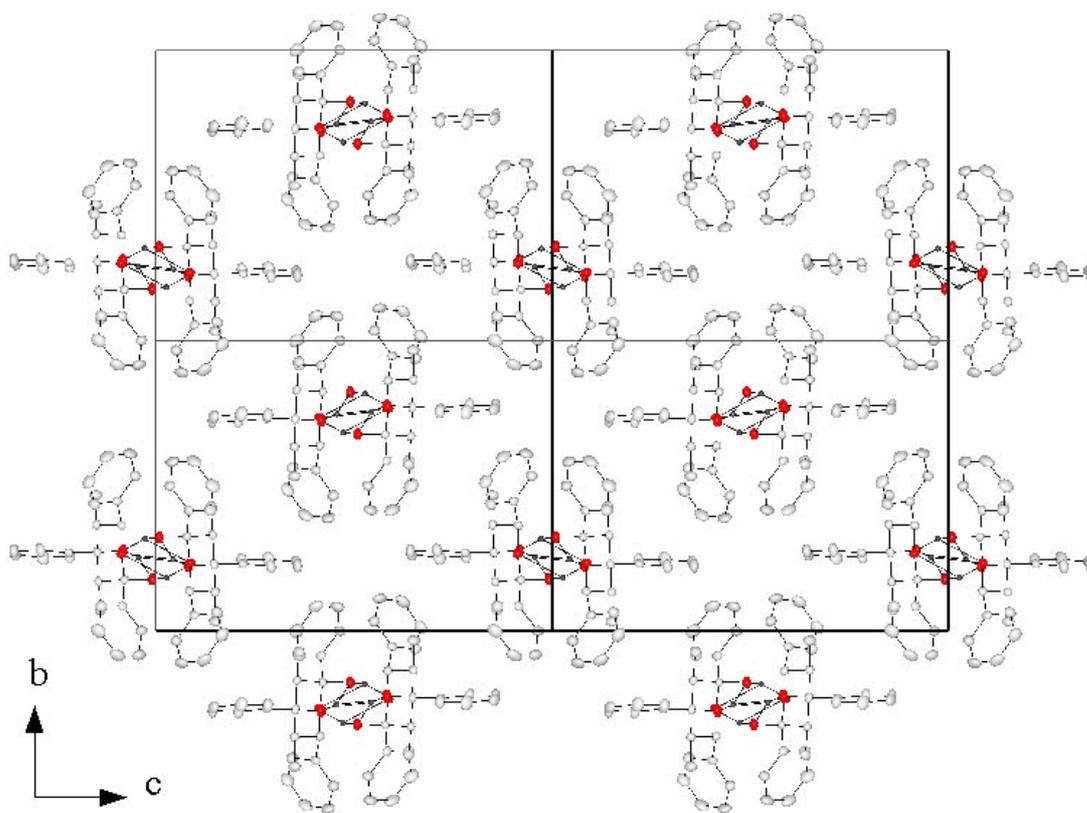


Abbildung 59. Hexagonale Stabpackung der H-verbrückten $\infty[\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}(\text{OH})_2]$ Ketten.

4.2.8.2 STRUKTUR VON 6-(2,6-DIMETHYLPHENYL)-3,5-DIMETHYL-2,4-DIPHENYL-TETRAHYDROPYRAN-2,4-DIOL (**DA12**)

Durch Kristallisation aus der Mutterlauge einer Lösung aus Methanol/Wasser (80:20) konnten Kristalle von racemischem **DA12** erhalten werden, die für die Anfertigung einer Röntgenstrukturanalyse geeignet waren. 6-(2,6-Dimethylphenyl)-3,5-dimethyl-2,4-diphenyltetrahydropyran-2,4-diol (**DA12**) kristallisiert triclin in der Raumgruppe P-1. Wie auch schon bei **DA1** liegt der Tetrahydropyranring in einer Sesselkonformation vor, und sämtliche Alkyl- bzw. Arylsubstituenten sind äquatorial angeordnet. Ebenfalls ist zu erkennen, daß die Arylsubstituenten fast senkrecht zum Tetrahydropyranring angeordnet sind (vgl. Tabelle 10) und somit durch den Ringstromeffekt die Verschiebung der Methylgruppen an C2 und C4 beeinflussen. Die beiden Hydroxyfunktionen nehmen eine axiale Stellung ein.

Tabelle 10. Diederwinkel Θ der Phenylringe von **DA12** in bezug auf das Tetrahydropyranerüst und die Verschiebungen der Methylgruppen im ^1H -Spektrum.

Θ			^1H -NMR Spektrum	
HO-C1-C _{Ph} -C _{Ph}	HO-C3-C _{Ph} -C _{Ph}	H-C5-C _{Ph} -C _{Ph}	Me(C2)	Me(C4)
17°	2°	13°	0.45	0.58

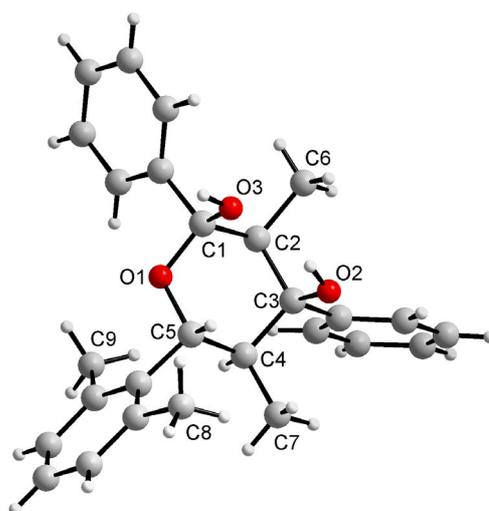


Abbildung 60. Molekülstruktur von 6-(2,6-Dimethylphenyl)-3,5-dimethyl-2,4-diphenyltetrahydropyran-2,4-diol (**DA12**).

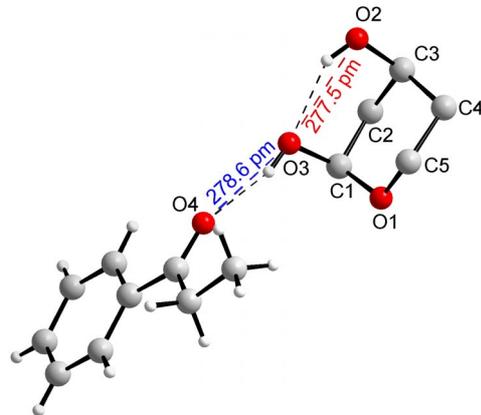


Abbildung 61. Intra-(rot) und intermolekulare (blau) H-Brücken in 6-(2,6-Dimethylphenyl)-3,5-dimethyl-2,4-diphenyltetrahydropyran-2,4-diol (**DA12**) (hier Darstellung des Pyrandiol-Gerüsts) mit einem Molekül Propiophenon.

In dem erhaltenen Kristall wurden Propiophenon Moleküle mit eingebaut, welche starke Wasserstoffbrückenbindungen zu den beiden Hydroxyfunktionen des cyclischen Halbacetals **DA12** ausbilden. Innerhalb der Moleküle werden, wie auch schon bei **DA1**, schwache Wasserstoffbrücken-bindungen ausgebildet. Im Kristall bilden sich einzelne Schichten aus, welche aus Komplexen bestehen, die sich aus jeweils einem Molekül **DA12** und einem Molekül Propiophenon aufbauen.

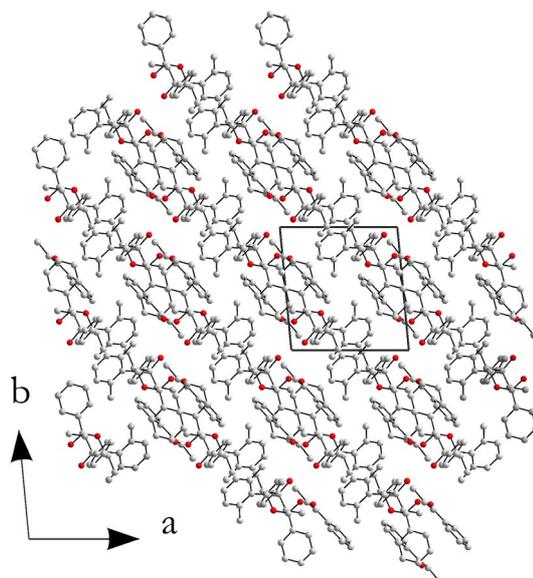
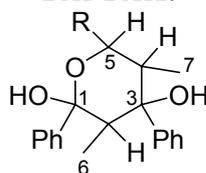


Abbildung 62. Schichtstruktur im Kristall von 6-(2,6-Dimethylphenyl)-3,5-dimethyl-2,4-diphenyltetrahydropyran-2,4-diol (**DA12**).

4.2.8.3 VERGLEICH DER ERHALTENEN NMR-VERSCHIEBUNGEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STRUKTUR

Die relative Konfiguration der Dominoaldolprodukte **DA1** und **DA12** konnte mittels einer Röntgenstrukturanalyse eindeutig geklärt werden. In Anlehnung an die daraus gewonnenen Strukturkenntnisse wurden die NMR-Spektren von **DA1-DA12** miteinander verglichen (vgl. Tabelle 11).

Tabelle 11. Charakteristische NMR-Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Dominoaldolprodukte **DA1-DA12**.



Produkt	NMR-Verschiebungen in ppm					Kopplungskonstante ³ J 4-H zu 5-H in Hz
	6-H	7-H	2-H	4-H	5-H	
DA1	0.59	0.45	2.35-2.36		5.06	10.6
DA2	0.59	0.53	2.35-2.36		4.97	10.4
DA3	0.60	0.45	2.35-2.36		5.06	10.1
DA4	0.62	0.22	2.57-3.55		6.80	10.6
DA5	0.59	0.44	2.28-2.43		5.05	10.8
DA5'	0.56	0.49	2.70	2.32	5.14	11.0
DA6	0.58	0.45	2.35-2.36		4.61	10.6
DA7	0.60	0.45	2.34-2.36		5.02	10.4
DA8	0.61	0.53	2.06-2.17		3.97	10.5
DA9	0.64	0.52	2.10-2.11		4.11	10.3
DA10	0.55	0.40	2.23-2.39		5.01	10.3
DA11	0.58	0.44	2.28-2.40		5.03	10.3
DA12	0.58	0.49	2.23-2.39		5.80	10.3

Für die verschiedenen Produkte wurde zwischen den Ringprotonen 4-H und 5-H eine Kopplung von 10.1-10.5 Hz bestimmt (vgl. Tabelle 11), welche nur dann beobachtet werden können, bewiesen durch die zwei erhaltenen Röntgenstrukturen von **DA1** und

DA12, wenn diese eine diaxiale Stellung einnehmen. Ebenso konnte für alle Produkte ein Hochfeldschiefe der Methylgruppen festgestellt werden. Wird der Phenylrest an C5 durch einen Anthracenylrest ersetzt (**DA4**), so kann man einen deutliche Verstärkung (von 0.45 zu 0.22 ppm) dieses Effektes für die Methylgruppe an C-4 beobachten. Dies kann durch den größeren Anisotropiekegel des Anthracenylrestes erklärt werden. Bei den Produkten **DA1-DA4** und **DA5-DA12** kann davon ausgegangen werden, daß sämtliche Tetrahydropyran-2,4-diole in einer Sesselkonformation vorliegen und alle Alkyl- und Arylsubstituenten in einer äquatorialen Position zu liegen kommen.

Das Dominoaldolprodukt **DA5'** entstand als ein weiteres Diastereomer von **DA5** bei der Dominoaldolreaktion von Propiophenon mit Furfural. Mittels MPLC an RP8 Kieselgel (Laufmittel Methanol/Wasser 80:20) konnten die beiden Diastereomere getrennt werden und wurden anschließend NMR-spektroskopisch untersucht. Hierbei konnte eine eindeutige Tieffeldverschiebung des NMR-signals für das 2-H Ringproton beobachtet werden (vgl. Abbildung 63). Die Signale zwischen 2.4 und 2.5 ppm stammen von dem Diastereomer **DA5** welches nicht ganz vollständig säulenchromatographisch von **DA5'** abgetrennt werden konnte.

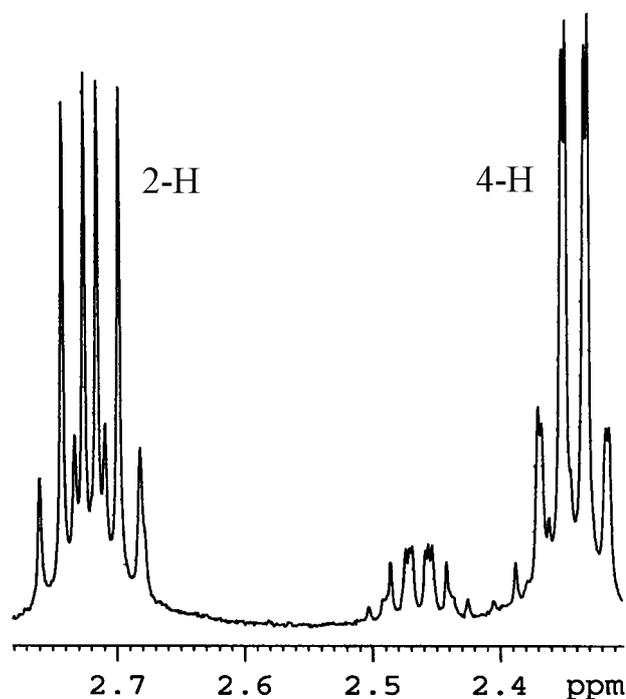
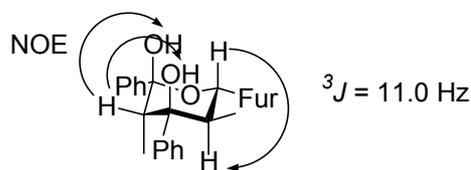


Abbildung 63. Ausschnitt aus dem 400 MHz ¹H-Spektrum von **DA5'**.

Um weitere Erkenntnisse über die Konfiguration von **DA5'** zu erhalten, wurde ein 400 MHz NOE-experiment durchgeführt. Dabei wurde selektiv auf das Ringproton 2-H eingestrahlt und neben dem erwarteten, "trivialen" NOE-Effekt zwischen dem Ringproton 2-H und der Methylgruppe 6-H, konnten NOE-Effekte zwischen dem Ringproton 2-H und den Hydroxygruppen an C1-OH und C3-OH beobachtet werden. Von allen Stereoisomeren der Konstitution von **DA5'** sowohl in Sessel- als auch in Wannenform ist nur eine einzige Struktur konform mit den Ergebnissen der NMR-Untersuchungen (4-H und 5-H diaxial, räumliche Nähe zwischen 2-H und beiden OH-Gruppen): **DA5'** liegt demnach als Sessel vor, in dem sämtliche großen Substituenten eine äquatoriale Position einnehmen mit Ausnahme der Methylgruppe an C6(H₃).



DA5'

Abbildung 64. Struktur des Dominoaldolproduktes **DA5'**.

4.3 Ethyl-substituierte Tetrahydropyrandiole

Um weitere Erkenntnisse über die Edukttoleranz der Dominoaldolreaktion zu erlangen, wurde auch die Ketonkomponente variiert. Hierfür sollte in einer Versuchsreihe Butyrophenon zum Einsatz gebracht werden.

4.3.1 Dominoaldolreaktion mit Butyrophenon, Benzaldehyd und InCl_3

In einem ersten Versuch wurde zunächst Butyrophenon bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ mit einer stöchiometrischen Menge LDA deprotoniert und anschließend mit 0.33 Äquivalenten Indium(III)chlorid versetzt. Die so erhaltene gelbe Metallolat-Lösung wurde dann bei Raumtemperatur mit 0.33 Äquivalenten Benzaldehyd bei Raumtemperatur versetzt und zwei Stunden zur Reaktion gebracht. Nach der wäßrigen Aufarbeitung wurden die Produkte und deren Ausbeute mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie aus der Rohmischung bestimmt. Anschließend wurde der Ansatz mit Hexan im Ultraschallbad behandelt und so das cyclische Halbacetal 3,5-Diethyl-2,4,6-triphenyltetrahydropyran-2,4-diol (**DA13**) analysenrein in 70% Ausbeute erhalten. Daneben trat das Monoaldolprodukt 2-Ethyl-1,3-diphenyl-3-hydroxy-propan-1-on (**MA3**) als ein ca. 1:2-Gemisch der beiden diastereomeren Formen (*syn* und *anti*) in 11% Ausbeute auf.

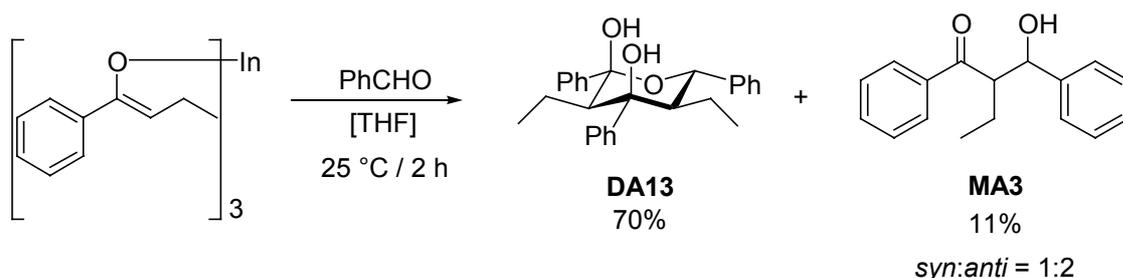


Abbildung 65. Dominoaldolreaktion mit Butyrophenon und Benzaldehyd.

4.3.2 Dominoaldolreaktion mit Butyrophenon und verschiedenen Aldehyden

In einer Reihe von Experimenten wurde nun die Edukttoleranz untersucht. Es wurde exakt das selbe Spektrum an Aldehyden wie in 4.2.6 eingesetzt. In der

SYNTHESEN

nachfolgenden Tabelle wurden die erfolgreichen Reaktionen mit der isolierten Ausbeute an Dominoaldolprodukt dokumentiert.

Tabelle 12. Verwendete Aldehyde sowie Ausbeute der Dominoaldolprodukte mit InCl_3 .

Produkt	Aldehyd	R	Ausbeute an DA mit InCl_3 [%]
DA14	4-Fluorbenzaldehyd	4-F-C ₆ H ₄ -	47
DA15	4-Methoxybenzaldehyd	4-MeO-C ₆ H ₄ -	58
DA16	4-Dimethylaminobenzaldehyd	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄ -	60
DA17	9-Anthracenaldehyd	9-C ₁₄ H ₉ -	17
-	Furfural	Furfuryl-	- ^a
-	Zimtaldehyd	C ₆ H ₅ -CH=CH-	- ^a
-	<i>iso</i> -Butyraldehyd	(CH ₃) ₂ CH-	- ^a
-	<i>n</i> -Butyraldehyd	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	- ^a
-	Hydratropaldehyd	C ₆ H ₅ -CH(CH ₃)-	- ^a

^a keine Produktbildung.

Ebenso konnte auch hier, wie in 4.2.6, kein Dominoaldolprodukt bei der Umsetzung mit 4-Nitrobenzaldehyd detektiert werden.

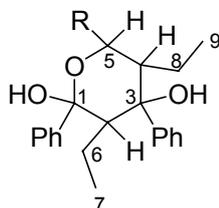
4.3.3 Strukturen der Ethyl-substituierten Dominoaldol Produkte

4.3.3.1 VERGLEICH DER ERHALTENEN NMR-VERSCHIEBUNGEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STRUKTUR

Wie schon bei den Dominoaldolprodukten **DA1-DA12** wurden die erhaltenen Daten der NMR-spektroskopischen Untersuchungen von **DA13-DA17** miteinander verglichen und die relative Konfiguration von **DA13-DA17** bestimmt (vgl. Tabelle 13).

Tabelle 13. Charakteristische NMR-Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Dominoaldolprodukte

DA13-DA17.



Produkt	NMR-Verschiebungen in ppm				Kopplungskonstante ³ J 4-H zu 5-H in Hz
	7-H und 9-H	2-H	4-H	5-H	
DA13	-0.15 und -0.02	2.15- 2.17	2.11- 2.13	5.08	10.6
DA14	-0.15 und -0.02	2.06-2.17		5.08	10.6
DA15	-0.15 und -0.02	2.08-2.18		5.03	10.6
DA16	-0.16 und 0.05	2.07-2.17		4.98	10.6
DA17	-0.06 und -0.54	2.39- 2.43	3.15- 3.30	6.92	10.6

Es konnten ähnliche Verschiebungen und Kopplungskonstanten wie bei den Methyl-substituierten Dominoaldolprodukten detektiert werden. Somit müssen auch diese Dominoaldolprodukte (**DA13-DA14**) in einer Sesselkonformation vorliegen und sämtliche Alkyl- und Arylreste eine äquatoriale Position einnehmen. Der extreme Hochfeldschieft der Methylgruppen ist damit zu erklären, daß durch die Verlängerung um jeweils eine -CH₂-Einheit diese nun weiter in den Anisotropiekegel der Phenylgruppen hineinreichen und somit stärker beeinflusst werden. Wird an C5 der Phenylrest durch einen Anthracenylrest ersetzt, verstärkt sich dieser Effekt (-0.15 zu -0.54 ppm), wie auch schon bei **DA4** beobachtet wurde.

4.4 Methoxy-substituierte Tetrahydropyrandiole

In einer weiteren Reihe von Experimenten wurde nun untersucht, in wie weit Alkoxy Ketone bei der Dominoaldolreaktion verwendet werden können. Hierzu sollte als erster Vertreter das 2-Methoxy-1-phenylethan-1-on zum Einsatz kommen.

4.4.1 Dominoaldolreaktion mit 2-Methoxy-1-phenylethan-1-on und Benzaldehyd

In einem ersten Versuch wurde das Indiumtrisenolat mit Benzaldehyd bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Dazu wurde zunächst 2-Methoxy-1-phenylethan-1-on bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einer stöchiometrischen Menge LDA deprotoniert und anschließend mit 0.33 Äquivalenten Indium(III)chlorid umgesetzt. Danach wurde die so erhaltene gelbe Reaktionslösung bei Raumtemperatur mit 0.33 Äquivalenten Benzaldehyd versetzt.

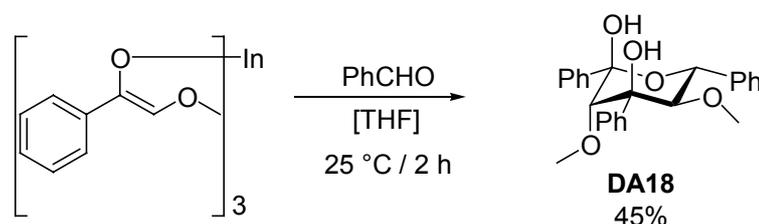


Abbildung 66. Dominoaldolreaktion mit 2-Methoxy-1-phenyl-ethan-1-on, Benzaldehyd und InCl_3 .

Nach der wäßrigen Aufarbeitung wurde ein gelbliches Öl erhalten, welches durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan/Diethylether (5:1) chromatographiert wurde. Das cyclische Halbacetal 3,5-Dimethoxy-2,4,6-triphenyltetrahydropyran-2,4-diol (**DA18**) konnte so in analysenreiner Form in 45% Ausbeute erhalten werden.

4.4.2 Untersuchung der Temperatur- und Metallabhängigkeit der Dominoaldolreaktion

Auch bei dieser Reaktion wurde die Temperatur- und Metallabhängigkeit der Produktbildung untersucht. Dazu wurde eine Lösung des Indiumtrisenolates mit 2-Methoxy-1-phenyl-ethan-1-on bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 0.33 Äquivalenten Benzaldehyd versetzt, und zwei Stunden bei dieser Temperatur zur Reaktion gebracht. Nun wurde eine Probe entnommen und der Ansatz erwärmt. Nach jeweils zwei Stunden Reaktionsdauer bei der

jeweiligen Temperatur wurden weitere Proben gemäß dem in Abbildung 67 dargestellten Schema entnommen. Die erhaltenen Proben wurden wässrig aufgearbeitet und mittels ^1H -NMR-Spektroskopie untersucht. Die gebildeten Produkte wurden dabei direkt aus der Rohmischung identifiziert und quantifiziert mittels internem Standard (4-Nitroacetophenon).

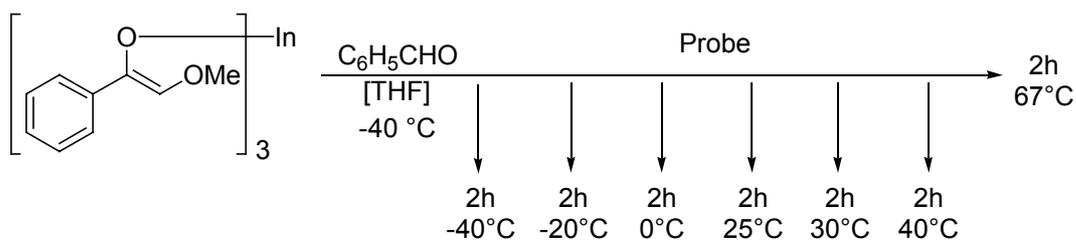


Abbildung 67. Dominoaldolreaktion mit 2-Methoxy-1-phenyl-ethan-1-on, Benzaldehyd und InCl_3 bei verschiedenen Temperaturen.

Als Produkt neben dem cyclischen Halbacetal **DA18**, Monoaldolprodukt **MA4** (als Gemisch der *syn*- und *anti*-Form im Verhältnis 1:1) konnten zwei weitere Diastereomere von **DA18** detektiert werden.

Tabelle 14. Dominoaldolreaktion mit 2-Methoxy-1-phenylethan-1-on und InCl_3 .

Temperatur	Ausbeute an DA18 [%]	Ausbeute an DA18' [%]	Ausbeute an DA18'' [%]	Ausbeute an MA4 [%]
-40 °C	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
-20 °C	2	- ^a	- ^a	41
0 °C	11	4	2	51
25 °C	43	21	7	19
30 °C	53	24	4	11
40 °C	57	18	3	8
67 °C	92	- ^a	- ^a	- ^a

^a nicht detektiert.

In einem zusätzlichen Experiment wurde das Indiumtrisenolat mit Benzaldehyd bei Siedetemperatur zur Reaktion gebracht. Dazu wurde zunächst 2-Methoxy-1-phenylethan-1-on bei -40 °C mit einer stöchiometrischen Menge LDA deprotoniert und anschließend mit 0.33 Äquivalenten Indium(III)chlorid umgesetzt. Die so erhaltene Reaktionslösung wurde bis zur Siedetemperatur erhitzt und dann mit 0.33 Äquivalenten Benzaldehyd zur Reaktion gebracht. Nach der wässrigen Aufarbeitung wurde ein gelblicher Feststoff erhalten, welcher mit Hexan im Ultraschallbad gereinigt wurde. Das

cyclische Halbacetal 3,5-Dimethoxy-2,4,6-triphenyltetrahydropyran-2,4-diol (**DA18**) konnte so in analysenreiner Form in 99% Ausbeute erhalten werden.

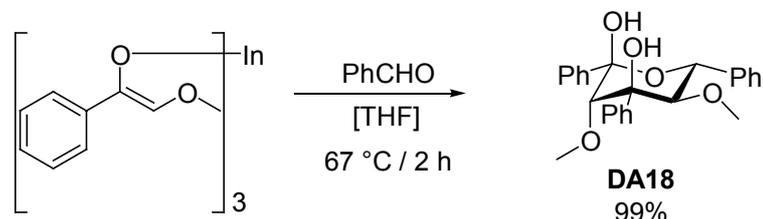


Abbildung 68. Dominoaldolreaktion mit 2-Methoxy-1-phenylethan-1-on, Benzaldehyd und InCl_3 .

Um genauere Aussagen über den Mechanismus dieser Dominoaldolreaktion machen zu können, wurde das Verhältnis von *Z*- zu *E*-Enolat temperaturabhängig untersucht. Hierfür wurde zunächst 2-Methoxy-1-phenyl-ethan-1-on mit LDA deprotoniert und anschließend mit Indium(III)chlorid bei -40 °C umgesetzt. Danach wurde der Reaktionsansatz in drei gleiche Teile aufgeteilt und ein Ansatz bei -20 °C , der zweite bei 20 °C und der dritte bei 40 °C für eine Stunde gerührt, bevor mit einer äquimolaren Menge an Trimethylchlorsilan die Reaktionsansätze gequencht wurden. Nach Aufarbeitung wurden die erhaltenen Proben mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie untersucht. Hierbei konnte bei -20 °C ein Verhältnis von *Z*- zu *E*-Enolat = 4:1 detektiert werden. Mit Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 20 °C stieg der Anteil an *E*-Enolat deutlich an (*Z*:*E*, = 1.5:1) und bei 40 °C konnte nahezu eine gleiche Menge von *Z*- und *E*-Enolat detektiert werden (*Z*:*E*, = 1.3:1).

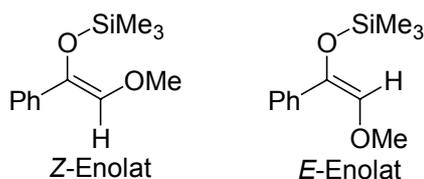


Abbildung 69. *Z*- und *E*-Enolat von 2-Methoxy-1-phenylethan-1-on.

In einer weiteren Reihe von Experimenten wurde zudem die Metallabhängigkeit dieser Reaktion untersucht. Dazu wurde jeweils 2-Methoxy-1-phenylethan-1-on mit LDA bei -40 °C deprotoniert und mit einer stöchiometrischen Menge an Metallhalogenid (s. Tabelle 15) versetzt. Danach wurden die Ansätze mit einer äquivalenten Menge an Benzaldehyd bei den in Tabelle 14 optimierten Bedingungen (Siedetemperatur) umgesetzt. Die Ausbeute des Dominoaldolprodukts wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie aus der Rohmischung bestimmt.

Tabelle 15. Metallabhängige Dominoaldolreaktion.

Verwendetes Metallhalogenid	Ausbeute an DA18 [%]
ZnCl ₂	16
AlCl ₃	52
InCl ₃	99
TiCl ₄	56
ZrCl ₄	76

4.4.3 Dominoaldolreaktion mit 2-Methoxy-1-phenylethan-1-on und verschiedenen Aldehyden

In einer Reihe von Experimenten wurde verschiedene Aldehyde in der Dominoaldolreaktion mit 2-Methoxy-1-phenylethan-1-on zur Reaktion gebracht. Auch hier wurde das selbe Spektrum an Aldehyden wie in 4.2.6 eingesetzt. In der nachfolgenden Tabelle sind die erfolgreichen Reaktionen mit der isolierten Ausbeute an Dominoaldolprodukt dokumentiert. Die Umsetzungen wurden unter den für die Darstellung des Dominoaldolprodukts **DA18** optimierten Bedingungen durchgeführt (vgl. Abbildung 66).

Tabelle 16. Verwendete Aldehyde sowie Ausbeute der Dominoaldolprodukte mit InCl₃.

Produkt	Aldehyd	R	Ausbeute an DA mit InCl ₃ [%]
DA19	4-Fluorbenzaldehyd	4-F-C ₆ H ₄ -	63
DA20	4-Methoxybenzaldehyd	4-MeO-C ₆ H ₄ -	42
DA21	9-Anthracenaldehyd	9-C ₁₄ H ₉ -	74
-	4-Dimethylaminobenzaldehyd	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄ -	- ^a
-	Furfural	Furfuryl-	- ^a
-	Zimtaldehyd	C ₆ H ₅ -CH=CH-	- ^a
-	<i>iso</i> -Butyraldehyd	(CH ₃) ₂ CH-	- ^a
-	<i>n</i> -Butyraldehyd	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	- ^a
-	Hydratropaldehyd	C ₆ H ₅ -CH(CH ₃)-	- ^a

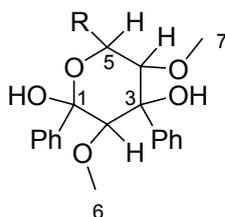
^a keine Produktbildung.

4.4.4 Strukturen der Methoxy-substituierten Dominoaldol Produkte

4.4.4.1 VERGLEICH DER ERHALTENEN NMR-VERSCHIEBUNGEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STRUKTUR

Bei den Dominoaldolreaktionen der Indiumtrisenolate mit 2-Methoxy-1-phenylethan-1-on werden ebenfalls als Produkte cyclische Halbacetale, die aus zwei Enolat- und einer Aldoleinheit aufgebaut worden sind, erhalten. Bei optimierter Reaktionsführung wird ausschließlich ein Diastereomer gebildet. Da es bislang nicht gelungen ist, von den Dominoaldolprodukten **DA18-DA21** röntgenfähige Kristalle zu erhalten, wurde die relative Konfiguration dieser Verbindungen über NMR-Spektroskopie bestimmt.

Tabelle 17. Charakteristische NMR-Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Dominoaldolprodukte **DA18-DA21**.



Produkt	NMR-Verschiebungen in ppm					Kopplungskonstante 3J 4-H zu 5-H in Hz
	6-H	7-H	2-H	4-H	5-H	
DA18	2.40	2.52	3.51	3.64	5.07	9.6
DA18'	2.32	2.74	3.72	4.23	5.66	- ^a
DA18''	2.16	2.74	3.15	4.14	5.66	9.5
DA19	2.44	2.58	3.55	3.59	5.10	9.6
DA20	2.43	2.53	3.53	3.67	5.06	9.8
DA21	2.49	2.13	3.78	4.77	6.78	9.8

^a 4-H und 5-H erscheinen als Singulett im ¹H-NMR-Spektrum.

In dem ¹H-NMR-Spektrum von **DA18**, welches bei der Dominoaldolreaktion als Hauptprodukt entstand, kann für die Wechselwirkung der benachbarten Ringprotonen 4-H und 5-H eine Kopplungskonstante von $^3J = 9.6$ Hz bestimmt werden. Da bei dem

Dominoaldolprodukt **DA1** ebenfalls eine ähnliche Kopplungskonstante für diese Ringprotonen auftritt und die relative Konfiguration dieser Verbindung durch eine Röntgenstrukturanalyse belegt ist, müssen diese Ringprotonen eine diaxiale Stellung zueinander einnehmen. Um weitere Informationen über die Konfiguration an den anderen stereogenen Zentren zu bekommen, wurde ein 400 MHz NOE-experiment durchgeführt. Dabei wurde zuerst selektiv auf die Methoxyprotonen an 6-H eingestrahlt und ein NOE-Effekt zum Ringproton 4-H erhalten werden. Zum anderen wurde selektiv auf das Ringproton an 2-H eingestrahlt und NOE-Effekte zwischen dem Ringproton und den beiden Hydroxygruppen beobachtet.

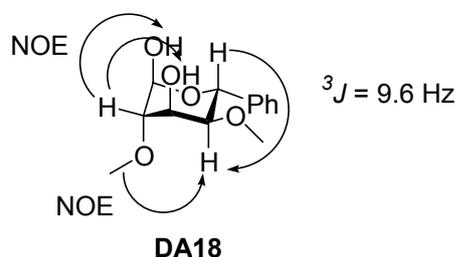


Abbildung 70. Teilstruktur von **DA18**.

Von allen Stereoisomeren von **DA18** ist nur eine einzige Struktur konform mit den Ergebnissen der NMR-Untersuchung (Abbildung 70 und Abbildung 71). Diese Struktur stellt einen sesselförmigen Ring dar, in dem sämtliche Phenylringe und die OCH₃-Gruppe an C4 eine äquatoriale Positionen einnehmen. Lediglich die OCH₃-Gruppe an dem Kohlenstoffatom C2 kommt axial zu liegen. Die relative Konfiguration der Substituenten an C1 und C3 kann aus dem Bildungsmechanismus abgeleitet werden. Da die Dominoaldolreaktion metallunterstützt verläuft und beide Hydroxyfunktionen während der Reaktion an das Metallatom komplexiert werden, können diese nur eine 1,3-diaxiale Position einnehmen, wodurch die Phenylringe äquatorial angeordnet werden. Aus den erhaltenen experimentellen Befunden und den oben gemachten Annahmen läßt sich folgende Struktur für **DA18** formulieren.

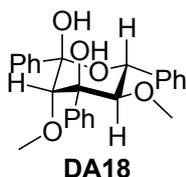


Abbildung 71. Struktur des Dominoaldolproduktes **DA18**.

Da für die Dominoaldolprodukte **DA19-DA21** ähnliche Verschiebungsmuster beobachtet wurden, müssen diese Tetrahydropyran-2,4-diole (**DA19-DA21**) in der gleichen Konfiguration wie **DA18** vorliegen. Auch hier wurde bei **DA21** der enorme Hochfeldschieft der Methoxygruppe an C4 durch den Anthracenrest beobachtet.

Die Produkte **DA18'** und **DA18''** entstanden als weitere Diastereomere von **DA18** bei der temperaturabhängigen Dominoaldolreaktion von 2-Methoxy-1-phenylethan-1-on mit Benzaldehyd. Mittels MPLC an RP18 Kieselgel und einem Laufmittel von Methanol/Wasser 80/20 gelang es **DA18'** und **DA18''** chromatographisch zu trennen. Im Gegensatz zu dem ^1H -NMR-Spektrum von **DA18** findet man die typische Kopplungskonstante von $^3J = 9.6 \text{ Hz}$ für die Ringprotonen 4-H und 5-H bei **DA18'** nicht, da die Ringprotonen im ^1H -NMR-Spektrum als Singulets detektiert werden. Dies läßt den Schluß zu, daß die Ringprotonen nicht diaxial zueinander stehen können. Außerdem konnte für die Methoxygruppen sowohl ein geringer Tieffeld- als auch ein Hochfeldschieft beobachtet werden.

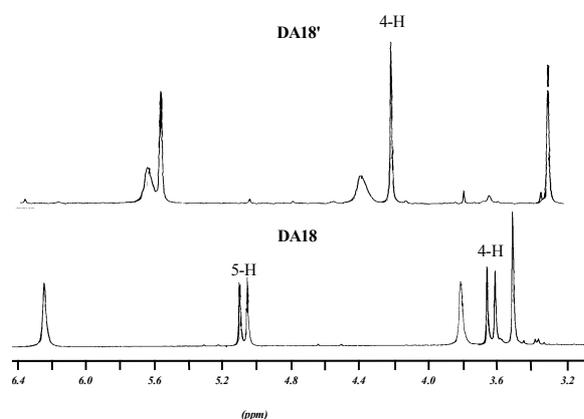


Abbildung 72. Ausschnitt aus den ^1H -Spektren für die Ringprotonen 4-H und 5-H von **DA18** (unten) und **DA18'** (oben).

Um mehr über die relative Konfiguration an den anderen stereogenen Zentren herauszufinden, wurde auch in diesem Fall ein 400 MHz NOE-experiment durchgeführt. Hier konnte ebenfalls ein NOE Effekt für die OCH_3 -Gruppe (6-H) zu dem Ringproton 4-H beobachtet werden. Mit Hilfe von semiempirischen AM1-Rechnungen, bei denen die verschiedenen Konformere von **DA18'** miteinander verglichen wurden, und den Ergebnissen aus den NMR-spektroskopischen Untersuchungen, dürfte **DA18'** in einer Boot-Konformation vorliegen, in der die 2- OCH_3 -Gruppe pseudoaxial steht und

zusätzlich der Phenylring am Kohlenstoffatom C5 in pseudoäquatorial Position zu liegen kommt (vgl. Abbildung 73).

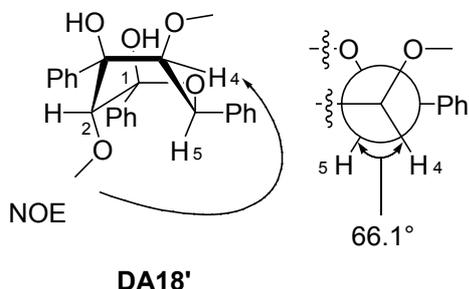


Abbildung 73. Struktur des Dominoaldolprodukts **DA18'**.

Aus den Rechnungen für **DA18'** wurde ein Torsionswinkel für die Ringprotonen 4-H und 5-H von 66.1° ermittelt. Vergleicht man dieses Ergebnis mit der Karplus-Kurve, sollte die Kopplungskonstante für diese Protonen <1 Hz betragen. Dies würde erklären, weshalb in dem ¹H-NMR-Spektrum (200MHz) keine Kopplungskonstante für diese Protonen mehr zu beobachten ist.

In dem ¹H-Spektrum des Dominoaldolprodukts **DA18''** wurde wie bei **DA18** zwischen den Ringprotonen 4-H und 5-H eine Kopplungskonstante ³J = 9.5 Hz beobachtet, was auf eine diaxiale Stellung dieser beiden Protonen hindeutet. Auffällig war jedoch die Verschiebung beider Methoxygruppen.

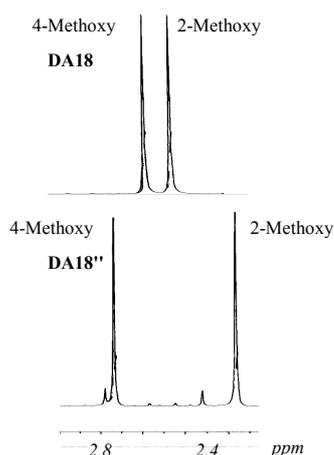


Abbildung 74. Teilausschnitt der ¹H-Spektren der Methoxygruppen von **DA18** (oben) und **DA18''** (unten).

Durch ein 400 MHz NOE-experiment konnten auch hier weitere Hinweise zur relativen Konfiguration von **DA18''** gesammelt werden. Zum einen wurden NOE Effekte zwischen den Methoxyprotonen 6-H und den Hydroxyfunktionen an C1 und C3

beobachtet, zum anderen konnte ein kleiner NOE Effekt über das ganze Molekül zu der Methoxyprotonen 7-H registriert werden.

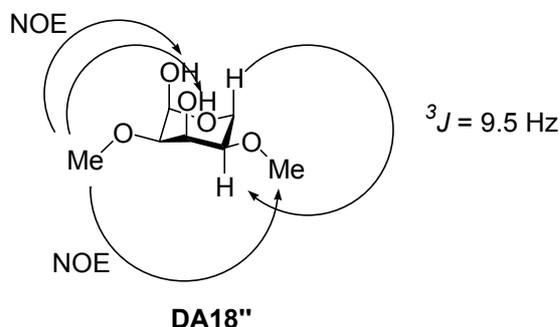


Abbildung 75. Teilstruktur von **DA18''**.

Unter der Annahme, daß die Bildung des cyclischen Halbacetals erfolgt, während die Alkoxy- (im Produkt Hydroxy-)gruppen noch am Metallatom koordiniert sind (vgl. Abbildung 96), nehmen die Hydroxyfunktionen eine axiale Stellung im Tetrahydropyran-2,4-diol ein, während sämtliche anderen sterisch anspruchsvollen Substituenten in einer äquatorialen Position zu liegen kommen. Somit entspricht **DA18''** in der relativen Konfiguration seiner Substituenten den zuvor synthetisierten und untersuchten Dominoaldolprodukten **DA1–DA17** (ausgenommen **DA5'**).

4.5 Benzyloxy-substituierte Tetrahydropyrandiole

In einer weiteren Versuchsreihe sollte geprüft werden, in wie weit 2-Benzyloxy-1-phenylethan-1-on in der Dominoaldolreaktion eingesetzt werden kann. Bei einer erfolgreichen Dominoaldolreaktion hätte man so eine Synthesezugang zu Benzyl geschützten Pyranosen erzeugt.

Durch Deprotonierung von 2-Benzyloxy-1-phenylethan-1-on mit LDA in THF und anschließender Umsetzung mit Indium(III)chlorid wurde das Trisenolat hergestellt. Diese Lösung wurde dann bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einem Äquivalent Benzaldehyd versetzt und danach langsam über einen Zeitraum von drei Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung nochmals für zwei Stunden zum Sieden erhitzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das erhaltene Rohprodukt im Ultraschallbad mit Hexan behandelt und so das cyclische Halbacetal 3,5-Bis-(benzyloxy)-2,4,6-triphenyl-tetrahydropyran-2,4-diol (**DA22**) in 40% Ausbeute erhalten werden.

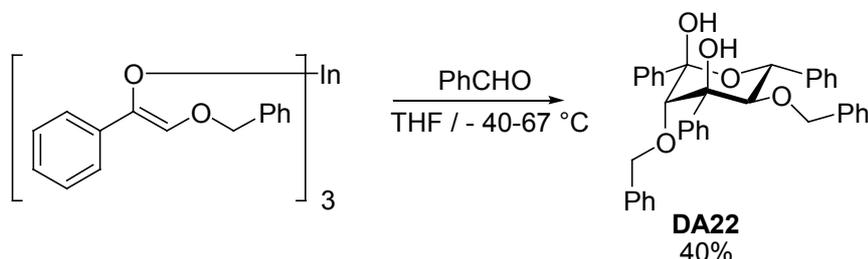


Abbildung 76. Dominoaldolreaktion mit 2-Benzyloxy-1-phenyl-ethan-1-on, Benzaldehyd und InCl_3 .

4.5.1 Dominoaldolreaktion mit 2-Benzyloxy-1-phenylethan-1-on und verschiedenen Aldehyden

Auch hier wurde in einer Reihe von Experimenten die Edukt-Toleranz untersucht. In der nachfolgenden Tabelle wurden die Reaktionen mit der Ausbeute an isoliertem Dominoaldolprodukt dokumentiert. Diese Reaktionen wurden unter den bereits bei der Darstellung des Dominoaldolprodukts **DA22** erfolgreich eingesetzten Bedingungen durchgeführt (vgl. Abbildung 66).

SYNTHESEN

Tabelle 18. Verwendete Aldehyde sowie Ausbeute der Dominoaldolprodukte mit InCl_3 .

Produkt	Aldehyd	R	Ausbeute an DA mit InCl_3 [%]
DA23	4-Fluorbenzaldehyd	4-F-C ₆ H ₄ -	63
-	9-Anthracenaldehyd	9-C ₁₄ H ₉ -	- ^a
-	4-Methoxybenzaldehyd	4-MeO-C ₆ H ₄ -	- ^a
-	4-Dimethylaminobenzaldehyd	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄ -	- ^a
-	Furfural	Furfuryl-	- ^a
-	Zimtaldehyd	C ₆ H ₅ -CH=CH-	- ^a
-	<i>iso</i> -Butyraldehyd	(CH ₃) ₂ CH-	- ^a
-	<i>n</i> -Butyraldehyd	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	- ^a
-	Hydratropaldehyd	C ₆ H ₅ -CH(CH ₃)-	- ^a

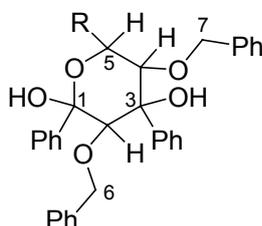
^a keine Produktbildung.

4.5.2 Strukturen der Benzyloxy-substituierten Dominoaldol Produkte

4.5.2.1 VERGLEICH DER ERHALTENEN NMR-VERSCHIEBUNGEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STRUKTUR

Auch bei **DA22** wurde in dem ¹H-Spektrum wie bei **DA18** eine große Kopplungskonstante zwischen den Ringprotonen 4-H und 5-H beobachtet, welche auf eine diaxiale Stellung dieser beiden Protonen zueinander hindeutet.

Tabelle 19. NMR-Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Dominoaldolprodukte **DA22-DA23**.



Produkt	NMR-Verschiebungen in ppm				
	6-CH ₂ und 7-CH ₂	2-H	4-H	5-H	Kopplungskonstante ³ J 4-H zu 5-H in Hz
DA22	3.35-3.55	3.68	4.01	5.22	9.6
DA23	3.34-3.55	3.67	3.95	5.19	9.6

Um die relative Konfiguration der Dominoaldolprodukte **DA22** und **DA23** bestimmen zu können, wurde an **DA22** wie auch schon bei **DA18–DA18''** ein 400 MHz NOE-experiment vorgenommen. Hierfür wurde selektiv auf das Proton 2-H eingestrahlt (s. Abbildung 77).

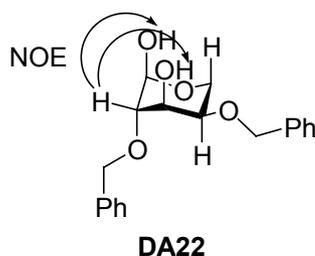


Abbildung 77. Teilstruktur des Dominoaldolproduktes **DA22**.

Es konnten hierbei NOE-Effekte zu den benachbarten axial stehenden Hydroxygruppen gefunden werden. Aus diesen experimentellen Befunden ergibt sich die gleiche relative Konfiguration von **DA22** wie bei **DA18**, wodurch die Benzyloxygruppe an C2 in einer axialen Position zu liegen kommt. Da für **DA23** ähnliche Signalverschiebungen und Kopplungskonstanten wie bei **DA22** beobachtet wurden, sollte dieses Dominoaldolprodukt dieselbe Konfiguration wie **DA22** aufweisen.

4.6 Versuch der Dominoaldolreaktion über zwei verschiedene Metallzentren

4.6.1 Versuch der mehrfachen Dominoaldolreaktion mit 2,2'-Dihydroxybenzophenon als Ligand

In einem ersten Experiment wurde das 2,2'-Dihydroxybenzophenon als Ligand für eine mehrfache Dominoaldolreaktion eingesetzt. Hierfür wurde zunächst das 2,2'-Dihydroxybenzophenon bei 0 °C mit *n*-BuLi deprotoniert und anschließend bei Raumtemperatur mit zwei Äquivalenten Indium(III)chlorid umgesetzt (vgl. Abbildung 78).

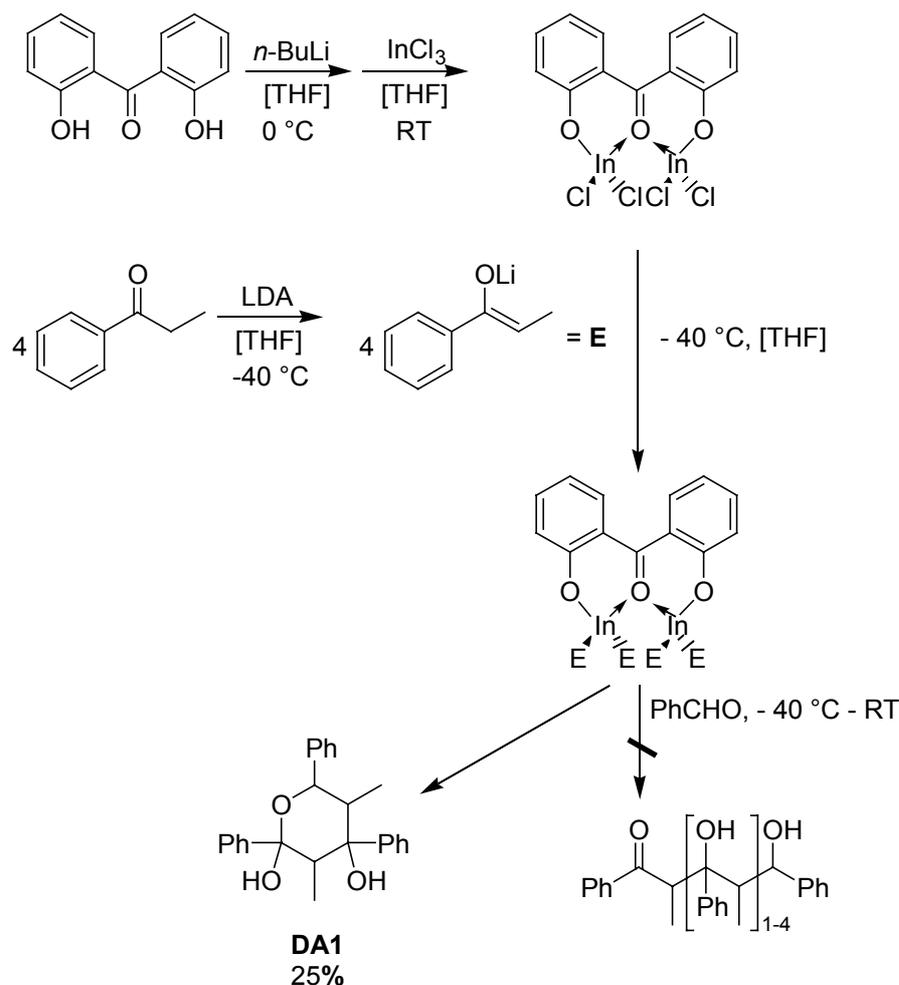


Abbildung 78. Versuch der mehrfachen Dominoaldolreaktion mit 2,2'-Dihydroxybenzophenon als Ligand.

Separat wurde Propiophenon mit LDA deprotoniert und anschließend mit dem zuvor hergestellten Indiumkomplex zur Reaktion gebracht. Die Reaktion wurde durch Zugabe eines Äquivalents Benzaldehyd initiiert. Nach wäßriger Aufarbeitung wurde die Rohmischung mittels NMR-Spektroskopie untersucht. Als einziges Produkt konnte das cyclische Halbacetal 3,5-Dimethyl-2,4,6-triphenyltetrahydropyran-2,4-diol (**DA1**) identifiziert werden.

4.6.2 Orientierende Vorversuche mit Brenzcatechin

Da ein erster Versuch fehlgeschlagen war, bei dem das Metallzentrum teilweise koordinative Bindungen mit dem Ligand ausbildete, wurde die Strategie in der Weise verändert, daß nun Liganden mit Hydroxy-Funktionalitäten als Ligandensysteme verwendet wurden. In ersten Vorversuchen wurde Brenzcatechin mit unterschiedlichen Metallzentren in der Dominoaldolreaktion verwendet. Hierfür wurde zunächst das Brenzcatechin mit *n*-BuLi deprotoniert und mit verschiedenen Metallhalogeniden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht.

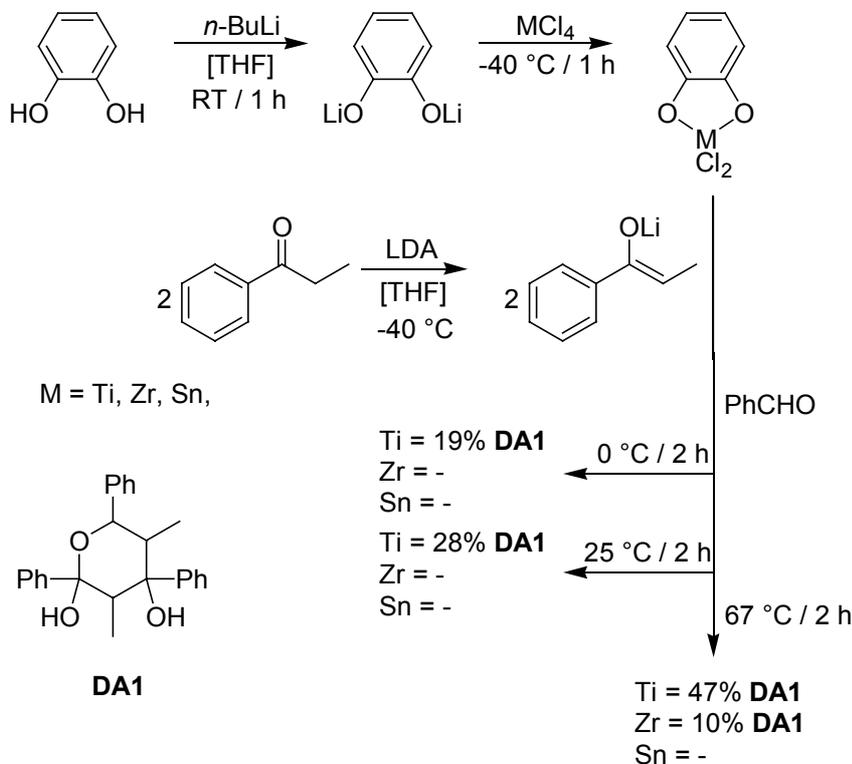


Abbildung 79. Dominoaldolreaktion mit Brenzcatechin als Ligand und verschiedenen Metallhalogeniden.

Parallel hierzu wurden jeweils zwei Äquivalenten Propiophenon mit LDA deprotoniert und anschließend mit den verschiedenen Brenzcatechin-Komplexen bei -40 °C zur Reaktion gebracht. Durch Zugabe einer stöchiometrischen Menge Benzaldehyd wurde die Dominoaldolreaktion eingeleitet. Anschließend wurde jeweils nach zwei Stunden Reaktionszeit bei 0 °C, 25 °C und 67 °C eine Probe entnommen und mit Wasser die Reaktion hydrolysiert. Nach der wäßrigen Aufarbeitung wurden die Ausbeuten der Produkte dieser Reaktionen über ¹H-NMR-Spektroskopie mittels internem Standard (4-Nitroacetophenon) bestimmt. Als Produkte konnten neben dem cyclischen Halbacetal **DA1** auch das Monoaldolprodukt **MA1** als *syn*- und *anti*-Gemisch identifiziert werden (s. Tabelle 20).

Tabelle 20. Ausbeuten der Dominoaldolreaktion mit Ti, Zr, Sn und Brenzcatechin als Ligand.

Bedingungen	Ausbeute in der Reaktion mit Ti [%]		Ausbeute in der Reaktion mit Zr [%]		Ausbeute in der Reaktion mit Sn [%]	
	DA1	MA1	DA1	MA1	DA1	MA1
0 °C	19	17	-	9	-	-
25 °C	28	19	-	10	-	11
67 °C	47	23	15	10	-	18

4.6.3 Versuch der mehrfachen Dominoaldolreaktion mit 2,2',4,4'-Tetrahydroxy-5,5'-dimethylbiphenyl als Ligand

Nach den erfolgreich durchgeführten Versuchen mit Titan(IV)chlorid und Brenzcatechin als Ligand wurden die optimierten Bedingungen verwendet, um eine mehrfache Dominoaldolreaktion mit 2,2',4,4'-Tetrahydroxy-5,5'-dimethylbiphenyl als Ligand durchzuführen.

Hierzu wurde zunächst das 2,2',4,4'-Tetrahydroxy-5,5'-dimethylbiphenyl mit einer stöchiometrischen Menge *n*-Buli bei Raumtemperatur deprotoniert und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit zwei Äquivalenten Titan(IV)chlorid bei -40 °C zur Reaktion gebracht. In einem separaten Ansatz wurden vier Äquivalenten Propiophenon mit LDA bei 0 °C deprotoniert und bei

- 40 °C mit der Titankomplexlösung zur Reaktion gebracht. Die so erhaltene rote Bistitantetraenolat-Lösung wurde bei Raumtemperatur mit einer äquimolaren Menge an Benzaldehyd versetzt und zwei Stunden gerührt. Nach der wäßrigen Aufarbeitung wurden die Produkte dieser Reaktion mittels ESI-MS-Spektroskopie qualitativ bestimmt. Als einziges Produkte konnte das cyclische Halbacetal 3,5-Dimethyl-2,4,6-triphenyltetrahydropyran-2,4-diol (**DA1**) identifiziert werden. Reaktionsprodukte einer mehrfachen Dominoaldolreaktion wurden nicht nachgewiesen.

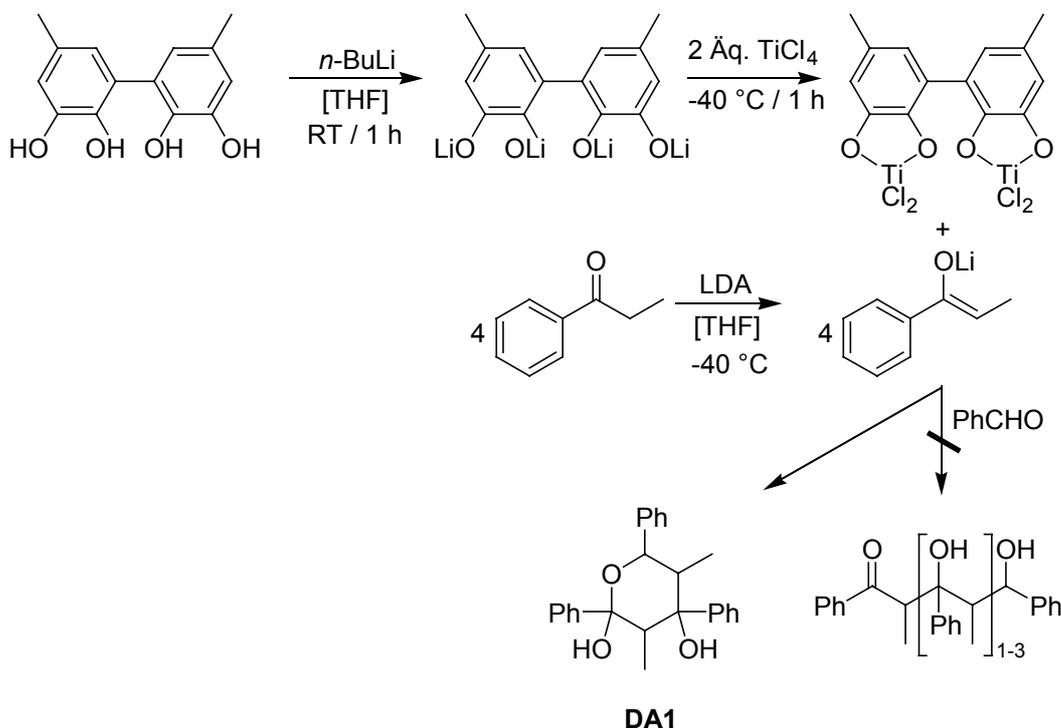


Abbildung 80. Dominoaldolreaktion mit Titan(IV)chlorid und 2,2',4,4'-Tetrahydroxy-5,5'-dimethylbiphenyl.

In einem zweiten Experiment wurde zunächst wie oben beschrieben der Bistitantetrachlorid-Komplex synthetisiert. In einem zweiten separaten Ansatz wurde das zuvor analog zur Literaturvorschrift von *Haeuseler*⁸⁵ synthetisierte 5-(4-Dimethylaminophenyl)-3,5-dihydroxy-2,4-dimethyl-1,3-diphenyl-entan-1-on (**DO1**) mit LDA bei -40 °C deprotoniert und anschließend mit der Titankomplexlösung eine Stunde zur Reaktion gebracht. In einem dritten Reaktionsgefäß wurden zwei Äquivalenten Propiophenon bei -40 °C mit LDA deprotoniert und mit der oben hergestellten Reaktionslösung bei 0 °C versetzt. Nach einer Stunde wurde eine Probe entnommen und die Reaktionslösung auf 25 °C erwärmt. Nach einer weiteren Stunde wurde wiederum

eine Probe entnommen, die Reaktionslösung zum Sieden erhitzt und die letzte Probe ebenfalls nach einer Stunde entnommen.

Die erhaltenen Proben wurden wässrig aufgearbeitet und mittels ESI-MS-Spektroskopie qualitativ untersucht.

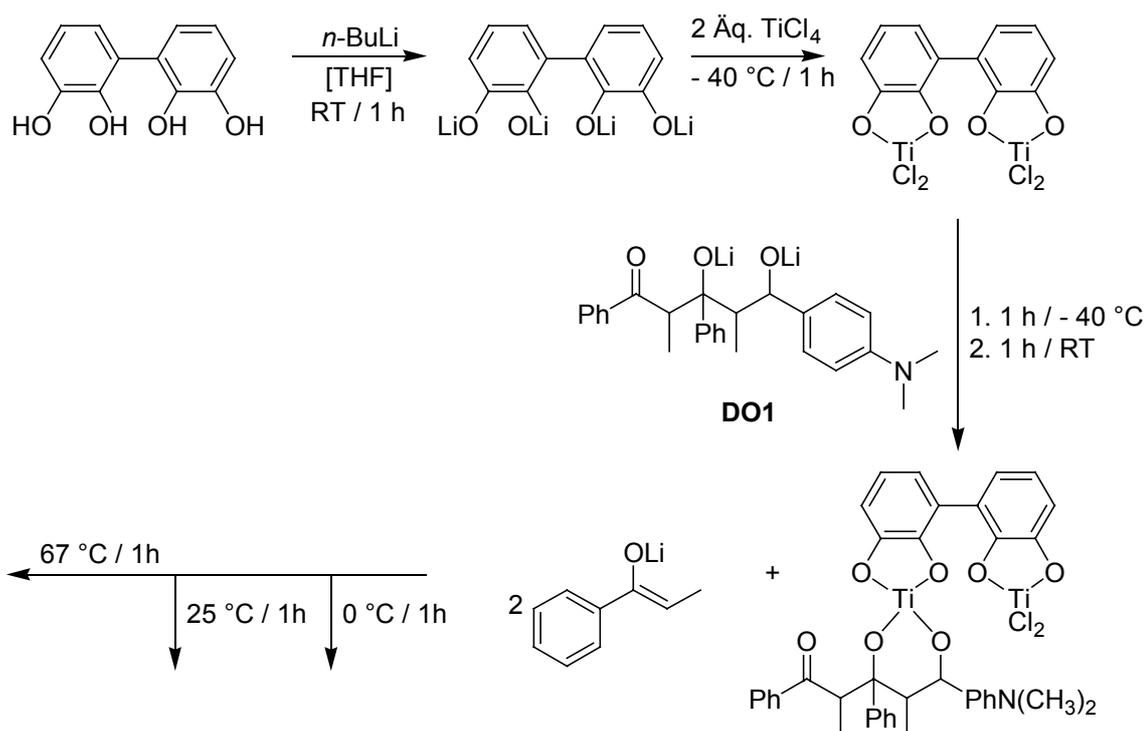


Abbildung 81. Mehrfache Dominoaldolreaktion unter Verwendung von **DO1**.

Als Produkte konnten lediglich das Edukt **DO1**, sowie Monoaldol- und dehydratisiertes Monoaldolprodukt identifiziert werden.

4.6.4 Versuch der mehrfachen Dominoaldolreaktion mit Bis-(2,3-hydroxyphenyl)-ethan

In einem weiteren Experiment wurde diesmal Bis-(2,3-Hydroxyphenyl)-ethan als Ligand eingesetzt und analog zu der in 4.6.3 beschriebenen Vorgehensweise verfahren. Auch bei dieser Reaktion wurde jeweils nach einer Stunde Reaktionszeit bei 0 °C , 25 °C und 67 °C Proben entnommen (vgl. Abbildung 82). Nach der Hydrolyse und Aufarbeitung der einzelnen Proben wurde mittels ESI-MS-Spektroskopie die Produktzusammensetzung qualitativ untersucht.

SYNTHESEN

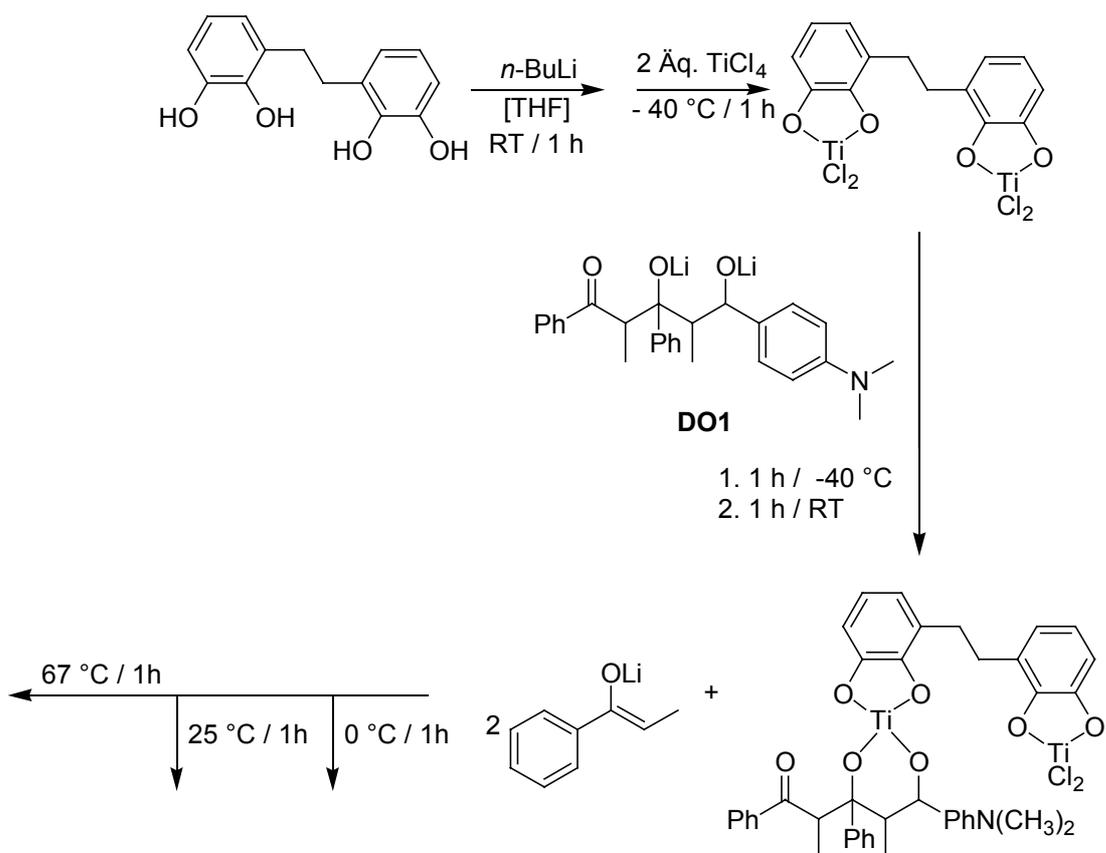


Abbildung 82. Mehrfache Dominoaldolreaktion mit Bis-(2,3-Hydroxyphenyl)-ethan und **DO1**.

Auch hier konnte lediglich das eingesetzte Edukt sowie die Spaltungsprodukte (wie in 4.6.3 beschrieben) identifiziert werden.

5 DISKUSSION

5.1 Dominoaldolreaktion

5.1.1 Unterschiedliche Reaktivität der Metallenolate der Gruppe 13

Im Zuge dieser Arbeit sollte das Synthesepotential herausgearbeitet werden, mit dem Metalle der Gruppe 13 als koordinierendes Zentralatom in der von *Söllner*⁶⁰ entwickelten Dominoaldolreaktion eingesetzt werden können. In früheren Arbeiten erwiesen sich die Übergangsmetalle der Gruppe 4 und 12 (Ti, Zr, Zn) als auch das Sn(IV) aus Gruppe 14 als potente Vertreter.

Die Dominoaldolreaktion baut sich aus drei elementaren Schritten auf. Im ersten Schritt läuft eine Aldoladdition ab. Vergleichbar zu den bekannten Aldolreaktionen der Titanenolate^{70,71} wird dabei zunächst die Carbonylfunktion der Aldehydkomponente an das Metallzentrum koordiniert. Dadurch wird die Aldehydfunktion aktiviert, die erste Enolateinheit greift nucleophil an, und das entsprechende Aldolat wird gebildet. Diese Reaktion findet bereits bei sehr niedrigen Temperaturen statt und muß somit eine niedrige Aktivierungsbarriere besitzen. Im zweiten Schritt wird die Carbonylfunktion des Aldolats durch Koordination an das Metallzentrum aktiviert, und die zweite Enolateinheit kann nun nucleophil angreifen. Da diese Reaktion erst bei höheren Temperaturen beobachtet wird, muß sie eine wesentlich höhere Aktivierungsbarriere besitzen. Dies deckt sich mit Erfahrungen aus der Addition von Metallenenolaten an Ketone bzw. Ester, welche normalerweise wesentlich langsamer ablaufen, als die Reaktion mit den entsprechenden Aldehyden.⁷⁰ In einem letzten Schritt findet der Ringschluß zum cyclischen Halbacetal statt, welcher schließlich nach Hydrolyse zum Tetrahydropyran-2,4-diolprodukt führt. Bei dieser Reaktionssequenz ist es unabdingbar, daß sämtliche Teilschritte metallkoordiniert am Zentralatom des eingesetzten Metallbisenolats stattfinden (s. Abbildung 83).

DISKUSSION

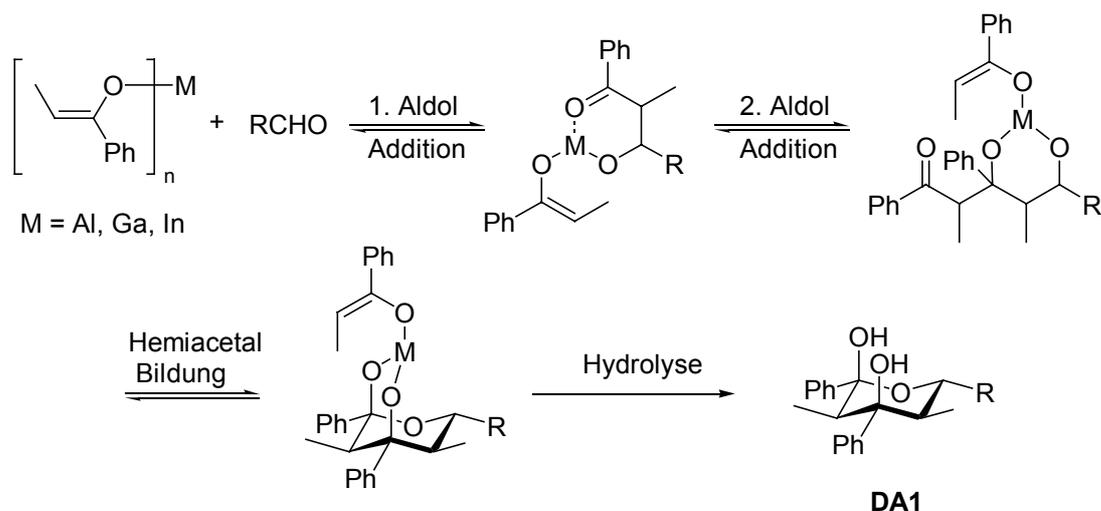


Abbildung 83. Dominoaldolreaktion anhand von **DA1**.

Für den erfolgreichen Verlauf der Dominoaldolreaktion müssen die Metallzentren verschiedene Voraussetzungen erfüllen. Zum einen müssen sie eine ausreichende Lewisacidität aufweisen, um die Carbonylfunktion zu aktivieren, sollten aber gleichzeitig genügend elektropositiv sein, damit der Angriff durch die entsprechende Enolateinheit statt finden kann. Ein weiteres Kriterium ist der Ionenradius; dieser sollte eine gewisse Größe überschreiten, damit aus rein sterischen Gründen die Reaktionskaskade in der Ligandensphäre ablaufen kann. Die für die Reaktivität verantwortlichen Eigenschaften der eingesetzten Metalle bei der Dominoaldolreaktion sind in der Tabelle 21 aufgeführt.

Tabelle 21. Physikalische Eigenschaften der bei der Dominoaldolreaktion eingesetzten Metallfragmente.

Metallchlorid	Elektronegativität ^{a)}	Ionradius ^{b)}	Ladungsdichte Z^2/r [$e^2 \text{Å}^{-1}$]	Ausbeute an DA1 bei RT
SnCl ₄	1.72	76 pm (KZ 4)	21.05	34%
GeCl ₄	2.02	67 pm (KZ 6)	23.88	-
ZnCl ₂	1.20	74 pm (KZ 4)	1.350	15%
TiCl ₄	1.32	56 pm (KZ 4)	28.57	56%
BCl ₃	2.01	25 pm (KZ 4)	36.00	-
AlCl ₃	1.47	53 pm (KZ 4)	16.98	52%
GaCl ₃	1.82	61 pm (KZ 4)	14.80	93%
InCl ₃	1.49	76 pm (KZ 4)	11.84	85%

a) Nach Allred und Rochow; b) KZ = Koordinationszahl⁷²

Alle Versuche, bei denen Bor(III)chlorid als Koordinationsmetall eingesetzt

DISKUSSION

wurde, ergaben keine Dominoaldolreaktion. Ein ähnliches Verhalten wurde von *Haeuseler* für Germanium(IV)chlorid beobachtet.⁸⁵ Auch dort wurden keine Produktbildung von **DA1** und nur Spuren von **MA1** gefunden. Vergleicht man beide Metalle (s. Tabelle 21), stellt man fest, daß sich beide durch eine relativ hohe Elektronegativität und gleichzeitig hohe Ladungsdichte auszeichnen. Dadurch kann das Scheitern der Reaktion bei Bor(III)chlorid erklärt werden. Ein weiterer Grund, warum die Reaktion mit Bor(III)chlorid nicht statt findet, ist in der Größe des Metallions zu sehen.

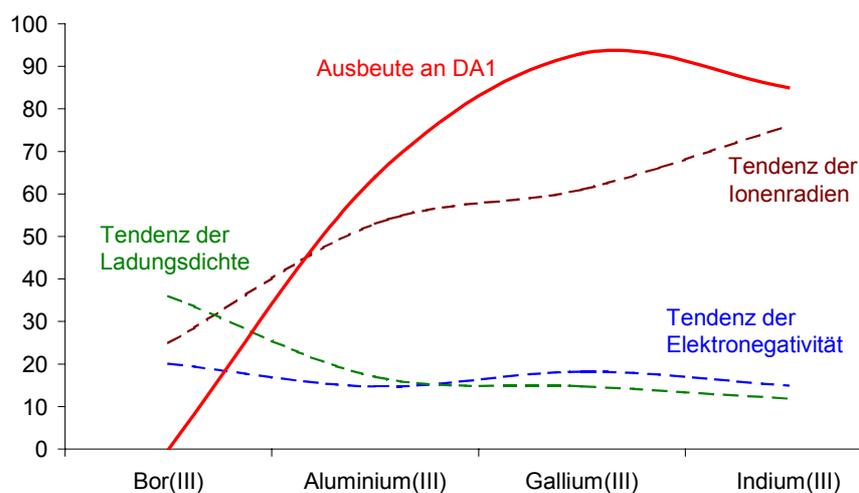


Abbildung 84 Produktbildung von **DA1** in Abhängigkeit der physikalischen Eigenschaften der verwendeten Metall in der Dominoaldolreaktion.

Die Eigenschaften der Aluminium(III)-, Gallium(III)- und Indium(III)ionen scheinen hingegen für das oben beschriebene Wechselspiel zwischen Elektronegativität, Ladungsdichte und Ionenradius ideal zu sein. Vergleicht man diese drei Vertreter mit den anderen in der Dominoaldolreaktion eingesetzten Metallionen, so stellt man fest, daß sie alle eine mittlere Elektronegativität bei gleichzeitiger mittlerer Ladungsdichte aufweisen. Aber auch der Ionenradius hat einen großen Einfluß auf die Produktbildung in der Dominoaldolreaktion; so wurden die besten Ergebnisse bei Ionenradien zwischen 53-76 pm erzielt (s. Abbildung 84).

Ein weiterer Grund für die etwas niedrigere Ausbeute an dem cyclischen Halbacetal **DA1** bei der Dominoaldolreaktion mit Aluminium könnte durch Komplexierungs-Phänomene zustande kommen. Solche Aggregate sind in der Literatur

DISKUSSION

z.B. Dimere von Aluminiumaldolaten bekannt und charakterisiert (vgl. Abbildung 85).^{73,74}

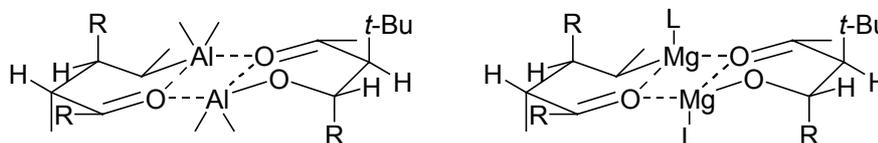


Abbildung 85. Aluminium- und Magnesiumaldolat Dimere.^{72,73}

In einer Reihe von Experimenten wurde der Einfluß der Enolatmenge untersucht, aus den experimentellen Daten wird ersichtlich, daß in der Dominoaldolreaktion zu **DA1** mit Aluminium und Indium mit Erhöhung der Enolatmenge eine Ausbeutesteigerung erzielt werden konnte.

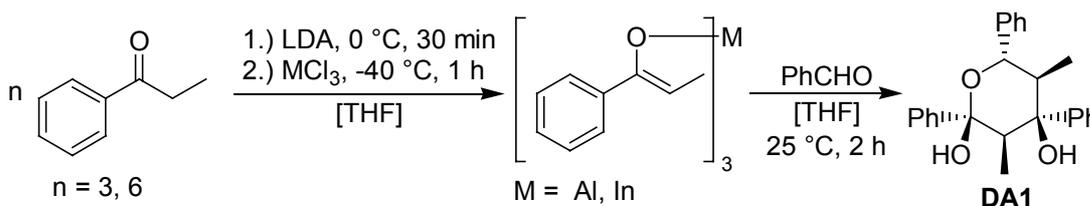


Abbildung 86 Dominoaldolreaktion mit unterschiedlichen Äquivalenten an Metall(enolat).

Äq. Propiophenon	Äq. AlCl ₃	Äq. InCl ₃	Ausbeute in %	
			DA1	MA1
3	1	-	60	25
6	1	-	66	34
3	-	1	78	13
6	-	1	99	-

Wahrscheinlich wird durch komplexe Aggregationen eine Aktivierung des Aldehyds verhindert und somit die Reaktion erschwert. Durch Zugabe von weiteren Enolateinheiten werden diese Aggregationen aufgebrochen und die Reaktion kann statt finden.

Bei einer Reduktion des Anteils an Metall(III)chlorid auf katalytische Mengen brach die Reaktion vollständig zusammen. Dies läßt sich aber dadurch erklären, daß das Metallzentrum im letzten Schritt zur Hemiacetalbildung von den zwei entstandenen

DISKUSSION

Hydroxyfunktionen komplexiert wird und dann nicht mehr für einen neuerlichen Reaktionscyclus zur Verfügung steht.

Bei weiterführenden Experimenten, zur Reaktionsoptimierung und Ausbeute-steigerung der mit Aluminium(III)-, Gallium(III)- und Indium(III)chlorid gesteuerten Dominoaldolreaktion von Propiophenonenolaten mit Benzaldehyd zu **DA1**, wurde zunächst bei unterschiedlichen Reaktionstemperaturen die Produktzusammensetzung der Reaktion untersucht.

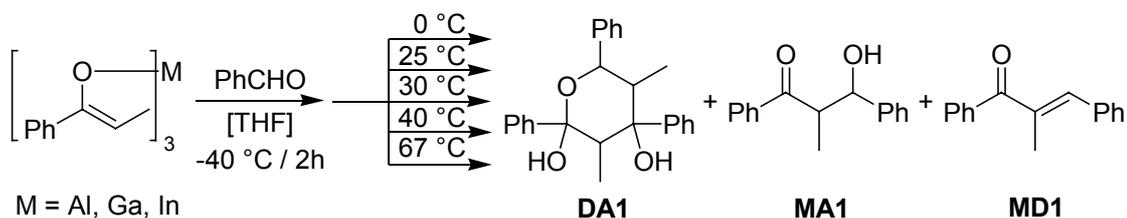


Abbildung 87. Dominoaldolreaktion mit Propiophenonenolaten mit Benzaldehyd bei verschiedenen Temperaturen.

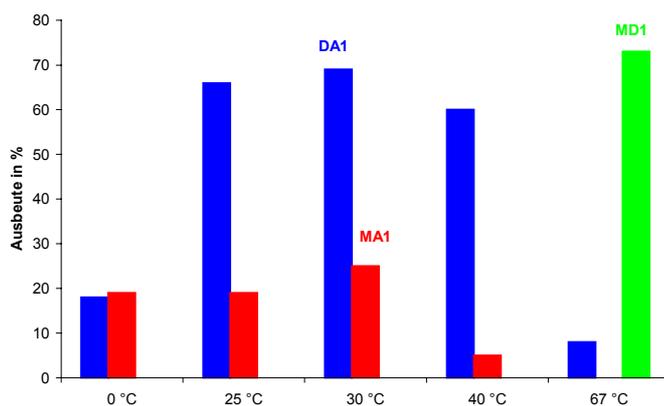


Abbildung 88. Produktverteilung mit Aluminium(III)chlorid in Abhängigkeit von der Temperatur.

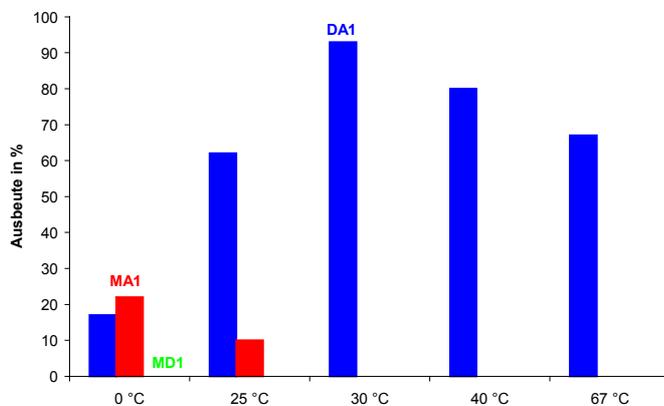


Abbildung 89. Produktverteilung mit Gallium(III)chlorid in Abhängigkeit von der Temperatur.

DISKUSSION

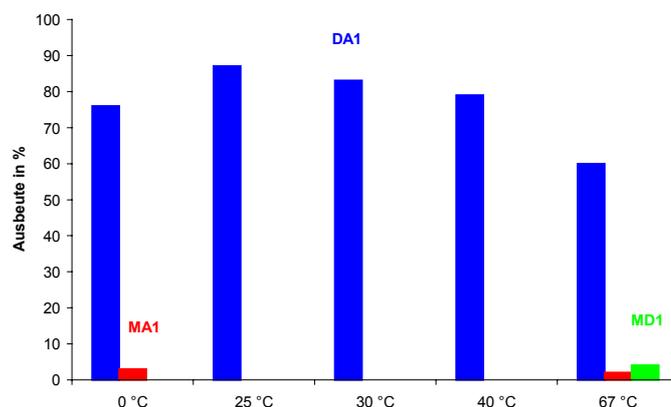


Abbildung 90. Produktverteilung mit Indium(III)chlorid in Abhängigkeit von der Temperatur.

Wie aus den Abbildung 88 - Abbildung 90 deutlich wird, wurde die maximale Ausbeute an **DA1** bei 25-30 °C erhalten, während der Anteil an Monoaldolprodukt **MA1** mit zunehmender Temperatur abnimmt. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß bei höheren Temperaturen das Monoaldolprodukt **MA1** in das Dominoaldolprodukt **DA1** überführt wird. Eine weitere interessante Beobachtung konnte bei den Experimenten mit Gallium als Koordinationsmetall gemacht werden. Dort wurde bei 20 °C ein weiteres Diastereomer von **DA1** detektiert, welches bei Erhöhung der Temperatur wieder verschwand. Dies läßt die Vermutung zu, daß es sich in das cyclische Halbacetal **DA1** umgewandelt haben muß (vgl. Tabelle 1).

Wird die Reaktionstemperatur weiter auf 67 °C erhöht, nimmt die Ausbeute an **DA1** ab, und in gleichem Maße wird ein neues Produkt gebildet, welches als das Aldolkondensationsprodukt **MD1** aus Propiophenon und Benzaldehyd identifiziert werden konnte. Etwas ausgeprägter wurde diese Nebenreaktion bei den Experimenten mit Aluminium als Koordinationsmetall beobachtet; hier konnte **MD1** mit einer Ausbeute von 73% erhalten werden. Dieses Verhalten läßt sich mit dem etwas stärkeren Lewis-säuren-Charakter des Aluminiums gegenüber dem Gallium bzw Indium erklären. Für die Bildung des Aldolkondensationsproduktes **MD1** wurde von *Söllner* folgender Mechanismus vorgeschlagen.⁶⁰

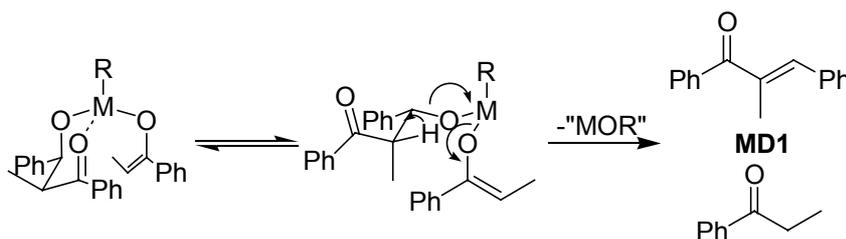


Abbildung 91. Mechanismus der Bildung des Aldolkondensationsproduktes **MD1**.

DISKUSSION

Das Monoaldolat kann hierbei aufgrund der Koordination der Carbonylfunktion an das Metallzentrum einen sechsgliedrigen Übergangszustand für die Protonübertragung auf die zweite am Metallzentrum gebundene Enolateinheit ausbilden. Dieser Prozess wird durch die anschließende Tautomerisierung des Enols zum entsprechenden Keton irreversibel. Da während der Domino-Aldol-Reaktionskaskade sämtliche Schritte reversibel sind, werden über diese irreversible Reaktion dem System die Edukte aus dem Gleichgewicht entzogen. Nur so läßt sich der drastischen Abfall der Produktausbeute von **DA1** bei der Dominoaldolreaktion mit Aluminium als Koordinationsmetall erklärt. Um weitere Beweise für die Reversibilität der Dominoaldolreaktion zu erhalten, wurden einige Kontrollexperimente durchgeführt. Zum einen wurde die Produktbildung in Abhängigkeit von der Zeit verfolgt (vgl. Abbildung 93); hier konnte am Beispiel der Dominoaldolreaktion mit Gallium als Koordinationsmetall sehr deutlich beobachtet werden, wie zunächst das Monoaldolprodukt **MA1** gebildet wird, im weiteren Verlauf der Reaktion der Anteil an **MA1** abnimmt und dafür der Anteil an **DA1** deutlich zunimmt.

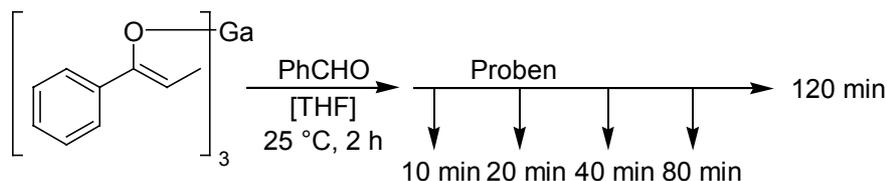


Abbildung 92. Dominoaldolreaktion mit Galliumtrisenolat nach verschiedenen Reaktionszeiten.

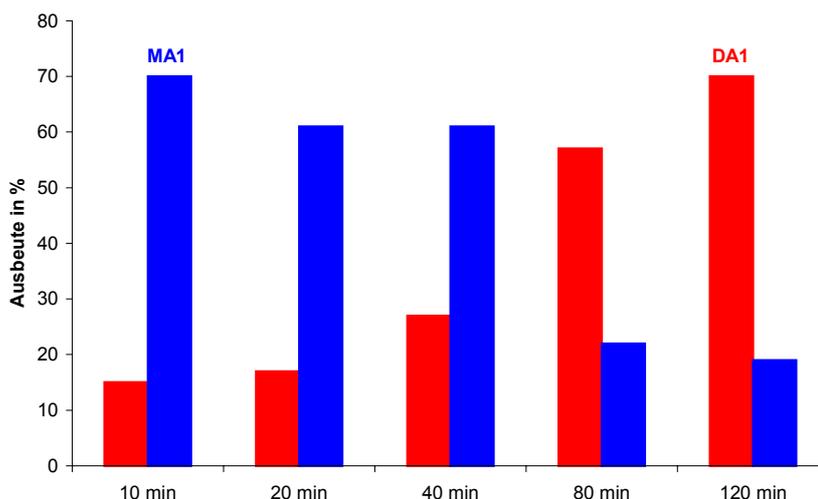


Abbildung 93. Zeitabhängige Dominoaldolreaktion mit Propiophenon, Benzaldehyd und Gallium als Koordinationsmetall.

In einem anderen Experiment konnte durch Zugabe von weiterem Aldehyd das Gleichgewicht der Reaktion derartig beeinflusst werden, daß sich gebildetes

DISKUSSION

Dominoaldolprodukt **DA1** wieder in Monoaldolprodukt **MA1** umwandelte (vgl. Abbildung 94).

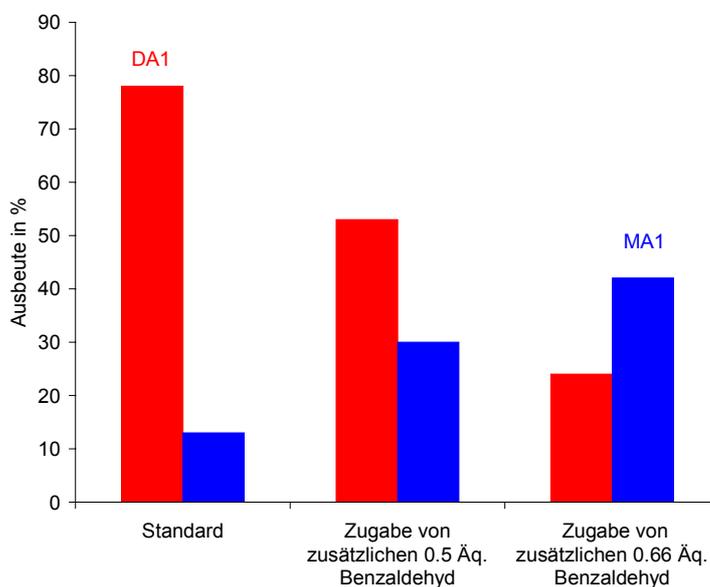


Abbildung 94. Verlauf der Produktbildung durch Zugabe von weiteren Äquivalenten an Benzaldehyd.

Diese experimentellen Ergebnisse zeigen, daß sämtliche bei der Metall vermittelten Dominoaldolreaktion stattfindenden Reaktionen reversibel sein müssen.

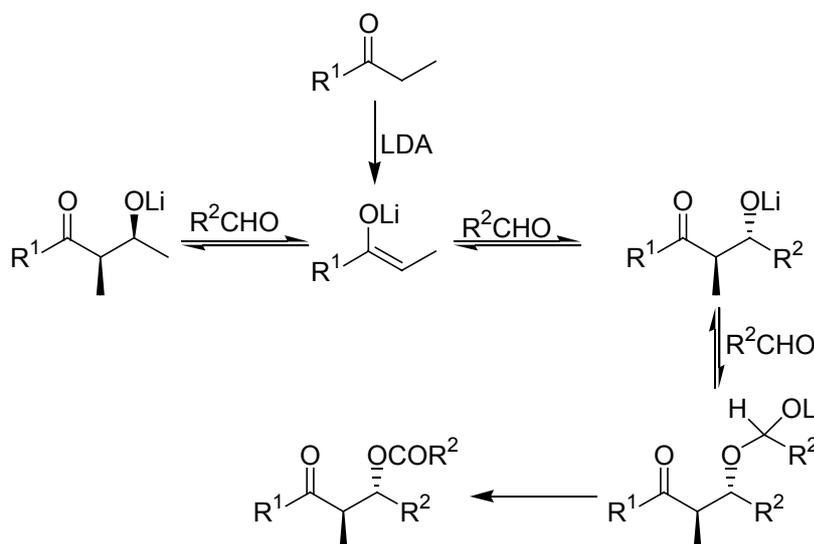


Abbildung 95. Tandem-Aldol-Tishchenko-Reaktion eines Enolats mit zwei Äquivalenten Aldehyd.^{75,76}

In der Regel stellen Aldoladdition reversible Prozesse dar. So sind z.B. bei der Tandem-Aldol-Tishchenko-Reaktion (vgl. Abbildung 95) die Aldoladditionsschritte vollständig reversibel, und erst die Hydridübertragung ist der konfigurationsbestimmende Schritt.^{75,76}

5.1.2 Stereochemie der Dominoaldolreaktion

Die relative Konfiguration von **DA1** konnte durch eine Röntgenstrukturanalyse vollständig geklärt werden (s. Abbildung 56). Hierdurch konnte eindeutig bewiesen werden, daß sämtliche Alkyl- und Arylsubstituenten in äquatorialen Positionen stehen, während beide Hydroxyfunktionen axiale Positionen einnehmen. Eine erste mechanistische Interpretation für die Titan- unterstützte Dominoaldolreaktion wurde von *Söllner* beschrieben.⁶⁰

Es wird davon ausgegangen, daß im ersten Schritt in Analogie zu den Titanenolaten zunächst die *anti*-Aldolate gebildet werden (s. Abbildung 96).⁷⁰ Dabei durchläuft die metallgebundene Zwischenstufe einen wannenförmigen Übergangszustand, in dem alle größeren Substituenten äquatorial angeordnet sind. Im nächsten Schritt wird nun das so gebildete Zwischenprodukt an der Carbonylfunktion von einer zweiten Enolatinheit in der Weise angegriffen, daß dabei ein Metallobicyclus als Übergangszustand durchschritten wird. Der Übergangszustand sollte in einer Boot-Sessel-Konformation vorliegen, welche dem System erlaubt, sämtliche sterisch anspruchsvollen Substituenten in äquatoriale bzw. pseudoäquatoriale Positionen anzuordnen. Das entstehende Dominoaldolprodukt wird durch das Metallatom koordiniert und liegt in der durch den Übergangszustand bestimmten Boot-Sessel-Konformation vor.

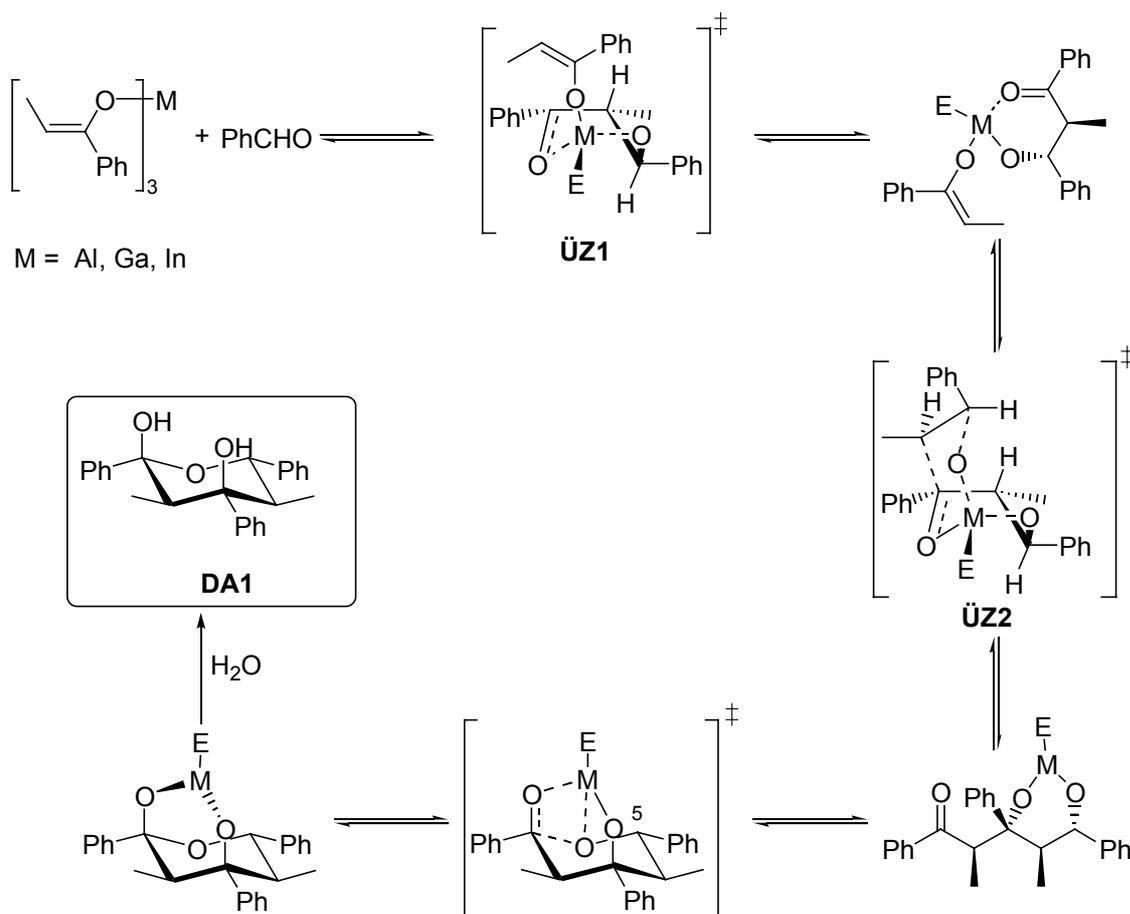


Abbildung 96. Mechanismus der Dominoaldolreaktion mit Propiophenonenolat und Benzaldehyd.

Im letzten Schritt findet dann die Hemiacetalbildung statt, bei der die Metall-O-Bindung des an C5 gebundenem Sauerstoffatoms gelöst und die Carbonylfunktion des Dominoaldolproduktes unter Ausbildung des cyclischen Halbacetals angegriffen wird. Die beiden gebildeten Hydroxyfunktionen bleiben am Metallzentrum koordiniert und kommen somit in einer axiale Position zu liegen. Alle anderen Substituenten nehmen in dem so gebildeten Tetrahydropyran eine äquatoriale Stellung ein. Durch die wäßrige Aufarbeitung wird der Metallkomplex herausgelöst und das cyclische Dominoaldolprodukt freigesetzt.

5.1.3 Variation der eingesetzten Substrate

Zunächst wurden einige Variationen auf der Seite der Aldehydkomponente vorgenommen. So konnten erfolgreich aromatische und aliphatische Aldehyde eingesetzt zu den entsprechenden Tetrahydropyran-2,4-diole umgesetzt werden. Ebenso konnten

DISKUSSION

doppelte Dominoaldolreaktionen mit den entsprechenden Dialdehyden (vgl. 4.2.7) durchgeführt werden. Sogar sterisch anspruchsvolle Aldehyde, wie 9-Anthracenaldehyd und 2,5-Dimethylbenzaldehyd, aber auch Furfural und Zimtaldehyd führten hier zum Erfolg (vgl. Tabelle 8). Vergleicht man hierbei die Produktbildung verschiedener para-substituierter Benzaldehydderivate, stellt man fest, daß die Ausbeute der verschiedenen Tetrahydropyran-2,4-diole stark von der Substitution am aromatischen Ring abhängig ist.

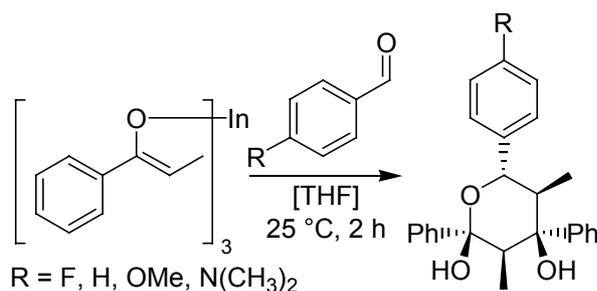


Abbildung 97. Dominoaldolreaktion mit elektronarmen und-reichen Benzaldehydderivaten

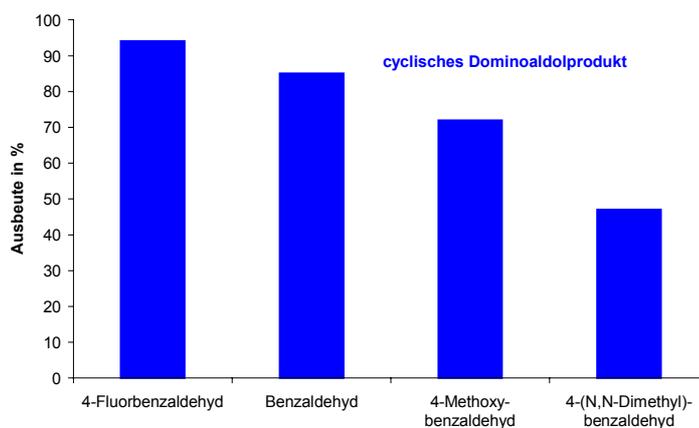


Abbildung 98. Verlauf der Produktbildung der Dominoaldolreaktion beeinflusst durch die Substituenten am aromatischen Ring des Benzaldehyds.

Sterische Einflüsse können in diesen Fällen eigentlich nicht zum Tragen kommen. Vielmehr muß sich der Verlauf der Produktbildung durch die elektronischen Einflüsse der Substituenten am aromatischen Ring der Aldehydkomponente erklären lassen. Einen ähnlichen Trend fand *Denmark* bei der Aldolreaktion von Cycloheptanonolaten mit verschiedenen substituierten Benzaldehyden.⁷⁷ Er fand heraus, daß elektronenreiche Aldehyde eine Präferenz zur *syn*-Selektivität. Diesen Effekt begründete er mit einer

DISKUSSION

engeren Bindung der elektronenreichen Aldehyde an das Silicium-Zentralatom im Gegensatz zu den elektronenarmen Vertretern.

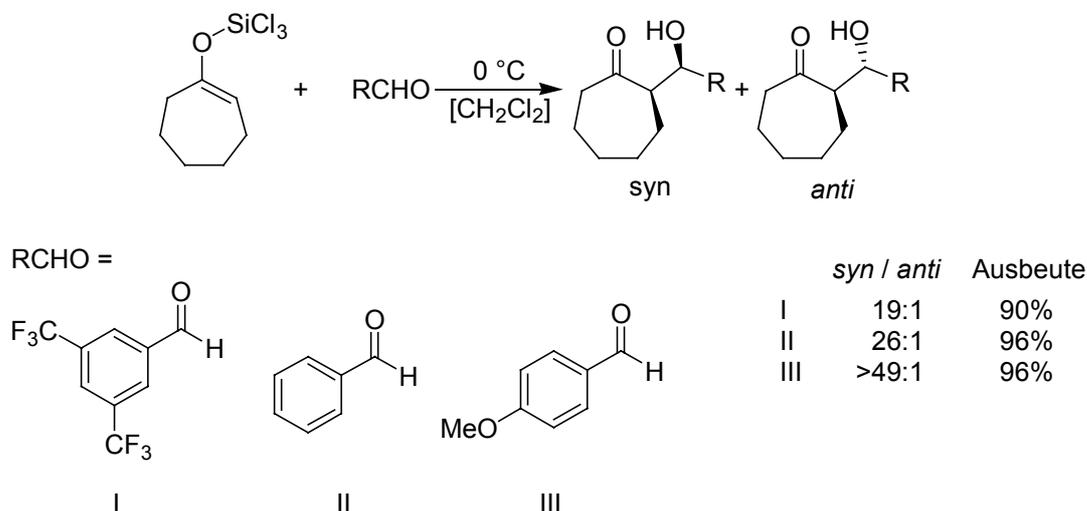


Abbildung 99. Aldolreaktion von Cycloheptanonolenaten mit elektronenreichen und –armen Benzaldehyden.

Desweiteren wurden bei den Experimenten mit Furfural zwei Diastereomere identifiziert, und die Produktbildung zu **DA5** und **DA5'** zeitabhängig und temperaturabhängig untersucht. Bei der temperaturabhängigen Untersuchung wurden Parallelen zu den Versuchen von *Söllner* festgestellt.⁶⁰ Deutlich ist zu erkennen, daß bei tiefen Temperaturen zwei Diastereomere gebildet werden (**DA5**, **DA5'**); bei Erhöhung der Temperatur läßt sich ein Trend erkennen, daß sich **DA5** in **DA5'** umwandelt (vgl. Tabelle 4). Ebenso kann auch hier bei hohen Reaktionstemperaturen die Nebenreaktion zum Aldolkondensationsprodukt beobachtet werden (vgl. Abbildung 91). Aus den Ergebnissen wird deutlich, daß hierbei **DA5'** sowohl das kinetisch als auch thermodynamisch bevorzugte Produkt darstellt. Die relative Konfiguration von **DA5** und **DA5'** konnte, da keine für eine röntgenographische Analyse geeigneten Kristalle erhalten wurden, durch verschiedene NMR-spektroskopische Experimente bestimmt werden. Daß es sich sowohl bei **DA5** als auch **DA5'** um ein Addukt aus zwei Propiophenoneinheiten und einer Furfuraleinheit handelte, konnte durch eine passende Elementaranalyse geklärt werden. Durch den Vergleich der NMR-Verschiebungen und Kopplungskonstanten von **DA5** mit **DA1** (NMR-Ergebnisse eindeutig bestätigt durch Kristallstrukturanalyse von **DA1**) konnte die relative Konfiguration der Substituenten ermittelt werden. Hierbei kommen bei

DISKUSSION

DA5 sämtliche Alkyl- und Arylsubstituenten wie bei **DA1** in äquatorialen Positionen zu liegen, während die Hydroxyfunktionen axiale Positionen einnehmen (vgl. Abbildung 100). Die relative Konfiguration der Substituenten von **DA5'** wurde mit Hilfe eines 400 MHz NOE-experiments ermittelt (vgl. Abbildung 63 und Abbildung 64). Aus diesen experimentellen Befunden muß für die Struktur von **DA5'** einen sesselförmiger Ring angenommen werden, in dem sämtliche große Substituenten mit Ausnahme der Methylgruppe an C2 äquatoriale Positionen einnehmen (vgl. Abbildung 100).

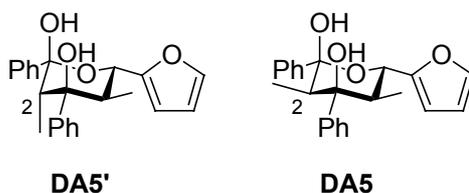


Abbildung 100. Struktur der Dominoaldolprodukte **DA5** und **DA5'**.

Überraschend ergaben semiempirische AM1-Rechnungen, bei denen die Geometrie der verschiedenen möglichen Stereoisomere optimiert wurde, daß **DA5** das thermodynamisch stabilere Produkt ist.

Tabelle 22 Ergebnisse der AM1 Rechnungen mit Spartan

Produkt	Tetrahydropyrandiol	
	[kcal/mol]	Bemerkung
DA5	- 84.965	Sessel
DA5'	- 82.372	Sessel

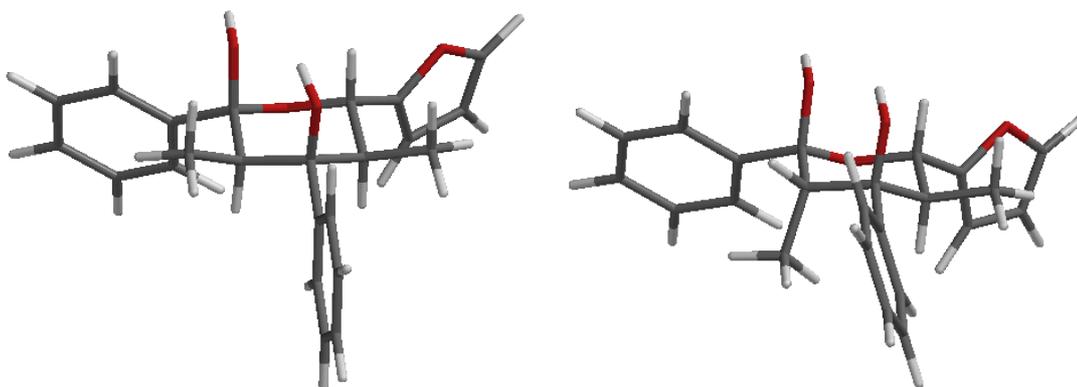


Abbildung 101 Energieminimumsstrukturen von **DA5** (links) und **DA5'** (rechts)

DISKUSSION

Tabelle 23. Ausbeute der Produkte bei der Dominoaldolreaktion von Propiophenon mit Furfural bei verschiedenen Temperaturen.

Temperatur	Gebildete Reaktionsprodukte			
	DA5' [%]	DA5 [%]	MA2 [%]	MD2 [%]
-40 °C	3	-	66	-
-20 °C	11	6	44	-
0 °C	29	13	33	-
25 °C	40	10	30	-
40 °C	23	6	11	11
50 °C	22	4	12	19

Eine Erklärung dafür, daß trotzdem **DA5'** bei der Dominoaldolreaktion gebildet wird, könnte sein, daß es durch Aggregationsphänomene der Metalltrisenolate bei der Reaktionskaskade zu **DA5'** zu sterischen Hinderungen kommt. Wahrscheinlich komplexiert die Sauerstofffunktion des Furanrings mit einem zweiten Metalltrisenolat (vgl. Abbildung 102) und durch den dadurch entstehenden sterischen Anspruch wird das System gezwungen, die zweite Enolateinheit in der Weise einzubauen, daß die Methylgruppe an C2 in einer axialen Position zu liegen kommt.

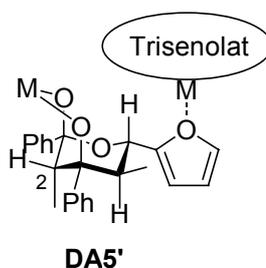


Abbildung 102. Komplexierung eines weiteren Trisenolats über den Furanring.

Diese experimentellen Befunde zeigen, daß das System eine Vielzahl an Aldehydvertretern toleriert. Etwas intoleranter ist die Dominoaldolreaktion beim Versuch die Enolatkomponenten zu variieren. So ist es möglich, bei Verwendung von Butyrophenon mit elektronenarmen und –reichen Benzaldehydderivaten Tetrahydropyran-2,4-diole herzustellen. Wechselt man zu 2-Methoxy-1-phenylethan-1-on als Enolatquelle, gelingt die Reaktion nur noch mit elektronenreichen bzw. schwach elektronenarmen Benzaldehydderivaten (vgl. Tabelle 16). Interessanterweise wird bei der

DISKUSSION

Reaktion auch noch der sterisch anspruchsvolle 9-Anthracenaldehyd akzeptiert. Außerdem konnten bei der Reaktion mit Benzaldehyd drei verschiedene Diastereomere isoliert und identifiziert werden. Bei der Untersuchung der Temperaturabhängigkeit der Reaktion mit Benzaldehyd wurde auch hier beobachtet, daß bei Erhöhen der Temperatur die entstandenen Diastereomere in ein einziges überführt werden konnten, was einen weiteren Beweis für die Reversibilität der Dominoaldolreaktion darstellen. Da **DA18** sowohl bei tiefen als auch bei hohen Temperaturen das Hauptprodukt in der Dominoaldolreaktion mit 2-Methoxy-1-phenylethan-1-on und Benzaldehyd darstellt, läßt den Schluß zu, daß **DA18** gegenüber **DA18'** und **DA18''** sowohl das kinetisch als auch thermodynamisch begünstigte Produkt ist. Da von diesen cyclischen Hemiacetalen keine röntgenfähige Kristalle erhalten werden konnten, wurde die relative Konfiguration dieser Verbindungen mittels NMR-Spektroskopie bestimmt (vgl. 4.4.4). Überraschend war die Analyse der Ergebnisse von semiempirischen AM1-Rechnungen der Dominoaldolprodukte **DA18-DA18''**.

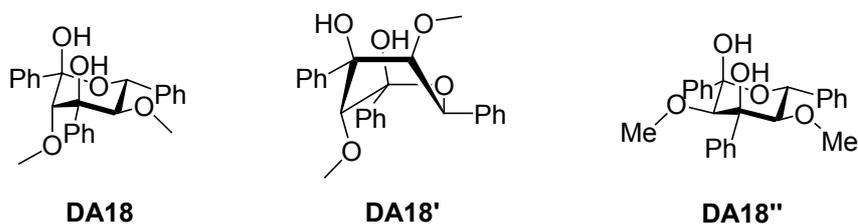
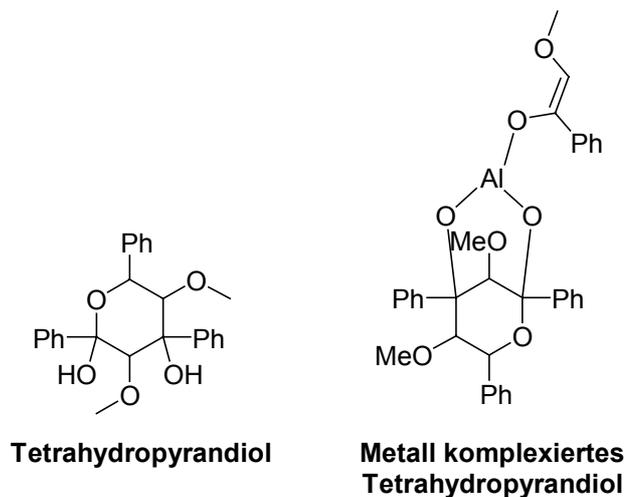


Abbildung 103 Strukturen der Dominoaldolprodukte **DA18-DA18''**.

Die Ergebnisse zeigten, daß **DA18** bis zu 3 kcal/mol energiereicher ist als **DA18'** und **DA18''**, und dennoch entsteht **DA18** als Hauptprodukt in dieser Dominoaldolreaktion.

DISKUSSION

Tabelle 24. Ergebnisse der AM1 Rechnungen mit Spartan.



Produkt	Tetrahydropyrandiol [kcal/mol]	Metall komplexiertes Tetrahydropyrandiol [kcal/mol]	Bemerkung
DA18	- 128,411	- 186,095	Sessel
DA18'	- 129,327	- 193,524	Wanne
DA18''	- 131,234	- 190,678	Sessel

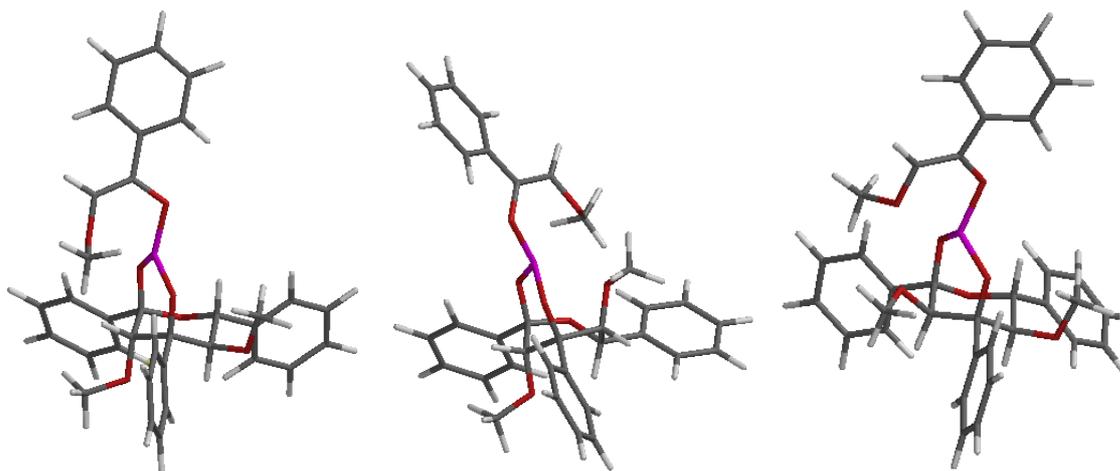


Abbildung 104. Energieminimumsstrukturen von DA18 (links) DA18' (mitte) und DA18'' (rechts).

Ähnlich wie bei **DA5** und **DA5'** kann auch hier keine eindeutige Erklärung gegeben werden. Es könnte natürlich auch hier, durch die zusätzlichen Sauerstofffunktionalitäten der Methoxygruppen zu Aggregationsphänomenen der Metalltrisenolate kommen, welche die Bildung von **DA18** bevorzugen.

5.1.3.1 STEREOCHEMISCHER VERLAUF DER DOMINOALDOLREAKTION ZU **DA18**

Da das Enolat von 2-Methoxy-1-phenylethan-1-on auch schon bei tiefen Temperaturen als *syn-anti*-Gemisch vorliegt (vgl. 4.4.2) und mit beiden Enolaten die *anti*-Aldolate gebildet werden können (vgl. Abbildung 105), konnte nicht zweifelsfrei geklärt werden welches die reaktive Spezies ist.

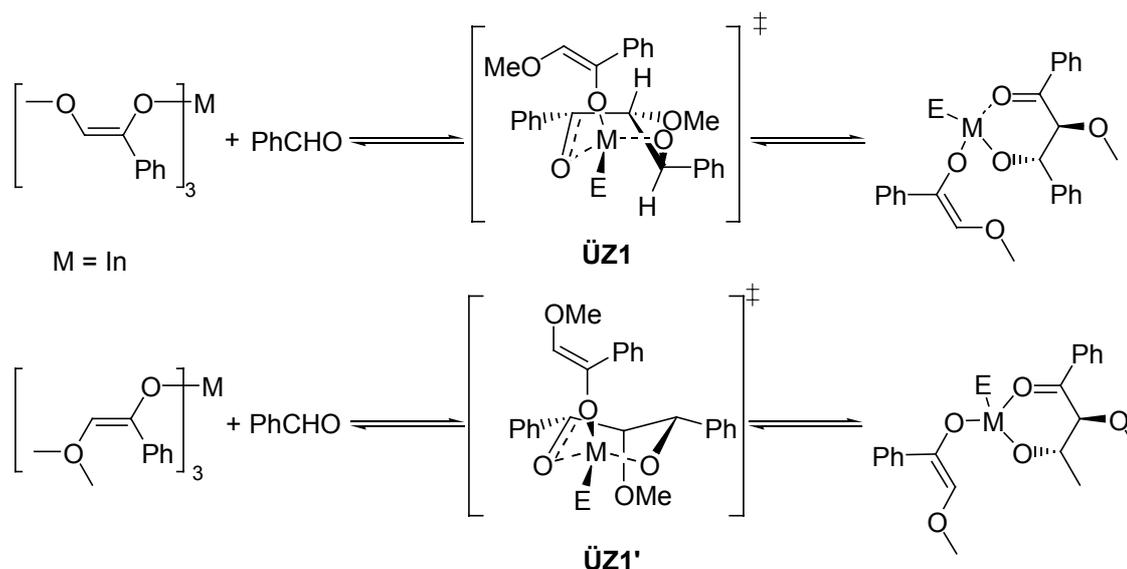
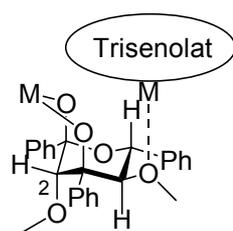


Abbildung 105. Antialdolatbildung mit *Z*-Enolat (oben) und *E*-Enolat (unten).

Der erste Schritt der Sequenz verläuft wahrscheinlich in Analogie zu dem von *Söllner* postuliertem Mechanismus der Dominoaldolreaktion über einen wannenförmigen Übergangszustand (ÜZ1), in dem alle großen Substituenten äquatorial angeordnet sind.⁶⁰

Daran anschließend wird im nächsten Aldoladditionsschritt das gebildete *anti*-Aldolat nucleophil von einer weiteren Enolatinheit angegriffen. Ganz analog zu dem von *Söllner*⁶⁰ vorgeschlagenen Mechanismus wird wahrscheinlich ein bicyclischer Übergangszustand durchlaufen mit dem Unterschied, daß nun hierbei die zusätzlichen Sauerstofffunktionalitäten mit einem weiteren Metallzentrum komplexieren können, somit der Angriff der zweiten Enolatinheit an das Monoaldolat (vgl. Mechanismus **DA1**) behindert wird und das System diesem sterischen Druck in der Weise ausweicht, daß die Methoxygruppe an C2 axial eingebaut wird (vgl. Abbildung 106). Es ist zu vermuten, daß diese Komplexierung ebenfalls zu einer kinetischen Stabilisierung führt und somit erklären würde warum **DA18** auch das kinetisch begünstigte Produkt ist (vgl. Tabelle 14)



DA18

Abbildung 106. Komplexierung eines weiteren Trisenolats.

Im letzten Schritt wird dann die Carbonylfunktion durch die Alkoholatfunktion der ersten Enolateinheit unter Ausbildung des cyclischen Halbacetals angegriffen. In dem so gebildeten Tetrahydropyran-2,4-diol stehen alle sterisch anspruchsvolle Substituenten äquatorial bis auf die Methoxy-Gruppe an C2; sie kommt in einer axialen Position zu liegen.

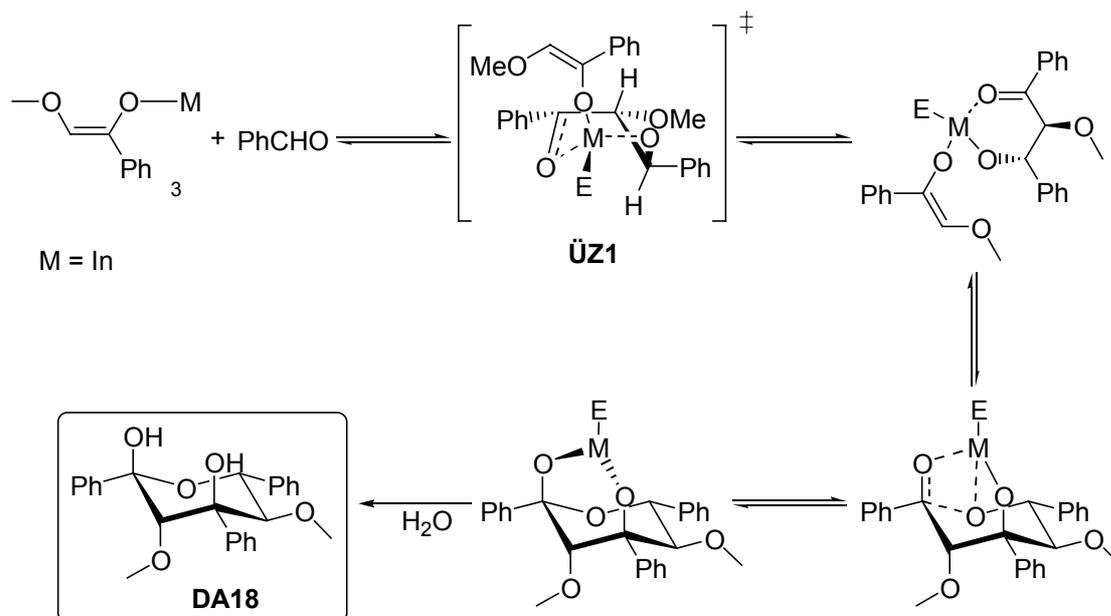


Abbildung 107. Stereochemischer Verlauf der Dominoaldolreaktion von DA18.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde geklärt in wie weit das 2-Benzyloxy-1-phenylethanon als Enolatquelle in der Dominoaldolreaktion eingesetzt werden kann. Hier führten lediglich die Experimente mit Benzaldehyd und 4-Fluorbenzaldehyd (DA22 und DA23) zum Erfolg. Dies ist damit zu erklären, daß wie auch bei den Verbindungen DA18–DA21 die Indiumtrisenolate vermutlich Aggregationen eingehen, welche einen Verlauf des Reaktionsmechanismus wie bei DA1 verhindern. Aus der dadurch stark abgeschirmten Spezies entstehen dann bevorzugt die Dominoaldolprodukte mit der Benzyloxygruppe an C2 in äquatorialer Position. Bei sterisch anspruchsvolleren

DISKUSSION

Aldehyden welche für die Reaktion mehr Platz benötigen, kann somit eine Dominoaldolreaktion nicht mehr durchgeführt werden.

Um etwas mehr über die Reaktivitäten der einzelne Enolate zu erfahren, wurden Experimente durchgeführt, bei denen Indiumtrisenolate des Propiophenons, Butyrophenons und des Acetophenons in einem Ansatz hergestellt und mit einem Äquivalent Benzaldehyd umgesetzt wurden (vgl. Abbildung 52). Aus dem Rohprodukt des Syntheseversuchs konnte neben **DA1** in 20% und **DA13** in 5% das gemischte Dominoaldolprodukt **DAK** als Hauptprodukt mit 30% Ausbeute identifiziert werden (vgl. Abbildung 108).

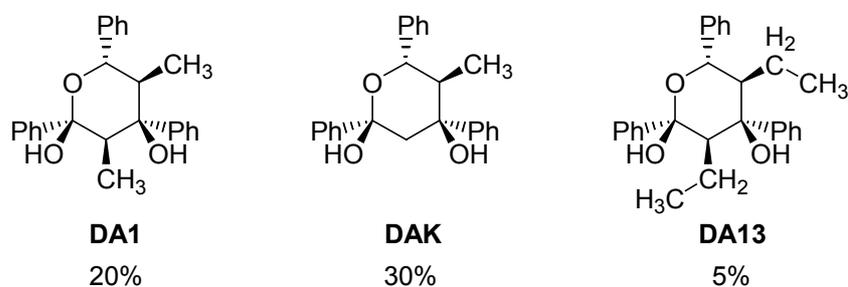


Abbildung 108 Strukturen der Dominoaldolprodukte **DA1**, **DAK** und **DA13**.

Diese experimentellen Befunde lassen den Schluß zu, daß im ersten Aldoladditions-Schritt eine Präferenz für das Propiophenon besteht. Interessanterweise ergibt sich für den zweiten Aldoladditions-Schritt ein umgedrehtes Bild. Hier wird bevorzugt das Enolat des Acetophenons in das Molekül eingebaut, das nach dem Ringschluß das cyclische Halbacetal **DAK** bildet. Intensive Untersuchungen von *Haeuseler*⁸⁵ auf dem Gebiet der sequentiellen Aldolreaktion ergaben, daß das deprotonierte Monoaldolprodukt aus Acetophenon und Benzaldehyd zum einen Dehydratisierung eingeht, und zum andern durch eine Retroaldolreaktion das Enolat wieder freisetzt wird (vgl. Abbildung 109).

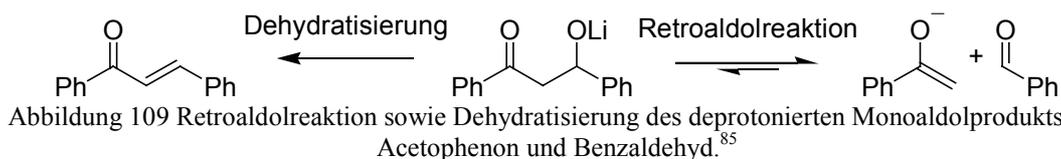


Abbildung 109 Retroaldolreaktion sowie Dehydratisierung des deprotonierten Monoaldolprodukts aus Acetophenon und Benzaldehyd.⁸⁵

Für den zweiten Aldoladditions-Schritt scheinen diese Nebenreaktionen keine Rolle zu spielen, da das gebildete Dominoaldolprodukt **DAK** als Hauptprodukt identifiziert werden konnte. Im Gegensatz hierzu scheint das Enolat des Butyrophenons

sowohl im ersten Aldoladditions-Schritt als auch bei der zweiten Aldoladditions-Reaktion die geringste Reaktivität zu besitzen.

5.2 Mehrfache Dominoaldolreaktion

Bei den Syntheseversuchen zur mehrfachen Dominoaldolreaktion über zwei verschiedene Metallzentren traten Probleme auf. In orientierenden Vorversuchen konnte gezeigt werden, daß die Dominoaldolreaktion mit Titankomplexen in moderaten Ausbeuten an einem Metallzentrum verlaufen kann (vgl. Tabelle 20). Beim Einsatz von Metallkomplexen mit zwei nebeneinander liegenden Metallzentren konnte in keinem Fall ein Additionsprodukt einer mehrfachen Dominoaldolreaktion detektiert werden. Lediglich das cyclische Halbacetal **DA1** wurde identifiziert, welches an einem einzigen Metallzentrum gebildet wird.

Auch der Einsatz von offenkettigem **DO1** brachte nicht den erwünschten Erfolg. Es sollte versucht werden, zunächst durch die Verwendung des offenkettigen Dominoaldolproduktes **DO1** ein Metallzentrum abzusättigen, um dann im Verlauf der Reaktion an das zweite Metallzentrum Enolateinheiten zu binden. Damit sollte eine Reaktion von einem zum anderen Metallzentrum forciert werden. Leider konnte nach eingehender Untersuchung der Reaktionsmischungen kein Hinweis für diese Reaktion gefunden werden. Zum einen ist wahrscheinlich die Reaktivität des **DO1** stark herabgesetzt, so daß die Nucleophilie des Enolats nicht ausreicht, um an der Carbonylfunktion des offenkettigen Dominoaldolproduktes **DO1** anzugreifen; zum anderen wurden Spaltungsprodukte identifiziert, die auf eine Retroaldolreaktion hindeuten.

6 ZUSAMMENFASSUNG

6.1 Dominoaldolreaktion

Es wurden erfolgreich die Metallenolate der Gruppe 13 in der Dominoaldolreaktion zum Aufbau von Tetrahydropyran-2,4-diolen eingesetzt. Dabei wurde eine Reaktionskaskade durchlaufen, bei der 5 neue stereogene Zentren neu gebildet wurden.

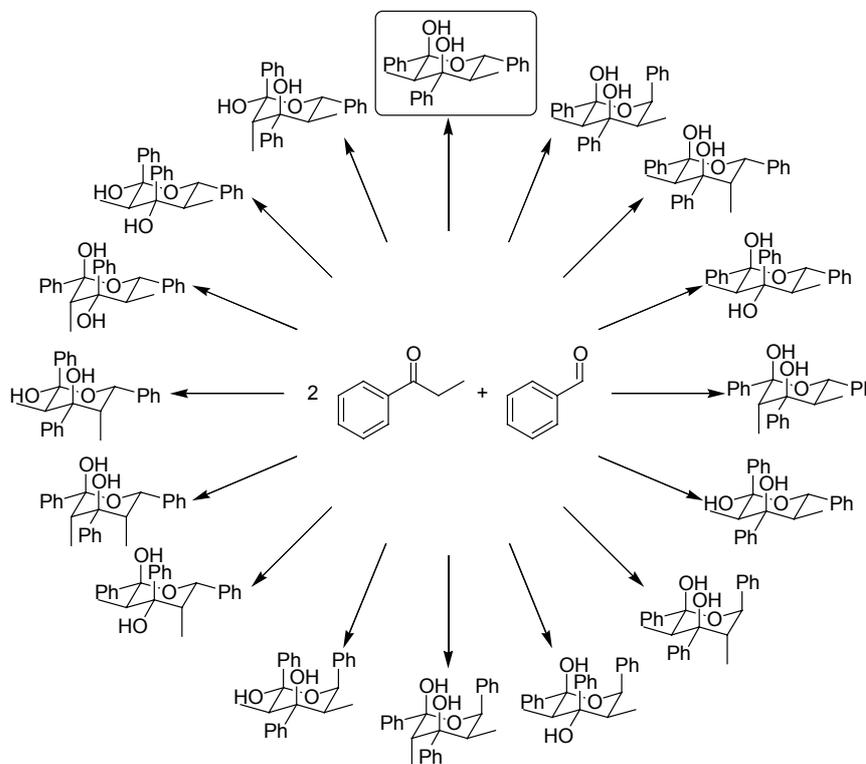


Abbildung 110. 16 mögliche Diastereomere bei der Dominoaldolreaktion mit Propiophenon und Benzaldehyd.

Durch die optimale Reaktionsführung wurde lediglich ein einziges Stereoisomer aus 16 möglichen synthetisiert (s. Abbildung 110). Verschiedenste Produkte (**DA1-DA23**) konnten auf diese Weise hergestellt werden (s. Abbildung 111)

ZUSAMMENFASSUNG

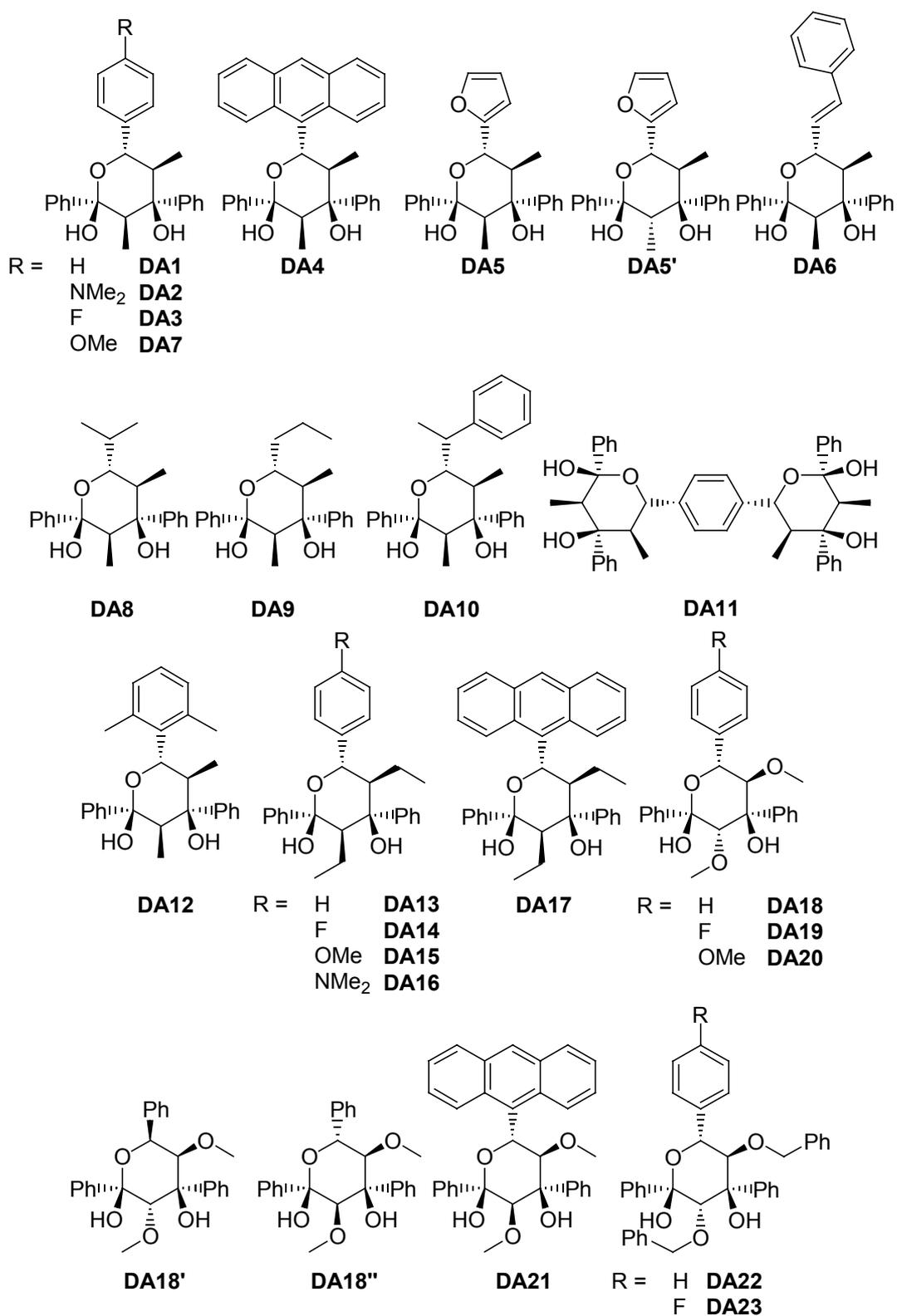


Abbildung 111. Produkte der Dominoaldolreaktion mit verschiedenen Aldehyden und Ketonen und Indium als Koordinationsmetall.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde gezeigt, daß innerhalb der 13 Gruppe die Indiumtrisenolate am erfolgreichsten in der Dominoaldolreaktion eingesetzt werden konnten, was auf die physikalischen Eigenschaften wie Ionerradius, Elektronegativität und Ladungsdichte des Indium(III)ion zurückzuführen ist. Aufgrund der erhaltenen Ergebnisse aus der Indium gesteuerten Dominoaldolreaktion mit Propiophenon und Butyrophenon konnte ein mechanistisches Modell der Produktbildung erarbeitet werden (s. Abbildung 112).

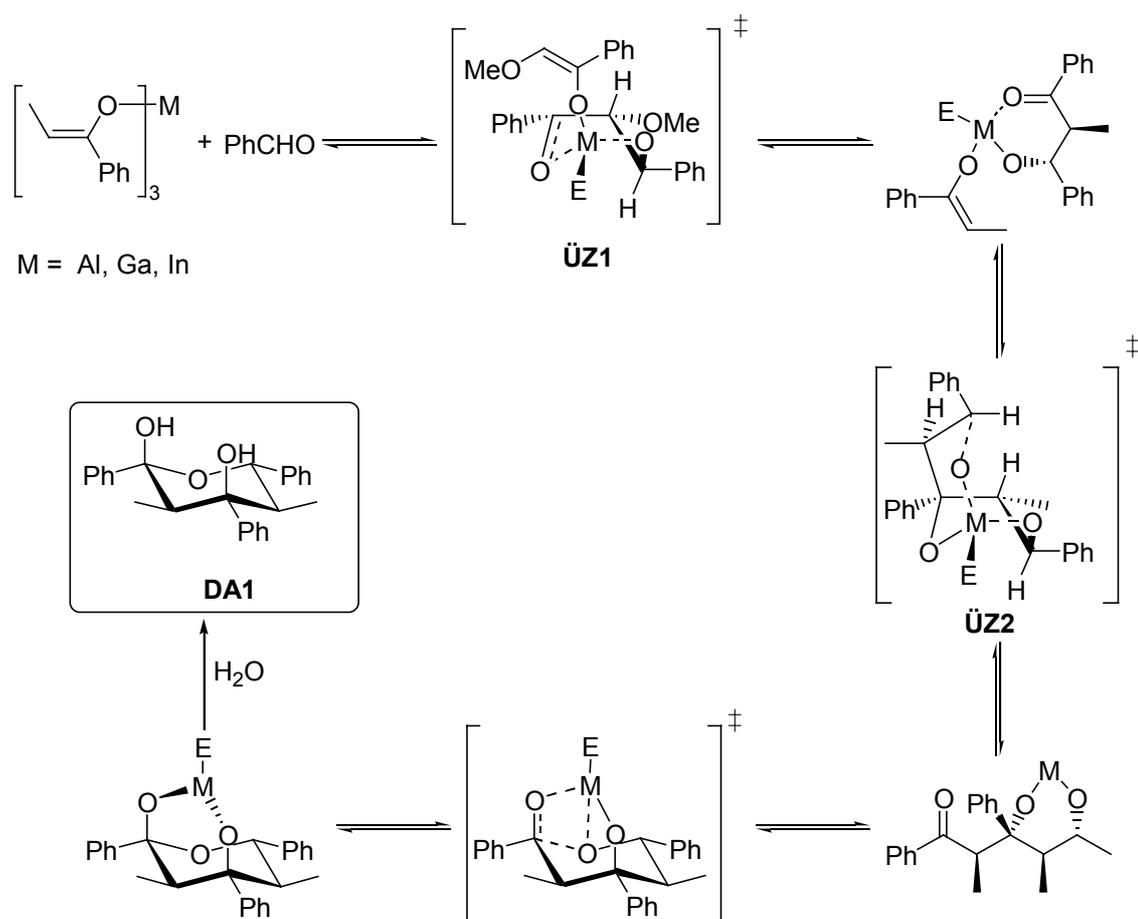


Abbildung 112. Mechanistischer Ablauf der Dominoaldolreaktion am Beispiel des 2,4-Diphenyltetrahydropyran-2,4-diols (**DA1**).

Die relative Konfiguration wurde im Fall des **DA1** und **DA12** mittels Röntgenstruktur einwandfrei bestimmt, während sonst die relative Konfiguration der Produkte durch NMR-spektroskopische Methoden geklärt wurden. Bei der Dominoaldolreaktion mit 2-Methoxy-1-phenylethan-1-on konnte ein Diastereomer als Hauptprodukt identifiziert und charakterisiert werden. Basierend auf den erhaltenen Ergebnissen in diesem Fall wurde folgender Mechanismus postuliert.

ZUSAMMENFASSUNG

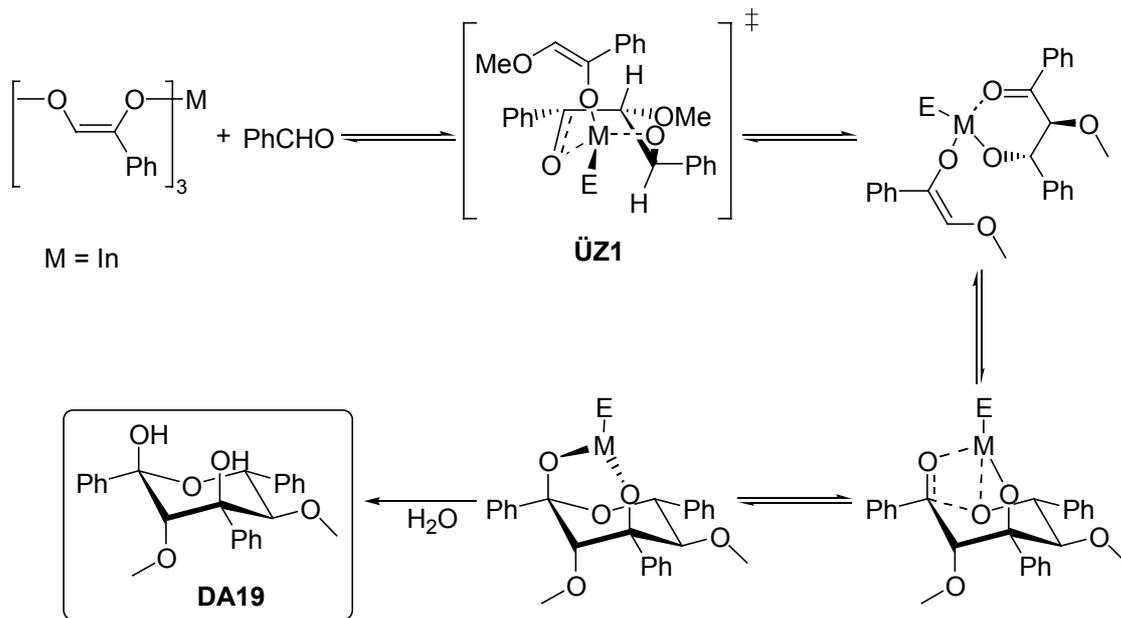


Abbildung 113. Mechanistischer Ablauf der Dominoaldolreaktion von **DA18**.

Trotz einiger erfolgreicher Vorversuche zur Dominoaldolreaktion mit Brenzcatechinliganden und Titan(IV) als Koordinationsatom konnte eine mehrfache Dominoaldolreaktion über zwei ortstrennte Metallzentren nicht in einen synthetischen Erfolg überführt werden.

7 AUSBLICK

Die Dominoaldolreaktion von Metallenolaten der 13. Gruppe wurde hier als eine Methode zur Synthese der unterschiedlichsten Tetrahydropyran-2,4-diole vorgestellt. Da die Reaktion diastereoselektiv, verläuft wurde lediglich eines von 16 möglichen Stereoisomeren gebildet. Einige wichtige Punkte sollten bezüglich dieser Reaktion noch weiter untersucht werden:

Es wäre wünschenswert, wenn es gelänge, die Dominoaldolreaktion enantioselektiv durchzuführen; dafür wären mehrere Ansätze denkbar. Zum einen sollte es möglich sein, durch den Einsatz von chiralen Enolaten eine Präferenz für ein einziges Enantiomer in der Dominoaldolreaktion zu erhalten.

Zum anderen könnte die chirale Information auch über das Metallzentrum auf die Reaktion übertragen werden. Hierfür könnten TADDOLe oder Binaphthole als chirale Liganden am Metallzentrum eingesetzt werden.

Ein weiterer Ansatz wäre, durch die Verwendung von geschützten Hydroxyketonen in der Dominoaldolreaktion und anschließendem Entschützen, einen Syntheseweg zu Pyranosen zu erlangen.

Ein sehr umfangreiches Aufgabengebiet könnte sein, nach Trennung der Diastereomere bzw. der durch enantioselektiv hergestellten jeweiligen Enantiomere der Tetrahydropyrandiole, zu untersuchen, in wie weit die enantiomeren Produkte als Ligandensysteme für enantioselektive Synthesen eingesetzt werden können. Hierzu gibt es auch Beispiele in der Literatur, in der ähnliche Systeme für die enantioselektive Allylierung von Carbonylverbindungen eingesetzt wurden.⁷⁸

Experimenteller Teil

8 EXPERIMENTELLER TEIL

8.1 Hinweise zum Experimentalteil

8.1.1 Verwendete Geräte

Infrarotspektren: Die Infrarotspektren wurden mit Geräten der Fa. *Perkin-Elmer*, Typ 1605 FT-IR mit der Bearbeitungssoftware IRDM 1700, aufgenommen. Die Wellenzahl wird durch $\tilde{\nu}$ angegeben.

Kernresonanzspektren: Alle ^1H -NMR und ^{13}C -NMR Spektren wurden mit dem Spectrometer AC 200 der Fa *Bruker* aufgenommen; dabei diente als interner Standard Trimethylsilan ($\delta = 0.0$ ppm), worauf sich alle Verschiebungen der δ -Skala beziehen. Zur Kennzeichnung der Multiplizitäten wurden folgende Abkürzungen gewählt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett.

Schmelzpunkte: Die Schmelzpunkte wurden mit einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur nach Dr. Tottoli der Fa. *Büchi* bestimmt und sind nicht korrigiert.

Elementaranalysen: Die Elementaranalysen wurden mit dem Gerät Elemental Analyser 1106 der Fa. *Carlo-Erba* durchgeführt.

HPLC: Pumpe: HPLC 422 der Fa. *Kontron*, Detektor: Kapillardetektor 433 der Fa. *Kontron*, Säulen: HPLC-Fertigsäule gepackt, Lichrosorb RP18-5 μ präparativ der Fa. *Merck*.

Massenspektroskopie: EI-Massenspektroskop: Finnigan MAT90, Fa. Finnigan; ESI-Massenspektroskop: Triple-Quadrupol-Tandem-Massenspektrometer TSQ 7000, Fa. Finnigan, Datenaufnahme und -auswertung: ICIS 8.1 Software, Fa. Finnigan MAT, ESI-Koppelkapillare: Desaktivierte Fused Silica Kapillare 50 μ m i.D. (J&W), Mantel- und Hilfsgas: N_2 ; Stoßaktivierung: Ar (240-270 mP), LCQ Deca Finnigan, ThermoQuest, Datenauswertung: Excalibur, Fa. Finnigan 1998.

Röntgenstrukturuntersuchungen: STOE-IPDS ($\text{Mo}_k \alpha$ -Strahlung); Datensammlung und Verfeinerung (SHELXS-86, SHELXL-93); empirische Absorptionskorrektur (HABITUS).

8.1.2 Verwendete Chemikalien und Lösungsmittel

Alle Chemikalien wurden käuflich erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Alle verwendeten Lösungsmittel waren von technischer Qualität und wurden durch Destillation gereinigt. Wasserfreie Lösungsmittel wurden wie folgt getrocknet:

Diethylether wurde unter Schutzgas über Natrium destilliert.

Tetrahydrofuran wurde unter Schutzgas über Kalium destilliert.

Dichlormethan wurde unter Schutzgas über Phosphorpentoxid destilliert.

8.1.3 Chromatographiematerial

Die Menge des verwendeten Kieselgels wurde nach folgender Formel berechnet: Menge des Rohproduktes $\times 100 =$ Menge Kieselgel. Die Detektion erfolgte in allen Fällen durch UV-Detektion.

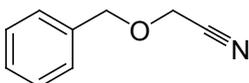
Für die Dünnschichtchromatographie (DC) wurden *Merck* DC-Aluminiumfolien Kieselgel 60 F₂₄₅ verwendet, und als stationäre Phase kam bei der Säulenchromatographie Kieselgel der Fa. *Merck* (Korngröße: 0.063-0.200 mm) zur Anwendung.

8.2 Synthese der Grundchemikalien

8.2.1 Synthese von Benzyloxyacetonitril⁶⁵

Zu einer Lösung aus 100 ml Formaldehyd (40% Lösung in Wasser) in 100 ml Methanol wurden 50 g (0.980 mol) gepulvertes Natriumcyanid portionsweise zugegeben, so daß die Reaktionstemperatur von 0 °C nicht überschritten wurde. Anschließend wurde eine Lösung aus 110 ml (0.980 mol) Benzylbromid in 200 ml Methanol über einen Zeitraum von einer Stunde zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionslösung solange erwärmt, bis eine exotherme Reaktion stattfand. Nach beendeter

Reaktion wurde nochmals 5 Minuten zum Sieden erhitzt, anschließend der Reaktionsansatz mit 250 ml Wasser versetzt, sofort dreimal mit jeweils 200 ml eines Gemisches aus Diethylether : Hexan (1 : 1) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel wurde der gelbe Rückstand im Vakuum fraktioniert destilliert.

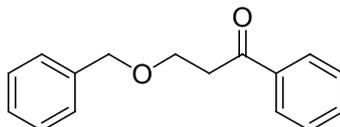


Ausbeute: 112 g (0.760 mol, 76% d. Th.) Benzyloxyacetonitril.

Schmp.: 142° C (Lit.⁶⁵ 143 °C)

8.2.2 Synthese von 2-Benzyloxy-1-phenyl-ethanone⁶⁶

In einem 1-l-Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rührer und Rückflußkühler mit Calciumchloridrohr wurden 12.0 g (0.500 mol) Magnesiumspäne mit 50 ml abs. Diethylether übergossen und mit etwa 1/20 von (0.500 mol) Benzylbromid versetzt. Nach Anspringen der Reaktion wurde das verbliebene Benzylbromid mit Ether um die Hälfte verdünnt und so zugetropft, daß der Diethylether gelinde siedete. Nach beendetem Zugeben wurde die rote Reaktionslösung für eine Stunden zum Sieden erhitzt. Danach wurden 73,5 g (0.500 mol) Benzyloxyacetonitril langsam zugetropft und anschließend die Reaktionslösung zwei Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz mit soviel 10% Salzsäure hydrolysiert, daß sich der entstandene Niederschlag gerade löste. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige dreimal mit jeweils 50 ml Diethylether extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde der Diethylether abdestilliert, und man erhielt einen hellgelben Feststoff.



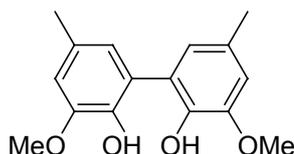
Ausbeute: 75.6 g (0.315 mol, 63% d. Th.) 2-Benzyloxy-1-phenyl-ethanone (Lit.⁶⁵ 61%).

Schmp.: 61-62° C (Lit.⁶⁶ 62-64 °C)

8.2.3 Synthese von 3,3'-Dimethoxy-5,5'-dimethyl-biphenyl-2,2'-diol⁷⁹

10.0 g (33.1 mmol) 6,6'-Dihydroxy-5,5'-dimethoxy-diphenyl-3,3'-dicarbaldehyd wurden mit 8 ml Hydrazinhydrat (80% Lösung in Wasser) versetzt und eine Stunde zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 26.0 g (0.464 mol) Kaliumhydroxid versetzt und nochmals drei Stunden zum Sieden erhitzt. Danach wurde der Ansatz in Wasser aufgenommen und mit verd. HCl-Lösung angesäuert. Die wäßrige Lösung wurde dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet.

Nach Entfernen der Lösungsmittel wurde ein oranger Feststoff erhalten, welcher durch Umkristallisation aus Benzol gereinigt wurde.



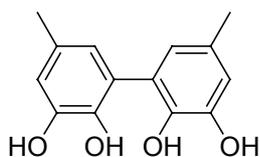
Ausbeute: 7.10 g (24.6 mmol, 74% d. Th.) 3,3'-Dimethoxy-5,5'-dimethyl-biphenyl-2,2'-diol (Lit.⁷⁹ 82%).

Schmp. : 125-126° C (Lit.⁸⁰ 128 °C)

8.2.4 Synthese von 5,5'-Dimethyl-biphenyl-2,3,2',3'-Tetraol⁸¹

Eine Lösung von 7.10 g (24.6 mmol) 3,3'-Dimethoxy-5,5'-dimethyl-biphenyl-2,2'-diol in 70 ml Dichlormethan wurden mit (24.6 mmol) Bor(III)bromid so versetzt, daß 0 °C nicht überschritten wurden. Anschließend wurde die so erhaltene Reaktionslösung 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde das überschüssige Bor(III)bromid und das Lösungsmittel destillativ entfernt und der Rückstand mit 100 ml Diethylether aufgenommen.

Die organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel wurde der erhaltene Feststoff aus Ethanol umkristallisiert und im Vakuum getrocknet.

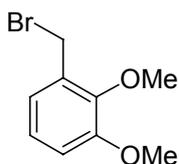


Ausbeute: 5.33 g (18.5 mmol, 75% d. Th.) 5,5'-Dimethyl-biphenyl-2,3,2',3'-Tetraol (Lit.⁸¹ 84%).

Schmp.: 119-120° C (Lit.⁸¹ 120-122 °C)

8.2.5 Synthese von 2,3-dimethoxybenzylbromid⁶⁸

Zu einer Lösung aus 17.9 g (107 mmol) 2,3-Dimethoxybenzylalkohol in 120 ml trockenem Dichlormethan wurden 7 ml trockenes Pyridin gegeben. Anschließend wurde der Ansatz mit einer Lösung aus 23.3 g (86.0 mmol) Phosphor(III)bromid in 190 ml trockenem Dichlormethan bei 0 °C versetzt und 6 Stunden nachgerührt. Danach wurde durch Zugabe von Wasser die Reaktion beendet und die Phasen wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel blieb ein farbloser Feststoff übrig. Auf eine Aufreinigung wurde verzichtet, da mittels NMR-Untersuchung keine weiteren Produkte detektiert werden konnten.



Ausbeute: 23.0 g (99.6 mmol, 93% d. Th.) 2,3-Dimethoxybenzylbromid (Lit.⁶⁸ 88%).

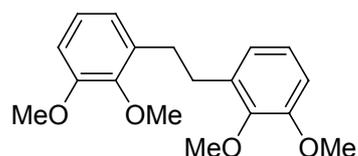
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 3.87 (s, 3 H, OCH₃), 3.97 (s, 3 H, OCH₃), 4.57 (s, 2 H, CH₂), 6.86-7.09 (m, 3 H, Ph-H), entspricht den Literaturdaten.

8.2.6 Synthese von Bis-(2,3-dimethoxyphenyl)-ethan⁸²

Zu 1.30 g (53.5 mmol) Magnesium wurde innerhalb von 30 min eine Lösung aus 23.0 g (99.6 mmol) 2,3-Dimethoxybenzylbromid in 120 ml trockenem THF zugetropft, 30 min bei Raumtemperatur und anschließend drei Stunden bei Siedetemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von verd. Salzsäure beendet. Die Phasen wurden

getrennt und die wäßrige Phase mit Diethylether extrahiert. Danach wurden die organischen Phasen vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet.

Nach Entfernen der Lösungsmittel wurde ein beiger Feststoff erhalten, welcher durch Umkristallisation aus Ethanol gereinigt wurde.



Ausbeute: 14.9 g (49.3 mmol, 99% d. Th.) Bis-(2,3-dimethoxyphenyl)-ethan (Lit.⁸² 88%).

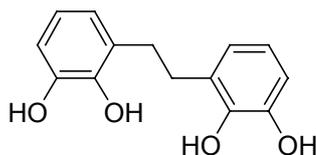
Schmp. : 81-83° C (Lit.⁸² 82-84 °C)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 3.87 (s, 3 H, OCH₃), 3.97 (s, 3 H, OCH₃), 4.57 (s, 2 H, CH₂), 6.86-7.09 (m, 3 H, Ph-H), entspricht den Literaturdaten⁸².

8.2.7 Synthese von Bis-(2,3-dihydroxyphenyl)-ethan⁸²

Eine Lösung von 7.43 g (24.6 mmol) Bis-(2,3-dimethoxyphenyl)-ethan in 70 ml Dichlormethan wurde mit 116 ml (50.0 mmol) Bor(III)bromid so versetzt, daß 0 °C nicht überschritten wurden. Die so erhaltene Reaktionslösung wurde 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde das überschüssige Bor(III)bromid und das Lösungsmittel destillativ entfernt und der Rückstand mit 100 ml Diethylether aufgenommen.

Die organischen Phase wurden mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel wurde der erhaltene Feststoff aus Ethanol umkristallisiert und im Vakuum getrocknet.



Ausbeute: 5.99 g (24.36 mmol, 99% d. Th.) Bis-(2,3-dimethoxyphenyl)-ethan (Lit.⁸² 88%).

Schmp.: 179-183° C (Lit.⁸³ 181-182 °C)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ = 2.71 (s, 4 H, CH₂), 6.53 (m, 4 H, Ph-H), 6.61 (m, 2 H, Ph-H), 8.10 (s, 2 H, OH), 9.17 (s, 2 H, OH) entspricht den Literaturdaten.⁸³

8.3 Methyl-substituierte Tetrahydropyrandiole

8.3.1 Darstellung der Metallenolat-Lösung (AAV1)

In einem 100 ml Schutzgaskolben mit Magnetrührer, Rückflußkühler und Schutzgasausrüstung wurde 30 ml trockenes THF vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Dann präparierte man bei dieser Temperatur die entsprechende Menge LDA aus 1.26 ml (9.00 mmol) Diisopropylamin und 3.00 ml (7.50 mmol) einer 2.50 molaren *n*-BuLi-Lösung. Nach 15 min. wurde die Lösung auf -40 °C abgekühlt, 1.01 ml (7.50 mmol) Propiophenon zugetropft und eine Stunde bei -40 °C gerührt. Anschließend gab man eine äquimolare Menge des Metallhalogenids (2.50 mmol AlCl₃, GaCl₃ und InCl₃) zu und rührte 30 min bei -40 °C. Danach wurde die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und eine Stunde nachgerührt.

8.3.2 Synthese von 3,5-Dimethyl-2,4,6-triphenyltetrahydropyran-2,4-diol (DA1)

8.3.2.1 BEI VERSCHIEDENEN REAKTIONSTEMPERATUREN

Versuchnr.: [01010], [01011], [01053], [01054], [01014], [01024], [01025], [01055], [01056], [01026], [01059], [01060], [01061], [01062], [01070].

Wie in AAV1 beschrieben wurden die verschiedenen Metallenolat-Lösungen hergestellt. Die so erhaltenen Lösungen wurden auf -40 °C abgekühlt und über einen Zeitraum von 30 min. eine Lösung aus 0.250 ml (2.50 mmol) Benzaldehyd in 30 ml wasserfreiem THF bei verschiedenen Reaktionstemperaturen (s. Tabelle 25) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch 2 h bei dieser Temperatur (s. Tabelle 25) nachgerührt und dann durch Zusatz von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung die Reaktionen beendet. Nach Trennung der Phasen wurde die wäßrige dreimal mit 50 ml Diethylether

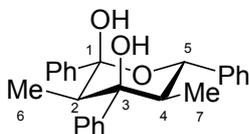
EXPERIMENTELLER TEIL

ausgeschüttelt. Die organischen Phasen wurden vereinigt und zweimal mit je 20 ml einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach der Trocknung über Natriumsulfat wurden die Lösungsmittel abdestilliert. Zurück blieb ein farbloser Feststoff, welcher im Ultraschallbad mit Hexan gewaschen wurde.

Tabelle 25 Ausbeute an DA1 unter verschiedenen Reaktionsbedingungen

Temperatur	Ausbeute in der Reaktion mit AlCl ₃			Ausbeute in der Reaktion mit GaCl ₃			Ausbeute in der Reaktion mit InCl ₃		
	mg	mmol	%	mg	mmol	%	mg	mmol	%
0 °C	169	0.45	18	159 (187) ^a	0.43 (0.5) ^a	17 (20) ^a	712	1.90	76
25 °C	618	1.65	66	581	1.55	62	815	2.18	87
30 °C	646	1.73	69	871	2.33	93	777	2.08	83
50 °C	562	1.50	60	749	2.00	80	740	1.98	79
67 °C	75.0	0.20	8	627	1.68	67	562	1.50	60

^a ein weiteres Diastereomer detektiert



DA1

Schmp. : 203° C (Lit.: 204° C)⁶⁰

IR [KBr]: $\tilde{\nu}$ = 3422 cm⁻¹, 3060, 3033, 2976, 2941, 1648, 1498, 1447, 1388, 1229, 1156, 1074, 1058, 1029, 1014, 998, 968, 928, 768, 748, 734, 698, 620, 548.

Elementaranalyse: C₂₅H₂₆O₃ (M = 374.5 g/mol): Ber.: C 80.18, H 7.00
Gef.: C 79.71, H 7.35

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 0.45 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H, 7-CH₃), 0.59 (d, ³J = 7.0 Hz, 3 H, 6-CH₃), 2.35 (qd, ³J = 10.6 Hz, ³J = 6.8 Hz, 1 H, 4-H), 2.36 (dq, ³J = 7.0 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H, 2-H), 3.90 (d, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H, OH), 3.95 (s, 1 H, OH), 5.06 (d, ³J = 10.6 Hz, 1 H, 5-H), 7.20-7.23 (m, 2 H, Ph-H), 7.27-

EXPERIMENTELLER TEIL

7.31 (m, 3 H, Ph-H), 7.35-7.39 (m, 5 H, Ph-H), 7.49-7.52 (m, 2 H, Ph-H), 7.66-7.73 (m, 3 H, Ph-H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 9.5 (7-CH₃), 10.7 (6-CH₃), 46.8 (C2 oder C4), 48.0 (C2 oder C4), 75.6 (C5), 78.1 (C3), 101.6 (C1), 123.7 (br s, Ph), 126.0 (Ph), 126.4 (br s, Ph), 126.5 (Ph), 127.7 (Ph), 127.9 (Ph), 128.0 (Ph), 128.1 (Ph), 128.2 (br s, Ph), 140.8 (*quart.*-Ph), 143.4 (*quart.*-Ph), 144.4 (*quart.*-Ph).

Außerdem wurde im Falle des GaCl₃ bei 0 °C ein davon abgeleitetes Diastereomer detektiert.

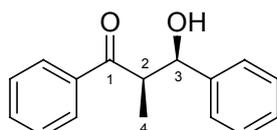
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 0.77 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H, 5-CH₃), 1.09 (d, ³J = 7.0 Hz, 3 H, 3-CH₃)...

Als weitere Nebenprodukte bei dieser Reaktion trat das 3-Hydroxy-2-methyl-1,3-diphenyl-propan-1-on als Gemisch der beiden Diastereomeren auf.

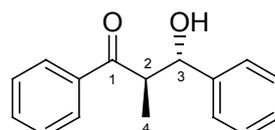
Tabelle 26 Ausbeute an MA1 unter verschiedenen Reaktionsbedingungen

Temperatur	Ausbeute an MA1 in der Reaktion mit AlCl ₃			Ausbeute an MA1 in der Reaktion mit GaCl ₃			Ausbeute an MA1 in der Reaktion mit InCl ₃		
	mg	mmol	%	mg	mmol	%	mg	mmol	%
0 °C	113	0.48	19	131	0.55	22	18	0.08	3
25 °C	113	0.48	19	60	0.25	10	- ^a	- ^a	- ^a
30 °C	149	0.63	25	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
50 °C	30	0.13	5	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
67 °C	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	12	0.05	2

^a nicht detektiert



MA1 *syn*



MA1 *anti*

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz):⁸⁴ (MA1-*syn*) δ = 1.17 (d, ³J = 7.3 Hz, 3 H), 3.63-3.72 (m, 1 H), 5.20-5.23 (m, 1 H), 7.20-7.60 (m, 8 H), 7.88-8.00 (m, 2 H).

EXPERIMENTELLER TEIL

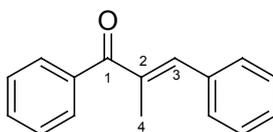
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz):⁸⁴ (**MA1-anti**) $\delta = 1.17$ (d, ³J = 7.3 Hz, 3 H), 3.63-3.72 (m, 1 H), 5.20-5.23 (m, 1 H), 7.20-7.60 (m, 8 H), 7.88-8.00 (m, 2 H).

Als ein weiteres Nebenprodukt wurde das (*E*)-2,4-dimethyl-1-phenyl-pent-2-en-1-on (**MD1**) identifiziert.

Tabelle 27 Ausbeute an MD1 unter verschiedenen Reaktionsbedingungen

Temperatur	Ausbeute in der Reaktion mit AlCl ₃			Ausbeute in der Reaktion mit GaCl ₃			Ausbeute in der Reaktion mit InCl ₃		
	mg	mmol	%	mg	mmol	%	mg	mmol	%
0 °C	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
25 °C	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
30 °C	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
50 °C	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
67 °C	402	1.83	73	- ^a	- ^a	- ^a	22	0.01	4

^a nicht detektiert



MD1

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz):⁸⁴ $\delta = 2.25$ (d, ⁴J = 1.7 Hz, 3 H, 4-H), 7.18 (1 H, 3-H), 7.25-7.92 (10 H, Ph-H).

8.3.2.2 ZEITABHÄNGIGE DOMINOALDOLREAKTION

Versuchnr.: [01049], [01134]-[01139], [01140]-[01145].

In drei zusätzlichen Experimenten wurde, wie in AAV1 beschrieben das Aluminiumtrisenolat, Galliumtrisenolat und Indiumtrisenolat hergestellt und bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 30 min jeweils eine Lösung aus 0.250 ml (2.50 mmol) Benzaldehyd in 30 ml trockenem THF zugetropft. Anschließend wurde nach 10, 20, 40, 80, 120 min eine Probe von 10 ml entnommen (s. Tabelle 28, s. Tabelle 29, s. Tabelle 30).

EXPERIMENTELLER TEIL

Diese wurde sofort mit 10 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung versetzt und weiter aufgearbeitet. Die Identifizierung und Quantifizierung der gebildeten Produkte erfolgte direkt aus den Rohmischungen.

Tabelle 28 Zeitabhängige Dominoaldolreaktion mit Aluminium(III)chlorid und Benzaldehyd.

Mit Aluminium(III)chlorid						
Reaktionszeit	DA1			MA1		
	mg	mmol	%	mg	mmol	%
10	318	0.85	34	83.3	0.35	14
20	346	0.93	37	71.4	0.30	12
40	375	1.00	40	59.5	0.25	10
80	524	1.40	56	53.5	0.23	9
120	562	1.50	60	59.5	0.25	10

Tabelle 29 Zeitabhängige Dominoaldolreaktion mit Gallium(III)chlorid und Benzaldehyd.

Mit Gallium(III)chlorid						
Reaktionszeit	DA1			MA1		
	mg	mmol	%	mg	mmol	%
10	140	0.375	15	420	1.75	70
20	159	0.425	17	366	1.53	61
40	253	0.675	27	366	1.53	61
80	534	1.43	57	132	0.550	22
120	655	1.75	70	114	0.475	19

EXPERIMENTELLER TEIL

Tabelle 30 Zeitabhängige Dominoaldolreaktion mit Indium(III)chlorid und Benzaldehyd.

Mit Indium(III)chlorid						
Reaktionszeit	DA1			MA1		
	mg	mmol	%	mg	mmol	%
10	524	1.40	56	54.0	0.225	9
20	524	1.40	56	48.0	0.200	8
40	599	1.60	64	72.0	0.300	12
80	674	1.80	72	42.0	0.175	7
120	723	1.93	77	12.0	0.050	2

8.3.3 Equilibrierungsversuche zur Dominoaldolreaktion

8.3.3.1 MIT VERSCHIEDENEN ÄQUIVALENTEN AN ALDEHYD

Versuchnr.: [01217]-[01219], [01274]-[01276].

Die Präparation der Metallenolate erfolgte wie in AAV1 beschrieben. In einem ersten Versuch wurde Aluminium(III)chlorid (333 mg, 2.50 mmol), in einem zweiten Indium(III)chlorid (555 mg, 2.50 mmol) als Metallhalogenid verwendet. Anschließend wurde bei Raumtemperatur innerhalb von 30 min eine Lösung aus 0.25 ml (2.50 mmol) Benzaldehyd zugetropft und eine Stunde nachgerührt. Danach wurden die Reaktionslösungen in drei gleiche Teile getrennt, der erste Teil mit 0.125 ml (1.25 mmol), der zweite Teil mit 0.25 ml (2.5 mmol) Benzaldehyd versetzt und eine weitere Stunde nachgerührt. Der dritte Teil der Reaktionslösungen wurde unbehandelt ebenfalls eine Stunde nachgerührt. Durch Zugabe einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung wurden die Reaktionen beendet und wie in 8.3.2.1 beschrieben aufgearbeitet.

Die entstandenen Produkte sowie deren Ausbeuten wurden direkt aus dem Rohprodukt durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Tabelle 31 Ausbeute an **DA1** und **MA1** mit AlCl_3

Aldehyd	Ausbeute DA1			Ausbeute MA1		
	mmol	mg	mmol	%	mg	mmol
2.50	562	1.50	60	150	0.625	25
3.75	393	1.05	42	351	1.46	39
5.00	281	0.75	30	481	2.00	40

Tabelle 32 Ausbeute an **DA1** und **MA1** mit InCl_3

Aldehyd	Ausbeute DA1			Ausbeute MA1		
	mmol	mg	mmol	%	mg	mmol
2.50	730	1.95	78	78.1	0.325	13
3.75	498	1.33	53	272	1.13	30
5.00	225	0.60	24	505	2.10	42

8.3.3.2 MIT VERSCHIEDENEN ÄQUIVALENTEN AN ENOLAT

Versuchnr.: [01221], [01223], [01251], [01252].

In zwei voneinander getrennten Ansätzen wurden zum einen das Enolat mit LDA deprotoniert wie in AAV1 beschrieben und zum anderen in zwei zusätzlichen Ansätzen jeweils 2.52 ml (18.0 mmol) Diisopropylamin in 30 ml trockenes THF vorgelegt und mit jeweils 6.00 ml (15.0 mmol) *n*-BuLi (2.5 molare Lösung in Hexan) bei 0 °C versetzt und wie in AVV1 beschrieben weiterverarbeitet. Anschließend wurden die Ansätze mit den unterschiedlichen Mengen an Enolatlösung einmal jeweils mit 333 mg (2.50 mmol) Aluminium(III)chlorid und die zwei verbliebenen Ansätze mit jeweils 555 mg (2.5 mmol) Indium(III)chlorid bei -40 °C versetzt und die Versuche, wie in AVV1 beschrieben, weitergeführt. Nach dem wäßrigen Aufarbeiten wurden die erhaltenen Reaktionsansätze mit Diethylether extrahiert, die jeweiligen organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel wurden die so erhaltenen Proben mittels ^1H -NMR-Spektroskopie

EXPERIMENTELLER TEIL

untersucht und die Reaktionsprodukte mittels Standard identifiziert und die Ausbeute bestimmt.

Tabelle 33 Ergebnisse der Dominoaldolreaktion mit verschiedenen Mengen Propiophenon und Aluminium als Koordinationsmetall

Propiophenon	Ausbeute DA1			Ausbeute MA1		
	mg	mmol	%	mg	mmol	%
7.50	562	1.50	60	150	0.625	25
15.0	618	1.65	66	210	0.875	35

Tabelle 34 Ergebnisse der Dominoaldolreaktion mit verschiedenen Mengen Propiophenon und Indium als Koordinationsmetall

Propiophenon	Ausbeute DA1			Ausbeute MA1		
	mg	mmol	%	mg	mmol	%
7.50	730	1.95	78	78	0.325	13
15.0	927	2.48	99	-	-	-

8.3.3.3 MIT VERSCHIEDENEN ÄQUIVALENTEN AN METALLHALOGENID

Versuchnr.: [01224], [01225], [01226], [01258], [01266], [01272].

In sechs getrennten Ansätzen wurde das Enolat mit LDA wie in AAV1 beschrieben hergestellt. In drei der so hergestellten Reaktionslösungen wurde entsprechend der folgenden Reihe Aluminium(III)chlorid zugegeben; 250 mg (1.88 mmol), 209 mg (1.58 mmol), 59.9 mg (0.45 mmol). In die drei verbliebenen Ansätze wurden nun unterschiedliche Äquivalenten an Indium(III)chlorid zugefügt; 416 mg (1.88 mmol), 278 mg (1.25 mmol), 139 mg (0.625 mmol). Die Ansätze wurden wie in AAV1 beschrieben weiter behandelt. Anschließend wurde zu allen sechs Reaktionslösungen bei Raumtemperatur innerhalb von 30 min jeweils eine Lösung aus 0.25 ml (2.50 mmol) Benzaldehyd in 30 ml trockenem THF zugetropft und zwei Stunden nachgerührt. Durch Zugabe einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung wurden die Reaktionen beendet und wie in 8.3.2.1 beschrieben aufgearbeitet.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die entstandenen Produkte sowie deren Ausbeuten wurden direkt aus dem Rohprodukt durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt.

Tabelle 35 Ausbeute an **DA1** und **MA1** mit AlCl_3

AlCl_3	Ausbeute DA1			Ausbeute MA1		
	mmol	mg	mmol	%	mg	mmol
1.88	405	1.08	43	108	0.450	18
1.55	375	1.00	40	84.1	0.350	14
0.45	18.7	0.05	2	18.0	0.075	3

Tabelle 36 Ausbeute an **DA1** und **MA1** mit InCl_3

InCl_3	Ausbeute DA1			Ausbeute MA1		
	mmol	mg	mmol	%	mg	mmol
1.88	655	1.75	70	78.1	0.325	12
1.25	93.6	0.250	10	- ^a	- ^a	- ^a
0.625	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a

^a nicht detektiert

8.3.3.4 MIT EINEM GEMISCH VON VERSCHIEDENEN ENOLATEN.

Versuchnr.: [01369], [01370].

In einem ersten Experiment wurde 18.00 mmol LDA wie in AAV1 beschrieben hergestellt. Nach 15 min. wurde die Lösung auf $-40\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt, ein Gemisch aus 1.01 ml (7.50 mmol) Propiophenon und 0.87 ml (7.50 mmol) Acetophenon zugetropft und dann eine Stunde bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend gab man 1.11 g (5.00 mmol) IndiumIIIchlorid zu und rührte 30 min bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$. Danach wurde der Ansatz auf Raumtemperatur erwärmt, eine Stunde nachgerührt und dann eine Lösung aus 0.25 ml (2.50 mmol) Benzaldehyd in trockenem THF über einen Zeitraum von 30 min zugetropft. Nach zwei Stunden wurde die Reaktion durch Zugabe einer gesättigten Ammoniumchloridlösung beendet und aufgearbeitet. Die Identifizierung und

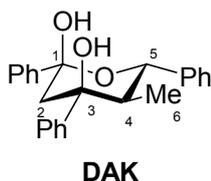
EXPERIMENTELLER TEIL

Quantifizierung der gebildeten Produkte erfolgte direkt aus den Rohmischungen (s. Tabelle 37).

In einem zweiten Experiment wurde wie oben verfahren, nur wurde hier ein Gemisch aus 1.01 ml (7.5 mmol) Propiophenon, 0.87 ml (7.5 mmol) Acetophenon und 1.10 ml (7.50 mmol) Butyrophenon mit 27 mmol LDA deprotoniert. Anschließend wurde unter den gleichen Bedingungen wie oben 1.67 g (7.50 mmol) IndiumIIIchlorid zugegeben und der Ansatz mit 0.25 ml (0.25 mmol) Benzaldehyd versetzt. Nach zwei Stunden wurde die Reaktionslösung wäßrig aufgearbeitet. Auch hier erfolgte die Identifizierung und Quantifizierung mittels ¹H-NMR-Spektroskopie aus der Rohmischung (s. Tabelle 37).

Tabelle 37 Dominoaldolreaktion mit verschiedenen Enolatgemischen und Benzaldehyd.

Experiment	DA1			DAK			DA13		
	mg	mmol	%	mg	mmol	%	mg	mmol	%
1	333	0.89	36	334	0.83	33			
2	187	0.50	20	301	0.75	30	50.3	0.13	5



¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz)⁸⁵: δ = 0.53 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H, 6-CH₃), 2.18-2.37 (m, 3 H, 2-H u. 4-H), 4.08 (s, 1H, OH), 4.55 (s, 1 H, OH), 5.10 (d, ³J = 10.4 Hz, 1 H, 1-H), 7.26-7.90 (m, 15H, Ph-H).

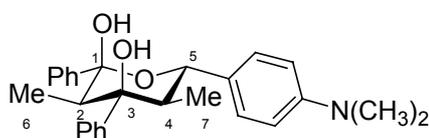
8.3.4 Darstellung von 6-(4-dimethylamino-phenyl)-3,5-dimethyl-2,4-diphenyltetrahydropyran-2,4-diol (DA2)

Versuchnr.: [01034], [01042].

Die Reaktion wurde gemäß AAV1 durchgeführt. In einem ersten Experiment wurde Aluminium(III)chlorid (333 mg, 2.50 mmol), in einem zweiten Indium(III)chlorid (555 mg, 2.50 mmol) als Metallhalogenid verwendet. Die so hergestellten

EXPERIMENTELLER TEIL

Reaktionslösungen wurden bei Raumtemperatur mit einer Lösung aus 371 mg (2.50 mmol) 4-Dimethylaminobenzaldehyd in 30 ml wasserfreiem THF versetzt. Anschließend wurde bei dieser Temperatur nachgerührt, mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und die Phasen getrennt. Die wäßrige wurde mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organische Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel wurde ein gelblicher Feststoff erhalten, welcher mit Hexan im Ultraschallbad gewaschen und nach Filtration im Ölpumpenvakuum getrocknet wurde.



Ausbeute: mit InCl_3 491 mg (1.18 mmol, 47% d. Th.), mit AlCl_3 146 mg (0.350 mmol, 14% d. Th.) 6-(4-dimethylamino-phenyl)-3,5-dimethyl-2,4-diphenyltetrahydropyran-2,4-diol (**DA2**) als farbloser Feststoff.

Schmp.: 139° C

IR [KBr]: $\tilde{\nu} = 3408 \text{ cm}^{-1}$, 2921, 1616, 1523, 1446, 1387, 1345, 1229, 1119, 1057, 1030, 967, 947, 815, 769, 746, 698, 549.

Elementaranalyse: $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{NO}_3$ (M = 417.5 g/mol): Ber.: C 77.67 H 7.48, N 3.35
Gef.: C 77.43, H 7.73, N 3.39

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 0.53$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H, 7- CH_3), 0.59 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, 6- CH_3), 2.35 (dq, $^3J = 10.4$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, 4-H), 2.36 (dq, $^3J = 7.0$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, 2-H), 2.93 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.80 (s, 1 H, OH), 4.00 (s, 1 H, OH), 4.97 (d, $^3J = 10.4$ Hz, 1 H, 5-H), 6.74 (d $^3J = 9.11$ Hz, 2 H, Ph-H), 7.20-7.40 (m, 10 H, Ph-H), 7.63-7.70 (m, 3 H, Ph-H).

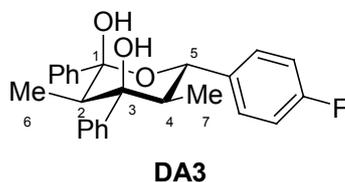
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.5$ (7- CH_3), 10.5 (6- CH_3), 40.8 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 46.5 (C2 oder C4), 47.8 (C2 oder C4), 75.1 (C5), 78.1 (C3), 101.5 (C1), 112.7 (Ph), 123.7 (br s, Ph), 125.9 (Ph), 126.3 (Ph), 127.8 (br s, Ph-H), 127.9 (Ph), 128.2

(br s, Ph), 128.3 (Ph), 140.8 (*quart.*-Ph), 144.2 (*quart.*-Ph), 144.9 (*quart.*-Ph), 150.3.^A

8.3.5 Synthese von 6-(4-Fluor-phenyl)-3,5-dimethyl-2,4-diphenyltetrahydropyran-2,4-diol (DA3)

Versuchnr.: [01039], [01047]

Wie in 8.3.4 beschrieben wurden die zwei Metall-enolat-Lösungen hergestellt und in einem Zeitraum von 30 min eine Lösung aus 0.26 ml (2.50 mmol) 4-Flourbenzaldehyd in 30 ml wasserfreiem THF bei Raumtemperatur zugetropft. Die Ansätze wurden 2 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend die Reaktion mit einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Nach Trennung der Phasen wurde die wäßrige mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natrimchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen der Lösungsmittel wurde ein hellgelber Feststoff erhalten. Dieser wurde mit Hexan im Ultraschallbad gereinigt, filtriert und im Vakuum getrocknet.



Ausbeute: mit InCl_3 922 mg (2.35 mmol, 94% d. Th.), mit AlCl_3 431.8 mg (1.10 mmol, 44% d. Th.) 6-(4-Flourphenyl)-3,5-dimethyl-2,4-diphenyltetrahydropyran-2,4-diol (**DA3**) als farbloser Feststoff.

Schmp.: 188° C

IR [KBr]: $\tilde{\nu} = 3421 \text{ cm}^{-1}$, 3090, 3069, 2976, 2941, 2920, 1606, 1510, 1456, 1447, 1386, 1365, 1295, 1255, 1223, 1153, 1059, 1032, 1014, 998, 967, 928, 921, 830, 769, 699.

^A Aufgrund von Koaleszenzerscheinungen können zwei Kohlenstoffsignale nicht detektiert werden.

Elementaranalyse: C₂₅H₂₅FO₃ (M = 392.5 g/mol): Ber.: C 76.51 H 6.42
 Gef.: C 76.24, H 6.27

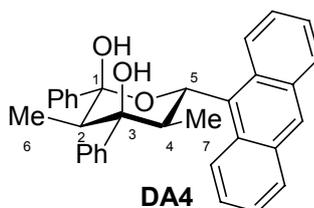
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 0.45 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H, 7-CH₃), 0.60 (d, ³J = 7.1 Hz, 3 H, 6-CH₃), 2.35 (dq, ³J = 10.1 Hz, ³J = 6.8 Hz, 1 H, 4-H), 2.36 (dq, ³J = 7.1 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, 1 H, 2-H), 3.90 (s, 1 H, OH), 3.99 (s, 1 H, OH), 5.06 (d, ³J = 10.1 Hz, 1 H 5-H), 7.08 (m, 2 H, Ph-H), 7.19-7.52 (m, 9 H, Ph-H), 7.61-7.70 (m, 3 H, Ph-H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 9.5 (7-CH₃), 10.7 (6-CH₃), 46.8 (C2 oder C4), 47.9 (C2 oder C4), 74.9 (C5), 78.1 (C3), 101.6 (C1), 114.7 (Ph), 126.3 (s, Ph), 126.5 (Ph), 127.9 (Ph), 128.0 (Ph), 128.2 (Ph), 128.5 (Ph), 129.3 (Ph), 140.1 (quart.-Ph), 143.2 (quart.-Ph), 144.0 (quart.-Ph), 159.9 (C-F).

8.3.6 Synthese von 6-(9'-anthracenyl)-3,5-dimethyl-2,4-diphenyltetrahydropyran-2,4-diol (DA4)

Versuchnr.: [01035], [01043].

Wie in 8.3.4 beschrieben wurden die zwei Metallenolat-Lösungen hergestellt und in einem Zeitraum von 30 min eine Lösung aus 516 mg (2.50 mmol) 9-Anthracenaldehyd in 30 ml wasserfreiem THF bei Raumtemperatur zugetropft. Die Ansätze wurden 2 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend die Reaktion mit einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natrimchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen der Lösungsmittel wurde ein gelber Feststoff erhalten. Dieser wurde mit Hexan im Ultraschallbad gereinigt, filtriert und im Vakuum getrocknet.



Ausbeute: mit InCl_3 652 mg (1.38 mmol, 55% d. Th.), mit AlCl_3 154 mg (0.320 mmol, 13% d. Th.) 6-(9'-anthracenyl)-3,5-dimethyl-2,4-diphenyltetrahydropyran-2,4-diol (**DA4**) als hellgelber Farbstoff

Schmp.: 178° C

IR [KBr]: $\tilde{\nu}$ = 3080, 3055, 3030, 2919, 2850, 1718, 1662, 1625, 1598, 1525, 1447, 1380, 1261, 1102, 994, 915, 887, 842, 751, 732, 701, 605, 582.

Elementaranalyse: $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (M = 474.6 g/mol): Ber.: C 83.51, H 6.37
Gef.: C 83.33, H 6.36.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 0.22 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 3 H, 7- CH_3), 0.62 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H, 6- CH_3), 2.57 (m, 1 H, 2-H, 4-H), 3.55 (m, 1 H, 2-H, 4-H), 4.59 (s, 1 H, OH), 4.89 (s, 1 H, OH), 6.80 (d, $^3J = 10.6$ Hz 1 H, 5-H), 7.36-7.58 (m, 10 H, Ph-H), 7.67-7.80 (m, 4 H, Ph-H), 7.97-8.07 (m, 2 H, Ph-H), 8.34 (s, 1 H, Ph-H), 8.41 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 1 H, Ph-H), 9.31 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 1 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 9.8 (7- CH_3), 10.9 (6- CH_3), 44.7 (C2 oder C4), 48.2 (C2 oder C4), 69.60 (C5), 78.9 (C3), 102.6 (C1), 123.6 (Ph), 123.7 (Ph), 124.6 (Ph), 125.0 (Ph), 125.9 (Ph), 126.2 (Ph), 126.3 (Ph), 126.6 (Ph), 126.9 (Ph), 127.9 (Ph), 128.1 (Ph), 128.3 (Ph), 128.7 (Ph), 129.3 (Ph), 129.6 (Ph), 130.3 (*quart.*-Ph), 130.6 (*quart.*-Ph), 130.9 (*quart.*-Ph), 131.3 (*quart.*-Ph), 132.2 (*quart.*-Ph), 143.2 (*quart.*-Ph), 144.0 (*quart.*-Ph).

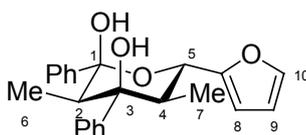
8.3.7 Synthese von 6-(2'-Furanyl)-3,5-dimethyl-2,4-diphenyltetrahydropyran-2,4-diol (**DA5**)

Versuchnr.: [01037], [01045].

Es wurden zwei verschiedene Metall-enolat-Lösungen, wie in 8.3.4 beschrieben, hergestellt und innerhalb von 30 min. eine Lösung aus 0.210 ml (2.50 mmol) Furfural in 30 ml wasserfreiem THF bei Raumtemperatur zugetropft. Anschließend wurde 2 h nachgerührt, die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung beendet und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Entfernen der Lösungsmittel, wurde

EXPERIMENTELLER TEIL

ein gelber Feststoff erhalten. Dieser wurde mit Hexan im Ultraschallbad gereinigt und anschließend chromatographisch mittels MPLC an einer RP18-Säule mit einem Methanol/Wasser Gemisch (80:20) gereinigt. Hierbei konnten zwei Diastereomere isoliert werden.



DA5

Ausbeute: mit InCl_3 217 mg (0.625 mmol, 25% d. Th.), mit AlCl_3 86.9 mg (0.250 mmol, 10% d. Th.) 6-(2'-Furanyl)-3,5-dimethyl-2,4-diphenyltetrahydropyran-2,4-diol (**DA5**) als farbloser Feststoff.

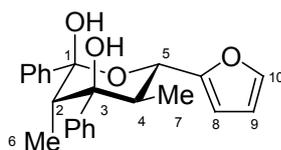
Schmp.: 185° C

IR [KBr]: $\tilde{\nu} = 3394 \text{ cm}^{-1}$, 3090, 3061, 3029, 2976, 2941, 1602, 1533, 1455, 1446, 1388, 1378, 1314, 1226, 1152, 1135, 1074, 1058, 1034, 1028, 1016, 1005, 997, 967, 699.

Elementaranalyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (M = 364.4 g/mol): Ber.: C 75.50, H 6.64
Gef.: C 75.53, H 6.30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 0.44$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H, 7- CH_3), 0.59 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, 6- CH_3), 2.28-2.43 (m, 2 H, 2-H, 4-H), 3.81 (d, $^3J = 1.7$ Hz, 1 H, OH), 3.91 (s, 1 H, OH), 5.05 (d, $^3J = 10.8$ Hz, 1 H, 5-H), 7.18-7.40 (m, 7 H, Ph-H, 8-H, 9-H, 10-H), 7.49 (m, 2 H, Ph-H), 7.70 (m, 3 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.4$ (7- CH_3), 10.6 (6- CH_3), 43.6 (C2 oder C4), 47.7 (C2 oder C4), 68.7 (C5), 78.1 (C3), 101.7 (C1), 123.8, 126.0, 126.3, 126.6, 127.7, 128.0, 128.2, 128.3, 142.3 (*quart.*-Ph), 143.0, 144.0 (*quart.*-Ph), 153.4 (*quart.*-Fur).



DA5'

EXPERIMENTELLER TEIL

Ausbeute: mit InCl_3 443 (1.28 mmol, 51% d. Th.), mit AlCl_3 347 mg (1.00 mmol, 40% d. Th.) 6-(2'-Furanyl)-3,5-dimethyl-2,4-diphenyltetrahydropyran-2,4-diol (**DA5'**) als farbloser Feststoff.

Schmp.: 164° C

IR [KBr]: $\tilde{\nu} = 3428 \text{ cm}^{-1}$, 3061, 3027, 2976, 2940, 1602, 1496, 1447, 1386, 1312, 1255, 1229, 1154, 1135, 1074, 1058, 1028, 1014, 976, 967, 768, 743, 734, 699.

Elementaranalyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (M = 364.4 g/mol): Ber.: C 75.50, H 6.64
Gef.: C 75.53, H 6.30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 0.49$ (d, $^3J = 6.7 \text{ Hz}$, 3 H, 7- CH_3), 0.56 (d, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$, 3 H, 6- CH_3), 2.32 (dq, $^3J = 11.0 \text{ Hz}$, $^3J = 6.7 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H), 2.70 (dq, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$, 1 H, 2-H), 3.82 (s, 1 H, OH), 4.02 (s, 1 H, OH), 5.14 (d, $^3J = 11.0 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 6.35 (m, 2 H, 8-H, 9-H), 7.20-7.40 (m, 8 H, Ph-H, H 11), 7.70 (m, 3 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.4$ (7- CH_3), 10.6 (6- CH_3), 43.6 (C2 oder C4), 47.7 (C2 oder C4), 68.7 (C5), 78.1 (C3), 101.7 (C1), 108.8, 110.1 (C6, C9) 123.8, 126.0, 126.3, 126.6, 128.0, 128.2, 128.3, 142.3 (*quart.*-Ph), 144.0 (*quart.*-Ph), 153.4 (*quart.*-Fur).

8.3.7.1 BEI VERSCHIEDENEN TEMPERATUREN

Versuchnr.: [01171]-[01173], [01176], [01177].

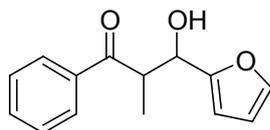
Wie in AAV1 beschrieben wurden das Indiumtrisenolat hergestellt. Die so erhaltene Lösung wurde auf -40°C abgekühlt und über einen Zeitraum von 30 min. eine Lösung aus 0.210 ml (2.50 mmol) Furfural in 30 ml wasserfreiem THF bei -40°C zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch zwei Stunden bei dieser Temperatur (s. Tabelle 38) nachgerührt, eine Probe von 10 ml entnommen und dann der Reaktionsansatz auf -20°C temperiert. Nach weiteren zwei Stunden wurde wieder eine Probe von 10 ml entnommen. Diese Vorgehensweise wurde bei 0, 25, 40 und 50°C befolgt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die erhaltenen Proben wurden mit einer gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, die Phasen getrennt und die wäßrigen mit Diethylether extrahiert. Die jeweiligen organischen Phasen wurden vereinigt und mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurden die Lösungsmittel abdestilliert. Die entstandenen Produkte sowie deren Ausbeuten wurden direkt aus dem Rohprodukt durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt.

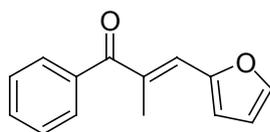
Tabelle 38 Temperaturabhängige Dominoaldolreaktion mit Furfural

Temperatur	Diastereomer DA5'			Diastereomer DA5			Monoaldol MA2			Dehydratisiert MD2		
	mg	mmol	%	mg	mmol	%	mg	mmol	%	mg	mmol	%
-40 °C	27.3	0.075	3	-	-	-	380	1.65	66	-	-	-
-20 °C	100	0.275	11	39.5	0.150	6	253	1.10	44	-	-	-
0 °C	266	0.725	29	118	0.325	13	190	0.825	33	-	-	-
25 °C	364	1.00	40	91.1	0.250	10	173	0.750	30	-	-	-
40 °C	210	0.575	23	54.6	0.150	6	63.3	0.275	11	58.4	0.275	11
50 °C	200	0.550	22	36.4	0.100	4	69.1	0.300	12	101	0.475	19



MA2

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz)⁸⁶: δ = 1.13 (d, 3J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3), 3.47 (qd, 3J = 7.1 Hz, 4J = 4.5 Hz, 1 H, CHMe), 3.75 (s, 1 H, OH), 5.04 (m, 1H, H-COH), 6.4 (dd, 1 H, Fu), 7.10 (dd, 1 H, Fu), 7.20 (m, 5 H, Ph), 7.47 (dd, 1 H, Fu).



MD2

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz)⁸⁷: δ = 2.32 (d, 3J = 6.8 Hz, 3 H, CH_3), 6.50 (d, 1 H, Fu), 6.63 (d, 1 H, Fu), 6.98 (d, 3J = 7.0 Hz, 1 H, 2-H), 7.53 (d, 1H, Fu), 7.41-7.64 (m, 5 H, Ph).

8.3.7.2 ZEITABHÄNGIGE DOMINOALDOLREAKTION

Versuchnr.: [01128]-[01133].

In einem weiteren Experiment wurde wie in AAV1 beschrieben das Indiumtrisenolat präpariert und bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 30 min eine Lösung aus 0.210 ml (2.50 mmol) Furfural in 30 ml trockenem THF zugetropft. Anschließend wurde nach 10, 20, 40, 80, 120 min eine Probe von 10 ml entnommen (s. Tabelle 39).

Diese wurde unverzüglich mit 10 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung versetzt und weiter aufgearbeitet. Die Identifizierung und Quantifizierung der gebildeten Produkte erfolgte direkt aus den Rohmischungen.

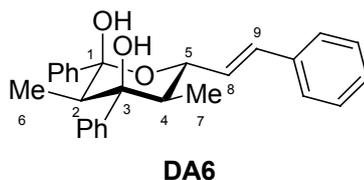
Tabelle 39 Zeitabhängige Dominoaldolreaktion mit Furfural

Reaktionszeit [min]	Ausbeute DA5'			Ausbeute DA5		
	mg	mmol	%	mg	mmol	%
10	191	0.525	21	45.6	0.125	5
20	209	0.575	23	54.7	0.150	6
40	245	0.675	27	63.8	0.175	7
80	328	0.900	36	81.9	0.225	9
120	364	1.00	40	91.1	0.250	10

8.3.8 Synthese von 3,5-Dimethyl-2,4-diphenyl-6-styryltetrahydropyran-2,4-diol (DA6)

Versuchnr.: [01038], [01046]

Analog zu 8.3.4 wurden die Metall-enolat-Lösungen in 50 ml wasserfreiem THF hergestellt und eine Lösung aus 0.31 ml (2.50 mmol) Zimtaldehyd in 30 ml wasserfreiem THF innerhalb von 30 min bei Raumtemperatur zugetropft. Die Reaktion wurde nach 2 h beendet und aufgearbeitet. Nach Entfernen der Lösungsmittel wurde ein gelber Feststoff erhalten, welcher in Hexan im Ultraschallbad gereinigt wurde.



Ausbeute: mit InCl_3 110 mg (0.28 mmol, 11% d. Th.), mit AlCl_3 40.1 mg (0.10 mmol, 5% d. Th.) 3,5-Dimethyl-2,4-diphenyl-6-styryltetrahydropyran-2,4-diol (**DA6**) als farbloser Feststoff.

Schmp.: 163° C

IR [KBr]: $\tilde{\nu}$ = 3336 cm^{-1} , 3088, 3057, 3037, 2988, 2971, 2937, 2895, 2879, 1598, 1497, 1448, 1389, 1376, 1240, 1119, 1057, 1028, 965, 759, 751, 704, 690.

Elementaranalyse: $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{O}_3$ (M = 400.5 g/mol): Ber.: C 80.97, H 7.05
Gef.: C 80.53, H 6.79

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 0.45 (d, 3J = 7.1 Hz, 3 H, 7- CH_3), 0.58 (d, 3J = 7.0 Hz, 3 H, 6- CH_3), 2.35 (dq, 3J = 10.6 Hz, 3J = 7.1 Hz, 1 H, 4-H), 2.36 (dq, 3J = 7.0 Hz, 4J = 1.3 Hz, 1 H, 2-H), 3.66 (s, 1 H, OH), 3.81 (s, 1 H, OH), 4.61 (dd, 3J = 10.6 Hz, 3J = 7.63 Hz, 1 H, 5-H), 6.23 (dd, 3J = 15.75 Hz, 3J = 7.63, 1 H, Hz 8-H oder 9-H), 6.63 (d, 3J = 15.75 Hz, 1 H, 8-H oder 9H), 7.12-7.32 (m, 12 H, Ph-H), 7.53-7.60 (m, 3 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 9.5 (7- CH_3), 10.7 (6- CH_3), 46.8 (C2 oder C4), 48.0 (C2 oder C4), 75.6 (C5), 78.1 (C3), 101.6 (C1), 125.0 (Ph), 126.1 (Ph), 126.6 (Ph), 126.9 (Ph), 127.5 (Ph), 128.6 (Ph), 128.9 (Ph), 129.4 (Ph), 130.7 (C8 oder C9), 133.9 (Ph), 137.7 (C8 oder C9), 140.6 (*quart.*-Ph), 142.3 (*quart.*-Ph), 144.0 (*quart.*-Ph).

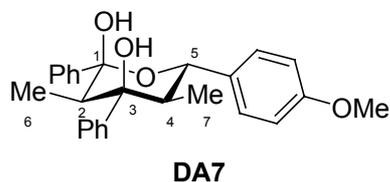
8.3.9 Synthese von 6-(4-Methoxy-phenyl)-3,5-dimethyl-2,4-diphenyl-tetrahydropyran-2,4-diol (DA7)

Versuchnr.: [01040], [01048].

Analog zu 8.3.4 wurden die Metall-enolat-Lösungen in 50 ml wasserfreiem THF hergestellt und eine Lösung aus 0.30 ml (2.50 mmol) 4-Methoxybenzaldehyd in 30 ml wasserfreiem THF innerhalb von 30 min bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktion

EXPERIMENTELLER TEIL

wurde nach 2 h beendet und aufgearbeitet. Nach Entfernen der Lösungsmittel wurde ein gelber Feststoff erhalten, welcher in Hexan im Ultraschallbad gereinigt wurde.



Ausbeute: mit InCl_3 728 mg (1.80 mmol, 72% d. Th.), mit AlCl_3 172 mg (0.430 mmol, 17% d. Th.) 6-(4-Methoxy-phenyl)-3,5-dimethyl-2,4-diphenyltetrahydropyran-2,4-diol (**DA7**) als farbloser Feststoff.

Schmp.: 180° C

IR [KBr]: $\tilde{\nu} = 3411 \text{ cm}^{-1}$, 3088, 3024, 2977, 2919, 2829, 1654, 1614, 1590, 1514, 1446, 1387, 1303, 1243, 1182, 1153, 1057, 1033, 826, 771, 765, 696.

Elementaranalyse: $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (M = 404.5 g/mol): Ber.: C 77.20 H 6.98
Gef.: C 76.94, H 6.72

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 0.45$ (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3 H, 7- CH_3), 0.60 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, 6- CH_3), 2.34 (dq, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 1 H, 4-H), 2.36 (dq, $^3J = 7.1$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, 2-H), 3.81 (s, 3 H, OMe), 3.90 (s, 1H, OH), 3.95 (s, 1 H, OH), 5.02 (d, $^3J = 10.4$ Hz, 1 H, 5-H), 6.90 (d $^3J = 9.6$ Hz, 2 H, Ph-H), 7.19-7.52 (m, 9 H, Ph-H), 7.60-7.82 (m, 3 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.5$ (7- CH_3), 10.7 (6- CH_3), 46.7 (C2 oder C4), 47.9 (C2 oder C4), 55.3 (O CH_3), 75.1 (C5), 78.1 (C3), 101.5 (C1), 113.7 (Ph), 125.9 (br s, Ph), 126.3 (Ph), 126.4 (Ph), 127.6 (br s, Ph), 127.9 (Ph), 128.0 (br s, Ph), 128.7 (Ph), 132.9 (quart.-Ph), 144.2 (quart.-Ph), 144.9 (quart.-Ph), 159.2 (C-O CH_3).

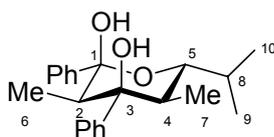
8.3.10 Synthese von 6-Isopropyl-3,5-dimethyl-2,4-diphenyltetrahydropyran-2,4-diol (**DA8**)

Versuchnr.: [01109], [01111].

Es wurden zwei verschiedene Metallenolat-Lösungen, wie in 8.3.4 beschrieben, hergestellt und innerhalb von 30 min. eine Lösung aus 0.25 ml (2.50 mmol) *iso-*

EXPERIMENTELLER TEIL

Butyraldehyd in 30 ml wasserfreiem THF bei Raumtemperatur zugetropft. Anschließend wurde 2 h nachgerührt, die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung beendet und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat, Entfernen der Lösungsmittel, wurde ein gelber Feststoff erhalten. Dieser wurde mit Hexan im Ultraschallbad gereinigt.



DA8

Ausbeute: mit InCl_3 281 mg (0.825 mmol, 33% d. Th.), mit AlCl_3 94 mg (0.275 mmol, 11% d. Th.) 6-Isopropyl-3,5-dimethyl-2,4-diphenyltetrahydropyran-2,4-diol (**DA8**) als farbloser Feststoff.

Schmp.: 156° C

IR [KBr]: $\tilde{\nu} = 3420 \text{ cm}^{-1}$, 3060, 3030, 2972, 2938, 2876, 1601, 1493, 1459, 1448, 1387, 1366, 1231, 1140, 1118, 1102, 1081, 1056, 1039, 1005, 959, 921, 772, 748, 701, 619, 548.

Elementaranalyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_3$ (M = 340.5 g/mol): Ber.: C 77.61, H 8.29
Gef.: C 77.82, H 8.65

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 0.53$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H, 7- CH_3), 0.61 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, 6- CH_3), 1.02 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3 H, 9- CH_3 oder 10- CH_3), 1.06 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3 H, 9- CH_3 oder 10- CH_3), 2.00 (dq, $^3J = 6.9$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, $^3J = 2.1$ Hz, 1 H, CHMe_2), 2.06 (dq, $^3J = 7.1$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1 H, 2-H), 2.17 (dq, $^3J = 10.5$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, 1 H, 4-H), 3.55 (d, $^4J = 1.1$ Hz, OH), 3.75 (s, 1 H, OH), 3.97 (dd, $^3J = 10.5$ Hz, $^3J = 2.1$ Hz, 1 H, 5-H), 7.12-7.17 (br m, 1 H, Ph-H), 7.19-7.23 (m, 1 H, Ph-H), 7.27-7.38 (m, 5 H, Ph-H), 7.58-7.62 (m, 2 H, Ph-H), 7.66-7.72 (br m, 1 H, Ph-H).

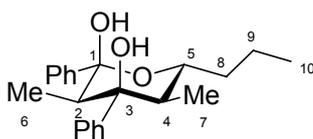
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.5$ (7- CH_3), 10.2 (6- CH_3), 14.5 (C9 oder C10), 20.7 (C9 oder C10), 28.4 (CHMe_2), 42.0 (C2 oder C4), 48.0 (C2 oder C4), 74.5

(C5), 78.4 (C3), 100.5 (C1), 126.1 (Ph), 126.3 (Ph), 126.5 (br s, Ph-H), 127.7 (Ph), 127.8 (br s, Ph), 128.2 (Ph), 144.2 (*quart.*-Ph), 144.9 (*quart.*-Ph).

8.3.11 Synthese von 6-*n*-Propyl-3,5-dimethyl-2,4-diphenyltetrahydropyran-2,4-diol (DA9)

Versuchnr.: [01121], [01123].

Analog zu 8.3.4 wurden die Metall-enolat-Lösungen in 50 ml wasserfreiem THF hergestellt und eine Lösung aus 0.30 ml (2.50 mmol) 4-Methoxybenzaldehyd in 30 ml wasserfreiem THF innerhalb von 30 min bei Raumtemperatur zugetropft. Die Reaktion wurde nach 2 h beendet und aufgearbeitet. Nach Entfernen der Lösungsmittel wurde ein gelber Feststoff erhalten, welcher in Hexan im Ultraschallbad gereinigt wurde.



DA9

Ausbeute: mit InCl_3 136 mg (0.400 mmol, 16% d. Th.), mit AlCl_3 76.6 mg (0.225 mmol, 9% d. Th.) 6-*n*-Propyl-3,5-dimethyl-2,4-diphenyltetrahydropyran-2,4-diol (**DA9**) als farbloser Feststoff.

Schmp.: 161° C

IR [KBr]: $\tilde{\nu} = 3439 \text{ cm}^{-1}$, 3405, 3090, 3058, 3031, 2983, 2953, 2929, 2907, 2865, 1496, 1458, 1446, 1392, 1377, 1229, 1143, 1114, 1074, 1050, 1034, 997, 965, 744, 699, 616.

Elementaranalyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_3$ (M = 340.5 g/mol): Ber.: C 77.61, H 8.29
Gef.: C 78.04, H 8.22

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 0.52$ (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3 H, 7- CH_3), 0.64 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, 6- CH_3), 0.94 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3 H, 10- CH_3), 1.45-1.77 (m, 4 H, $-(\text{CH}_2)_2-$), 2.10 (dq, $^3J = 10.3$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 1 H, 4-H), 2.11 (dq, $^3J = 7.1$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H, 2-H), 3.68 (s, 1 H, OH), 3.72 (d, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H, OH), 4.11 (ddd, $^3J = 10.3$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 1 H, 5-H), 7.11-7.17 (br m, 1 H,

Ph-H), 7.21 (tt, $^2J = 7.3$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz, 1 H, *p*-Ph-H), 7.27-7.38 (m, 5 H, Ph-H), 7.60-7.62 (m, 2 H, Ph-H), 7.64-7.68 (br m, 1 H, Ph-H).

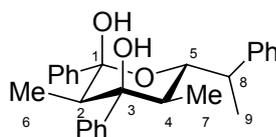
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.6$ (C7), 10.6 (C6), 14.3 (C10), 17.9 (C8 oder C9), 35.1 (C8 oder C9), 44.0 (C2 oder C4), 47.8 (C2 oder C4), 70.9 (C5), 78.3 (C3), 100.6 (C1), 123.8 (br s, Ph), 126.1 (Ph), 126.3 (Ph), 126.4 (br s, Ph), 127.8 (br s, Ph), 128.2 (br s, Ph), 143.9 (*quart.*-Ph), 144.8 (*quart.*-Ph).

8.3.12 Synthese von 3,5-dimethyl-2,4-diphenyl-6-(1-phenyl-ethyl)-tetrahydropyran-2,4-diol (DA10)

Versuchnr.: [01146]

In einem 100 ml Schutzgaskolben mit Magnetrührer, Rückflußkühler und Schutzgasausrüstung wurde 30 ml trockenes THF vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Dann präparierte man bei dieser Temperatur die entsprechende Menge LDA aus 1.26 ml (9.00 mmol) Diisopropylamin und 3.00 ml (7.50 mmol) einer 2.50 molaren *n*-BuLi-Lösung. Nach 15 min. wurde die Lösung auf -40 °C abgekühlt, 1.01 ml (7.50 mmol) Propiophenon zugetropft und eine Stunde bei -40 °C gerührt. Anschließend gab man 555 mg (2.50 mmol) Indium(III)chlorid zu und rührte 30 min bei -40 °C. Danach wurde die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und eine Stunde nachgerührt.

Anschließend wurde innerhalb von 30 min. eine Lösung aus 0.25 ml (2.50 mmol) Benzaldehyd in 30 ml wasserfreiem THF bei Raumtemperatur zugetropft und 2 h nachgerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung beendet und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Entfernen der Lösungsmittel, wurde ein hellgelber Feststoff erhalten. Dieser wurde mit Hexan im Ultraschallbad gereinigt.



DA10

EXPERIMENTELLER TEIL

Ausbeute: 150 mg (0.375 mmol, 15% d. Th.), 3,5-dimethyl-2,4-diphenyl-6-(1-phenylethyl)-tetrahydropyran-2,4-diol (**DA10**) als farbloser Feststoff.

Schmp.: 165° C

IR [KBr]: $\tilde{\nu}$ = 3418 cm⁻¹, 3061,3028, 2976, 2721, 2488, 1601, 1496, 1446, 1386, 1311, 1255, 1229, 1154, 1135, 1074, 1058, 1028, 998, 967, 928, 768, 743, 734, 698, 675, 624, 547, 507.

Elementaranalyse: C₂₇H₃₀O₃ (M = 402.5 g/mol): Ber.: C 80.56, H 7.51
Gef.: C 80.12, H 7.49

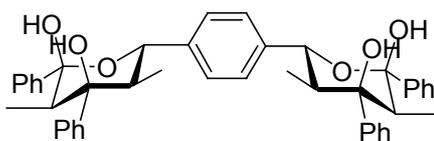
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 0.40 (d, ³J = 6.4 Hz, 3 H, 7-CH₃), 0.55 (d, ³J = 6.4 Hz, 3 H, 6-CH₃), 1.42 (d, ³J = 6.4 Hz, 3 H, 9-CH₃), 2.23-2.39 (m, 2 H, 2-H und 4-H), 3.25-3.38 (m, 1 H, 8-H) 3.87 (s, 1H, OH), 3.92 (s, 1 H, OH), 5.01 (d, ³J = 10.3 Hz, 1 H, 1-H), 7.14-7.36 (m, 10 H, Ph-H), 7.43-7.49 (m, 2 H, Ph-H), 7.60-7.69 (m, 3 H, Ph-H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 9.52 (C7), 10.7 (C6), 19.4 (C9), 46.8 (C2 oder C4), 47.5 (C8), 47.9 (C2 oder C4), 75.6 (C5), 78.1 (C3), 101.5 (C1), 114.9 (Ph), 115.3 (Ph), 125.4 (Ph), 126.5 (Ph), 127.6 (Ph), 127.9 (Ph), 128.2 (Ph), 128.3 (Ph), 129.0 (Ph), 140.1 (*quart.*-Ph), 143.2 (*quart.*-Ph), 144.0 (*quart.*-Ph).

8.3.13 Dominoaldolreaktion mit verschiedenen Dialdehyden

Versuchnr.: [01184], [01185], [01186].

In drei getrennten Ansätzen wurde Propiophenon mit LDA deprotoniert. Die Reaktionsdurchführung erfolgte wie in 8.3.12 beschrieben. Anschließend wurde innerhalb von 30 min. die erste Reaktionslösung mit 176 mg (1.25 mmol) Terephthalaldehyd in 30 ml wasserfreiem THF bei Raumtemperatur, die zweite mit einer Lösung aus 176 mg (1.25 mmol) Phenyl-1,3-dicarbaldehyd und die dritte mit einer Lösung aus 176 mg (1.25 mmol) Phenyl-1,2-dicarbaldehyd versetzt und 2 h nachgerührt. Die Reaktionen wurde durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung beendet und die Ansätze wie in 8.3.12 beschrieben aufgearbeitet. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Entfernen der Lösungsmittel, wurde für das Experiment mit Terephthalaldehyd ein hellgelber Feststoff erhalten. Dieser wurde mit Hexan im Ultraschallbad gereinigt.



DA11

Ausbeute: 688 mg (1.00 mmol, 80% d. Th.), 1,4-Bis[6(2,4-dihydroxy-3,5-dimethyl-2,4-diphenyltetrahydropyranyl)]benzol (**DA11**) als farbloser Feststoff.

Schmp.: 173° C

IR [KBr]: $\tilde{\nu} = 3418 \text{ cm}^{-1}$, 3088, 3060, 3030, 2977, 2938, 1954, 1608, 1494, 1448, 1402, 1383, 1343, 1315, 1256, 1225, 1177, 1145, 1134, 1116, 1062, 1030, 995, 968, 845, 801, 700, 616, 557.

Elementaranalyse: $\text{C}_{45}\text{H}_{50}\text{O}_6$ (M = 686.8 g/mol): Ber.: C 78.69, H 7.34
Gef.: C 78.22, H 7.49

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 0.44$ (d, $^3J = 6.9$ Hz, 6 H, 7- CH_3 , 7'- CH_3), 0.58 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 6 H, 6- CH_3 , 6'- CH_3), 2.28-2.40 (m, 4 H, 2-H, 2'-H, 4-H, 4'-H), 4.02 (s, 1H, OH), 4.04 (s, 2 H, OH), 4.21 (s, 1 H, OH) 5.03 (d, $^3J = 10.3$ Hz, 1 H, 5-H, 5'-H), 5.08 (d, $^3J = 10.3$ Hz, 1 H, 5-H, 5'-H), 7.14-7.54 (m, 16 H, Ph-H), 7.65-7.70 (m, 6 H, Ph-H), 7.95 (m, 2 H, Ph-H).

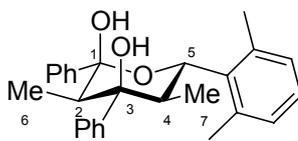
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 9.50 (C7 oder C7'), 10.6, 10.7 (C6, C6'), 46.8 (C1, C1' oder C3, C3'), 47.9 (C1, C1' oder C3, C3'), 75.1 (C5 oder C5'), 75.6 (C5 oder C5'), 78.1 (C4, C4'), 101.5 (C2, C2'), 123.7 (Ph), 125.9 (Ph), 126.0 (Ph), 126.3 (Ph), 126.5 (Ph), 126.6 (Ph), 127.7 (Ph), 127.9 (Ph), 128.0 (Ph), 128.1 (Ph), 128.3 (Ph), 136.5 (*quart.*-Ph) 140.7 (*quart.*-Ph), 143.1 (*quart.*-Ph), 143.8 (*quart.*-Ph), 144.1 (*quart.*-Ph), 145.8 (*quart.*-Ph).^A

Bei dem Experiment mit Isophthalaldehyd wurden mehrere Diastereomere identifiziert, welche sich jedoch nicht chromatographisch trennen ließen und bei der Reaktion mit Phthaldialdehyd konnte kein Dominoaldolprodukt identifiziert werden.

8.3.14 Synthese von 3,5-dimethyl-2,4-diphenyl-6-(2,6-Dimethyl)-tetrahydropyran-2,4-diol (DA12)

Versuchnr.: [01446]

Wie in 8.3.4 beschrieben wurde die Metall-enolat-Lösungen in 50 ml wasserfreiem THF hergestellt und eine Lösung aus 333 mg (2.50 mmol) 2,5-Dimethylbenzaldehyd in 30 ml wasserfreiem THF innerhalb von 30 min bei Raumtemperatur zugetropft. Die Reaktion wurde nach 2 h beendet und aufgearbeitet. Nach Entfernen der Lösungsmittel wurde ein hellgelber Feststoff erhalten, welcher in Hexan im Ultraschallbad gereinigt wurde.



DA12

Ausbeute: 533 mg (1.33 mmol, 53% d. Th.), 3,5-dimethyl-2,4-diphenyl-6-(2,6-Dimethyl)-tetrahydropyran-2,4-diol (**DA12**) als farbloser Feststoff.

Schmp.: 108° C

^A Bedingt durch Koaleszenzerscheinungen konnten einige Signale nicht detektiert werden.

IR [KBr]: $\tilde{\nu} = 3434 \text{ cm}^{-1}$, 3076, 3029, 2943, 2923, 1594, 1581, 1448, 1396, 1376, 1313, 1289, 1220, 1146, 1131, 1055, 1028, 964, 923, 775, 750, 691, 628, 615.

Elementaranalyse: $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (M = 402.5 g/mol): Ber.: C 80.56, H 11.92
Gef.: C 80.24, H 11.66

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 0.49$ (d, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, 7- CH_3), 0.58 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3 H, 6- CH_3), 2.23-2.39 (m, 2 H, 2-H, 4-H), 2.43 (s, 3 H, Ph- CH_3), 2.88 (s, 3 H, Ph- CH_3), 3.95 (s, 1 H, OH), 3.97 (d, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H, OH), 5.80 (d, $^3J = 10.3$ Hz, 1 H, 5-H), 6.95-6.98 (m, 1 H, Ph-H), 7.04-7.06 (m, 2 H, Ph-H), 7.33-7.56 (m, 5 H, Ph-H), 7.60-7.82 (m, 3 H, Ph-H), 7.95-8.10 (m, 2 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.6$ (C7), 10.1 (C6), 21.6 (Ph- CH_3), 21.7 (Ph- CH_3), 42.9 (C2 oder C4), 47.8 (C2 oder C4), 70.6 (C5), 78.5 (C3), 101.8 (C1), 125.8 (Ph), 125.9 (Ph), 126.2 (Ph), 126.5 (br s, Ph), 127.9 (br s, Ph), 128.3 (Ph), 128.5 (br s, Ph), 136.8 (*quart.*-Ph), 137.2 (*quart.*-Ph), 137.3 (*quart.*-Ph), 143.3 (*quart.*-Ph), 144.4 (*quart.*-Ph).

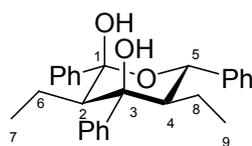
8.4 Ethyl-substituierte Tetrahydropyrandiole

8.4.1 Synthese von 3,5-diethyl-2,4,6-triphenyltetrahydropyran-2,4-diol (DA13)

Versuchnr.: [01263]

Wie in 8.3.12 beschrieben wurde das Metallennolat präpariert. Als Keton wurde diesmal 1.10 ml (2.50 mmol) Butyrophenon eingesetzt. Anschließend wurde innerhalb von 30 min. eine Lösung aus 0.25 ml (2.50 mmol) Benzaldehyd in 30 ml wasserfreiem THF bei Raumtemperatur zugetropft und 2 h nachgerührt. Nach Aufarbeitung des Reaktionsansatzes wurde ein farbloser Feststoff erhalten. Dieser wurde mit Hexan im Ultraschallbad gereinigt.

EXPERIMENTELLER TEIL



DA13

Ausbeute: 596 mg (1.75 mmol, 70% d. Th.), 3,5-diethyl-2,4,6-triphenyltetrahydropyran-2,4-diol (**DA13**) als farbloser Feststoff.

Schmp.: 162° C

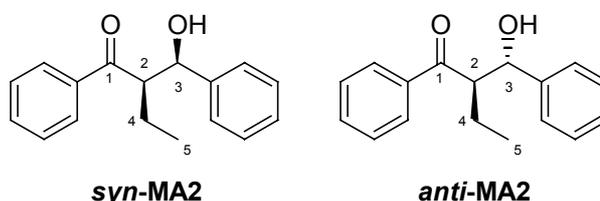
IR [KBr]: $\tilde{\nu}$ = 3412 cm^{-1} , 3089, 3062, 3031, 2963, 2930, 2906, 2872, 1654, 1602, 1497, 1448, 1388, 1312, 1273, 1238, 1225, 1190, 1146, 1130, 1077, 1046, 1029, 755, 738, 700, 553.

Elementaranalyse: $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (M = 402.5 g/mol): Ber.: C 80.56, H 7.51
Gef.: C 81.05, H 7.65

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ = -0.15 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 3 H, 7-H oder 9-H), -0.02 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 3 H, 7-H oder 9-H), 0.96-1.02 (m, 1 H, 6-H oder 8-H), 1.13-1.19 (m, 1 H, 6-H oder 8-H), 1.28-1.33 (m, 2 H, 6-H oder 8-H), 2.11-2.13 (m, 1 H, 4-H), 2.15-2.17 (m, 1 H, 2-H), 3.96 (d, $^4J = 1.4$ Hz, 1 H, OH), 4.03 (s, 1 H, OH), 5.08 (d, $^3J = 10.6$ Hz, 1 H, 5-H), 7.21-7.24 (m, 1 H, Ph-H), 7.27-7.40 (br m, 9 H, Ph-H), 7.52-7.55 (m, 2 H, Ph-H), 7.66-7.69 (m, 2 H, Ph-H), 7.75-7.79 (br m, 1 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 13.6 (C7 oder C9), 14.5 (C7 oder C9), 17.9 (C6 oder C8), 19.4 (C6 oder C8), 53.5 (C2 oder C4), 55.2 (C2 oder C4), 75.3 (C5), 79.4 (C3), 101.5 (C1), 124.9 (br s, Ph), 126.0 (Ph), 126.5 (Ph), 126.6 (br s, Ph), 127.8 (br s, Ph), 128.0 (Ph), 128.1 (Ph), 128.2 (Ph), 128.3 (Ph), 140.6 (*quart.*-Ph), 143.4 (*quart.*-Ph), 144.0 (*quart.*-Ph).

Dabei konnten neben **DA13** zwei weitere Produkte als Nebenprodukte dieser Reaktion identifiziert werden.



(Verhältnis *syn* : *anti* \approx 1 : 2)

Ausbeute: 67 mg (0.290 μ mol, 11% d. Th.), 2-Ethyl-1,3-diphenyl-3-hydroxypropan-1-on (**MA3**).

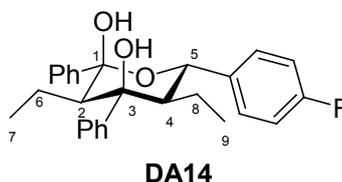
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): (*syn*-**MA3**) δ = 0.78 (t, ³J = 7.3 Hz, 3 H, 5-H), 1.72-1.99 (m, 2 H, 4-H), 3.18 (br d, ³J = 4.6 Hz, 1 H, OH), 3.69-3.77 (m, 1 H, 2-H), 5.00-5.06 (m, 1 H, 3-H), 7.18-7.93 (m, 10 H, Ph-H)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): (*anti*-**MA3**) δ = 0.77 (t, ³J = 7.6 Hz, 3 H, 5-H), 1.45-1.77 (m, 2 H, 4-H), 3.30 (br s, 1 H, OH), 3.71-3.80 (m, 1 H, 2-H), 4.97-5.00 (m, 1 H, 3-H), 7.16-7.92 (m, 10 H, Ph-H).

8.4.2 Synthese von 3,5-diethyl-2,4,-diphenyl-6-(4-flour-phenyl)-tetrahydropyran-2,4-diol (**DA14**)

Versuchnr.: [01294]

Analog wie in 8.4.1 beschrieben wurde das Metallenolat präpariert. Zu dieser Reaktionsmischung wurde dann innerhalb von 30 min. eine Lösung aus 0.26 ml (2.50 mmol) 4-Flourbenzaldehyd in 30 ml wasserfreiem THF bei Raumtemperatur zugetropt und 2 h nachgerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung gestoppt, und wie in 8.3.12 beschrieben, weiter behandelt. Nach Aufarbeitung des Reaktionsansatzes wurde ein farbloser Feststoff erhalten. Dieser wurde mit Hexan im Ultraschallbad gereinigt.



Ausbeute: 498 mg (1.18 mmol, 47% d. Th.), 3,5-diethyl-2,4,-diphenyl-6-(4-flour-phenyl)-tetrahydropyran-2,4-diol (**DA14**).

Schmp.: 154° C

EXPERIMENTELLER TEIL

IR [KBr]: $\tilde{\nu} = 3690 \text{ cm}^{-1}$, 3414, 3032, 2967, 2872, 1605, 1511, 1448, 1383, 1312, 1222, 1192, 1132, 1092, 1076, 1045, 1013, 837, 782, 756, 701, 619, 545, 529.

Elementaranalyse: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{F}$ (M = 420.5 g/mol): Ber.: C 77.12, H 6.95
Gef.: C 77.45, H 6.65

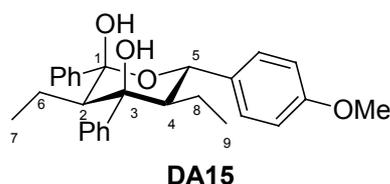
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = -0.15$ (t, $^3J = 7.6$ Hz, 3 H, 7-H oder 9-H), -0.02 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 3 H, 7-H oder 9-H), 0.87-1.33 (m, 4 H, 6-H, 8-H,), 2.06-2.17 (m, 2 H, 4-H, 2-H), 3.96 (s, 1 H, OH), 3.97 (s, 1 H, OH), 5.08 (d, $^3J = 10.6$ Hz, 1 H, 5-H), 7.01-7.10 (m, 1 H, Ph-H), 7.27-7.40 (br m, 8 H, Ph-H), 7.48-7.55 (m, 2 H, Ph-H), 7.64-7.67 (m, 2 H, Ph-H), 7.73-7.77 (br m, 1 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.7$ (C7 oder C9), 14.5 (C7 oder C9), 17.9 (C6 oder C8), 19.3 (C6 oder C8), 53.6 (C2 oder C4), 55.1 (C2 oder C4), 74.5 (C5), 79.4 (C3), 101.5 (C1), 124.8 (br s, Ph), 125.8 (Ph), 126.5 (Ph), 126.6 (br s, Ph), 127.8 (br s, Ph), 128.1 (Ph), 129.4 (Ph), 129.6 (Ph), 136.6 (*quart.*-Ph), 143.1 (*quart.*-Ph), 143.8 (*quart.*-Ph), 159.8 (C-F).

8.4.3 Synthese von 3,5-diethyl-2,4,-diphenyl-6-(4-methoxy-phenyl)-tetrahydropyran-2,4-diol (DA15)

Versuchnr.: [01295]

Wie in 8.4.1 beschrieben wurde das Metallenolat präpariert. Dann wurde innerhalb von 30 min. eine Lösung aus 0.30 ml (2.50 mmol) 4-Methoxybenzaldehyd in 30 ml wasserfreiem THF bei Raumtemperatur zugetropft und 2 h nachgerührt. Danach wurde die Reaktion durch Zugabe einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung gestoppt, und wie in 8.3.12 beschrieben, weiter aufgearbeitet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein farbloser Feststoff erhalten. Dieser wurde mit Hexan im Ultraschallbad gereinigt.



Ausbeute: 631 mg (1.46 mmol, 58% d. Th.), 3,5-diethyl-2,4,-diphenyl-6-(4-methoxyphenyl)-tetrahydropyran-2,4-diol (**DA15**).

Schmp.: 134° C

IR [KBr]: $\tilde{\nu}$ = 3412 cm⁻¹, 3089, 3062, 3031, 2963, 2930, 2906, 2872, 1654, 1602, 1497, 1448, 1388, 1312, 1273, 1238, 1225, 1190, 1146, 1130, 1077, 1046, 1029, 755, 738, 700, 553.

Elementaranalyse: C₂₈H₃₂O₄ (M = 432.5 g/mol): Ber.: C 77.75, H 7.46
Gef.: C 78.05, H 7.65

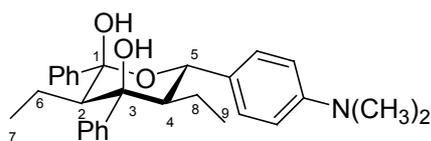
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = -0.15 (t, ³J = 7.6 Hz, 3 H, 7-H oder 9-H), 0.02 (t, ³J = 7.5 Hz, 3 H, 7-H oder 9-H), 0.85-1.32 (m, 4 H, 6-H, 8-H), 2.08-2.18 (m, 2 H, 2-H, 4-H), 3.79 (s, 3 H, OMe), 3.87 (s, 1 H, OH), 4.00 (s, 1 H, OH), 5.03 (d, ³J = 10.6 Hz, 1 H, 5-H), 6.87-6.91 (m, 2 H, Ph-H), 7.21-7.47 (br m, 9 H, Ph-H), 7.63-7.68 (m, 2 H, Ph-H), 7.75-7.78 (br m, 1 H, Ph-H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 13.7 (C7 oder C9), 14.5 (C7 oder C9), 17.9 (C6 oder C8), 19.4 (C6 oder C8), 23.8 (OMe), 53.5 (C2 oder C4), 55.2 (C2 oder C4), 74.8 (C5), 79.4 (C3), 101.5 (C1), 113.7 (Ph), 124.9 (br s, Ph), 125.9 (Ph), 126.6 (Ph), 128.0 (br s, Ph), 128.1 (Ph), 128.2 (Ph), 129.1 (br s, Ph), 132.9 (Ph), 140.6 (quart.-Ph), 143.4 (quart.-Ph), 159.3 (quart.-Ph).

8.4.4 **Synthese von 3,5-diethyl-2,4,-diphenyl-6-(4-Dimethylamino-phenyl)-tetrahydropyran-2,4-diol (DA16)**

Versuchnr.: [01299]

Wie in 8.4.1 beschrieben wurde das Metallenolat hergestellt und innerhalb von 30 min. eine Lösung aus 375 mg (2.50 mmol) 4-Dimethylaminobenzaldehyd in 30 ml wasserfreiem THF bei Raumtemperatur zugetropft und 2 h nachgerührt. Durch Zugabe einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung wurde die Reaktion beendet, und wie in 8.3.12 beschrieben, weiter aufgearbeitet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein farbloser Feststoff erhalten welcher mit Hexan im Ultraschallbad gereinigt wurde.



DA16

Ausbeute: 670 mg (1.50 mmol, 60% d. Th.), 3,5-diethyl-2,4-diphenyl-6-(4-dimethylamino-phenyl)-tetrahydropyran-2,4-diol (**DA16**).

Schmp.: 151° C

IR [KBr]: $\tilde{\nu} = 3412 \text{ cm}^{-1}$, 3029, 2958, 2869, 1614, 1589, 1515, 1448, 1376, 1348, 1313, 1226, 1177, 1105, 1077, 1030, 944, 833, 791, 758, 702, 554.

Elementaranalyse: $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NO}_3$ (M = 445.6 g/mol): Ber.: C 78.17, H 7.92
Gef.: C 78.45, H 7.65

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = -0.16$ (t, $^3J = 7.6$ Hz, 3 H, 7-H oder 9-H), 0.05 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 3 H, 7-H oder 9-H), 0.96-1.32 (m, 4 H, 6-H, 8-H), 2.07-2.17 (m, 2 H, 4-H, 2-H), 2.92 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.79 (s, 1 H, OH), 4.07 (s, 1 H, OH), 4.98 (d, $^3J = 10.6$ Hz, 1 H, 5-H), 6.70-6.74 (m, 2 H, Ph-H), 7.21-7.40 (br m, 9 H, Ph-H), 7.64-7.68 (m, 2 H, Ph-H), 7.75-7.79 (br m, 1 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.7$ (C7 oder C9), 14.6 (C7 oder C9), 17.9 (C6 oder C8), 19.6 (C6 oder C8), 40.7 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 53.3 (C2 oder C4), 55.2 (C2 oder C4), 74.9 (C5), 79.4 (C3), 101.5 (C1), 123.9 (br s, Ph), 124.9 (Ph), 125.6 (Ph), 126.0 (br s, Ph), 126.4 (br s, Ph), 126.6 (Ph), 128.0 (Ph), 128.6 (Ph), 128.7 (Ph), 143.4 (quart.-Ph), 144.2 (quart.-Ph), 150.5 (quart.-Ph).^A

8.4.5 Synthese von 3,5-diethyl-2,4-diphenyl-6-(9-anthranyl)-tetrahydropyran-2,4-diol (**DA17**)

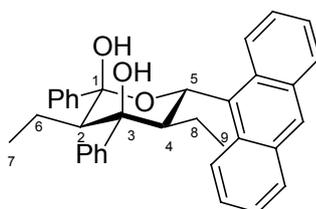
Versuchnr.: [01297]

Analog zu 8.4.1 wurde das Metallolat hergestellt und innerhalb von 30 min. eine Lösung aus 524 mg (2.50 mmol) 9-Anthracenaldehyd in 30 ml wasserfreiem THF bei

^A Aufgrund von Koaleszenzerscheinungen kann ein Kohlenstoffsignal einer Phenylgruppe nicht detektiert werden.

EXPERIMENTELLER TEIL

Raumtemperatur zugetropft und 2 h nachgerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung gestoppt, und wie in 8.3.12 beschrieben, weiter aufgearbeitet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein gelber Feststoff erhalten. Dieser wurde mit Hexan im Ultraschallbad gereinigt.



DA17

Ausbeute: 211 mg (0.420 mmol, 17% d. Th.), 3,5-diethyl-2,4-diphenyl-6-anthranlyltetrahydropyran-2,4-diol (**DA17**).

Schmp.: 154° C

IR [KBr]: $\tilde{\nu}$ = 3412 cm^{-1} , 3057, 3028, 2962, 2930, 2873, 2246, 1952, 1654, 1599, 1525, 1493, 1447, 1407, 1378, 1312, 1262, 1228, 1183, 1160, 1130, 1104, 1066, 1044, 1030, 1007, 909, 887, 840, 802, 759, 701, 582.

Elementaranalyse: $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{O}_3$ (M = 502.5 g/mol): Ber.: C 83.63, H 6.82
Gef.: C 83.25, H 7.02

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ = -0.54 (t, 3J = 7.6 Hz, 3 H, 7-H oder 9-H), -0.06 (t, 3J = 7.5 Hz, 3 H, 7-H oder 9-H), 0.855-1.46 (m, 6 H, 6-H, 8-H), 4.31 (s, 2 H, OH), 6.92 (d, 3J = 10.6 Hz, 1 H, 5-H), 7.15-7.53 (m, 10 H, Ph-H), 7.77-7.81 (br m, 4 H, Ph-H), 7.96-8.06 (m, 2 H, Ph-H), 8.43 (s, 1 H, Ph-H), 8.56 (d, 3J = 8.6 Hz 1 H, Ph-H), 9.39 (d, 3J = 8.6 Hz 1 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 13.3 (C7 oder C9), 14.7 (C7 oder C9), 18.1 (C6 oder C8), 19.7 (C6 oder C8), 51.3 (C2 oder C4), 55.6 (C2 oder C4), 69.3 (C5), 80.2 (C3), 102.1 (C1), 124.6 (Ph), 125.1 (br s, Ph), 125.3 (Ph), 125.9 (Ph), 126.2 (Ph), 126.7 (Ph), 128.0 (Ph), 128.1 (Ph), 128.2 (Ph), 129.3 (Ph), 129.5, 130.5, 130.9, 131.0, 131.4, 132.1, 143.2 (quart.-Ph), 144.2 (quart.-Ph).

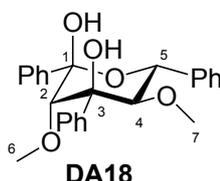
8.5 Methoxy-substituierte Tetrahydropyrandiole

8.5.1 Synthese von 3,5-dimethoxy-2,4,6-triphenyltetrahydropyran-2,4-diol (DA18)

Versuchnr.: [01086].

Wie in 8.3.12 beschrieben wurde das Metallenolat präpariert. Als Keton wurde diesmal 1.10 ml (7.50 mmol) 2-Methoxy-1-phenylethan-1-on eingesetzt. Anschließend wurde innerhalb von 30 min. eine Lösung aus 0.25 ml (2.50 mmol) Benzaldehyd in 30 ml wasserfreiem THF bei 67 °C zugetropft und 2 h bei dieser Temperatur nachgerührt. Nachdem die Reaktion beendet und der Ansatz abgekühlt war, wurde wie in 8.3.11 beschrieben aufgearbeitet. Nach Aufarbeitung des Reaktionsansatzes wurde ein gelbes Öl erhalten.

Die weitere Reinigung erfolgte durch Umkristallisation aus Ethanol / Wasser. Das so erhaltene kristalline Produkt wurde dann anschließend nochmals mit Hexan im Ultraschallbad gereinigt.



Ausbeute: 1.01 g (2.48 mmol, 99% d. Th.), 3,5-dimethoxy-2,4,6-triphenyltetrahydropyran-2,4-diol (**DA18**) als farbloser Feststoff.

Schmp.: 135° C

IR [KBr]: $\tilde{\nu}$ = 3531 cm⁻¹, 3444, 3391, 3057, 3032, 2993, 2931, 2835, 1495, 1450, 1364, 1338, 1313, 1295, 1257, 1223, 1195, 1152, 1102, 1083, 1025, 1005, 951, 920, 874, 841, 751, 723.

Elementaranalyse: C₂₅H₂₆O₅ (M = 406.5 g/mol): Ber.: C 73.87, H 6.45
Gef.: C 73.54, H 6.50

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 2.40 (s, 3 H, 2-OCH₃), 2.52 (s, 3 H, 4-OCH₃), 3.51 (s, 1 H, 2-H), 3.64 (d, ³J = 9.6 Hz, 1 H, 4-H), 3.63 (s, 1 H, OH), 5.07 (d,

$^3J = 9.6$ Hz, 1 H, 5-H), 6.18 (s, 1H, OH), 7.25-7.39 (m, 9 H, Ph-H), 7.54-7.60 (m, 4 H, Ph-H), 7.75-7.80 (m, 2 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 60.8$ (3-OCH₃), 61.6 (2-OCH₃), 70.8 (C1), 79.9 (C3), 85.5 (C5), 85.7 (C3), 98.2 (C1), 125.4 (Ph), 126.5 (Ph), 127.5 (Ph), 127.8 (Ph), 127.9 (s br, Ph), 128.1 (Ph), 128.2 (Ph), 139.3 (*quart.*-Ph), 141.5 (*quart.*-Ph), 141.8 (*quart.*-Ph).^A

8.5.1.1 BEI VERSCHIEDENEN TEMPERATUREN

Versuchnr.: [01178]-[01181]

Die Reaktion wurde analog zu 8.5.1 durchgeführt. Nach Herstellung des Trisenolates wurde bei -40 °C eine Lösung aus Benzaldehyd (0.25 ml, 2.5 mmol) in THF (30 ml) über einen Zeitraum von 30 Minuten zugetropft. Nach 2h Reaktionszeit wurde eine Probe entnommen und aufgearbeitet. Der Ansatz wurde dann auf -20 °C erwärmt, 2h gerührt, eine Probe (10 ml) entnommen und aufgearbeitet. Die vierte Probe wurde dann nach 2h bei 0 °C entnommen, eine weitere bei 25 °C (2h Reaktionszeit), dann nochmals bei 30 °C und 40 °C (2h Reaktionszeit) und die letzte bei 67 °C (2h Reaktionszeit) welche alle sofort durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert wurden. Alle Proben wurden wie in 8.3.2.1 beschrieben aufgearbeitet. Die Rohprodukte der verschiedenen Proben wurden nun mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie untersucht. Dabei konnte neben **DA18** zwei weitere Diastereomere **DA18'** und **DA18''** detektiert werden. Als weiteres Produkt dieser Reaktion trat 3-Hydroxy-2-methoxy-1,3-diphenyl-propan-1-on (**MA4**) als Gemisch der beiden Diastereomeren auf.

^A Durch Überlagerung der Signale bzw.aufgrund von Koaleszenzerscheinungen können zwei Kohlenstoffsignale nicht detektiert werden.

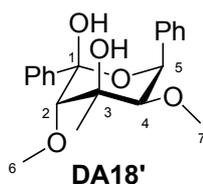
EXPERIMENTELLER TEIL

Tabelle 40 Dominoaldolreaktion mit 2-Methoxy-1-phenyl-ethan-1-on und InCl_3

Temperatur	Ausbeute an DA18			Ausbeute an DA18'			Ausbeute an DA18''			Ausbeute MA4		
	mg	mmol	%	mg	mmol	%	mg	mmol	%	mg	mmol	%
-40 °C	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
-20 °C	20.3	0.05	2	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	263	1.03	41
0 °C	112	0.275	11	40.7	0.100	4	17.2	0.050	2	327	1.28	51
25 °C	437	1.08	43	213	0.525	21	60.2	0.175	7	121	0.475	19
30 °C	456	1.33	53	207	0.600	24	34.4	0.100	4	70.1	0.275	11
40 °C	491	1.43	57	155	0.450	18	25.8	0.075	3	51	0.200	8
67 °C	823	2.03	92	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a

^a nicht detektiert, Rest ist nicht umgesetztes 2-Methoxy-1-phenyl-ethan-1-on

Zur Charakterisierung der Diastereomere **DA18**, **DA18'** und **DA18''** wurde die entnommene Probe bei 25 °C verwendet. Im ersten Schritt wurde mittels Kugelrohrdestillation im Ölpumpenvakuum bei 70 °C nicht umgesetztes 2-Methoxy-1-phenyl-ethan-1-on entfernt. Im zweiten Schritt wurden die drei Diastereomere mittels präparativen HPLC (RP18 Acetonitril : Wasser, 75 : 25) getrennt und deren Konfiguration mittels NMR-Spektroskopie bestimmt.



Schmp.: 128° C

IR [KBr]: $\tilde{\nu} = 3435 \text{ cm}^{-1}$, 3090, 3060, 3030, 2930, 2830, 1965, 1496, 1450, 1412, 1345, 1315, 1234, 1194, 1122, 1087, 1064, 1029, 1004, 951, 926, 906, 874, 856, 841, 759, 703.

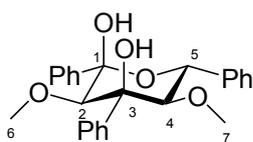
Elementaranalyse: $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_5$ (M = 406.5 g/mol): Ber.: C 73.87, H 6.45
Gef.: C 73.64, H 6.72

¹H-NMR (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 2.32$ (s, 3 H, 2-OCH₃), 2.74 (s, 3 H, 4-OCH₃), 3.27 (s, 1 H, 2-H), 4.23 (s, 1 H, 4-H), 4.43 (s, 1 H, OH), 5.66 (s, 1 H, 5-H), 5.74 (s,

EXPERIMENTELLER TEIL

1 H, OH), 7.29-7.46 (m, 9 H, Ph-H), 7.56-7.67 (m, 4 H, Ph-H), 7.95-7.99 (m, 2 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 61.0$ (2-OCH₃), 61.36 (4-OCH₃), 70.0 (C1), 78.5 (C3), 80.3 (C5), 87.4 (C3), 98.9 (C1), 126.3 (Ph), 126.6 (Ph), 126.8 (Ph), 127.1 (Ph), 127.4 (Ph), 127.8 (Ph), 128.0 (Ph), 128.3 (Ph), 138.5 (*quart.*-Ph), 142.1 (*quart.*-Ph), 142.7 (*quart.*-Ph).^A



DA18"

Schmp.: 118° C

IR [KBr]: $\tilde{\nu} = 3512 \text{ cm}^{-1}$, 3090, 3061, 3033, 2930, 2830, 2246, 1954, 1496, 1449, 1422, 1296, 1259, 1227, 1197, 1141, 1098, 1082, 1064, 1040, 1025, 1005, 995, 978, 939, 911, 779, 752, 701.

Elementaranalyse: C₂₅H₂₆O₅ (M = 406.5 g/mol): Ber.: C 73.87, H 6.45
Gef.: C 73.54, H 6.50

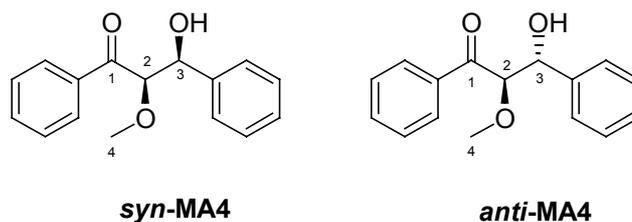
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 2.16$ (s, 3 H, 2-OCH₃), 2.74 (s, 3 H, 4-OCH₃), 3.15 (s, 1 H, 2-H), 3.91 (s, 1 H, OH), 4.14 (d, $^3J = 9.5$ Hz, 1 H, 4-H), 5.66 (d, $^3J = 9.5$ Hz, 1 H, 5-H), 6.62 (s, 1H, OH), 7.29-7.46 (m, 9 H, Ph-H), 7.56-7.67 (m, 4 H, Ph-H), 7.95-7.99 (m, 2 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 60.4$ (2-OCH₃), 60.6 (4-OCH₃), 71.6 (C1), 78.6 (C3), 80.4 (C5), 85.5 (C3), 98.3 (C1), 126.3 (Ph), 126.6 (Ph), 126.8 (Ph), 127.1 (Ph), 127.4 (Ph), 127.8 (Ph), 128.0 (Ph), 128.3 (Ph), 138.5 (*quart.*-Ph), 142.1 (*quart.*-Ph), 142.7 (*quart.*-Ph).^B

^A Aufgrund von Koaleszenzerscheinungen kann ein Kohlenstoffsignal einer Phenylgruppe nicht detektiert werden.

^B Durch Überlagerung der Signale bzw. aufgrund von Koaleszenzerscheinungen kann ein Kohlenstoffsignal nicht detektiert werden.

EXPERIMENTELLER TEIL



¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz):⁸⁸ (*syn-MA4*) δ = 3.26 (s, 3 H, 4-H), 4.64 (d, ³*J* = 6.1 Hz, 1 H, 2-H oder 3-H), 5.11 (d, ³*J* = 6.1 Hz, 1 H, 2-H oder 3-H), 7.20-7.60 (m, 8 H), 7.88-8.00 (m, 2 H).

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz):⁸⁸ (*anti-MA4*) δ = 3.39 (s, 3 H, 4-H), 4.67 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 1 H, 2-H oder 3-H), 4.99 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 1 H, 1 H, 2-H oder 3-H), 7.22-7.62 (m, 8 H), 7.86-8.05 (m, 2 H).

8.5.1.2 MIT VERSCHIEDENEN METALLEN (ZnCl₂, AlCl₃, TiCl₄, ZrCl₄)

Versuchnr.: [01092],[01106]-[01108].

In einem 100 ml Schutzgaskolben mit Magnetrührer, Rückflußkühler und Schutzgasausrüstung wurde 30 ml trockenes THF vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Dann präparierte man bei dieser Temperatur die entsprechende Menge LDA aus 0.84 ml (6.00 mmol) Diisopropylamin und 2.00 ml (5.00 mmol) einer 2.50 molaren *n*-BuLi-Lösung. Nach 15 min. wurde die Lösung auf -40 °C abgekühlt, 0.67 ml (5.00 mmol) 2-Methoxy-1-phenyl-ethan-1-on zugetropft und eine Stunde bei -40 °C gerührt. Anschließend gab man 136 mg (2.50 mmol) ZnCl₂ zu und rührte 30 min bei -40 °C. Danach wurde die Lösung zuerst 2h bei Raumtemperatur gerührt, dann auf Siedetemperatur erhitzt und innerhalb von 30 min. eine Lösung aus 0.25 ml (2.50 mmol) Benzaldehyd in 30 ml wasserfreiem THF zugetropft und 2 h bei dieser Temperatur nachgerührt.

In zwei weiteren Versuchen wurde ebenfalls unter Schutzgas jeweils 30 ml trockenes THF vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde dann LDA aus 1.68 ml (12.0 mmol) Diisopropylamin und 4.00 ml (10.0 mmol) einer 2.50 molaren *n*-BuLi-Lösung hergestellt. Danach wurde der Reaktionsansatz auf -40 °C abgekühlt, 1.34 ml (10.0 mmol) 2-Methoxy-1-phenyl-ethan-1-on zugetropft und eine Stunde bei -40 °C gerührt. Anschließend wurde 580 mg (2.50 mmol)

EXPERIMENTELLER TEIL

Zirconium(IV)chlorid bzw. 0.271 ml (2.50 mmol) Titan(IV)chlorid zugegeben und 30 min nachgerührt. Die weitere Vorgehensweise erfolgte wie oben beschrieben.

In einem dritten Experiment wurden 333 mg (2.50 mmol) AlCl_3 als Koordinationsmetall eingesetzt und dieses, wie in 8.5.1 beschrieben, durchgeführt.

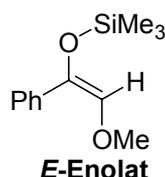
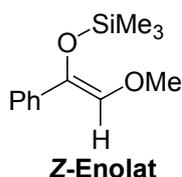
Durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung wurden die Reaktionen beendet. Die Aufarbeitung erfolgte wie in 8.3.2.1 beschrieben. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels und durch Umkristallisation aus Ethanol / Wasser wurde ein farbloser Feststoff erhalten, welcher in Hexan im Ultraschallbad nochmals gewaschen wurde.

Ausbeute: mit ZnCl_2 163 mg (0.400 mmol, 16% d. Th.), mit ZrCl_4 774 mg (1.90 mmol, 76% d. Th.), mit TiCl_4 569 mg (1.40 mmol, 56% d. Th.), mit AlCl_3 528 mg (1.30 mmol, 52% d. Th.) 3,5-dimethoxy-2,4,6-triphenyltetrahydropyran-2,4-diol (**DA18**) als farbloser Feststoff.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde die Temperaturabhängigkeit des Isomerenverhältnisses an *Z*- und *E*-Enolat von 2-Methoxy-1-phenyl-ethan-1-on untersucht. Hierzu wurde wie in 8.3.12 beschrieben das Indiumtrisenolat präpariert. Als Keton wurde 1.10 ml (7.50 mmol) 2-Methoxy-1-phenylethan-1-on eingesetzt. Anschließend wurde der Ansatz in drei gleich große Teile getrennt und bei verschiedenen Reaktionstemperaturen (-40, 20 und 40 °C) eine Stunde gerührt. Anschließend wurden die Ansätze jeweils mit ml (2.50 mmol) Trimethylchlorsilan gequenchet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden die verschiedenen Proben nun mittels ^1H -NMR-Spektroskopie untersucht.

Tabelle 41. Isomerenverhältnis in Abhängigkeit von der Temperatur.

Temperatur	Isomerenverhältnis <i>Z:E</i>
-40 °C	4:1
20 °C	1.5:1
40 °C	1.3:1



¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz)⁸⁹: (**Z-Enolat**) δ = 0.21 (s, 9 H, SiMe₃), 3.46 (s, 3 H, OMe), 6.26 (s, 1 H, H), 7.15-8.20 (m, 5 H).

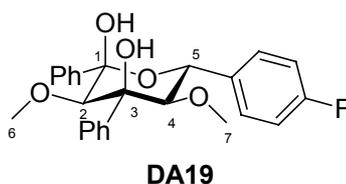
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz)⁸⁹: (**E-Enolat**) δ = 0.19 (s, 9 H, SiMe₃), 3.51 (s, 3 H, OMe), 5.34 (s, 1 H, H), 7.15-8.20 (m, 5 H).

8.5.2 Synthese von 3,5-dimethoxy-2,4,-Diphenyl-6-(4-flourphenyl)-tetrahydropyran-2,4-diol (DA19)

Versuchnr.: [01167].

Analog zu 8.5.1 wurde das Metallenolat hergestellt. Anschließend wurde innerhalb von 30 min. eine Lösung aus 0.26 ml (2.50 mmol) 4-Flourbenzaldehyd in 30 ml wasserfreiem THF bei 67 °C zugetropft und 2 h bei dieser Temperatur nachgerührt. Durch Zugabe einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung wurde die Reaktionslösung hydrolysiert. Nachdem die Reaktion beendet und der Ansatz abgekühlt war, wurde, wie in 8.3.11 beschrieben, aufgearbeitet. Nach Aufarbeitung des Reaktionsansatzes wurde ein gelbes Öl erhalten.

Durch Umkristallisation aus Ethanol/Wasser konnte das Produkt kristallin erhalten werden. Dieses wurde dann anschließend nochmals mit Hexan im Ultraschallbad gereinigt.



Ausbeute: 669 mg (1.58 mmol, 63% d. Th.), 3,5-Dimethoxy-2,4,-diphenyl-6-(4-fluorphenyl)-tetrahydropyran-2,4-diol (**DA19**) als farbloser Feststoff.

Schmp.: 153° C

IR [KBr]: $\tilde{\nu}$ = 3431 cm⁻¹, 3061, 2932, 2831, 1606, 1510, 1450, 1367, 1295, 1260, 1224, 1193, 1156, 1109, 1088, 1023, 1004, 967, 953, 919, 882, 840, 806, 778, 757, 723, 700, 628.

Elementaranalyse: C₂₅H₂₅FO₅ (M = 424.5 g/mol): Ber.: C 70.74, H 5.94
Gef.: C 70.53, H 5.85

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 2.44 (s, 3 H, 2-OCH₃), 2.58 (s, 3 H, 4-OCH₃), 3.55 (s, 1 H, 2-H), 3.59 (d, ³J = 9.6 Hz, 1 H, 4-H), 3.65 (s, 1 H, OH), 5.10 (d, ³J = 9.6 Hz, 1 H, 5-H), 6.21 (s, 1 H, OH), 7.08-7.12 (m, 2 H, Ph-H), 7.27-7.46 (m, 6 H, Ph-H), 7.52-7.66 (m, 4 H, Ph-H) 7.75-7.85 (m, 2 H, Ph-H).

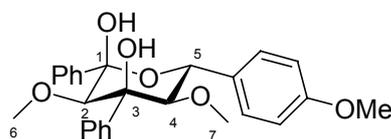
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 60.9 (2-OCH₃), 61.7 (4-OCH₃), 70.8 (C1), 79.9 (C3), 85.5 (C5), 85.9 (C3), 98.4 (C1), 115.3 (Ph), 125.4 (Ph), 126.5 (Ph), 127.6 (Ph), 127.9 (Ph), 128.2 (Ph), 128.3 (Ph), 129.0 (Ph), 140.1 (*quart.*-Ph), 143.2 (*quart.*-Ph), 144.0 (*quart.*-Ph), 159.9 (C-F).

8.5.3 Synthese von 3,5-dimethoxy-2,4,-Diphenyl-6-(4-methoxy-phenyl)-tetrahydropyran-2,4-diol (**DA20**)

Versuchnr.: [01162]

Das Metallenolat wurde, wie in 8.5.1 beschrieben, präpariert. Anschließend wurde innerhalb von 30 min. eine Lösung aus 0.30 ml (2.50 mmol) 4-Methoxybenzaldehyd in 30 ml wasserfreiem THF bei 67 °C zugetropft und 2 h bei dieser Temperatur nachgerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Ansatz wie in 8.3.11 beschrieben aufgearbeitet.

Anschließend wurde aus Ethanol / Wasser umkristallisiert. Das so erhaltene kristalline Produkt wurde dann anschließend nochmals mit Hexan im Ultraschallbad gereinigt.



DA20

Ausbeute: 458 mg (1.05 mmol, 42% d. Th.), 3,5-Dimethoxy-2,4,-diphenyl-6-(4-methoxy-phenyl)-tetrahydropyran-2,4-diol (**DA20**) als farbloser Feststoff.

Schmp.: 151° C

IR [KBr]: $\tilde{\nu} = 3431 \text{ cm}^{-1}$, 3061, 2932, 2831, 1606, 1510, 1450, 1367, 1295, 1260, 1224, 1193, 1156, 1109, 1088, 1023, 1004, 967, 953, 919, 882, 840, 806, 778, 757, 723, 700, 628.

Elementaranalyse: C₂₆H₂₈O₆ (M = 436.5 g/mol): Ber.: C 71.54, H 6.47
Gef.: C 71.50, H 6.43

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): $\delta = 2.43$ (s, 3 H, 2-OCH₃), 2.53 (s, 3 H, 4-OCH₃), 3.53 (s, 1 H, 2-H), 3.65 (s, 1 H, OH), 3.67 (d, ³J = 9.8 Hz, 1 H, 4-H) 3.81 (s, 3H, Ph-OCH₃), 5.06 (d, ³J = 9.8 Hz, 1 H, 1-H), 6.01 (s, 1H, OH), 6.93 (d, ³J = 8.37 Hz, 2 H, Ph-H) 7.23-7.49 (m, 6 H, Ph-H), 7.51 (d, ³J = 8.37 Hz, 2 H, Ph-H), 7.56-7.66 (m, 2 H, Ph-H), 7.75-7.86 (m, 2 H, Ph-H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): $\delta = 56.2$ (Ph-OCH₃), 61.8 (2-OCH₃), 62.7 (4-OCH₃), 70.6 (C1), 79.9 (C3), 85.5 (C5), 85.9 (C3), 98.4 (C1), 115.7 (Ph), 125.4 (Ph), 126.5 (Ph), 127.6 (Ph), 127.9 (Ph), 128.2 (Ph), 128.3 (Ph), 129.0 (Ph), 140.1 (quart.-Ph), 143.2 (quart.-Ph), 144.0 (quart.-Ph), 159.2 (quart.-Ph).

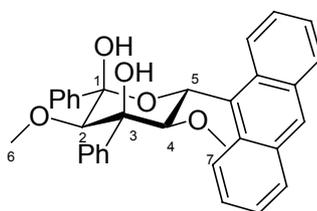
8.5.4 Synthese von 3,5-dimethoxy-2,4,-Diphenyl-6-(9-anthranyl)-tetrahydropyran-2,4-diol (**DA21**)

Versuchnr.: [01170].

EXPERIMENTELLER TEIL

Wie in 8.5.1 beschrieben wurde das Metallenolat hergestellt und innerhalb von 30 min. eine Lösung aus 524 mg (2.50 mmol) 9-Anthracenaldehyd in 30 ml wasserfreiem THF bei 67 °C zugetropft und 2 h bei dieser Temperatur nachgerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Nachdem der Ansatz abgekühlt war, wurde wie in 8.3.11 beschrieben, aufgearbeitet. Nach Aufarbeitung des Reaktionsansatzes wurde ein gelbes Öl erhalten.

Anschließend wurde aus Ethanol / Wasser umkristallisiert. Das so erhaltene kristalline Produkt wurde dann anschließend nochmals mit Hexan im Ultraschallbad gereinigt.



DA21

Ausbeute: 937 mg (1.85 mmol, 74% d. Th.), 3,5-Dimethoxy-2,4-diphenyl-6-(9-anthranlyl)-tetrahydropyran-2,4-diol (**DA21**) als gelber Feststoff.

Schmp.: 172° C

IR [KBr]: $\tilde{\nu}$ = 3544 cm^{-1} , 3456, 3062, 2989, 2932, 2829, 1676, 1624, 1592, 1527, 1494, 1447, 1404, 1333, 1251, 1158, 1104, 1026, 996, 890, 763, 728, 705, 630.

Elementaranalyse: $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{O}_5$ (M = 506.6 g/mol): Ber.: C 78.24, H 5.97
Gef.: C 78.00, H 6.03

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 2.13 (s, 3 H, 4-OCH₃), 2.49 (s, 3 H, 2-OCH₃), 3.78 (s, 1 H, 2-H), 3.96 (s, 1 H, OH), 4.77 (d, 3J = 9.8 Hz, 1 H, 4-H), 6.63 (s, 1 H, OH), 6.78 (d, 3J = 9.8 Hz, 1 H, 1-H), 7.36-7.58 (m, 8 H, Ph-H), 7.67-7.80 (m, 6 H, Ph-H), 7.97-8.07 (m, 2 H, Ph-H), 8.44 (s, 1 H, Ph-H), 8.51 (d, 3J = 8.6 Hz, 1H, Ph-H), 9.41 (d, 3J = 8.8 Hz, 1 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 60.1 (4-OCH₃), 61.7 (2-OCH₃), 66.4 (C1), 80.2 (C3), 83.1 (C5), 85.7 (C3), 98.2 (C1), 123.6 (Ph), 123.7 (Ph), 124.6 (Ph), 125.0 (Ph),

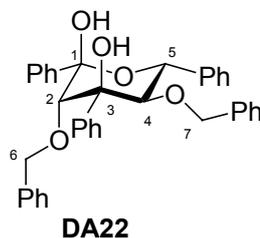
125.9 (Ph), 126.2 (Ph), 126.3 (Ph), 126.6 (Ph), 126.9 (Ph), 127.9 (Ph), 128.1 (Ph), 128.3 (Ph), 128.7 (Ph), 129.3 (Ph), 129.6 (Ph), 130.3 (*quart.*-Ph), 130.6 (*quart.*-Ph), 130.9 (*quart.*-Ph), 131.3 (*quart.*-Ph), 132.2 (*quart.*-Ph), 143.2 (*quart.*-Ph), 144.0 (*quart.*-Ph).

8.6 Benzyloxy-substituierte Tetrahydropyrandiole

8.6.1 Synthese von 3,5-Bis-benzyloxy-2,4,6-Triphenyltetrahydropyran-2,4-diol (DA22)

Versuchnr.: [01262].

Wie in 8.3.12 beschrieben wurde das Metallenolat präpariert. Als Keton wurde diesmal 1.70 g (7.50 mmol) 2-Benzyloxy-1-phenyl-ethan-1-on eingesetzt. Anschließend wurde innerhalb von 30 min. eine Lösung aus 0.25 ml (2.50 mmol) Benzaldehyd in 30 ml wasserfreiem THF bei -40 °C zugetropft und langsam innerhalb von drei Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionslösung wurde dann nochmals eine Stunde zum Sieden erhitzt und anschließend die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Nach dem Abkühlen wurde wie in 8.3.11 beschrieben aufgearbeitet. Nach Aufarbeitung des Reaktionsansatzes wurde ein gelber Feststoff erhalten. Das Rohprodukt wurde aus Ethanol / Wasser umkristallisiert und anschließend nochmals mit Hexan im Ultraschallbad gereinigt.



Ausbeute: 558 mg (1.00 mmol, 40% d. Th.), 3,5-Bis-benzyloxy-2,4,6-triphenyltetrahydropyran-2,4-diol (**DA22**) als hellgelber Feststoff.

Schmp.: 148° C

IR [KBr]: $\tilde{\nu} = 3089 \text{ cm}^{-1}$, 3080, 3059, 2978, 2927, 2870, 2760, 2720, 2488, 1954, 1816, 1602, 1586, 1497, 1453, 1397, 1358, 1334, 1315, 1294, 1256, 1224, 1155, 1091, 1077, 1013, 917, 752, 697.

Elementaranalyse: $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{O}_5$ (M = 558.7 g/mol): Ber.: C 79.55, H 6.13
Gef.: C 79.78, H 6.43

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 3.35$ (d, $^2J = 10.1$ Hz, 1 H, CH_2), 3.47 (d, $^2J = 10.1$ Hz, 1 H, CH_2), 3.53 (d, $^2J = 11.2$ Hz, 1 H, CH_2), 3.55 (d, $^2J = 11.2$ Hz, 1 H, CH_2), 3.68 (s, 1 H, 2-H) 3.91 (s, 1 H, OH), 4.01 (d, $^3J = 9.6$ Hz, 1 H, 4-H), 5.22 (d, $^3J = 9.6$ Hz, 1 H, 5-H), 6.43 (s, 1 H, OH), 6.50 (m, 4 H, Ph-H) 7.04-7.20 (m, 6 H, Ph-H), 7.36 (m, 11 H, Ph-H), 7.63-7.65 (m, 2 H, Ph-H), 7.87-7.89 (m, 2 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 71.1$ (C3) 74.9 (CH_2), 75.4 (CH_2), 80.3 (C5), 83.3 (C2 oder C4), 84.1 (C2 oder C4), 98.6 (C1), 126.8 (Ph), 127.5 (Ph), 127.7 (Ph), 127.8 (Ph), 127.9 (Ph), 128.0 (Ph), 128.1 (Ph), 128.3 (Ph), 128.4 (Ph), 128.4 (Ph), 128.5 (Ph), 128.6 (Ph), 136.4 (*quart.*-Ph), 136.6 (*quart.*-Ph), 139.3 (*quart.*-Ph) 141.8 (*quart.*-Ph) 141.9 (*quart.*-Ph).^A

8.6.2 Synthese von 3,5-Bis-benzyloxy-2,4-Diphenyl-6-(4-Fluorophenyl)-tetrahydropyran-2,4-diol (DA23)

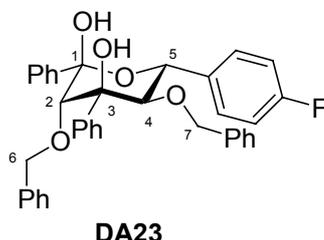
Versuchnr.: [01285].

Die Präparation des Metallolates erfolgte wie in 8.6.1 beschrieben. Danach wurde innerhalb von 30 min. eine Lösung aus 0.26 ml (2.50 mmol) 4-Fluorbenzaldehyd in 30 ml wasserfreiem THF bei -40 °C zugetropft und langsam innerhalb von drei Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionslösung wurde dann nochmals eine Stunde zum Sieden erhitzt und anschließend die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Nach dem Abkühlen wurde, wie in 8.3.11

^A Aufgrund von Koaleszenzphänomenen und Signalüberlagerungen können drei Kohlenstoffsignale nicht detektiert werden.

EXPERIMENTELLER TEIL

beschrieben, aufgearbeitet. Nach Aufarbeitung des Reaktionsansatzes wurde ein gelber Feststoff erhalten. Das erhaltene Rohprodukt wurde, wie in 8.6.1 beschrieben, gereinigt.



Ausbeute: 686 mg (1.19 mmol, 48% d. Th.), 3,5-Bis-benzyloxy-2,4,-diphenyl-6-(4-fluoro-phenyl)-tetrahydropyran-2,4-diol (**DA23**) als hellgelber Feststoff.

Schmp.: 158° C

IR [KBr]: $\tilde{\nu} = 3462 \text{ cm}^{-1}$, 3063, 3029, 2905, 2859, 1894, 1604, 1510, 1497, 1452, 1401, 1335, 1315, 1296, 1257, 1222, 1154, 1078, 1068, 1013, 841, 805, 777, 701, 676.

Elementaranalyse: $\text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{FO}_5$ (M = 576.7 g/mol): Ber.: C 77.06, H 5.77
Gef.: C 77.39, H 5.99

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 3.34$ (d, $^2J = 10.0$ Hz, 1 H, CH_2), 3.47 (d, $^2J = 10.0$ Hz, 1 H, CH_2), 3.55 (s, 2 H, CH_2), 3.67 (s, 1 H, 2-H) 3.91 (s, 1 H, OH), 3.95 (d, $^3J = 9.6$ Hz, 1 H, 4-H), 5.19 (d, $^3J = 9.6$ Hz, 1 H, 5-H), 6.42 (s, 1 H, OH), 6.49-6.56 (m, 4 H, Ph-H) 7.04-7.21 (m, 7 H, Ph-H), 7.35-7.46 (m, 9 H, Ph-H), 7.58-7.61 (m, 2 H, Ph-H), 7.86-7.85 (m, 2 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 70.5$ (C3) 74.9 (CH_2), 75.5 (CH_2), 80.3 (C5), 83.2 (C2 oder C4), 84.0 (C2 oder C4), 98.6 (C1), 115.1 (Ph), 115.3 (Ph), 126.7 (Ph), 127.6 (Ph), 127.8 (Ph), 127.9 (Ph), 128.0 (Ph), 128.1 (Ph), 128.1 (Ph), 128.4 (Ph), 128.5 (Ph), 128.6 (Ph), 129.4 (Ph), 129.5 (Ph), 135.1 (*quart.*-Ph), 136.2 (*quart.*-Ph), 136.5 (*quart.*-Ph), 141.6 (*quart.*-Ph), 141.8 (*quart.*-Ph), 161.4 (C-F).

8.7 Versuche zur Mehrfache Dominoaldolreaktion

8.7.1 Versuch der mehrfachen Dominoaldolreaktion mit 2,2'-Dihydroxybenzophenon als Ligand

Versuchnr.. [01346]

In einem Schutzgaskolben wurden 30 ml trockenes THF vorgelegt und darin bei Raumtemperatur 263 mg (1.25 mmol) 2,2'-Dihydroxybenzophenon mit 1.00 ml (2.50 mmol) *n*-BuLi bei 0°C deprotoniert und mit 555 mg (2.50 mmol) Indium(III)chlorid zur Reaktion gebracht (**Lösung 1**). Separat wurden, wie in AAV1 beschrieben, 1.35 ml (10.0 mmol) Propiophenon mit LDA deprotoniert und anschließend über einen Zeitraum von 30 min mit **Lösung 1** bei -40 °C zur Reaktion gebracht. Nach beendeter Zugabe wurden 0.25 ml (2.5 mmol) Benzaldehyd hinzugefügt und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach wäßriger Aufarbeitung wurden die Phasen getrennt, die wäßrige dreimal mit jeweils 30 ml Diethylether extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel wurde aus der Rohmischung konnte mittels ¹H-NMR-Spektroskopie das cyclische Halbacetal **DA1** in einer Ausbeute von 25% identifiziert und quantifiziert werden.

8.7.2 Orientierende Vorversuche für die mehrfache Dominoaldolreaktion mit 1,2-Dihydroxybenzol als Ligand

Versuchnr.: [01443]-[01445]

In drei Schutzgaskolben wurden jeweils 30 ml trockenes THF vorgelegt und darin jeweils 270 mg (2.50 mmol) 1,2-Dihydroxybenzol mit (2.50 mmol) *n*-Buli 2.5 molare Lösung in Hexan bei Raumtemperatur deprotoniert. Nach einer Stunde wurden die Reaktionsansätze auf -40 °C heruntergekühlt und der erste Ansatz mit (2.50 mmol) Titan(IV)chlorid, der zweite mit (2.50 mmol) Zirkon(IV)chlorid und der dritte mit (2.50 mmol) Zinn(IV)chlorid versetzt. In drei separaten Schutzgaskolben wurde jeweils (5.0 mmol) Propiophenon mit LDA wie in AAV1 beschrieben deprotoniert. Anschließend wurden die Enolatlösungen über einen Zeitraum von 30 min und -40 °C zu den jeweiligen Metallkomplex Lösungen zugetropft. Nach einer Stunde wurde bei dieser Temperatur jeweils 0.25 ml (2.50 mmol) Benzaldehyd zugegeben und auf 0 °C erwärmt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Nach zwei Stunde Reaktionszeit wurde jeweils eine Probe (10 ml) entnommen und wäßrig aufgearbeitet und die Reaktionsansätze auf 25 °C erwärmt. Nach weiteren zwei Stunden wurde wiederum eine Probe entnommen und die Reaktionslösungen auf 67 °C erhitzt. Nach weiteren zwei Stunden wurden die Reaktionen durch Zugabe einer gesättigten Ammoniumchloridlösung beendet. Nach dem Aufarbeiten der erhaltenen Proben wurde die Produktzusammensetzung mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt (vgl. Tabelle 42 - Tabelle 44).

Tabelle 42 Ausbeute der Dominoaldolreaktion mit Titankomplex

Bedingungen	DA1			MA1		
	%	mmol	mg	%	mmol	mg
0 °C	19	0.475	178	17	0.425	102
25 °C	28	0.700	262	19	0.475	114
67 °C	47	1.175	440	23	0.575	138

Tabelle 43 Ausbeute der Dominoaldolreaktion mit Zirkonkomplex

Bedingungen	DA1			MA1		
	%	mmol	mg	%	mmol	mg
0 °C	-	-	-	9	0.225	54
25 °C	-	-	-	10	0.250	60
67 °C	15	0.375	140	10	0.250	60

Tabelle 44 Ausbeute der Dominoaldolreaktion mit Zinnkomplex

Bedingungen	DA1			MA1		
	%	mmol	mg	%	mmol	mg
0 °C	-	-	-	-	-	-
25 °C	-	-	-	11	0.275	66
67 °C	-	-	-	18	0.450	108

8.7.3 Mehrfache Dominoaldolreaktion mit 5,5'-Dimethyl-biphenyl-2,3,2',3'-Tetraol als Ligand und Propiophenon als Enolat

Versuchnr.: [01447].

In einem Schutzgaskolben wurden eine Lösung aus (1.25 mmol) 5,5'-Dimethyl-biphenyl-2,3,2',3'-Tetraol in 30 ml trockenem THF vorgelegt und bei Raumtemperatur mit (5.00 mmol) *n*-BuLi versetzt und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und mit (2.50 mmol) Titan(IV)chlorid versetzt. In einem separaten Ansatz wurden (10.0 mmol) Propiophenon mit LDA analog zu AAV1 deprotoniert. Über einen Zeitraum von 30 min wurde das so hergestellte Enolat bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu der Metallkomplexlösung zugegeben und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Die so erhaltene rote Titanbisenolat-Lösung wurde mit 0.25 ml (2.50 mmol) Benzaldehyd bei Raumtemperatur für zwei Stunden zur Reaktion gebracht. Nach beendeter Reaktion wurde mit einer gesättigten Ammoniumchloridlösung die Reaktion gestoppt und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel wurde die Rohmischung mittels ESI-MS-Spektroskopie untersucht. Dabei konnte als einziges Produkt das cyclische Halbacetal **DA1** nachgewiesen werden.

ESI-MS m/z (%): 771.4 (12%) [**2DA1**+Na], 397.2 (100) [**DA1**+Na].

8.7.4 Mehrfache Dominoaldolreaktion mit 5,5'-Dimethyl-biphenyl-2,3,2',3'-Tetraol als Ligand

Versuchnr.: [01448].

In einem ersten 50 ml Schutzgaskolben mit Rührer wurden 20 ml trockenes THF mit 0.350 ml (2.50 mmol) Diisopropylamin vorgelegt, anschließend mit 1.00 ml (2.40 mmol) *n*-BuLi bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ versetzt und danach 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. In einem zweiten 50 ml Schutzgaskolben wurden 295 mg (1.19 mmol) 5,5'-Dimethyl-biphenyl-2,3,2',3'-Tetraol in 20 ml trockenem THF vorgelegt und bei einer Temperatur von $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1.90 ml (4.76 mmol) *n*-BuLi zugetropft. Anschließend wurde der Reaktionsansatz ebenfalls 30 Minuten bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Danach wurde auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$

abgekühlt und langsam 0.26 ml (2.38 mmol) Titan(IV)chlorid zugegeben, die rote Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und eine Stunde nachgerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf -40 °C abgekühlt und über einen Zeitraum von 30 Minuten das deprotonierte 5-(4-Dimethylaminophenyl)-3,5-dihydroxy-2,4-dimethyl-1,3-diphenylpentan-1-on **DO1** aus dem ersten Schutzgaskolben zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde die rötliche Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und 30 Minuten nachgerührt (Lösung 1). In einem dritten Schutzgaskolben wurden 0.350 ml (2.50 mmol) Diisopropylamin vorgelegt und bei 0 °C mit 1.00 ml (2.40 mmol) *n*-BuLi versetzt und 30 Minuten gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung auf -40 °C abgekühlt, langsam 0.323 ml (2.40 mmol) Propiophenon zugetropft und eine Stunde bei -40 °C gerührt. Die so hergestellte Enolatlösung wurde dann über einen Zeitraum von 30 Minuten bei 0 °C zu Lösung 1 gegeben. Nach einer Stunde wurde eine Probe entnommen, mit Wasser versetzt und der Reaktionsansatz auf 25 °C erwärmt. Wiederum nach einer Stunde wurde eine zweite Probe entnommen, wäßrig aufgearbeitet und der Ansatz auf 67 °C erhitzt. Nach einer weiteren Stunde wurde der verbliebene Ansatz mit Wasser hydrolysiert. Die Phasen wurden getrennt, und die Aufarbeitung für die einzelnen Proben erfolgte analog wie in 8.7.3 beschrieben. Die Untersuchungen mittels ESI-MS-Spektroskopie ergaben, daß zum einen das eingesetzte **DO1** und zum anderen Spaltungsprodukte von **DO1** wie Monoaldol und dehydratisiertes Monoaldolprodukt identifiziert wurden.

ESI-MS m/z (%): 857.4 (12%) [**2DO1**+Na], 440.2 (100) [**DO1**+Na].
 306.1 (50%) [Monoaldol+Na].
 288.1 (40%) [dehydratisiertes Monoaldol+Na].

8.7.5 Mehrfache Dominoaldolreaktion mit Bis-(2,3-Hydroxyphenyl)-ethan und **DO1**

Versuchnr.: [01449]

In einem zweiten Experiment wurde analog zu 8.7.4 verfahren, nur diesmal wurden 303 mg (1.25 mmol) Bis-(2,3-Hydroxyphenyl)-ethan als Ligand eingesetzt. Die erhaltenen Proben wurden, wie in 8.7.4 beschrieben, aufgearbeitet und ebenfalls mittels

EXPERIMENTELLER TEIL

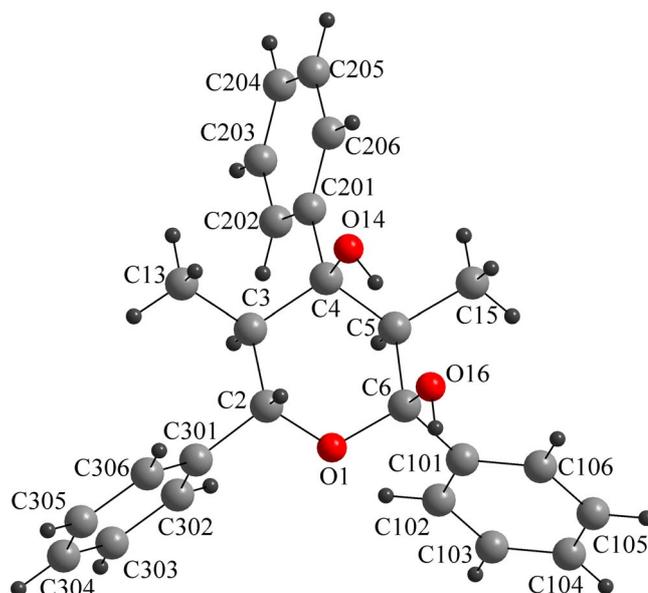
ESI-MS-Spektroskopie untersucht. Auch hier konnte lediglich das eingesetzte Edukt **DO1** sowie die in 8.7.4 beschriebenen Spaltungsprodukte nachgewiesen werden.

9 ANHANG

9.1 Röntgenstrukturanalysen

Die Kristallstrukturanalysen wurden jeweils an mehreren Einkristallen bei einer Temperatur von 170 K mit Graphit-monochromatisierter MoK α -Strahlung an einem STOE-IPDS-Flächendetektor-System durchgeführt. Die Kristallstrukturlösung und -verfeinerung wurde mit „direkten Methoden“ und im Anschluß daran mit sukzessiven Fourier-Synthese mit anisotropen Auslenkungsparametern für alle Nicht-Wasserstoffatome (SHELXS-97 und SHELXL-97) durchgeführt. Die Koordinaten der Wasserstoffatome wurden für eine idealisierte Geometrie mit isotropen Auslenkungsparametern plaziert und verfeinert und auf das 1.2-fache der äquivalent-isotropen Auslenkungsparametern der gebundenen Kohlenstoffatome fixiert.

9.1.1 Röntgenstrukturanalyse von 3,5-Dimethyl-2,4,6-triphenyltetrahydropyran (DA1)



ANHANG

Tabelle 45 Mess- und Verfeinerungsparameter der Kristallstrukturanalyse von 3,5-Dimethyl-2,4,6-triphenyltetrahydropyran (**DA1**).

Name	3,5-Dimethyl-2,4,6- Trimethyltetrahydropyran-2,4-diol (DA1)
Summenformel	C ₂₅ H ₂₆ O ₃
Molmasse /g·mol ⁻¹	374.46
Temperatur /K	120(2)
Wellenlänge /pm	71.073
Gerät, Scan-Art/Inkrement, Zahl der Bilder	STOE-IPDS, ϕ -Scan, $\Delta\phi = 1.5^\circ$, 137
Kristallsystem, Raumgruppe, PS	orthorhombisch, P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ , oP216
Gitterkonstanten /pm	a = 872.2(2) b = 1295.3(3) c = 1754.7(4)
Zellvolumen /nm ³	1.9824(8)
Z, röntgen. Dichte /Mg·m ⁻³	4, 1.255
Absorptionskoeffizient /mm ⁻¹	0.081
F(000)	800
Kristallgröße	0.55 · 0.5 · 0.45
Messbereich (Θ) /°	2.82 - 25.05
Messbereich (H)	-10 ≤ h ≤ 10, -15 ≤ k ≤ 15, -20 ≤ l ≤ 20
Reflexe gemessen / unique / signifikant	14713 / 3513 / 3262
R _{int.} , R _{σ}	0.0969, 0.0575
Vollständigkeit bis $\Theta = 25.05^\circ$	99.8 %
T _{Min.} , T _{Max.}	0.9381, 0.9683
Verfeinerungsmethode	Least-squares (volle Matrix) gegen F ²
Reflexe / Restraints / Parameter	3513 / 0 / 277
S(F ²)	1.062
Gütefaktoren (I > 2 σ (I))	R1 = 0.0333, wR2 = 0.0815
Gütefaktoren (gesamt)	R1 = 0.0365, wR2 = 0.0830
Absolutstruktur Parameter x	-0.3(9)
$\Delta\rho_{\min.}, \Delta\rho_{\max.}$ /10 ⁻⁶ e·pm ⁻³	-0.20(1), 0.14(1)

Tabelle 46 Lage- und isotrope Auslenkungsparameter (U_{eq}/pm²) von 3,5-Dimethyl-2,4,6-triphenyltetrahydropyran (**DA1**).

Atom	sof	x	y	z	U(eq)
O1	1	0.60633(11)	0.23404(8)	0.08639(5)	191(2)
O14	1	1.01703(11)	0.22328(9)	0.08243(5)	220(2)
O16	1	0.78048(11)	0.32222(8)	0.00908(5)	215(2)
C103	1	0.3741(2)	0.49997(15)	0.14415(11)	389(4)
C104	1	0.3906(2)	0.58369(14)	0.09626(10)	387(4)

ANHANG

Fortsetzung Tabelle 46

Atom	sof	x	y	z	U(eq)
C105	1	0.5066(2)	0.58347(14)	0.04221(10)	384(4)
C106	1	0.6048(2)	0.49991(12)	0.03587(8)	283(4)
C13	1	0.8984(2)	0.03246(12)	0.15027(9)	279(3)
C15	1	0.91770(19)	0.42763(12)	0.13895(8)	262(3)
C2	1	0.68905(17)	0.13698(11)	0.08585(8)	192(3)
C201	1	1.01607(16)	0.23139(11)	0.21960(7)	192(3)
C202	1	0.94642(19)	0.22204(14)	0.29073(8)	293(4)
C203	1	1.0323(2)	0.22445(14)	0.35724(8)	334(4)
C204	1	1.1890(2)	0.23710(13)	0.35429(8)	317(4)
C205	1	1.25902(19)	0.24708(14)	0.28414(8)	345(4)
C206	1	1.17347(18)	0.24431(13)	0.21716(8)	282(3)
C3	1	0.80870(17)	0.13421(11)	0.14985(7)	192(3)
C301	1	0.56985(18)	0.05374(11)	0.09690(8)	210(3)
C302	1	0.46271(19)	0.06294(13)	0.15520(9)	283(3)
C303	1	0.35448(19)	-0.01354(15)	0.16776(10)	355(4)
C304	1	0.3526(2)	-0.10069(14)	0.12257(10)	382(4)
C305	1	0.4581(2)	-0.11093(14)	0.06484(10)	382(4)
C306	1	0.5665(2)	-0.03398(12)	0.05142(9)	291(4)
C4	1	0.91604(15)	0.22959(11)	0.14747(7)	182(3)
C5	1	0.81964(16)	0.32999(11)	0.14366(7)	178(3)
C6	1	0.69901(16)	0.32396(11)	0.07889(7)	172(3)
H102	1	0.4598	0.3586	0.1711	340
H103	1	0.2953	0.4998	0.1815	470
H104	1	0.3231	0.6410	0.1003	460
H105	1	0.5188	0.6411	0.0093	460
H106	1	0.6841	0.5007	-0.0013	340
H13A	1	0.9530	0.0246	0.1018	420
H13B	1	0.8271	-0.0253	0.1570	420
H13C	1	0.9724	0.0330	0.1923	420
H14	1	0.9719	0.2463	0.0437	330
H15A	1	0.9882	0.4299	0.1824	390
H15B	1	0.8511	0.4885	0.1400	390
H15C	1	0.9767	0.4271	0.0914	390
H16	1	0.7183	0.3168	-0.0272	320
H2	1	0.740(2)	0.1280(13)	0.0344(9)	230
H202	1	0.8383	0.2139	0.2937	350
H203	1	0.9827	0.2173	0.4052	400
H204	1	1.2479	0.2389	0.3998	380

ANHANG

Fortsetzung Tabelle 46

H205	1	1.3670	0.2559	0.2815	410
H206	1	1.2236	0.2514	0.1694	340
H3	1	0.7512	0.1377	0.1991	230
H302	1	0.4637	0.1225	0.1868	340
H303	1	0.2815	-0.0059	0.2076	430
H304	1	0.2788	-0.1533	0.1313	460
H305	1	0.4572	-0.1710	0.0338	460
H306	1	0.6382	-0.0416	0.0111	350
H5	1	0.7612	0.3342	0.1926	210

Tabelle 47 Anisotrope Auslenkungsparameter (\AA^2) von 3,5-Dimethyl-2,4,6-triphenyltetrahydropyran
(DA1).

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
O1	166(5)	174(5)	233(4)	-2(4)	-13(4)	9(4)
C2	197(7)	187(7)	193(6)	20(6)	5(6)	-17(5)
C3	189(8)	202(7)	186(6)	18(6)	-1(6)	2(5)
C4	152(7)	240(7)	154(6)	4(6)	13(5)	-19(6)
C5	178(7)	201(7)	156(6)	-2(6)	0(5)	-12(5)
C6	176(7)	169(7)	170(6)	-20(6)	0(5)	8(5)
C13	284(9)	213(7)	340(8)	33(7)	-54(7)	-7(6)
O14	172(5)	327(6)	162(4)	33(5)	25(3)	-3(4)
C15	270(9)	239(8)	279(7)	-38(7)	-63(6)	5(6)
O16	195(5)	297(5)	152(4)	-13(4)	1(4)	6(4)
C101	177(8)	213(7)	202(6)	-6(6)	-50(5)	-21(6)
C102	251(9)	288(8)	320(8)	16(7)	23(6)	5(7)
C103	289(10)	401(10)	476(10)	78(8)	48(7)	-87(8)
C104	361(10)	302(9)	498(10)	136(8)	-107(8)	-109(8)
C105	512(12)	237(8)	404(9)	58(8)	-79(8)	51(7)
C106	344(9)	226(8)	281(7)	20(7)	-28(6)	23(6)
C201	209(7)	168(6)	200(6)	34(6)	-9(5)	-14(6)
C202	253(8)	411(9)	215(7)	-5(7)	6(6)	-37(7)
C203	390(10)	423(9)	190(7)	4(8)	-32(6)	-15(7)
C204	373(9)	330(9)	249(7)	46(7)	-123(6)	-30(7)
C205	215(8)	481(11)	339(8)	9(8)	-78(6)	-39(8)
C206	221(8)	391(9)	234(7)	-13(7)	-9(6)	-12(6)
C301	217(8)	187(7)	226(7)	4(6)	-53(5)	17(6)

Fortsetzung Tabelle 47

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₁₂	U ₁₃	U ₂₃
C302	284(9)	276(8)	288(7)	-37(7)	33(6)	-28(6)
C303	279(9)	407(10)	380(9)	-61(8)	35(7)	89(8)
C304	357(11)	321(9)	468(10)	-159(8)	-61(8)	122(8)
C305	509(12)	214(8)	423(10)	-87(8)	-92(8)	-47(7)
C306	344(10)	248(8)	280(7)	-3(7)	-9(6)	-17(6)

9.1.2 Röntgenstrukturanalyse von 6-[2,5-(Dimethyl)-phenyl]-3,5-dimethyl-2,4-diphenyltetrahydropyran-2,4-diol (DA12)

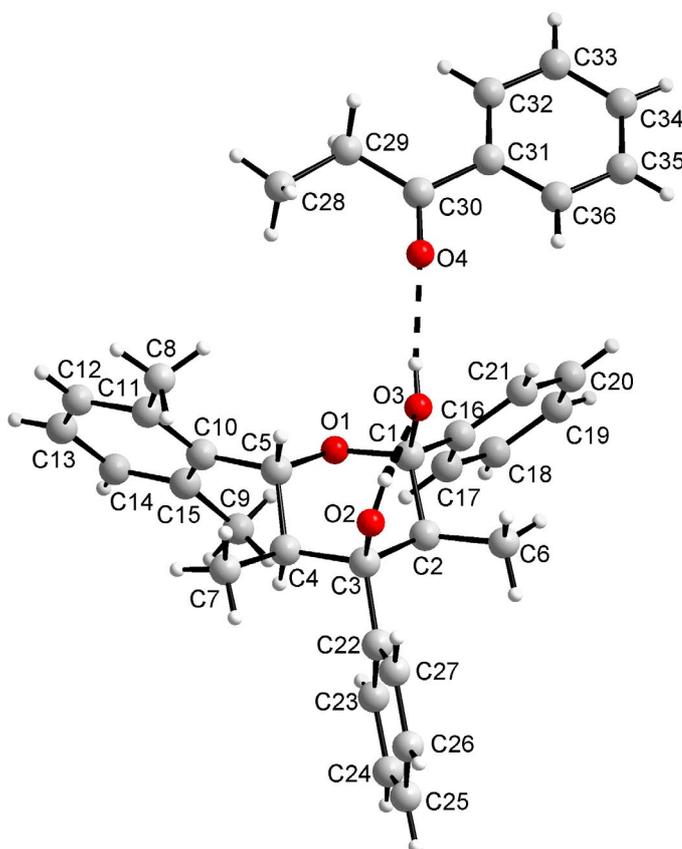


Tabelle 48 6-[2,5-(Dimethyl)-phenyl]-3,5-dimethyl-2,4-diphenyltetrahydropyran-2,4-diol (DA12).

ANHANG

Name	6-[2,5-(Dimethyl)-phenyl]-3,5-dimethyl-2,4-diphenyltetrahydropyran-2,4-diol (DA12)
Summenformel	C ₂₇ H ₂₉ O ₃ ·C ₉ H ₁₀ O
Molmasse /g·mol ⁻¹	535.67
Temperatur /K	170(2)
Wellenlänge /pm	71.073
Gerät, Scan-Art/Inkrement, Zahl der Bilder	STOE-IPDS, ϕ -Scan, $\Delta\phi = 0.9^\circ$, 137
Kristallsystem, Raumgruppe, PS	triclin, P-1 (no 2), <i>a</i> P158
Gitterkonstanten /pm /°	<i>a</i> = 1011.0(2), α = 106.95(3) <i>b</i> = 1071.1(2), β = 105.79(3) <i>c</i> = 1489.5(3), γ = 90.38(3)
Zellvolumen /nm ³	1.4780(5)
Z, röntgen. Dichte / Mg·m ⁻³	2, 1.204
Absorptionskoeffizient /mm ⁻¹	0.077
F(000)	574
Kristallgröße	1.1 · 0.6 · 0.3
Messbereich (Θ) /°	2.76 - 28.02
Messbereich (H)	-13 ≤ <i>h</i> ≤ 13, -14 ≤ <i>k</i> ≤ 14, -19 ≤ <i>l</i> ≤ 19
Reflexe gemessen / unique / signifikant	18246 / 6622 / 5212
R _{int.} , R _{σ}	0.0742, 0.0604
Vollständigkeit bis $\Theta = 28.02^\circ$	92.4 %
T _{Min.} , T _{Max.}	-/-
Verfeinerungsmethode	Least-squares (volle Matrix) gegen F ²
Reflexe / Restraints / Parameter	6622 / 0 / 368
S(F ²)	1.070
Gütefaktoren (<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>))	R1 = 0.0586, wR2 = 0.1724
Gütefaktoren (gesamt)	R1 = 0.0692, wR2 = 0.1810
$\Delta\rho_{\min.}, \Delta\rho_{\max.}$ /10 ⁻⁶ e ⁻ pm ⁻³	-0.345, 0.901

Tabelle 49 Lage- und isotrope Auslenkungsparameter (U_{eq}/pm²) von 6-[2,5-(Dimethyl)-phenyl]-3,5-dimethyl-2,4-diphenyltetrahydropyran-2,4-diol (**DA12**).

Atom	sof	x	y	z	U(eq)
O1	2i	0.28082(9)	0.30176(8)	0.28502(7)	0.0230(2)
O2	2i	0.11959(10)	0.06287(9)	0.35573(8)	0.0265(2)
H2	2i	0.0739	0.0834	0.3084	0.0614(16)
O3	2i	0.04633(10)	0.23272(9)	0.24464(7)	0.0253(2)
H3	2i	0.0279	0.2481	0.1920	0.0614(16)

ANHANG

Fortsetzung Tabelle 49

Atom	sof	x	y	z	U(eq)
O4	2i	0.93892(16)	0.25359(14)	0.05696(10)	0.0537(4)
C1	2i	0.15670(13)	0.32292(12)	0.31320(10)	0.0215(3)
C2	2i	0.17306(14)	0.30165(12)	0.41346(10)	0.0227(3)
C3	2i	0.22533(13)	0.16640(11)	0.41595(10)	0.0211(3)
C4	2i	0.35498(14)	0.14620(12)	0.37833(10)	0.0232(3)
H4	2i	0.4305	0.2092	0.4258	0.0441(11)
C5	2i	0.32777(13)	0.17330(12)	0.27962(10)	0.0216(3)
H5	2i	0.2546	0.1080	0.2316	0.0441(11)
C6	2i	0.04080(16)	0.32192(15)	0.44549(12)	0.0332(3)
H6A	2i	0.0066	0.4026	0.4376	0.0614(16)
H6B	2i	0.0606	0.3255	0.5130	0.0614(16)
H6C	2i	-0.0276	0.2503	0.4059	0.0614(16)
C7	2i	0.39944(17)	0.00846(15)	0.37053(13)	0.0331(3)
H7A	2i	0.3327	-0.0543	0.3178	0.0614(16)
H7B	2i	0.4057	-0.0100	0.4308	0.0614(16)
H7C	2i	0.4879	0.0030	0.3581	0.0614(16)
C8	2i	0.34237(17)	-0.05224(15)	0.11001(12)	0.0374(4)
H8A	2i	0.3637	-0.1126	0.0552	0.0614(16)
H8B	2i	0.2580	-0.0155	0.0874	0.0614(16)
H8C	2i	0.3319	-0.0976	0.1549	0.0614(16)
C9	2i	0.5749(2)	0.38234(19)	0.36833(15)	0.0512(5)
H9A	2i	0.6700	0.4135	0.4018	0.0614(16)
H9B	2i	0.5316	0.3622	0.4130	0.0614(16)
H9C	2i	0.5285	0.4489	0.3440	0.0614(16)
C10	2i	0.45357(14)	0.16462(13)	0.24064(10)	0.0238(3)
C11	2i	0.45799(14)	0.05624(14)	0.16123(11)	0.0268(3)
C12	2i	0.57526(16)	0.04543(16)	0.12728(12)	0.0344(4)
H12	2i	0.5784	-0.0266	0.0751	0.0441(11)
C13	2i	0.68536(17)	0.13935(18)	0.16973(14)	0.0406(4)
H13	2i	0.7624	0.1312	0.1465	0.0441(11)
C14	2i	0.68065(16)	0.24532(17)	0.24675(13)	0.0390(4)
H14	2i	0.7555	0.3088	0.2751	0.0441(11)
C15	2i	0.56658(15)	0.26103(14)	0.28416(12)	0.0310(3)
C16	2i	0.13200(15)	0.46454(12)	0.31843(10)	0.0249(3)
C17	2i	0.24106(17)	0.56302(14)	0.36530(13)	0.0362(4)
H17	2i	0.3294	0.5409	0.3902	0.0441(11)
C18	2i	0.2190(2)	0.69345(15)	0.37510(14)	0.0416(4)
H18	2i	0.2927	0.7579	0.4060	0.0441(11)

ANHANG

Fortsetzung Tabelle 49

Atom	sof	x	y	z	U(eq)
C19	2i	0.08809(19)	0.72819(14)	0.33910(13)	0.0374(4)
H19	2i	0.0734	0.8157	0.3461	0.0441(11)
C20	2i	-0.02059(17)	0.63173(15)	0.29266(12)	0.0349(4)
H20	2i	-0.1088	0.6543	0.2680	0.0441(11)
C21	2i	0.00148(15)	0.50051(14)	0.28256(11)	0.0287(3)
H21	2i	-0.0724	0.4363	0.2513	0.0441(11)
C22	2i	0.26007(14)	0.16070(12)	0.52094(10)	0.0237(3)
C23	2i	0.36210(16)	0.25067(14)	0.59556(11)	0.0299(3)
H23	2i	0.4110	0.3111	0.5799	0.0441(11)
C24	2i	0.39152(18)	0.25130(16)	0.69218(12)	0.0359(4)
H24	2i	0.4587	0.3126	0.7407	0.0441(11)
C25	2i	0.32103(19)	0.16074(16)	0.71670(13)	0.0382(4)
H25	2i	0.3401	0.1615	0.7816	0.0441(11)
C26	2i	0.22261(18)	0.06975(16)	0.64422(13)	0.0382(4)
H26	2i	0.1765	0.0077	0.6602	0.0441(11)
C27	2i	0.19119(16)	0.06963(14)	0.54696(12)	0.0300(3)
H27	2i	0.1236	0.0082	0.4990	0.0441(11)
C28	2i	1.07472(15)	0.12252(14)	-0.07784(12)	0.0631(6)
H28A	2i	1.1473	0.1534	-0.0174	0.0614(16)
H28B	2i	1.1142	0.0906	-0.1311	0.0614(16)
H28C	2i	1.0170	0.0529	-0.0752	0.0614(16)
C29	2i	0.98874(15)	0.23441(14)	-0.09337(12)	0.0431(4)
H29A	2i	1.0479	0.3034	-0.0969	0.0441(11)
H29B	2i	0.9183	0.2029	-0.1559	0.0441(11)
C30	2i	0.91950(17)	0.29198(16)	-0.01475(12)	0.0376(4)
C31	2i	0.82578(17)	0.39721(16)	-0.02555(12)	0.0352(4)
C32	2i	0.80816(18)	0.45200(16)	-0.10183(13)	0.0387(4)
H32	2i	0.8548	0.4216	-0.1487	0.0441(11)
C33	2i	0.72216(19)	0.55105(18)	-0.10870(15)	0.0462(4)
H33	2i	0.7105	0.5864	-0.1601	0.0441(11)
C34	2i	0.6533(2)	0.5973(2)	-0.03798(17)	0.0533(5)
H34	2i	0.5966	0.6647	-0.0417	0.0441(11)
C35	2i	0.6687(2)	0.5441(2)	0.03693(16)	0.0558(6)
H35	2i	0.6217	0.5751	0.0835	0.0441(11)
C36	2i	0.75341(19)	0.4447(2)	0.04385(13)	0.0477(5)
H36	2i	0.7626	0.4088	0.0949	0.0441(11)

ANHANG

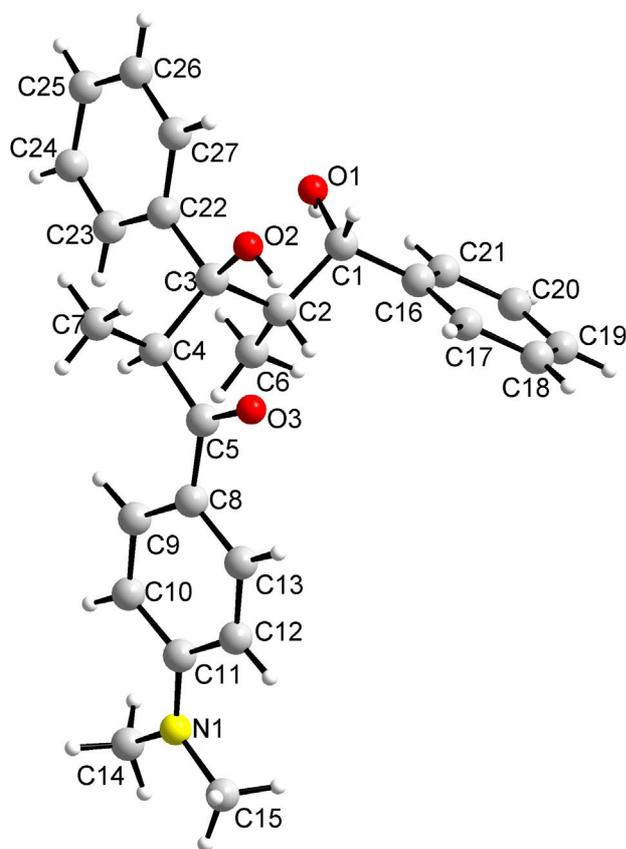
Tabelle 50 Anisotrope Auslenkungsparameter (\AA^2) von 6-[2,5-(Dimethyl)-phenyl]-3,5-dimethyl-2,4-diphenyltetrahydropyran-2,4-diol (**DA12**).

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
O1	0.0243(5)	0.0229(4)	0.0265(5)	0.0115(4)	0.0103(4)	0.0038(3)
O2	0.0275(5)	0.0239(5)	0.0283(6)	0.0090(4)	0.0075(4)	-0.0009(4)
O3	0.0264(5)	0.0265(5)	0.0222(5)	0.0093(4)	0.0036(4)	0.0000(4)
O4	0.0663(9)	0.0611(8)	0.0299(7)	0.0231(6)	-0.0019(7)	-0.0170(7)
C1	0.0223(6)	0.0221(6)	0.0215(7)	0.0080(5)	0.0070(6)	0.0026(5)
C2	0.0278(6)	0.0229(6)	0.0195(7)	0.0090(5)	0.0075(6)	0.0059(5)
C3	0.0239(6)	0.0203(6)	0.0211(7)	0.0080(5)	0.0078(6)	0.0027(5)
C4	0.0239(6)	0.0250(6)	0.0243(7)	0.0104(5)	0.0091(6)	0.0045(5)
C5	0.0228(6)	0.0216(6)	0.0223(7)	0.0077(5)	0.0082(5)	0.0030(4)
C6	0.0392(8)	0.0373(7)	0.0327(9)	0.0166(6)	0.0192(7)	0.0171(6)
C7	0.0399(8)	0.0354(7)	0.0369(9)	0.0203(6)	0.0215(7)	0.0183(6)
C8	0.0405(9)	0.0347(8)	0.0343(9)	0.0008(6)	0.0169(7)	-0.0029(6)
C9	0.0463(10)	0.0474(10)	0.0488(11)	-0.0041(8)	0.0163(9)	-0.0190(8)
C10	0.0230(6)	0.0285(6)	0.0231(7)	0.0116(5)	0.0079(6)	0.0024(5)
C11	0.0271(7)	0.0329(7)	0.0249(7)	0.0125(6)	0.0106(6)	0.0046(5)
C12	0.0354(8)	0.0453(8)	0.0304(8)	0.0155(7)	0.0177(7)	0.0117(6)
C13	0.0303(8)	0.0604(10)	0.0433(10)	0.0252(8)	0.0199(8)	0.0076(7)
C14	0.0269(7)	0.0515(9)	0.0437(10)	0.0208(8)	0.0115(7)	-0.0055(6)
C15	0.0284(7)	0.0361(7)	0.0295(8)	0.0121(6)	0.0079(6)	-0.0034(6)
C16	0.0317(7)	0.0235(6)	0.0227(7)	0.0104(5)	0.0094(6)	0.0050(5)
C17	0.0379(8)	0.0263(7)	0.0401(10)	0.0107(6)	0.0035(8)	0.0030(6)
C18	0.0525(10)	0.0247(7)	0.0431(10)	0.0101(6)	0.0067(8)	-0.0002(6)
C19	0.0605(10)	0.0250(7)	0.0341(9)	0.0129(6)	0.0212(8)	0.0138(6)
C20	0.0424(8)	0.0379(8)	0.0360(9)	0.0196(7)	0.0208(8)	0.0193(6)
C21	0.0305(7)	0.0325(7)	0.0297(8)	0.0146(6)	0.0137(6)	0.0079(5)
C22	0.0275(6)	0.0251(6)	0.0246(7)	0.0118(5)	0.0128(6)	0.0093(5)
C23	0.0372(8)	0.0299(7)	0.0253(8)	0.0114(6)	0.0099(7)	0.0061(6)
C24	0.0422(8)	0.0406(8)	0.0244(8)	0.0105(6)	0.0077(7)	0.0149(7)
C25	0.0511(9)	0.0480(9)	0.0277(9)	0.0210(7)	0.0206(8)	0.0262(7)
C26	0.0486(9)	0.0434(8)	0.0422(10)	0.0265(7)	0.0295(9)	0.0179(7)
C27	0.0329(7)	0.0324(7)	0.0334(8)	0.0161(6)	0.0170(7)	0.0077(5)
C28	0.0552(12)	0.0564(12)	0.0861(18)	0.0350(12)	0.0191(12)	0.0090(9)
C29	0.0390(9)	0.0483(9)	0.0458(11)	0.0219(8)	0.0103(8)	-0.0001(7)
C30	0.0378(8)	0.0443(8)	0.0269(8)	0.0142(6)	-0.0002(7)	-0.0164(7)
C31	0.0336(8)	0.0447(8)	0.0257(8)	0.0100(6)	0.0070(7)	-0.0117(6)
C32	0.0407(9)	0.0456(9)	0.0347(9)	0.0147(7)	0.0164(8)	-0.0009(7)
C33	0.0443(10)	0.0521(10)	0.0494(11)	0.0223(8)	0.0177(9)	0.0031(8)

Fortsetzung Tabelle 50

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
C34	0.0396(9)	0.0579(11)	0.0610(14)	0.0104(10)	0.0206(10)	0.0022(8)
C35	0.0401(10)	0.0760(14)	0.0466(12)	0.0036(10)	0.0214(9)	-0.0051(9)
C36	0.0414(9)	0.0711(12)	0.0286(9)	0.0115(8)	0.0111(8)	-0.0150(8)

9.1.3 Röntgenstrukturanalyse von 5-(4-Dimethylaminophenyl)-3,5-dihydroxy-2,4-dimethyl-1,3-diphenylpentan-1-on (DO1)



ANHANG

Tabelle 51 5-(4-Dimethylaminophenyl)-3,5-dihydroxy-2,4-dimethyl-1,3-diphenylpentan-1-on (**DO1**).

Name	5-(4-Dimethylaminophenyl)-3,5-dihydroxy-2,4-dimethyl-1,3-diphenylpentan-1-on (DO1)
Summenformel	C ₂₇ H ₃₁ N O ₃
Molmasse /g mol ⁻¹	417.54
Temperatur /K	170(2)
Wellenlänge /pm	71.073
Gerät, Scan-Art/Inkrement, Zahl der Bilder	STOE-IPDS, ϕ -Scan, $\Delta\phi = 1.9^\circ$, 132
Kristallsystem, Raumgruppe, PS	triclin, P-1 (no 2), <i>a</i> P124
Gitterkonstanten /pm /°	a = 1048.0(2), $\alpha = 108.85(3)$ b = 1140.1(2), $\beta = 114.99(3)$ c = 1188.4(2), $\gamma = 98.36(3)$
Zellvolumen /nm ³	1.1503(3)
Z, röntgen. Dichte /Mg m ⁻³	2, 1.205
Absorptionskoeffizient /mm ⁻¹	0.078
F(000)	448
Kristallgröße	1.1 · 0.5 · 0.1
Messbereich (Θ) /°	2.86 - 30.46
Messbereich (H)	-13 ≤ h ≤ 13, -16 ≤ k ≤ 16, -16 ≤ l ≤ 16
Reflexe gemessen / unique / signifikant	16996 / 6302 / 3744
R _{int} , R _σ	0.0980, 0.0988
Vollständigkeit bis $\Theta = 30.46^\circ$	90.1 %
T _{Min.} , T _{Max.}	-/-
Verfeinerungsmethode	Least-squares (volle Matrix) gegen F ²
Reflexe / Restraints / Parameter	6302 / 0 / 289
S(F ²)	0.915
Gütefaktoren (I > 2 σ (I))	R1 = 0.0622, wR2 = 0.1582
Gütefaktoren (gesamt)	R1 = 0.1020, wR2 = 0.1785
$\Delta\rho_{\min.}$, $\Delta\rho_{\max.}$ /10 ⁻⁶ e ⁻ pm ⁻³	-0.347, 0.480

Tabelle 52 Lage- und isotrope Auslenkungsparameter (U_{eq}/pm²) von 5-(4-Dimethylaminophenyl)-3,5-dihydroxy-2,4-dimethyl-1,3-diphenylpentan-1-on (**DO1**).

Atom	sof	x	y	z	U(eq)
O1	2i	0.65890(15)	0.49095(12)	0.21502(14)	0.0380(3)
H1	2i	0.6851	0.4782	0.2843	0.070(2)
O2	2i	0.83583(13)	0.62413(11)	0.04691(9)	0.0258(3)
H2	2i	0.8807	0.5805	0.0189	0.070(2)

ANHANG

Fortsetzung Tabelle 52

Atom	sof	x	y	z	U(eq)
O3	2i	1.12570(14)	0.61645(11)	0.11024(10)	0.0305(3)
N1	2i	1.70231(18)	0.69641(16)	0.65247(15)	0.0386(4)
C1	2i	0.74549(18)	0.44999(15)	0.15321(16)	0.0260(3)
H1	2i	0.6939	0.4395	0.0582	0.0455(15)
C2	2i	0.90425(17)	0.55064(14)	0.22864(14)	0.0221(3)
H2	2i	0.9603	0.5048	0.1925	0.0455(15)
C3	2i	0.90549(17)	0.67144(14)	0.19242(13)	0.0211(3)
C4	2i	1.06966(18)	0.76407(14)	0.26129(14)	0.0230(3)
H4	2i	1.1107	0.8062	0.3610	0.0455(15)
C5	2i	1.16706(18)	0.68728(14)	0.23171(14)	0.0229(3)
C6	2i	0.9826(2)	0.58306(17)	0.38152(15)	0.0299(4)
H6A	2i	0.9324	0.6287	0.4229	0.070(2)
H6B	2i	1.0842	0.6375	0.4250	0.070(2)
H6C	2i	0.9804	0.5033	0.3929	0.070(2)
C7	2i	1.0745(2)	0.87140(16)	0.21026(17)	0.0318(4)
H7A	2i	1.1756	0.9277	0.2557	0.070(2)
H7B	2i	1.0149	0.9220	0.2303	0.070(2)
H7C	2i	1.0359	0.8316	0.1128	0.070(2)
C8	2i	1.30910(18)	0.69677(15)	0.34310(14)	0.0238(3)
C9	2i	1.36804(19)	0.78053(16)	0.48194(15)	0.0286(4)
H9	2i	1.3184	0.8365	0.5060	0.0455(15)
C10	2i	1.4979(2)	0.78207(17)	0.58381(16)	0.0322(4)
H10	2i	1.5342	0.8392	0.6749	0.0455(15)
C11	2i	1.57623(19)	0.69835(17)	0.55195(16)	0.0289(4)
C12	2i	1.5189(2)	0.61614(17)	0.41140(16)	0.0303(4)
H12	2i	1.5693	0.5614	0.3866	0.0455(15)
C13	2i	1.38953(19)	0.61613(16)	0.31090(15)	0.0275(4)
H13	2i	1.3545	0.5613	0.2194	0.0455(15)
C14	2i	1.7475(3)	0.7641(3)	0.79608(19)	0.0534(6)
H14A	2i	1.7941	0.8562	0.8281	0.070(2)
H14B	2i	1.8170	0.7302	0.8485	0.070(2)
H14C	2i	1.6616	0.7509	0.8069	0.070(2)
C15	2i	1.7916(2)	0.6207(2)	0.6177(2)	0.0453(5)
H15A	2i	1.7383	0.5288	0.5780	0.070(2)
H15B	2i	1.8842	0.6430	0.6993	0.070(2)
H15C	2i	1.8111	0.6406	0.5527	0.070(2)
C16	2i	0.75297(19)	0.31752(15)	0.15065(15)	0.0261(3)
C17	2i	0.8069(2)	0.24492(16)	0.07357(17)	0.0325(4)

ANHANG

Fortsetzung Tabelle 52

H17	2i	0.8388	0.2785	0.0247	0.0455(15)
C18	2i	0.8140(2)	0.12257(18)	0.0685(2)	0.0430(5)
H18	2i	0.8503	0.0750	0.0164	0.0455(15)
C19	2i	0.7676(3)	0.0716(2)	0.1401(2)	0.0514(6)
H19	2i	0.7722	-0.0102	0.1368	0.0455(15)
C20	2i	0.7139(3)	0.1433(2)	0.2171(3)	0.0592(7)
H20	2i	0.6819	0.1092	0.2655	0.0455(15)
C21	2i	0.7070(3)	0.26571(19)	0.2229(2)	0.0444(5)
H21	2i	0.6714	0.3132	0.2758	0.0455(15)
C22	2i	0.81365(18)	0.74876(14)	0.23618(14)	0.0237(3)
C23	2i	0.86379(19)	0.82762(16)	0.37499(16)	0.0298(4)
H23	2i	0.9591	0.8399	0.4417	0.0455(15)
C24	2i	0.7743(2)	0.88723(17)	0.41421(18)	0.0353(4)
H24	2i	0.8095	0.9380	0.5068	0.0455(15)
C25	2i	0.6323(2)	0.87187(17)	0.3163(2)	0.0386(4)
H25	2i	0.5710	0.9102	0.3427	0.0455(15)
C26	2i	0.5836(2)	0.79884(17)	0.17920(19)	0.0374(4)
H26	2i	0.4899	0.7905	0.1128	0.0455(15)
C27	2i	0.67216(19)	0.73775(15)	0.13899(16)	0.0293(4)
H27	2i	0.6369	0.6888	0.0461	0.0455(15)

Tabelle 53 Anisotrope Auslenkungsparameter (\AA^2) von 5-(4-Dimethylaminophenyl)-3,5-dihydroxy-2,4-dimethyl-1,3-diphenylpentan-1-on (**DO1**).

Atom	U11	U22	U33	U12	U13	U23
O1	0.0382(8)	0.0314(7)	0.0614(8)	0.0214(6)	0.0365(7)	0.0167(6)
O2	0.0289(6)	0.0250(6)	0.0173(5)	0.0063(4)	0.0085(4)	0.0085(5)
O3	0.0336(7)	0.0294(6)	0.0215(5)	0.0033(4)	0.0143(5)	0.0078(5)
N1	0.0301(9)	0.0461(9)	0.0347(7)	0.0124(6)	0.0133(6)	0.0200(7)
C1	0.0250(9)	0.0243(8)	0.0324(8)	0.0124(6)	0.0164(6)	0.0107(6)
C2	0.0228(8)	0.0209(7)	0.0241(7)	0.0093(5)	0.0125(6)	0.0099(6)
C3	0.0230(8)	0.0189(7)	0.0167(6)	0.0054(5)	0.0079(5)	0.0063(6)
C4	0.0236(8)	0.0214(7)	0.0205(6)	0.0064(5)	0.0102(6)	0.0067(6)
C5	0.0260(8)	0.0201(7)	0.0219(7)	0.0070(5)	0.0139(6)	0.0042(6)
C6	0.0336(10)	0.0315(9)	0.0268(7)	0.0144(6)	0.0149(7)	0.0126(7)
C7	0.0347(10)	0.0240(8)	0.0370(8)	0.0133(6)	0.0187(7)	0.0079(7)
C8	0.0248(8)	0.0219(7)	0.0248(7)	0.0071(5)	0.0146(6)	0.0076(6)
C9	0.0280(9)	0.0275(8)	0.0265(7)	0.0057(6)	0.0140(6)	0.0119(6)

ANHANG

Fortsetzung Tabelle 53

Atom	U11	U22	U33	U12	U13	U23
C10	0.0288(9)	0.0343(9)	0.0241(7)	0.0037(6)	0.0114(6)	0.0121(7)
C11	0.0247(9)	0.0316(9)	0.0317(8)	0.0127(6)	0.0151(7)	0.0113(7)
C12	0.0314(10)	0.0299(8)	0.0352(8)	0.0117(6)	0.0215(7)	0.0148(7)
C13	0.0301(9)	0.0265(8)	0.0269(7)	0.0073(6)	0.0180(7)	0.0092(7)
C14	0.0476(14)	0.0704(15)	0.0327(9)	0.0179(9)	0.0120(9)	0.0301(11)
C15	0.0337(11)	0.0550(13)	0.0515(11)	0.0234(9)	0.0211(9)	0.0255(9)
C16	0.0272(9)	0.0212(7)	0.0295(7)	0.0091(6)	0.0151(6)	0.0080(6)
C17	0.0381(10)	0.0252(8)	0.0383(9)	0.0117(6)	0.0241(8)	0.0100(7)
C18	0.0538(13)	0.0263(9)	0.0612(12)	0.0154(8)	0.0402(10)	0.0170(8)
C19	0.0681(16)	0.0282(10)	0.0840(15)	0.0316(10)	0.0511(13)	0.0256(10)
C20	0.097(2)	0.0416(12)	0.0889(16)	0.0427(12)	0.0734(16)	0.0343(12)
C21	0.0673(15)	0.0327(10)	0.0620(12)	0.0258(9)	0.0499(11)	0.0238(9)
C22	0.0254(8)	0.0157(7)	0.0267(7)	0.0066(5)	0.0123(6)	0.0062(6)
C23	0.0259(9)	0.0241(8)	0.0299(8)	0.0038(6)	0.0122(7)	0.0071(6)
C24	0.0342(10)	0.0237(8)	0.0411(9)	0.0023(7)	0.0223(8)	0.0074(7)
C25	0.0319(10)	0.0204(8)	0.0627(12)	0.0100(7)	0.0286(9)	0.0094(7)
C26	0.0247(9)	0.0268(9)	0.0494(10)	0.0131(7)	0.0115(8)	0.0092(7)
C27	0.0257(9)	0.0212(7)	0.0330(8)	0.0096(6)	0.0095(7)	0.0080(6)

10 LITERATURVERZEICHNIS

- ¹ T. D. Machajewski, C.-H. Wong, The Catalytic Asymmetric Aldol Reaction, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352.
- ² a) A. Wurtz, Sur un Aldéhyde-alcool, *Bull. Soc. Chim.*, **1872**, *17*, 436; b) A. Wurtz, Correspondenzen Chemische Gesellschaft, Sitzung vom 5. April, *Chem. Ber.*, **1872**, *8*, 326.
- ³ a) L. Claisen, Ueber die Einführung von Säureradicalen in Ketone, *Chem. Ber.*, **1887**, *20*, 655; b) L. Claisen, Ueber Condensierende Wirkung des Cyankaliums auf Aldehyde und auf Gemische von Aldehyden und Ketonen, *Ann.*, **1899**, *306*, 322.
- ⁴ a) J. R. Johnson, The Perkin Reaction and Related Reactions, *Org. Reactions*, **1942**, *1*, 210; b) G. Jones, Knoevenagel Kondensation, *Org. Reactions*, **1967**, *15*, 204.
- ⁵ W. S. Johnson, G. H. Daub, The Stobbe Kondensation, *Org. Reaktionen*, **1951**, *6*, 1.
- ⁶ R. L. Shriner, The Reformatsky Reaction, *Org. Reactions*, **1942**, *1*, 1.
- ⁷ H. O. House, D. S. Crumrine, A. Y. Teranishi, H.D. Olmstead, Chemistry of carbanions. XXIII. Use of metal complexes to control the aldol condensation *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *95*, 3310.
- ⁸ a) G. Wittig, Directed aldol condensation, *Rec. Chem. Progr.*, **1967**, *28*, 45; b) G. Wittig, A. Hesse, Directed aldol condensation. β -Phenylcinnamaldehyde *Org. Syn.*, **1970**, *50*, 66; c) G. Wittig, A. Reiff, New methods of preparative organic chemistry. VI. Directed aldol condensations, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1968**, *7*, 7.
- ⁹ T. Mukaiyama, The Directed Aldol Reaction, *Org. React.* **1982**, *28*, 203.
- ¹⁰ a) C. H. Heathcock, Acyclic stereocontrol through the aldol condensation *Science*, **1981**, *214*, 395; b) C. H. Heathcock in E. Buncl, T. Durst (Hrsg.): *Comprehensive Carbanion Chemistry*, Part B. Elsevier, Amsterdam 1984, Kap.4; c) C. H. Heathcock in J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3 Part B, Academic Press, New York, **1984**, Kap. 2; d) D. A. Evans, J. M. Takacs, L. R. Mc Gee, M. D. Ennis, J. V. Nelson, T. R. Taber, Stereoselective aldol condensation *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 1; f) S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, Double stereodifferentiation and a new strategy for stereocontrol in organic syntheses, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 1.

-
- ¹¹ M. Braun, Formation of C-C- Bonds by Addition of Enolates to Carbonyl Groups, in: Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry, E 21b, Stereoselective Synthesis, Thieme Verlag, Stuttgart 1995, S. 1603-1666; 1713-1735.
- ¹² D. A. Evans, J. A. Murry, M. C. Kozlowski, C₂-Symmetric Copper(II) Complexes as Chiral Lewis Acids. Catalytic Enantioselective Aldol Additions of Silylketene Acetals to Benzyloxyacetaldehyde, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814.
- ¹³ A. T. Nielsen, W. J. Houlihan, The aldol condensation, *Org. React.* **1968**, *16*, 1.
- ¹⁴ C. H. Heathcock, C. T. Buse, W. A. Kleschick, M. C. Pirrung, J. E. Sohn, J. Lampe, Acyclic stereoselection. 7. Stereoselective synthesis of 2-alkyl-3-hydroxy carbonyl compounds by aldol condensation *J. Org. Chem.* 1980, *45*, 1066.
- ¹⁵ E. M. Arnett, F. J. Fisher, M. A. Nichols, A. A. Ribeiro, Thermochemistry of a structurally defined aldol reaction *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 748.
- ¹⁶ C. H. Heathcock, Acyclic stereocontrol through the aldol condensation, *Science* **1981**, *214*, 395; S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. S. Sita, , Double stereodifferentiation and a new strategy for stereocontrol in organic syntheses *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 1; C. H. Heathcock, Modern enolate chemistry: regio- and stereoselective formation of enolates and the consequence of enolate configuration on subsequent reactions in *Modern Synthetic Methods 1992* (Hrsg.: R. Scheffold) VCH, Basel, **1992**, 1.
- ¹⁷ A. Mengel, O. Reiser, Around and beyond Cram's Rule, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191.
- ¹⁸ a) Y. Li, M.-N. Paddon-Row, K. N. Houk, Transition structures for the aldol reactions of anionic, lithium, and boron enolates, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 481; b) A. Bernardi, A. Cassinari, A. Comotti, M. Gardner, C. Gennari, J. M. Goodman, I. Paterson, Developing a force field for the transition state of the aldol reaction of enolborinates: evaluation of the use of fixed point charges, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4183; c) S. E. Denmark, W. Lee, Investigations on Transition-State Geometry in the Lewis Acid-(Mukaiyama) and Fluoride-Promoted Aldol Reactions, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 707; d) B. L. Pagenkopf, J. Kruger, A. Stojanovic, E. M. Carreira, Mechanistic insights into Cu-catalyzed asymmetric aldol reactions: chemical and spectroscopic evidence for a metalloenolate intermediate, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3312.

-
- ¹⁹ P. G. Cozzi, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, Mechanism of the Mukaiyama Aldol Reaction: The First Solid-State Characterization of a Trichlorotitanium Aldolate, *Organometallics* 1994, 13, 2131.
- ²⁰ a) B. W. Gung, Z. Zhu, R. A. Fouch, Transition State of the Silicon-Directed Aldol Reaction: An ab Initio Molecular Orbital Study, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2860; b) A. Bernardi, C. Gennari, L. Raimondi, M. B. Villa, Computational studies on the aldol-type addition of boron enolates to imines: an ab-initio approach, *Tetrahedron* **1997**, 53, 7705; c) M. Yasuda, K. Chiba, A. Baba, An ab Initio Computational Study on the Reaction of Organotin Enolates: Comparison of Highly Coordinated Tin Reagent with Noncoordinated Reagent, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7549.
- ²¹ a) R. W. Hoffmann, K. Ditrach, S. Froech, D. Cremer, On the stereochemistry of the aldol addition, *Tetrahedron* **1985**, 41, 5517; b) C. Gennari, R. Todeschini, M. G. Baretta, G. Favini, C. Scolastico, Theoretical studies of stereoselective aldol condensations, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 612.
- ²² a) C. H. Heathcock, The aldol addition reaction, *Asymmetric Synthesis, Vol. 3* (Hrsg.: J. O. Morrison), Academic Press, New York **1984**, Kap. 2; b) F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie*, VCH, Weinheim **1995**, 803.
- ²³ T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, New Cross-Aldol Reactions of Silyl Enol Ethers with Carbonyl Compounds Activated by Titanium Tetrachlorid, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7503.
- ²⁴ T. Mukaiyama, The Directed Aldol Reaction, *Org. React.* **1982**, 28, 203.
- ²⁵ C. H. Heathcock, *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 2*, (Ed.: B. M. Trost), Pergamon Press, Oxford **1991**, 181.
- ²⁶ M. Moon Kim, S. F. Williams, S. Masamune, *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 2*, (Ed.: B. M. Trost), Pergamon Press, Oxford **1991**, 239.
- ²⁷ I. Paterson, *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 2*, (Ed.: B. M. Trost), Pergamon Press, Oxford **1991**, 301.
- ²⁸ a) E. M. Carreira, W. Lee, R. A. Singer, Catalytic, Enantioselective Acetone Aldol Additions with 2-Methoxypropene, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3649; b) D. A. Evans, J. A. Murry, M. C. Kozlowski, C₂-Symmetric Copper(II) Complexes as Chiral Lewis Acids. Catalytic Enantioselective Aldol Additions of Silylketene Acetals to Benzyloxyacetaldehyde, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5814.

-
- ²⁹ B. M. Trost, E. R. Silcoff, H. Ito, Direct asymmetric aldol reactions of acetone using bimetallic zinc catalysts, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2497.
- ³⁰ a) R. Mahrwald, Diastereoselection in lewis-Acid-mediated aldol additions, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095; b) M. T. Reetz, B. Raguse, C. F. Marth, H. M. Hügel, T. Bach, D. N. A. Fox, A rapid injection NMR study of the chelation controlled Mukaiyama aldol addition: TiCl₄ versus LiClO₄ as the Lewis acid, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5731.
- ³¹ a) S. Masamune, W. Choy, F. A. J. Kerdesky, B. Imperiali, Stereoselective aldol condensation. Use of chiral boron enolates, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1566; b) D. A. Evans, J. R. Gage, (S)-4-(Phenylmethyl)-2-oxazolidinone [preparation] *Org. Synth.* **1990**, *68*, 77; c) W. Oppolzer, Metal-directed stereoselective functionalizations of alkenes in organic synthesis, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 39; d) W. Oppolzer, J. Blagg, I. Rodriguez, E. Walther, Bornane sultam-directed asymmetric synthesis of crystalline, enantiomerically pure syn aldols, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2767; e) H. Danda, M. H. Hansen, C. H. Heathcock, Acyclic stereoselection. 48. Reversal of stereochemistry in the aldol reactions of a chiral boron enolate, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 173; f) M. A. Walker, C. H. Heathcock, Acyclic stereoselection. 54. Extending the scope of the Evans asymmetric aldol reaction: preparation of anti and "non-Evans" syn aldols, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5748; g) A. C. Regan, Stoichiometric asymmetric processes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 357.
- ³² T. D. Machajewski, C. H. Wong, The catalytic asymmetric aldol reaction, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352.
- ³³ a) H. Groger, E. M. Vogl, M. Shibasaki, New catalytic concepts for the asymmetric aldol reaction, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1137; b) P. Arya, H. P. Qin, Advances in asymmetric enolate methodology, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 917.
- ³⁴ a) T. Mukaiyama, New possibilities in organic synthesis, *Aldrichchimica Acta* **1996**, *29*, 59; b) T. Mukaiyama, S. Kobayashi in *Stereocontrolled Organic Synthesis* (Ed.: B. M. Trost), Blackwell, London, **1994**, 34.
- ³⁵ T. Mukaiyama, M. Asami, Chiral pyrrolidine diamines as efficient ligands in asymmetric synthesis, *Top. Curr. Chem.* **1985**, *127*, 133.
- ³⁶ a) S. Kobayashi, T. Furuta, T. Hayashi, M. Nishijima, K. Hanada, Catalytic Asymmetric Syntheses of Antifungal Sphingofungins and Their Biological Activity as Potent Inhibitors of Serine Palmitoyltransferase (SPT), *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*,

- 908; b) S. Kobayashi, M. Uenon, R. Suzuki, H. Ishitani, H. –S. Kim, Y. Wataya, Catalytic Asymmetric Synthesis of Antimalarial Alkaloids Febrifugine and Isofebrifugine and Their Biological Activity, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6833.
- ³⁷ T. K. Hollis, B. Bosnich, Homogeneous Catalysis. Mechanisms of the Catalytic Mukaiyama Aldol and Sakurai Allylation Reactions, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4570.
- ³⁸ a) K. Ishimaru, K. Monda, Y. Yamamoto, K.-Y Akiba, Novel cationic titanium(IV) Lewis acids and their use in asymmetric aldol reactions, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 727; b) G. E. Keck, D. Krishnamurthy, Pronounced Solvent and Concentration Effects in an Enantioselective Mukaiyama Aldol Condensation Using BINOL-Titanium(IV) Catalysts, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2363; c) K. Mikami, S. Matsukawa, M. Nagashima, H. Funabashi, H. Morishima, Tandem and two-directional asymmetric catalysis of the Mukaiyama aldol reaction, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 579; d) E. M. Carreira, R. A. Singer, W. Lee, Catalytic, Enantioselective Aldol Additions with Methyl and Ethyl Acetate O-Silyl Enolates: A Chiral Tridentate Chelate as a Ligand for Titanium(IV), *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8837; e) K. Mikami, S. Matsukawa, Asymmetric Catalytic Aldol-type Reaction with Ketene Silyl Acetals: Possible Intervention of the Silatropic Ene Pathway, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4077.
- ³⁹ a) S. E. Denmark, S. B. D. Winter, X. Su, K.-T. Wong, Chemistry of Trichlorosilyl Enolates. 1. New Reagents for Catalytic, Asymmetric Aldol Additions, *J. Am. Chem.* **1996**, *118*, 7404; b) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, K.-T. Wong, Lewis Base-Catalyzed, Asymmetric Aldol Additions of Methyl Ketone Enolates, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 918.
- ⁴⁰ a) Y. M. A. Yamada, N. Yoshikawa, H. Sasai, M. Shibasaki, Direkte Katalytische Asymmetrische Aldolreaktion von Aldehyden mit nicht Modifizierten Ketonen, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1942; b) T. Arai, Y. M. A. Yamada, N. Yamamoto, H. Sasai, M. Shibasaki, Self-Assembly of Heterobimetallic Complexes and Reactive Nucleophiles: A General Strategy for the Activation of Asymmetric Reactions Promoted by Heterobimetallic Catalysts, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1368; c) N. Yoshikawa, Y. M. A. Yamada, J. Das, H. Sasai, M. Shibasaki, Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reactions Promoted by a Novel Barium Complex, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4168; d) Y. M. A. Yamada, M. Shibasaki, Platinum-Catalyzed Enantioselective Aldol Addition of

- Keten Silyl Acetals to Aldehydes, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5561; e) O. Fujimura, *J. Am. Chem.Soc.* **1998**, 120, 10032.
- ⁴¹ a) C. Y. Lia, T. Oshima, Studies on the Structure of Rabbit Muscle Aldolase, *Arch. Biochem. Biophys.* **1971**, 144, 363; b) J. Jia, U. Schörken, Y. Lindqvist, G. A. Sprenger, G. Schneider, Crystal Structure of the Reduced Schiff-base Intermediate Complex of Transaldolase B from Escherichia Coli: Mechanistic Implications for Class I Aldolases, *Protein Sci.* **1997**, 6, 119; c) J. Sygusch, D. Beaudry, M. Allaire, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1987**, 84, 7846; d) G. Hester, O. Brenner-Holzach, F. A. Rossi, M. Struck-Donatz, K. H. Winterhalter, J. D. G. Smit, K. Piontek, The Crystal Structure of Fructose-1,6-bisphosphate Aldolase from Drosophila Melanogaster at 2.5 Å Resolution, *FEBS Lett.* **1991**, 292, 237; e) S. J. Gamblin, B. Cooper, J. R. Millar, G. J. Davies, J. A. Littlechild, H. C. Watson, The Crystal Structure of Human Muscle Aldolase at 3.0 Å Resolution, *FEBS Lett.* **1990**, 262, 182.
- ⁴² a) B. S. Szwegold, K. Ugurbil, T. R. Brown, Properties of Fructose-1,6-Biphosphate Aldolase from Escherichia-Coli-An NMR Analysis, *Arch. Biochem. Biophys.* **1995**, 317, 244; b) J. G. Belasco, J. R. Knowles, *Biochemistry* **1983**, 22, 122; c) M. K. Dreyer, G. E. Schulz, Catalytic Mechanism of the Metal-dependent Fuculose Aldolase from Escherichia Coli as Derived from the Structure, *J. Mol. Biol.* **1996**, 259, 458.
- ⁴³ B. List, D. Shabat, C. F. Barbas III, R. A. Lerner, The Antibody Catalysis Route to the Total Synthesis of Epothilones, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, 95, 14603.
- ⁴⁴ a) A. Bernardi, C. Gennari, J. M. Goodman, The Rational Design and Systematic Analysis of Asymmetric Aldol Reactions Using Enol Borinates: Applications of Transition State Computer Modelling, *Tetrahedron Asymmetry*, **1995**, 6, 2613, b) F. Fringuelli, O. Piermatti, F. Pizzo, Enantio- and Diastereoselective Aldol-Addition of Chiral Boron Enolates of Carboxylic Acids to Benzaldehyde, *J. Org.Chem.* **1995**, 60, 7006, c) D. Enders, O. F. Prokopenko, G. Raabe, J. Runsink, Highly Diastereoselective Boron-Mediated anti-Aldol Reactions of 4-Silyl Substituted 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-one. Diastereo- Enantioselective Synthesis of Protected Oxopolyols, *Synthesis* **1996**, 1095, d) C. Gennari, D. Moresca, A. Vulpetti, G. Pain, Reagent Control in the Aldol Addition Reaction of chiral Boron Enolates with Chiral Aldehydes. Total Synthesis of (3S,4S)-Statine, *Tetrahedron* **1997**, 53, 5593.

-
- ⁴⁵ Y. Mori, K. Manabe, S. Kobayashi, Catalytical Use of Boron Enolate Mediated Stereoselective Aldol Reactions in Water, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2897.
- ⁴⁶ S. G. Davies, The chiral auxiliary [(C₅H₅)Fe(CO)(PPh₃)] for asymmetric synthesis, *Aldrichimica Acta* **1990**, *23*, 31.
- ⁴⁷ a) L.S. Liebeskind, M. E. Welker, R. W. Fengl, Transformations of chiral iron complexes used in organic synthesis. Reactions of η^5 -CpFe(PPh₃)(CO)COCH₃ and related species leading to a mild, stereospecific synthesis of β -lactams, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6328; b) S. G. Davies, I. M. Dordor-Hedgecock, P. Warner, R. H. Jones, K. Prout, Chiral acetate enolate equivalent for the synthesis of β -hydroxy acids and esters: x-ray crystal structure of RR,SS-[(η^5 -C₅H₅)Fe(CO)(PPh₃)(COCH₂CH(OH)CH₂CH₃)], *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, 213; c) S. G. Davies, I. M. Dordor-Hedgecock, J. C. Walker, P. Warner, Chiral propionate enolate equivalents for the stereoselective synthesis of threo- or erythro- α -methyl- β -hydroxy acids, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2125.
- ⁴⁸ Y. Han, Y.-T. Huang, Gallium Enolat-Mediated Intermolecular Aldol Reaction and Addition Reaction of α -Bromoketon with Imine, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7751.
- ⁴⁹ a) T.-P. Loh, J. Pei, K. Siong-Ve Koh, G.-Q. Cao, X.-R. Li, Indium-Trichloride Catalyzed Mukaiyama-Aldol Reaction in Water: Solubility, Aggregation and Internal Pressure Effect, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3465; b) K. Kamlesh, C. Frost, C. G. Frost, Advances in indium-catalysed organic synthesis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 3015.
- ⁵⁰ a) T.-P. Loh, J. Pei, K. S.-V. Koh, G.-Q. Cao, X.-R. Li, Indium-Trichloride Catalyzed Mukaiyama-Aldol Reaktion in Water: Solubility, Aggregation and Internal Pressure Effect, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3465; b) T. Mukaiyama, K. Narasaka, T. Banno, *Chem. Lett.* **1973**, 1011; c) T. Mukaiyama, K. Narasaka, T. Banno, New Cross-Aldol Reactions. Reactions of SilylEnol Ethers with Carbonyl Compounds Activated by Titanium Tetrachlorid, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503; d) A. Lubinea, Water-Promoted Organic Reactions: Aldol Reaction under Neutral Conditions, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2142; e) A. Lubineau, E. Meyer, Water-Promoted Organic Reactions. Aldol Reaction of Silyl Enol Ethers with Carbonyl Compounds under Atmospheric Pressure and neutral Conditions, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6065; f) S. Kobayashi, I. Hachiya,

- Lanthanide Triflates as Water-Tolerant Lewis Acids. Activation of Commercial Formaldehyd Solution and Use in the Aldol Reaction of Silyl Enol Ethers with Aldehydes in Aqueous Media, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3590; g) S. Kobayashi, Lanthanid Trifluoromethanesulfonates as Stable Lewis Acids in Aqueous Media. Yb(Otf)₃ Catalyzed Hydroxymethylation Reaction of Silyl Enol Ethers with Commercial Formaldehyd Solution, *Chem. Lett.* **1991**, 2187; h) T. P. Loh, J. Pei, G. Q. Cao, Indiumtrichlorid Catalysed Mukaiyama Aldol Reaction in Water, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 1819.
- ⁵¹ a) G. Posner, Multicomponent One-Pot Annulations Forming Three to Six Bonds, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 831; b) F. Ziegler, The Thermal Aliphatic Claisen Rearrangement, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1423; c) K. Mikami, T. Nakai, Acyclic Stereocontrol via [2,3]-Wittig Sigmatropic Rearrangement, *Synthesis* **1991**, 594; d) T. Nakai, K. Mikami, The [2,3]-Wittig Reaction, *Org. React.* **1994**, *46*, 105; e) H. Waldmann, Enzymatische O-Glycosid-Synthesen, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1992**, *40*, 828; f) L. F. Tietze, U. Beifuss, Sequentielle Transformation in der Organischen Chemie-eine Synthesestrategie mit Zukunft, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137.
- ⁵² P. M. Bodnar, J. T. Shaw, K. A. Woertel, Tandem Aldol-Tishchenkow Reactions of Lithium Enolates: A Highly Stereoselective Method of Diol and Triol Synthesis, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5674.
- ⁵³ K. Mikami, S. Matsukawa, M. Nagashima, H. Funabashi, H. Morishima, Tandem and Two-Directional Asymmetric Catalysis of the Mukaiyama Aldol Reaction, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 579.
- ⁵⁴ S.-S. Yun, I.-H. Suh, S.-S. Choi, S. Lee, Stereospecific double aldol reaction of phenylacetaldehyde catalyzed by Group 4 metallocene, *Chem. Lett.* **1998**, 985.
- ⁵⁵ a) C. F. Barbas III, Y.-F. Wang, C.-H. Wong, Deoxyribose-5-phosphate aldolase as a synthetic catalyst, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2013; b) L. Chen, D. P. Dumas, C.-H. Wong, Deoxyribose 5-phosphate aldolase as a catalyst in asymmetric aldol condensation, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 741; c) C.-H. Wong, E. Garcia-Junceda, L. Chen, O. Blanco, H. J. M. Gijzen, D. H. Steensma, Recombinant 2-Deoxyribose-5-phosphate Aldolase in Organic Synthesis: Use of Sequential Two-Substrate and Three-Substrate Aldol Reactions, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3333.

-
- ⁵⁶ H. J. M. Gijsen, C.-H. Wong, Unprecedented Asymmetric Aldol Reactions with Three Aldehyde Substrates Catalyzed by 2-Deoxyribose-5-phosphate Aldolase, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8422.
- ⁵⁷ a) A. L. Henne, P. E. Hinkamp, Trifluoromethylated butadienes, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5147; b) F. G. Drakesmith, O. J. Stewart, P. Tarrant, Preparation and reactions of lithium derivatives of trifluoropropene and trifluoropropyne, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 280; c) M. M. Dhingra, K. R. Tatta, Polymerization of 1,1,1-trifluoroacetone with aliphatic secondary amines. A proton and fluorine magnetic resonance investigation, *Org. Mag. Res.* **1977**, *9*, 23.
- ⁵⁸ R. A. Moore, R. Levine, The synthesis of β -diketones containing difluorochloromethyl and perfluoroethyl groups and certain related reactions, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1439.
- ⁵⁹ P. Rollin, Sodium metal-catalyzed self-condensation of cycloalkanones. I. Self-condensation of simple cycloalkanones, *Bull. Soc. Chem. Fr.* **1973**, 1509.
- ⁶⁰ R. Söllner Dissertation, Selektive Reaktionen von Metallenolaten der 4. Nebengruppe und ihrer Radikalkationen, Würzburg, **1998**.
- ⁶¹ a) G. R. Pettit, Z. A. Cichacz, F. Gao, C. L. Herald, M. R. Boyd, J. M. Schmidt, J. N. A. Hooper, Antineoplastic agents. 257. Isolation and structure of spongistatin 1, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1302; b) M. Kobayashi, S. Aoki, H. Sakai, K. Kawazoe, N. Kihara, T. Sasaki, I. Kitagawa, Altohyrtin A, a Potent Anti-tumor Macrolid from Okinawan Marine Sponge Hyrtios altum, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2795.
- ⁶² a) F. E. Ziegler, M. R. Becker, Total synthesis of (-)-denticulatins A and B: marine polypropionates from Siphonaria denticulata, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2800; b) I. Paterson, M. V. Perkins, Total synthesis of (-)-denticulatins A and B using efficient methods of acyclic stereocontrol *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1811; c) M. M. Claffey, C. H. Heathcock, A Method for Constructing the C2-C12 Dispiroacetal Moiety of Altohyrtin A, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7646; d) J. De Brabander, W. Oppolzer, Enantioselective total synthesis of (-)-denticulatins A and B using a novel group-selective aldolization of a meso dialdehyde as a key step, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9169; e) T. Jyojima, M. Katohno, N. Miyamoto, M. Nakata, S. Matsumura, K. Toshima, Synthetic studies on concanamycin A: total synthesis of concanolide A (concanamycin F), *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6003; f) T. Jyojima, N. Miyamoto, M. Katohno, M. Nakata, S. Matsumura, K. Toshima, Synthetic studies on concanamycin A: total synthesis of concanolide A

- (concanamycin F), *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6007; g) D. A. Evans, B. W. Trotter, P. J. Coleman, B. Côté, L. C. Dias, H. A. Rajapakse, A. N. Tyler, Enantioselective total synthesis of altohyrtin C (spongistatin 2), *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8671; h) S. Lemaire-Audoire, P. Vogel, Synthesis of a C(29)-C(51) subunit of spongistatin 1 (Altohyrtin A) starting from (R)-3-benzyloxy-2-methylpropan-1-ol, *J. Org. Chem.* **2000**, *11*, 3346; i) I. Paterson, V. A. Doughty, M. D. McLeod, T. Trieselmann, Total synthesis of (+)-concanamycin F, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1364.
- ⁶³ M. T. Crimmins, J. D. Katz, L. C. McAtee, E. A. Tabet, S. J. Kirincich, An Aldol Approach to the Synthesis of the EF Fragment of Spongistatin 1, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 949.
- ⁶⁴ Barba, F., de la Fuente, J. L., Diastereoselective Electrosynthesis of (±)-(2R,4S,6R)-6-[(Z)-1'-Bromo-2'-phenylethenyl]-2,4-dimethyltetrahydropyran-2,4-diol, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 8662.
- ⁶⁵ Quarterman, J., Stevens, T. S., The action of benzaldehyde on benzyloxyacetone: A new cyclopentane synthesis, *J. Chem.Soc.* **1955**, 3292.
- ⁶⁶ Cast, J., Stevens, T. S., Holmes, J., Molecular rearrangement and fission of ethers by alkaline reagents, *J. Chem.Soc.* **1960**, 3521.
- ⁶⁷ Chapman, R. F.; Swan, George A. Studies related to the chemistry of melanins. VII. Attempts to synthesize hydroxylated bi-indolyls, biphenyls, and indoline-2-carboxylic acid as possible intermediates in the formation of melanins from 3,4-dihydroxyphenethylamine and 3,4-dihydroxyphenylalanine., *J. Chem. Soc., C* **1970**, 865.
- ⁶⁸ M. Albrecht, Linear (CH₂)-bridged oligo(catechol) compounds for metal-directed self-organization processes, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2385.
- ⁶⁹ a) M. Schmittel, A. Burghart, W. Malisch, J. Reising, R. Söllner, Electroactive Protecting Groups and Reaction Units. Part 7. Diastereoselective Enolate Coupling through Redox Umpolung in Silicon and Titanium Bisenolates: a Novel Concept Based on Intramolecularization of Carbon-Carbon Bond Formation, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 396; b) M. Schmittel, A. Burghart, H. Werner, M. Laubender, R. Söllner, Probing M-O Bond Cleavage in Silicon and Titanium Bisenolate Radical Cations *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3077; c) M. Schmittel, M. K. Ghorai, A. Haeuseler, W. Henn, T. Koy, R. Söllner,

- Stereoselective synthesis of tetrahydropyran-2,4-diols by a single domino aldol-aldol hemiacetal one-pot reaction, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2007.
- ⁷⁰ a) M.T. Reetz, Organotitanium Reagents in Organic Synthesis. A Simple Means to Adjust Reactivity and Selectivity of Carbanions, *Top. Curr. Chem.* **1982**, 106, 1; b) M. Braun, Stereoselektive Aldolreaktion mit α -Unsubstituierten Chiralen Enolaten, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 24; c) I. Paterson, in *Comprehensive Organic Synthesis*, Hrsg. C. H. Heathcock, Oxford, **1991**, 2, 301.
- ⁷¹ a) E. Nakamura, J. Shimada, Y. Horiguchi, I. Kuwajima, Formation and Characterization of Trichlortitanium Enolates, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3341; b) C. Siegel, E. R. Thornton, Asymmetric Aldol Reactions. A Titanium Enolate Giving Very High Diastereofacial Selectivities, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5722; c) S. Shirodkar, M. Nerz-Stormes, E. R. Thornton, Asymmetric Aldol Reactions. Mechanism of Solvent Effect on Stereoselectivity is Specific. Stoichiometric Binding of Tetrahydrofuran to a Chiral Titanium Enolat, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4699; d) D. A. Evans, F. Urpi, T. C. Somers, J. S. Clark, M. T. Bilodeau, New Procedure for the Direct Generation of Titanium Enolates. Diastereoselective Bond Cunstructions with Representative Electrophiles, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8215; e) D. A. Evans, D. L. Rieger, M. T. Bilodeau, F. Urpi, Stereoselective Aldol Reactions of Chlortitanium Enolates. An Efficient Methode for the Assemblage of Polypropionate-Related Synthons, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1047; f) M. P. Bonner, E. R. Thornton, Asymmetric Aldol Reactions. A New Camphor-Derived Chiral Auxiliary Giving Highly Stereoselective Aldol Reactions of both Lithium and Titanium(IV) Enolates, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1299; g) A. Choudhury, E. R. Thornton, Asymmetric Aldol Reactions of an α -Benzoyl Titanium Enolate, *Tetrahedron* **1992**, 48, 5701; h) R. Mahrwald, Catalytic, Diastereoselectiv Aldol Reactions Using Titanium(IV) Halides, *Chem. Ber.* **1995**, 128, 919; i) A. Solladié-Cavallo, J. L. Koessler, J. Fischer, A. DeCian, *Gazz. Chim. Ital.* **1996**, 126, 173.
- ⁷² J. Huheey, E. Keiter, R. Keiter. *Anorganische Chemie*, de Gruyter, Berlin **1995**.
- ⁷³ A. K. Swiss, C. Woo-Baeg, D. C. Liotta, Use of the Magnesium Cation in Aldol Additions. A Convinient Method for Achieving Anti- Aldol Selectivity, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5978.

-
- ⁷⁴ E. A. Jeffery, A. Meisters, T. Mole, Aldol Condensation of Dimethylaluminium 4,4-Dimethylpent-2-en-2-olate, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *74*, 373.
- ⁷⁵ P. M. Bodnar, J. T. Shaw, K. A. Woerpel, Tandem Aldol-Tishenko Reactions of Lithium Enolates. A Highly Stereoselektive Methode for Diol and Triol Synthesis, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5674.
- ⁷⁶ F. Abu-Hasanayn, A. Streitwieser, Kinetics and Isotope Effects of the Aldol-Tishenko Reaction between Lithium Enolates and Aldehydes, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2954.
- ⁷⁷ S. E. Denmark, R.A. Stavenger, K.-T. Wong, Asymmetric Aldol Additions Catalyzed by Chiral Phosphoramides: Electronic Effects of the Aldehyd Component, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10389.
- ⁷⁸ M. Riediker, R. O. Duthaler, Enantioselektive Allylierung von Carbonylverbindungen mit Titan-Kohlehydrat-Komplexen, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 488.
- ⁷⁹ R. Chapman, G. Swan, Studies related to the chemistry of melanins. VII. Attempts to synthesise hydroxylated bi-indolyls, biphenyls, and indoline-2-carboxylic acid as possible intermediates in the formation of melanins from 3,4-dihydroxyphenethylamine and 3,4-dihydroxyphenylalanine, *J. Chem. Soc. C*, **1970**, 865.
- ⁸⁰ C. Haynes, A. Turner, W. Waters, The oxidation of monohydric phenols by alkaline ferricyanide, *J. Chem. Soc.* **1956**, 2823.
- ⁸¹ L. Horner, K. Weber, o-Quinones. XXIII. Preparation and properties of some diphenyldi-o-quinones, *Chem. Ber.* **1963**, 1568.
- ⁸² M. Albrecht, Synthesis of linear oligo(catechol) ligands for the metal directed self-assembling of helicates, *Synthesis* **1996**, *2*, 230.
- ⁸³ M. Albrecht, Synthesis of linear oligo(catechol) ligands for the metal directed self-assembling of helicates, *Synthesis* **1996**, *2*, 230.
- ⁸⁴ S. Kobayashi, I. Hachiya, Lanthanide Triflates as Water-Tolerant Lewis Acids. Activation of Commercial Formaldehyde Solution and Use in the Aldol Reaction of Silyl Enol Ethers with Aldehydes in Aqueous Media, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3590.
- ⁸⁵ A. Haueseler, Aldolreaktionen und andere selektive Umsetzungen von Metallenolaten, Dissertation **2002**, Universität Siegen.
- ⁸⁶ C. Le Roux, H. Gaspard-Iloughmane, J. Dubac, Synthesis of functional furan derivatives via enoxysilane intermediates. Crossed aldolization and Michael addition catalyzed by BiCl₃-metal iodide systems, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 832.

LITERATURVERZEICHNIS

- ⁸⁷ V. Zvak, J. Kovac, M. Dandarova, T. Gracza, M. Kriz, Nucleophilic substitution reaction of keto-allylic systems with a heterocyclic ring in γ -position, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1984**, *49*, 1764.
- ⁸⁸ K. A. Swiss, W. B. Choi, D. C. Liotta, A. F. Abdel-Magid, C. A. Maryanoff, Use of the Magnesium Cation in Aldol Additions. A Convenient Method for Achieving Anti-Aldol Selectivity, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5979.
- ⁸⁹ I. Shibata, K. Yasuda, Y. Tanaka, M. Yasuda, Control of Both Syn and Anti Stereoselectivity in Michael Additions of Organotin Enolates, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1334.

Formelübersicht

