



HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Palladiumkatalysierte Allylierung mit Lactonenolaten und Carbonsäuredianionen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Panos Meletis

aus Neuss

Düsseldorf, Dezember 2010

Aus dem Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie,
Abteilung für stereoselektive Synthesen der Heinrich-Heine Universität
Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. M. Braun
Koreferent: Prof. Dr. T. J. J. Müller

Tag der mündlichen Prüfung: 15/12/2010

Die hier vorgelegte Dissertation habe ich eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt. Die Dissertation wurde in der vorgelegten oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht. Ich habe bisher keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen.

Düsseldorf, den 10/01/2011

Panos Meletis

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von August 2006 bis Dezember 2010 am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Leitung von Prof. Dr. M. Braun angefertigt. Die Forschung wurde im Rahmen der Projekte "Br 604/13-2" sowie "Br 604/16-1" und "Br 604/16-2" von der "Deutschen Forschungsgemeinschaft" (DFG) gefördert.

Teile dieser Dissertation wurden bereits veröffentlicht:

- M. Braun, T. Meier, F. Laicher, P. Meletis, M. Fidan, Palladium-Catalyzed Diastereoselective and Enantioselective Allylic Alkylations of Keton Enolates, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 303-314
- M. Braun, P. Meletis, M. Fidan, (S)-(-)-2-Allylcyclohexanone, *Org. Synth.* **2009**, *86*, 47-58
- M. Braun, P. Meletis, W. Schrader, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5327-5508

Posterpräsentationen:

- P. Meletis, M. Fidan, T. Meier, M. Braun*, „Palladium Catalyzed Stereoselective Allylic Alkylation with Nonstabilized Preformed Enolates“, 7th Ferrocene Colloquium, Düsseldorf, 16.-18. Februar **2009**
- P. Meletis, M. Fidan, M. Braun*, „Palladium Catalyzed Stereoselective Allylic Alkylation with Nonstabilized Preformed Enolates“, Forum of Molecular Catalysis, Heidelberg, 06. November **2009**

Meinem Doktorvater, Prof. Dr. Manfred Braun, danke ich sehr herzlich für das mir entgegengebrachte Vertrauen und für die Freiheit bei der Durchführung der Arbeiten zu diesem interessanten Thema. Seine stete Diskussionsbereitschaft und zahlreiche Anregungen waren mir eine wertvolle Hilfe bei der Anfertigung dieser Arbeit.

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	1
2	Einleitung	7
2.1	Warum Katalyse?	8
2.2	Asymmetrische Synthese	9
2.3	Die palladiumkatalysierte allylische Alkylierung	13
2.3.1	Grundlagen und aktueller Stand	13
2.3.2	Mechanistische Aspekte	19
2.3.3	Katalysezyklus	25
2.4	Verschiedene Ligandentypen in der AAA	28
2.5	Zielsetzung	32
3	Hauptteil	33
3.1	Allylsubstrate	34
3.2	Liganden	35
3.3	Neue Nucleophile in der asymmetrischen allylischen Alkylierung	37
3.3.1	Carbonsäuren	37
3.3.1.1	2-Phenylelessigsäure 88	38
3.3.1.2	Indancarbonsäure 115	54
3.3.1.3	Essigsäure 120	56
3.3.1.4	Weitere Carbonsäuren	57
3.3.1.5	Mechanistische Betrachtungen	59
3.3.1.5.1	Untersuchungen zur „Enolat-Claisen-Umlagerung“	61
3.3.2	Lactone	70
3.3.2.1	δ -Valerolacton 152	70
3.3.2.2	(<i>R</i>)-5-Methyl- δ -valerolacton 156	76
3.3.2.3	γ -Butyrolacton 168	84
3.3.2.4	(<i>R</i>)- γ -Valerolacton 172	89
3.3.2.4.1	Versuche zur Aufklärung der Absolutkonfiguration	94

3.3.2.5	2-Chromanon 203	103
3.3.3	Stereochemischer Verlauf der palladiumkatalysierten Allylsubstitution mit nichtstabilisierten Lactonenolaten	103
4	Zusammenfassung	105
4	Summary	111
5	Experimentalteil	117
5.1	Danksagungen	118
5.2	Geräte und Analytik	120
5.3	Lösungsmittel	122
5.4	Allgemeine Arbeitstechniken	124
5.5	Allylsubstrate	126
5.5.1	Allylcarbonate	126
5.5.1.1	Allylmethylcarbonat 31 (AAV 1)	126
5.5.1.2	1,3-Dimethylallylmethylcarbonat [(<i>E</i>)-Methylpent-3-en-2-ylcarbonat] 66 (AAV 2)	127
5.5.2	Allylalkohole	128
5.5.2.1	1,1-Dideuteroprop-2-enol 128 (AAV 3)	128
5.5.2.2	2-Deuteropent-3-en-2-ol 144	129
5.5.2.3	(<i>E</i>)-Pent-3-en-2-ol (AAV 4)	130
5.5.3	Allylester	131
5.5.3.1	1,1-Dideuteroprop-2-en-1-yl-2-phenylacetat 130 (AAV 5)	131
5.5.3.2	(<i>E</i>)-2-Deuteropent-3-en-2-yl-2-phenylacetat 145	132
5.5.3.3	(<i>E</i>)-Pent-3-en-2-yl-2-phenylacetat 140	132
5.6	Darstellung der Nucleophile (Lacton-/Allylesterenolate und Säuredianionen)	133
5.6.1	Lithiumenolate der Lactone (AAV 6)	133

5.6.2	Lithiumenolate der Allylester	133
5.6.3	Magnesiumchloridenolate der Allylester (AAV 7)	134
5.6.4	Herstellung eines zweifach lithiierten Säuredianions (AAV 8)	134
5.6.5	Herstellung der Magnesiumchlorid-Säuredianionen (AAV 9)	135
5.7	Allylsubstitution unter Palladiumkatalyse zur Herstellung α -allylierter Lactone (AAV 10)	135
5.7.1	2-Allyl- γ -butyrolacton 170	137
5.7.2	2-(Pent-3-en-2-yl)- γ -butyrolacton 171	138
5.7.3	2-Allyl-4-methyl- γ -butyrolacton 174	140
5.7.4	4-Methyl-2-(pent-3-en-2-yl)- γ -butyrolacton 176	141
5.7.5	4-Methyl-2-(pent-3-en-2-yl)- γ -butyrolacton 177 und 178	142
5.7.6	2-Allyl- δ -valerolacton 154	144
5.7.7	2-(Pent-3-en-2-yl)- δ -valerolacton 155	145
5.7.8	2-Allyl-5-methyl- γ -valerolacton 158	146
5.7.9	5-Methyl-2-(pent-3-en-2-yl)- δ -valerolacton 160	148
5.7.10	5-Methyl-2-(pent-3-en-2-yl)- δ -valerolacton 161	149
5.7.11	(S)-3-Allyl-2-chromanon 205	150
5.8	Allylsubstitution unter Palladiumkatalyse zur Herstellung α -allylierter Carbonsäuren (AAV 11)	151
5.8.1	2-Phenylpent-4-ensäure 90	152
5.8.2	3-Methyl-2-phenylhex-4-ensäure 102	153
5.8.3	1-Allylindancarbonsäure 117	155
5.8.4	1-(Pent-3-en-2-yl)-indancarbonsäure 119	156
5.8.5	3-Methylhex-4-ensäure 122	157
5.8.6	<i>rac</i> -2-Methylpent-4-ensäure	157
5.8.7	<i>rac</i> -2-Methyl-2-phenylpent-4-ensäure	158
5.8.8	2- <i>tert</i> -Butylpent-4-ensäure	159
5.8.9	2- <i>tert</i> -Butyl-3-methylhex-4-ensäure	159
5.8.10	2-Benzhydrylpent-4-ensäure	160
5.8.11	2-Benzhydryl-3-methylhex-4-ensäure	160
5.8.12	2-(4-Chlorphenyl)-3-methylhex-4-ensäure	161
5.8.13	3-Methyl-2-[3,4-(methylenedioxy)phenyl]hex-4-ensäure	162

5.9	Umlagerung von Allylesterenolaten in Gegenwart von Palladium(0) AAV 12	163
5.9.1	Deuteriumexperimente	165
5.9.1.1	Umsetzung des Esters 130	165
5.9.1.2	Ireland-Claisen Umlagerung des Esters 130	166
5.9.1.3	Umsetzung des Esters 145	166
5.9.2	Crossover-Experiment	167
5.10	Derivatisierungen zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses und zur Konfigurationsaufklärung	168
5.10.1	2-Phenylpent-4-ensäure	168
5.10.1.1	Synthese des 2-Phenylpent-4-ensäuremethylesters 98 (AAV 13)	168
5.10.1.2	Reduktion zum Alkohol 94 mit anschließender Veresterung zum Mosher-Ester 96 (AAV 14+15)	169
5.10.2	<i>anti</i> -3-Methyl-2-phenylhex-4-ensäure	171
5.10.2.1	Darstellung des 3-Methyl-2-phenylhex-4-ensäuremethylesters	171
5.10.2.2	Reduktion zum Alkohol mit anschließender Veresterung zum Mosher-Ester	172
5.10.2.3	Darstellung des Aldehyds 104	173
5.10.2.4	Oxidation zur Dicarbonsäure 107	174
5.10.2.5	Synthese des Succinimids 108	176
5.10.2.6	Darstellung des Thioacetals 111	178
5.10.2.7	Darstellung der 2-Phenyl-2-isopropylelessigsäure 112	179
5.10.2.8	Darstellung 3-Methyl-2-phenylhexansäure 113	179
5.10.3	5-Methyl-2-(pent-3-en-2-yl)- δ -valerolacton 160	180
5.10.3.1	Synthese der Verbindung 163	180
5.10.4	2-(Pent-3-en-2-yl)- γ -valerolacton 176	181
5.10.4.1	Herstellung der Verbindung 179	181
5.10.4.2	Synthese des Diols 184	182
5.10.4.3	Herstellung des Dibromids 183	183

5.10.4.4	Darstellung des 4,5-Dimethyloctans 182	184
5.10.4.5	Synthese des Lactons 180	185
5.10.4.6	Dihydroxylierung zur Verbindung 186	186
5.10.4.7	Darstellung des Acetonids 188	187
5.10.4.8	Herstellung des Boronsäureesters 190	189
5.10.4.9	Synthese des Esters 194	189
5.10.4.10	Darstellung des Dibromids 191 durch elektrophile Addition	190
5.10.4.11	Darstellung der Verbindung 200	191
5.10.4.12	Darstellung der Verbindung 201	191
5.10.4.13	Darstellung des Amids 198	192
6	<i>Literaturverzeichnis</i>	195
7	<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	201
8	<i>Anhang</i>	205
8.1	Kristallographische Daten der Verbindung 163	206

2 Einleitung

2.1 Warum Katalyse?

Chemie ist die Naturwissenschaft mit größtem Einfluss auf unser alltägliches Leben. Die Entwicklung von Produkten wie Pharmazeutika, Agrochemikalien oder neuer Materialien wäre ohne Chemie nicht denkbar. Trotzdem hat die chemische Industrie in der Bevölkerung einen schlechten Ruf. Dieses negative Ansehen sollte durch die Einführung neuerer umwelt- und ressourcenschonender Verfahren verbessert werden. Dazu wurde 1998 das Konzept „Green Chemistry“ von P. Anastas und J. C. Warner entwickelt.^[1] Hierbei wurden zwölf Grundregeln festgelegt, die dazu führen sollten, dass umweltfreundliche und energiesparende Produktionswege realisiert werden. Im Jahre 2003 wurde dieses Konzept durch die Prinzipien des „Green Engineering“ erweitert.^[2] Einer der formulierten Punkte und ein wichtiger Aspekt, der dazu beigetragen hat, dass ökonomisch und ökologisch sinnvolle Prozesse in der Chemie möglich wurden, ist die Nutzung von Katalysatoren an Stelle von stöchiometrischen Reagenzien. Da katalytische Reaktionen selektiver und unter milderer Bedingungen ablaufen können, bieten sie einen alternativen rohstoff- und energieeffizienteren Weg zu traditionellen Synthesemethoden. Die Katalyse leistet daher einen großen Beitrag die Chemie des 21. Jahrhunderts nachhaltiger und umweltschonender zu gestalten. Die Entwicklung und Anwendung immer effektiverer Katalysatoren wird darum zum zentralen Thema in der modernen Chemie. Die besondere Bedeutung und Wichtigkeit katalytischer Reaktionen für die Chemie zeigt sich auch in der Verleihung vierer Nobelpreise für das Gebiet Katalyse seit dem Jahr 2000. Dazu gehören W. S. Knowles^[3], R. Noyori^[4] und B. Sharpless^[5] für chiral katalysierte Reaktionen im Jahr 2001. 2005 wurden Y. Chauvin^[6], R. R. Schrock^[7] und R. Grubbs^[8] für die Entwicklung der Metathese-Reaktion und G. Ertl^[9] schließlich im Jahre 2007 für die Erforschung von Reaktionen an Oberflächen ausgezeichnet. Im Jahr 2010 wurden R. F. Heck, E. Negishi und A. Suzuki für ihre Verdienste um die Palladium-Katalyse mit dem Chemienobelpreis ausgezeichnet.^[10]

2.2 Asymmetrische Synthese

Unter einer asymmetrischen Synthese versteht man die Umwandlung einer prochiralen Gruppierung in eine chirale Gruppierung, so dass die stereoisomeren Produkte in ungleichen Teilen entstehen. Stereoisomere sind Moleküle mit gleicher Summenformel, unterscheiden sich aber in ihrer räumlichen Anordnung. Stereoisomere lassen sich weiter in Enantiomere - diese verhalten sich wie Objekt und Spiegelbild, die sich nicht zur Deckung bringen lassen - und in Diastereomere, die nicht in spiegelbildlicher Beziehung zueinander stehen, unterteilen.

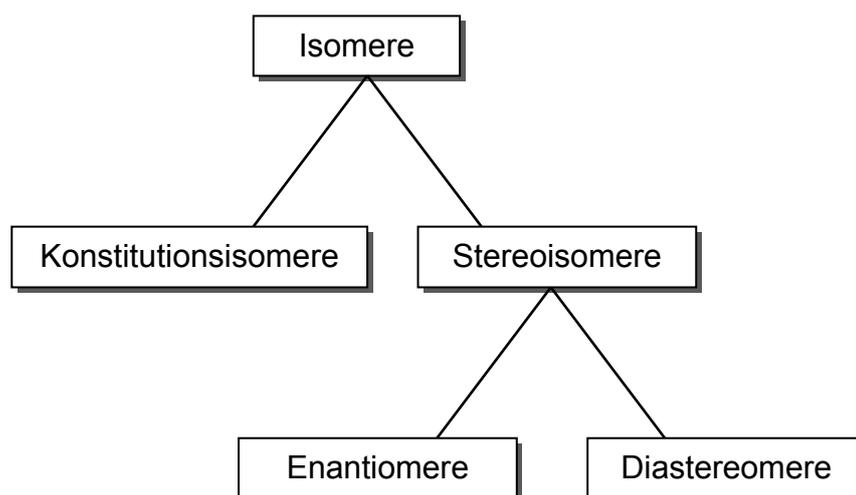


Abbildung 1: Klassifizierung von Isomeren

Enantiomere sind auch immer chirale Moleküle, da vorliegende Chiralität notwendige und hinreichende Bedingung für das Vorhandensein von Enantiomeren ist. Sie unterscheiden sich in Gegensatz zu Diastereomeren in ihren skalaren Größen nicht. Dazu gehören beispielsweise Schmelz- und Siedepunkt, Dichte und Brechungsindex. Aber auch ihre Spektren und ihr Verhalten gegenüber nicht-chiralen Reagenzien sind identisch. Erst in einer chiralen Umgebung oder gegenüber polarisiertem Licht verhalten sie sich verschieden. Ein 50:50 Gemisch von Enantiomeren wird als Racemat

bezeichnet. Bei einer stereoselektiven Synthese wird ein möglichst hoher Enantiomerenüberschuss (*ee*, engl.: *enantiomeric excess*) angestrebt.^[11]

$$ee = \frac{m_R - m_S}{m_R + m_S} \times 100 \%$$

Zur Herstellung enantiomerenreiner Verbindungen eignen sich folgende unterschiedliche Verfahren:^[12]

1) Racematspaltung:

Unter Racematspaltung versteht man die Isolierung der Enantiomere aus einem racemischen Gemisch. Dieses kann durch Trennung von diastereomeren Derivaten, chromatographisch an chiralen Phasen oder durch eine kinetische Racematspaltung erfolgen.

2) Ex-Chiral-Pool-Synthese:

Bei dem chiral Pool handelt es sich um natürlich vorkommende enantiomerenreine Substanzen. Diese werden in eine Synthesesequenz unter Bedingungen eingesetzt, die eine Racemisierung ausschließen.

3) Asymmetrische Synthese

a) Chirale Auxiliare

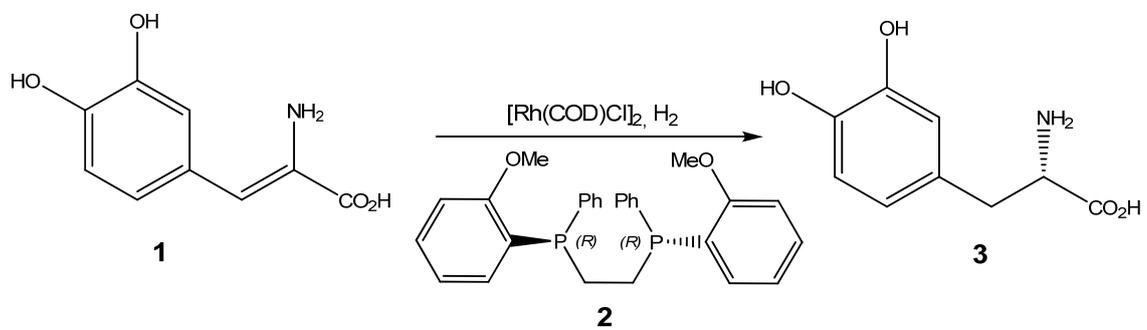
Dies sind chirale Hilfsreagentien, die zur Kontrolle der Stereochemie kovalent an das prochirale Edukt gebunden werden. Sie werden stöchiometrisch verwendet, lassen sich jedoch oft nach erfolgter Umsetzung wieder zurückgewinnen.

b) Chirale Katalysatoren

Der Vorteil dieses Verfahrens gegenüber den anderen ist, dass nur katalytische Mengen eines chiralen Ligands oder Katalysators benötigt werden, um eine große Menge eines optisch reinen Produktes aus einem

achiralen Edukt herzustellen. Der Multiplikator-Effekt macht die Katalyse aus ökonomischer und ökologischer Sicht enorm wertvoll.

Die Katalyse ist demnach nicht nur wichtig um die Ziele der „Green Chemistry“ zu erreichen, sondern erlaubt auch die gezielte Synthese stereochemisch reiner Produkte. Das erste enantiomerenreine großtechnisch durch asymmetrisch Katalyse hergestellte Produkt war das L-DOPA **3**. Hierbei wurde eine prochirale Dehydro- α -Aminosäure **1** enantioselektiv mit Hilfe eines Rhodium-Katalysators und dem chiralen Diphosphan-Liganden DIPAMP **2** hydriert (Schema 1).^[13]



Schema 1: L-DOPA Synthese nach Knowles

Ein besonders großes Interesse Wirkstoffe enantiomerenrein darzustellen hat nicht nur die Pharmaindustrie, sondern auch andere Zweige der Chemie. So möchte beispielsweise die agrochemische Industrie ihre Produkte gerne stereochemisch rein zur Anwendung bringen.^[14] Der Hauptgrund ist, dass viele bioaktive Stoffe chiral sind und ihre Bioaktivität eng mit der räumlichen Struktur dieser Moleküle zusammenhängt. Bestenfalls hat das „falsche“ Stereoisomer überhaupt keine biologische Aktivität, aber es kann auch eine nicht gewollte, schädliche Wirkung haben. Ein besonders tragisches Beispiel ist das von Grünenthal vertriebene Medikament Contergan[®]. Der darin enthaltene Wirkstoff Thalidomid hat je nach Konfiguration unterschiedliche pharmakologische Folgen. Da Contergan bei schwangeren Frauen racemisch als Schlaf- und Beruhigungsmittel angewandt wurde, kam es aufgrund der teratogenen Wirkung des (S)-Enantiomers zu zahlreichen Missbildungen bei Neugeborenen. Allerdings hätte auch die Gabe des richtigen Stereoisomers die Katastrophe nicht verhindern können, da beide Enantiomere des Thalidomids

im Körper racemisieren, so dass sich nach wenigen Stunden ein Gleichgewicht beider Enantiomere einstellt.

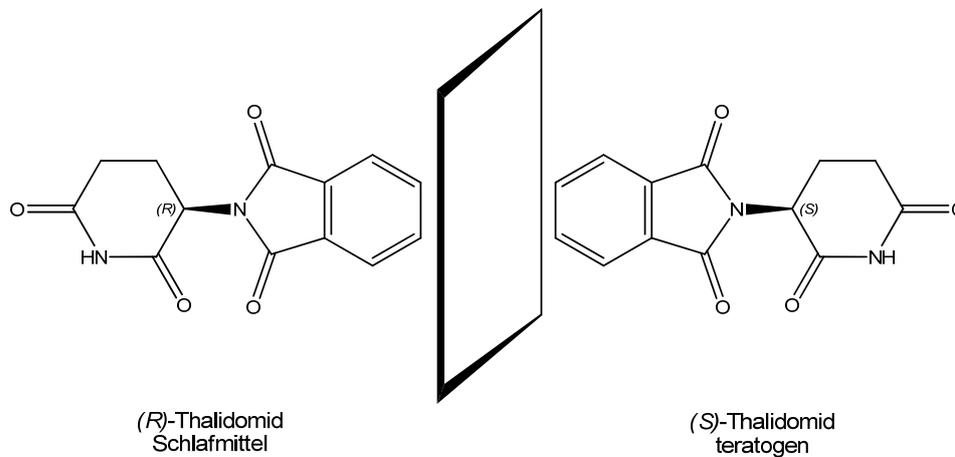


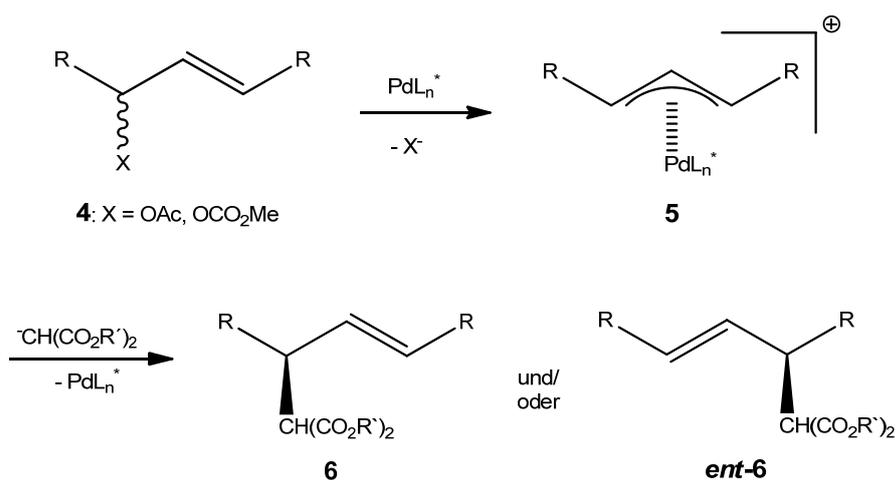
Abbildung 2: Enantiomere des Thalidomids

Chiralität spielt also eine entscheidende Rolle in biologischen Prozessen. In der Natur wird dabei meist ein Stereoisomer bevorzugt. So sind Proteine ausschließlich aus L-Aminosäuren und Kohlenhydrate aus D-Glucose aufgebaut. Aber auch bei Rezeptoren, die eine wichtige Rolle in der Signalübertragung spielen, kann es eine unterschiedliche Wechselwirkung mit beiden Enantiomeren geben. Um einen Fall wie beim Contergan[®] zu vermeiden und Nebenwirkungen von Arzneimittel besser ausschließen zu können, verschärfte die FDA „Food and Drug Administration“ ihre Zulassungsbestimmungen und gab die Empfehlung heraus, chirale Arzneistoffe möglichst nur noch enantiomerenrein herzustellen.^[15] Im Jahr 1993 folgte die „European Medicines Agency“ mit ihren neuen Richtlinien zur Zulassung chiraler Substanzen der FDA.^[16] Diese Tatsache führte dazu, dass das Interesse an der Synthese von stereochemisch reinen Substraten stetig gewachsen ist und somit der Katalyse, wie schon geschildert, ein möglicher Weg Wirkstoffe oder Naturstoffe enantiomerenrein herzustellen, immer mehr Aufmerksamkeit gewidmet wird.

2.3 Die palladiumkatalysierte allylische Alkylierung

2.3.1 Grundlagen und aktueller Stand

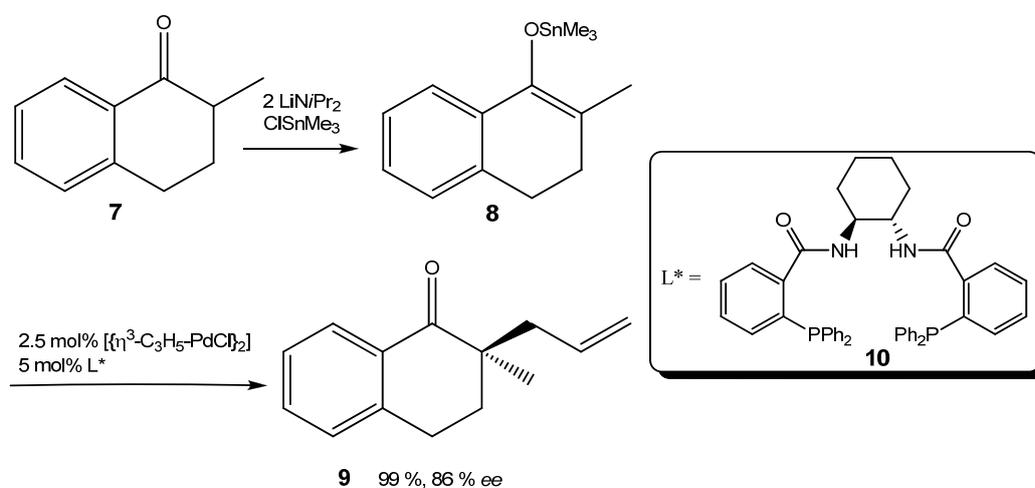
Die palladiumkatalysierte allylische Alkylierung ist eine bedeutende präparative Methode zur Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff und Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen. In Gegensatz zu vielen anderen palladiumkatalysierten Reaktionen können hierbei sp^3 -hybridisierte Kohlenstoffzentren miteinander geknüpft werden. Die allylische Alkylierung wurde bereits 1965 durch J. Tsuji^[17] entdeckt und von B. M. Trost^[18] weiterentwickelt. Sie wird daher auch nach ihren Entdeckern als Tsuji-Trost-Reaktion (Schema 2) bezeichnet.



Schema 2: Tsuji-Trost-Reaktion

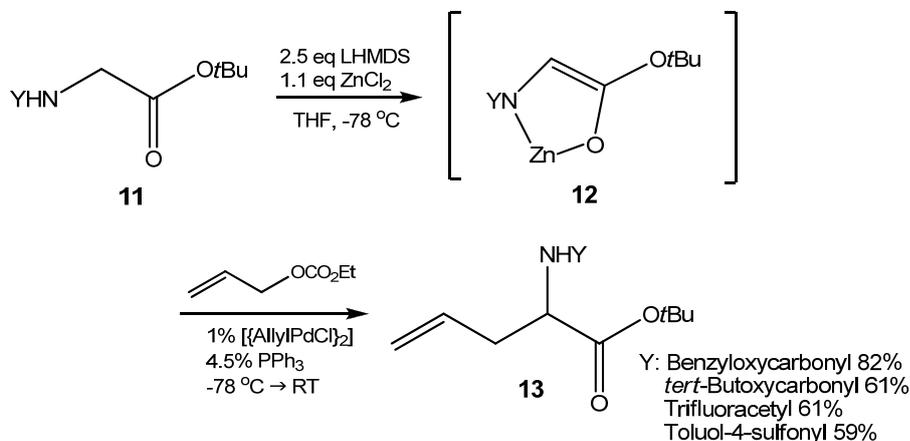
Die besondere Leistungsfähigkeit und der große Nutzen dieser Reaktion liegen in ihrem vorhersehbaren regioselektiven, chemoselektiven und in Gegenwart chiraler Liganden zudem stereoselektiven Verlauf. Die vorhandene Doppelbindung erlaubt zudem weitere synthetische Transformationen. Die asymmetrische allylische Alkylierung (*kurz:* AAA) erlangte den entscheidenden Durchbruch als sie nicht mehr auf wenige bestimmte Nucleophile limitiert war. Bis dahin funktionierten nämlich nur weiche Nucleophile. Die gebräuchlichsten waren P-, N-, S-, einige O-Nucleophile und stabilisierte Carbanionen, die sich von ihren konjugierten CH-Säuren mit einem pK_S -Wert < 20 - 25 ableiten. Aber

auch Borane, Hydride und Metallorganische Verbindungen wie Dialkylzink-, Grignard-, Organoaluminium-, Organozirconium- und Organozinn-Reagenzien wurden bereits erfolgreich eingesetzt.^[19] Nicht stabilisierte Kohlenstoffnucleophile wurden dagegen nur von einigen wenigen Gruppen mit eher mäßigem Erfolg oder völlig unbeachtet in der Tsuji-Trost-Reaktion getestet.^[20; 21; 22; 23; 24; 25; 26] Positive Ergebnisse mit nicht stabilisierten Enolaten wurden teilweise sogar angezweifelt.^[27] Daher verwundert es kaum, dass in den folgenden drei Jahrzehnten nach diesen enttäuschenden Resultaten so gut wie keine weitere Versuche unternommen wurden das Konzept der vorgeformten nichtstabilisierten Enolate mit der palladiumkatalysierten allylischen Alkylierung zu kombinieren. Erst seit ca. 10 Jahren wird wieder im größeren Umfang versucht harte, nicht stabilisierte Nucleophile einzusetzen. Aus dem Jahr 1999 stammt die erste Veröffentlichung, die eine erfolgreiche palladiumvermittelte enantioselektive Allylierung eines nicht stabilisierten Ketonenolats beschreibt (Schema 3). Allerdings muss das verwendete 2-Methyltetralon **7** hierbei durch einen Alkyl-Substituenten in α -Position gegen nachträgliche Racemisierung und Doppelallylierung, ein häufiges Problem vorangegangener Arbeiten, geschützt werden. Der Zusatz der Lewis-Säure Trimethylzinnchlorid ist für das Gelingen der Reaktion nicht unbedingt erforderlich. Durch die Transmetallierung des Lithium-Enolats zum „weicheren“ Zinn-Enolat **8** wird die Selektivität aber deutlich erhöht.^[28]



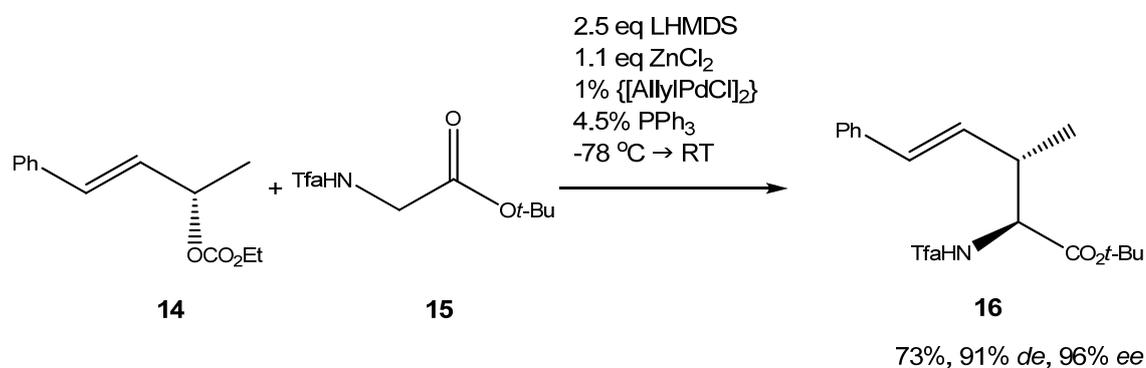
Schema 3: Palladiumkatalysierte Allylierung von 2-Methyltetralon **7**

Noch im selben Jahr wurde über die erfolgreiche Allylierung chelatisierter N-geschützter α -Aminosäureester **12** berichtet (Schema 4). Die Geometrie des Enolats wird durch die Einbindung des Zinks in einem Fünfring fixiert.



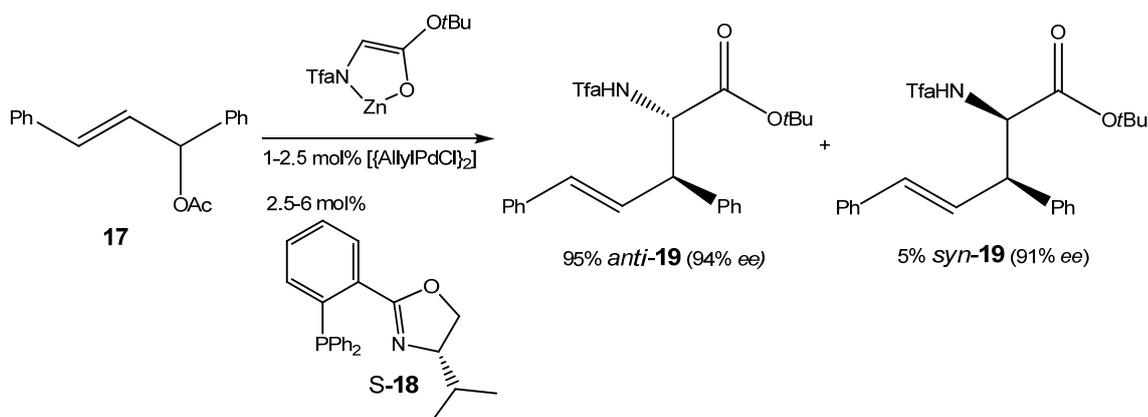
Schema 4: Chelatisierte Aminosäuresterenolate als Nucleophile

Durch den Einsatz enantiomerenreiner unsymmetrisch 1,3-disubstituierter Allylcarbonate konnte aufgrund des eindeutigen stereochemischen Verlaufs der Tsuji-Trost-Reaktion (siehe Kapitel 2.3.2) ein enantiomeren-angereichertes Produkt erhalten werden. Die Chiralität des Eduktes wird dabei während der Reaktion auf das Produkt übertragen. Besonders beachtenswert ist die bei der Reaktion erzielte hohe Diastereoselektivität, wobei nur ein einziges Regioisomer mit *anti*-Konfiguration entsteht (Schema 5).^[29]



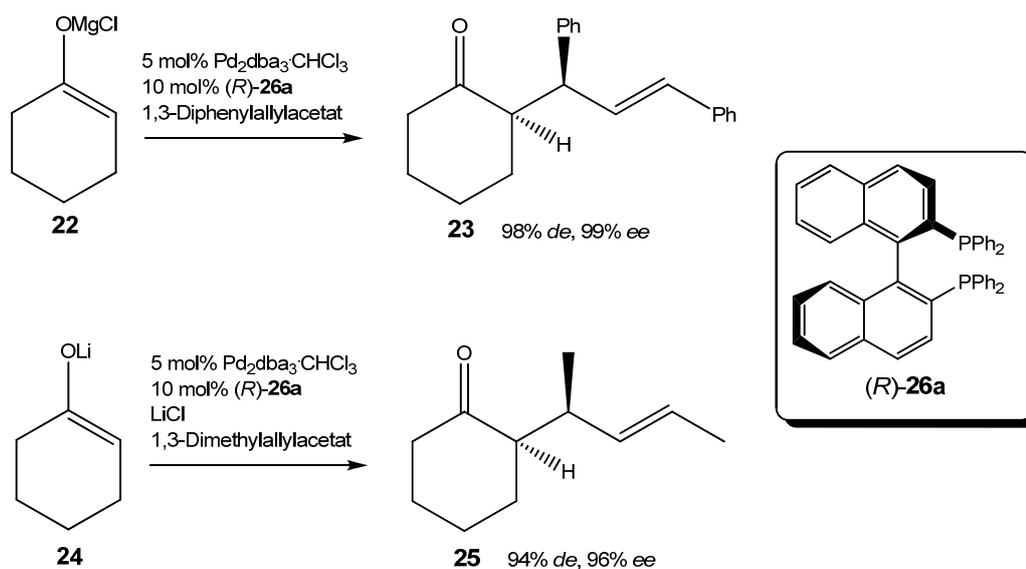
Schema 5: Chiralitätstransfer bei unsymmetrisch substituierten Substraten

Dieses Konzept des Chiralitätstransfers basiert allerdings auf die Verwendung enantiomerenreiner Edukte. Diese Einschränkung und die Tatsache, dass in diesem Fall nur bei unsymmetrisch substituierten Edukten Chiralitätstransfer erreicht werden kann, konnte allerdings schon wenig später umgangen werden, indem die Übertragung der stereochemischen Information unter Einsatz von chiralen Liganden erfolgte. Sehr gute Selektivitäten zeigten die von G. Helmchen^[30], A. Pfaltz^[31] und J. M. J. Williams^[32] unabhängig voneinander entwickelten chiralen Phosphinooxazolin-Liganden. Mittels des Liganden (*S*)-**18** konnte aus racemisch vorliegenden Edukten überwiegend das *anti* konfigurierte Hauptprodukt **19** mit einem Enantiomerenüberschuss von 94% gebildet werden (Schema 6).^[33]



Schema 6: Diastereoselektive und Enantioselective Allylierung von chelatisierten Aminosäurenesterenolate

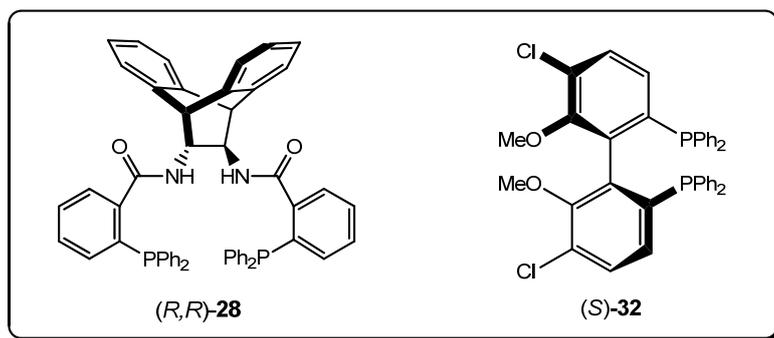
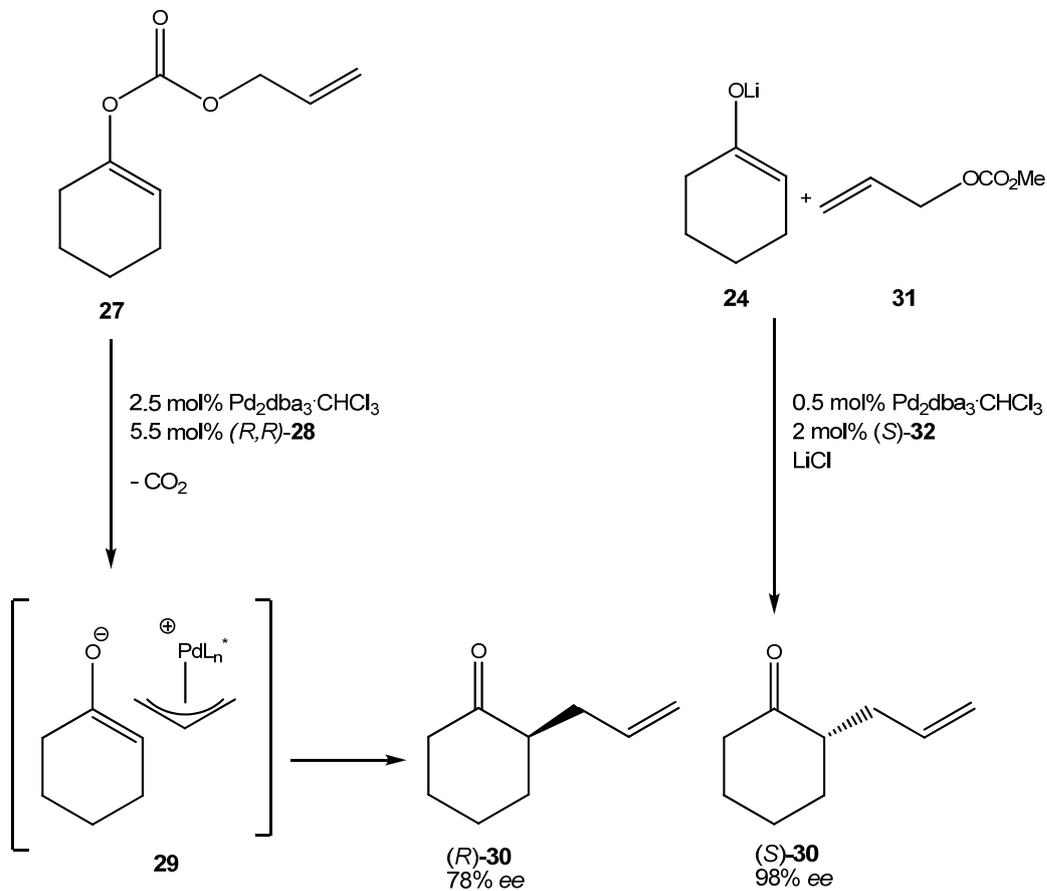
Im Jahr 2000 wurden in unserem Arbeitskreis erstmals erfolgreich Magnesium- und Lithiumenolate von cyclischen und acyclischen Ketonen als Nucleophile in der palladiumkatalysierten Allylierung verwendet. Dabei konnten teilweise mit Hilfe des C₂-symmetrischen Binaphthyl-Liganden (*R*)-**26a** ebenfalls hervorragende Diastereoselektivitäten und Enantioselektivitäten erreicht werden (Schema 7).^[34; 35]



Schema 7: Diastereoselektive und Enantioselektive Allylierung von Cyclohexanon

Das Enolat des Cyclohexanons eignet sich aufgrund seiner fixierten Enolatgeometrie einerseits hervorragend als Nucleophil, auf der anderen Seite bietet es keinen Schutz vor Doppelallylierungen oder infolge des noch vorhandenen aciden α -Carbonylprotons vor nachträglicher Racemisierung. Trotzdem konnten auch für die enantioselektive Allylierung des Cyclohexanons mit dem unsubstituierten Allylcarbonat **31**, wobei lediglich nur ein neues Stereozentrum in der Homoallyl-Position gebildet wird, Enantiomerenüberschüsse von bis zu 98% *ee* erreicht werden. Schema 8 zeigt die Allylierung nach B. M. Trost^[36] ausgehend von einem Allylenolcarbonat **27** im direkten Vergleich zu der in unserer Gruppe entwickelten Methode^[37; 38]. Allylenolcarbonate sind besonders gut dazu prädestiniert, um nicht stabilisierte Enolate in situ zu erzeugen. Die Triebkraft der Reaktion ist in diesem Fall die

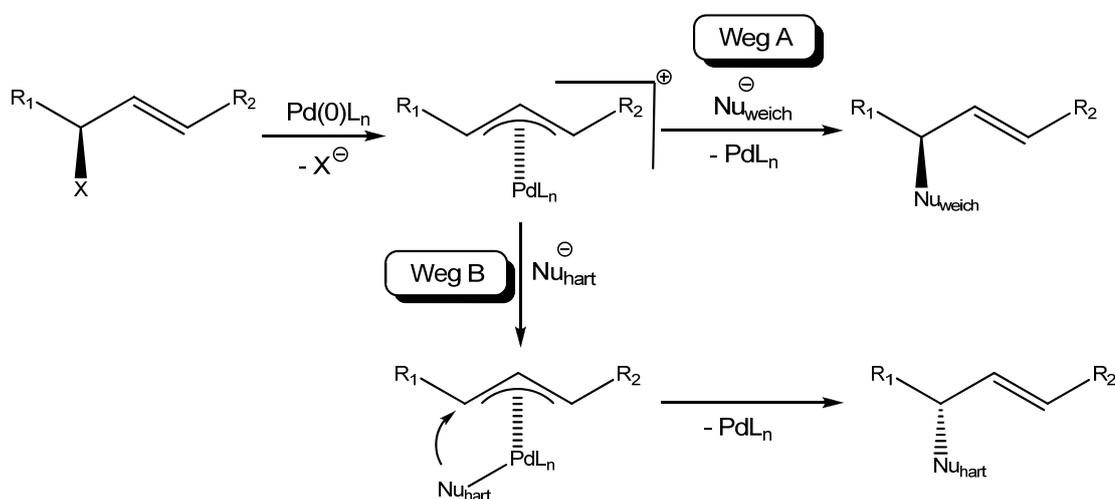
Freisetzung von CO₂. Das dabei gebildete Ionenpaar **29** kombiniert im Sinne einer Tsuji-Trost-Reaktion zum 2-Allylcyclohexanon **30**.



Schema 8: Enantioselective Allylierung des Cyclohexanons

2.3.2 Mechanistische Aspekte

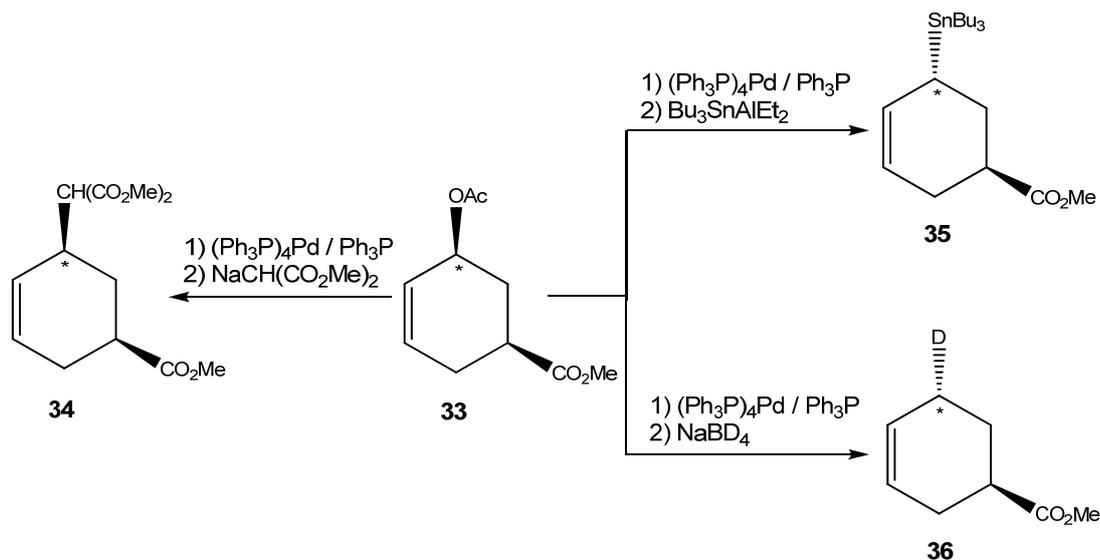
Der stereochemische Verlauf der palladiumkatalysierten Substitution ist je nach eingesetztem Nucleophil unterschiedlich. Der erste Schritt, die Bildung des Allylkomplexes, erfolgt immer unter Inversion. Der zweite Schritt, der Angriff des Nucleophils, erfolgt entweder nach Weg A ebenfalls unter Inversion oder nach Weg B unter Retention (Schema 9). Der dabei eingeschlagene Weg ist abhängig von der „Härte“ respektive „Weichheit“ des verwendeten Nucleophils.



Schema 9: Mögliche Angriffsrichtungen von Nucleophilen in der allylischen Substitution

Weiche Nucleophile greifen von der dem Palladium abgewandten Seite direkt an einem der terminalen Kohlenstoffatome an. Daraus resultiert Konfigurationsumkehr in diesem Teilschritt. Für die vollständige Reaktion erhält man als Folge doppelter Inversion Gesamtretention (Weg A). Harte Nucleophile dagegen koordinieren zunächst am Palladium und werden von dort anschließend auf die Allyleinheit übertragen. Die Abgangsgruppe X wird daher in diesem Fall unter Inversion substituiert (Weg B). Eine Klassifizierung erfolgt bei Kohlenstoffnucleophilen anhand des pK_S -Wertes der konjugierten CH-Säure. Demnach werden alle mit einem $pK_S < 20-25$ als weiche, stabilisierte Carbanionen bezeichnet und solche mit einem $pK_S > 20-25$ als harte, nicht stabilisierte. ^[19; 39] Der Beweis der unterschiedlichen Angriffsrichtungen gelang

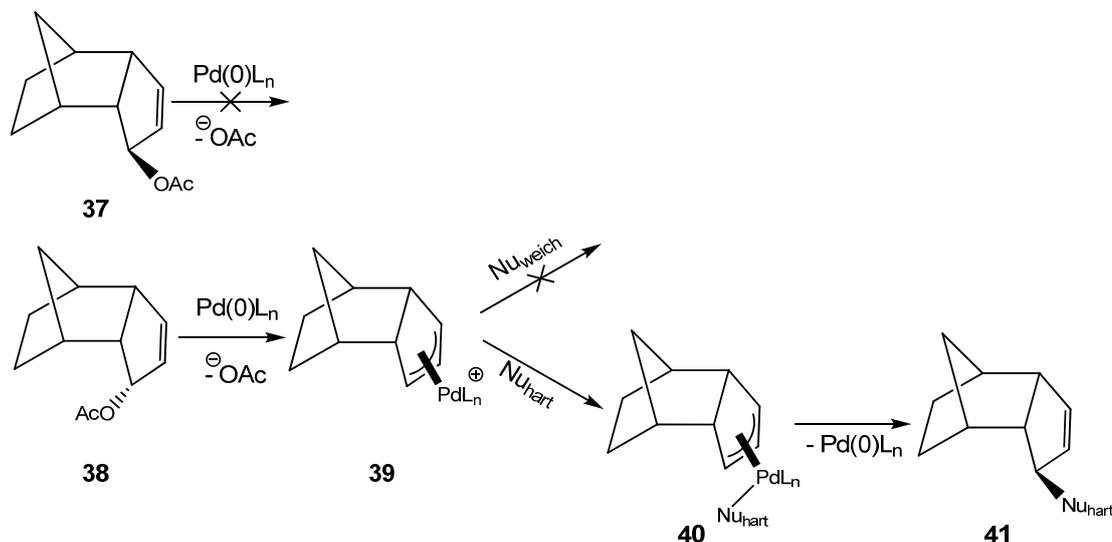
mit stereochemisch markierten Substraten. So führt die Substitution am *cis*-substituierten Cyclohexenylallylacetat **33**, welches eine Estergruppe als stereochemischen Anker enthält, mit einem weichen Nucleophil, dem Natriummalonat, zum *cis*-substituierten Produkt **34**.^[40] Demgegenüber reagieren Tributylzinndiethylaluminum und Natriumbordeuterid als harte Nucleophile erwartungsgemäß unter Inversion.^[41; 42]



Schema 10: Stereochemischer Verlauf mit harten (rechts) und weichen Nucleophilen (links)

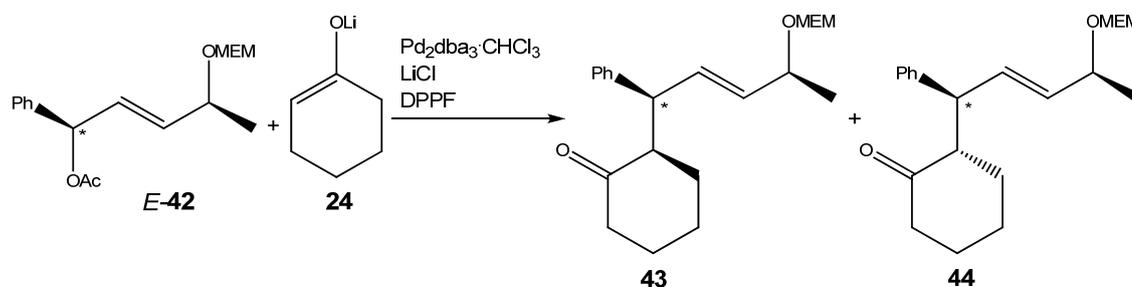
Auch Fiaud und Legros^[43] konnten einen sehr wichtigen Beitrag dazu leisten, dass mit Hilfe ihrer Untersuchungen an sterisch gehinderten Allylacetaten der stereochemische Verlauf der palladiumkatalysierten allylischen Alkylierung vollständig aufgeklärt wurde. Die beiden diastereomeren Allylacetate **37** und **38** dienten hierbei als Modellsubstrate. Der erste Schritt, die oxidative Addition, ist nur dann möglich, wenn die dem Palladium abgewandte Seite frei zugänglich ist. Dieses ist ausschließlich beim Acetat **38** möglich, während das Acetat **37** keine Möglichkeit bietet den Allyl-Palladium-Komplex unter Inversion zu bilden. Damit wurde der Beweis erbracht, dass der Angriff des Palladiums immer $\text{S}_{\text{N}}2$ -artig von der Rückseite zur Abgangsgruppe erfolgt. Der Angriff eines Nucleophils auf den Komplex **38** ist aber wiederum nur dann möglich, wenn er nicht von der abgeschirmten Seite erfolgt. Das ist der Fall bei harten Nucleophilen, die wie bereits erwähnt, zunächst an das Palladium präkoordinieren und der Angriff von dieser Seite schließlich zum substituierten

Produkt **41** führt. Gegenüber weichen Nucleophilen bleibt der Komplex **39** in Gegensatz dazu inert und es findet keine Reaktion statt.

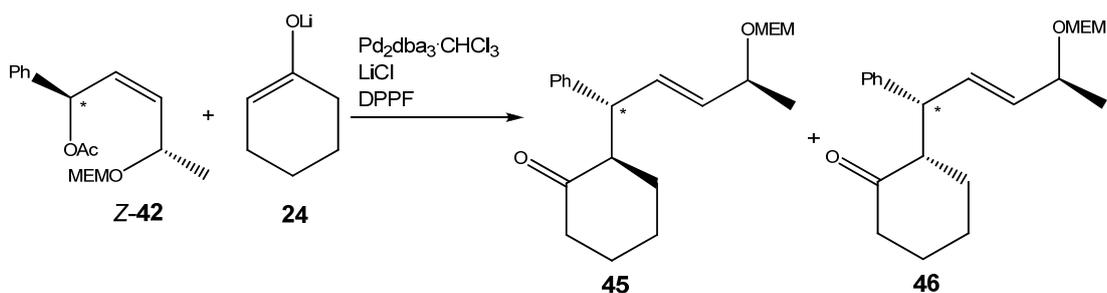


Schema 11: Eindeutiger Beweis des stereochemischen Verlaufs

Es gibt allerdings Grenzfälle, bei denen eine Klassifizierung unter Zuhilfenahme des pK_{S} -Wertes und somit der Reaktionsweg im Voraus nicht vorhersagbar ist. So konnte beispielsweise in unserem Arbeitskreis gezeigt werden, dass die Substitution am Allylacetat **E-42** mit dem Lithiumenolat des Cyclohexanons **24** ($\text{pK}_{\text{S}} = 26.4$ ^[44]) unter Retention abläuft. Das Nucleophil verhält sich folglich bezüglich der Angriffsrichtung wie ein stabilisiertes Carbanion. In Anlehnung an die Einordnung nach dem pK_{S} -Wert müsste bei der palladiumkatalysierten allylischen Substitution mit dem nicht stabilisierten Ketonenolat **24** allerdings eine Walden-Umkehr eintreten. ^[45]

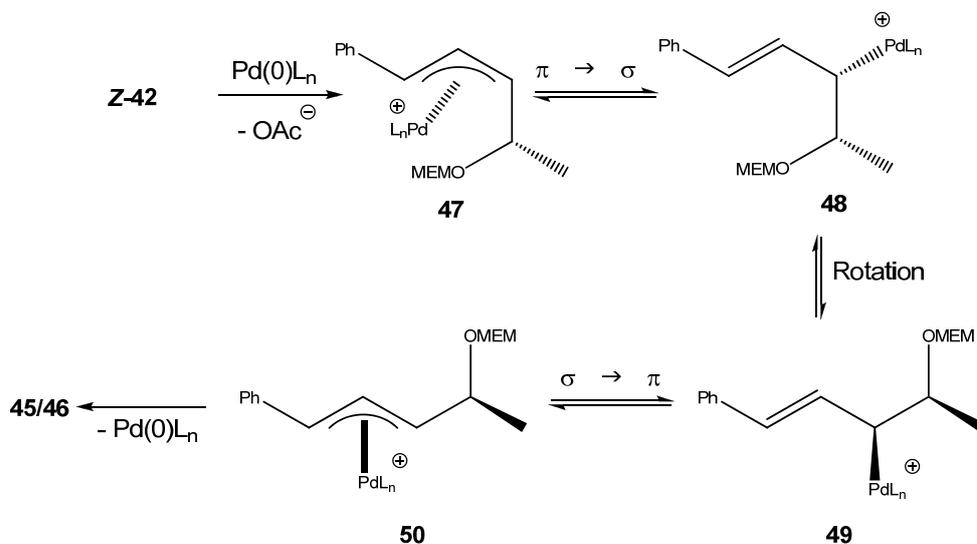
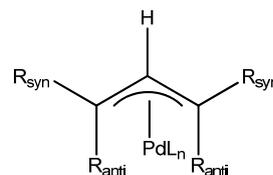


Schema 12: Stereochemischer Verlauf beim Allylacetat **E-38**



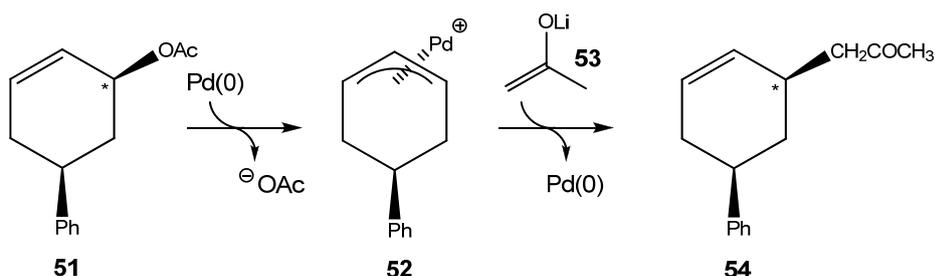
Schema 13: Stereochemischer Verlauf beim Allylacetat Z-38

Die auf dem ersten Blick unter Inversion ablaufende Reaktion mit dem Z-Acetat **42** (Schema 13) lässt sich auf die π - σ - π -Umlagerung bei Allylkomplexen zurückführen (Schema 14). Sterische Einflüsse führen dazu, dass die Komplexe, in denen beide Substituenten *syn* stehen, bevorzugt werden. Durch das Entstehen einer σ -Palladium-Kohlenstoff-Bindung ist eine freie Drehbarkeit um die Einfachbindung gegeben, durch die das ungünstige *anti*-Konformer **47**, in der die sterische Wechselwirkung der Substituenten mit dem Palladium größer ist, in das günstigere *syn*-Konformer **50** umgewandelt werden kann (Schema 14). Die Isomerisierung ist verglichen zum nucleophilen Angriff schnell und führt zu einer Umkehr der ursprünglichen Konfiguration. Die Benennung nach *syn* und *anti* erfolgt in Bezug auf die relative Lage der Substituenten zum Wasserstoff an der 2-Position.



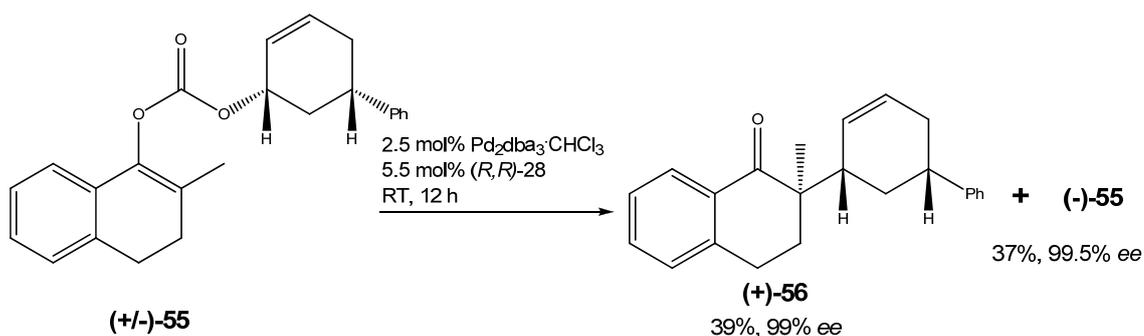
Schema 14: π - σ - π Umlagerung

Ein retentiver Verlauf der Substitution wurde nicht nur mit dem Lithiumenolat des Cyclohexanons festgestellt, sondern es konnte gezeigt werden, dass auch das Lithiumenolat des Acetons **53** ($pK_S = 26.5$ [44]) den selben stereochemischen Weg folgt. [22] Zahlreiche weitere stereochemische Untersuchungen für nicht stabilisierte Zinn-, Zink- und Bor-Enolate sind bekannt, für die dieselbe Angriffsrichtung vorgeschlagen wird. [20; 46]



Schema 15: Retentiver Verlauf bei nicht stabilisierten Enolaten

Vergleichbare Versuche wurden von B. M. Trost unternommen, um die Angriffsrichtung im Falle der decarboxylativen asymmetrischen allylischen Alkylierung (*kurz*: DAAA) aufzuklären. Dazu wurde das *cis*-Enolcarbonat **55** verwendet. Als Produkt wurde lediglich ein einziges Diastereomer in der *cis*-Konfiguration erhalten. Die Substitution findet also unter Retention statt, so dass das Nucleophil zwingend unter Inversion angegriffen haben muss. Aufgrund einer kinetischen Racematenspaltung reagierte hierbei nur das eine Enantiomer, während das andere dagegen vollständig zurückgewonnen wurde. Dieselben Ergebnisse wurden analog dazu für die DAAA mit dem *trans*-Enolcarbonat erhalten. Hierbei wurde ausschließlich das *trans*-Diastereomer gebildet. Das ist ein eindeutiger Hinweis darauf, dass auch bei der DAAA das in situ erzeugte Nucleophil immer *anti* zum Palladium angreift. [47]



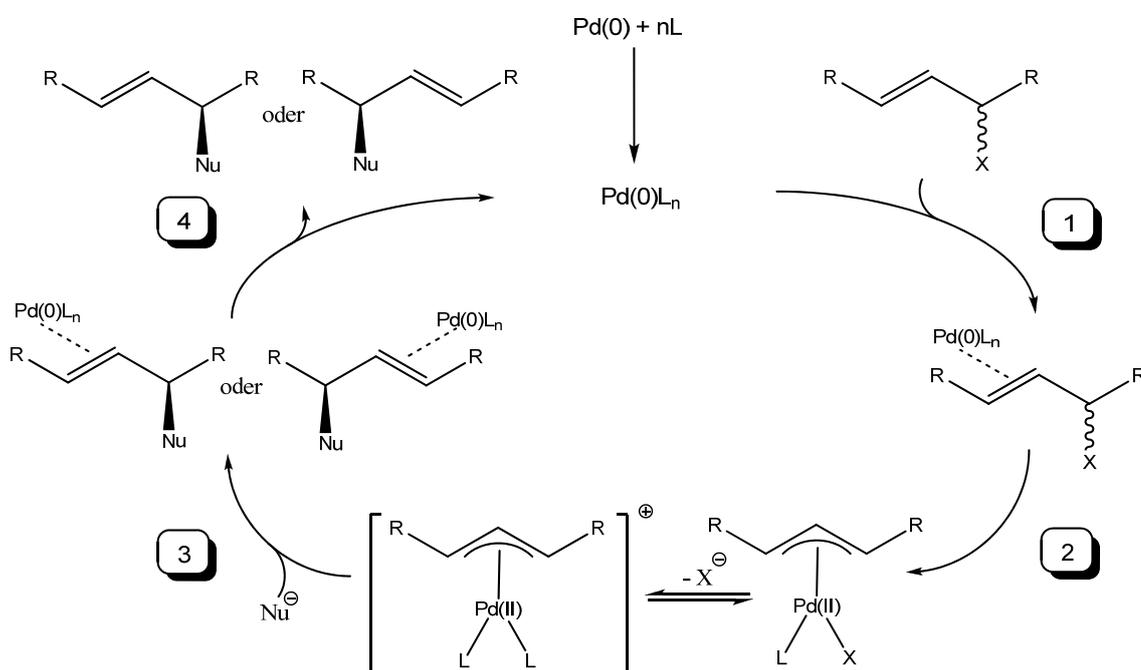
Schema 16: Nachweis des stereochemischen Verlaufs der DAAA

Zusätzlich konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass das Lithiumenolat des 2-Methyltetralons den Allyl-Palladium-Komplex unter Inversion angreift. Somit wird der von uns ebenfalls nachgewiesene *anti*-Angriff für nicht-stabilisierte Lithiumenolate von Ketonen bestätigt. Die vollständige Substitution erfolgt also auch in diesem Fall unter Gesamtretention.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass eine Einteilung der Nucleophile in zwei Gruppen aufgrund unterschiedlicher stereochemischer Reaktionswege vorgenommen werden muss und der pK_S -Wert als erster Anhaltspunkt dienen kann. Wirklich zweifellos klassifizieren lassen sich Nucleophile, besonders in einem pK_S -Bereich 20-25, jedoch nur aufgrund der bei der Tsuji-Trost-Reaktion erhaltenen Konfiguration im Produkt. Demnach gehören die Nucleophile, die zu einer Retention führen, zu der Gruppe der weichen und die, die zu einer unter Inversion verlaufenden Allylierung führen, zu den harten. Das Allylacetat **38**, aber auch die zuvor erwähnten stereochemisch markierten cyclischen Allylsubstrate **33** und **51** und die in unserem Arbeitskreis verwendeten offenkettigen Allylacetate *Z*-**42** und *E*-**42** bieten daher die Möglichkeit Nucleophile gemäß ihrer Angriffsrichtung in der palladiumkatalysierten Substitution einzuteilen. Auf diese Weise lassen sich Nucleophile eindeutig einer der beiden Gruppen zuordnen.

2.3.3 Katalysezyklus

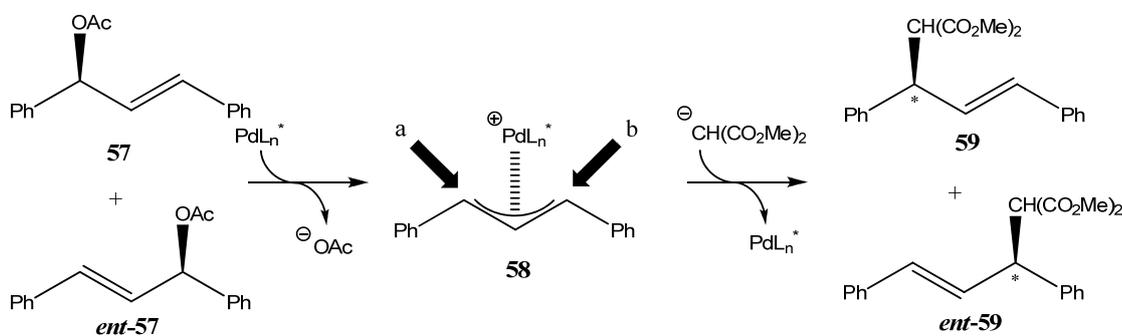
Der Katalysezyklus der palladiumkatalysierten allylischen Substitution besteht im Wesentlichen aus vier wichtigen Schritten. Er beginnt mit der Assoziation des Olefins an eine geeignete Palladium(0)-Quelle, meist $[\eta^3\text{-AllylPdCl}]_2$ oder $[\text{Pd}_2\text{dba}_3\cdot\text{CHCl}_3]$. Durch eine anschließende oxidative Addition wird der neutrale η^3 -Allyl-Palladium Komplex, der im Gleichgewicht mit dem kationischen Allyl-Palladium-Komplex steht, gebildet. In Gegenwart zweizähliger Phosphanliganden wird das Gleichgewicht aufgrund entropischer Effekte hin zum 100fach reaktiveren kationischen Komplex verschoben.^[48] Der langsamste und damit geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist der nucleophile Angriff auf eines der beiden Enden des Allylteils. Durch reduktive Eliminierung und Dissoziation erhält man das gewünschte Produkt und den freien Katalysator.^[19; 49]



Schema 17: Katalysezyklus

Aus racemisch vorliegendem chiralem Allylsubstrat entsteht während der Reaktion unabhängig von der Ausgangskonfiguration derselbe symmetrische *meso*- η^3 -Allyl-Palladium-Komplex **58**. Die beiden endständigen Kohlenstoff-

atome des Allylteils sind aus diesem Grund enantiotop und können von achiralen Reagenzien nicht unterschieden werden. Demgegenüber ermöglichen chirale Liganden den Angriff des Nucleophils vorzugsweise auf nur ein Allylende, **a** oder **b**, zu lenken (Schema 18). Auf diese Weise wird durch die Steuerung der Regiochemie des Angriffs die Möglichkeit eines enantioselektiven Verlaufs der Reaktion geboten. Eine Art Bewertungsreaktion für die asymmetrische Wirkung chiraler Liganden ist die Substitution des 1,3-Diphenylallylacetats **57** mit dem stabilisierten Carbanion des Dimethylmalonats geworden, wobei daraufhin gewiesen werden muss, dass die hierbei erzielten Ergebnisse sich nicht auf andere Systeme übertragen lassen.

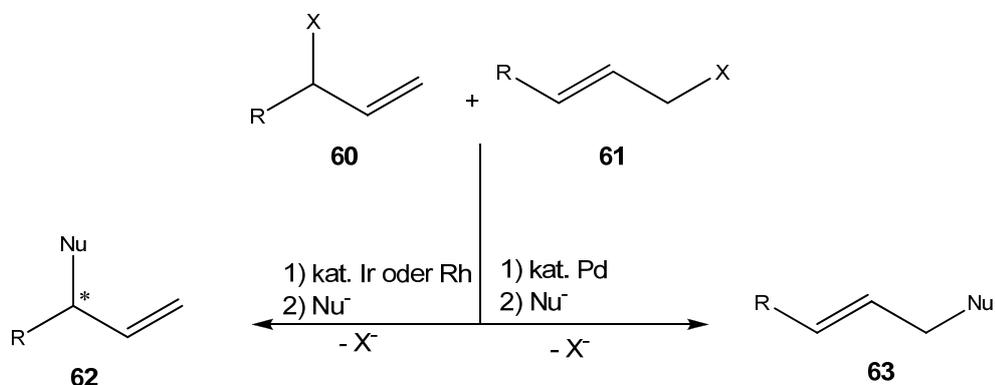


Schema 18: Standard-Testreaktion für die Leistungsfähigkeit neuer chiraler Liganden

Ein neues Chiralitätszentrum kann während der asymmetrischen allylischen Alkylierung allerdings nicht nur im Allylteil, sondern auch im Nucleophil selbst entstehen. Ein Beispiel dafür ist die im vorherigen Abschnitt gezeigte Reaktion vom Allylcarbonat **31** mit dem Lithiumenolat des Cyclohexanons **24** (Schema 8). Dabei muss der Ligand nicht mehr zwischen den beiden Termini der Allyleinheit diskriminieren, sondern zwischen den prochiralen Seiten des sich nähernden Nucleophils. Natürlich lassen sich beide Möglichkeiten kombinieren, wodurch Produkte mit zwei neuen Chiralitätszentren, sowohl in der Homoallyl- als auch in der Allylposition, entstehen.

Bei unterschiedlich 1,3-disubstituierten Allylsystemen liegt ein zusätzliches Problem vor, da hierbei die beiden möglichen regioselektiven Angriffe des Nucleophils jeweils unterschiedliche Produkte liefern. Der Angriff kann allerdings durch die Wahl des verwendeten Übergangmetalls bequem

gesteuert werden. Palladium lenkt im Allgemeinen den Angriff vorwiegend auf das sterisch weniger gehinderte Allylende und man erhält mehrheitlich das lineare Produkt **63**. Iridium und Rhodium, zwei weitere häufig verwendete Metalle in der Tsuji-Trost-Reaktion, lenken den Angriff hingegen auf das höher substituierte Ende. ^[50; 51] Daher kommen sie vorwiegend bei unsymmetrischen Allylsubstraten zum Einsatz, um so die von meist größerem Interesse verzweigten und daher chiralen Produkte **62** zu erzeugen. Aber auch viele andere Metalle wurden schon erfolgreich in der katalysierten allylischen Alkylierung eingesetzt. Dazu zählen beispielsweise Nickel, Platin, Wolfram, Molybdän und Kobalt. ^[39; 49]



Schema 19: Kontrolle der Regiochemie mit unterschiedlichen ÜM als Katalysatoren

2.4 Verschiedene Ligandentypen in der AAA

Die meisten enantioselektiven Katalysatoren bestehen aus einem achiralen aktiven Metallzentrum, an dem chirale Liganden komplexiert sind. Überwiegend werden zweizählige Liganden verwendet, da durch den Chelateffekt stabilere Komplexe gebildet werden, bei denen eine Diffusion des Liganden erschwert ist. In unserem Fall ist Palladium das aktive Metallzentrum. Seine besondere Eigenschaft macht es unverzichtbar für viele Katalysen, weil es in der Lage ist leicht zwischen seinen stabilen Oxidationsstufen 0 und +II zu wechseln. Somit können oxidative Addition und reduktive Eliminierung, Schlüsselschritte im Katalysezyklus, problemlos stattfinden.

Die besondere Schwierigkeit bei der Tsuji-Trost-Reaktion Enantioselektivität zu erreichen liegt darin, dass die chirale Information und das Reaktionszentrum relativ weit voneinander entfernt sind. Aus diesem Grund wurden verschiedene Ligandensysteme (Abbildung 3) entwickelt, die auf unterschiedliche Weise versuchen ihre stereochemische Information zu übertragen.

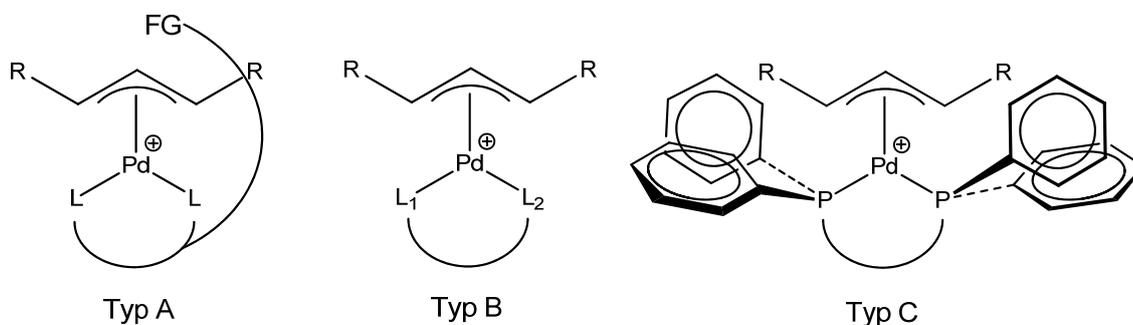


Abbildung 3: Unterschiedliche Ligandensysteme für die AAA

Die Liganden von Typ-A besitzen eine chirale Seitenkette, die eine funktionelle Gruppe an der terminalen Position trägt. Diese Gruppe reicht bis auf die *exo*-Seite des Allyl-Palladium-Komplexes und kann mit dem angreifenden Nucleophil wechselwirken, um den Angriff selektiv auf eines der beiden prostereogenen Allylkohlenstoffe zu lenken. Über Phosphor Donoratome bilden diese Liganden mit dem Palladium stabile Chelatkomplexe. Entscheidend für eine gute Selektivität ist sowohl die Länge der Seitenkette als auch die Art und

Anzahl der funktionellen Gruppen. In der Abbildung 4 sind der Übergangszustand eines nucleophilen Angriffs und einige Vertreter des Ligandentyps dargestellt. Besonders gute Ergebnisse wurden mit diesen für die palladiumkatalysierte Aminierung erzielt, da die Wechselwirkung mit dem Stickstoff besonders ausgeprägt ist. [52; 53; 54]

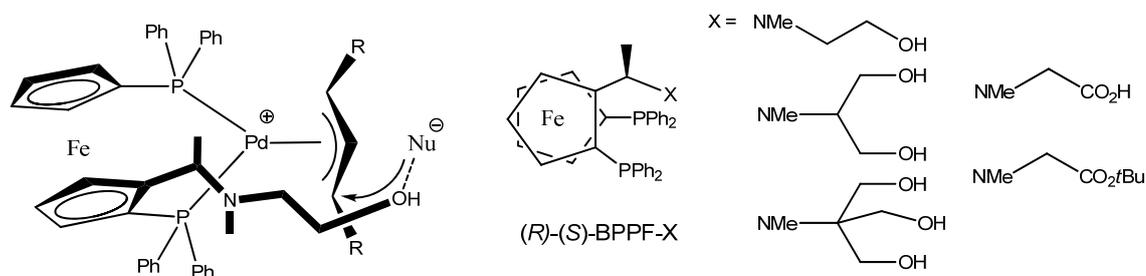


Abbildung 4: Präkoordinierende Ferrocen Liganden

Mit den Liganden des Typ-B wird durch die Erhöhung der Reaktivität von nur einem der beiden endständigen Allylkohlenstoffe gegenüber einem nucleophilen Angriff die Stereochemie kontrolliert. Dieses erfolgt mit Hilfe zweier unterschiedlicher Donoratome ($L_1 \neq L_2$), die wegen ihrer verschiedenen ausgeprägter π -Akzeptor und σ -Donor Eigenschaften die Elektronendichte des transständigen Kohlenstoffs erheblich beeinflussen. Ein Nucleophil bevorzugt naturgemäß den Angriff am partiell positiveren, also elektrophileren Kohlenstoff. Exzellente Selektivitäten zeigten PHOX-Liganden, die jeweils ein Phosphor- und Stickstoff-Donoratom besitzen, bereits für zahlreiche 1,3-disubstituierte Allylsysteme. Die Reaktion verläuft in diesem Fall am allylischen, trans zum Phosphor stehendem Kohlenstoff. Da die P,N-Liganden keine C_2 -Symmetrie besitzen, liegen zwei diastereomere Komplexe vor. Das *exo*-Isomer¹ ist dabei deutlich stabiler als das *endo*-Isomer² und damit das im Gleichgewicht vorwiegend vorhandene Isomer (Abbildung 5). Durch Verknüpfung von elektronischen und sterischen Faktoren sind diese Liganden sehr effektiv. Zudem sind zahlreiche Variationen am Oxazolidinring, Backbone oder am Phosphor möglich, um so maßgeschneiderte Liganden für diverse

¹ Der zentrale allylische Wasserstoffatom zeigt in Richtung des großen Substituenten am Oxazolidinring

² Der zentrale allylische Wasserstoffatom zeigt vom großen Substituenten am Oxazolidinring weg

metallkatalysierte Reaktionen herzustellen. Aber auch andere Kombinationen von Donoratomen wurden schon erfolgreich eingesetzt. [55; 56; 57]

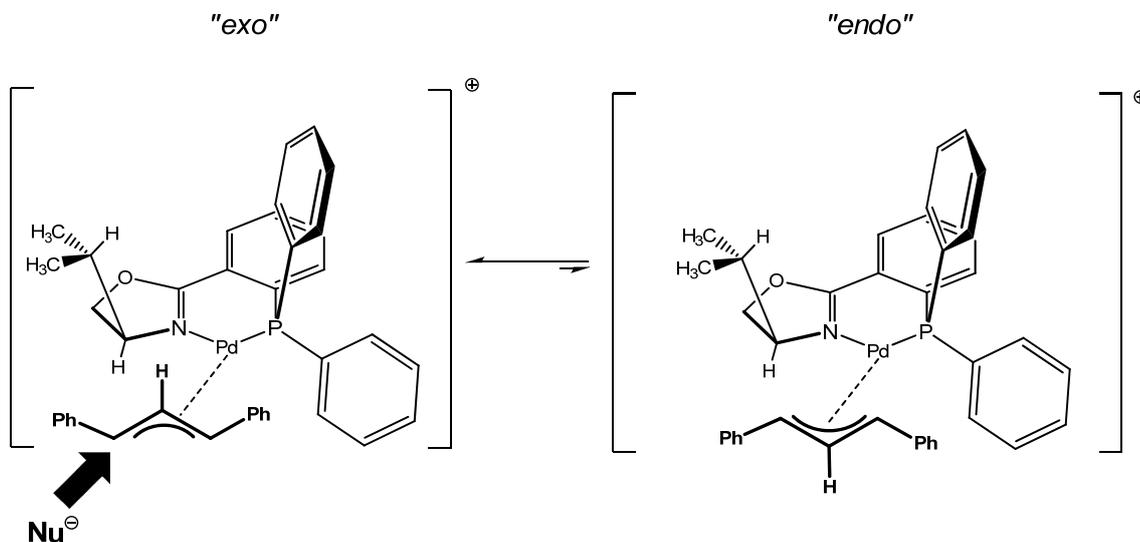


Abbildung 5: exo- und endo-Isomere eines 1,3-Diphenylallyl-Palladium-Phox-Komplexes

Einige der leistungsfähigsten Liganden, die in der asymmetrischen Katalyse eingesetzt werden, besitzen jedoch C_2 -Symmetrie. Dazu gehören die Liganden des Typ-C. Die chirale Informationsübertragung basiert hierbei auf das „Chiral-Pocket-Konzept“. Eine wichtige Größe ist in diesem Fall der sogenannte Bißwinkel Θ (Abbildung 6). Dieser beeinflusst die räumliche Nähe der Phenylreste am Phosphor zum Allylteil. Der Phosphor-Phosphor-Abstand bestimmt hierbei die Winkelgröße. Ein weiter Winkel, hervorgerufen durch eine große Distanz zwischen den beiden Donoratomen, erzeugt eine tiefere Tasche und somit eine bessere chirale Induktion. [58]

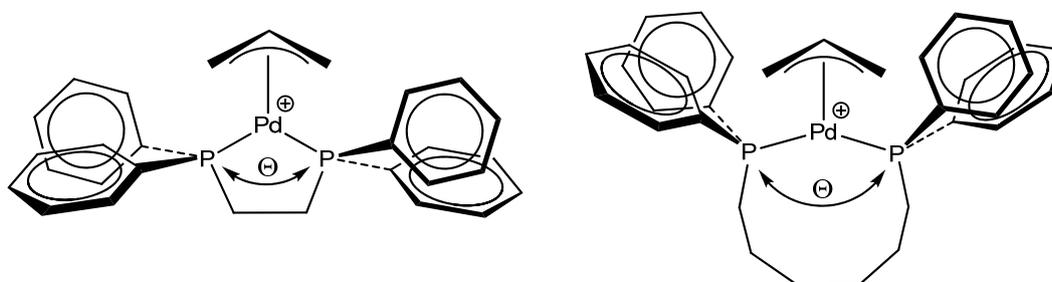


Abbildung 6: Chirale Taschen in Abhängigkeit des Bißwinkels Θ

Während sich mit den anderen Ligandentypen die enantioselektive Allylierung von prochiralen Nucleophilen als schwierig gestaltete, sind mit diesem Konzept

auch erstmals hervorragende Enantioselektivitäten für nicht substituierte Allylsysteme möglich gewesen (Schema 3). Da hierbei die Entfernung zwischen chiraler Information und reaktivem Zentrum nochmals weiter zunimmt, ist ein stereoselektiver Verlauf der allylischen Substitution umso schwieriger. Das schematische Modell des Trost-Liganden **10** erklärt auf vereinfachte Weise wie die prochiralen Seiten des 2-Methyltetralons **8** trotzdem unterschieden werden können (Abbildung 7). Die Fläche oberhalb des Palladiums ist der Cyclohexanring des Liganden und die seitlichen Flügel auf jeder Seite stellen die Phenylgruppen am Phosphor dar. Aus der Modellabbildung wird ersichtlich, dass ein Angriff über die hochgeklappte, offene Seite problemlos möglich ist, während es auf der anderen Seite zu einer Abstoßung des Nucleophils durch den seitlichen Flügel, also einem der Phenylringe am Phosphor, kommt. Das Nucleophil kann sich hier dem Allyl-Palladium-Komplex nicht mehr ungehindert nähern. ^[59]

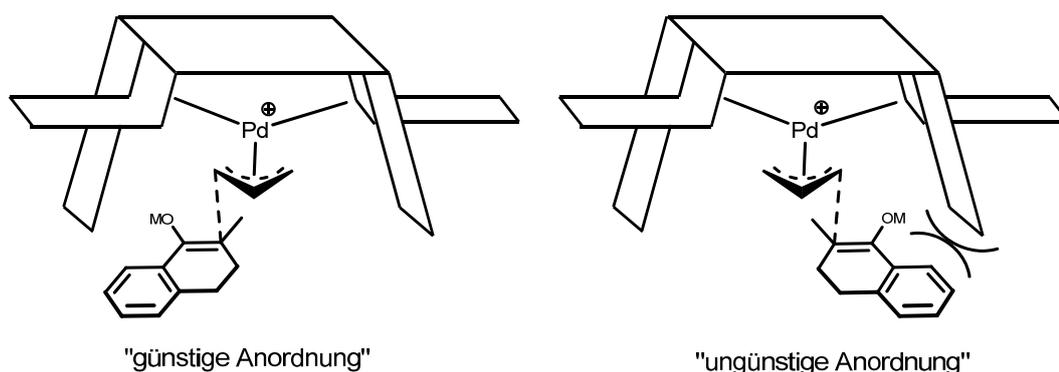


Abbildung 7: Schematisches Modell des Trostliganden **10**

Eine allgemeingültige Aussage über die stereoselektive Leistungsfähigkeit eines bestimmten Liganden in der Tsuji-Trost-Reaktion im Voraus zu treffen ist jedoch sehr schwierig. Es muss stattdessen für jede neue Kombination von Nucleophil und Allylsubstrat erstmals der entsprechende effektivste Ligand gefunden werden. Faktoren wie Temperatur, Gegenion, Katalysator-Precursor, zugesetzte Additive oder das Lösungsmittel beeinflussen zusätzlich die Stereoselektivität der Reaktion und spielen daher eine wichtige Rolle. ^[60; 61; 62; 63]

2.5 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war es, weitere Gruppen von harten Nucleophilen in der palladiumkatalysierten allylischen Alkylierung einzusetzen. Somit sollte die wesentliche Einschränkung der Tsuji-Trost-Reaktion, nämlich nur weiche Nucleophile einsetzen zu können, weiter aufgehoben werden und sich daraus eine generell anwendbare Methode zur asymmetrischen Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen ergeben.

Besonders Interessant und wertvoll erschien es Carbonsäuredianion asymmetrisch zu allylieren, da dieses eine enantioselektive und zugleich katalytische Alternative zur Ireland-Claisen-Umlagerung bieten würde.

Ein weiterer Schwerpunkt sollte in der Weiterentwicklung der katalysierten Allylsubstitution mit Lactonenolaten liegen. Während meiner Diplomarbeit konnte ich bereits zeigen, dass eine palladiumvermittelte Allylierung von Lactonen prinzipiell möglich ist.^[64] Nun sollte aber eine enantioselektive und/oder diastereoselektive Variante zum Aufbau stereogener Kohlenstoffzentren folgen.

3 Hauptteil

3.1 Allylsubstrate

In dieser Arbeit wurden verschiedene Allylsubstrate eingesetzt. Dazu gehören unterschiedliche Allylacetate, -carbonate oder -phosphate, wobei Phosphate die höhere Reaktivität gegenüber Carbonaten aufweisen, und die wiederum reaktiver als Acetate sind. Bei Verwendung von Carbonaten ist die Bildung der Allylkomplexe zudem irreversibel, da CO_2 abgespalten wird.^[19; 65] Aufgrund dessen und wegen der relativ hohen Reaktivität und zugleich besseren Selektivität als der der Acetate^[66] wurden in dieser Arbeit in den meisten Fällen daher Allylcarbonate verwendet. Alle erwähnten „*leaving groups*“ können jedoch problemlos zur Herstellung der Allyl-Palladium-Komplexe bei RT verwendet werden. Dazu reicht bereits eine Stunde Reaktionszeit aus. Um die Problematik der Regiochemie zu umgehen, wurden vorwiegend symmetrisch substituierte oder unsubstituierte Systeme verwendet (Abbildung 8).

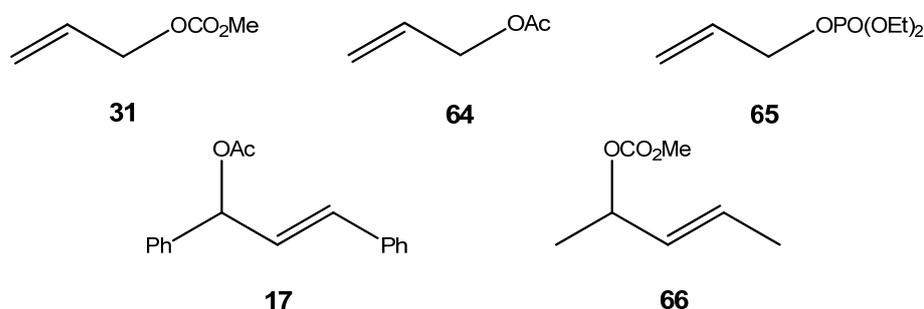


Abbildung 8: Verwendete Allylsysteme

3.2 Liganden

Bei den durchgeführten Katalysen kamen aus schon genannten Gründen ausschließlich bidentale Liganden zum Einsatz. Teilweise wurden einige davon bereits in der palladiumvermittelten Allylierung bei anderen Nucleophilen erfolgreich getestet. Zur Verbesserung der Enantioselektivität wurden Liganden mit unterschiedlichen Donoratomkombinationen, Bißwinkel und Rückgrat verwendet. Eine Übersicht der eingesetzten Liganden ist in Abbildung 9 und 10 wiedergegeben.

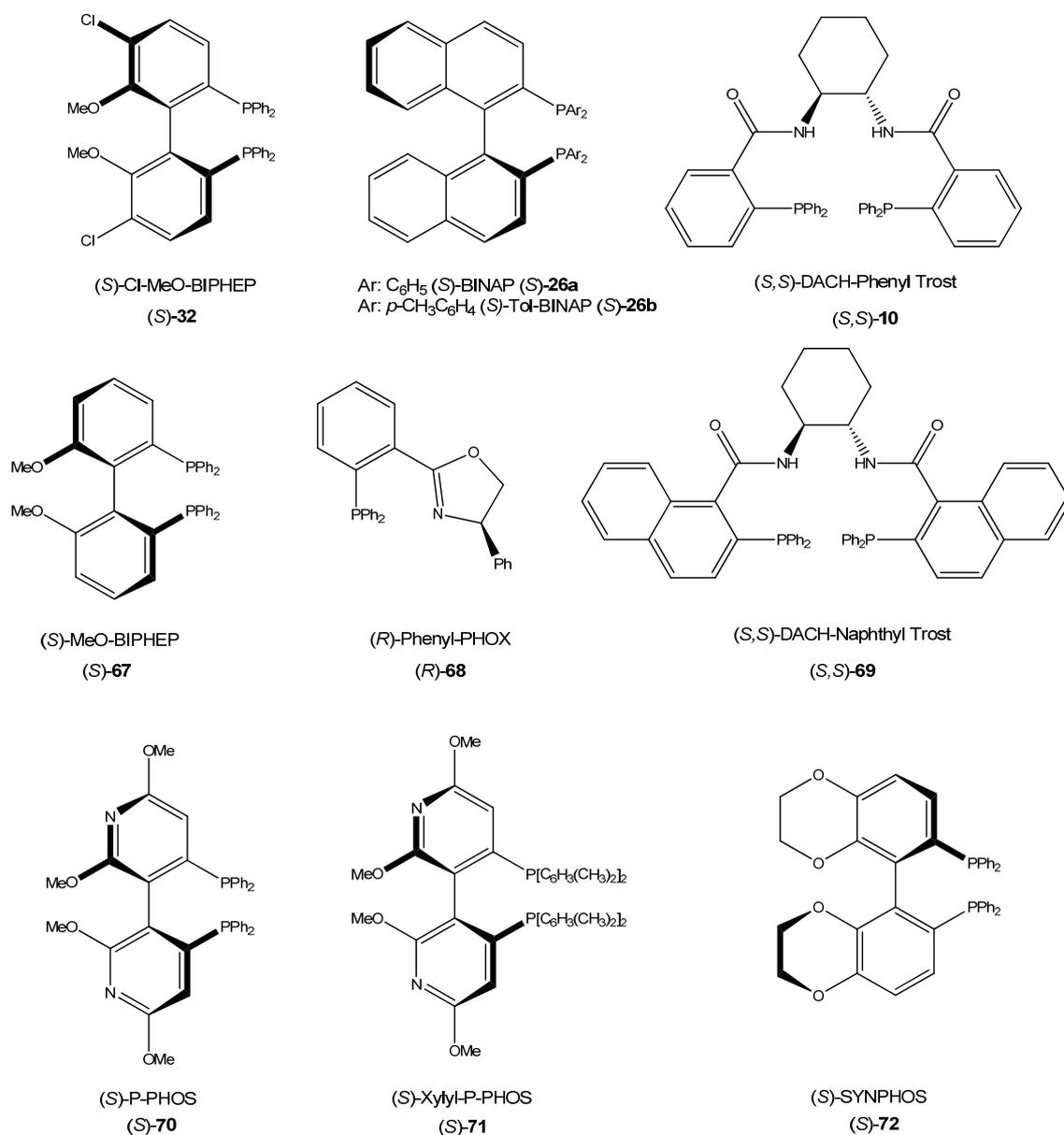


Abbildung 9: Liganden (Teil1)

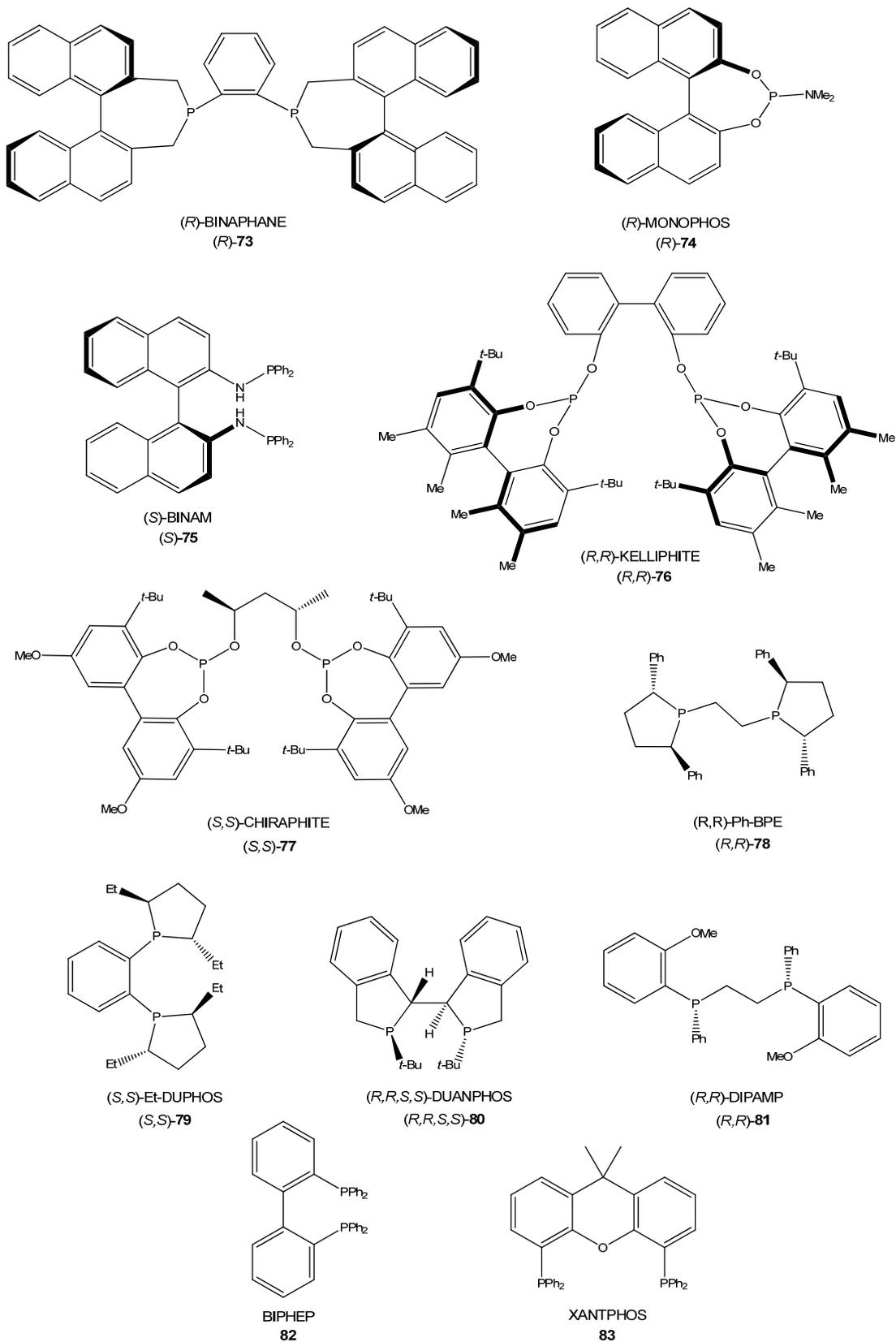
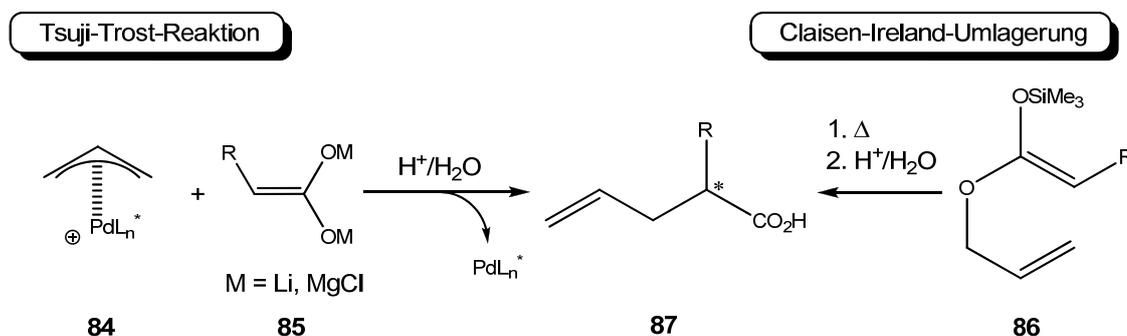


Abbildung 10: Liganden (Teil 2)

3.3 Neue Nucleophile in der asymmetrischen allylischen Alkylierung

3.3.1 Carbonsäuren

In unseren eigenen Vorarbeiten war die Kombination von nichtstabilisierten Esterenolaten und der Tsuji-Trost-Reaktion bisher nicht möglich.^[64] Auch in älteren Arbeiten von L. S. Hegedus erwiesen sich Esterenolate als schwierige Nucleophile. Statt der gewünschten Allylierungsprodukte wurden dort vorwiegend Cyclisierungsprodukte erhalten.^[21] Nur in chelatisierter Form, wie sie von U. Kazmaier verwendet werden, scheint es möglich zu sein, Esterenolate als Nucleophile einzusetzen.^[29] Eine naheliegende aber bisher noch nicht verfolgte Möglichkeit würden Carbonsäuredianion **85** bieten. Diese sind thermisch deutlich stabiler als Carbonsäureesterenolate, die leicht zum Keten eliminieren können. Desweiteren entfällt bei Säuredianionen **85** im Gegensatz zu Esterenolaten die Kontrolle der Enolatgeometrie.



Schema 20: Tsuji-Trost-Reaktion vs. Claisen-Ireland-Umlagerung

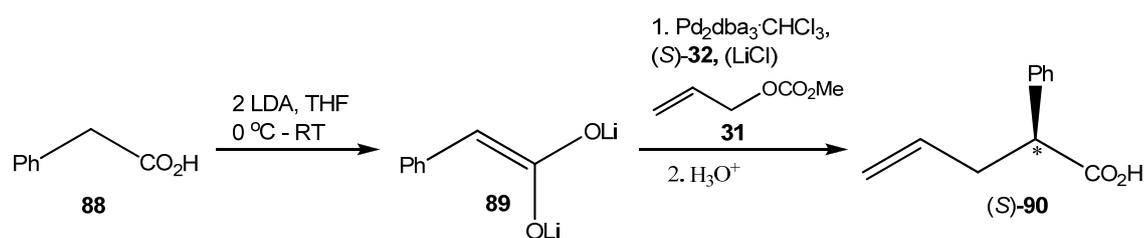
Die Allylierung von Carbonsäuren führt ebenso wie die von Carbonsäureestern formal zu Syntheseprodukten, die man auch in einer Claisen-Ireland-Umlagerung erhalten würde. Enantioselektive Ireland-Claisen-Umlagerungen beschränken sich allerdings bisher entweder auf Chiralitätstransfer ausgehend von enantiomerenreinen Substraten oder auf kovalent gebundene Auxiliare.^[67]

Der hier aufgezeigte Weg über Carbonsäuredianionen würde eine enantioselektive katalytische Alternative ermöglichen (Schema 20).

3.3.1.1 2-Phenyllessigsäure **88**

Die 2-Phenyllessigsäure **88** wurde aus mehreren Gründen als Modellsubstrat ausgewählt. Ein entsprechendes Säuredianion lässt sich leicht durch Deprotonierung mit Lithiumdiisopropylamid oder auch Isopropylmagnesiumchlorid erzeugen und ist in beiden Fällen bei RT noch stabil. Darüber hinaus sollte die relativ große Phenylgruppe zu einer genügend großen Wechselwirkung mit den verwendeten Liganden führen, umso die asymmetrische Allylierung mit guten Selektivitäten zu ermöglichen.

Zur Synthese der 2-Phenylpent-4-ensäure **90** wurde das Dianion **89**, das mittels LDA hergestellt werden konnte, mit einem Allyl-Palladium-Komplex umgesetzt. Der Komplex wurde hierfür in situ aus Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0)-Chloroform, (*S*)-**32** und der Allylverbindungen **31** hergestellt.

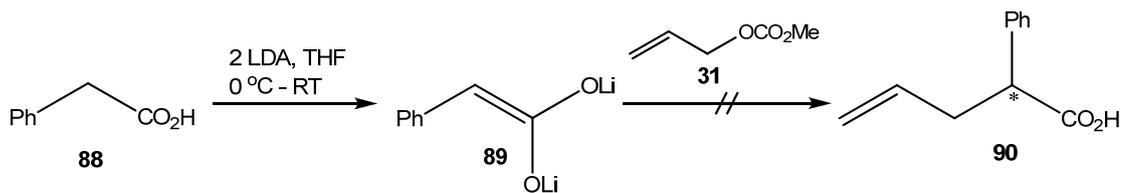


Schema 21: Synthese von **90**

Die Reaktion des Lithiumdianions der 2-Phenyllessigsäure **89** mit dem Allylmethylcarbonat **31** führte zu einem neuen Stereozentrum in der Homoallylposition, also im Nucleophil. Somit war es in diesem Fall besonders schwierig ein enantiomeren-angereichertes Produkt zu erhalten. Auch die Liganden (*S*)-BINAP **26a** und (*S*)-Cl-MeO-BIPHEP **32**, die bei der allylischen

Alkylierung vom Cyclohexanon besonders leistungsfähig waren, zeigten hier keine ausgesprochen gute Stereoselektivität. [38; 37]

Um von vornherein eine nicht katalysierte nucleophile Substitution auszuschließen, wurde dieselbe Reaktion zur Kontrolle ohne Palladium durchgeführt.



Schema 22: Testreaktion ohne Katalysator

Am verwendeten Allylcarbonat **31** fand ohne anwesenden Katalysator jedoch erwartungsgemäß keine Substitution statt. Dieses deutet zweifelsfrei auf eine rein katalytische Reaktion hin, an der Palladium unmittelbar beteiligt ist.

Im Folgenden wurde zur Steigerung der Selektivität unter anderem die Reaktionstemperatur von 0 °C auf -78 °C erniedrigt. Dieses brachte jedoch nicht die erhoffte Verbesserung. Der Enantiomerenüberschuss stieg letztendlich auf moderate 12% an. Jedoch hatte die niedrigere Temperatur einen wesentlichen Nachteil, der sich in einem deutlich schlechteren Umsatz äußerte. Darüber hinaus wurde die Bildung von Nebenprodukten beobachtet, die bei 0 °C nicht entstanden sind. Dazu gehörte die O-allylierte Carbonsäure **91**, die zweifach allylierte Säure **92** oder auch der Methylester **93** der 2-Phenylacetic Säure.

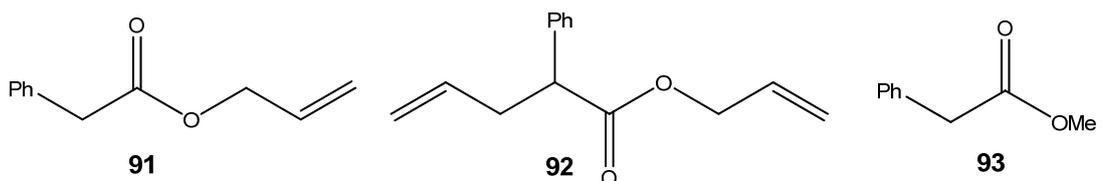
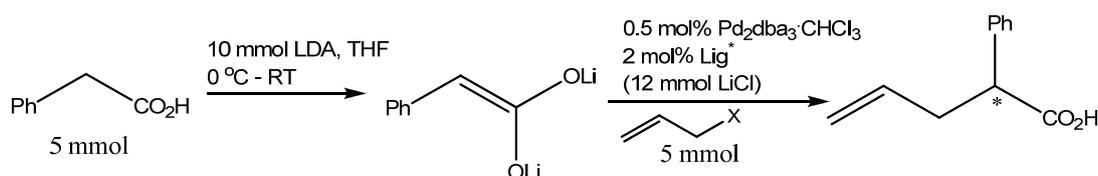


Abbildung 11: Nebenprodukte der Allylierung von **88**

Durch das Hinzufügen von Lithiumchlorid zur Reaktion konnte die Ausbeute von 13% auf 24% erhöht werden und die Bildung der Nebenprodukte ging merklich zurück. Dem Gegenüber sank jedoch unerwartet durch das anwesende Salz die Enantioselektivität, wogegen Additive in vorangegangenen Arbeiten bisher immer nur einen positiven Einfluss auf Umsatz und Selektivität hatten. Sie waren sogar in einigen Fällen essentiell für die Durchführbarkeit, da sie sowohl einen Einfluss auf die Aggregation des Nucleophils als auch auf die Struktur des Allyl-Palladiums-Komplexes haben können. [35; 61; 68; 69]

Alle erzielten Ergebnisse für die Umsetzung der zweifach lithiierten Phenylessigsäure werden in Tabelle 1 wiedergegeben. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration erfolgte mit Hilfe des bekannten spezifischen Drehwertes der (S)-2-Phenylpent-4-ensäure **90**. [70]



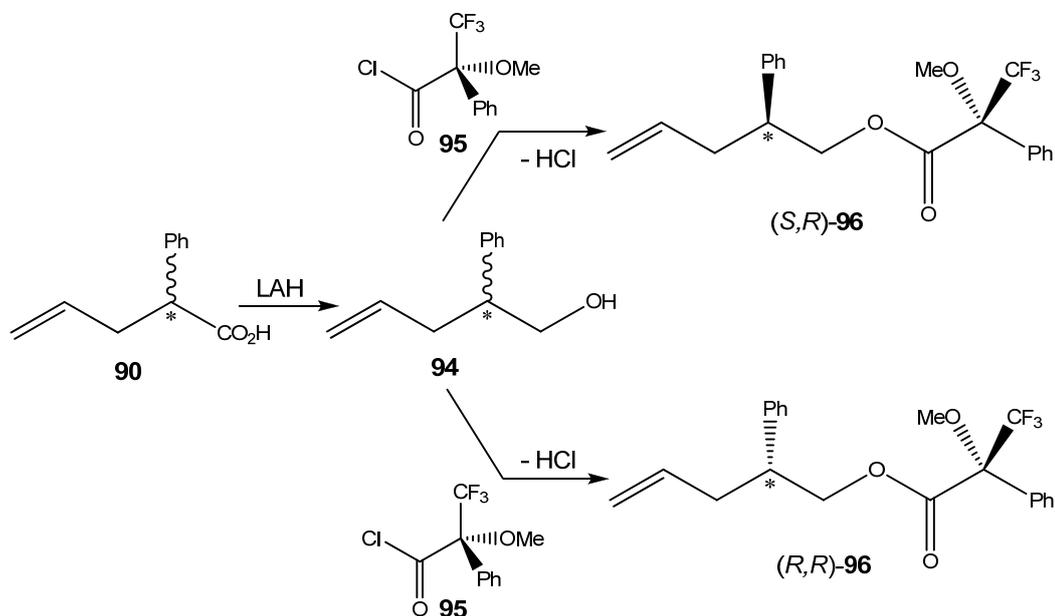
Nr.	Zusatz	T [°C]	t [h]	X	Ligand	Produkt- gemisch ^[a] (Anteil in %)	$[\alpha]_D^{20}$ [b]	ee [%]
1.	LiCl	0	20	-OCO ₂ Me	(S)-Cl-MeO- BIPHEP 32	90 (79), 88 (21),	n.b.	0
2.	LiCl	0	20	-OCO ₂ Me	(S)-BINAP 26	n.b.	n.b.	0
3.	-	0	20	-OCO ₂ Me	(S)-Cl-MeO- BIPHEP 32	90 (74), 88 (26),	n.b.	0
4.	-	0	20	-OCO ₂ Me	(S)-BINAP 26	n.b.	n.b.	0
5.	LiCl	-78	40	-OCO ₂ Me	(S)-Cl-MeO- BIPHEP 32	90 (24), 88 (40), 91 (22), 93 (14)	n.b.	4.4
6.	-	-78	40	-OCO ₂ Me	(S)-Cl-MeO- BIPHEP 32	90 (13), 88 (20), 91 (30), 93 (37)	3.0	12

Tabelle 1 ^[a] GC/MS Bestimmung aus dem Rohprodukt; ^[b] (S)-2-Phenylpent-4-ensäure: $[\alpha]_D^{20} +102^\circ$ (c = 1, Aceton) [70];

Zur Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse war es unbedingt nötig die erhaltenen Produkte weiter zu derivatisieren, um sie entweder für die chirale Gaschromatographie gängig zu machen oder über die Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses auf den Enantiomerenüberschuss rückschließen zu können. Angewendet wurden daher zwei unterschiedliche Verfahren:

- a) Veresterung der zum Alkohol reduzierten Säuren mit dem Mosher's Säurechlorid **95**

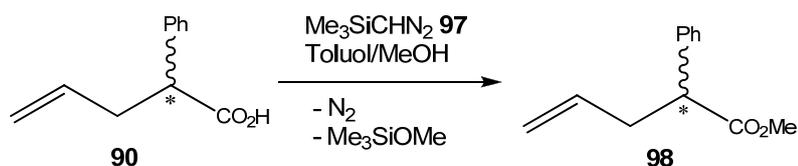
Hierzu wurden die Säuren zunächst durch Lithiumaluminiumhydrid zu Alkoholen reduziert. Im Anschluss daran wurden diese mit dem enantiomerenreinem Mosher's Säurechlorid **95** im basischen zu den entsprechenden diastereomeren Estern **96** umgesetzt. Durch Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses aus dem ^{19}F -NMR oder ^1H -NMR lässt sich daraus der Enantiomerenüberschuss ableiten.



Schema 23: Veresterung mit dem Mosher's Säurechlorid **95**

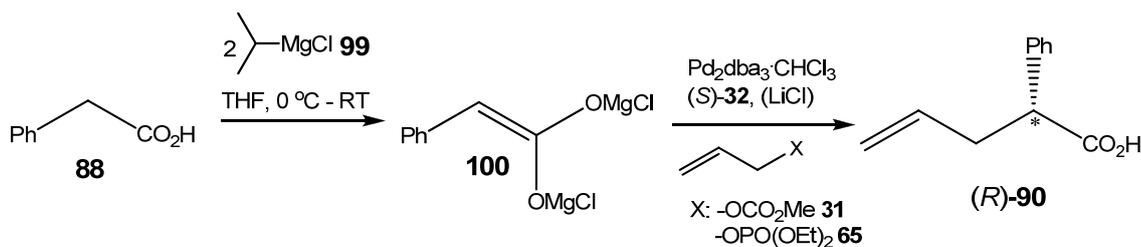
b) Veresterung der Säuren zu Methylestern

Diese einstufige Variante ist deutlich einfacher und innerhalb von 30 min durchführbar. Die Säuren reagieren mit dem Methylierungsreagenz Trimethylsilyldiazomethan **97** bei RT vollständig zu den entsprechenden Methylestern. Aus diesen lässt sich über chirale Gaschromatographie der *ee*-Wert bestimmen.



Schema 24: Synthese des Methylesters **98**

Höhere Enantiomerenüberschüsse wurden durch die Verwendung von Isopropylmagnesiumchlorid **99** anstelle von LDA als Base erhalten, da das sogenannte Ivanov-Reagenz **100** erwartungsgemäß, infolge der geringeren Polarität, deutlich milder als das Lithiumanalogon reagierte.



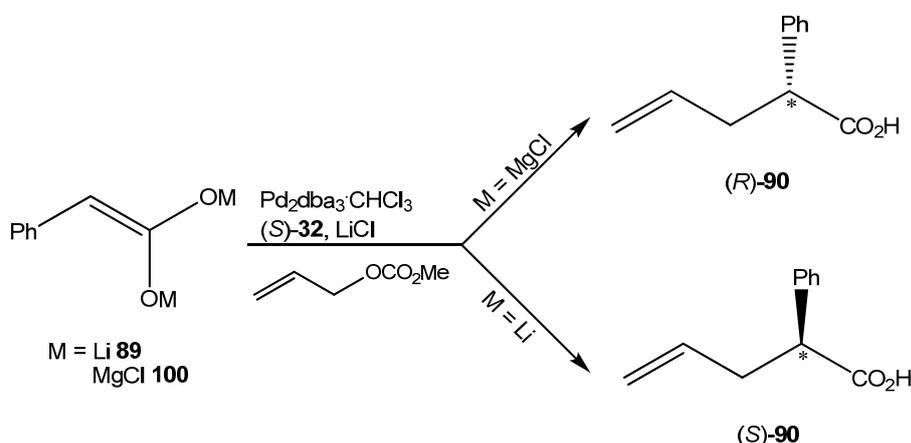
Schema 25: Enantioselektive Allylierung der Phenyllessigsäure

Mit diesem Dianion **100** wurden Enantiomerenüberschüsse von bis zu 20% bereits bei 0 °C erzielt. Die Zugabe von Lithiumchlorid war notwendig um gute Umsätze für diese Reaktion zu erhalten. Lagen diese ohne Lithiumchlorid bei ca. 50% wurden mit dem Salz über 80% erreicht.

Das Absenken der Reaktionstemperatur zur Erhöhung der Selektivität ist nicht empfehlenswert, da eine tiefere Temperatur den Umsatz erneut erheblich

einbrechen ließ. Darüber hinaus entstanden dann, wie zuvor bereits bei der zweifach lithiierten Säure **89** beobachtet, die identischen Nebenprodukte. Bei einer Temperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ lag der Enantiomerenüberschuss bei 35%, wobei allerdings Ausbeuten von nur unter 10% möglich waren. Wurde statt des Allylcarbonats **31** das Allylphosphat **65** verwendet, konnte die Enantioselektivität noch auf 34% ($0\text{ }^{\circ}\text{C}$) respektive 45% ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) gesteigert werden.

Sehr bemerkenswert ist jedoch, dass, obwohl der identische Ligand (S)-**32** verwendet wurde, bei der Umsetzung der zweifach lithiierten Säure **89** einerseits und des Ivanov Reagenz **100** andererseits das jeweils andere Enantiomer bevorzugt gebildet wurde.

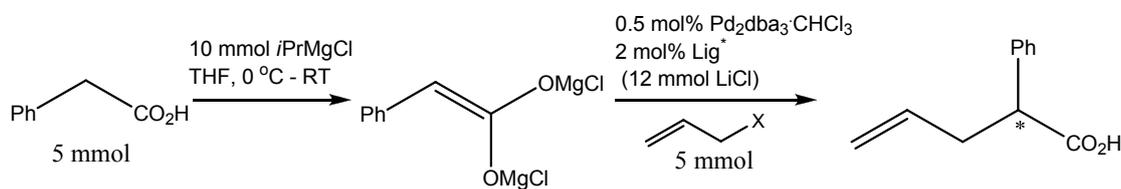


Schema 26: Ivanov vs. lithiierte Phenyllessigsäure

Wenngleich für beide Carbonsäuredianionen **89** und **100** dieselbe Struktur angenommen wird, könnte der höhere kovalente Charakter des Ivanov-Reagenz eine Erklärung für diesen Sachverhalt liefern.^[71] Es ist durchaus denkbar, dass die beiden deprotonierten Säuren den Allyl-Palladium-Komplex, der in beiden Fällen identisch ist, jeweils von verschiedenen Richtungen angreifen und somit daraus eine unterschiedlich bevorzugte Konfiguration für das jeweilige Produkt resultiert.

Die nachfolgende Tabelle 2 enthält eine Übersicht der erzielten Resultate für die enantioselektive palladiumkatalysierte Allylierung mit dem Ivanov-Reagenz **100**. Demnach ist die Durchführung der Allylierung trotz des etwas schlechteren Enantiomerenüberschusses, aber aufgrund der erheblich besseren Ausbeuten,

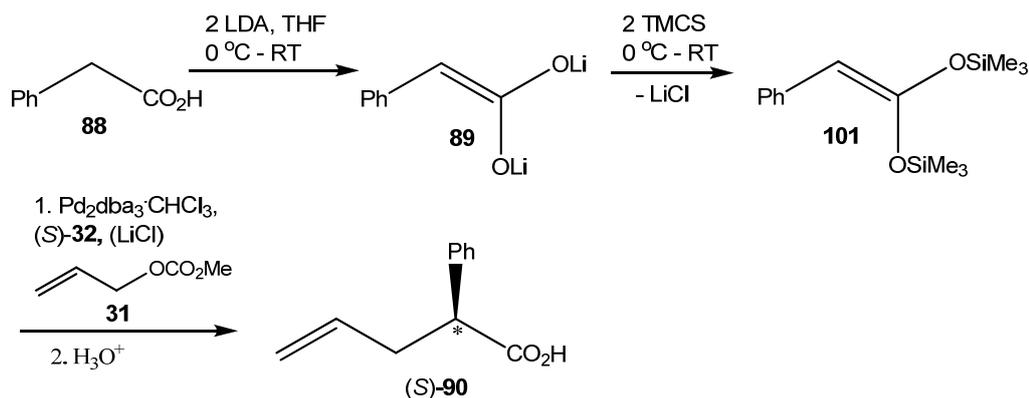
bei 0 °C empfehlenswert. Außerdem sollte das Allylphosphat **65** dem Allylcarbonat **31** vorgezogen werden und unbedingt Lithiumchlorid der Reaktion hinzugefügt werden.



Nr.	Zusatz	T in °C	t in h	X	Ligand	Produkt-gemisch ^[a] (Anteil in %)	$[\alpha]_D^{20}$ ^[b]	ee [%]
7.	LiCl	0	20	-OCO ₂ Me	(S)-Cl-MeO-BIPHEP 32	<u>90(83)</u> , 88(10) , 93(8)	- 32	30.2
8.	LiCl	0	20	-OCO ₂ Me	(S)-BINAP 26a	<u>90(80)</u> , 88(8) , 93(11)	-27	28.8
9.	-	0	20	-OCO ₂ Me	(S)-Cl-MeO-BIPHEP 32	<u>90(49)</u> , 88(51)	-	19.2
10.	-	0	20	-OCO ₂ Me	(S)-BINAP 26a	<u>90(60)</u> , 88(33) , 93(7)	-	19.6
11.	LiCl	-78	40	-OCO ₂ Me	(S)-Cl-MeO-BIPHEP 32	<u>90(6)</u> , 88(94)	-	35.8
12.	-	-78	40	-OCO ₂ Me	(S)-Cl-MeO-BIPHEP 32	<u>90(20)</u> , 88(80)	-	29.8
13.	LiCl	0	20	-OPO(OEt) ₂	(S)-Cl-MeO-BIPHEP 32	<u>90(93)</u> , 88(7)	-31.3	34.6
14.	LiCl	-78	40	-OPO(OEt) ₂	(S)-Cl-MeO-BIPHEP 32	<u>90(7)</u> , 88(93)	-	45.4
15.	LiCl	0	20	-OCO ₂ Me	(R)- 68	<u>90(9)</u> , 88(16) , 91(27) , 93(48)	-4	-
16.	LiCl	0	20	-OCO ₂ Me	(R,R)-DIPAMP 81	<u>90(12)</u> , 88(15) , 91(32) , 93(41)	-	6.4
17.	LiCl	0	20	-OCO ₂ Me	(R,R)-Ph-BPE 78	<u>90(3)</u> , 88(5) , 91(42) , 92(11) , 93(39)	-	10.6

Tabelle 2 ^[a] GC/MS Bestimmung aus dem Rohprodukt; ^[b] (S)-2-Phenylpent-4-ensäure **90**: $[\alpha]_D^{20} +102^\circ$ (c = 1, Aceton) ^[70];

Um die Reaktivität des verwendeten Nucleophils weiter abzusenken und auf diese Weise möglicherweise den Enantiomerenüberschuss zu erhöhen, wurde die zweifach lithiierte Carbonsäure mittels Trimethylchlorsilan transmetalliert.^[72] Das so hergestellte Bis(trimethylsilyl)ketenacetal **101** sollte aufgrund seiner noch geringeren Polarität nochmals milder reagieren als das zuvor verwendete Ivanov-Reagenz.

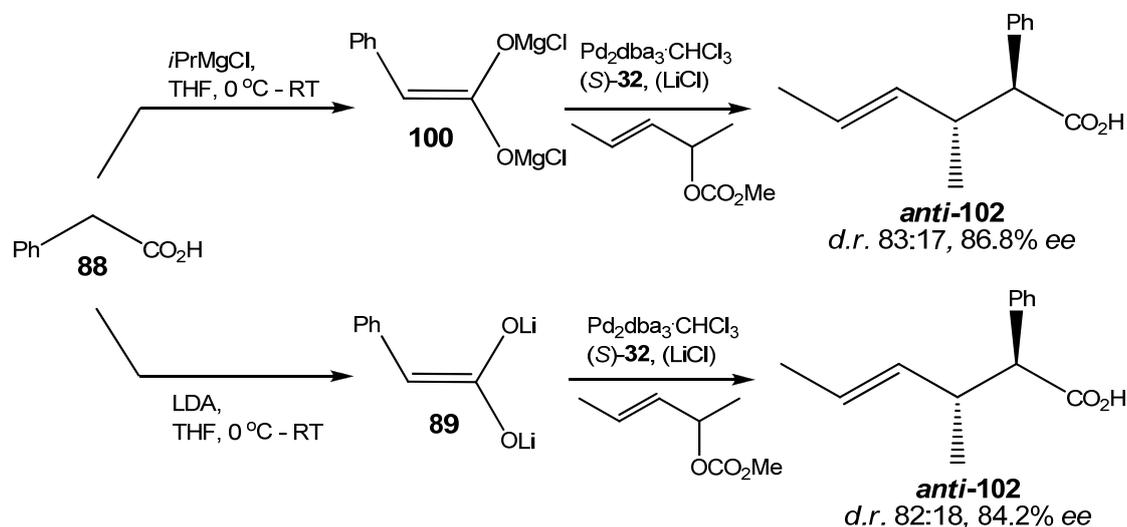


Schema 27: Allylierung nach vorheriger Transmetallierung zum Silylketenacetal

Das Silylketenacetal **101** war allerdings zu unreaktiv, so dass eine Ausbeute von lediglich unter 5% erzielt werden konnte. Der Enantiomerenüberschuss lag bei 12% und die Angriffsrichtung entsprach dabei der der lithiierten Phenylessigsäure. Aufgrund der sehr schlechten Ausbeuten mit dem Acetal **101** wurde der Weg - durch Absenkung der Nucleophilie die Stereoselektivität zu erhöhen - nicht weiter verfolgt. Das ideale Nucleophil scheint von daher, trotz der noch unbefriedigenden Enantiomerenüberschüsse, aber wegen seiner ausreichenden Reaktivität, das Ivanov-Reagenz **100** zu sein, um in der palladiumvermittelten allylischen Alkylierung als Nucleophil eingesetzt zu werden.

Im Gegensatz zur Verwendung von unsubstituierten Allylsubstraten führt die Kombination der prochiralen 2-Phenylessigsäure **88** mit einem 1,3-disubstituierten Allylsubstrat wie beispielsweise dem 1,3-Dimethylallylmethylcarbonat **66** zur Bildung von zwei neuen, benachbarten stereogenen Zentren. Daher war in diesem Fall die Kontrolle der Diastereoselektivität das vorrangige Ziel. Um gleichzeitig aber auch diese Reaktion enantioselektiv ablaufen zu lassen, wurden chirale Liganden

verwendet. Sowohl die zweifach lithiierte Säure **89**, aber vorwiegend das Ivanov-Reagenz **100**, haben sich als Nucleophile in der palladiumvermittelten Allylierung bewährt und wurden somit wieder erneut als Standardreagenzien eingesetzt.



Schema 28: Diastereoselektive Allylsubstitution der Phenyllessigsäure **88**

Im direkten Vergleich wird deutlich, dass das Ivanov-Reagenz **100** die bessere Wahl ist, da damit die geringfügig höheren Diastereoselektivitäten erreicht wurden. Der wesentliche Vorteil bestand jedoch in der deutlich kürzeren Reaktionszeit, die aufgrund der höheren Reaktionstemperatur (0°C statt -78°C), eingehalten werden konnte. In einigen Fällen entstanden neben dem gewünschten Allylierungsprodukt **102** verschiedene Nebenprodukte, die im Wesentlichen mit denen der enantioselektiven Allylierung vergleichbar waren. Dazu zählen beispielsweise der Methylester **93** oder die zweifach allylierte Säure **103**. Diese traten vorwiegend bei der Verwendung des Ivanov-Reagenz auf, während bei der reaktiveren zweifach lithiierten Phenyllessigsäure meist nur das Hauptprodukt **102** und die nicht umgesetzte Säure **88** nachgewiesen werden konnten.

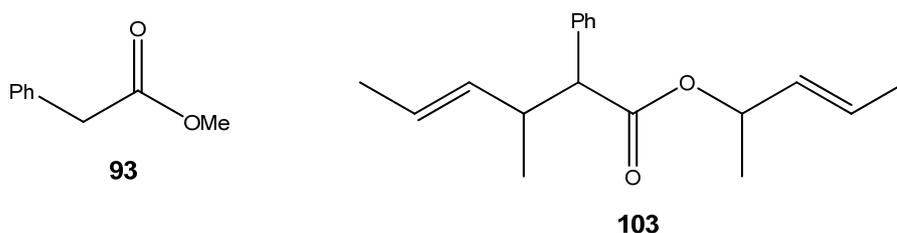


Abbildung 12: Nebenprodukte in der diastereoselektiven Allylierung

Das maximal erreichte Diastereomerenverhältnis lag für diese Reaktion bei 83:17 und konnte aus dem ^1H -NMR Spektrum bestimmt werden. Hierzu eignet sich hervorragend das benzyliche Proton, da für beide Diastereomere jeweils ein Signal (Dublett) erhalten wird. Diese sind auf der NMR-Skala auch genügend weit voneinander entfernt und werden zudem von keinem weiteren Signal überlagert (Abbildung 13). Alternativ konnte das Diastereomerenverhältnis mittels GC/MS-Messungen bestimmt werden.

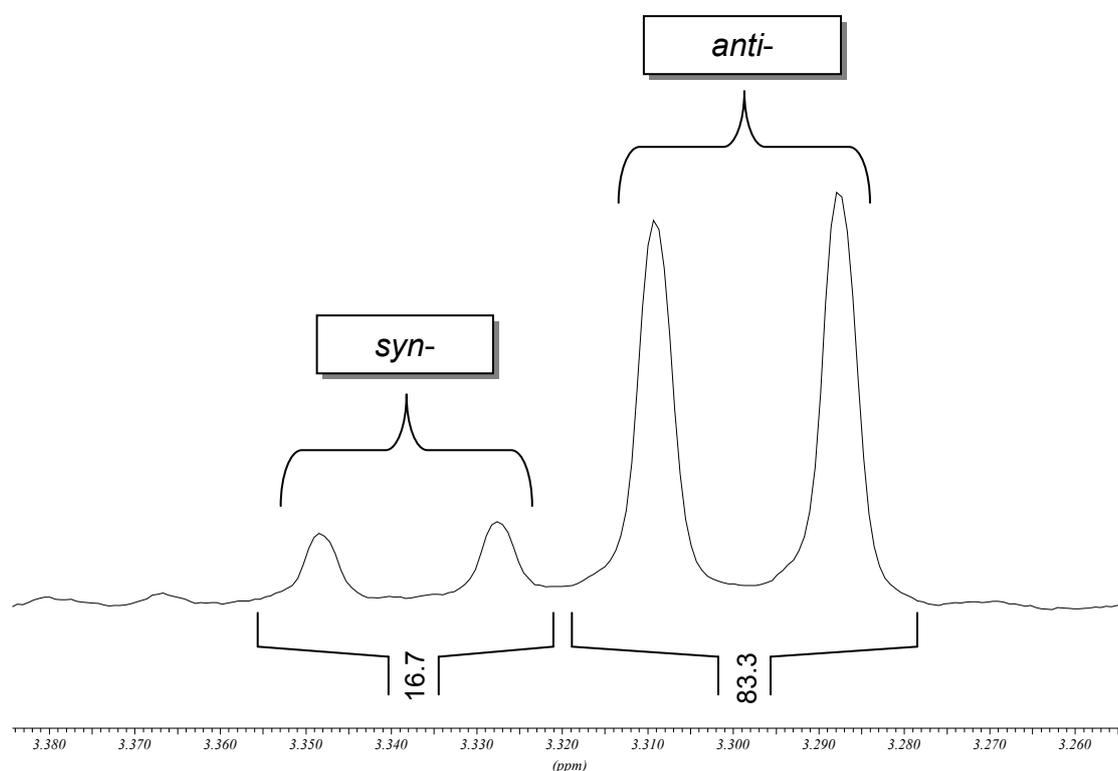
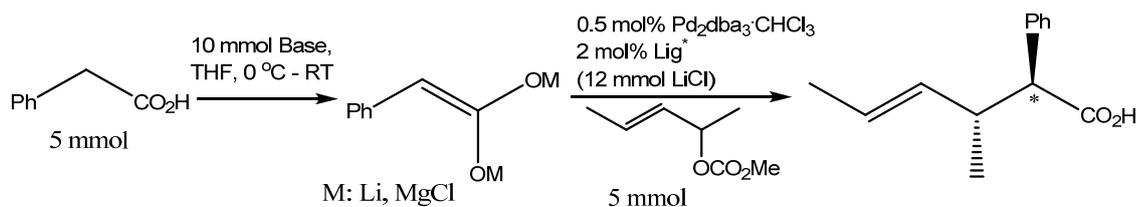


Abbildung 13: ^1H -NMR Ausschnitt zur Bestimmung des Diastereomerenüberschusses

Die Enantiomerenüberschüsse wurden wieder nach den bereits erläuterten Methoden ermittelt und waren gegenüber der einfachen enantioselektiven Allylierung wesentlich höher. Es wurden in diesem Fall mit dem wirksamsten Liganden (*S*)-**32** *ee*-Werte von maximal 86% erreicht. Hierbei könnte sich die Nähe vom prostereogenen Zentrum im Allylteil zum Palladium bzw. zum Liganden positiv auswirken. Immerhin ist das Allylfragment im Gegensatz zum Nucleophil direkt am Palladium gebunden und befindet sich somit in der unmittelbaren chiralen Umgebung des Liganden.

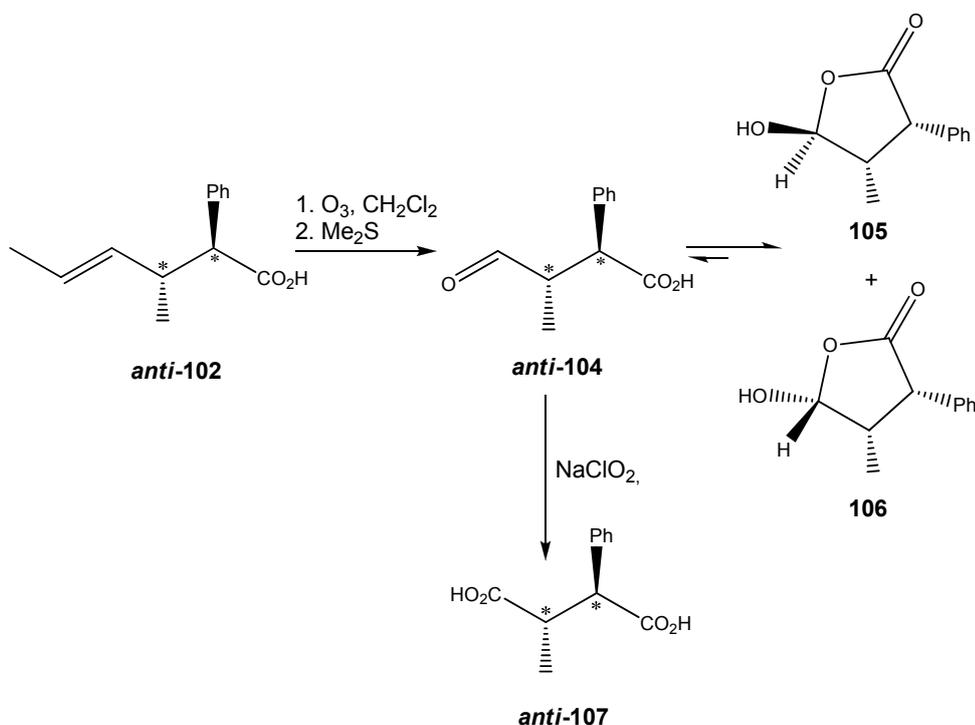


Nr.	Zusatz	Base	T in °C	t in h	Ligand	Produkt-gemisch ^[a] (Anteil in %)	d.r. (syn:anti)	ee [%]
18.	LiCl	LDA	-78	40	<i>rac</i> -BINAP 26a	<u>102(78)</u> , 88(22)	78:22	-
19.	-	LDA	-78	40	(<i>S</i>)-Cl-MeO-BIPHEP 32	<u>102(44)</u> , 88(25), 93(6), 103(25)	52:48	75.8
20.	LiCl	LDA	-78	40	(<i>S</i>)-Cl-MeO-BIPHEP 32	n.b.	80:20	85
21.	-	LDA	-78	40	(<i>S</i>)-BINAP 32	n.b.	60:40	85
22.	LiCl	LDA	-78	40	(<i>S</i>)-BINAP 32	<u>102(28)</u> , 88(59), 103(13)	82:18	86.2
23.	LiCl	LDA	0- RT	20	<i>rac</i> -BINAP 26a	<u>102(65)</u> , 88(25), 103(10)	71:29	-
24.	LiCl	LDA	0	40	(<i>S</i>)-Cl-MeO-BIPHEP 32	<u>102(62)</u> , 88(29), 103(9)	70:30	n.b.
25.	LiCl	<i>i</i> PrMgCl	0	20	(<i>S</i>)-Cl-MeO-BIPHEP 32	<u>102(30)</u> , 88(32), 103(24), 93(14)	83:17	86.8
26.	-	<i>i</i> PrMgCl	0	20	(<i>S</i>)-Cl-MeO-BIPHEP 32	<u>102(50)</u> , 88(28), 103(13), 93(9)	79:21	82.6
27.	LiCl	<i>i</i> PrMgCl	0	20	(<i>R</i>)-BINAP 26a	<u>102(16)</u> , 88(51), 103(18), 93(14)	82:18	n.b.
28.	LiCl	<i>i</i> PrMgCl	0	20	(<i>S</i>)-BINAP 26a	<u>102(15)</u> , 88(47), 103(23), 93(15)	81:19	n.b.
29.	LiCl	<i>i</i> PrMgCl	0	40	(<i>S</i>)-BINAP 26a	<u>101(27)</u> , 88(18), 102(31), 93(24)	80:20	74 ^b
30.	LiCl	<i>i</i> PrMgCl	0	40	(<i>S</i>)-Cl-MeO-BIPHEP 32	<u>102(44)</u> , 88(17), 103(29), 93(19)	83:17	82 ^b

Nr.	Zusatz	Base	T in °C	t in h	Ligand	Produkt-gemisch ^[a] (Anteil in %)	d.r. (syn:anti)	ee [%]
31.	LiCl	<i>i</i> PrMgCl	0-RT	20	(<i>S</i>)-Cl-MeO-BIPHEP 32	102 (33), 88 (28), 103 (24), 93 (15)	80:20	n.b
32.	LiCl ^[c]	<i>i</i> PrMgCl	0	20	(<i>S</i>)-Cl-MeO-BIPHEP 32	102 (42), 88 (42), 103 (11), 93 (5)	78:22	n.b
33.	LiCl ^[c]	<i>i</i> PrMgCl	0	20	<i>rac</i> -BINAP 26a	102 (39), 88 (45), 103 (8), 93 (8)	80:20	-
34.	LiCl	<i>i</i> PrMgCl	0	20	(<i>S,S</i>)- 10	-	-	-
35.	LiCl	<i>i</i> PrMgCl	0	20	(<i>R</i>)- 68	102 (50), 88 (35), 103 (10), 93 (5)	62:38	n.b

Tabelle 3 ^[a] GC/MS Bestimmung aus dem Rohprodukt; ^[b] Bestimmung mittels Mosher's Säurechlorid; ^[c] doppelte Katalysatorbeladung

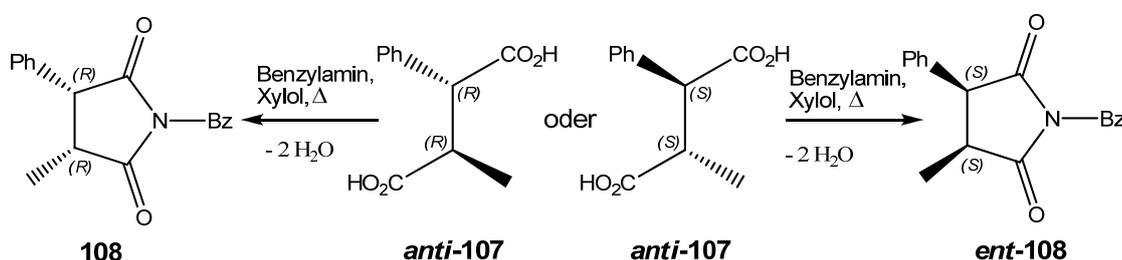
Die relative Konfigurationszuordnung für die 3-Methyl-2-phenylhex-4-ensäure **102** erfolgte mit Hilfe der Dicarbonsäure **107**. Da für beide existierenden Diastereomere ¹H-NMR Daten zur Verfügung standen, war auf diesem Wege die Möglichkeit der zweifelsfreien Bestimmung gegeben.



Schema 29: Aufklärung der relativen Konfiguration von **102** (nur für ein Enantiomer abgebildet)

Die Dicarbonsäure **107** war in zwei Stufen herstellbar. Hierzu wurde die Doppelbindung zunächst bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ozonolysiert und das gebildete Ozonid im Anschluss mit Dimethylsulfid bei RT reduziert. Allerdings war nicht der Aldehyd **104** im $^1\text{H-NMR}$ nachweisbar, sondern in einem Verhältnis von 50:50 die beiden anomeren Halbacetale **105** und **106**. Dieses war aber völlig unproblematisch für den weiteren Syntheseweg, da der Aldehyd **104** aus dem Gleichgewicht heraus zur gewünschten Dicarbonsäure **107** oxidiert werden konnte. Ein enormer Vorteil der Acetalisierung war, dass das relativ konfigurationslabile Stereozentrum in α -Position zur Carbonylgruppe nicht mehr vorhanden war und daher keine Epimerisierung stattfinden konnte. Aus dem Vergleich der erhaltenen NMR-Daten mit den Literaturdaten der *erythro(anti)*- und *threo(syn)*-Dicarbonsäure konnte schließlich die Konfiguration bestimmt werden.^[73] Beim Hauptdiastereomer handelt es sich demnach um das thermodynamisch stabilere *anti*-Produkt **107**.

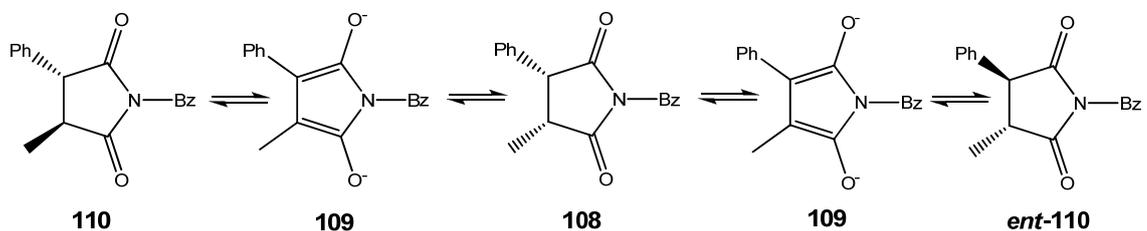
Nachdem die relative Konfiguration der beiden Stereozentren aufgeklärt werden konnte, wurde der Versuch unternommen, die absolute Konfiguration zu ermitteln. Hierzu wurde ausgehend von der Dicarbonsäure das Succinimid **108** hergestellt. Da beide Enantiomere des Succinimids (*3R,4R* und *3S,4S*) in der Literatur beschrieben sind, wäre eine Zuordnung mit Hilfe der relativen Retentionszeiten auf der chiralen HPLC möglich gewesen.



Schema 30: Synthese des Succinimids **108**

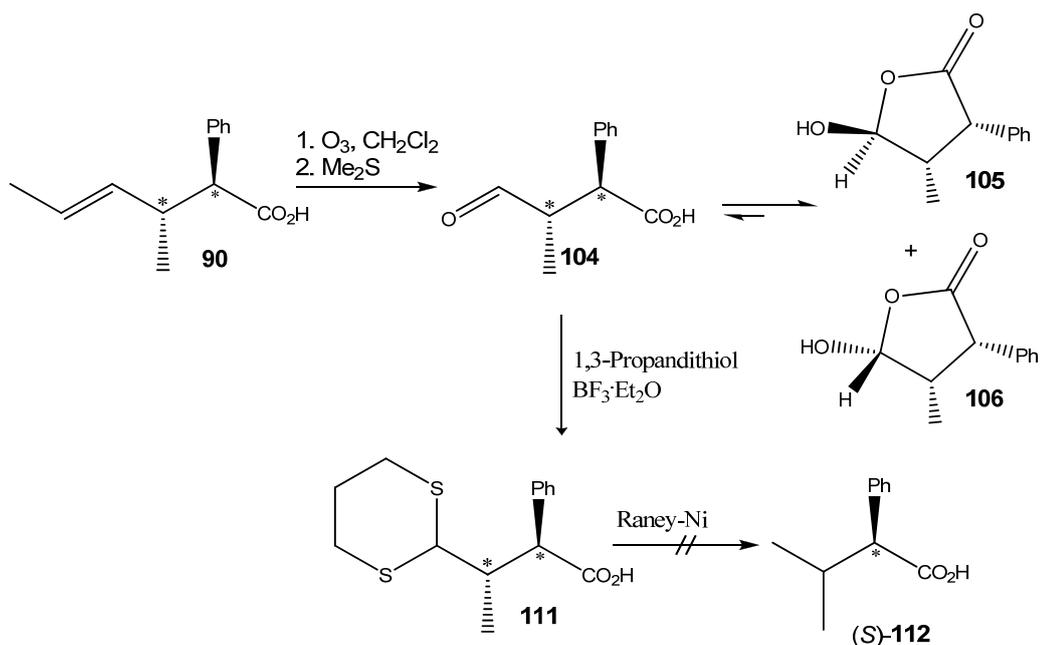
Bei genauer Betrachtung des NMR-Spektrums zeigte sich jedoch, dass nicht das *cis*-Succinimid **108** bzw. *ent*-**108** entstanden war, sondern zu 90% das thermodynamisch stabilere *trans*-Isomer **110**. Dieses ist ein Hinweis darauf,

dass während der Synthese eine Epimerisierung stattgefunden haben muss. Darüber hinaus gibt es anscheinend eine partielle Racemisierung, da der durch die chirale HPLC bestimmte Enantiomerenüberschuss statt der bislang 86% nur noch 60% betrug. Eine Epimerisierung bzw. Racemisierung ist deshalb so leicht möglich, weil sich durch Enolisierung ein sehr stabiles achirales aromatisches Pyrrolsystem **109** bilden kann. Da sich also während der Synthese des Succinimids die Konfiguration an mindestens einem Zentrum ändert, kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei der Bestimmung der Konfigurationen nach dieser Methode ein Fehler gemacht wird.



Schema 31: Racemisierung des Succinimids **108**

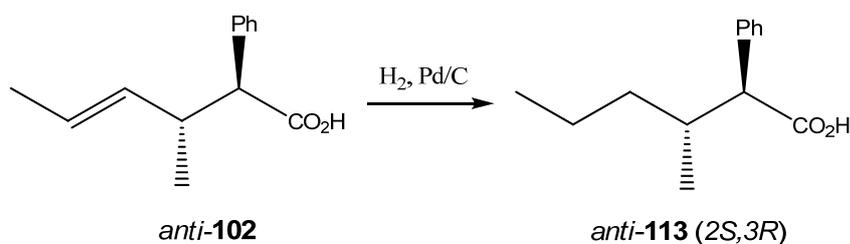
Aus diesem Grund wurde ein alternativer Weg gesucht, auf dem die Zuordnung der absoluten Konfiguration zweifelsfrei erfolgen konnte. Hier bot sich aufgrund ihres bekannten Drehwertes die Carbonsäure **112** an.



Schema 32: Synthese der 2-Phenyl-2-isopropyleessigsäure **112** zur Aufklärung der absoluten Konfiguration

Die 2-Isopropyl-2-phenyllessigsäure **112** sollte in drei Stufen ausgehend von der 3-Methyl-2-phenylhex-4-ensäure synthetisiert werden. Im ersten Schritt wurde erneut der Aldehyd **104** mittels Ozonolyse hergestellt. Hierauf folgte die Synthese des Thioacetals **111**, der anschließend katalytisch zur Säure **112** entschweifelt werden sollte. Das Thioacetal **111** war allerdings so stabil, dass die Reduktion mittels Raney-Nickel nicht funktionierte.

Nach diesen missglückten Versuchen, die zur Zuordnung der absoluten Konfiguration vorgenommen wurden, gelang schlussendlich die Aufklärung durch Vergleich des Drehsinns der gesättigten Carbonsäure **113** mit dem von literaturbekannten α -alkylierten 2-Phenyllessigsäuren. [74; 75]

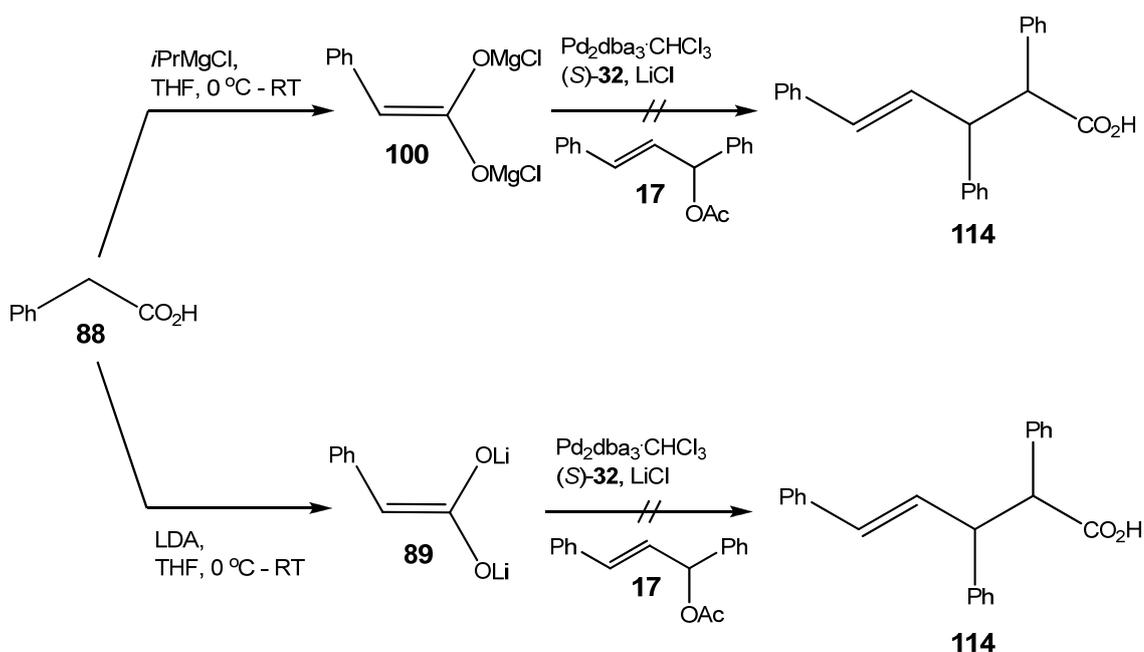


Schema 33: Katalytische Hydrierung der *anti*-Carbonsäure **102**

Die Problematik, dass das zweite Chiralitätszentrum ebenfalls den spezifischen Drehsinn der Verbindung **113** beeinflusst, ist offensichtlich. Jedoch sollte das stereogene Zentrum an der 2-Position aufgrund der größeren Substituenten hierbei dominierender sein. Diese Vermutung wird durch T. Hayashis [74] Untersuchungen bekräftigt, in denen festgestellt werden konnte, dass die spezifischen Drehwerte der (*S*)-3-Methyl-2-phenylbutansäure ($[\alpha]_D^{20} = +61.7^\circ$) und (2*S*,3*S*)-3-Methyl-2-phenylpentansäure ($[\alpha]_D^{20} = +43.5^\circ$) trotz des zweiten asymmetrischen Kohlenstoffatoms in 3-Position sich nicht merklich unterscheiden. Weiterhin konnte von H. S. Mosher et al. [75] gezeigt werden, dass alle von ihm untersuchten (*S*)-konfigurierten Phenyllessigsäurederivate unabhängig vom Substituent in α -Position immer einen positiven Drehsinn haben.

Für die vorliegende 3-Methyl-2-phenylhexansäure **113** wurde ein positiver Drehwert ($[\alpha]_D^{20} = +18^\circ$) ermittelt, so dass für die 2-Position eine (S)-Konfiguration abgeleitet werden kann. Aufgrund der vorher nachgewiesenen *anti*-Konfiguration muss an der 3-Position von daher notwendigerweise eine (R)-Konfiguration vorliegen.

Da beim 1,3-Dimethylallylcarbonat deutlich bessere Selektivitäten als bei den unsubstituierten Allylsubstraten realisiert werden konnten, lag es nahe durch größere Substituenten die sterische Wechselwirkung noch weiter zu erhöhen. Besonders vielversprechend erschien es das 1,3-Diphenylallylacetat **57**, welches in zahlreichen Allylierungen eingesetzt wird, hierzu zu verwenden.



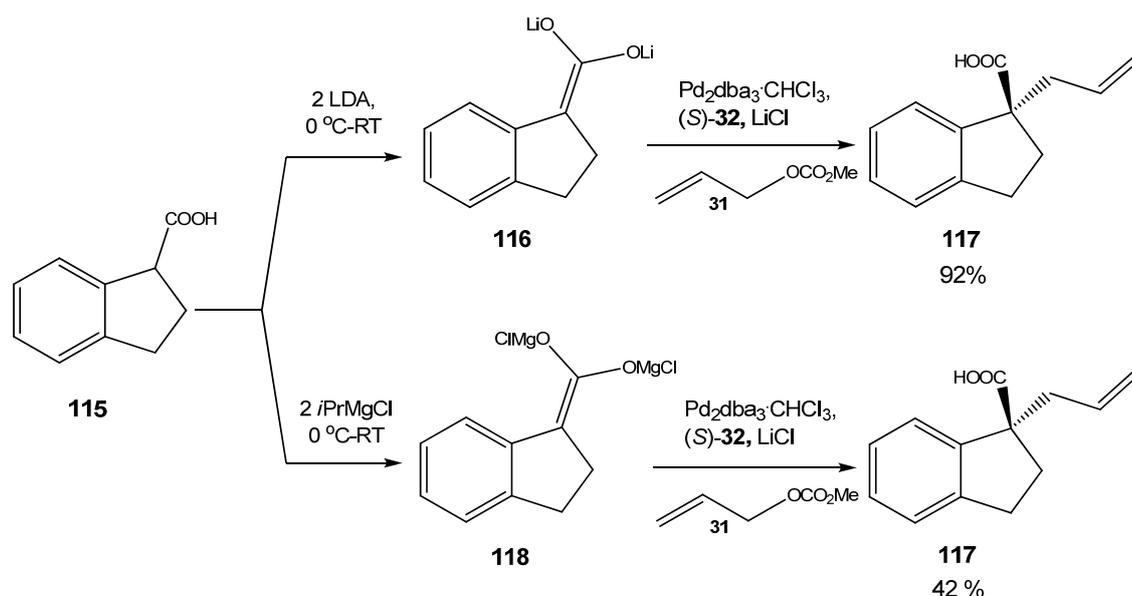
Schema 34: Allylsubstitution mit dem 1,3-Diphenylallylacetat **89**

Doch weder mit dem Dianion **100** noch mit **89** fand eine Substitution am Acetat **17** statt. Die beiden Phenylgruppen scheinen den Palladium-Komplex soweit abzuschirmen, dass sich die hier eingesetzten Nucleophile nicht mehr weit genug nähern können und der Angriff auf die entsprechenden Kohlenstoffatome des Allylteils verhindert wird.

3.3.1.2 Indancarbonsäure 115

Die Indancarbonsäure **115** hat gegenüber der Phenyllessigsäure **88** den wesentlichen Vorteil, dass das Rückgrat aufgrund ihrer annelierten Struktur deutlich rigider ist. Dadurch könnten unter Umständen bessere Stereoselektivitäten in der asymmetrischen allylischen Alkylierung möglich sein.

Aus diesem Grund wurde die prochirale Indancarbonsäure als Nucleophil in der enantioselektiven Allylierung eingesetzt. Hierzu wurden die entsprechenden Carbonsäuredianionen mittels LDA oder *i*PrMgCl analog zur Phenyllessigsäure hergestellt und mit einem in situ erzeugten Allyl-Palladium-Komplex umgesetzt.

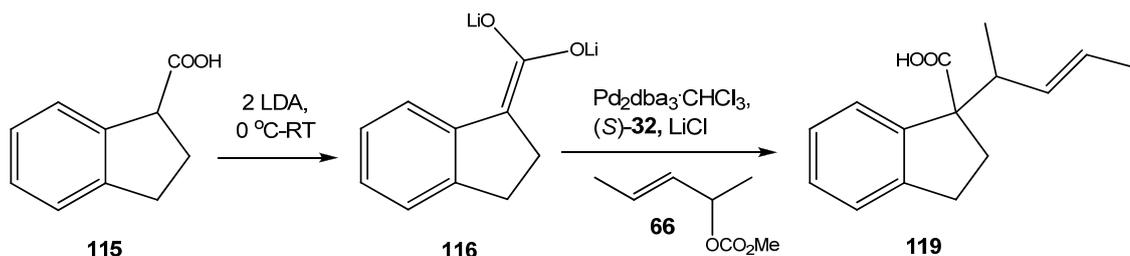


Schema 35: Enantioselektive Allylierung der Indancarbonsäure 115

Diese Reaktion verlief hierbei, wie bereits bei der Phenyllessigsäure, kaum enantioselektiv. Dieses wurde mittels Drehwert des Methylesters festgestellt. Die erreichten Werte von $[\alpha]_D^{20} = -2.1^\circ$ mit der lithiierten Säure **116** bzw. $[\alpha]_D^{20} = -10.5^\circ$ mit dem Magnesiumchloridorganyl **118** waren noch sehr weit von dem in der Literatur angegebenen Wert $[\alpha]_D^{20} = -40^\circ$ für das (*R*)-Enantiomer entfernt. ^[76] Dennoch konnte gezeigt werden, dass sich neben der

Phenyllessigsäure prinzipiell auch andere Säuren als Nucleophile für die palladiumkatalysierte allylische Alkylierung eignen.

In der diastereoselektiven Variante wurde die zweifach lithiierte Indancarbonsäure mit einem in situ erzeugten 1,3-Dimethylallyl-Palladium-Komplex umgesetzt.

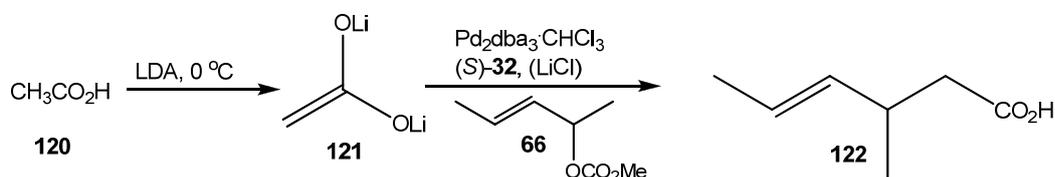


Schema 36: Herstellung der Verbindung **119**

Bei einer Umsetzungstemperatur von 0 °C lag das Diastereomerenverhältnis bei enttäuschenden 55:45. Das rigidere Rückgrat der Indancarbonsäure bietet von daher gegenüber der Phenyllessigsäure keinen Vorteil. Durch die Absenkung der Reaktionstemperatur konnte das Verhältnis leicht auf 67:33 gesteigert werden, wobei dieses aufgrund der vorher deutlichen besseren Ergebnisse bei der Phenyllessigsäure **88** dennoch sehr unbefriedigend war. Die Umsätze mit 70% bei 0 °C bzw. 53% bei -78 °C waren dagegen zufriedenstellend. Neben der gewünschten allylierten Verbindung **119** konnte nur noch die nicht umgesetzte Indancarbonsäure nachgewiesen werden. Eine Steigerung könnte möglicherweise durch die Verwendung einer anderen Base, wie dem Isopropylmagnesiumchlorid, erreicht werden. Das entsprechende Magnesiumchlorid-Dianion führte bereits zu besseren Stereoselektivitäten bei der Reaktion mit den unsubstituierten Allylcarbonat **31**.

3.3.1.3 Essigsäure 120

Die Essigsäure erschien aus zwei Gesichtspunkten als besonders interessantes Molekül, um in der Allylierung eingesetzt zu werden. Erstens würde sich hier eine deutlich kürzere Route ergeben als über Malonate, da man sich die zusätzlichen Schritte der Verseifung und Decarboxylierung ersparen könnte. Zweitens ist die allylische Substitution mit dem Acetatdianion in Kombination mit dem 1,3-Dimethylallylcarbonat ein Beispiel für die Knüpfung einer nicht prostereogenen Säure mit einem prochiralen Allylsubstrat. Diese Tatsache sollte sich besonders günstig auf die Steuerung der Stereochemie auswirken, da hierbei lediglich ein neues asymmetrisches Kohlenstoffatom in der Allylposition entsteht. Aufgrund aller bisherigen Resultate, die gezeigt haben, dass das neu gebildete Chiralitätszentrum im Allylteil einfacher zu kontrollieren war, könnten somit möglicherweise deutlich bessere Enantioselektivitäten erzielt werden.

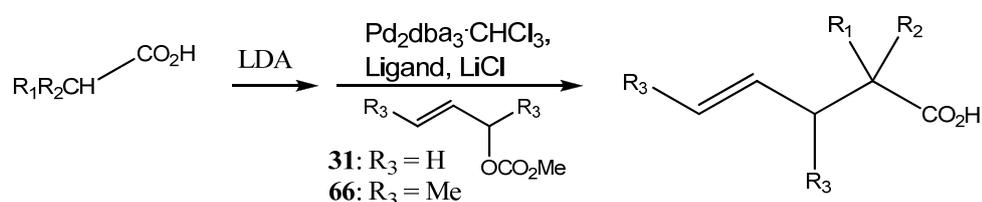


Schema 37: Palladiumkatalysierte Allylierung der Essigsäure 120

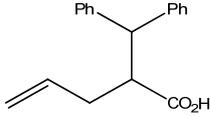
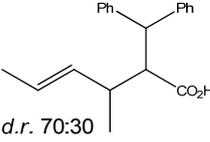
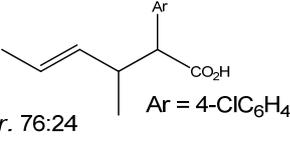
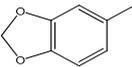
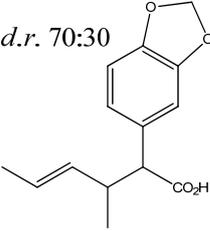
Bisher war eine Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses mittels chiraler Gaschromatographie nicht möglich gewesen. Deshalb kann ein abschließendes Ergebnis, ob sich die Enantioselektivität der Reaktion aufgrund des einzigen Stereozentrums in Allylteil tatsächlich besser steuern lässt, noch nicht endgültig dargelegt werden.

3.3.1.4 Weitere Carbonsäuren

Desweiteren konnten noch verschiedene weitere Carbonsäuren, die teilweise nur racemisch getestet wurden, sowohl mit dem Allylmethylcarbonat **31** als auch mit dem 1,3-Dimethylallylmethylcarbonat **66** palladiumkatalysiert allyliert werden. Eine Zusammenfassung wird in nachfolgender Tabelle wiedergegeben. Hierbei muss der diastereoselektive und/oder enantioselective Verlauf in einigen Fällen jedoch noch untersucht werden. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass prinzipiell gute Selektivitäten, insbesondere bei der Verwendung der 1,3-disubstituierten Allylsubstrate, erreicht werden können. Die Möglichkeit der Diastereoselektivität und Enantioselectivität wurde für die Phenyllessigsäure bereits untersucht und nachgewiesen. Diese Ergebnisse sollten sich, wenn auch noch nicht abschließend geklärt, auf die hier gezeigten Carbonsäuren übertragen lassen.



Nr.	Carbon-säure	Base	Allyl-substrat	Ligand	Produkt	Ausbeute ^[a]
36.	$\text{R}_1 = \text{H},$ $\text{R}_2 = \text{Me}$	LDA	31	<i>rac</i> -26a		52
37.	$\text{R}_1 = \text{Ph},$ $\text{R}_2 = \text{Me}$	LDA	31	<i>rac</i> -26a		20
38.	$\text{R}_1 = \text{H},$ $\text{R}_2 = \text{CMe}_3$	LDA	31	<i>rac</i> -26a		48
39.	$\text{R}_1 = \text{H},$ $\text{R}_2 = \text{CMe}_3$	LDA	66	<i>rac</i> -26a	 <i>d.r.</i> 60:40	25

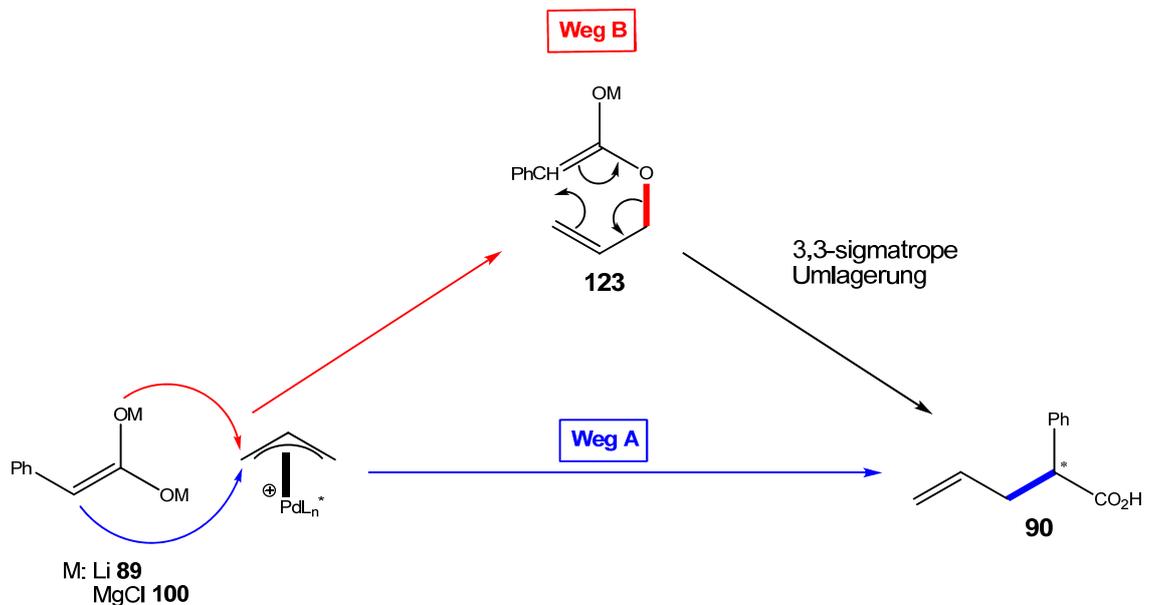
Nr.	Carbon-säure	Base	Allyl-substrat	Ligand	Produkt	Ausbeute ^[a]
40.	R ₁ = H, R ₂ = CHPh ₂	LDA	31	<i>rac-26a</i>		50
41.	R ₁ = H, R ₂ = CHPh ₂	LDA	66	<i>rac-26a</i>		45
42.	R ₁ = H, R ₂ = 4-ClC ₆ H ₄	LDA	66	<i>rac-26a</i>		32
43.	R ₁ = H, R ₂ = 	LDA	66	<i>rac-26a</i>		51

^[a] GC/MS Bestimmung aus dem Rohprodukt

Diese Resultate zeigen eindrucksvoll, dass Carbonsäuredianionen generell als Nucleophile in der Tsuji-Trost-Reaktion eingesetzt werden können. Die limitierende Einschränkung, nur weiche, stabilisierte Carbanionen verwenden zu können, scheint demnach keine Gültigkeit mehr zu haben, zumal das Acetat mit einem pK_S-Wert ≈ 33.5 ^[77] eindeutig zu der Gruppe der harten Nucleophile gehört.

3.3.1.5 Mechanistische Betrachtungen

Da es sich bei Carbonsäuredianion um ambidente Nucleophile handelt, wäre neben der eigentlich gewünschten direkten C-Allylierung (**Weg A**) noch ein anderer mechanistischer Verlauf denkbar. Hierbei würde das Säuredianion als Sauerstoff-Nucleophil den Allyl-Palladium-Komplex angreifen (**Weg B**). Durch diese formale O-Allylierung würde zunächst das Enolat **121** eines Allylesters gebildet, welches unter Umständen in einer konzertierten [3,3]-sigmatropen Umlagerung auch zur allylierten Säure **90** führen könnte.

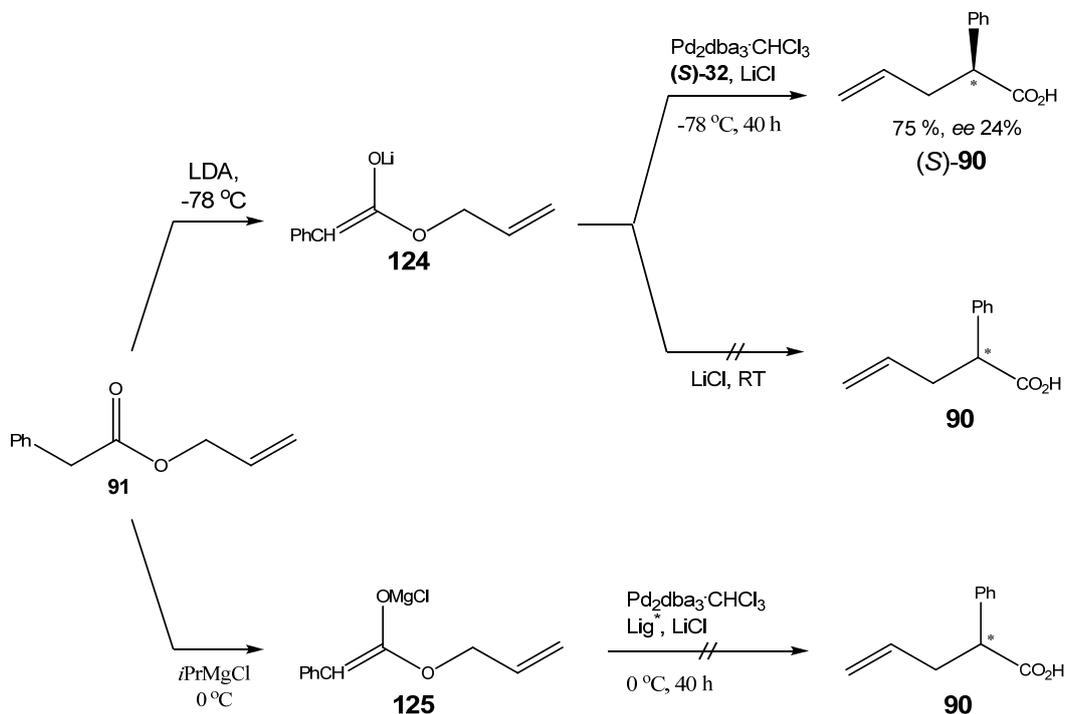


Schema 38: C-Allylierung vs. O-Allylierung

Diese parallel ablaufende Konkurrenzreaktion könnte die Ursache für die bisherigen mittelmäßigen Enantiomerenüberschüsse bei der enantioselektiven Allylierung der 2-Phenylelessigsäure sein. Eine Grundvoraussetzung für den zweistufigen **Weg B** ist allerdings, dass der deprotonierte Allylester **123** generell zur Säure **90** weiterreagieren kann.

Um dieses zu prüfen und eventuell den vermuteten **Weg B** von vornherein ausschließen zu können, wurden die beiden Enolate **124** und **125** des

Phenylallylacetats **91** erzeugt und unter den Standardbedingungen der direkten Allylierung umgesetzt.



Schema 39: Katalysierte und nicht-katalysierte Umlagerungen von Allylesterenolaten

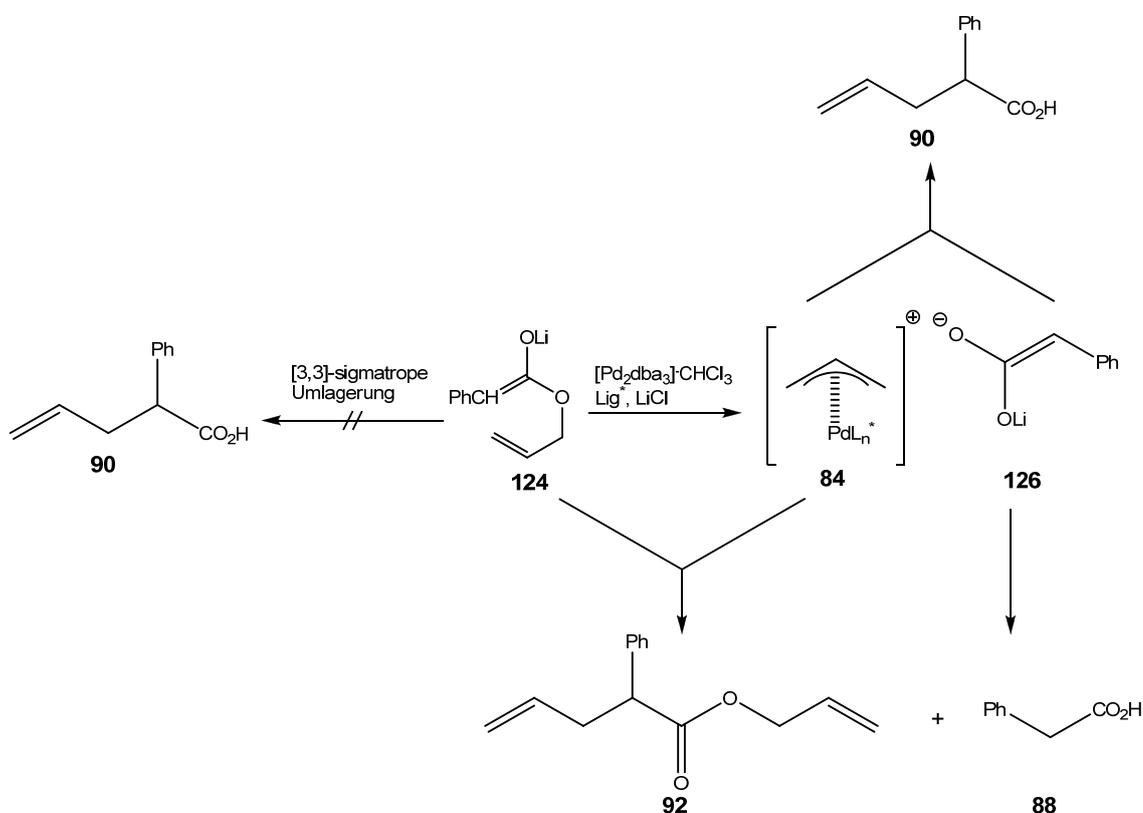
Es zeigte sich, dass im Falle des Enolats **125** keine Reaktion stattfand, auch wenn Lithiumchlorid der Reaktion zugegeben wurde. Der Allylester **91** wurde vollständig zurückerhalten. Dieses schließt damit die alternative Route über Allylesterenolate, zumindest für das Ivanov-Reagenz **100**, gänzlich aus, da die dabei notwendige Reaktion vom Zwischenprodukte **125** zum Allylprodukt **90** erwiesenermaßen nicht ablaufen kann. In diesem Fall bleibt nur der direkte Weg als Kohlenstoffnucleophil übrig und es kann keine Konkurrenzreaktion dazu parallel ablaufen.

Wenn stattdessen aber das Lithiumenolat **124** verwendet wurde, erhielt man in Gegenwart von Palladium mit einem Umsatz von 75% und einem Enantiomerenüberschuss von 25% die 2-Phenylpent-4-ensäure (**S**)-**90**, wobei bevorzugt dasselbe Enantiomer wie bei der direkten Allylierung der 2-Phenylessigsäure **88** gebildet wurde. Eine Reaktion ohne Palladium lief dagegen auch bei RT nicht ab.

3.3.1.5.1 Untersuchungen zur „Enolat-Claisen-Umlagerung“

Da gezeigt werden konnte, dass das Lithiumenolat des Allylesters palladiumkatalysiert in die 2-Allylphenylessigsäure **90** überführt werden kann, ergeben sich hierbei noch einige Unklarheiten bezüglich des mechanistischen Ablaufs. So ist zum einen denkbar, dass die Reaktion konzertiert abläuft und somit einer Claisen-Umlagerung entspricht. Auf der anderen Seite könnte es auch zu einer Dissoziation kommen und die Reaktion würde einer decarboxylativen asymmetrischen allylischen Substitution ähneln.

Bei der Umsetzung des Allylesterenolats **124** wurde neben dem eigentlichen Produkt zusätzlich die Bildung der 2-Phenylessigsäure **88** und der zweifach allylierten Form **92** beobachtet. Dieses lässt sich anhand des Mechanismus in Schema 40 einleuchtend erklären. Demnach erscheint ein konzertierter Ablauf als der weniger wahrscheinliche.



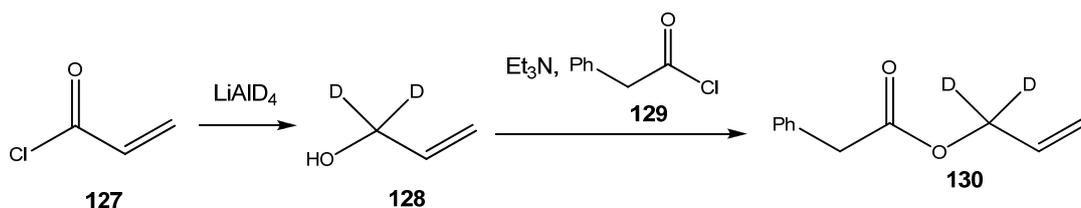
Schema 40: Mechanismus zur Umlagerung von Allylesterenolaten in Gegenwart eines Palladium(0)-Katalysators

Aufgrund der beiden äquimolar entstandenen Nebenprodukte **88** und **92** ist eine sigmatrope Umlagerung mit großer Sicherheit ausgeschlossen, da auf dieser Route als einziges Produkt die 2-Phenylpent-4-ensäure **90** entstehen kann. Stattdessen ist anzunehmen, dass aus dem Esterenolat **124** zunächst der Allyl-Palladium-Komplex **84** und zugleich das Säuredianion **126** gebildet werden. Ähnlich einer decarboxylativen Allylierung stammen Nucleophil und elektrophiler Allylkomplex somit aus einer einzigen Ausgangssubstanz. Die Kombination dieses Ionenpaares führt schlussendlich zum Produkt **90**. Da allerdings das noch vorhandene Enolat **124** die Möglichkeit hat mit dem entstandenen Komplex **84** zu reagieren, resultiert in diesem Fall die zweifach allylierte Säure **92**. Aus dem nicht abreagierten Säuredianion **126** ergibt sich nach der wässrigen Aufarbeitung zu gleichem Anteil die 2-Phenylelessigsäure **88**.

Ein wie in

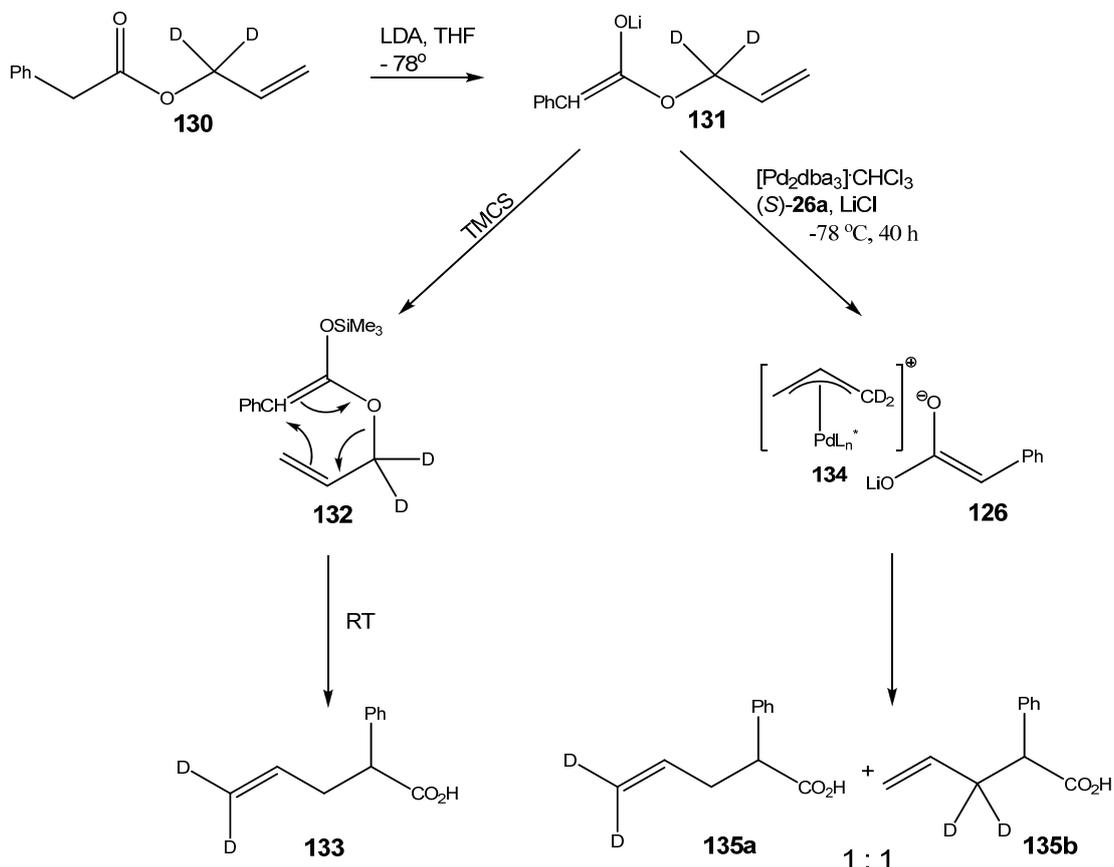
Schema 40 bereits vorgeschlagener dissoziativer Mechanismus für die Enolat-Claisen-Umlagerung vom deprotonierten Allylester **124** wäre völlig neu, da bisher lediglich konzertierte Verläufe für diesen Reaktionstyp angenommen wurden.^[78] Um diese Vermutung zu festigen und ein eindeutigen Nachweis zu liefern, wurde das „Scrambling“ der Umlagerung des an der Homoallyl-Position mit Deuterium markierten Esters analysiert.

Die deuteriummarkierte Sonde **130** war hierzu in zwei Stufen ausgehend vom Crotonsäurechlorid **127** herstellbar. Das Säurechlorid wurde zunächst mittels Lithiumaluminiumdeuterid bei 0 °C zum zweifach deuteriertem Alkohol **128** reduziert. Anschließend erfolgte eine Veresterung des Phenylacetylchlorids **129** mit dem zuvor synthetisierten Alkohol zum zweifach deuteriertem Ester **130**.



Schema 41: Herstellung der Deuteriumsonde **109**

Das mittels LDA erzeugte Lithiumenolat **131** wurde unter Standardbedingung der palladiumkatalysierten allylischen Alkylierung zur Reaktion gebracht. Parallel dazu wurde zu Vergleichszwecken die Umlagerung des Enolats **131** unter Ireland-Claisen Bedingungen durchgeführt.

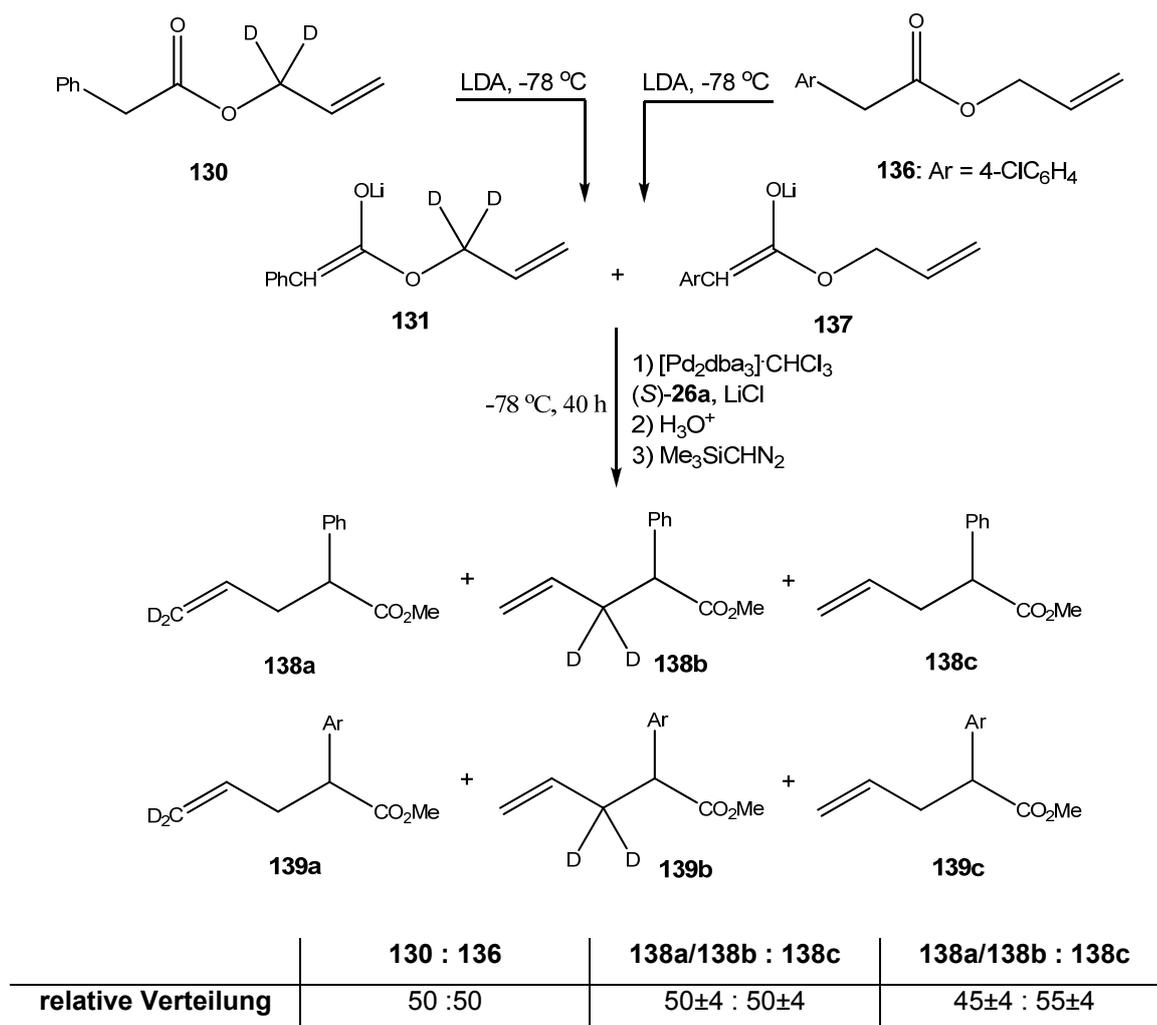


Schema 42: Ireland-Claisen-Umlagerung und die palladiumkatalysierte Umlagerung des deuterierten Esters **131** im direkten Vergleich

Die Ireland-Claisen-Umlagerung führte, wie erwartet, aufgrund des bekannten konzertierten Mechanismus ausschließlich zum Produkt **133**. Dieses wurde mittels NMR-Untersuchungen eindeutig nachgewiesen. Die Umsetzung unter Allylierungsbedingungen ergab hingegen ein „Scrambling“ beider Produkte **135a** und **135b** zu gleichen Anteilen. Das lässt einzig den Rückschluss auf eine vollständig dissoziativ verlaufende Reaktion zu, so dass die palladiumvermittelte Enolat-Claisen-Umlagerung nicht als [3,3]-sigmatrope Verschiebung interpretiert werden kann. In Gegenwart von Palladium(0) dissoziiert der Ester **131** nämlich zunächst zum zweifach deuterierten Allyl-

Palladium-Komplexes **134**, welcher mit dem gleichzeitig gebildeten Säuredianion **126** weiterreagieren kann. Da in diesem Fall beide terminalen Kohlenstoffatome angegriffen werden, resultiert die 1:1 Mischung aus 3,3-dideuterierter Säure **135a** und 5,5-dideuterierter Säure **135b**. Eine konzertierte Umlagerung, wie die durchgeführte Ireland-Claisen-Umlagerung gezeigt hat, würde ausschließlich zur 5,5-dideuterierten Säure **133** führen.

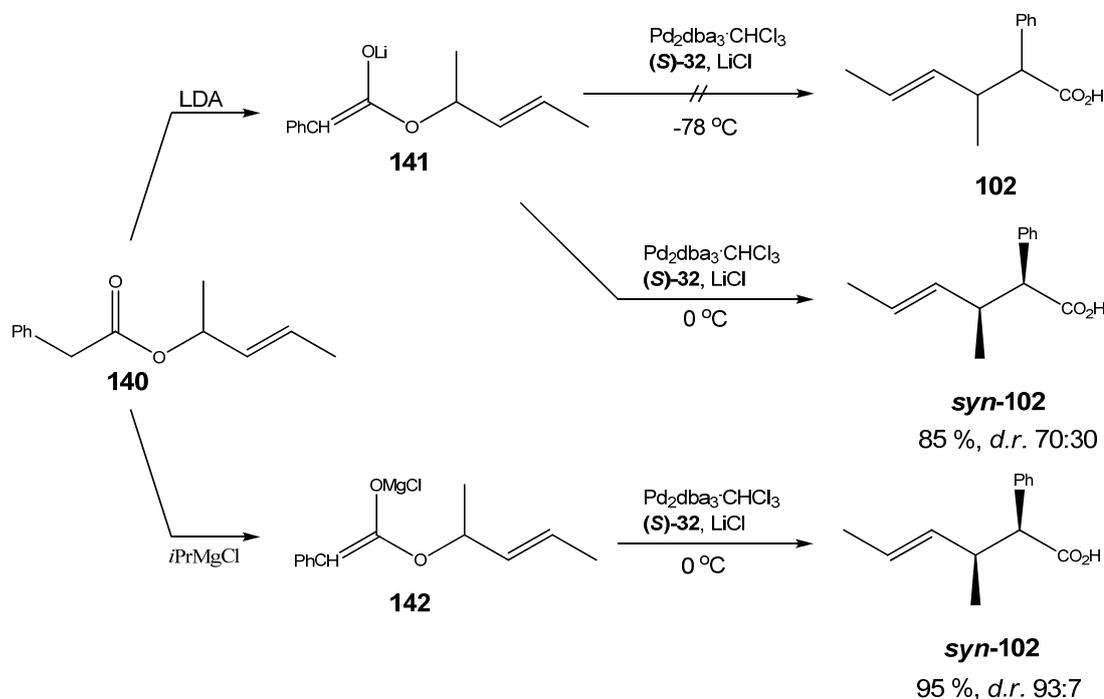
Ein weiteres Experiment, das zur Aufklärung des Mechanismus beitragen sollte, war die Umsetzung des Gemisches aus beiden Estern **130** und **136** zu den korrespondierenden Säuren (Schema 43). Mit Hilfe dieses Kreuzexperimentes, bei dem die beiden Ester äquimolar eingesetzt wurden, sollte aufgrund der Produktverteilung ein Nachweis möglich sein, der erkennen lässt, ob die Reaktion intramolekular oder intermolekular verläuft.



Schema 43: Kreuzexperiment zur palladiumkatalysierten Umlagerung von Allylesterenolaten

Zur besseren Analyse wurde die gesamte Mischung der erhaltenen Carbonsäuren nach der bereits beschriebenen Methode B mit Trimethylsilyldiazomethan in die entsprechenden Methylester überführt. Die hochaufgelöste massenspektroskopische Untersuchung ließ die Bildung der Produkte **138a-c** und **139a-c** erkennen. Die deuterierten Ester **138a/138b** und der nicht deuterierte Ester **116c** wurden in einem Verhältnis von $50\pm 4:50\pm 4$ erhalten. Ebenso wurde eine nahezu identische Produktverteilung von $45\pm 4:55\pm 4$ für die 4-Chlorphenyl substituierten Säuren **139a/139b** und **139c** bestimmt. Diese entstandene Mischung von deuterium- bzw. chlormarkierten Produkten schließt einen intramolekularen Mechanismus somit aus.

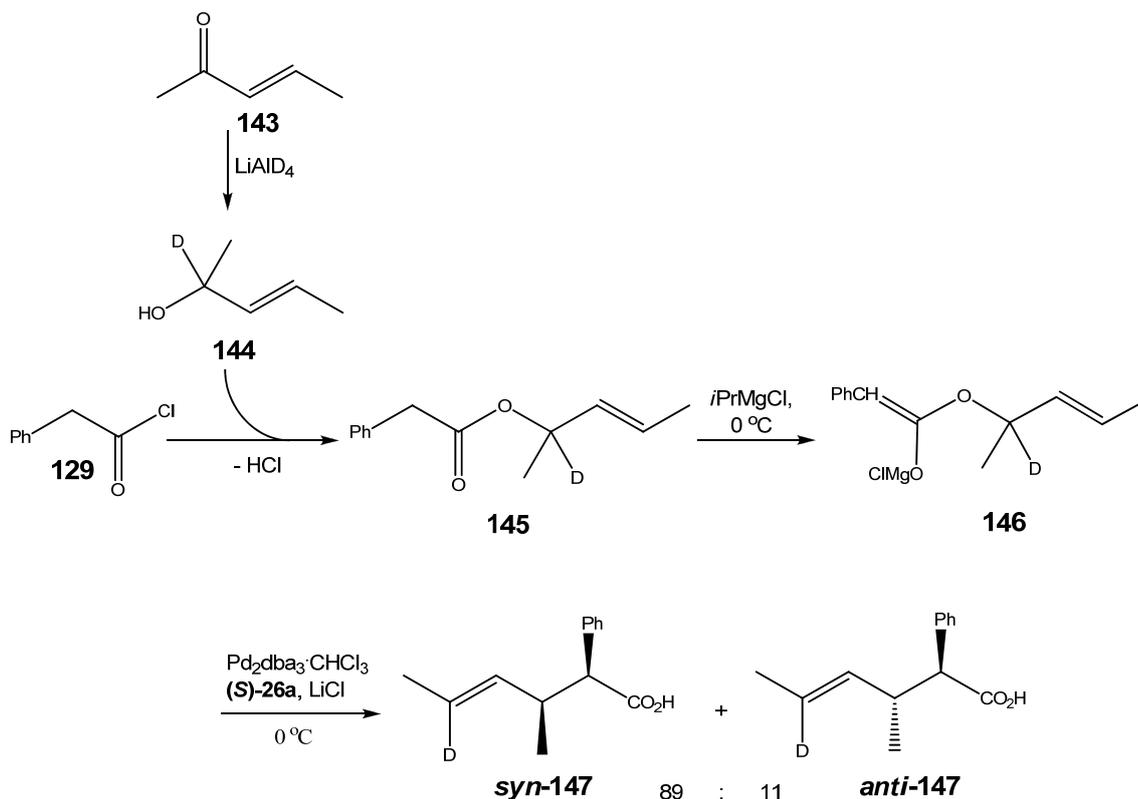
Da, wie oben beschrieben, Allylester ebenfalls als Ausgangssubstrate für die Tsuji-Trost-Reaktion geeignet sind, um die benötigten Allyl-Palladium-Komplexe zu bilden, wurde der Allylester **140** hergestellt und ebenfalls als Ausgangsverbindung in der palladiumkatalysierten Allylsubstitution getestet.



Schema 44: Umlagerung des Allylesters **140**

Hierbei wurde sowohl mit dem Esterenolat **141** als auch mit dem Enolat **142** jeweils das Allylierungsprodukt *syn*-**102** erhalten. Allerdings wurden völlig unerwartete Beobachtungen gemacht, die Rückschlüsse auf einen ganz anderen Mechanismus zulassen. So handelte es sich beim Hauptdiastereomer nicht um das erwartete enantiomerenangereicherte *anti*-Produkt, sondern um das racemisch vorliegende *syn*-Isomer. Ein zweiter festgestellter Unterschied war die benötigte höhere Reaktionstemperatur. Während die Allylierung mit dem 1,3-Dimethylallylmethylcarbonat **66** bereits bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ablief (Tabelle 3), wurde für die Umsetzung der Ester eine Temperatur von mindestens $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ benötigt.

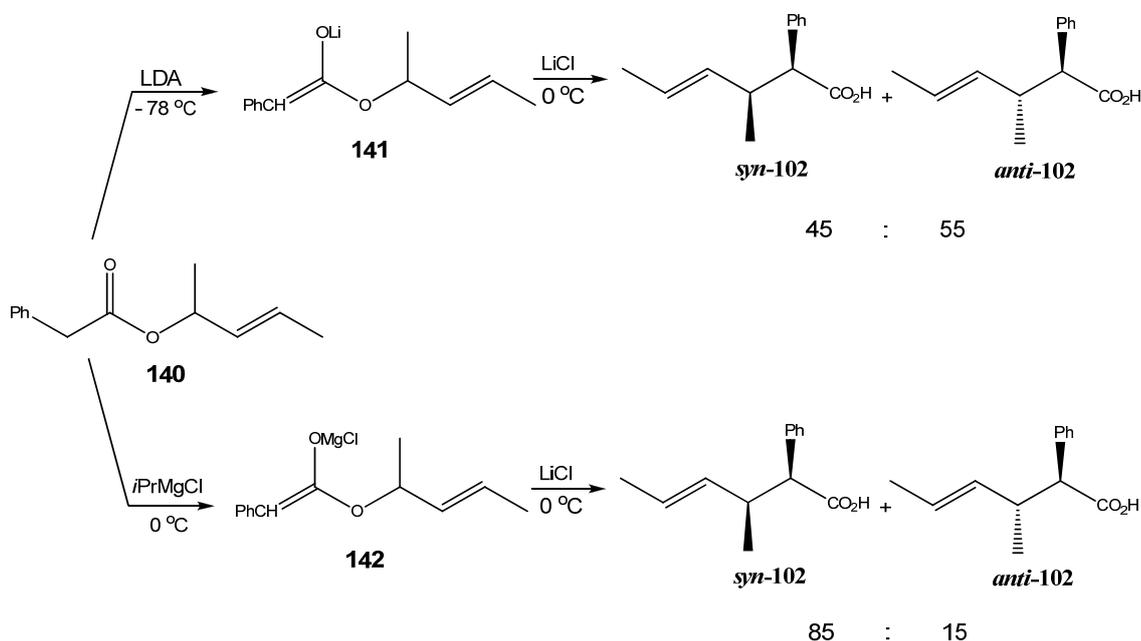
Diese Beobachtungen machten zusätzliche Untersuchungen nötig, die weitere Hinweise zum mechanistischen Verlauf der vorliegenden Reaktion liefern sollten. So wurde zunächst mit Hilfe des deuteriummarkierten Esters **145** geprüft, ob ein konzertierter oder ein dissoziativer Verlauf vorliegt.



Schema 45: Deuteriumexperiment zur Aufklärung des Mechanismus

stabilisierenden Effekt haben sollten, bildet sich aus dem Allylester **146** in diesem Fall kein Allylkomplex. Dieses kann aufgrund des Ergebnisses aus dem Deuteriumexperiment (Schema 46) gänzlich ausgeschlossen werden.

Da hier offensichtlich ein anderer Mechanismus stattfindet, könnte das eine Erklärung für das bevorzugte Entstehen des *syn*-Diastereomers sein. Die Frage, die sich dann ergibt, ist, ob für die ablaufende Enolat-Claisen-Umlagerung überhaupt noch ein Palladium(0)-Katalysator benötigt wird. Einen ersten Anhaltspunkt lieferte bereits die Tatsache, dass das Hauptdiastereomer als racemisches Gemisch erhalten wurde und für das Gelingen der Reaktion eine Temperatur von mindestens 0 °C eingehalten werden musste. Demnach wird keinerlei chirale Information übertragen, so dass die Beteiligung eines asymmetrischen Komplexes an der Reaktion angezweifelt werden kann. Für einen abschließenden Beweis sollte die Reaktion ohne anwesenden Palladium-Katalysator ausreichend sein.



Schema 47: Umlagerung des Allylester **140** ohne Katalysatorbeteiligung

Die Reaktionen ohne Katalysator führten bei beiden Enolaten **141** und **142** zu den entsprechenden Allylierungsprodukt, wobei für das Magnesiumchlorid-Enolat eine deutlich bessere Selektivität erreicht wurde. Dieses zeigt, dass

Enolat-Claisen-Umlagerungen auch ohne Beteiligung eines Palladiumkatalysators ablaufen können und dieses als Ursache für die Bildung eines racemischen Gemisches anzusehen ist. Trotzdem scheint Palladium hierbei eine wichtige Rolle zu spielen, da es einen positiven Einfluss auf die Diastereoselektivität der Reaktion ausübt. Wurde mit Palladium das Hauptdiastereomer zu 93% gebildet, erreicht man ohne nur noch ein Diastereomerenverhältnis von 85:15. Beim Lithiumenolat **141** ist dieser Effekt noch deutlicher und die Reaktion verläuft sogar ohne Palladium zu Gunsten des anderen Diastereomers als mit Palladium.

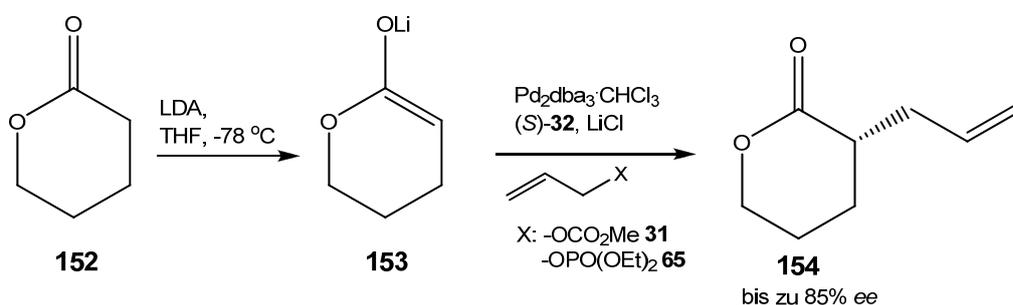
Eine mögliche Ursache könnte die Enolat-Struktur sein. Natürlich ist denkbar, dass zugleich das *cis*- und *trans*-Enolat des Esters gebildet wird. Dieses ist aber ein wichtiger Faktor, der auf die Stereochemie der Umlagerung einen erheblichen Einfluss nimmt. Leider konnten die Strukturen der Enolate **141** und **142** bis heute nicht aufgeklärt werden. Aber es gibt Faktoren, die in der Literatur beschrieben sind, die über die Enolatstruktur maßgeblich entscheiden können.^[79] Dazu gehören beispielsweise die verwendete Base oder auch hinzugegebene Additive. Aber auch ein vorhandener Metallkatalysator könnte einen Einfluss auf die Struktur der Enolate haben. So könnte ein Palladium(0)-Katalysator, der nachweislich nicht an der Umlagerung beteiligt ist, trotzdem eine wichtige Rolle einnehmen, da es an den beiden vorhandenen Doppelbindungen komplexieren kann. Somit könnte sich eine völlig andere Struktur ergeben als ohne Übergangsmetall oder die Struktur der Allylesterenolate könnte durch das Palladium in einer bestimmten Geometrie fixiert werden, wodurch die deutlich besseren Diastereoselektivitäten erklärbar wären.

3.3.2 Lactone

Lactone stellen eine wichtige Gruppe von Zielstrukturen dar, da sie ein Bestandteil von vielen Naturstoffen sind und eine vielseitige biologische Aktivität aufweisen. Nahezu 10% aller bekannten Naturstoffe besitzen als zentrale Einheit eine Lactongruppe.^[80] Eine mögliche palladiumkatalysierte asymmetrische Allylsubstitution würde daher einen neuen Weg ermöglichen, um diastereoselektiv und enantioselectiv chirale Lactone zu synthetisieren.

3.3.2.1 δ -Valerolacton **152**

Wie sich bei den cyclischen Ketonen herausstellte, war die Ringgröße ein entscheidendes Kriterium um einen hohen Diastereomeren- und Enantiomerenüberschuss in der asymmetrischen allylischen Alkylierung zu erhalten. So wurden beispielsweise bei der Allylierung vom Cyclohexanon gegenüber der vom Cyclopentanon deutliche höhere Enantioselectivitäten erreicht. Deshalb wurde in dieser Arbeit ebenfalls zunächst ein Sechsringlacton, das δ -Valerolacton **152**, in der Tsuji-Trost-Reaktion getestet.



Schema 48: Enantioselective Allylierung des δ -Valerolactons **152**

Auch hier entfällt, wie bei den cyclischen Ketonen, aufgrund der im Ring fixierten Enolatgeometrie die Problematik, diese kontrollieren zu müssen. Das 2-Allyl- δ -valerolacton **154** konnte durch die Kombination des Enolats **153** mit

den unsubstituierten Allylsubstraten **31** oder **65** hergestellt werden. Hierzu wurde das vorgebildete Enolat mit dem entsprechenden in situ erzeugten Allyl-Palladium-Komplex umgesetzt. Die Herstellung des Lithiumenolats sowie die Durchführung der Katalyse selbst erfolgten schon bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Die axial chiralen Liganden (*S*)-**32** oder (*S*)-**26** waren auch bei dieser Reaktion abermals die effektivsten und es konnte dabei ein maximaler Enantiomerenüberschuss von 84% erzielt werden. Die relativ tiefe Reaktionstemperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ war eine wesentliche Voraussetzung für das Erreichen einer guten Stereoselektivität. Diese sehr milden Bedingungen waren allerdings problemlos wählbar, da hierbei bereits Umsätze von nahezu 100% erreicht wurden. Der Zusatz von LiCl war unbedingt nötig, da die palladiumkatalysierte Allylierung sonst kaum enantioselektiv ablief.

Aufgrund des in der Literatur bekannten Drehwertes des (*S*)-(-)-2-Allyl- δ -valerolactons **154** war die Zuordnung der Konfiguration des einzigen Stereozentrums leicht möglich.^[81] Obwohl das Chiralitätszentrum in α -Position aufgrund des noch vorhandenen aciden Protons konfigurationslabil ist, wurde unter den gewählten Reaktionsbedingungen erfreulicher Weise keine Racemisierung beobachtet. Neben der Bestimmung des Drehwertes zur Aufklärung der Konfiguration des Chiralitätszentrum wurden für beide Enantiomere CD-Spektren aufgenommen. Mit Hilfe der Sektorregel für Lactone, die sich von der Oktantenregel für Ketone ableiten lässt, war es ebenfalls möglich das Zentrum zu bestimmen.^[82; 83] Die hierzu benötigten Vorzeichen sind in Abbildung 14 dargestellt und gelten für die oberen Sektoren. Die unteren Sektoren haben entsprechend das umgekehrte Vorzeichen. Von daher sollte das Lacton (*R*)-**154** ein positiven und das (*S*)-**154** ein negativen Cotton-Effekt aufweisen.

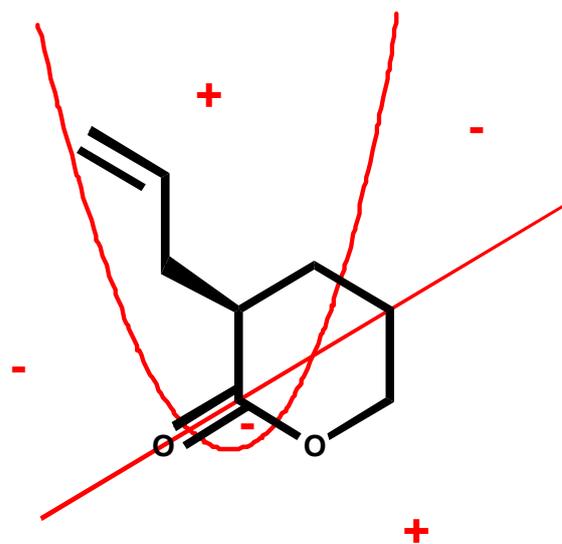


Abbildung 14: Vorzeichen der oberen Sektoren des Lactonchromorphs (planar dargestellt)

Die aufgenommenen CD-Spektren bestätigten die mittels Drehwert ermittelten Konfigurationen in beiden Fällen (Diagramm 1). So zeigte das (*R*)-(+)-2-Allyl- δ -valerolacton tatsächlich eine positive Bande bei 206 nm, während das Spiegelbild, wie vorhergesagt, bei dieser Wellenlänge einen negativen CD-Effekt hatte.

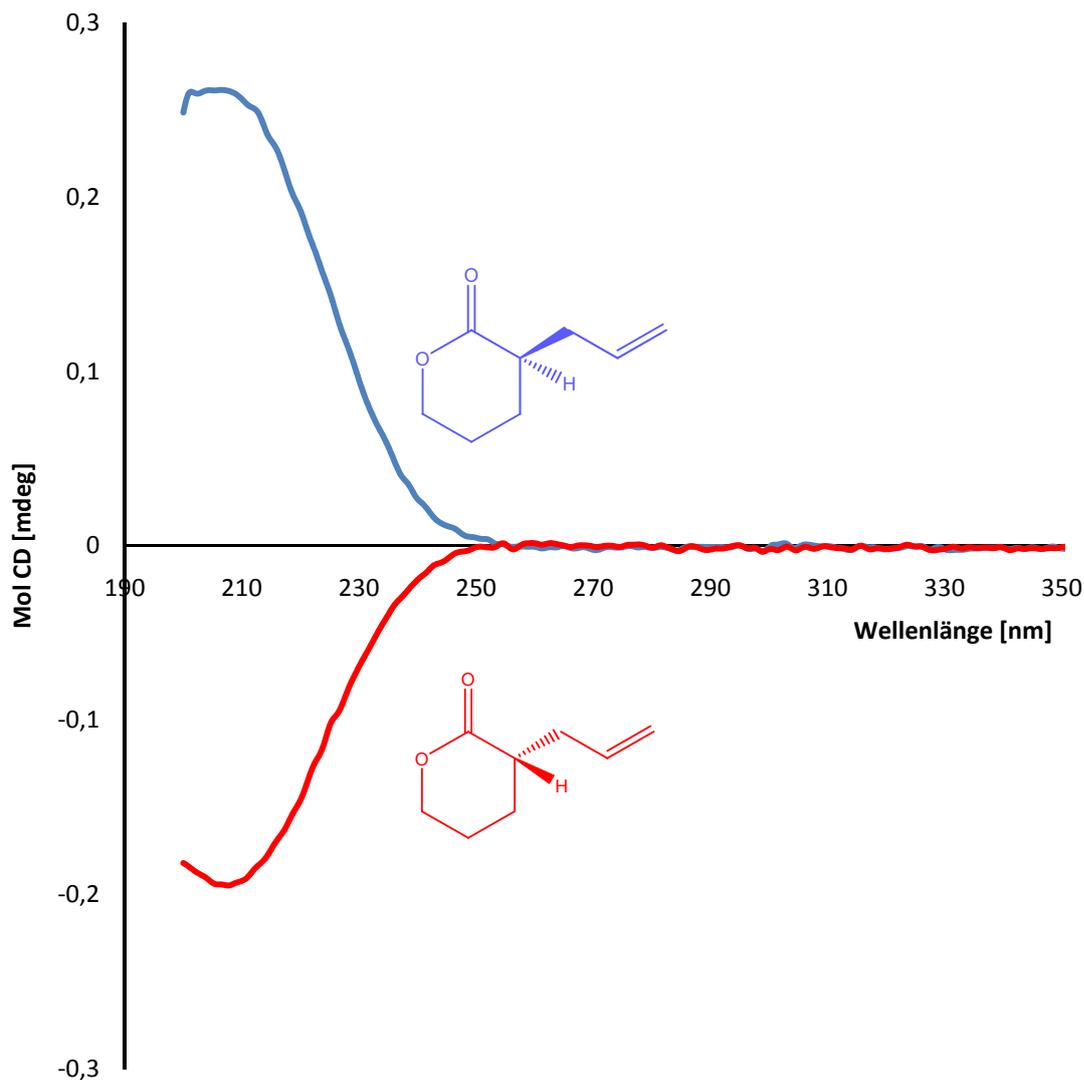
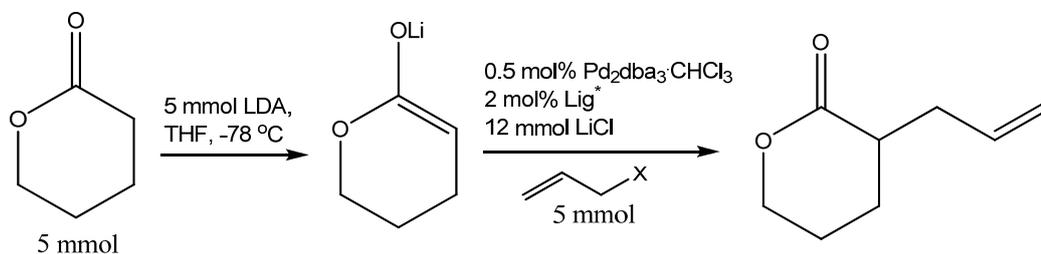


Diagramm 1

Die nachstehende Tabelle 4 zeigt eine Übersicht über die erzielten Ergebnisse für die enantioselektive Allylierung des δ -Valerolactons **152** und diente zur Optimierung der Reaktionsbedingungen. Die im Eintrag 46 verwendeten Parameter (Base, Additiv, Katalysatorbeladung, Temperatur, Ligand und

Reaktionszeit) sind demnach die optimalen Bedingungen und wurden daher als Standardbedingungen für alle weiteren Allylsubstitutionen mit Lactonenolaten gewählt.



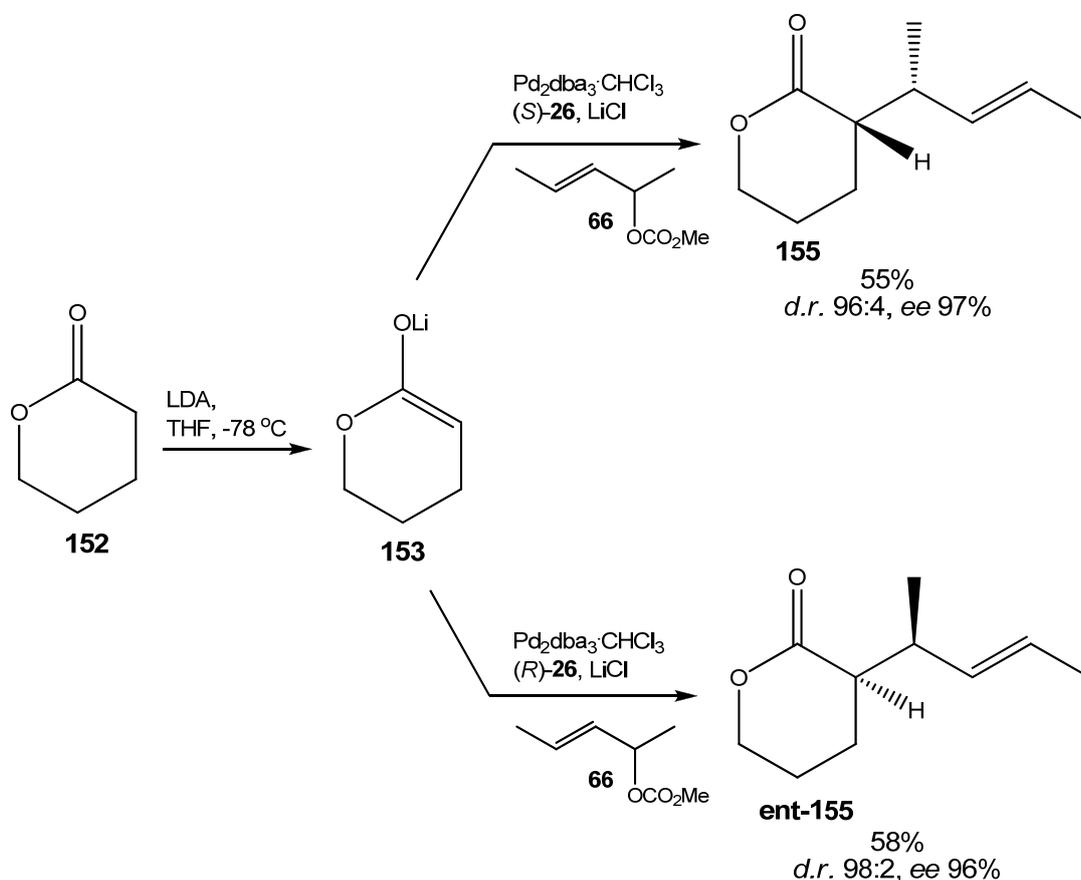
Nr.	Zusatz	T [°C]	t [h]	X	Ligand	Umsatz ^[a] in %	$[\alpha]_{Na}^{20}$ [^b]	ee [%]
44.	LiCl	-78	40	-OCO ₂ Me	(S)-Cl-MeO-BIPHEP 32	97	-42	81.8
45.	-	-78	40	-OCO ₂ Me	(S)-Cl-MeO-BIPHEP 32	98	n.b.	37.2
46.	LiCl	-78	40	-OCO ₂ Me	(S)-BINAP 26a	95	-46	84.6
47.	LiCl	-78	40	-OCO ₂ Me	(S)-BINAM 75	10	-1.5	-
48.	LiCl	-78	40	-OCO ₂ Me	(S)-P-PHOS 70	95	-38	78
49.	LiCl	-78	40	-OPO(OEt) ₂	(S)-Cl-MeO-BIPHEP 32	94	-29	83.8
50.	LiCl	-78	40	-OPO(OEt) ₂	(R)-BINAP 26a	n.b.	n.b.	82.2
51.	LiCl	-78	40	-OPO(OEt) ₂	(S)-BINAP 26	n.b.	n.b.	80.6
52.	LiCl	-78	40	-OPO(OEt) ₂	(S)-Tol-BINAP 26b	93	n.b.	80

Tabelle 4

^[a] GC/MS Bestimmung aus dem Rohprodukt;

^[b] (S)-2-Allyl- δ -valerolacton **154**: $[\alpha]_D^{20}$ -38° (c = 1, MeOH, ee 72%)^[81]

Eine diastereoselektive Variante resultierte, wenn das δ -Valerolacton **152** mit dem 1,3-Dimethylallylmethylcarbonat **66** umgesetzt wurde. Das Hauptdiastereomer wurde hierbei mit einem beachtlichen Diastereomerenüberschuss von 96% gebildet. Gleichzeitig wurde ein Enantiomerenüberschuss von 97% erreicht. Der Umsatz ist, wie schon bei anderen Nucleophilen beobachtet, wegen des sterisch anspruchsvolleren 1,3-Dimethylallylkomplex nicht überragend, aber mit noch über 50% zufriedenstellend. Allerdings waren demgegenüber aus den bereits erläuterten Gründen wiederum die höheren Enantiomerenüberschüsse möglich gewesen.



Schema 49: Diastereoselektive Allylierung des Lactons **152**

Mit Hilfe der CD-Spektroskopie, basierend auf den Messungen für das 2-Allyl- δ -valerolacton **154** und mit Hilfe der Sektorregel, wurde die Konfiguration des Zentrums in der Homoallylposition aufgeklärt. So ist die positive Bande bei 216 nm wiederum auf eine (*R*)-Konfiguration zurückzuführen, denn dann befindet sich die α -Seitenkette in einem Sektor mit positiven Vorzeichen. Die negative

Bande im CD-Spektrum lässt im Umkehrschluss auf eine (*S*)-Konfiguration schließen. Das bisher noch nicht bestimmte Zentrum an der Allylposition sollte für die CD-Spektroskopie keinen signifikanten Einfluss haben. Leider konnte die Konfiguration dieses asymmetrischen Allylkohlenstoffs bisher noch nicht abschließend bestimmt werden. Dennoch scheinen die in Schema 49 dargestellten Konfigurationen für das jeweilige Hauptdiastereomer aus Analogiegründen, die im nächsten Kapitel dieser Arbeit noch erläutert werden, sinnvoll zu sein.

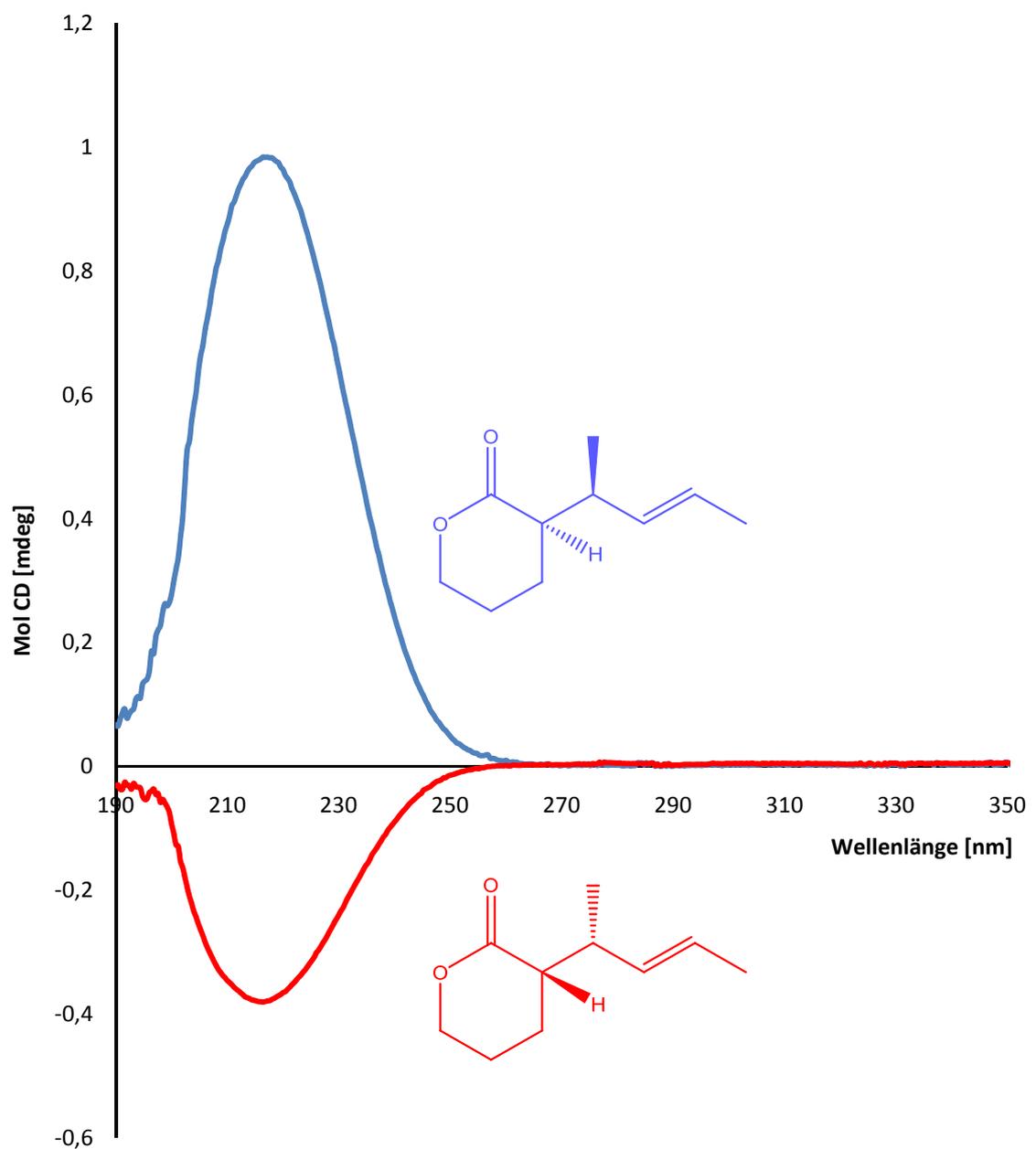
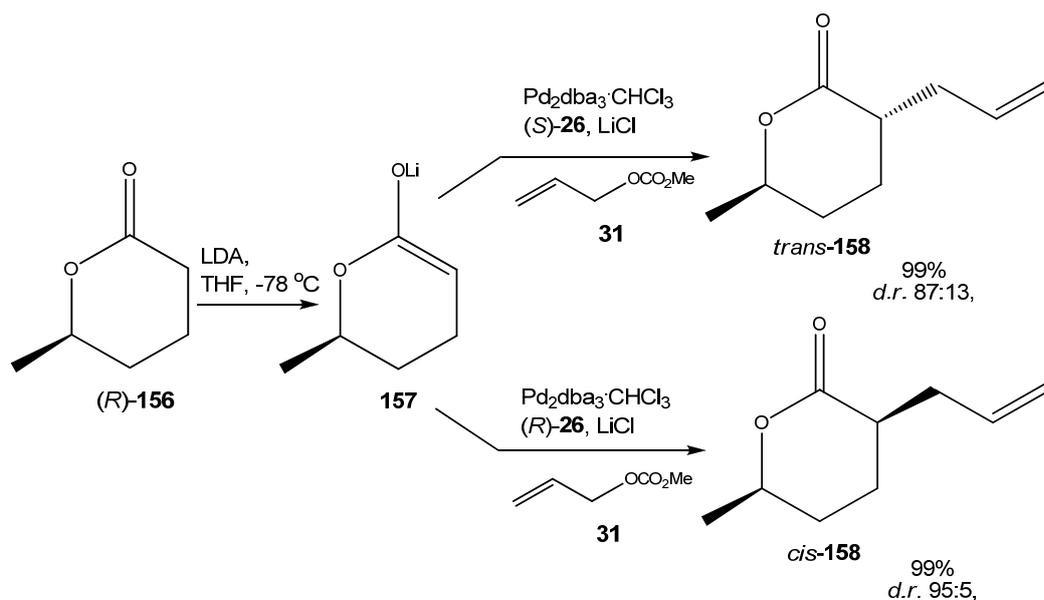


Diagramm 2

3.3.2.2 (*R*)-5-Methyl- δ -valerolacton **156**

Dieses Lacton **156** wurde eingesetzt, um die Wirkung eines bereits vorhanden chiralen Zentrums auf die asymmetrische allylische Alkylierung zu testen. Aufgrund einer doppelten Stereodifferenzierung, d.h. sowohl das vorhandene Zentrum als auch der Ligand lenken die Reaktion in eine bestimmte Richtung, sollte es eine Kombination von Ligand und Lacton geben, in der die asymmetrische Wirkung verstärkt wird. Man spricht dann von einem *matched-pair*. Beim *mismatched-pair* kommt es demgegenüber zu einer Abschwächung der Stereoselektivität, da Ligand und die Methyl-Gruppe in unterschiedliche Richtungen dirigieren.

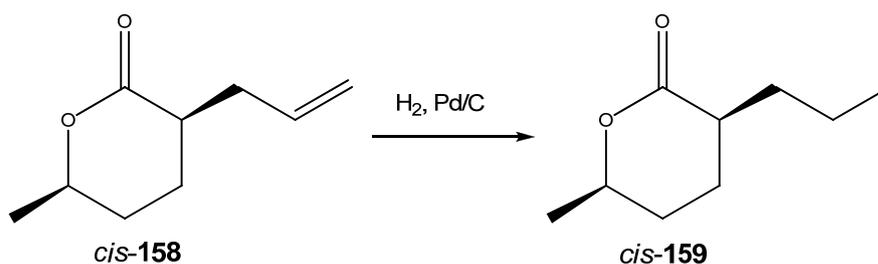
Zunächst einmal wurde die Kombination aus (*R*)-5-Methyl- δ -valerolacton **156** und (*R*)-BINAP getestet. Die Umsetzung erfolgte bei -78° und nach 40 h Reaktionszeit waren keine Edukte mehr vorhanden, wobei das allylierte Produkt **158** in quantitativen Umsatz erhalten wurde. Sehr eindrucksvoll ist die hierbei erzielte hohe Diastereoselektivität, denn zu 95% wurde das enantiomerenreine *cis*-Lacton **158** gebildet.



Schema 50: Umsetzung des Lactons **156** mit dem Allylcarbonat **31**

Wurde stattdessen der (*S*)-konfigurierte BINAP-Ligand **26a** verwendet, wurde in diesem Fall bevorzugt das *trans*-Isomer gebildet und ein Diastereomerenverhältnis von „nur“ 87:13 erreicht. Dieses zeigt, dass es sich bei dieser Kombination um das *mismatched-pair* handelt, obgleich trotzdem noch eine relativ hohe Stereoselektivität erzielt wurde. Die Methyl-Gruppe am (*R*)-5-Methyl- δ -Valerolacton scheint im Gegensatz zum Liganden somit keine besonders hohe dirigierende Wirkung zu haben, denn die Stereochemie der hier ablaufenden Allylsubstitution wird fast ausschließlich vom Liganden kontrolliert. Durch die Wahl des Liganden kann daher erfreulicherweise gezielt gesteuert werden, ob vorzugsweise das enantiomerenreine *cis*- oder *trans*-Lacton gebildet werden soll.

Die Identifizierung des Hauptdiastereomers wurde durch Korrelation von NMR-Daten durchgeführt. Jedoch standen hierfür keine Literaturdaten der eigentlichen Allylierungsprodukte *cis*-**158** und *trans*-**158** zur Verfügung, sondern nur für das *cis*- und *trans*-Isomer des 2,5-Dimethyl- δ -valerolactons. Daher wurde zur besseren Vergleichbarkeit zunächst das *cis*-2-Allyl-5-methyl- δ -valerolacton **158** hydriert. Durch die Überführung des 2-Allyl-Substituenten in eine Propyl-Gruppe konnte mittels Vergleich der Tief- und Hochfeldverschiebung insbesondere des α -Sauerstoff-H und der 5-Methyl-Gruppe das entsprechende Hauptisomer nachgewiesen werden.



Schema 51: Hydrierung der Verbindung *cis*-**158**

Aus den Verschiebungen der aufgenommenen ¹³C-NMR und ¹H-NMR-Spektren konnte gefolgert werden, dass das entstandene Hauptdiastereomer der *matched*-Kombination, also (*R*)-BINAP und (*R*)-Lacton, *cis*-konfiguriert ist. [84] Da die NMR-Verschiebungen zudem im Wesentlichen dem des ungesättigten Produktes entsprachen, wurde auf eine weitere Hydrierung des *trans*-Isomers

158 zu Vergleichszwecken verzichtet und die Zuordnung mit der ungesättigten Verbindung vorgenommen.

Ein zweiter, bestärkender Beweis zur Konfigurationszuordnung gelang abermals mittels der CD-Spektroskopie.

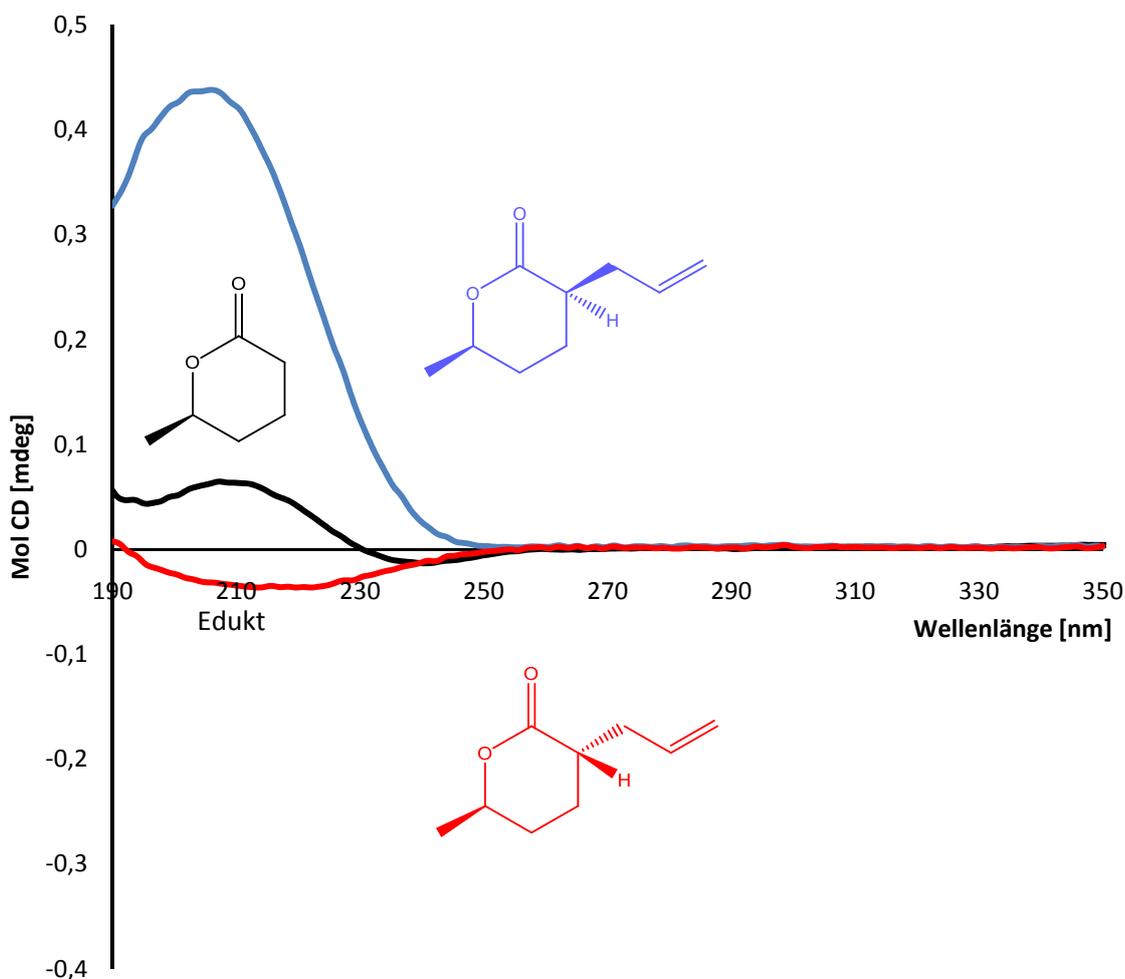
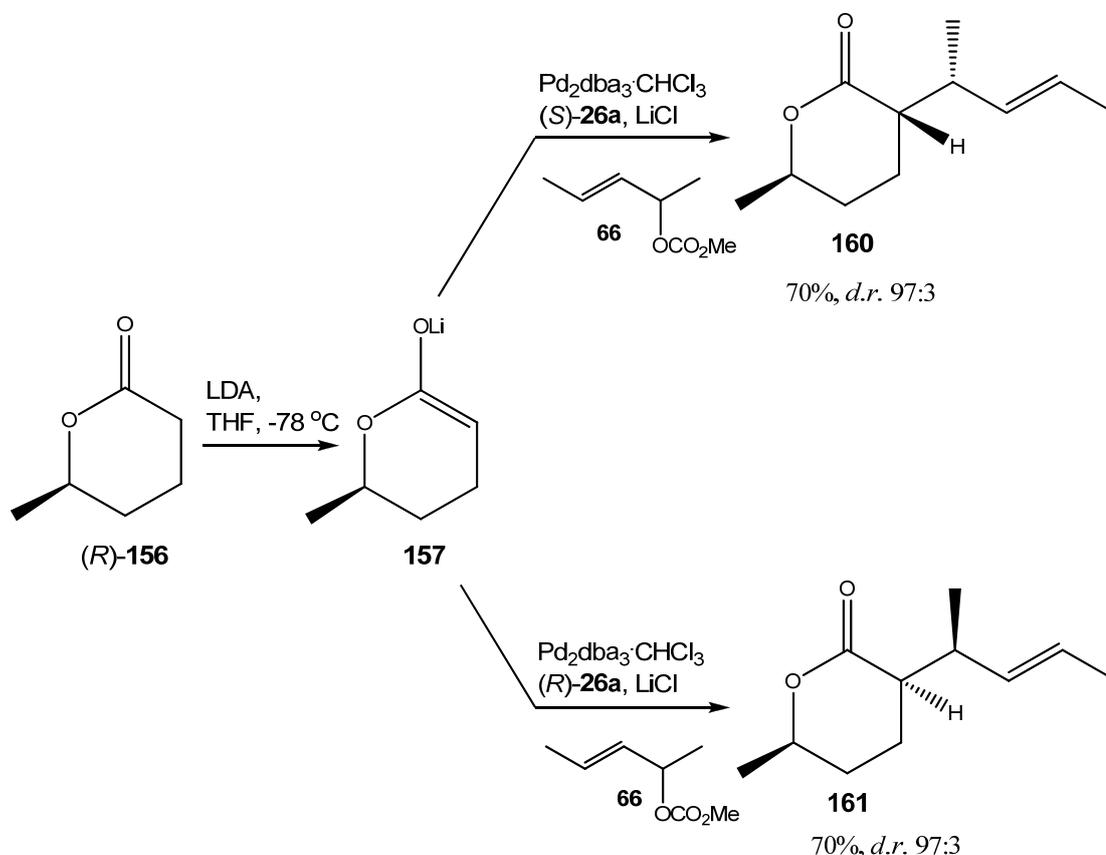


Diagramm 3

Vorrangig konnte durch das CD-Spektrum des Lactons (*R*)-**156** zunächst einmal gezeigt werden, dass die Methyl-Gruppe an der 5-Position nur einen schwachen Einfluss auf den Verlauf des CD-Spektrums hat. Aus diesem Grund kann nur die Allyl-Gruppe die Ursache der hohen Absorptionsbanden bei 210 nm sein. Der bei dieser Wellenlänge gemessene positive Cotton-Effekt konnte demnach, analog zu den bisherigen Messungen und der Sektorenregel entsprechend, erneut nur einer (*R*)-Konfiguration zugeschrieben werden. Das (*S*)-konfigurierte Zentrum ist dagegen wiederum für die negative Bande im

Spektrum verantwortlich gewesen. Diese Resultate stehen im Einklang mit den Ergebnissen der NMR-Auswertung für das *cis*- und *trans*-Lacton **158**. Damit wird nochmals bestätigt, dass die CD-Spektroskopie eine schnell durchführbare Methode zur Bestimmung der Absolutkonfiguration in Lactonen ist.

Das Lacton **160** bzw. **161** wurde synthetisiert indem das (*R*)-5-Methyl- δ -Valerolacton **156** mit dem 1,3-Dimethylallylmethylcarbonat **66** palladiumkatalysiert allyliert wurde. Dieses besitzt drei Stereozentren, wobei zwei durch die Allylsubstitution neu eingeführt wurden. Bei Ausbeuten um die 70% wurde jeweils zu beachtlichen 97% das enantiomerenreine Hauptdiastereomer gebildet. Daneben konnte zu 3% ein einziges weiteres Diastereomer, von insgesamt vier möglichen, in beiden Fällen nachgewiesen werden. Die bereits vorhandene Methyl-Gruppe am Ring hat hier keinerlei dirigierende Wirkung. Alleine der eingesetzte Ligand beeinflusst welches Diastereomer bei der Reaktion bevorzugt gebildet wird.



Schema 52: Diastereoselektive Allylsubstitution mit dem enantiomerenreinem (*R*)-**156**

Die Konfiguration des neuen Chiralitätszentrum in der Homoallylposition des Hauptdiastereomers konnte zum wiederholten Male mit Hilfe der CD-Spektroskopie festgestellt werden. Es wurde nämlich die charakteristische positive Bande für das (*R*)-konfigurierte bzw. die negative Bande für das (*S*)-konfigurierte Zentrum am Lactonring aufgenommen.

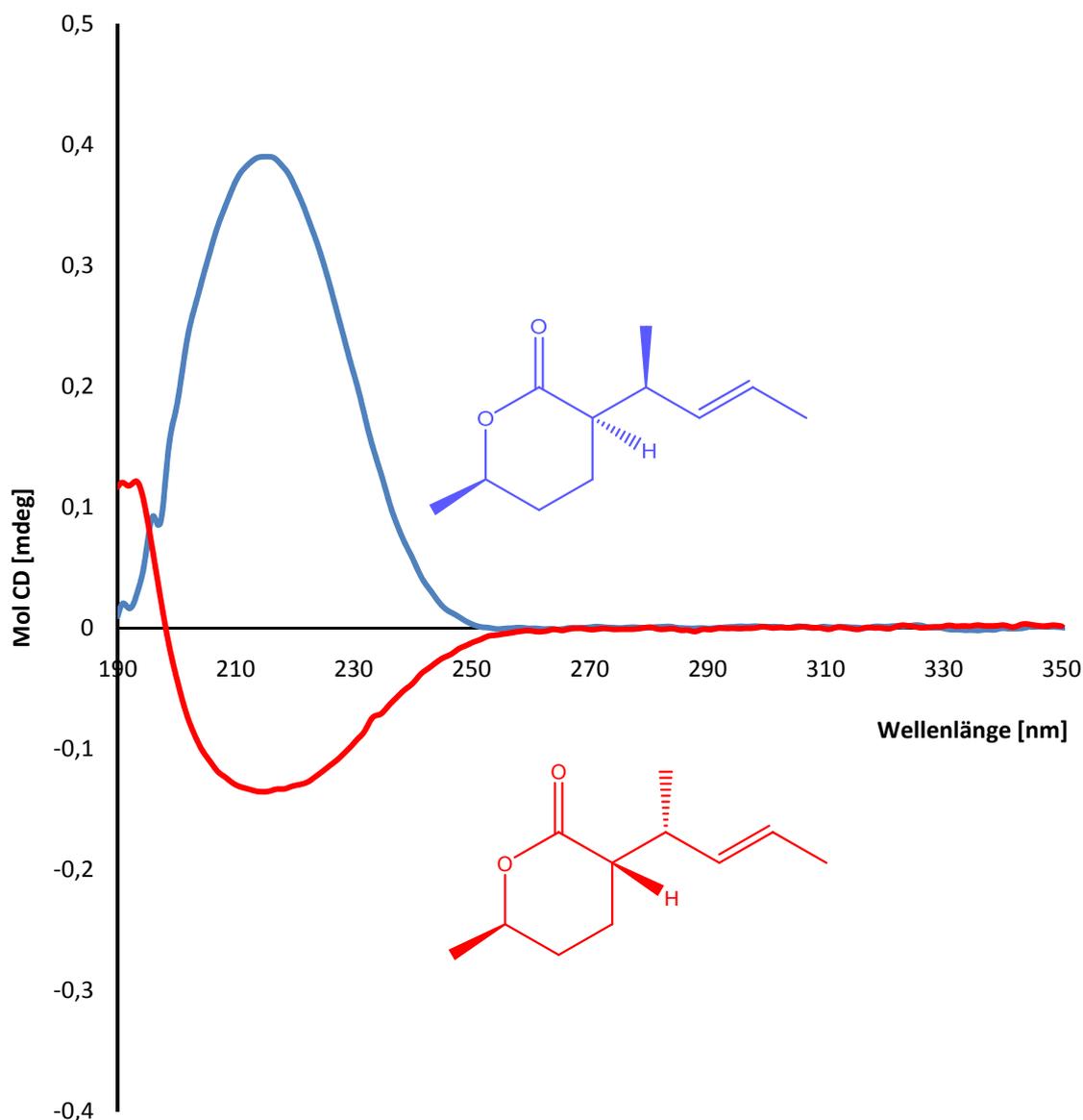
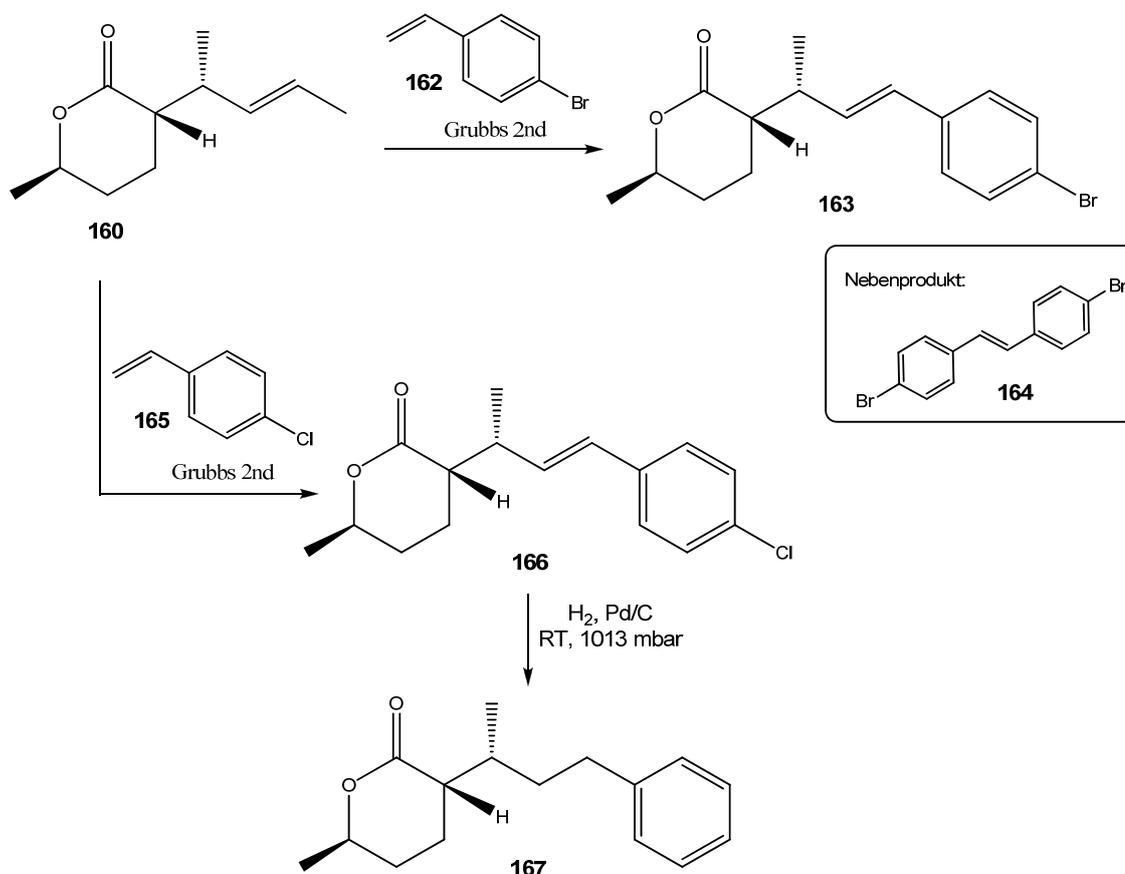


Diagramm 4

Die Aufklärung der Konfiguration des Chiralitätszentrum an der Allylposition gelang letztendlich mittels einer Kristallstrukturanalyse. Hierzu wurde das enantiomerenreine Lacton **160** in einer Metathesereaktion mit dem *p*-Bromstyrol

162 umgesetzt. Da das Bromstyrol zur Metathese mit sich selbst neigte, musste ein leichter Überschuss des Styrols verwendet werden, um das gesamte Alken zu überführen. Im Produktgemisch konnte dann neben dem Stilbenderivat **164** ausschließlich das gewünschte Produkt nachgewiesen werden. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte das enantiomerenreine Alken **163** in einer Ausbeute von 42% isoliert werden. Hier sei angemerkt, dass unbedingt das *p*-Bromstyrol in der Metathese verwendet werden musste. Die Umsetzung mit dem *p*-Chlorstyrol **165** war prinzipiell auch möglich, allerdings war das Produkt dann nicht mehr kristallin. In einer anschließenden Hydrierung, mit der Hoffnung, dass das gesättigte Produkt leichter kristallisiert, konnte die Doppelbindung reduziert werden. Hierbei wurde jedoch, trotz der relativ milden Hydrierungsbedingungen, auch der chlorierte Aromat reduziert. Das so entstandene gesättigte Produkt **167** lag nunmehr aber ebenfalls nicht in kristalliner Form vor.



Schema 53: Metathesereaktionen des enantiomerenreinen Allylproduktes **160**

Da das Lacton **160** enantiomerenrein und mit bekannter Konfiguration eingesetzt wurde, konnte durch das Kreuzmetatheseprodukt **163** die relative Lage und somit schließlich auch die absolute Konfiguration zugeordnet werden. Hiernach liegt eine $(2S,1'R)$ -Konfiguration vor und die zuvor zugeordnete Konfiguration mittels CD-Spektroskopie wird dadurch bestätigt.

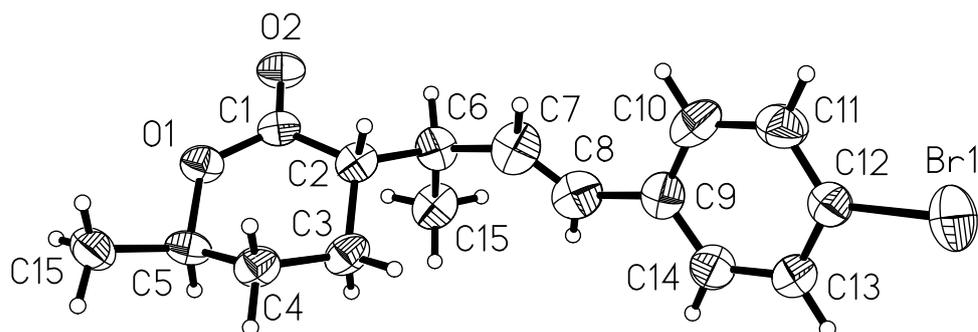
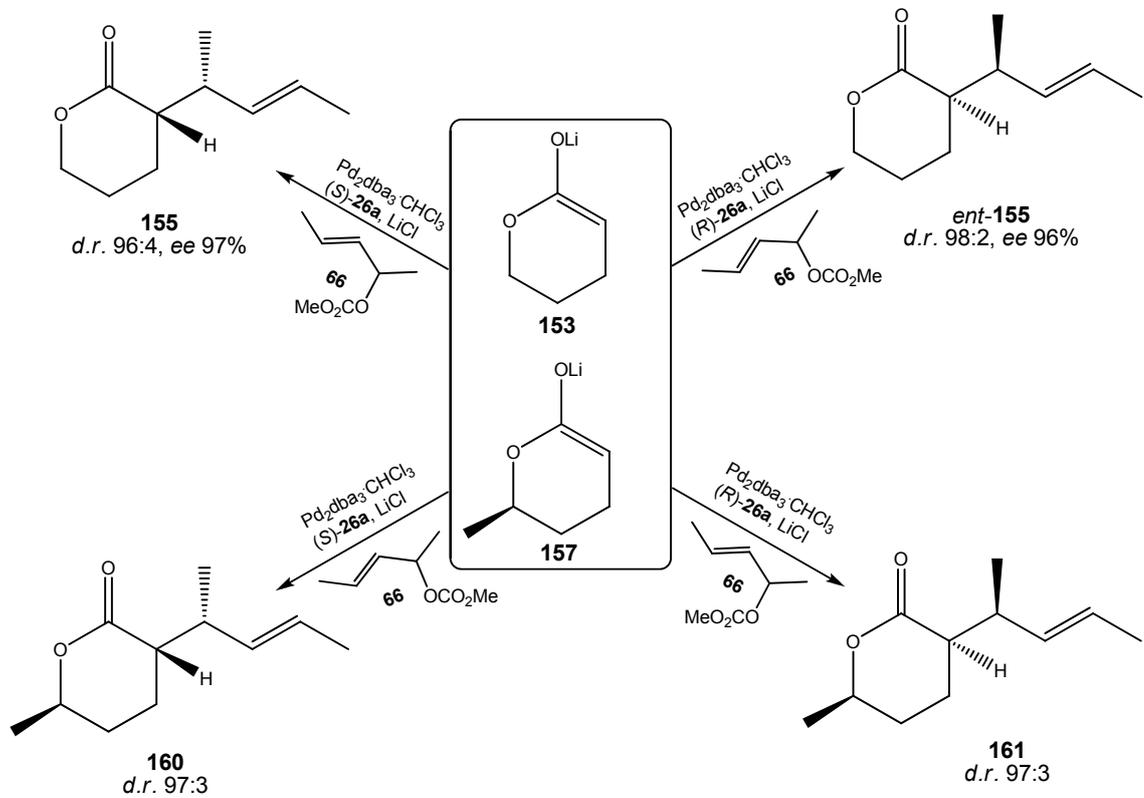


Abbildung 15: Kristallstruktur der Verbindung **163**

Die aufgrund dieser Struktur erhaltenen Erkenntnisse konnten darüber hinaus bei der Aufklärung der Konfigurationen aller anderen allylierten Lactone genutzt werden. Da jeweils nur die Lithiumenolate zum Einsatz kamen, müssen die Angriffsrichtungen bei sämtlichen durchgeführten Allylsubstitutionen immer von derselben Seite erfolgt sein. Somit sollten die hier aufgeklärten Konfigurationen uneingeschränkt auf andere Lactone übertragbar sein.

Es bleibt also festzuhalten, dass, wenn der (R) -konfigurierte BINAP-Ligand verwendet wurde, dann eine $(2R,1'S)$ -Konfiguration im Produkt vorgefunden wurde. Dagegen erzeugt (S) -BINAP notwendigerweise eine spiegelbildliche Konfiguration $(2S,1'R)$. Voraussetzung für diese bedingungslose Verallgemeinerung war, dass der vorhandene 5-Methyl-Substituent im (R) -5-Methyl- δ -valerolacton **156** keinerlei Einfluss auf die Stereochemie der Reaktion gehabt hat und die Steuerung der Selektivität ausschließlich durch den Liganden erfolgte.

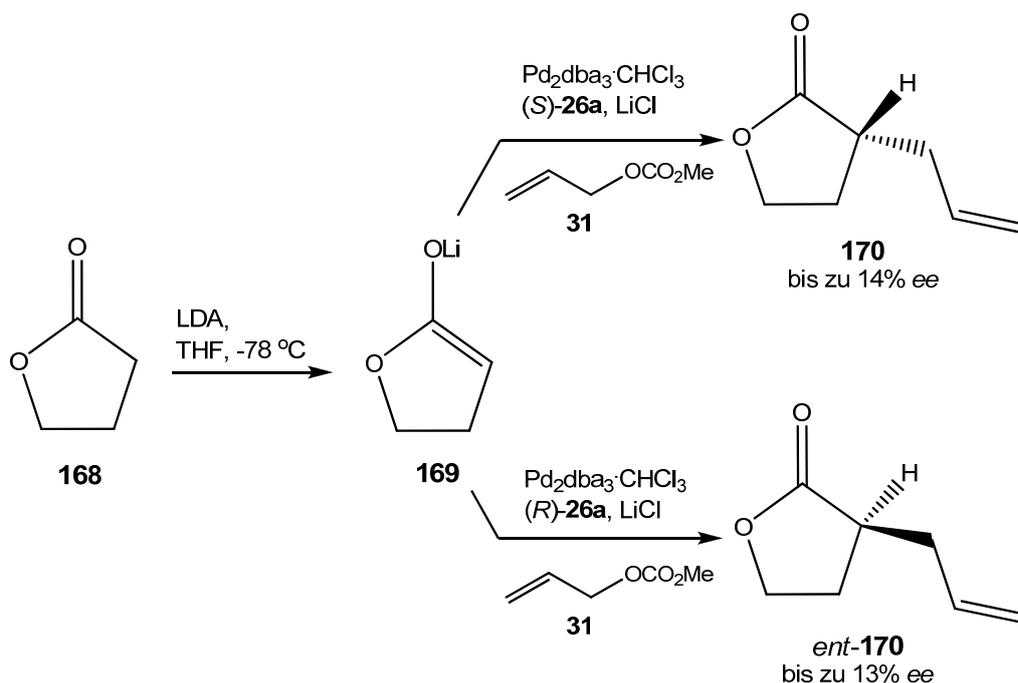
Eine Zusammenfassung, aus der alle Konfigurationen ersichtlich werden, liefert das nachstehende Schema 54.



Schema 54: Übersicht über die diastereoselektive Allylsubstitution mit Sechsringlactonen

3.3.2.3 γ -Butyrolacton 168

Die enantioselektive Allylierung dieses Fünfringlactons **168** führte ausschließlich zu der gewünschten Verbindung **170**. Unter Standardbedingungen und mit Hilfe der wirkungsvollsten axial chiralen Liganden (*S*)-BINAP bzw. (*S*)-Cl-MeO-BIPHEP wurden allerdings nur sehr unbefriedigende Enantiomerenüberschüsse erzielt. Die Ursache könnte in der Konfiguration des Fünfringes liegen, die in Gegensatz zum Sechsring relativ labil ist. Diese Labilität ist die Folge der Pseudorotation des Fünfringes, denn aufgrund des geringen Energieunterschieds und der niedrigen Aktivierungsenergie kann der Fünfring in der „Halbsessel-Form“ oder „Envelope-Form“ vorliegen, wobei sich beide Konformere sehr schnell ineinander umwandeln können.



Schema 55: Enantioselektive Allylierung des γ -Butyrolactons **168**

Die absolute Konfigurationszuordnung wurde mit Hilfe des literaturbekannten spezifischen Drehwertes vorgenommen.^[81] Obwohl die Sektorregeln für Lactone und cyclische Ketone streng genommen nur für Sechsringe gelten, zeigten beide Enantiomere des 2-Allyl- γ -butyrolacton (*S*)-**170** und (*R*)-**170** in

der CD-Spektroskopie einen entgegen gerichteten Cotton-Effekt bei 212 nm. Allerdings war dieser nicht besonders ausgeprägt und lag gegenüber den Sechsringlactonen um ca. eine Zehnerpotenz niedriger. Dennoch konnte ein zu den Sechsringen analoges Verhalten aufgezeigt werden, wonach eine in den hinteren Raum gerichtete Allylgruppe zu einer negativen Bande im Spektrum führte. Anders als beim Sechsring besitzt hier das Produkt jedoch, aufgrund einer Prioritätenänderung, die (*R*)-Konfiguration. Im Unterschied dazu war das (*S*)-Enantiomer, in der die Allylgruppe nach Vorne zeigt, für den bekannten positiven Verlauf der CD-Kurve verantwortlich. Die in Abbildung 14 gezeigte Sektorenregel scheint daher auch für Fünfringe anwendbar zu sein.

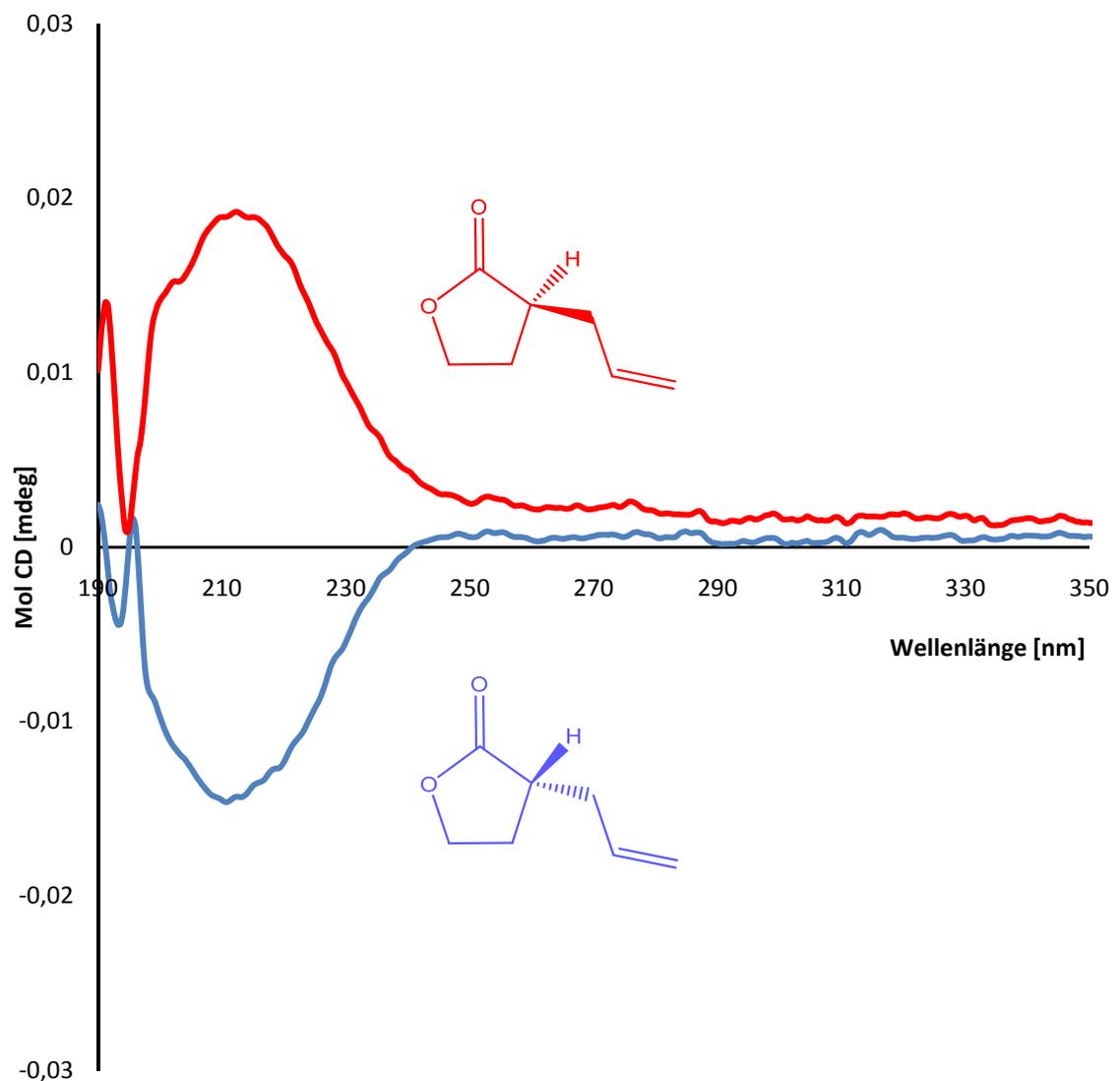
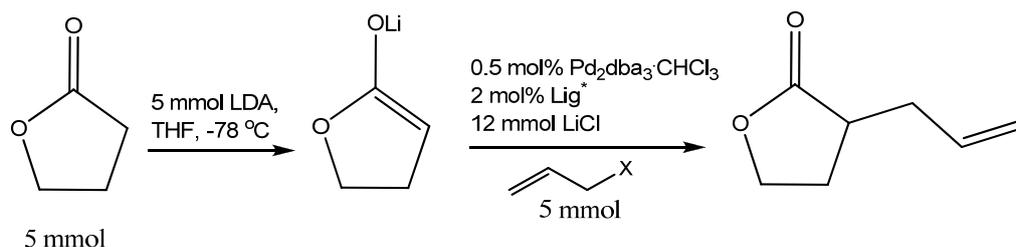


Diagramm 5

Eine Zusammenfassung für die enantioselektive Allylierung des γ -Butyrolactons **167** gibt die nachstehende Tabelle 5 wieder. Hierbei wird ersichtlich, dass auch bei einer Reaktionstemperatur von nur $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sehr geringe Enantioselektivitäten erreicht werden konnten.

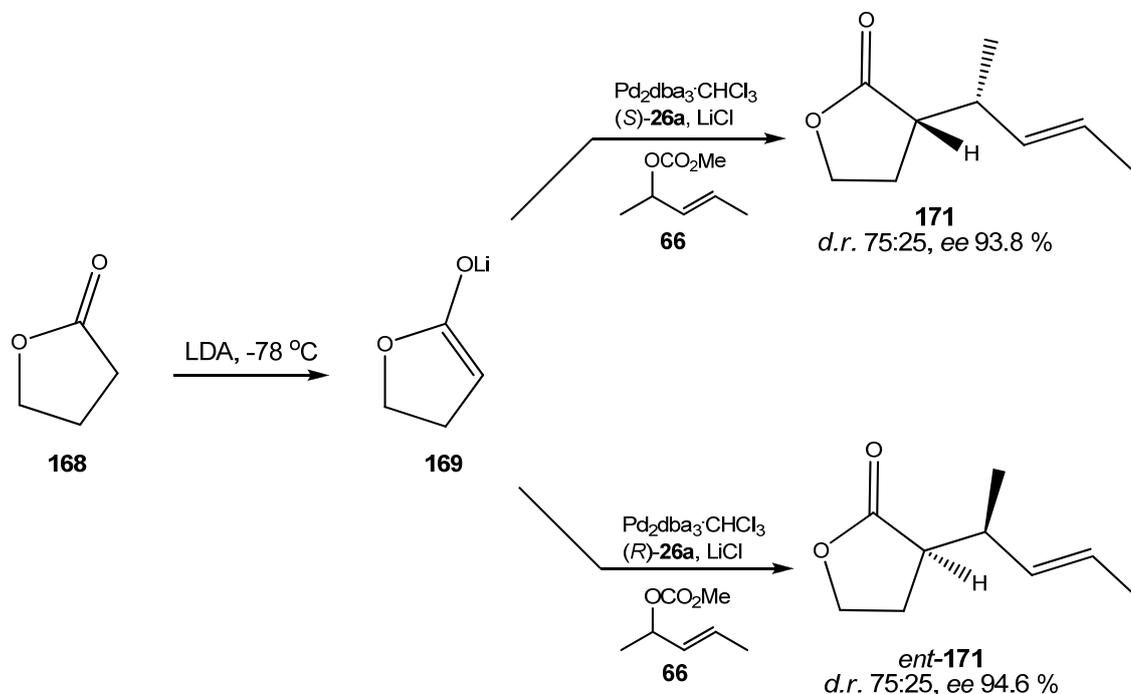
Zudem konnte kein leistungsfähigerer Ligand als die Binaphthyl- und Biaryl-Liganden **26a** und **32** gefunden werden. Keiner der im Rahmen des Ligandenscreenings getesteten unterschiedlichen Ligandentypen führte zu einer besseren Enantioselektivität als diese. Außerdem zeigten alle diese Liganden eine deutlich schlechtere Reaktivität, welches wahrscheinlich auf die größere Sperrigkeit der Liganden zurückzuführen ist. Mit diesen wurden teilweise nur Ausbeuten von unter 20% erreicht, während mit den Liganden **26a** und **32** annähernd quantitative Umsätze erzielt werden konnten.



Nr.	Zusatz	T [$^{\circ}\text{C}$]	t [h]	X	Ligand	$[\alpha]_{Na}^{20}$ [a]	ee [%]
53.	LiCl	-78	40	-OCO ₂ Me	(S)-Cl-MeO-BIPHEP 32	- 3.2	13.8
54.	LiCl	-78	40	-OCO ₂ Me	(R)-BINAP 26a	+2	12.5
55.	LiCl	-78	40	-OCO ₂ Me	(R)- 68	n.b.	6.4
56.	LiCl	-78	40	-OCO ₂ Me	(S,S)- 10	n.b.	3.4
57.	LiCl	-78	40	-OCO ₂ Me	(R)- 73	n.b.	12.6
58.	LiCl	-78	40	-OCO ₂ Me	(R,R)- 76	n.b.	1.6
59.	LiCl	-78	40	-OCO ₂ Me	(S,S)- 79	n.b.	5.2

Tabelle 5 [a] (S)-2-Allyl- γ -butyrolacton **170**: $[\alpha]_D^{20}$ +20°(c = 1, EtOH, ee 86%) [81]

Da im Verlauf der vorliegenden Arbeit aufgezeigt werden konnte, dass es oft erheblich einfacher war, das Stereozentrum in der Allylposition zu kontrollieren, wurde konsequenterweise das γ -Butyrolacton **168** mit der Allylkomponente **66** in einer diastereoselektiven Variante umgesetzt.



Schema 56: Diastereoselektive Umsetzung des Lactons **168**

Die zueinander enantiomeren BINAP-Liganden führten logischerweise zu den spiegelbildlichen Verbindungen **171** und **ent-171**. Dabei wurde in beiden Fällen ein Enantiomerenüberschuss für das Hauptdiastereomer von 94% erreicht. Die Diastereoselektivität lag ebenfalls bei zufriedenstellenden 75:25. Wurden für die enantioselektive Umsetzung mit den effektivsten Liganden nahezu quantitative Umsätze erreicht, war für die diastereoselektive Allylsubstitution mit dem Lithiumenolat des γ -Butyrolactons **169** immer noch ein hervorragender Umsatz von bis zu 73% möglich.

Zur Zuordnung der Konfiguration wurden mit beiden zueinander enantiomeren Lactone **171** und **ent-171** CD-spektroskopische Untersuchungen durchgeführt. Eigentlich lässt sich damit nur das Zentrum am Ring zuordnen, allerdings sollte

sich das zweite Zentrum aufgrund der beim δ -Valerolacton **152** gemachten Beobachtungen zuordnen lassen.

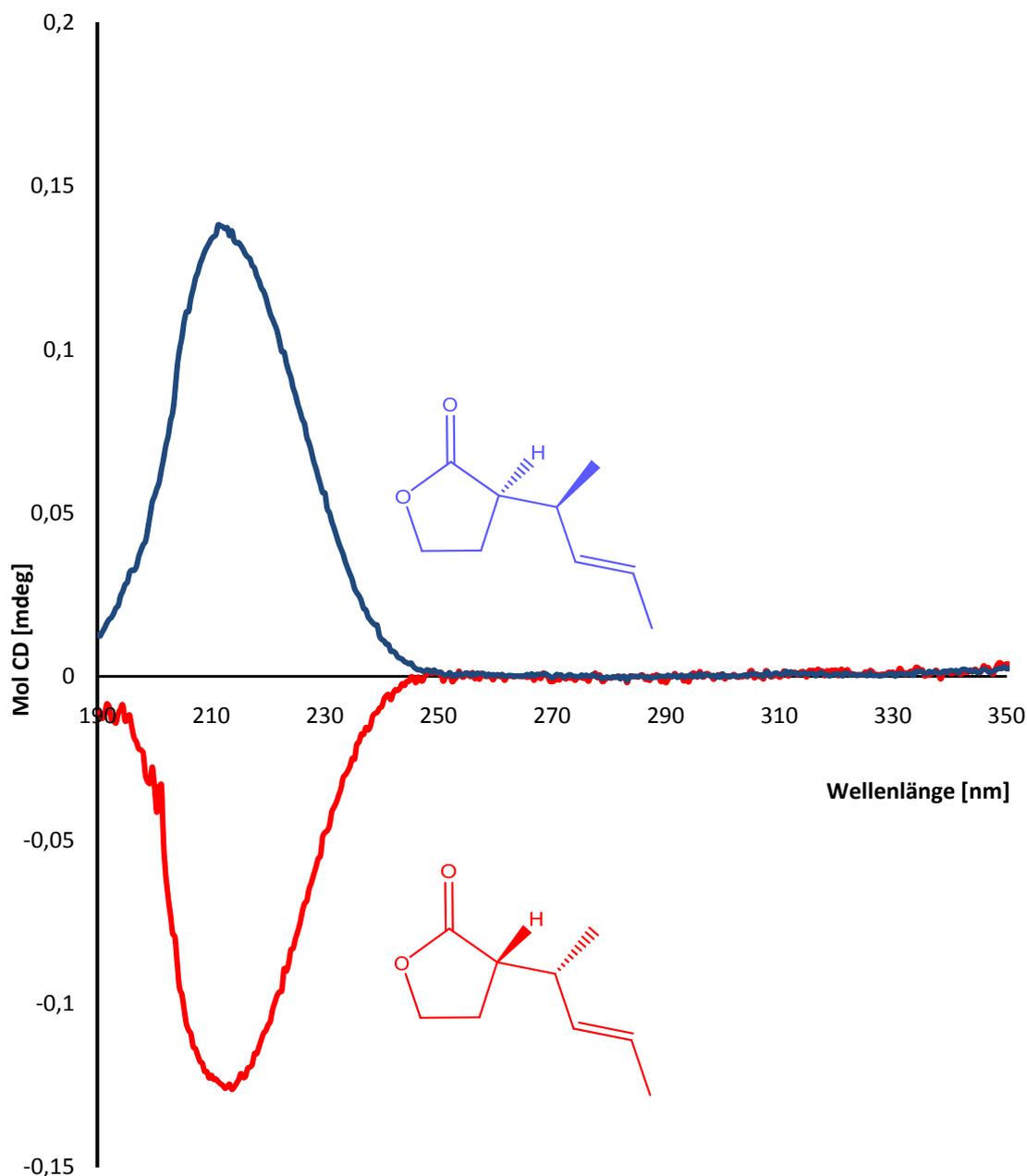


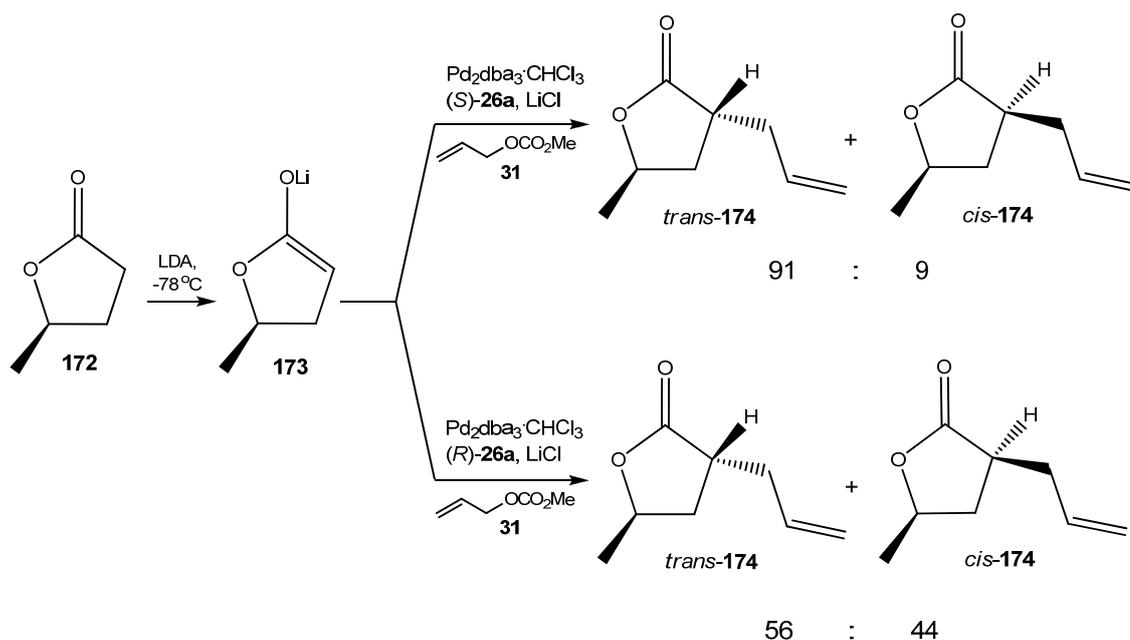
Diagramm 6

Betrachtet man die aufgenommenen Spektren der beiden spiegelbildlichen Verbindungen, erkennt man erneut den charakteristischen Verlauf für die jeweilige Konfiguration. Da die Sektorenregel nachweislich auch am Fünfring anwendbar ist, konnte folglich die Zuordnung der Absolutkonfiguration des Stereozentrums in der Homoallylposition bequem anhand des Vorzeichens der Absorptionsbanden vorgenommen werden.

Durch die Strukturanalyse der Verbindung **163** konnte im vorangegangenen Kapitel darüber hinaus gezeigt werden, dass in der Allylposition eine (*R*)-Konfiguration vorzufinden ist, wenn der (*S*)-konfigurierte BINAP-Ligand bei der Katalyse verwendet wurde. Da für alle Lactone das entsprechende Lithiumenolat als Nucleophil eingesetzt wurde und alle weiteren Parameter identisch waren, sollte die Angriffsrichtung einzig von der Konfiguration des eingesetzten Liganden abhängen. Am asymmetrischen Kohlenstoff des Allylteils muss demnach im Falle von (*S*)-BINAP zwingendermaßen eine (*R*)-Konfiguration vorliegen und der Ligand (*R*)-BINAP führt in Gegensatz dazu zu einer (*S*)-Konfiguration.

3.3.2.4 (*R*)- γ -Valerolacton **172**

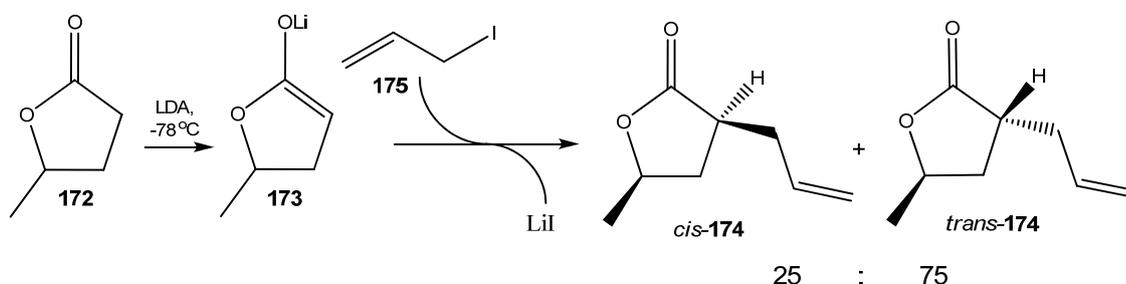
Bei der Überführung des racemisch vorliegenden Allylcarbonats **31** in das enantiomerenreine 2-Allyl- γ -Valerolacton **174** wurde zu 91% das *trans*-Diastereomer erhalten, wenn das eingesetzte Enantiomer des Lactons und der Ligand die „richtige“ Konfiguration hatten und beide Substrate den Angriff auf den Allyl-Palladium-Komplex in dieselbe Richtung lenkten.



Schema 57: Allylsubstitution mit dem enantiomerenreinem Lacton **172**

Anders als zuvor beim Sechsringlacton (*R*)-**156** erkannte man im vorliegenden Beispiel deutlich die erheblich schlechtere Selektivität bei einer vorliegenden *mismatched*-Kombination. In diesem Fall konnte eine Diastereoselektivität von nur 55:45 zu Gunsten des *trans*-Isomers erzielt werden. Die vorhandene Methyl-Gruppe des Lactons hat demzufolge einen beträchtlichen Einfluss auf den stereochemischen Verlauf der Reaktion. Dieser ist so groß, dass im ungünstigeren *mismatched* Fall die Selektivität sogar nahezu vollständig verloren geht, da die chirale Information des Liganden und des Lactons hierbei in verschiedene Richtung dirigieren. Der Umsatz lag in beiden Fällen bei über 90%.

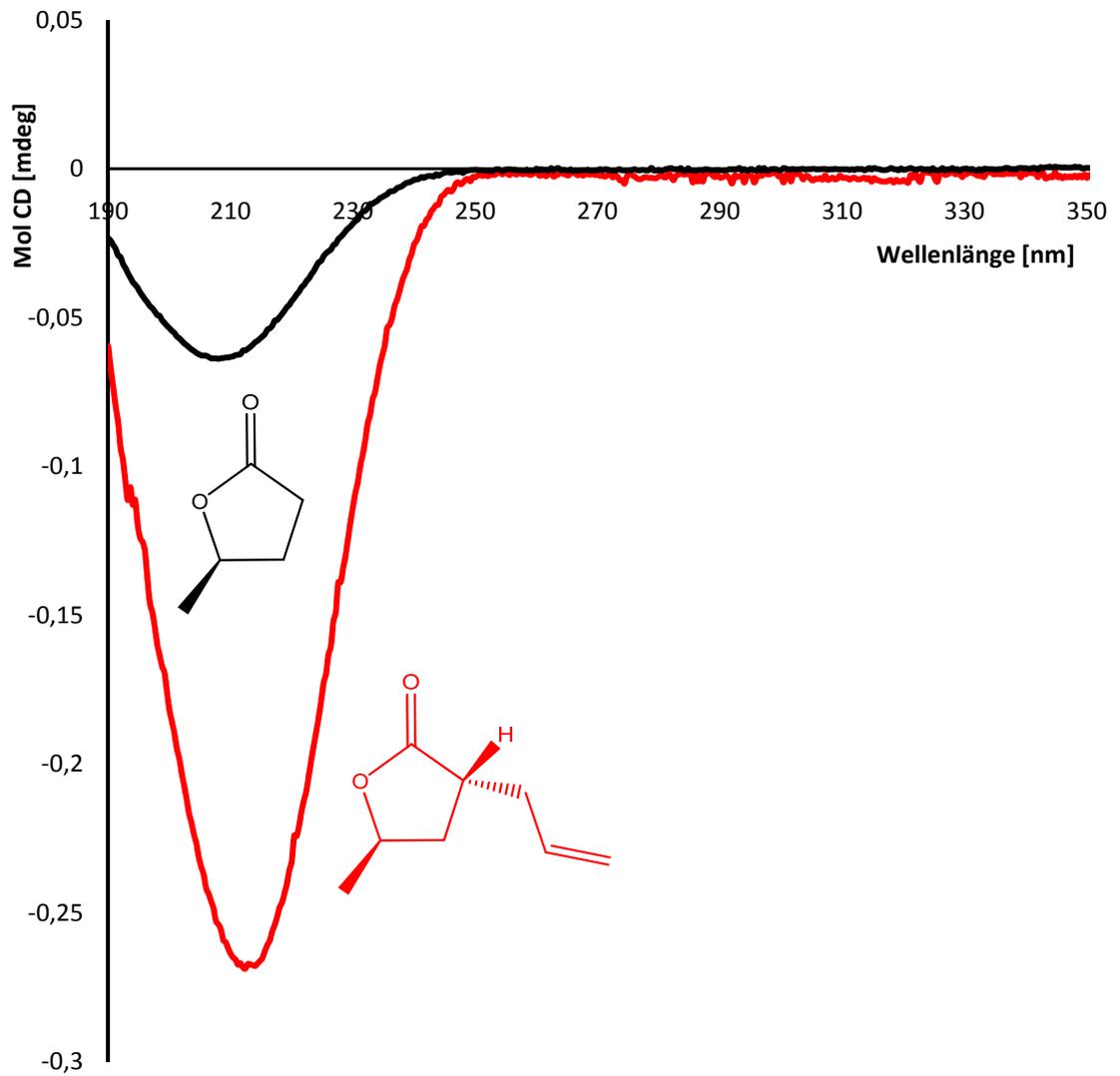
Zur Zuordnung der relativen Lage der beiden Substituenten wurde die Synthese des *trans*-Isomers, die in der Literatur beschrieben ist, durchgeführt.^[85] Hierzu wurde das Lithiumenolat des Lactons mit Allyliodid **175** in einer nucleophilen Substitution umgesetzt. Durch das so leicht zugängliche *trans*-Lacton **174** lagen daher zu Vergleichszwecken alle benötigten NMR-Daten und zudem aus GC/MS-Messungen die Retentionszeiten für beide Diastereomere vor.



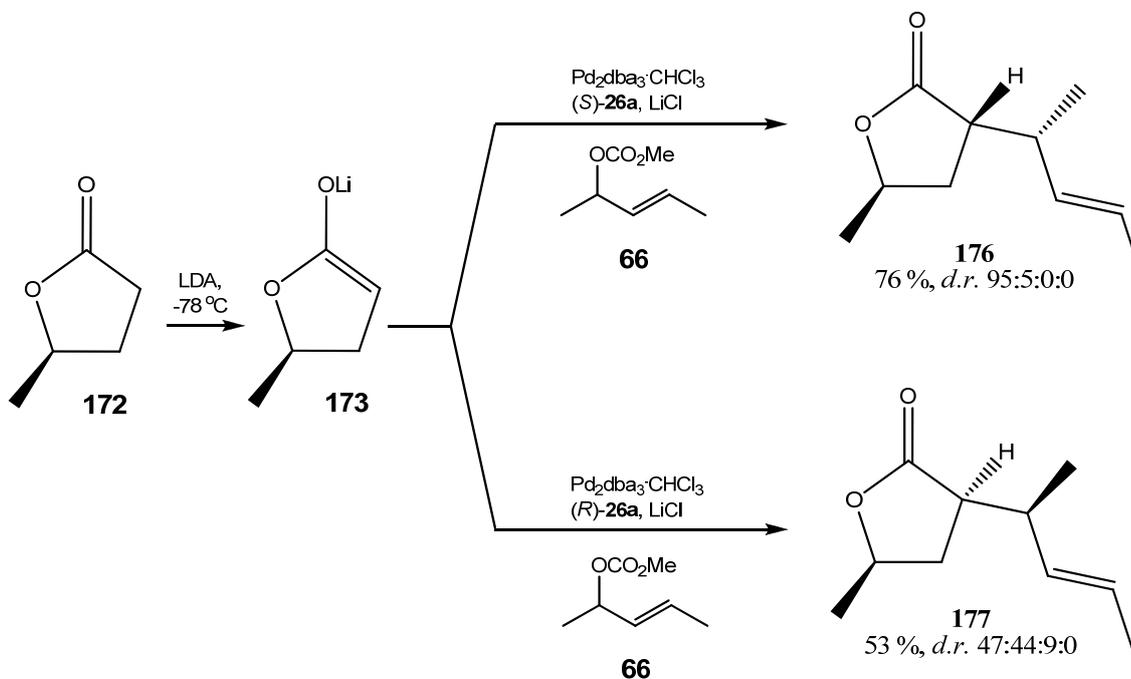
Schema 58: Synthese des *trans*-**174** mittels $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion

Zur Bestätigung der relativen Lage der 2- und 4-Substituenten wurde vom Lacton *trans*-**174** ein CD-Spektrum aufgenommen. Um den Einfluss des 4-Methyl-Substituenten zu untersuchen, wurde zusätzlich auch das Edukt spektroskopisch untersucht. Die Methyl-Gruppe zeigte jedoch nur einen sehr schwachen Cotton-Effekt bei 208 nm, während das Hauptdiastereomer der palladiumkatalysierten Allylierung eine hohe negative Absorption bei 210 nm zeigte. Auf Basis der Sektorenregel, die ihre Gültigkeit bereits unter Beweis gestellt hat, muss dementsprechend das gebildete Hauptdiastereomer das

enantiomerenreine *trans*-Lacton **174** sein. NMR-Auswertung und chiroptisches Verfahren führen somit erneut zum selben Resultat.



Nachdem sich herausgestellt hat, dass die Kombination von (*R*)- γ -Valerolacton und (*S*)-BINAP das *matched-pair* bilden, wurde diese Konstellation auch in der diastereoselektiven Allylierung mit dem 1,3-Dimethyl-allylmethylcarbonat **66** getestet.

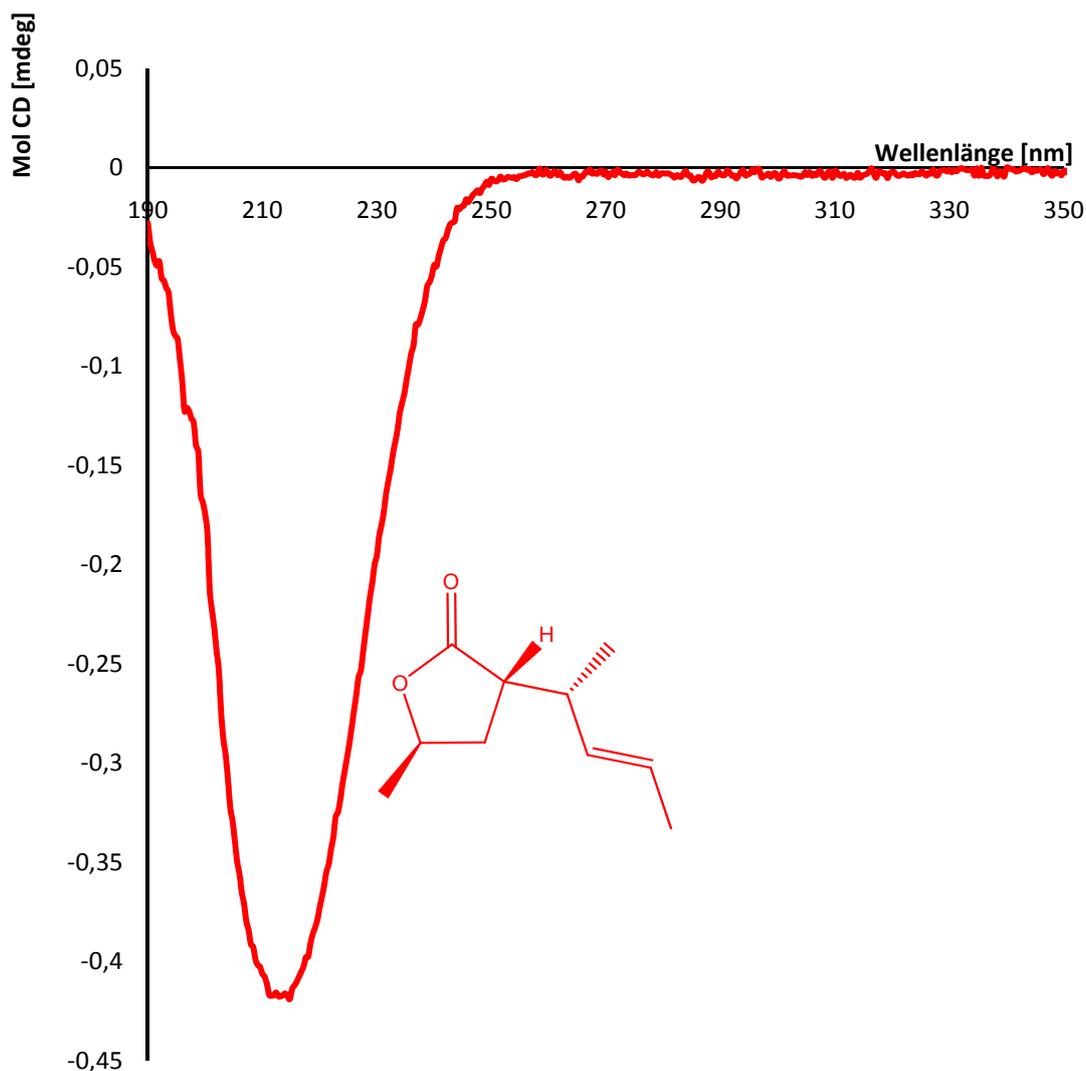


Schema 59: Diastereoselektive Allylsubstitution mit dem enantiomerenreinem Lacton **172**

Die Verbindung **176** konnte hierbei zu 95% in enantiomerenreiner Form erhalten werden. Von den insgesamt vier möglichen Diastereomeren wurde zu 5% nur noch die Entstehung eines weiteren nachgewiesen. Die *mismatched* Kombination führte zu insgesamt drei Diastereomeren in einem Verhältnis von 47:44:9. Die Gesamtausbeuten lagen bei maximal 76%. Nebenprodukte waren jedoch nicht nachweisbar, sondern nur noch die nicht umgesetzten Edukte.

Bisher konnten die Konfigurationen aller vorhandenen Stereozentren noch nicht endgültig nachgewiesen werden. Aber ein erster Anhaltspunkt wurde wieder durch die CD-Spektroskopie geliefert, mit der das Zentrum in der Homoallylposition zweifelsfrei aufgeklärt werden konnte. Das Ergebnis dieser Untersuchung war, dass das Hauptdiastereomer der *matched*-Kombination am Lactonring (*S*)-konfiguriert sein muss. Das abgebildete Stereoisomer (Schema

59) sollte von daher das richtige sein, zumal die Methylgruppe keinen Einfluss auf das weiter entfernte Zentrum im Allylteil haben sollte, bei dem bisher immer eine (*R*)-Konfiguration vorgefunden wurde, wenn (*S*)-BINAP **26a** als Ligand verwendet wurde.



An diesem Punkt sei nochmal angemerkt, dass im *mismatched*-Fall kein Diastereomer bevorzugt gebildet wurde, sondern nahezu zwei gleichwertige Stereoisomere vorgefunden wurden (47:44:9:0). Diese können sich nur an der Homoallylposition unterscheiden, da einzig dieses Stereozentrum vom Methyl-Substituenten an der 4-Position beeinflusst wird. Zudem ergibt sich nur eine schwache Absorption in der CD-Spektroskopie, die sich alleine auf unterschiedlich konfigurierte Stereozentren in α -Position zur Carbonylgruppe

zurückführen lässt. Das gleiche Verhalten wurde bereits bei der enantioselektiven Allylierung des γ -Valerolactons beobachtet (Schema 57) und führte bei dieser Reaktion ebenfalls zu einem schlechten *trans:cis*-Verhältnis von 56:44.

Die beiden Hauptstereoisomere der *mismatched*-Kombination sind zur besseren Verdeutlichung in nachfolgender Abbildung nebeneinander dargestellt.

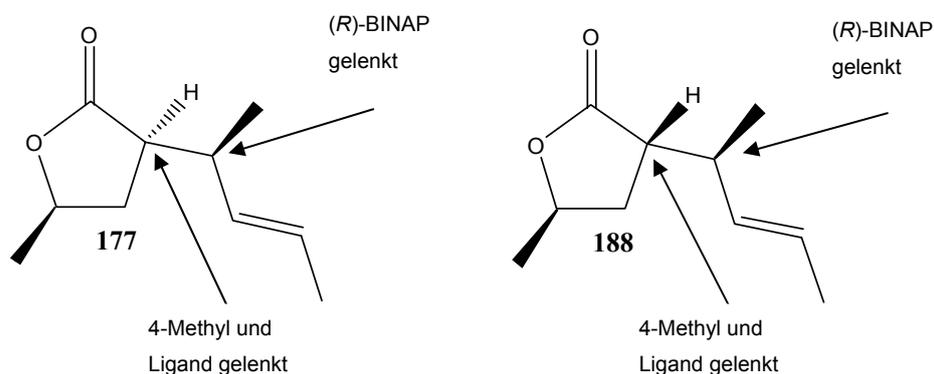


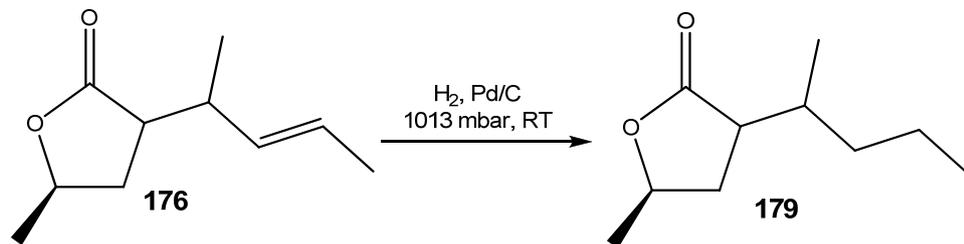
Abbildung 16: Die beiden Hauptdiastereomere (*mismatched*) der allylischen Substitution mit dem Lacton **172**

3.3.2.4.1 Versuche zur Aufklärung der Absolutkonfiguration

Zusätzlich zur CD-Spektroskopie wurde nach einem alternativen Nachweis zur Strukturaufklärung der Verbindung **176** gesucht. Dazu sollte ausgehend vom allylierten Lacton ein Derivat in kristalliner Form synthetisiert werden, wodurch eine Aufklärung mittels Kristallstrukturanalyse ermöglicht werden würde. Zu diesem Zweck wurden sowohl Transformationen am Lactonring als auch an der vorhandenen Doppelbindung vorgenommen. Mit diesen, im Anschluss an der Katalyse durchgeführten Synthesen, konnte zudem die große Vielseitigkeit der in

dieser Arbeit hergestellten Allylierungsprodukte aufgezeigt werden. Diese erlauben aufgrund ihrer Strukturmerkmale eine Vielzahl von einfachen Syntheseschritten, wodurch eine große Anzahl von maßgeschneiderten Bausteinen zugänglich werden.

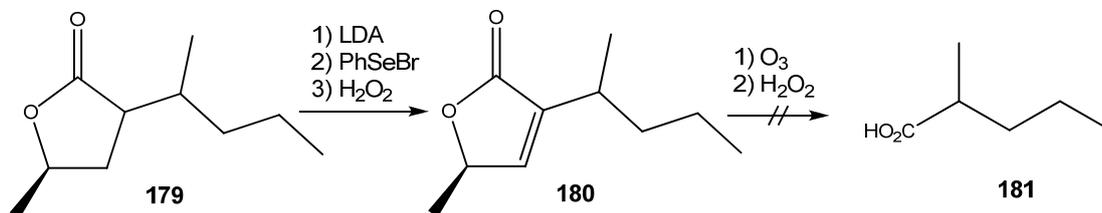
Eine oft herangezogene Methode zur Aufklärung der Struktur ist die bereits erwähnte Röntgenstrukturanalyse. Hierbei muss die Verbindung zwingend als Einkristall vorliegen. Daher zielte der erste Versuch darauf ab, mit einem vollständig gesättigten System die Kristallisation herbeizuführen, zumal bekanntermaßen bei ungesättigten Substraten die Kristallisation oft gestört ist. Die vollständige Überführung des Alkens **176** in das Produkt **179** war bei RT und Atmosphärendruck in einer katalytischen Hydrierung möglich. Die gesättigte Verbindung **179** lag aber ebenfalls als Flüssigkeit vor, so dass diese Synthese nicht dazu dienen konnte, eine kristalline Verbindung des Lactons herzustellen.



Schema 60: Hydrierung der enantiomerenreinen Verbindung **176**

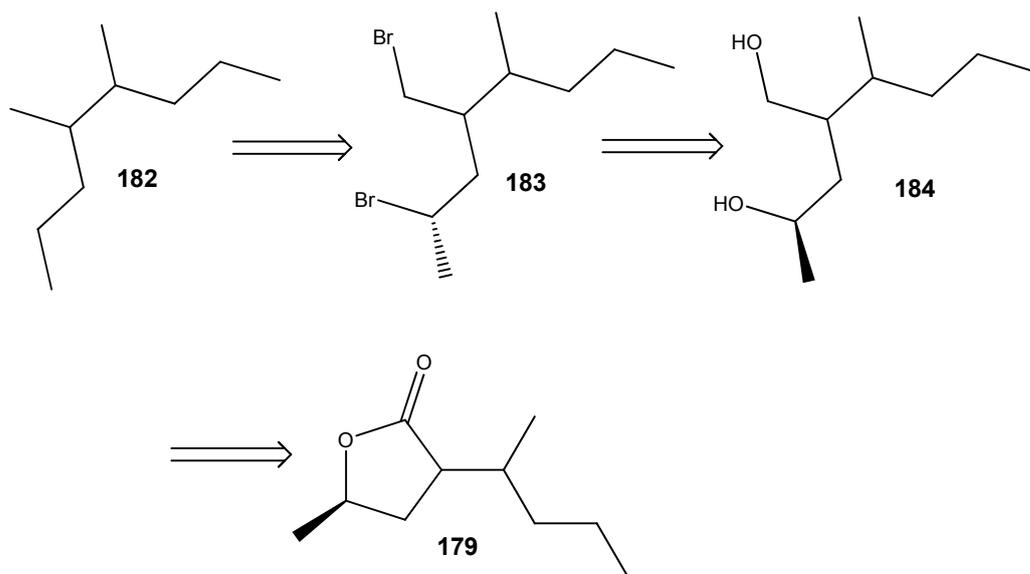
Ein völlig anderer Weg, auf dem die Bestimmung der Konfigurationen erfolgen sollte, ist im Schema 61 dargestellt. Da der spezifische Drehwert der 2-Methylpentansäure **181** bekannt ist, könnte mit Hilfe des geeigneten Syntheseweges diese Verbindung hergestellt werden und zumindest die Konfigurationsaufklärung der Allylposition durch Vergleich des Drehsinns gelingen. Die Einführung der Doppelbindung war leicht in einer Selen-Dehydrierung möglich und erfreulicherweise wurde darüber hinaus auch nur die Bildung des gewünschten Produktes beobachtet. Denkbar wäre jedenfalls auch, dass die neue Doppelbindung in der Seitenkette eingeführt werden könnte und somit eines der Stereozentren dabei verloren geht. Die zweite Stufe, die ozonolytische Spaltung des Lactons unter oxidativen Bedingungen, ist bislang

leider nicht gelungen. Auch der Einsatz von deutlich stärkeren Oxidationsmittel war erfolglos, da es dann zu einer vollständigen Zersetzung der Ausgangsverbindung kam.



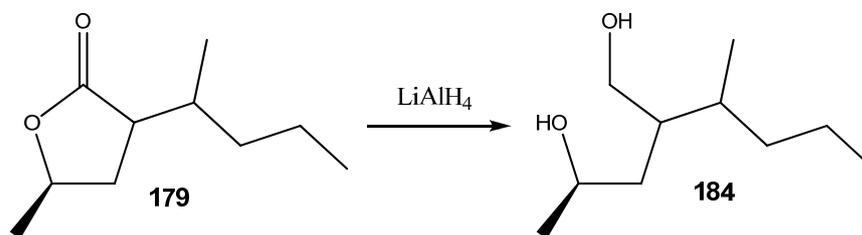
Schema 61: Synthese der Carbonsäure **181** zur Konfigurationsaufklärung

Mit nachfolgendem Syntheseweg (Schema 62) sollte vordergründig die Aufklärung der relativen Konfiguration der beiden neu gebildeten stereogenen Zentren vorgenommen werden. Das 4,5-Dimethyloctan **182** erschien aus retrosynthetischer Sicht hierfür besonders nützlich zu sein, da es einerseits leicht herstellbar sein sollte und andererseits eine Überprüfung des Produktes auf eine Vorliegende *meso*- oder *D/L*-Form bei der Aufklärung der relativen Lage der Methylsubstituent helfen könnte. Dieses sollte durch NMR-Analyse eindeutig nachweisbar sein, da im Falle der *D/L*-Form zwei Diastereomere erkennbar sein sollten.



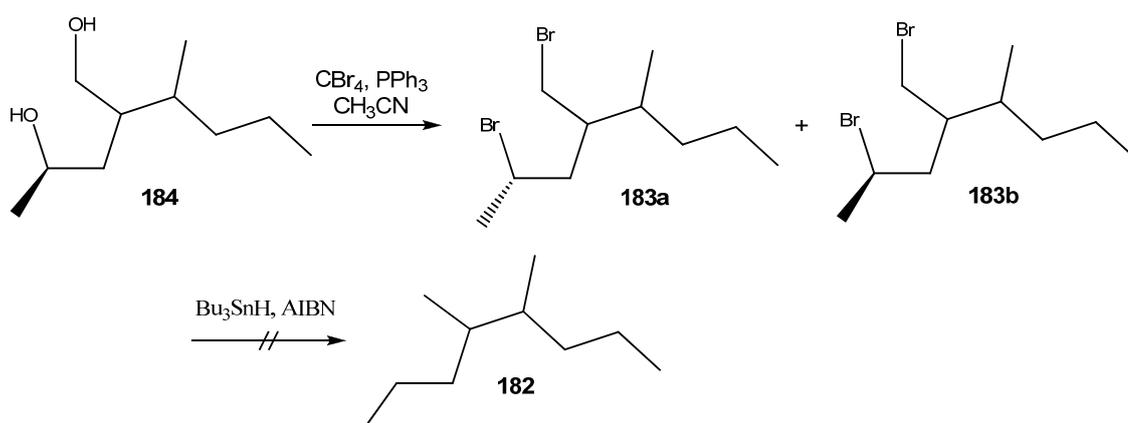
Schema 62: Retrosynthese zur Herstellung der Verbindung **182**

Die Synthese des 4,5-Dimethyloctans **182** begann mit einer reduktiven Ringöffnung der gesättigten Verbindung **179**, um so das Diol **184** zu erhalten.



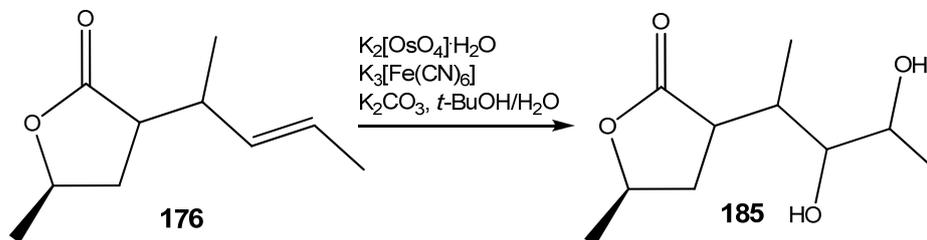
Schema 63: Reduktive Ringöffnung

In einer darauffolgenden Appel-Reaktion wurde das nahezu noch diastereomerenreine Diol in ein Bromid überführt. Hierbei wurde dann überraschenderweise ein Diastereomergemisch von 60:40 erhalten. Obwohl die Appel-Reaktion $\text{S}_{\text{N}}2$ -artig und somit stereospezifisch *anti* erfolgen sollte, könnten in diesem Fall Nachbargruppeneffekte für den beidseitigen Angriff des Bromids eine Ursache sein. Da im nächsten Schritt das Brom radikalisch entfernt werden sollte und dadurch das epimerisierte Chiralitätszentrum ohnehin verloren geht, ist die stattgefundenene Epimerisierung allerdings nicht von Bedeutung gewesen. Die Herstellung der Zielverbindung scheiterte letztlich aber trotzdem, da die radikalische Reduktion mittels Tributylzinnhydrid nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte.



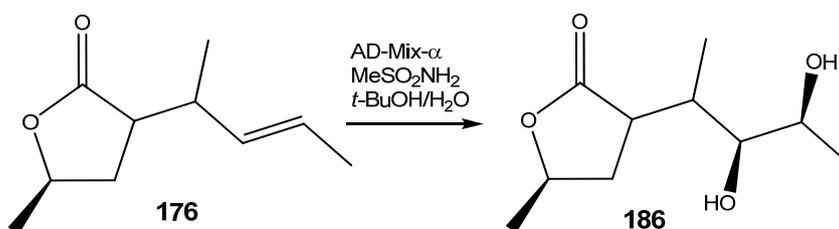
Schema 64: Appel-Reaktion und anschließender radikalischer Reduktion zum Alkan **182**

Weitere Möglichkeiten der Derivatisierung waren durch die Doppelbindung gegeben. Die ersten Synthesefolgen gingen hierbei zunächst von einer Dihydroxylierung des Alkens **176** aus.



Schema 65: *syn*-Dihydroxylierung der Verbindung **176**

Die benachbarte Methyl-Gruppe beeinflusste die Reaktion insoweit, dass ein Diastereomer des *syn*-Diols (*d.r.* 73:27) bevorzugt entstand. Auch eine enantioselektive Variante der Dihydroxylierung war möglich, wenn die im Handel erhältlichen AD-Mixe verwendet wurden. Diese sind fertige Mischungen aus $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$, $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, K_2CO_3 und einem chiralen Liganden in katalytischen Mengen.^[86] Beim Einsatz des AD-Mix- α kam es laut GC/MS-Messung zur Bildung von zwei Diastereomeren in einem Verhältnis von 90:10.



Schema 66: Asymmetrische Dihydroxylierung mittels AD-MIX

Das von K. B. Sharpless entwickelte Modell kann hierbei bei der Vorhersage der Angriffsrichtung ein sehr hilfreiches Werkzeug sein. Der Nordost-, aber besonders der Südwestquadrant, ist relativ offen und zugänglich für einen Angriff. Der Nordwest- und insbesondere der Südostquadrant bilden dagegen sterische Barrieren. In Falle des AD-Mix- α erfolgt der Angriff von der unteren Seite (α -face). Der AD-Mix- β lenkt den Angriff in Gegensatz dazu auf die obere Seite (β -face). Zur richtigen Vorhersage muss das Alken natürlich entsprechend

der Größe der Substituenten an der Doppelbindung in das Modell gelegt werden. [87]

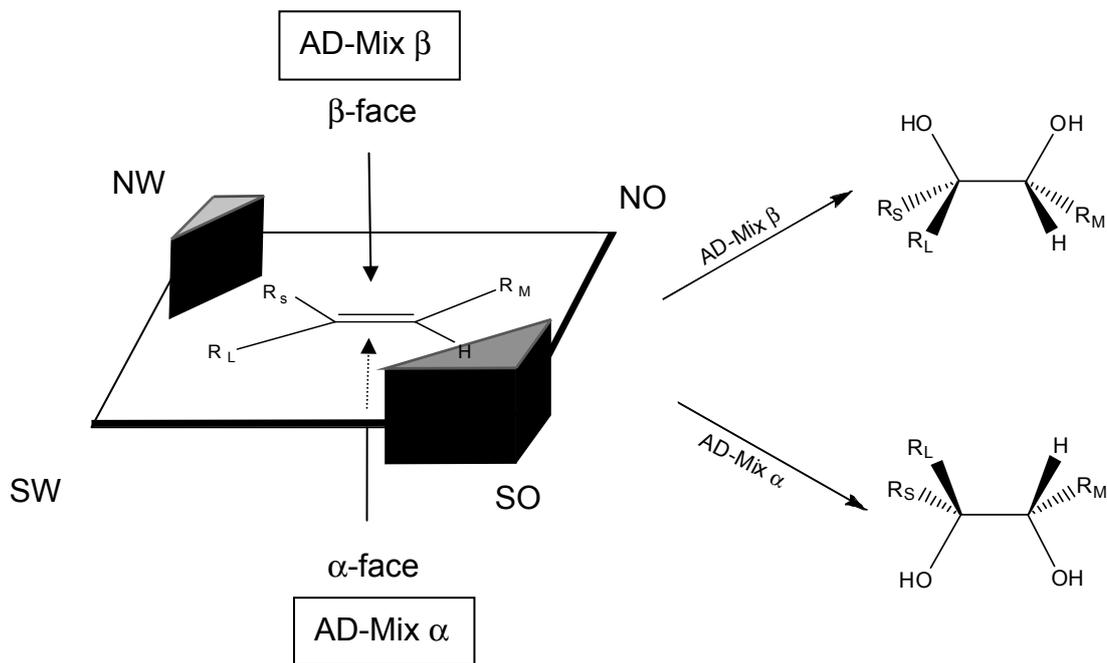
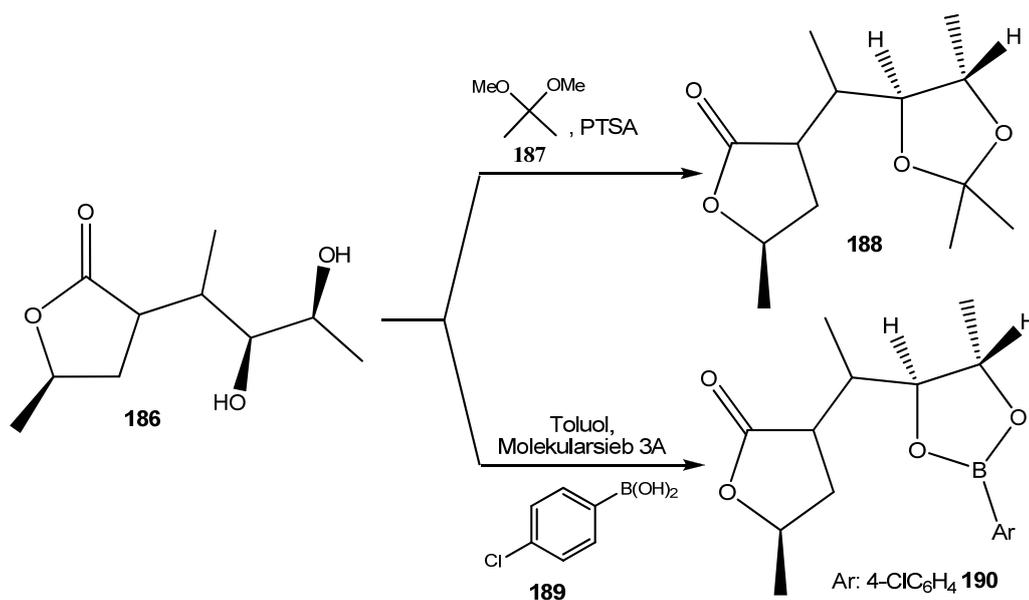


Abbildung 17: Modell zur Erklärung des selektiven Angriffs in der AD

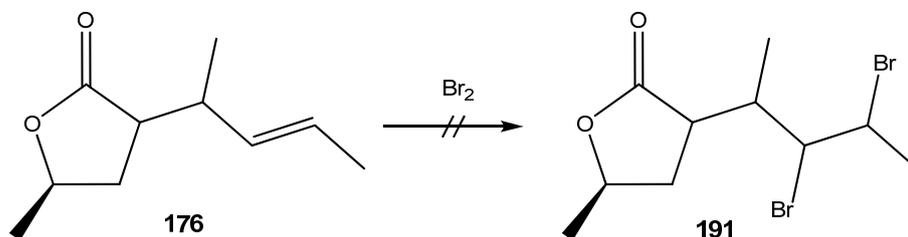
Das erzeugte vicinale Diol **186** war ein farbloses hochviskoses Öl und somit wiederum nicht für eine Kristallstrukturanalyse verwendbar. Infolgedessen wurden im Anschluss weitere Synthesen vorgenommen, die zu einer kristallinen Verbindung führen sollten. So wurde beispielsweise das Acetonid **188** oder auch der Boronsäureester **190** hergestellt.



Schema 67: Weitere Derivatisierungen des vicinalen *syn*-Diols zur Konfigurationsaufklärung

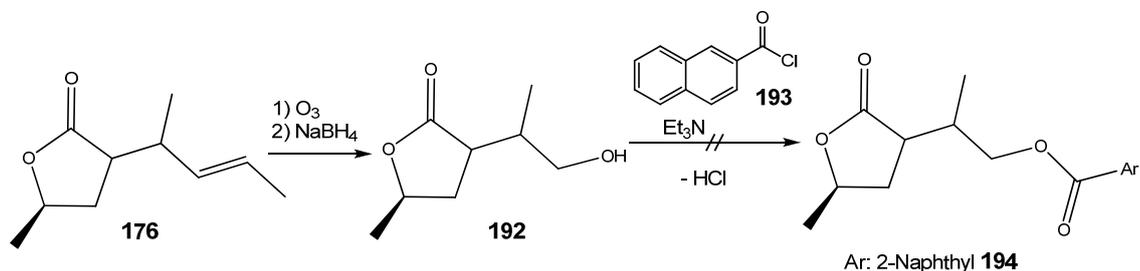
Das als Acetonid geschützte Diol **188** konnte in reiner Form gewonnen werden, während bei der Synthese des Boronsäureesters die eingesetzte Boronsäure **189** vorwiegend mit sich selbst reagierte und auf diese Weise ein Trimer bildete. Beide Derivate lagen aber abermals als Flüssigkeiten vor, so dass auch diese Synthesen bei der Aufklärung der Konfiguration mittels Röntgenstrukturanalyse nicht weiter helfen konnten.

Weiterhin wurde mit wenig Erfolg eine Bromaddition durchgeführt. Stattdessen führte diese Reaktion aufgrund von Oxidationsprozessen zu einer Zersetzung des Eduktes.



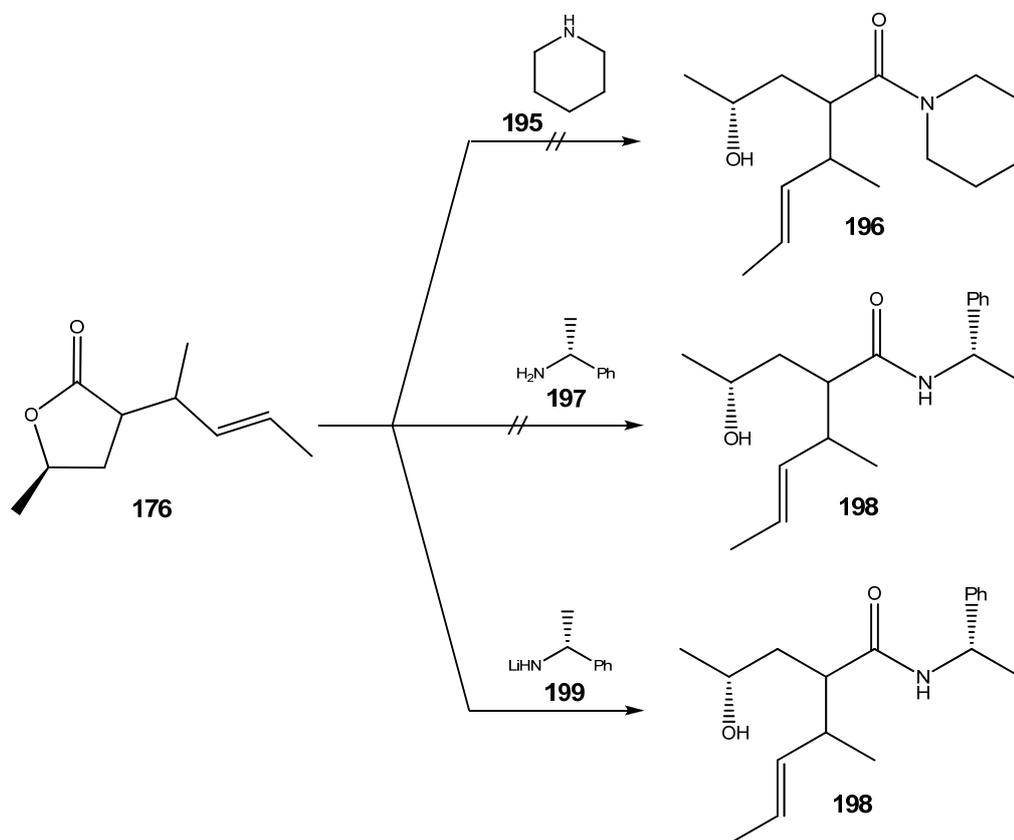
Schema 68: Bromaddition zur Herstellung der Verbindung **191**

Durch die ozonolytische Spaltung der Seitenkette unter reduktiven Bedingungen konnte der Alkohol **192** synthetisiert werden. Die anschließende Veresterung mit dem 2-Naphthylsäurechlorid **193** war dann allerdings nicht mehr möglich. Auch die hier herzustellende Verbindung **194** sollte letztendlich für eine Kristallstrukturanalyse verwendet werden.



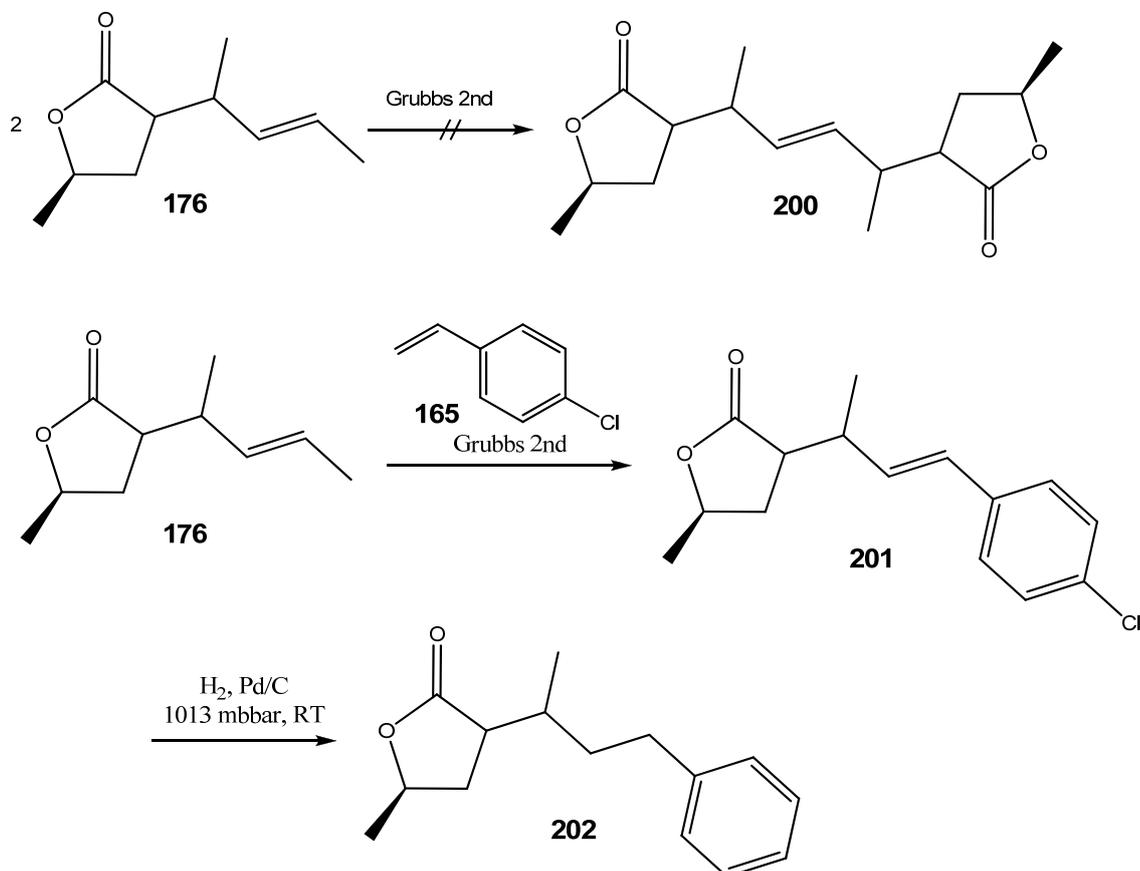
Schema 69: Synthese des Esters **194**

Ein ganz anderer Ansatz wurde mit den folgenden Additions-Elimierungs-Reaktionen (Schema 70) verfolgt. Hierbei sollte das Lacton mit Hilfe von Stickstoff-Nucleophilen geöffnet werden. Diese Reaktionen liefen jedoch nur ab, wenn sich lediglich ein Substituent am Ring befand. Zwei Substituenten in 2- und 4-Position verhinderten den Angriff des Nucleophils und es konnte auch nach mehreren Tagen Reaktionszeit keine Bildung der Produkte beobachtet werden. Erst mit einer Erhöhung der Nucleophilie durch Erzeugung des Lithiumamids **199** konnte eine Substitution erreicht werden. Hierbei war die Basizität des Nucleophils andererseits so hoch, dass es zu einer Epimerisierung kam.



Schema 70: Substitutionsreaktionen mit Stickstoff-Nucleophilen

Nachdem beim Valerolacton die Metathese die ideale Reaktion zur Gewinnung einer kristallinen Verbindung war, wurden auch hier zu diesem Zweck Kreuzmetathesen durchgeführt.

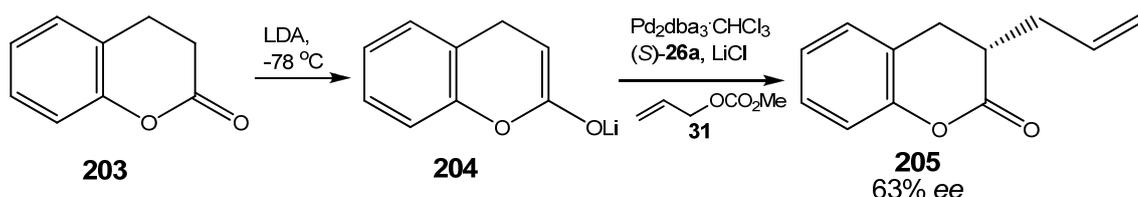


Schema 71: Metathesereaktionen mit den Allylprodukt **176**

Während die Olefinmetathese des Lactons mit sich selbst nicht realisierbar war, war die Reaktion mit dem *p*-Chlorstyrol **165** problemlos durchführbar. Das Metatheseprodukt **201** und auch das gesättigte Produkt **202** -wobei bei der Hydrierung ungewollter Weise das Chlor mit entfernt wurde- waren jedoch nicht kristallin.

3.3.2.5 2-Chromanon **203**

Auch das 2-Chromanon **203** konnte als weiteres Lacton im Rahmen dieser Arbeit erfolgreich als Nucleophil in der palladiumkatalysierten asymmetrischen allylischen Alkylierung eingesetzt werden.



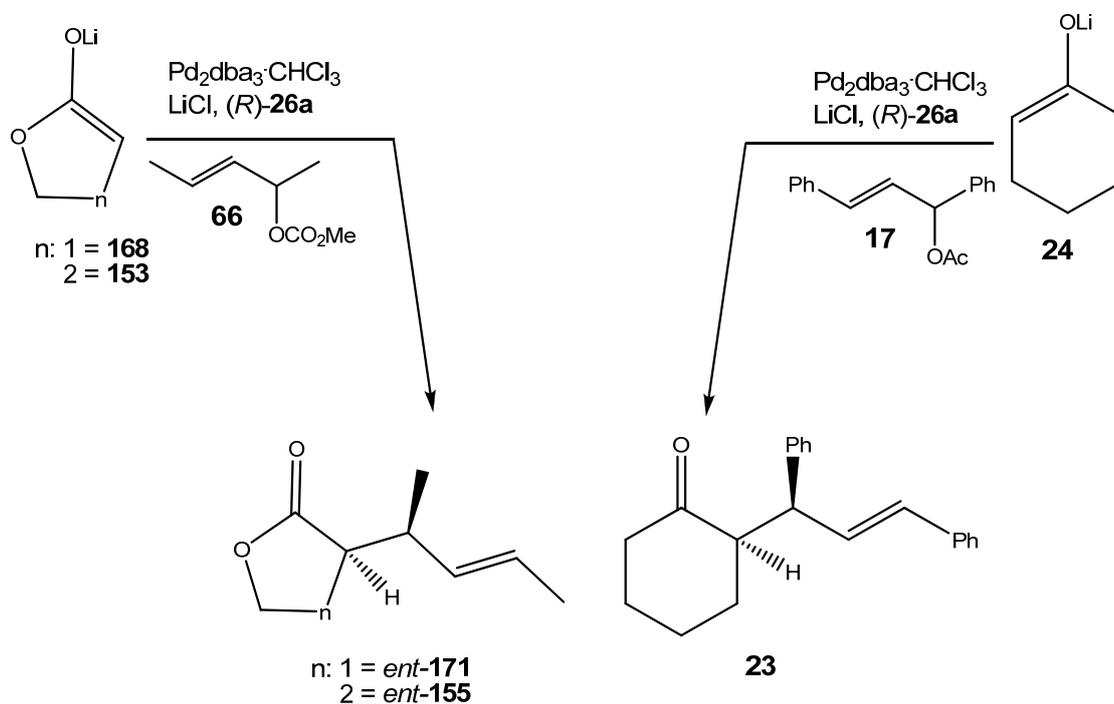
Schema 72: Enantioselektive Allylierung des 2-Chromanon **203**

Mit Hilfe des Standardprotokolls konnten mit guten Ausbeuten von 71% und einem Enantiomerenüberschuss von 63% das 3-Allyl-2-chromanon hergestellt werden. Die erreichte Enantioselektivität lag also auch bei diesem Lacton deutlich höher als beim Fünfring (maximaler ee 13.8%). Der Sechsring scheint daher eine Voraussetzung für einen hohen enantioselektiven Verlauf der palladiumkatalysierten Allylsubstitution zu sein.

3.3.3 Stereochemischer Verlauf der palladiumkatalysierten Allylsubstitution mit nichtstabilisierten Lactonenolaten

Wie bereits im Kapitel 2.3.2 beschrieben kann der Angriff der Nucleophile bei der Tsuji-Trost-Reaktion von der Palladiumseite oder von der Rückseite erfolgen. Da Lactone einen pK_s-Wert von ca. 25 haben, wären in diesem Fall beide Angriffsrichtungen denkbar.^[88] Um dieses Herauszufinden wäre eine Untersuchung mittels stereochemisch markierter Allylsubstrate notwendig gewesen. Allerdings wurden bei Allylierung mit einer 1,3-disubstituierten Allylverbindung sowohl bei den Lactonen als auch beim Cyclohexanon

dieselben Konfigurationen im Allyl- und Nucleophilteil vorgefunden (Schema 73).

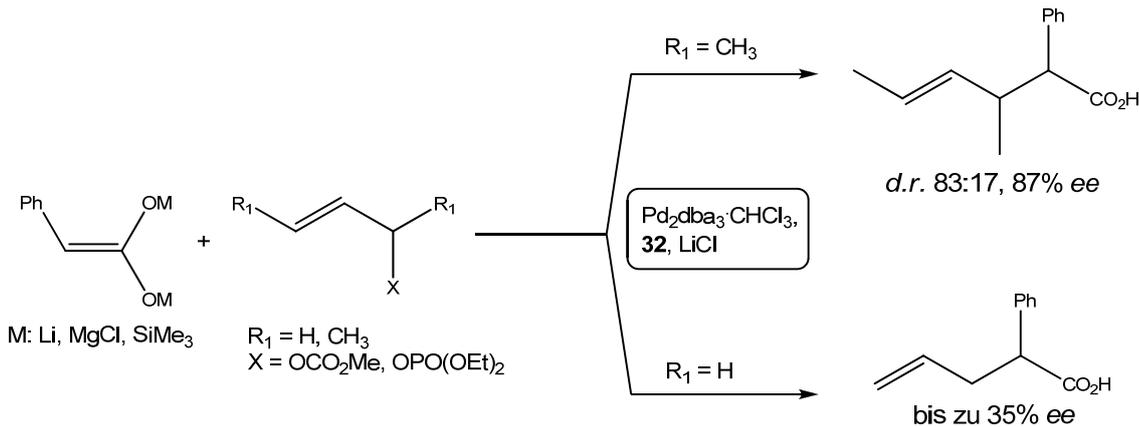


Schema 73: Vergleich der Allylsubstitutionen von Lactonen und dem Cyclohexanon

Dieses bedeutet aber zwangsläufig, dass in beiden Fällen die Angriffsrichtung des Nucleophils identisch sein muss. Da die Richtung des Angriffs mit dem Lithiumenolat des Cyclohexanons aber bereits geklärt werden konnte, wird dadurch eine erneute Untersuchung beim γ -Butyrolacton respektive δ -Valerolacton überflüssig. Der nachgewiesene rückseitige Angriff des Cyclohexanonolats kann deshalb problemlos auf die Lactone übertragen werden. ^[45; 89] Diese verhalten sich folglich auch wie „weiche“, stabilisierte Nucleophile und greifen den Allyl-Palladium-Komplex von der Palladium abgewandten Seite an. Die Substitution findet also unter Gesamtretention statt.

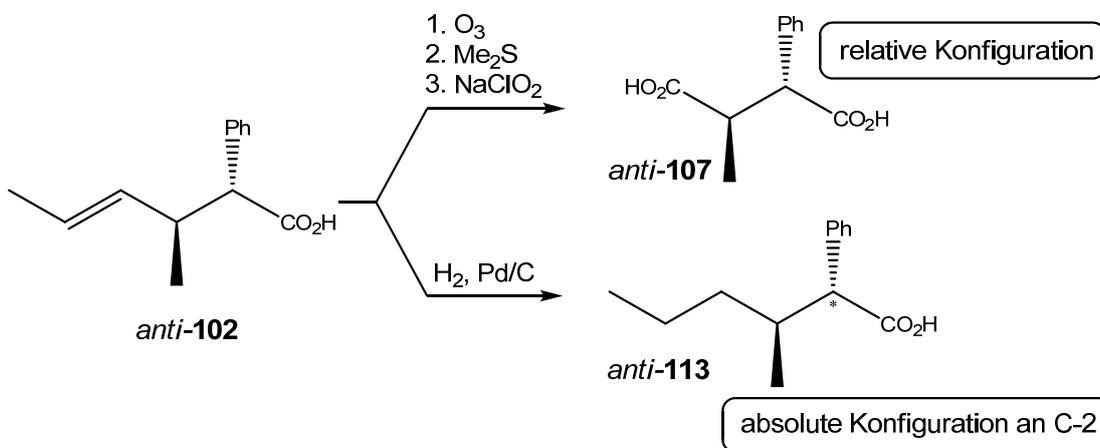
4 Zusammenfassung

Im ersten Teil dieser Arbeit konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass deprotonierte Carbonsäuren als Nucleophile für die Tsuji-Trost-Reaktion geeignet sind. Der stark limitierende Faktor, der über Jahrzehnte die Tsuji-Trost-Reaktion prägte und die Reaktion auf einige wenige Nucleophile beschränkte, konnte eindeutig hiermit widerlegt werden. Gleichzeitig konnte am Beispiel der Phenyllessigsäure ein diastereoselektiver und/oder enantioselectiver Verlauf der Allylierung aufgezeigt werden.



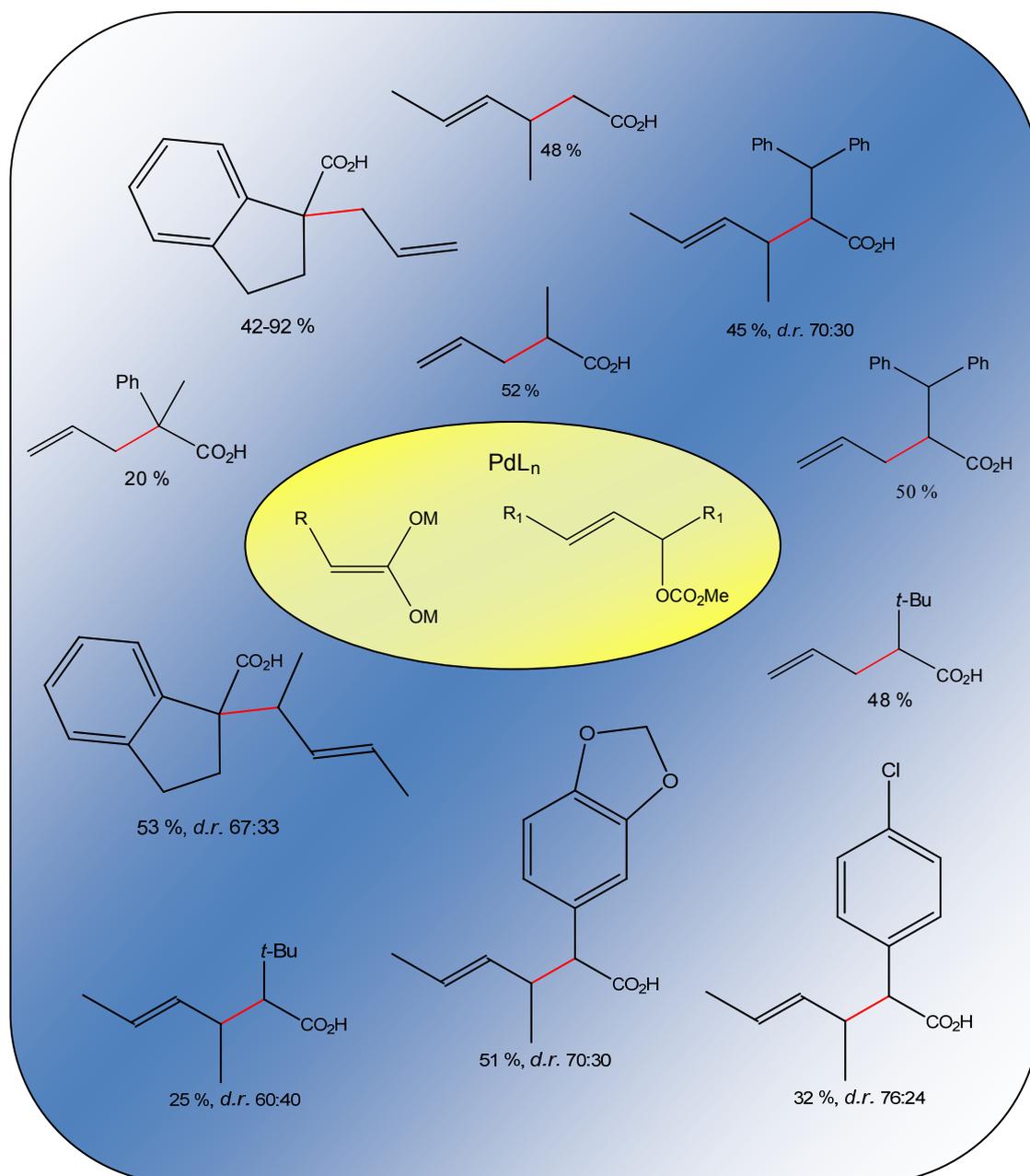
Schema 74: Diastereoselektive und/oder enantioselective Allylierung der 2-Phenyllessigsäure

Im weiteren Verlauf der Arbeit gelang zudem die oft schwierige und zeitaufwendige Aufklärung der Konfiguration aller neu gebildeten Stereozentren. So konnte zunächst die relative Zuordnung anhand der Dicarbonsäure **107** vorgenommen werden. Im Anschluss wurde die absolute Konfiguration mit Hilfe der gesättigten Verbindung **113** geklärt.

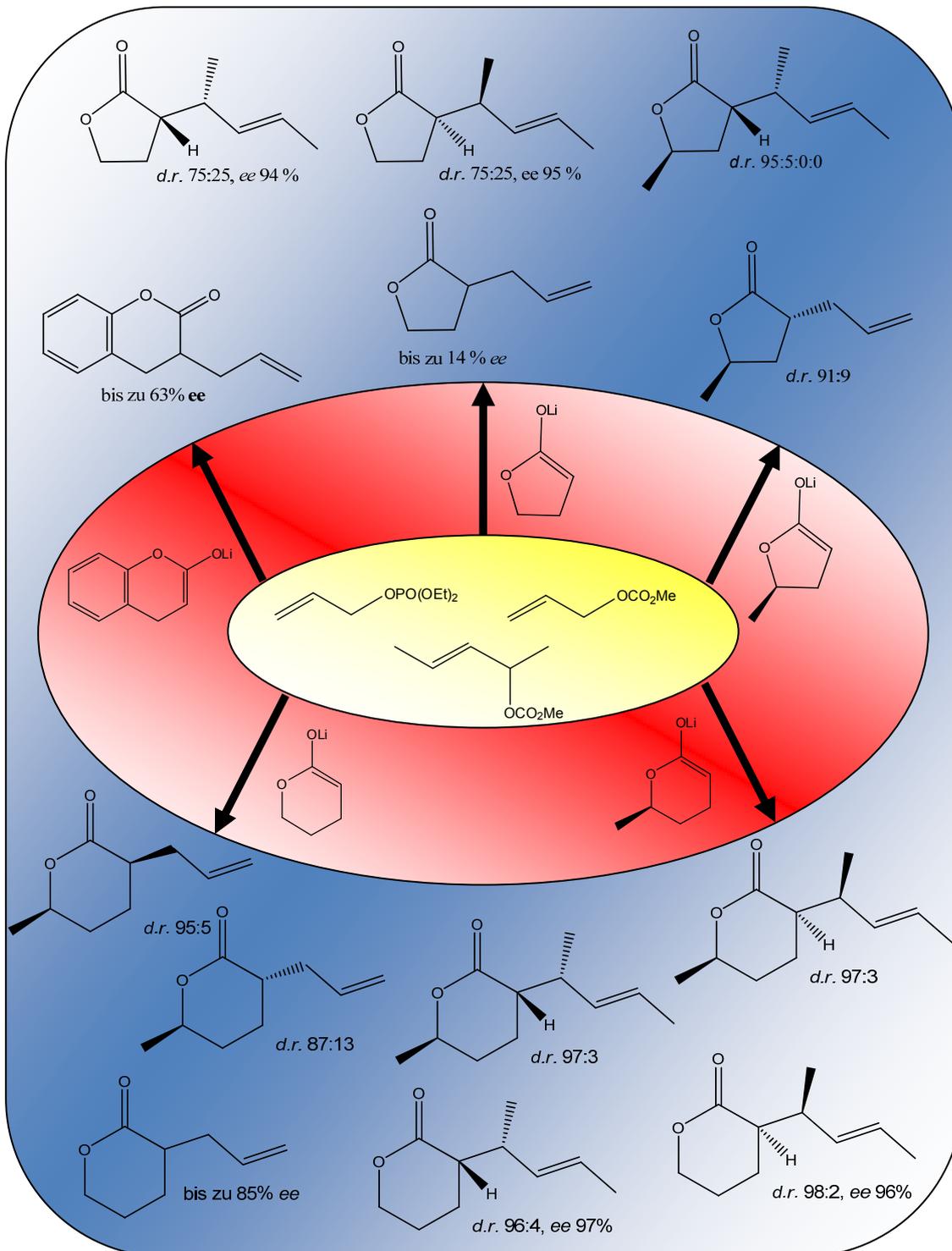


Schema 75: Versuche zur Konfigurationsaufklärung der Carbonsäure **102**

Ebenso konnte im Rahmen dieser Arbeit eine Vielzahl von weiteren Carbonsäuredianionen erfolgreich in der asymmetrischen allylischen Alkylierung getestet werden, bei denen ebenfalls ein diastereoselektiver Verlauf nachgewiesen wurde. Dadurch lässt sich das Anwendungsgebiet der Tsuji-Trost-Reaktion erheblich erweitern und das Potenzial dieser allgemeingültigen Synthesemethode zur asymmetrischen Knüpfung von Kohlen-Kohlenstoff-Bindungen erhöhen. Eine Übersicht der bisher eingesetzten Carbonsäuren ist nachfolgend abgebildet.

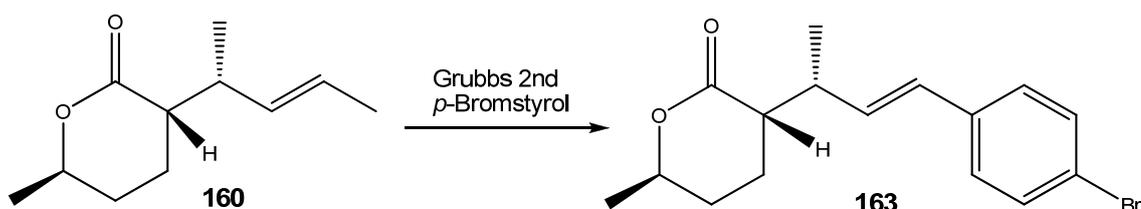


In zweiten Teil dieser Arbeit konnten Lithium-Lactonenolate erstmals diastereoselektiv und/oder enantioselektiv allyliert werden. Folglich konnte die Tsuji-Trost-Reaktion auf eine weitere große Gruppe von Nucleophilen ausgeweitet werden. Sowohl Fünfringlactone aber insbesondere die Sechsringlactone zeigten hierbei exzellente Stereoselektivitäten.



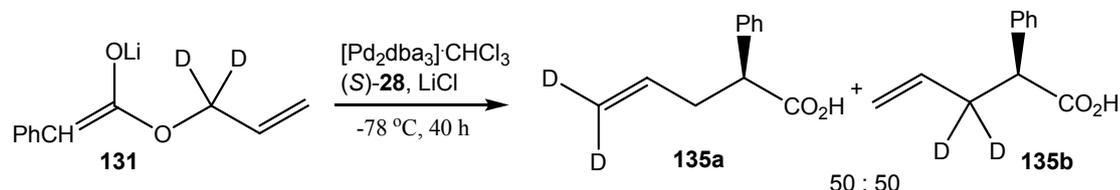
Desweiteren war auch das Lithium-Enolat des 2-Chromanons im Sinne einer Tsuji-Trost-Reaktion mit dem Allylmethylcarbonat kombinierbar, so dass alle bisher getesteten Lactonenolate problemlos als Nucleophile in der asymmetrischen allylischen Alkylierung eingesetzt werden konnten, ohne dass dabei Nebenreaktionen beobachtet wurden. Besonders bemerkenswert ist hierbei, dass die allylierten Lactone trotz des vorhandenen aciden Protons keine Tendenz zur Doppelallylierung oder Racemisierung zeigten. Deshalb war es auch nicht notwendig die Lactone durch Substituenten in α -Position zu schützen.

Zusätzlich konnte bei den Lactonen mittels einer Kristallstrukturanalyse erfolgreich eine Konfigurationszuordnung vorgenommen werden. Hierzu wurde in einer Kreuzmetathese die kristalline Verbindung **163** synthetisiert. Aufgrund der bekannten Konfiguration an der C-5 Position konnte somit nicht nur die relative, sondern schlussendlich auch die absolute Konfiguration geklärt werden. Die Stereozentren aller anderen in dieser Arbeit hergestellten Lactone ließen sich auf Grundlage dieses Ergebnisses ableiten. Zudem war für die Aufklärung der Konfiguration an der C-2 Position die CD-Spektroskopie ein sehr hilfreiches Mittel.



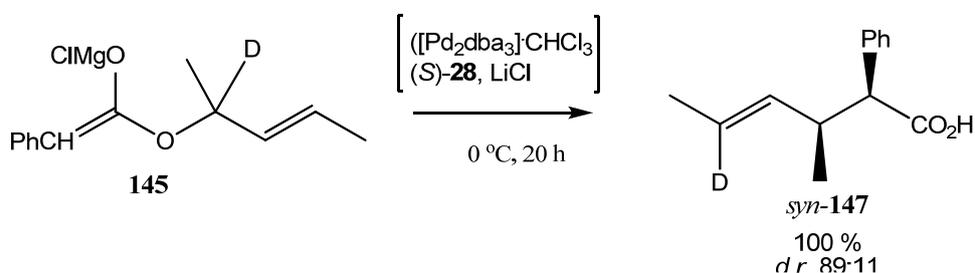
Schema 76: Grubbs-Metathese zur Konfigurationsaufklärung

Im letzten Teil dieser Arbeit wurde die Palladium(0)-katalysierte Enolat-Claisen-Umlagerung untersucht. Hierbei konnte anhand von „Scrambling“-Versuchen und „Crossover“-Experimenten ein dissoziativer und intermolekularer Verlauf der Reaktion für den Allylester **131** nachgewiesen werden.



Schema 77: Deuteriumexperiment zur Aufklärung des Mechanismus

Beim Esterenolat **145** lag dagegen eine konzertierte 3,3-sigmatrope Verschiebung vor. Aus diesem Grund wurde hierbei, anders als bei der palladiumvermittelten Allylierung ausgehend von der zweifach deprotonierten 2-Phenylessigsäure, bevorzugt das *syn*-Diastereomer gebildet. Allerdings war dieses nur in racemischer Form erhältlich.

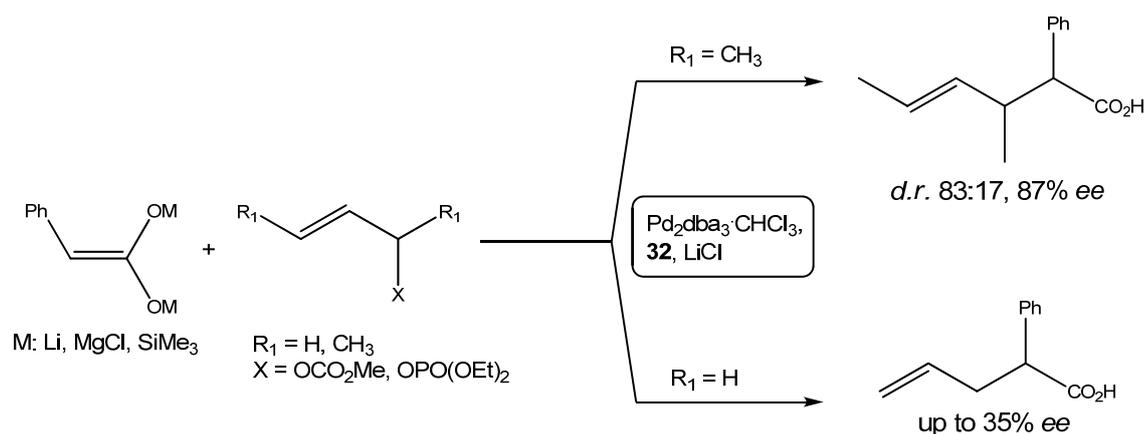


Schema 78: Deuteriumexperiment zur Aufklärung des Mechanismus

Die Enolat-Claisen-Umlagerung läuft in diesem Fall auch in Abwesenheit des Palladium-Katalysators ab. Allerdings wird die Diastereoselektivität durch den Palladium-Komplex deutlich erhöht.

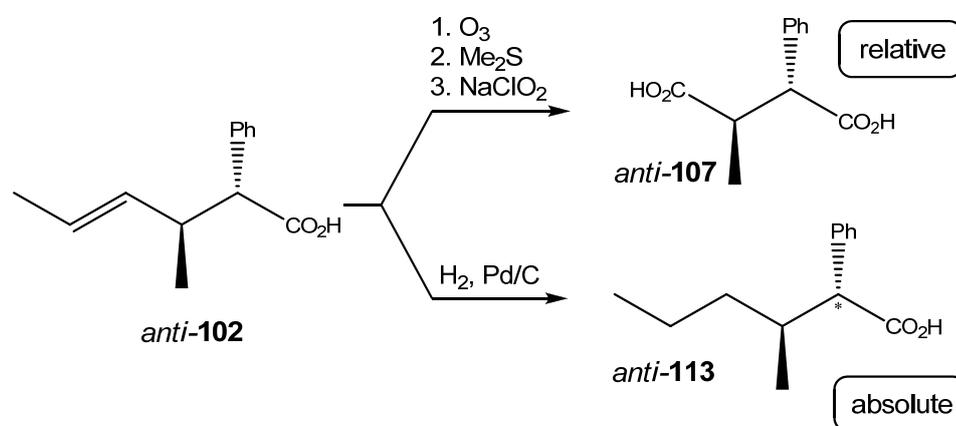
4 Summary

In the first part of this thesis, it could be shown for the first time that doubly deprotonated carboxylic acids can be used as nucleophiles in the Tsuji-Trost-Reaction. The main limiting factor of the Tsuji-Trost-Reaction in the last decades, namely the restriction to soft nucleophiles, could be overcome. In addition, a diastereoselective and/or an enantioselective route of the allylation could be demonstrated in the example of phenylacetic acid.



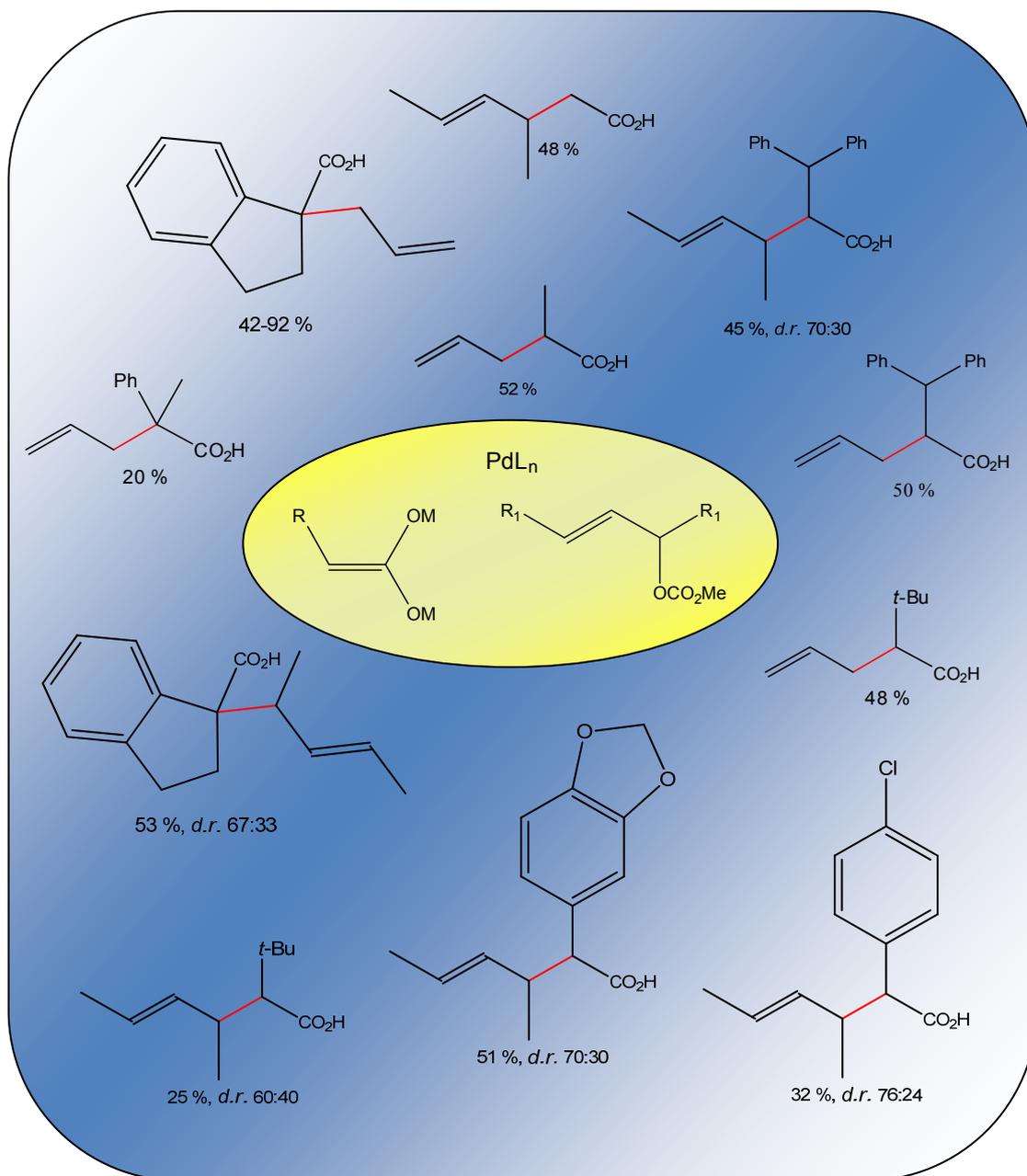
Scheme 79: Diastereoselective and/or enantioselective allylation of 2-Phenylacetic acid

In the further course of the thesis the often difficult and time consuming determination of the configurations of all newly formed stereocenters was achieved. By a synthesis of the dicarboxylic acid **107**, the relative configuration was determined first. The absolute configuration was then elucidated through formation of the saturated compound **113** and comparison of its optical rotation with data known in the literature.

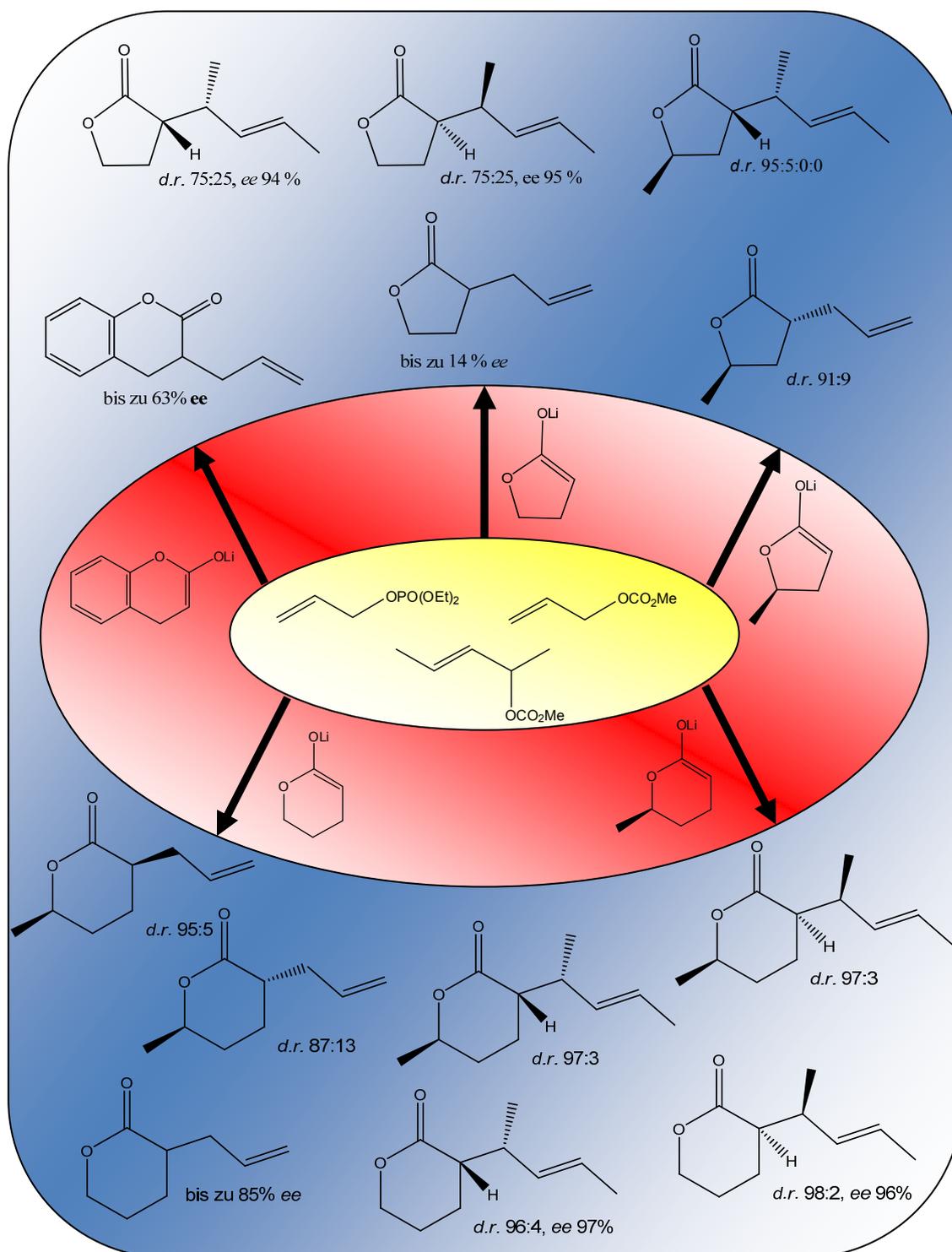


Scheme 80: Experimental determination of the configuration of the carboxylic acid **102**

Additionally the dianions of variety of carboxylic acids were successfully tested in the asymmetric allylic alkylation, that turned out to occur with substantial diastereoselectivity. Thereby the versatility of the Tsuji-Trost-Reaction is broadened and this variant opens a new way to asymmetric carbon-carbon bonds formations. The following scheme shows an overview of the so far used carboxylic acids.

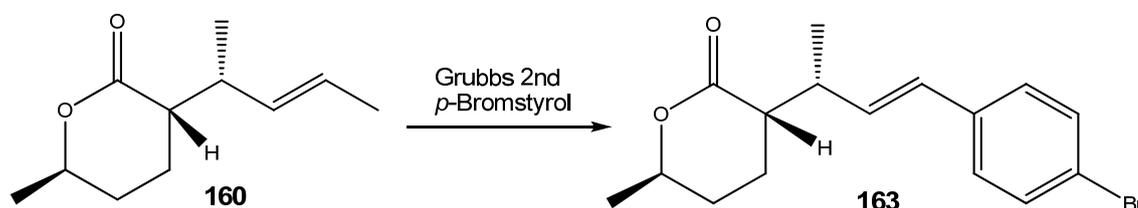


In the second part of this thesis, lithium lactone enolates could be distereoselectively and/or enantioselectively allylated for the first time. Hence the group of nucleophiles in the Tsuji-Trost-Reaction can be expanded. Indeed, five membered lactone rings and in particular the six membered lactone rings showed excellent stereoselectivities.



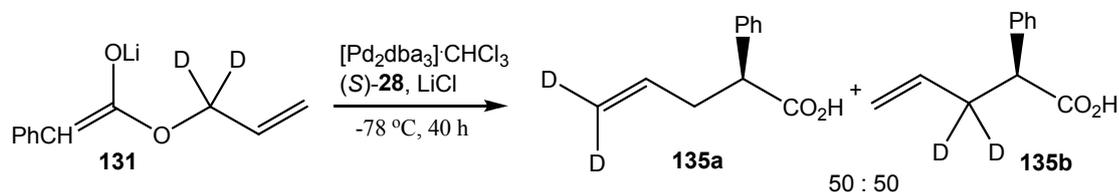
Furthermore the lithium enolate of 2-chromanone was combined in terms of a Tsuji-Trost-Reaction with allyl methyl carbonate. Thus, all the lactone enolates tested so far could be used as nucleophiles in the asymmetric allylic alkylation without observing secondary reactions. In this context, it is especially remarkable, that the allylated lactones showed no tendency to a double allylation or racemization despite the acidic proton. Therefore it was not necessary to protect the lactones by substituents in the α -position.

Additionally a configuration determination of the lactones was achieved by means of a single-crystal X-ray diffraction. For this purpose, a cross metathesis was used to synthesize crystalline compound **163**. Due to the known configuration at the C-5 position not only the relative but, in the end, the absolute configuration could be assigned. The stereocenters of all other lactones in this work were deduced from this result. In addition, CD-spectroscopy was a very helpful method to clarify the configuration on C-2 position.



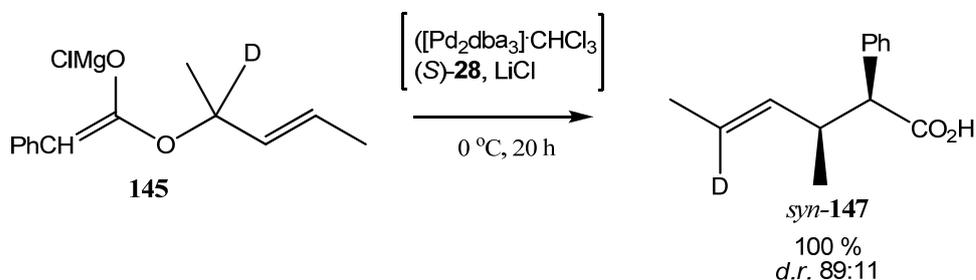
Scheme 81: Grubbs-Metathesis for the determination of the configuration

In the last part of this thesis the palladium(0)-catalyzed enolate-Claisen rearrangement was analyzed. By means of scrambling and crossover experiments, a dissociative intermolecular path of the reaction with the allylester **131** could be proven.



Scheme 82: Deuterium experiment to the elucidation of the mechanism

However, in the case of the ester **145**, a concerted 3,3-sigmatropic shift was observed. Therefore, in contrast to the palladium mediated allylation of doubly deprotonated phenylacetic acid, the *syn*-diastereomer was formed predominantly. In this case, the enolate Claisen rearrangement occurs in the absence of a palladium catalyst. Nevertheless, the diastereoselectivity is enhanced by the palladium complex.



Scheme 83: Deuterium experiment to the elucidation of the mechanism

5 Experimentalteil

5.1 Danksagungen

In erster Linie möchte ich meiner gesamten Familie danken, ohne die mein Studium kaum möglich gewesen wäre. Ein ganz großer Dank gilt auch meiner Freundin Klaudia Wieczorek für ihre große Unterstützung und Geduld während der gesamten Zeit meines Studiums, aber insbesondere während der Anfertigung dieser Arbeit.

Ganz besonders herzlich bedanken möchte ich mich bei meinen beiden Laborkollegen M. Fidan und B. Richrath für die sehr gute Zusammenarbeit und ihre große Hilfsbereitschaft.

Weiterhin danke ich allen aktiven Mitgliedern des Arbeitskreises für vielfältige Hilfen in Form von Diskussionen, Chemikalien und Gerätschaften. Frau Sabine Houben und Herrn Fabian Kruska danke ich insbesondere für die Bereitstellung der Indancarbonsäure.

An dieser Stelle möchte ich auch allen ehemaligen Mitarbeitern danken für die freundliche Aufnahme im Arbeitskreis und die schöne gemeinsame Zeit.

Dem Team der Anorganischen Chemie I und besonders Herrn Peter Behm gilt mein Dank für die Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren. Für die Anfertigung der GC-MS-Spektren danke ich Dr. Peter Tommes, Ralf Bürgel und den übrigen Team der Massenspektroskopie. Prof. Walter Frank und seinem Arbeitskreis danke ich für die Durchführung der Kristallstrukturanalysen.

Prof. Dr. Walter Thiel und Dr. Mahendra Patil danke ich für die Hilfe bei der Anfertigung von theoretischen Berechnungen zum Mechanismus der palladiumkatalysierten Allylierung von Lactonen.

Für die Aufnahme der Massenfeinbestimmungen danke ich der Abteilung Massenspektrometrie der Universität Bielefeld und besonders Herrn Dr. M. Letzel. Auch Dr. Wolfgrang Schrader und seinem Team vom Max-Planck-

Institut Mülheim möchte ich für die Anfertigung von Massenfeinbestimmungen danken. Dem Serviceteam der Pharmazeutischen Chemie danke ich für die Durchführung der Elementaranalysen.

Für die Anfertigung der chiralen HPLC-Messung möchte ich mich herzlich bei Prof. Dr. Jörg Pietruszka und seinem Arbeitskreis bedanken.

Ein ganz großer Dank gilt der DFG für die langjährige Finanzierung dieser Arbeit.

5.2 Geräte und Analytik

NMR

^1H -NMR:	Brucker DRX-500 (500 MHz)
^{13}C -NMR:	Brucker DRX-500 (200 MHz)
^{19}F -NMR	Brucker DRX-500 (470 MHz)

GC/MS:

ThermoFinnigan Trace GC Ultra
ThermoFinnigan Trace DSQ (Quadrupol MS)

Chromatographie:

- Dünnschicht: beschichtete Aluminiumfolien mit Kieselgel 60 und Fluoreszenzindikator F_{254} von Merck
- Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (0.2 – 0.5 mm) von Fluka

Chirale GC:

DANI Master GC
chirale Säulen: DN-GAMMA (25 Meter, I.D. 0.25 mm, Film 0.25 μm)
DN-BETA 25 Meter, I.D. 0.25 mm, Film 0.25 μm)

Elementaranalyse:

Perkin Elmer Series II CHN Analyzer 2400
(Institut für pharmazeutische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf aufgenommen)

Massenfeinbestimmung:

VG Sector Field MS: Autospec X

(Fakultät für Chemie – Organische Chemie I, Abteilung
Massenspektrometrie F02-217 der Universität Bielefeld)

HPLC:

Chirale HPLC-Messungen werden am „Institut für
bioorganische Chemie“ in Jülich durchgeführt

CD-Spektroskopie:

Jasco J600

Polarimetrie:

Perkin Elmer 341 mit einer Na/Halogen-Lampe

5.3 Lösungsmittel

Diethylether, Tetrahydrofuran

Zum Vortrocknen und Entfernen von Peroxiden werden die Ether einige Stunden über Kaliumhydroxid unter Rückfluss erhitzt und im Anschluss abdestilliert. Nach dem Einpressen von Natriumdraht und Zugabe einer geringen Menge Benzophenon wird der Ether in einem Dephlegmator unter Stickstoffatmosphäre mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt bis eine dunkelblaue Verfärbung durch das entstehende Benzophenylketylradikal entsteht. Die benötigten Mengen werden frisch abdestilliert und mittels einer vorher sekurierten Spritze über eine Serumkappe entnommen.

Dichlormethan

Dichlormethan wird zunächst über Calciumhydrid im Dephlegmator über mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die benötigten Mengen werden frisch abdestilliert und mittels einer vorher sekurierten Spritze über eine Serumkappe entnommen.

Ethanol, Methanol

Die Alkohole werden über etwa 5g Magnesiumspänen pro Liter über Nacht bei RT gerührt und anschließend mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abdestillieren wird der Alkohol unter Stickstoffatmosphäre und über Molsieb 4 Å gelagert und die benötigten Mengen werden frisch abdestilliert und mittels einer vorher sekurierten Spritze über eine Serumkappe entnommen.

n-Hexan

Zur Reinigung von technischem Hexan wird dieses zum Sieden erhitzt und über eine 40cm-Füllkörper-Kolonnen abdestilliert.

Toluol

Nach dem Einpressen von Natriumdraht wird Toluol in einem Dephlegmator unter Stickstoffatmosphäre mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die

benötigten Mengen werden frisch abdestilliert und mittels einer vorher sekurierten Spritze über eine Serumkappe entnommen.

5.4 Allgemeine Arbeitstechniken

Die meisten nachfolgend beschriebenen Arbeitsschritte und Reaktionen haben unter Ausschluss von Sauerstoff und Feuchtigkeit zu erfolgen. Um diese Reaktionsbedingungen zu gewährleisten, wird im Labor eine kombinierte Vakuum-Stickstoff-Linie verwendet. Über diese Apparatur können die Glasapparaturen wahlweise mit einer Drehschieberölpumpe oder mit der universitätsinternen Stickstoffringleitung verbunden werden.

Der Stickstoff gelangt zunächst über einen mit Silikonöl gefüllten Blasenähler und anschließend durch ein mit Sicapent[®] (Phosphorpentoxid mit Feuchtigkeitsindikator auf Trägermaterial) gefülltes U-Rohr zur Linie. Im Anschluss an die Linie ist ein Überdruckventil angeschlossen, um einen konstanten Überdruck zu gewährleisten und das Eindringen von Feuchtigkeit und Luftsauerstoff zu verhindern. Zwischen der Vakuum-Stickstoff-Linie und Drehschieberölpumpe befinden sich zwei mit Flüssigstickstoff gefüllte Kühlfallen.

Vor jeder Reaktion werden die zu verwendenden Glasgeräte im Trockenschrank bei 90 °C vorgetrocknet. Vor Reaktionsbeginn werden alle Reaktionskolben jeweils dreimal evakuiert und mit Stickstoff belüftet. Diesen Vorgang nennt man sekurieren. Feststoffe oder hochsiedende Flüssigkeiten können vor dem Sekurieren in den Kolben eingewogen werden.

Verschlossen werden die Kolben mit Serumkappen und falls nötig mit Parafilm M[®] abgedichtet, so dass Flüssigkeiten problemlos über Kanülen zugegeben werden können. Das nachträgliche Einbringen größerer Mengen Lösungsmittel oder Feststoffe kann bei geöffnetem Schliff im kräftigen Stickstoffgegenstrom erfolgen. Vorzugsweise verwendet werden Schlenckkolben, die einen langen Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie haben und somit leichter in tiefe Dewar-Gefäße getaucht werden können.

Die Innentemperatur wird mit einem Thermometer der Firma Hanna Instruments (Model: H93530) mit Einstechfühler (Model HI 766 PC Typ K) oder mittels Drahtfühler (Model: HI 7665 Typ F) gemessen.

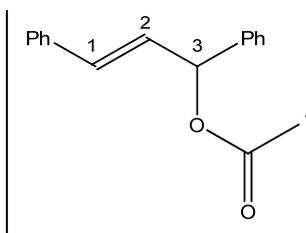
Für Temperaturen um 0 °C wird in einem Dewargefäß zerstoßenes Eis mit Wasser versetzt. Bis zu -18 °C lassen sich mit einer Mischung aus

zerstoßenem Eis und Natriumchlorid im ungefähren Verhältnis von drei zu eins erzielen. Für Temperaturen um -78 °C wird ein Aceton-Trockeneis-Kältebad verwendet. Um diese niedrigen Temperatur über einen längeren Zeitraum beizubehalten, werden die Dewargefäße mit Styroporplatten verschlossen.

5.5 Allylsubstrate

Das Diethylallylphosphat **65** (Aldrich 525855, CAS 3066-75-9) sowie das Allylacetat **64** (Aldrich 185248, CAS 591-87-7) sind kommerziell erhältlich. Das 1,3-Diphenylallylacetat **17** wurde von Thorsten Meier nach der in seiner Dissertation beschriebenen Methode hergestellt und zur Verfügung gestellt. [66]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.14 (s, 3 H, H-4), 6.35 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 15.8$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 1 H, H-2), 6.44 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.93$ Hz, 1 H, H-3), 6.64 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 15.7$ Hz, 1 H, H-1), 7.24-7.45 (m, 10 H, Ph) ppm



5.5.1 Allylcarbonate

5.5.1.1 Allylmethylcarbonat 31 (AAV 1)

34.2 mL (29 g, 0.5 mol) Allylalkohol werden in 40.4 mL (39.6 g, 0.5 mol) trockenem Pyridin gelöst und mittels einer Eis/Kochsalz Kältemischung auf -18 °C gekühlt. Anschließend werden unter ständigem Rühren 38.8 mL (47.3 g, 0.5 mol) Chlorameisensäuremethylester bei dieser Temperatur zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das ausgeschiedene Pyridin-Chlorhydrat mit Wasser in Lösung gebracht und die gesamte Reaktionslösung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die gesammelte organische Phase wird im Anschluss mit verd. Schwefelsäure versetzt und mehrmals mit Wasser gewaschen, um die noch enthaltenden Pyridin-Reste zu entfernen. Daraufhin wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Durch fraktionierte

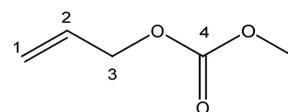
Destillation bei 35-45 °C und 18 mbar wird das Allylmethylcarbonat **31** in reiner Form als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 39.5 g (0.34 mol, 68% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.79 (s, 3 H, H-5), 4.63 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 5.7 Hz, 2 H, H-3), 5.27 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 10.56 Hz, 1 H, *cis* H-1), 5.35 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 17.4 Hz, 1 H, *trans* 1-H), 5.88-5.98 (m, 1 H, H-2) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 54.8 (C-5), 68.5 (C-3), 118.8 (C-1), 131.6 (C-2), 155.6 (C-4) ppm

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[90] überein



5.5.1.2 1,3-Dimethylallylmethylcarbonat ((*E*)-Methylpent-3-en-2-ylcarbonat) **66** (AAV 2)

In einem sekurierten Vierhalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, einem Innenthermometer, KPG-Rührer und einem Tropftrichter, der mit einem Septum verschlossen wird, werden 100 mL (0.3 mol) Methylmagnesiumchlorid-Lsg. (3.0 M in THF) mit 125 mL THF, abs. verdünnt und mittels Kochsalz-Kältebad auf unter 0 °C gekühlt. Unter Rühren werden 21.2 mL (18 g, 0.257 mol) *E*-Crotonaldehyd so zugetropft, dass die Innentemperatur nicht über +3 °C steigt. Nach beendeter Zugabe wird der Tropftrichter mit 5 mL THF, abs. gespült und die Reaktionslösung für weitere 2 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Gemisch auf -78 °C abgekühlt und über den Tropftrichter 24 mL (29g, 0.312 mol) Chlorameisensäuremethylester zugegeben. Die Temperatur sollte hierbei nicht über -70 °C steigen. Der Trichter wird dann erneut, nachdem alles zugetropft wurde, mit 5 mL THF, abs. gespült. Die Reaktionsmischung wird

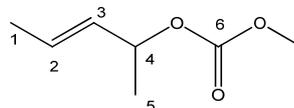
über Nacht und ständigem Rühren auf RT erwärmt und daraufhin zu 150 mL Pufferlösung pH7 gegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das gelbliche Rohprodukt wird bei 32 mbar und 68-69 °C fraktioniert destilliert.

Ausbeute: 24.9 g (0.173 mol, 67% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.24 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.6 Hz, 3 H, H-5), 1.61 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.3 Hz, 3 H, H-1), 3.66 (s, 3 H, H-7), 5.02-5.1 (m, 1 H, 4-H), 5.41 (dd, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.6 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 15.8 Hz, 1 H, H-3), 5.64-5.73 (m, 1 H, H-2) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 17.4 (C-1), 20.1 (C-5), 54.1 (C-7), 75.1 (C-4), 128.8 (C-2), 130.1 (C-3), 154.9 (C-6) ppm

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[91] überein



5.5.2 Allylalkohole

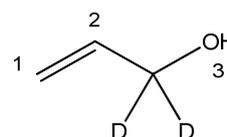
5.5.2.1 1,1-Dideuterioprop-2-enol 128 (AAV 3)^[92]

In einem Dreihalskolben, versehen mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, einem Innenthermometer und einem Tropftrichter, der mit einem Septum verschlossen wird, werden 5 g (0.119 mol) Lithiumaluminiumdeuterid eingewogen und anschließend sekuriert. Über eine Kanüle werden 300 ml Diethylether, abs. zugegeben und die Suspension mittels Eisbad auf 0 °C gekühlt. Der Tropftrichter wird mit 16.25 ml (18.1 g, 0.2 mol) Acrylsäurechlorid,

gelöst in 100 ml Diethylether, abs., gefüllt und zur Reaktionslösung so zugetropft, dass die Temperatur +5 °C nicht übersteigt. Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch noch weitere 2 h bei RT gerührt und danach wieder auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wird vorsichtig mit Wasser hydrolysiert und das Reaktionsgemisch mit einer 15%igen Natronlauge versetzt. Der hierbei gebildete Niederschlag wird abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Das Filtrat wird danach über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die zurückbleibende Flüssigkeit wird in einer Vakuumdestillation gereinigt. Bei 66 mbar und einer Übergangstemperatur von 35-38 °C wird das reine Produkt erhalten.

Ausbeute: 3.32 g (0.055 mol, 28% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.16$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.7$ Hz, 1 H, *cis* H-1), 5.28 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 17.0$ Hz, 1 H, *trans* H-1), 6.0 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 10.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 17.3$ Hz, 1 H, H-2) ppm

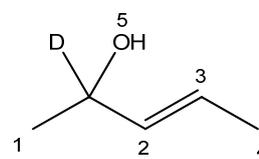


5.5.2.2 2-Deuteriopent-3-en-2-ol 144

Der Allylalkohol wurde nach der oben beschriebenen Methode AAV 3 hergestellt. Als zu reduzierende Komponente wurde das Pent-3-en-2-on äquimolar zum Lithiumaluminiumdeuterid eingesetzt. Aufgrund der Sauberkeit des Rohproduktes wurde dieses nicht weiter gereinigt und sofort für die nächste Stufe verwendet.

Rohausbeute: 3.2 g (0.037 mol, 61% d. Th.) [Ansatzgröße: 0.06 mol]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.24$ (s, 3 H, H-1), 1.69 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$ Hz, 3 H, H-4), 5.53 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 15.1$ Hz, 1 H, H-2) 5.65 (dq, $^3J_{\text{H,H}} = 15.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.4$ Hz, 1 H, H-3) ppm

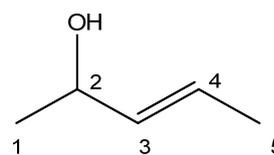


5.5.2.3 (*E*)-Pent-3-en-2-ol (AAV 4) ^[66]

In einem zuvor sekurierten 500 mL Dreihalskolben werden 100 mL (0.3 mol) Methylmagnesiumchlorid-Lsg. (3.0 M in THF) in 150 mL THF, abs. vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Dazu werden unter Rühren 24.7 ml (21.03 g, 0.3 mol) (*E*)-Crotonaldehyd durch einen Tropftrichter zugetropft, so dass die Innentemperatur +6 °C nicht übersteigt. Die Reaktionslösung wird darauf für 4 h bei RT nachgerührt bevor bei 0 °C mit 500 mL einer vorgekühlten gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert wird. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige dreimal mit jeweils 75 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dann nacheinander mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Anschließend wird über Magnesiumsulfat getrocknet, gefiltert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt destillativ bei 110 mbar und 60 °C.

Ausbeute: 14.6 g (0.17 mol, 57% d. Th.)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (d, ³J_{H,H} = 6.3 Hz, 3 H, H-1), 1.67 (d, ³J_{H,H} = 6.3 Hz, 3 H, H-5), 4.2-4.29 (m, 1 H, H-2), 5.49-5.55 (m, 1 H, H-3), 5.63 (dq, ³J_{H,H} = 6.35 Hz, ³J_{H,H} = 14.4 Hz, 1 H, H-4) ppm



5.5.3 Allylester

5.5.3.1 1,1-Dideuterioprop-2-en-1-yl-2-phenylacetat 130 (AAV 5) ^[93]

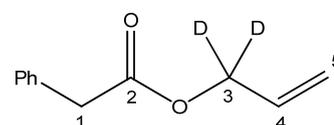
Zunächst werden 1.19 g (0.02 mol) des 1,1-Dideuterioprop-2-enols in einem 50mL-Einhalskolben gegeben. Dieses wird in 4.16 mL (3.03 g, 0.03 mol) Triethylamin gelöst und anschließend bei RT mit 2.65 mL (3.09 g, 0.02 mol) Phenylacetylchlorid versetzt. Nach einer Rührzeit von 3 h wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand in 200 mL Ethylacetat aufgenommen. Nach dreimaligem Waschen mit jeweils 50 mL Wasser wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Danach wird das Trockenmittel entfernt und das Rohprodukt am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit.

Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch eine Vakuumdestillation. Das Produkt kann bei $2.9 \cdot 10^{-1}$ mbar und einer Übergangstemperatur von 74-76 °C isoliert werden.

Ausbeute: 3.2 g (0.018 mol, 90% d. Th.)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.66 (s, 2 H, H-1), 5.22 (d, ³J_{H,H} = 10.4 Hz, 1 H, *cis* H-5), 5.28 (d, ³J_{H,H} = 17.0 Hz, 1 H, *trans* H-5), 5.9 (dd, ³J_{H,H} = 10.4 Hz, ³J_{H,H} = 17.3 Hz, 1 H, H-4), 7.26-7.36 (m, 5 H, Ph) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 41.3 (C-1), 118.4 (C-5), 127.1 (C-arom.), 128.6 (C-arom.), 129.3 (arom.), 131.9 (C-4), 133.9 (C-arom.), 171.3 (C-2) ppm

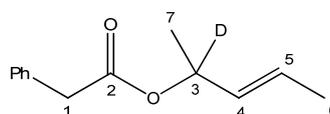


5.5.3.2 (*E*)-2-Deuteriopent-3-en-2-yl-2-phenylacetat 145

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5. Der Allylester wird bei $5.1 \cdot 10^{-1}$ mbar und 90-94 °C abdestilliert.

Ausbeute: 4 g (0.019 mol, 53% d. Th.) [Ansatzgröße: 0.037 mmol]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.27$ (s, 3 H, H-7), 1.68 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.62$ Hz, 3 H, H-6), 3.6 (s, 2 H, H-1), 5.46 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 15.1$ Hz, 1 H, H-4), 5.69 (dq, $^3J_{\text{H,H}} = 15.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.5$ Hz, 1 H, H-5), 7.24-7.34 (m, 5 H, Ph) ppm;

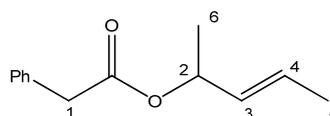


5.5.3.3 (*E*)-Pent-3-en-2-yl-2-phenylacetat 140

Auf Grundlage der AAV 5 kann der Allylester **140** hergestellt werden. Hierzu wird der nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4 synthetisierte Alkohol verwendet. Das Rohprodukt wird mittels Vakuumdestillation bei $6.6 \cdot 10^{-1}$ mbar gereinigt, wobei bei einer Übergangstemperatur von 79-80 °C der Ester abdestilliert wird.

Ausbeute: 26.5 g (0.13 mol, 77% d. Th.) [Ansatzgröße: 0.169 mol]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.27$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$ Hz, 3 H, H-6), 1.67 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.62$ Hz, 3 H, H-5), 3.59-3.61 (m, 2 H, H-1), 5.29-5.35 (m, 1 H, H-2), 5.43-5.51 (m, 1 H, H-3), 5.65-5.73 (m, 1 H, H-4), 7.24-7.35 (m, 5 H, Ph) ppm



5.6 Darstellung der Nucleophile (Lacton-/Allylesterenolate und Säuredianionen)

5.6.1 Lithiumenolate der Lactone (AAV 6)

In einem sekurierten 100mL-Schlenckkolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuumlinie versehen mit einem Magnetrührstab, einem Septum und einem Innenthermometer werden 0.70 mL (5 mmol) Diisopropylamin, p.a. in 25 mL THF, abs. gelöst und anschließend mittels einer Aceton/Trockeneis-Mischung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dazu werden mit Hilfe einer sekurierten Spritze 3.15 mL (5 mmol) einer 1.6 M Lsg. von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan zugetropft, so dass die Innentemperatur nicht über $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ steigt. Nach beendeter Zugabe wird das Aceton/Trockeneis-Kältebad durch ein Eis/Wasserbad ersetzt und die Reaktionslösung bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 30 min. gerührt. Dann kühlt man erneut auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ab und gibt 5 mmol des entsprechenden Lactons, gelöst in 5 mL THF, abs., mittels sekuriertes Spritze tropfenweise dazu. Hierbei darf die Innentemperatur $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ nicht übersteigen. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch bis zu weiteren Umsetzung, aber für mindestens eine weitere Stunde, bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. In einigen Fällen entsteht hierbei eine leichte Trübung in der fertigen Enolat-Lösung.

5.6.2 Lithiumenolate der Allylester

Allylesterenolate werden analog zu den Lactonenolaten (AAV 6) hergestellt. Die fertige Enolat-Lsg. zeigt im Falle des Allylphenylacetats allerdings eine deutliche Gelbfärbung, die schon bei den ersten Tropfen des Allylesters zu sehen ist. Diese fertige Lithiumenolat-Lsg. kann ebenfalls bis zur weiteren Umsetzung bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ problemlos gehalten werden.

5.6.3 Magnesiumchloridenolate der Allylester (AAV 7)

In einem sekurierten 100mL-Schlenckkolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuumlinie versehen mit einem Magnetrührstab, einem Septum und einem Innenthermometer werden 2.5 mL (5 mmol) einer 2 M Lsg. von Diisopropylmagnesiumchlorid in THF mit weiteren 25 mL THF, abs. verdünnt. Diese Lösung wird mit Hilfe eines Eis/Wasserbades auf 0 °C gekühlt und anschließend der in 5 mL THF, abs. gelöste Allylester durch eine Spritze zugetropft. Hierbei sollte die Temperatur +2 °C nicht übersteigen. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch für weitere 2 h bei 0 °C gerührt. Die Lösung färbt sich dabei orange/gelb.

5.6.4 Herstellung eines zweifach lithiierten Säuredianions (AAV 8)

In einem sekurierten 100mL-Schlenckkolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuumlinie versehen mit einem Magnetrührstab, einem Septum und einem Innenthermometer werden 1.41 mL (10 mmol) Diisopropylamin, p.a. in 40 mL THF, abs. gelöst und anschließend mittels einer Aceton/Trockeneis-Mischung auf -78 °C gekühlt. Dazu werden mit einer sekurierten Spritze 6.25 mL (10 mmol) einer 1.6 M Lsg. von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan so zugetropft, dass die Innentemperatur nicht über -70 °C steigt. Nach beendeter Zugabe wird das Aceton/Trockeneis-Kältebad durch ein Eis/Wasserbad ersetzt und die Reaktionslösung bei 0 °C für 30 min. gerührt. Dann gibt man 5 mmol der entsprechenden Carbonsäure, gelöst in 5 mL THF, abs., mit einer sekurierten Spritze tropfenweise dazu. Hierbei darf die Innentemperatur die +2 °C nicht übersteigen. Nach beendeter Zugabe lässt man das Reaktionsgemisch bei RT für mindestens 1 h rühren. Hierbei färbt sich die Reaktionslösung in

Abhängigkeit von der Carbonsäure von gelb bis rot.³ Kurz vor der weiteren Umsetzung wird die Dianion-Lösung auf die gewünschte Temperatur abgekühlt.

5.6.5 Herstellung der Magnesiumchlorid-Säuredianionen (AAV 9)

In einem sekurierten 100mL-Schlenckkolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie versehen mit einem Magnetrührstab, einem Septum und einem Innenthermometer werden 5 mL (10 mmol) einer 2 M Lsg. von Diisopropylmagnesiumchlorid in THF mit weiteren 40 mL THF, abs. verdünnt. Diese Lösung wird mit Hilfe eines Eis/Wasserbades auf 0 °C gekühlt und anschließend 5 mmol der Carbonsäure, gelöst in 5 mL THF, abs., mit einer sekurierten Spritze zugetropft. Hierbei sollte die Temperatur +2 °C nicht übersteigen. Nach beendeter Zugabe rührt man für weitere 2 h das Reaktionsgemisch bei RT. Die Lösung färbt sich dabei gelb/braun und kann dann auf die gewünschte Umsetzungstemperatur abgekühlt werden.

5.7 Allylsubstitution unter Palladiumkatalyse zur Herstellung α -allylierter Lactone (AAV 10)

In einem 100mL-Schlenckkolben, der mit einem Magnetrührstab versehen ist, werden 25.9 mg Tris(dibenzylidenaceton)bispalladium(0)-Chloroformaddukt (25 μ mol, 0.5 mol% bezogen auf die Allylkomponente), 62.3 mg (S)-BINAP (100 μ mol, 2 mol% bezogen auf die Allylkomponente) und, falls benötigt, 0.51 g Lithiumchlorid (12 mmol, 2.4 äquivalente bezogen auf die Allylkomponente)

³ Bei der zweifach lithiierten Essigsäure tritt hierbei eine Trübung auf und das Reaktionsgemisch hat eine gelartige Konsistenz.

eingewogen. Der Kolben wird mit Septen verschlossen und anschließend mit der Stickstoff-Vakuum-Linie verbunden. Danach wird der Kolben für mindestens 4 h evakuiert, um die letzten Feuchtigkeitsreste aus dem Lithiumchlorid zu entfernen. Nach dieser Trockenzeit wird der Schlenckkolben dreimal sekuriert und daraufhin 30 ml THF, abs. und 5 mmol des Allylsubstrats hinzugegeben. Nach einer Rührzeit von ca. 1 h, wobei eine deutlich erkennbare Farbveränderung auftritt, kann die Reaktionslösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt werden. Die Farben der Lösung variieren hierbei in Abhängigkeit des eingesetzten Liganden und des Allylsubstrats von rot bis gelb.

Zu diesem Kolben wird die vorgefertigte und vorgekühlte Lösung ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) des entsprechenden Lithium-Lactonenolats (AAV 6) mittels Doppelkanüle zugegeben. Alternativ kann die Lösung mit einer sekurierten Spritze überführt werden. Um den Kolben für längere Zeit auf -78 ° zu kühlen, wird dieser in ein mit Aceton-Trockeneis gefülltes Dewar-Gefäß getaucht. Dieses wird zusätzlich mit einem Styropordeckel verschlossen. Weiterhin wird nach einiger Zeit, je nach Bedarf, Trockeneis dazugegeben.

Nach einer Reaktionszeit von 40 h gibt man das gesamte Reaktionsgemisch auf 150 mL Phosphat-Puffer (pH 7). Man gibt dann 100 mL Dichlormethan dazu und trennt die organische Phase ab. Nun wird die wässrige Phase noch weitere dreimal mit 50 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und hiernach das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Zur Reinigung der Lactone wird fraktioniert kondensiert⁴. Hierzu überführt man das Rohprodukt in einen 5mL-Einhalskolben mit Magnetrührstab und erwärmt diesen Kolben in einem Wasserbad respektive Ölbad. Je nach Produkt wird die entsprechende Temperatur und der Druck eingestellt und das reine Produkt in dem auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Kolben gesammelt.*

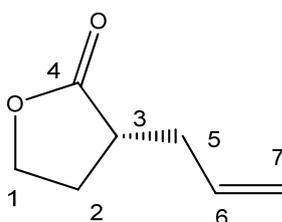
⁴ Der mit dem Rohprodukt gefüllte Einhalskolben wird über zwei Kondensationsbrücken mit zwei Zweihalskolben in Reihe verbunden. Der erste Auffangkolben wird auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ und der zweite auf $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, während der Kolben mit dem Rohprodukt erwärmt wird. Über den auf $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Kolben wird das gewünschte Vakuum angelegt.

**Bemerkung:* Das Primärziel dieser Arbeit war die enantioselektive Knüpfung eines Nucleophils mit einem Allylsubstrat. Die Aufreinigung der Rohprodukte mittels „trap-to-trap“-Destillation oder säulenchromatographischer Trennung führte zu erheblichen Ausbeuteverlusten. Da die Katalysen mit sehr kleinen Ansatzgrößen durchgeführt wurden, führt dieses natürlich zu erheblichen Einbußen in der prozentuellen Ausbeute. Deswegen wurde im Wesentlichen, falls nicht anders angegeben, der Umsatz anhand der GC/MS-Daten der Rohprodukte bestimmt. Somit wird zudem im Falle einer diastereoselektiven Synthese das Ergebnis nicht durch Diastereomerenanreicherung verfälscht.

5.7.1 2-Allyl- γ -butyrolacton 170

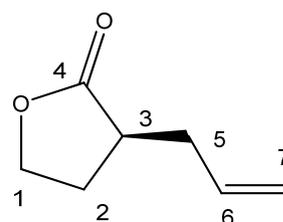
Kondensation: $7.9 \cdot 10^{-1}$ mbar, 73 °C (Wasserbad)

(*R*)-170:



- Umsatz: quantitativ
- $[\alpha]_D^{20} = -3.2^\circ$ (EtOH, c=1, 13.8% ee);
Lit. ^[81] $[\alpha]_D^{20} = -16^\circ$ (EtOH, c=1, 72% ee)
- chirale GC (DN-GAMMA): $t_R = 11.25$ min; Säulentemperatur 90 °C, Flow 1.5 mL/min
- CD-Spektroskopie: negativer Cotton-Effekt

(*S*)-170:



- Umsatz: quantitativ
- $[\alpha]_D^{20} = +2.0^\circ$ (EtOH, c=1, 12.5% ee);
Lit. ^[81] $[\alpha]_D^{20} = +20^\circ$ (EtOH, c=1, 86% ee)
- chirale GC (DN-GAMMA): $t_R = 11.55$ min; Säulentemperatur 90 °C, Flow 1.5 mL/min
- CD-Spektroskopie: positiver Cotton-Effekt

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.95-2.05 (m, 1 H, H-2), 2.23-2.31 (m, 1 H, H-2), 2.33-2.41 (m, 1 H, H-3), 2.58-2.69 (m, 2 H, H-5), 4.17- 4.25 (m, 1 H, H-1), 4.31-4.37 (m, 1 H, H-1), 5.13 (dd(t), $^3J_{\text{H,H}} = 9.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 16.7$ Hz, 2 H, H-7), 5.74-5.84 (m, 1 H, H-8) ppm

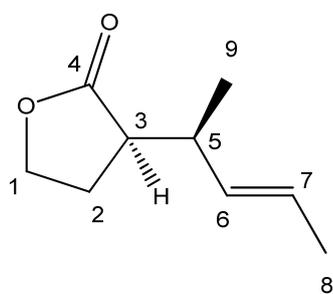
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 27.8 (C-9), 34.4 (C-8), 38.9 (C-2), 66.5 (C-1), 117.7 (C-7), 134.4 (C-6), 178.7 (C-4) ppm

GC/MS: 4.22 min, m/z (%) = 126 (1) [M^+], 97 (16), 86 (9) [M^+ -Allyl], 82 (23), 67 (100)

5.7.2 2-(Pent-3-en-2-yl)- γ -butyrolacton 171

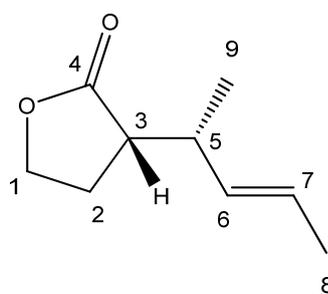
Kondensation: $2.4 \cdot 10^{-1}$ mbar, 71 °C (Wasserbad)

(R_{Lacton} , S_{Allyl})-**171**: *d.r.* 75:25, 94.6% ee



- Umsatz: 73%
- chirale GC (DN-GAMMA): $t_R = 11.34$ min, Säulentemperatur 110 °C, Flow 1.5 mL/min
- CD-Spektroskopie: positiver Cotton-Effekt

(S_{Lacton} , R_{Allyl})-**171**: *d.r.* 75:25, 93.8% ee



- Umsatz: 70%
- chirale GC (DN-GAMMA): $t_R = 12.32$ min, Säulentemperatur 110 °C, Flow 1.5 mL/min
- CD-Spektroskopie: negativer Cotton-Effekt

Überschussdiastereomer (75%):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.05 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.9 Hz, 3 H, H-9), 1.66 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.3 Hz, 3 H, H-8), 2.01-2.11 (m, 1 H, H-2), 2.15-2.24 (m, 1 H, H-2), 2.60-2.66 (m, 1 H, H-5), 2.66-2.72 (m, 1 H, H-3), 4.15-4.21 (m, 1 H, H-1), 4.23-4.30 (m, 1 H, H-1), 5.39 (dd, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.3 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 15.5 Hz, 1 H, H-6), 5.47-5.57 (m, 1 H, H-7) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 16.5 (C-9), 18.3 (C-8), 24.8 (C-2), 36.9 (C-3), 44.6 (C-3), 67.0 (C-1), 126.1 (C-7), 133.5 (C-6), 179 (C-4) ppm

GC/MS: 5.47 min, m/z (%) = 155 (1) [$\text{M}+1$], 154 (25) [M^+], 111 (58), 86 (100), 69 (68)

Unterschussdiastereomer (25%):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.12 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.6 Hz, 3 H, H-9), 1.66 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.3 Hz, 3 H, H-8), 2.01-2.11 (m, 1 H, H-2), 2.15-2.24 (m, 1 H, H-2), 2.31-2.38 (m, 1 H, H-5), 2.66-2.72 (m, 1 H, H-3), 4.15-4.21 (m, 1 H, H-1), 4.23-4.30 (m, 1 H, H-1), 5.32 (dd, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.3 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 15.5 Hz, 1 H, H-6), 5.47-5.57 (m, 1 H, H-7) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 18.4 (C-9), 18.7 (C-8), 24.7 (C-2), 36.6 (C-3), 45.3 (C-3), 68.9 (C-1), 127.4 (C-7), 131.8 (C-6), 179 (C-4) ppm

GC/MS: 5.40 min, m/z (%) = 155 (1) [$\text{M}+1$], 154 (25) [M^+], 111 (58), 86 (100), 69 (68)

5.7.3 2-Allyl-4-methyl- γ -butyrolacton 174

Kondensation: $4.7 \cdot 10^{-1}$ mbar, 72 °C (Wasserbad)

	<i>trans</i>	<i>cis</i>	Umsatz
<i>mismatched</i>	56	44	91
<i>matched</i>	91	9	93

(2*R*,4*R*)-2-Allyl-4-methyl- γ -butyrolacton (*trans*):

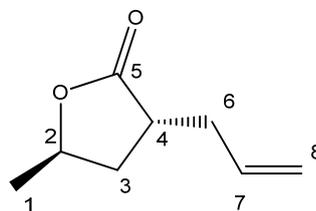
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.37$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$ Hz, 3 H, H-1), 1.94-2.05 (m, 1 H, H-3), 2.10-2.19 (m, 1 H, H-3), 2.21-2.32 (m, 1 H, H-6), 2.51-2.60 (m, 1 H, H-6), 2.69-2.80 (m, 1 H, H-4), 4.60-4.70 (m, 1 H, H-2), 5.06-5.18 (m, 2 H, H-8), 5.72-5.84 (m, 1 H, H-7) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.7$ (C-1), 34.6 (C-3), 35.1 (C-6), 39.4 (C-4), 75.5 (C-2), 118.2 (C-8), 134.9 (C-7), 179.0 (C-5)

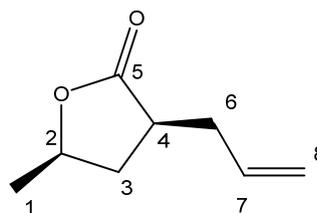
GC/MS: 4.45 min, m/z (%) = 140 (3) [M^+], 98 (23) [M^+ -Allyl], 81 (100), 67 (53), 55 (63)

(2*S*,4*R*)-2-Allyl-4-methyl- γ -butyrolacton (*cis*):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.41$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$ Hz, 3 H, H-1), 1.78-1.87 (m, 1 H, H-3), 2.21-2.32 (m, 1 H, H-6), 2.39-2.48 (m, 1 H, H-3), 2.60-2.67 (m, 1 H, H-6), 2.69-2.80 (m, 1 H, H-4), 4.45-4.54 (m, 1 H, H-2), 5.06-5.18 (m, 2 H, H-8), 5.72-5.84 (m, 1 H, H-7) ppm



- CD-Spektroskopie:
negativer Cotton-Effekt



^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 21.4 (C-1), 34.7 (C-3), 36.7 (C-6), 41.4 (C-4), 75.6 (C-2), 117.9 (C-8), 135.0 (C-7), 178.6 (C-5) ppm

GC/MS: 4.41 min, m/z (%) = 140 (3) [M^+], 98 (23) [M^+ -Allyl], 81 (100), 67 (53), 55 (63)

5.7.4 4-Methyl-2-(pent-3-en-2-yl)- γ -butyrolacton 176

Kondensation: $1.1 \cdot 10^{-1}$ mbar, 65-72 °C (Wasserbad), Umsatz: 76%

Elementaranalyse:

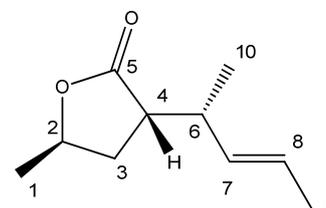
berechnete Werte: %C 71.39, %H 9.59

gefundene Werte: %C 66.58, %H 9.09

Trotz der sehr sauberen GC/MS- und NMR-Spektren kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich noch Lösungsmittelreste in der Probe befanden. Das kann zu dieser erheblichen Abweichung in der Elementaranalyse geführt haben.

(2S,4R)-4-Methyl-2-[(2R)-pent-3-en-2-yl]- γ -butyrolacton 176 (Überschussdiastereomer 95%):

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.06 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 3 H, H-10), 1.35 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$ Hz, 3 H, H-1), 1.67 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3 H, H-9), 1.86 (ddd, $^2J_{\text{H,H}} = -5.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 9.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 13.0$ Hz, 1 H, H-3), 2.15-2.22 (m, 1 H, H-3), 2.61-2.69 (m, 1 H, H-6), 2.70-2.77 (m, 1 H, H-4), 4.54-4.62 (m, 1 H, H-2), 5.36 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 15.3$ Hz, 1 H, H-7), 5.46-5.70 (m, 1 H, H-8) ppm



- CD-Spektroskopie: negativer Cotton-Effekt

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 16.8 (C-10), 18.3 (C-9), 22.1 (C-1), 32.1 (C-3), 37.7 (C-6), 45.0 (C-4), 75.7 (C-2), 126.2 (C-8), 133.4 (C-7), 178.7 (C-5) ppm

GC/MS: 5.62 min, m/z (%) = 169 (1) [$\text{M}+1$], 168 (9) [M^+], 126 (23), 111 (100), 100 (44), 81 (21), 69 (26)

Unterschussdiastereomer (5%):

Keine differierenden Signale im $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ erkennbar.

GC/MS: 5.53 min, m/z (%) = 169 (1) [$\text{M}+1$], 168 (9) [M^+], 126 (23), 111 (100), 100 (44), 81 (21), 69 (26)

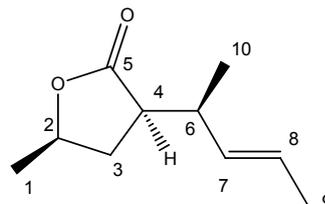
5.7.5 4-Methyl-2-(pent-3-en-2-yl)- γ -butyrolacton 177 und 178

Kondensation: $1.1 \cdot 10^{-1}$ mbar, 65-72 °C (Wasserbad), Umsatz 53%

(2*R*,4*R*)-4-Methyl-2-[(2*S*)-pent-3-en-2-yl]- γ -butyrolacton 177 (47%):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.11 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 3 H, H-10), 1.35 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5.7$ Hz, 3 H, H-1), 1.67 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$ Hz, 3 H, H-9), 1.60-1.64 (m, 1 H, H-3), 2.15-2.23 (m, 1 H, H-3), 2.56-2.63 (m, 1 H, H-6), 2.63-2.73 (m, 1 H, H-4), 4.52-4.60 (m, 1 H, H-2), 5.38 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 15.3$ Hz, 1 H, H-7), 5.46-5.57 (m, 1 H, H-8) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 16.3 (C-10), 18.9 (C-9), 21.4 (C-1), 31.9 (C-3), 35.9 (C-6), 47.0 (C-4), 75.3 (C-2), 125.9 (C-8), 133.8 (C-7), (C-5) ppm



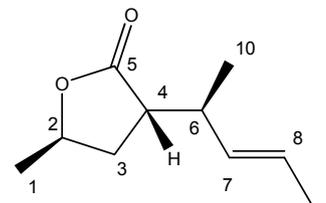
GC/MS: 5.60 min, m/z (%) = 169 (1) [M+1], 168 (9) [M⁺], 126 (23), 111 (100), 100 (44), 81 (21), 69 (26)

(2S,4R)-4-Methyl-2-[(2S)-pent-3-en-2-yl]-γ-butyrolacton
178 (44%):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (d, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 3 H, H-10), 1.40 (d, ³J_{H,H} = 6.3 Hz, 3 H, H-1), 1.67 (d, ³J_{H,H} = 6.3 Hz, 3 H, H-9), 1.83 (ddd, ²J_{H,H} = 5.8 Hz, ³J_{H,H} = 9.5 Hz, ³J_{H,H} = 13.1 Hz, 1 H, H-3), 2.15-2.30 (m, 1 H, H-3), 2.57-2.63 (m, 1 H, H-6), 2.63-2.73 (m, 1 H, H-4), 4.42-4.50 (m, 1 H, H-2), 5.31 (dd, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, ³J_{H,H} = 15.3 Hz, 1 H, H-7), 5.46-5.70 (m, 1 H, H-8) ppm

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 18.3 (C-10), 18.4 (C-9), 22.0 (C-1), 32.5 (C-3), 37.2 (C-6), 45.9 (C-4), 75.6 (C-2), 127.4 (C-8), 132.1 (C-7), (C-5) ppm

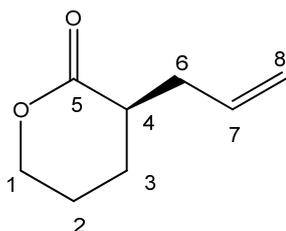
GC/MS: 5.56 min, m/z (%) = 169 (1) [M+1], 168 (9) [M⁺], 126 (23), 111 (100), 100 (44), 81 (21), 69 (26)



5.7.6 2-Allyl- δ -valerolacton 154

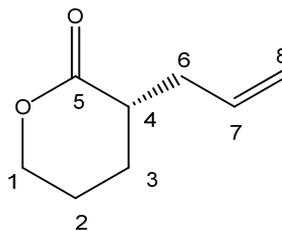
Kondensation: $3.4 \cdot 10^{-1}$ mbar, 66-70 °C (Wasserbad)

(*R*)-154:



- Umsatz: quantitativ
- $[\alpha]_D^{20} = +42^\circ$ (MeOH, $c=1$, 82.2% ee);
- chirale GC (DN-BETA): $t_R = 20.81$ min
Säulentemperatur 125 °C, Flow 1.0 mL/min
- CD-Spektroskopie: positiver Cotton-Effekt

(*S*)-154:



- Umsatz: quantitativ
- $[\alpha]_D^{20} = -46.0^\circ$ (MeOH, $c=1$, 84.6% ee);
Lit. ^[81] $[\alpha]_D^{20} = -38.9^\circ$ (MeOH, $c=1$, 72% ee)
- chirale GC (DN-BETA): $t_R = 20.93$ min
Säulentemperatur 125 °C, Flow 1.0 mL/min
- CD-Spektroskopie: negativer Cotton-Effekt

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.54\text{-}1.65$ (m, 1 H, H-3), 1.83-1.95 (m, 2 H, H-2), 2.02-2.11 (m, 1 H, H-3), 2.26-2.35 (m, 1 H, H-6), 2.50- 2.59 (m, 1 H, H-6), 2.59-2.68 (m, 1 H, H-4), 4.25-4.37 (m, 2 H, H-1), 5.05-5.21 (m, 2 H, H-8), 5.71-5.87 (m, 1 H, H-7) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.4$ (C-2), 24.6 (C-3), 35.9 (C-6), 39.8 (C-4), 69.0 (C-1), 118.0 (C-8), 135.7 (C-7), 174.3 (C-5) ppm

GC/MS: 5.38 min, m/z (%) = 141 (1) $[\text{M}+1]$, 140 (33) $[\text{M}^+]$, 112 (28), 100 (17) $[\text{M}^+\text{-Allyl}]$, 97 (37), 81 (100), 68 (75), 67 (73), 55 (37)

5.7.7 2-(Pent-3-en-2-yl)- δ -valerolacton 155

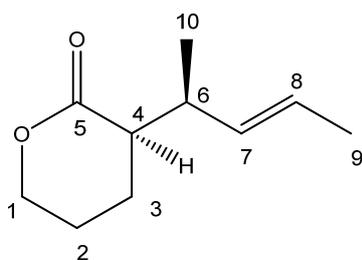
Kondensation: $2.4 \cdot 10^{-1}$ mbar, 73 °C (Wasserbad)

Massenfeinbestimmung HR-MS:

berechnet: 168.11460

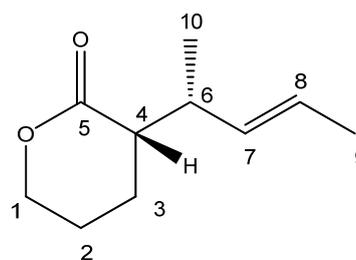
gemessen 168.11503

(R_{Lacton} , S_{Allyl})-**155**: *d.r.* 98:2, 96% *ee*



- Umsatz: 58%
- chirale GC (DN-BETA): $t_R = 16.18$ min
Säulentemperatur 125 °C, Flow 1.5 mL/min
- CD-Spektroskopie: positiver Cotton-Effekt

(S_{Lacton} , R_{Allyl})-**155**: *d.r.* 96:4, 97% *ee*



- Umsatz: 55%
- chirale GC (DN-BETA): $t_R = 18.03$ min
Säulentemperatur 125 °C, Flow 1.5 mL/min
- CD-Spektroskopie: negativer Cotton-Effekt

Überschussdiastereomer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.04$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 3 H, H-10), 1.67 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$ Hz, 3 H, H-9), 1.56-1.65 (m, 1 H, H-3), 1.81-1.94 (m, 3 H, H-2 und H-3), 2.50-2.59 (m, 1 H, H-4), 2.84-2.93 (m, 1 H, H-6), 4.20-4.26 (m, 1 H, H-1), 4.29-4.35 (m, 1 H, H-1), 5.39 (m, 2 H, H-7 und H-8) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.3$ (C-10), 18.4 (C-9), 20.9 (C-2), 23.0 (C-3), 37.5

(C-6), 45.8 (C-4), 69.3 (C-1), 125.9 (C-8), 133.9 (C-7), (C-4) ppm

GC/MS: 6.36 min, m/z (%) = 169 (1) [M+1], 168 (42) [M⁺], 153 (33), 125 (19), 111 (37), 100 (100), 81 (46), 69 (53)

Unterschussdiastereomer:

Keine differierenden Signale im ¹H-NMR und ¹³C-NMR erkennbar.

GC/MS: 6.31 min, m/z (%) = 169 (1) [M+1], 168 (42) [M⁺], 153 (33), 125 (19), 111 (37), 100 (100), 81 (46), 69 (53)

5.7.8 2-Allyl-5-methyl-γ-valerolacton 158

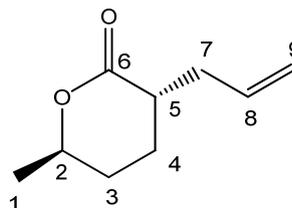
Kondensation: $3.1 \cdot 10^{-1}$ mbar, 72 °C (Wasserbad)

	<i>trans</i>	<i>cis</i>	Umsatz
<i>mismatched</i>	87	13	>99
<i>matched</i>	5	95	>99

(2S,5R)-2-Allyl-5-methyl-γ-valerolacton (*trans*):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.36 (d, ³J_{H,H} = 6.3 Hz, 3 H, H-1), 1.50-1.65 (m, 2 H, H-3), 1.87-2.01 (m, 2 H, H-4), 2.35-2.42 (m, 1 H, H-5), 2.42-2.49 (m, 1 H, H-7), 2.61-2.70 (m, 1 H, H-7), 4.35-4.42 (m, 1 H, H-2), 5.05-5.14 (m, 2 H, H-9), 5.71-5.81 (m, 1 H, H-8) ppm

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.7 (C-1), 24.8 (C-4),



- CD-Spektroskopie: negativer Cotton-Effekt

30.3 (C-3), 35.7 (C-7), 39.8 (C-5), 77.8 (C-2), 117.4 (C-9), 134.7 (C-8), 173.1 (C-6)

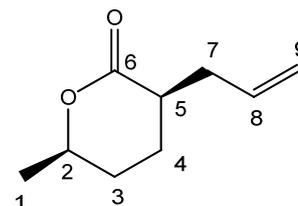
GC/MS: 5.55 min, m/z (%) = 154 (9) [M^+], 113 (35), 109 (30), 99 (49), 97 (26), 82 (30), 81 (44), 68 (78), 67 (100), 54 (37), 41 (77)

(2R,5R)-2-Allyl-5-methyl- γ -valerolacton (*cis*):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.36 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$ Hz, 3 H, H-1), 1.52-1.68 (m, 2 H, H-3), 1.89-1.96 (m, 1 H, H-4), 2.00-2.09 (m, 1 H, H-4), 2.17-2.26 (m, 1 H, H-5), 2.49-2.57 (m, 1 H, H-7), 2.57-2.66 (m, 1 H, H-7), 4.42-4.48 (m, 1 H, H-2), 5.05-5.14 (m, 2 H, H-9), 5.77-5.87 (m, 1 H, H-8) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 21.0 (C-1), 22.6 (C-4), 28.2 (C-3), 35.0 (C-7), 37.7 (C-5), 74.4 (C-2), 117.2 (C-9), 135.2 (C-8), 175.0 (C-6)

GC/MS: 5.66 min, 154 (9) [M^+], 113 (35), 109 (30), 99 (49), 97 (26), 82 (30), 81 (44), 68 (78), 67 (100), 54 (37), 41 (77)



- CD-Spektroskopie:
positiver Cotton-Effekt

5.7.9 5-Methyl-2-(pent-3-en-2-yl)- δ -valerolacton 160

Kondensation: $1.9 \cdot 10^{-1}$ mbar, 81 °C (Ölbad), Umsatz: 70%

Elementaranalyse:

berechnete Werte: %C 72.49, %H 9.95

gefundene Werte: %C 70.39, %H 9.94

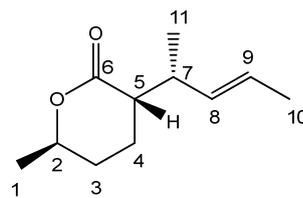
Trotz der sehr sauberen GC/MS- und NMR-Spektren sind noch Wasserspuren vorhanden. Bei einem Verhältnis von 3:1 (Produkt : Wasser) ergeben sich folgende berechnete Werte: %C 70.18, %H 9.99.

(2S,5R)-5-Methyl-2-[(2R)-pent-3-en-2-yl]- δ -valerolacton 160 (Überschussdiastereomer 97%):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.02 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.9 Hz, 3 H, H-11), 1.34 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.3 Hz, 3 H, H-1), 1.58-1.64 (m, 1 H, H-3), 1.67 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.3 Hz, 3 H, H-10), 1.79-1.87 (m, 1 H, H-3), 1.89-1.97 (m, 2 H, H-4), 2.48 (ddd, $^3J_{\text{H,H}}$ = 3.7 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.2 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 11.4 Hz, 1 H, H-5), 2.94-3.02 (m, 1 H, H-7), 4.31-4.39 (m, 1 H, H-2), 5.39 (dd, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.9 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 15.4 Hz, 1 H, H-8), 5.46-5.54 (m, 1 H, H-9) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 16.1 (C-11), 18.4 (C-10), 21.3 (C-1), 22.5 (C-4), 31.1 (C-3), 37.8 (C-7), 46.3 (C-5), 78.0 (C-2), 125.9 (C-9), 133.9 (C-8), (C-6) ppm

GC/MS: 6.47 min, m/z (%) = 183 (1) [$\text{M}+1$], 182 (30) [M^+], 114 (53), 111 (100), 95 (47), 81 (54), 73 (17), 69 (25)



- CD-Spektroskopie:
negativer Cotton-Effekt

Unterschussdiastereomer (3%):

Keine differierenden Signale im $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ erkennbar.

GC/MS: 6.58 min, m/z (%) = 183 (1) $[\text{M}+1]$, 182 (30) $[\text{M}^+]$, 114 (53), 111 (100), 95 (47), 81 (54), 73 (17), 69 (25)

5.7.10 5-Methyl-2-(pent-3-en-2-yl)- δ -valerolacton 161

Kondensation: $1.9 \cdot 10^{-1}$ mbar, 81 °C (Ölbad), Umsatz: 70%

Massenfeinbestimmung HR-MS:

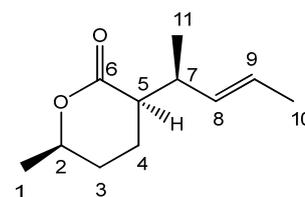
berechnet: 182.13000

gemessen 182.13068

(2*R*,5*R*)-5-Methyl-2-[(2*S*)-pent-3-en-2-yl]- δ -valerolacton 161 (Überschussdiastereomer 97%):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.06 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 3 H, H-11), 1.34 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$ Hz, 3 H, H-1), 1.58-1.64 (m, 1 H, H-3), 1.66 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 4.3$ Hz, 3 H, H-10), 1.81-1.89 (m, 1 H, H-3), 1.90-1.97 (m, 2 H, H-4), 2.45-2.53 (m, 1 H, H-5), 2.73-2.85 (m, 1 H, H-7), 4.40-4.48 (m, 1 H, H-2), 5.46-5.50 (m, 2 H, H-8 und H-9) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 16.4 (C-11), 18.4 (C-10), 19.2 (C-1), 21.5 (C-4), 29.2 (C-3), 37.1 (C-7), 43.5 (C-5), 74.7 (C-2), 125.7 (C-9), 134.3 (C-8), 174.6 (C-6) ppm



- CD-Spektroskopie:
positiver Cotton-Effekt

GC/MS: 6.58 min, m/z (%) = 183 (1) [M+1], 182 (30) [M⁺], 114 (53), 111 (100), 95 (47), 81 (54), 73 (17), 69 (25)

Unterschussdiastereomer (3%):

Keine differierenden Signale im ¹H-NMR und ¹³C-NMR erkennbar.

GC/MS: 6.43 min, 183 (1) [M+1], 182 (30) [M⁺], 114 (53), 111 (100), 95 (47), 81 (54), 73 (17), 69 (25)

5.7.11 (S)-3-Allyl-2-chromanon 205

Kondensation: $1.2 \cdot 10^{-1}$ mbar, 82 °C (Wasserbad), Umsatz: 71%

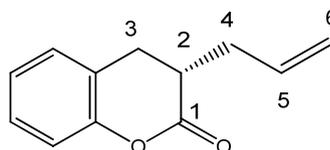
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +20^\circ$ (CHCl₃, c=1, 64.2% ee)

Lit. ^[94] $[\alpha]_D^{20} = +11.4^\circ$ (CHCl₃, c=1, 20% ee) für das (S)-Enantiomer

chirale GC (DN-BETA): Säulentemperatur 145 °C, Flow 1.0 mL/min [(S)-**205**

$t_R = 20.61$ min, (*R*)-**205** $t_R = 20.76$ min]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.42$ (d, ³J_{H,H} = 6.3 Hz, 2 H, H-3), 2.30-2.41 (m, 1 H, H-2), 2.67-2.79 (m, 2 H, H-4), 5.10-5.18 (m, 2 H, H-6), 5.78-5.91 (m, 1 H, H-5), 6.99-7.24 (m, 5 H, Ph) ppm;



GC/MS: 7.37 min, m/z (%) = 189 (1) [M+1], 188 (20) [M⁺], 146 (100) [M⁺-Allyl], 131 (34), 119 (67), 107 (47), 91 (77)

5.8 Allylsubstitution unter Palladiumkatalyse zur Herstellung α -allylierter Carbonsäuren (AAV 11)

In einem 100mL-Schlenckkolben, der mit einem Magnetrührstab versehen ist, werden 25.9 mg Tris(dibenzylidenaceton)bispalladium(0)-Chloroformaddukt (25 μ mol, 0.5 mol% bezogen auf die Allylkomponente), 62.3 mg (S)-BINAP (100 μ mol, 2 mol% bezogen auf die Allylkomponente) und, falls benötigt, 0.51 g Lithiumchlorid (12 mmol, 2.4 äquivalente bezogen auf die Allylkomponente) eingewogen. Der Kolben wird mit Septen verschlossen und anschließend mit der Stickstoff-Vakuum-Linie verbunden. Durch Anlegen eines Vakuums über 4 h werden die letzten Feuchtigkeitsreste aus dem Lithiumchlorid entfernt. Nach dieser Trockenzeit wird der Schlenckkolben dreimal sekuriert und mit 40 ml THF, abs. und 5 mmol des Allylsubstrats befüllt. Nach einer Rührzeit von ca. 1 h, wobei eine deutlich erkennbare Farbveränderung auftritt, kann die Katalysatorlösung auf die gewünschte Reaktionstemperatur abgekühlt werden. Die Farben der Lösung variieren hierbei in Abhängigkeit des eingesetzten Liganden und des Allylsubstrats von rot bis gelb.

Zu diesem Kolben wird die vorgefertigte und vorgekühlte Lösung der entsprechenden Carbonsäuredianion-Lsg. (AAV 8 oder AAV 9) mittels Doppelkanüle zugegeben. Alternativ kann die Lösung mit einer sekurierten Spritze überführt werden. Um den Kolben für längere Zeit auf -78° zu kühlen, wird dieser in ein mit Aceton-Trockeneis gefülltes Dewar-Gefäß getaucht, das zusätzlich mit einem Styropordeckel verschlossen wird. Weiterhin wird nach einiger Zeit, je nach Bedarf, Trockeneis dazugegeben. Falls eine Temperatur von lediglich 0°C für die Umsetzung benötigt wird, muss das Dewar-Gefäß mit Eis befüllt werden und ebenfalls mit einem Styropordeckel verschlossen werden, um zu gewährleisten, dass die Temperatur für mindestens 20 h bei 0°C gehalten werden kann.

Nach einer Reaktionszeit von 20 h respektive 40 h gibt man das gesamte Reaktionsgemisch auf 150 mL einer ges. Ammoniumchlorid-Lsg. und säuert mit einer 2 M Schwefelsäure an. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether

extrahiert. Daraufhin extrahiert man die vereinigten organischen Phasen mit 75 mL einer 20%igen wässrigen Kaliumcarbonat-Lsg. Die abgetrennte wässrige Phase wird sodann mit einer 6 M Schwefelsäure erneut angesäuert. Hierbei sollte ein pH-Wert von 1-2 eingestellt werden. Man re-extrahiert anschließend nochmals mit insgesamt 150 mL (dreimal 50 mL) Diethylether. Die resultierende vereinigte organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, gefiltert und am Rotationsverdampfer konzentriert.

Falls nicht anders angegeben, wurde auf eine weitere Aufreinigung der Rohprodukte verzichtet. Hierbei wurde dann nur die prinzipielle Durchführbarkeit einer palladiumkatalysierten Allylsubstitution mit der jeweiligen nach AAV 8-9 hergestellten Carbonsäuredianion-Lsg. aufgezeigt.

5.8.1 2-Phenylpent-4-ensäure 90

Säulenchromatographische Reinigung:

Laufmittel: Ethylacetat : *n*-Hexan 1:3 und einige Tropfen
Essigsäure, $R_f = 0.42$

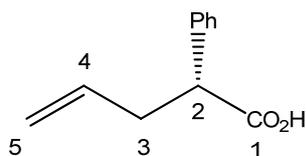
Umsatz: 93% (laut GC/MS Analyse des
Rohproduktes)

Elementaranalyse:

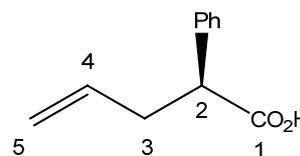
berechnete Werte: %C 74.98, %H 6.86

gefundene Werte: %C 75.12, %H 6.70

Schmelzpunkt: 34 °C

(R)-90:

- $[\alpha]_D^{20} = -31.3^\circ$ (Aceton, $c=1$, 34.6% ee)

(S)-90:

- $[\alpha]_D^{20} = +3.0^\circ$ (Aceton, $c=1$, 12% ee);
Lit. ^[70] $[\alpha]_D^{20} = +102^\circ$ (Aceton, $c=1$)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.42-2.52$ (m, 1 H, H-3), 2.72-2.81 (m, 1 H, H-3), 3.59 (dd(t), ³ $J_{H,H} = 8.2$ Hz, 1 H, H-2), 4.95 (d, ³ $J_{H,H} = 10.4$ Hz, 1 H, *cis* H-5), 5.03 (d, ³ $J_{H,H} = 17.0$ Hz, 1 H, *trans* H-5), 5.61-5.71 (m, 1 H, H-4), 7.18-7.28 (m, 5 H, Ph) ppm

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 37.5$ (C-3), 51.7 (C-2), 117.7 (C-5), 128.0 (C-arom.), 128.5 (C-arom.), 129.1 (C-arom.), 135.3 (C-4), 138.2 (C-arom.), 179.6 (C-1) ppm

GC/MS: 6.73 min, m/z (%) = 176 (<1) [M^+], 136 (5) [M^+ -Allyl], 135 (48), 131 (100), 107 (25), 91 (17), 79 (16)

5.8.2 3-Methyl-2-phenylhex-4-ensäure 102

Säulenchromatographische Reinigung:

Laufmittel: Ethylacetat : *n*-Hexan 1:4 und einige Tropfen
Essigsäure, $R_f = 0.58$

Umsatz: 30% (laut GC/MS Analyse des
Rohproduktes)

Schmelzpunkt: 87-89 °C

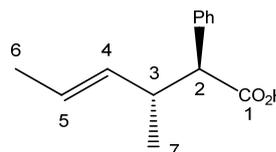
Elementaranalyse:

berechnete Werte: %C 76.44, %H 7.90

gefundenene Werte: %C 76.46, %H 7.88

Überschussdiastereomer [*anti* (2*S*,3*R*): *d.r.* 83:17, 87% ee]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.78 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3 H, H-7), 1.64 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$ Hz, 3 H, H-6), 2.80-2.92 (m, 1 H, H-3), 3.29 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.7$ Hz, 1 H, H-2), 5.42 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 13.9$ Hz, 1 H, H-4), 5.55-5.63 (m, 1 H, H-5), 7.25-7.38 (m, 5 H, Ph) ppm



$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 18.4 (C-7), 18.6 (C-6), 40.5 (C-3), 58.9 (C-2), 126.4 (C-5), 128.0 (C-arom.), 129.0 1 (C-arom.), 129.1 (C-arom.), 134.1 (C-arom.), 137.4 (C-5), 179.3 (C-1)

GC/MS: 7.41 min, m/z (%) = 204 (<1) [M^+], 136 (100) [$\text{M}^+-(1,3\text{-Dimethylallyl})$], 118 (14), 69 (88), 41 (30)

Unterschussdiastereomer (*syn*)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.14 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3 H, H-7), 1.47 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$ Hz, 3 H, H-6), 2.80-2.92 (m, 1 H, H-3), 3.33 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.4$ Hz, 1 H, H-2), 5.09 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 15.3$ Hz, 1 H, H-4), 5.23-5.32 (m, 1 H, H-5), 7.25-7.38 (m, 5 H, Ph) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 18.3 (C-7), 19.6 (C-6), 40.1 (C-3), 58.7 (C-2), 126.2 (C-5), 127.7 (C-arom.), 128.7 (C-arom.), 129.3 (C-arom.), 133.1 (C-arom.), 137.6 (C-5), 179.6 (C-1) ppm

GC/MS: 7.23 min, m/z (%) = 204 (<1) [M^+], 136 (100) [$\text{M}^+-(1,3\text{-$

Dimethylallyl)], 118 (14), 69 (88); 41 (30)

5.8.3 1-Allylindancarbonsäure 117

Säulenchromatographische Reinigung:

Laufmittel: Ethylacetat : Petrolether 7:3 und einige
Tropfen Essigsäure, $R_f = 0.58$

Umsatz: 43% (laut GC/MS Analyse des
Rohproduktes)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -10.4^\circ$ (Methanol, $c=1$); Lit. ^[76] $[\alpha]_D^{20} = -40^\circ$
(Methanol, $c=1$)

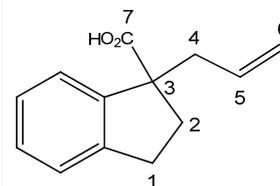
Massenfeinbestimmung HR-MS:

berechnet: 202.09938

gemessen 202.09800

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.99\text{-}2.09$ (m, 1 H, H-2), 2.43-
54 (m, 1 H, H-2), 2.58-2.70 (m, 1 H, H-4), 2.83-2.95 (m, 2 H,
H-1 und H-4), 2.99-3.10 (m, 1H, H-1), 5.05 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.1$ Hz,
1 H, *cis* H-6), 5.09 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 17.0$ Hz, 1 H, *trans* H-6), 5.63-
5.74 (m, 1 H, H-5), 7.15-7.24 (m, 3 H, Ph), 7.37 (d, d, $^3J_{\text{H,H}} =$
6.9 Hz, 1 H, Ph) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 30.6$ (C-1), 33.3 (C-4), 42.2
(C-2), 58.1 (C-3), 118.2 (C-6), 124.2 (C-arom.), 124.4 (C-
arom.), 126.3 (C-arom.), 127.6 (C-arom.), 133.5 (C-5), 143.4
(C-arom.), 143.8 (C-arom.), 180.9 (C-7) ppm



GC/MS: 2.89 min, m/z (%) = 202 (<1) [M⁺], 161 (98), 157 (30), 133 (67), 115 (100), 91 (10)

5.8.4 1-(Pent-3-en-2-yl)-indancarbonsäure 119

Rohausbeute: 70% laut GC/MS Analyse des Rohproduktes

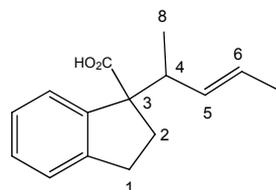
Massenfeinbestimmung HR-MS:

berechnet: 230.13068

gemessen 230.13230

Hauptdiastereomer (55%):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.06 (d, ³J_{H,H} = 6.6 Hz, 3 H, H-8), 1.51 (d, ³J_{H,H} = 6.6 Hz, 3 H, H-7), 1.95-2.12 (m, 1 H, H-2), 2.49-2.65 (m, 1 H, H-2), 2.74-2.92 (m, 1 H, H-1), 2.93-3.07 (m, 1 H, H-1), 3.08-3.22 (m, 1 H, H-4), 5.14 (dd, ³J_{H,H} = 6.5 Hz, ³J_{H,H} = 15.3 Hz, 1 H, H-3), 5.34-5.41 (m, 1 H, H-4) ppm



GC/MS: 8.58 min, m/z (%) = 169 (<1), 162 (100), 133 (32), 133 (67), 115 (20), 27 (10)

Unterschussdiastereomer (45%):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.80 (d, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 3 H, H-8), 1.63 (d, ³J_{H,H} = 6.6 Hz, 3 H, H-7), 1.95-2.12 (m, 1 H, H-2),

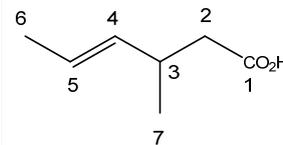
2.49-2.65 (m, 1 H, H-2), 2.74-2.92 (m, 1 H, H-1), 2.93-3.07 (m, 1 H, H-1), 3.08-3.22 (m, 1 H, H-4), 5.30 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 15.4$ Hz, 1 H, H-3), 5.51-5.60 (m, 1 H, H-4) ppm

GC/MS: 8.71 min, m/z (%) = 169 (<1), 162 (100), 133 (32), 133 (67), 115 (20), 27 (10)

5.8.5 3-Methylhex-4-ensäure 122

Rohausbeute: 48% laut GC/MS Analyse des Rohproduktes

GC/MS: 3.41 min, m/z (%) = 129 (<1) [M+1], 128 ([M⁺], 113 (9), 83 (23), 82 (34), 71 (17), 69 (100), 67 (38), 41 (31)



5.8.6 *rac*-2-Methylpent-4-ensäure

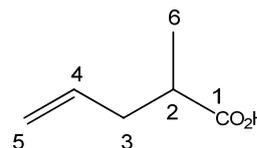
Säulenchromatographische Reinigung:

Laufmittel: Ethylacetat : Petrolether 1:3 und einige Tropfen Essigsäure, $R_f = 0.24$

Umsatz: 52% (laut GC/MS Analyse des Rohproduktes)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.20$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, 3 H, H-6), 2.18-2.26 (m, 1 H, H-3), 2.41-2.49 (m, 1 H, H-3), 2.53-2.62 (m, 1 H, H-2), 5.06 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.1$ Hz, 1 H, *cis* H-5), 5.09 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 17.4$ Hz, 1 H, *trans* H-5), 5.73-5.83 (m, 1 H, H-4) ppm

GC/MS: 2.89 min, m/z (%) = 114 (14) [M^+], 99 (26), 69 (100), 41 (30)

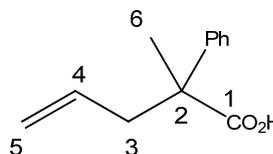


5.8.7 *rac*-2-Methyl-2-phenylpent-4-ensäure

Umsatz: 20% (laut GC/MS Analyse des Rohproduktes)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.49$ (s, 3 H, H-6), 2.61 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 13.9$ Hz, H-3), 2.76 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 13.7$ Hz, H-3), 4.96-5.05 (m, 2 H, H-5), 5.50-5.60 (m, 1 H, H-4), 7.20-7.24 (m, 5 H, Ph) ppm

GC/MS: 7.14 min, m/z (%) = 190 (7) [M^+], 105 (100), 79 (9), 77 (12)



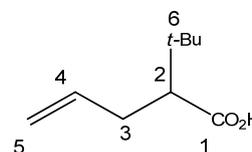
5.8.8 2-*tert*-Butylpent-4-ensäure

Säulenchromatographische Reinigung:

Laufmittel: Ethylacetat : *n*-Hexan 1:3 und einige Tropfen
Essigsäure, $R_f = 0.82$

Umsatz: 48% (laut GC/MS Analyse des
Rohproduktes)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.02$ (s, 9 H, H-6), 2.24-2.29 (m, 2 H, H-3), 2.34 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 12.9$ Hz, 1 H, H-2), 5.01 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.1$ Hz, 1 H, *cis* H-5), 5.09 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 17.0$ Hz, 1 H, *trans* H-5), 5.70-5.81 (m, 1 H, H-4) ppm

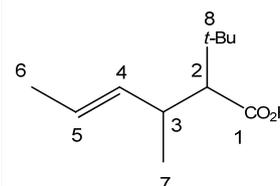


GC/MS: 4.44 min, m/z (%) = 156 (<1) [M^+], 100 (67), 99 (100) [M^+ -(*tert*-Butyl)], 57 (58)

5.8.9 2-*tert*-Butyl-3-methylhex-4-ensäure

Umsatz: 25% (laut GC/MS Analyse des Rohproduktes)

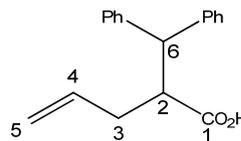
GC/MS: 5.34 min, m/z (%) = 184 (5) [M^+], 128 (48), 127 (53) [M^+ -(*tert*-Butyl)], 113 (20), 101 (27), 69 (100), 41 (32)



5.8.10 2-Benzhydrylpent-4-ensäure

Umsatz: 50% (laut GC/MS Analyse des Rohproduktes)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.36 (dt, $^3J_{\text{H,H}} = 12.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 1 H, H-2), 4.10 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.0$ Hz, 1 H, H-6), 4.96 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.4$ Hz, 1 H, *trans* H-5), 4.98 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 3.2$ Hz, 1 H, *cis* H-5), 5.67-5.77 (m, 1 H, H-4), 7.20-7.33 (m, 10 H, Ph) ppm



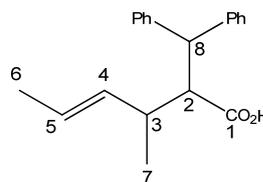
GC/MS: 10.07 min, m/z (%) = 266 (<1) [M^+], 225 (8), 167 (100), 165 (27), 152 (18)

5.8.11 2-Benzhydryl-3-methylhex-4-ensäure

Umsatz: 45% (laut GC/MS Analyse des Rohproduktes)

Hauptdiastereomer (70%):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.02 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, 3 H, H-7), 1.67 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$ Hz, 3 H, H-6), 2.22-2.35 (m, 1 H, H-3), 3.33 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 12.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 3.8$ Hz, 1 H, H-2), 4.13 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.3$ Hz, 1 H, H-8), 5.05-5.13 (m, 1 H, H-5), 5.42 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 15.0$ Hz, 1 H, H-4), 7.14-7.34 (m, 10 H, Ph) ppm



GC/MS: 10.49 min, m/z (%) = 294 (<1) [M^+], 248 (<1), 225 (9), 207 (7), 168 (16), 167 (100), 165 (23)

Unterschussdiastereomer (30%):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.00 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.9 Hz, 3 H, H-7), 1.58 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 5.7 Hz, 3 H, H-6), 2.22-2.35 (m, 1 H, H-3), 3.41 (dd, $^3J_{\text{H,H}}$ = 12.3 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 3.8 Hz, 1 H, H-2), 4.22 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 12.3 Hz, 1 H, H-8), 5.25-5.31 (m, 1 H, H-5), 5.33 (dd, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.5 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 13.7 Hz, 1 H, H-4), 7.14-7.34 (m, 10 H, Ph) ppm

GC/MS: 10.64 min, m/z (%) = 294 (<1) [M^+], 248 (<1), 225 (9), 207 (7), 168 (16), 167 (100), 165 (23)

5.8.12 2-(4-Chlorphenyl)-3-methylhex-4-ensäureSäulenchromatographische Reinigung:

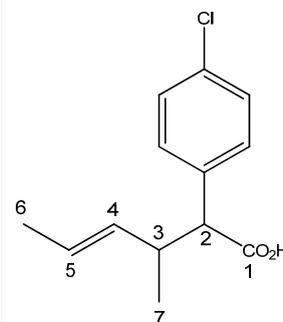
Laufmittel: Ethylacetat : Petrolether 1:7 und einige Tropfen Essigsäure, R_f = 0.11

Umsatz: 32% (laut GC/MS Analyse des Rohproduktes)

Überschussdiastereomer (76%):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.71 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.9 Hz, 3 H, H-7), 1.58 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.3 Hz, 3 H, H-6), 2.65-2.77 (m, 1 H, H-3), 3.22 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 10.7 Hz, 1 H, H-2), 5.32 (dd, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.0 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 15.2 Hz, 1 H, H-4), 5.46-5.55 (m, 1 H, H-5), 7.22 (s, 4 H, Ph) ppm

GC/MS: 8.49 min, m/z (%) = 238 (<1) [M^+], 172 (26), 170 (83), 69 (100), 41 (23)



Unterschussdiastereomer (24%):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.06$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3 H, H-7), 1.63 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5.7$ Hz, 3 H, H-6), 2.65-2.77 (m, 1 H, H-3), 3.25 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.7$ Hz, 1 H, H-2), 4.99 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 13.6$ Hz, 1 H, H-4), 5.17-5.24 (m, 1 H, H-5), 7.24 (s, 4 H, Ph) ppm

GC/MS: 8.32 min, m/z (%) = 238 (<1) [M^+], 172 (26), 170 (83), 69 (100), 41 (23)

5.8.13 3-Methyl-2-[3,4-(methylenedioxy)phenyl]hex-4-ensäure

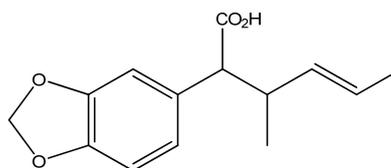
Umsatz: 51% (laut GC/MS Analyse des Rohproduktes)

Hauptdiastereomer (70%):

GC/MS: 9.30 min, m/z (%) = 249 (1) [$\text{M}+1$], 248 (26) [M^+], 180 (100), 179 (74), 149 (39), 135 (39), 69 (30)

Unterschussdiastereomer (30%):

GC/MS: 9.11 min, m/z (%) = 249 (1) [$\text{M}+1$], 248 (26) [M^+], 180 (100), 179 (74), 149 (39), 135 (39), 69 (30)



5.9 Umlagerung von Allylesterenolaten in Gegenwart von Palladium(0) AAV 12

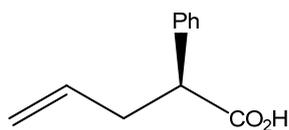
In einem 100mL-Schlenckkolben, der mit einem Magnetrührstab versehen ist, werden 25.9 mg Tris(dibenzylidenaceton)bispalladium(0)-Chloroformaddukt (25 μmol , 0.5 mol% bezogen auf die Allylkomponente), 62.3 mg (S)-BINAP (100 μmol , 2 mol% bezogen auf die Allylkomponente) und, falls benötigt, 0.51 g Lithiumchlorid (12 mmol, 2.4 äquivalente bezogen auf die Allylkomponente) eingewogen. Der Kolben wird mit Septen verschlossen und anschließend mit der Stickstoff-Vakuum-Linie verbunden. Durch Anlegen eines Vakuums über 4 h werden die letzten Feuchtigkeitsreste aus dem Lithiumchlorid entfernt. Nach dieser Trockenzeit wird der Schlenckkolben dreimal sekuriert und mit 40 ml THF, abs. Nach einer Rührzeit von ca. 15 min, wobei sich hierbei das Lithiumchlorid vollständig lösen sollte, kann die Katalysatorlösung auf die gewünschte Reaktionstemperatur abgekühlt werden.

Zu diesem Kolben wird die vorgefertigte und vorgekühlte Lösung der entsprechenden Enolat-Lsg. (AAV 6 oder AAV 7) mittels Doppelkanüle zugegeben. Alternativ kann die Lösung mit einer sekurierten Spritze überführt werden. Um den Kolben für längere Zeit auf -78° zu kühlen, wird dieser in ein mit Aceton-Trockeneis gefülltes Dewar-Gefäß getaucht, das zusätzlich mit einem Styropordeckel verschlossen wird. Weiterhin wird nach einiger Zeit, je nach Bedarf, Trockeneis dazugegeben. Falls eine Temperatur von lediglich 0°C für die Umsetzung benötigt wird, muss das Dewar-Gefäß mit Eis befüllt werden und ebenfalls mit einem Styropordeckel verschlossen werden, um zu gewährleisten, dass die Temperatur für mindestens 20 h bei 0°C gehalten werden kann.

Nach einer Reaktionszeit von 20 h respektive 40 h gibt man das gesamte Reaktionsgemisch auf 150 mL einer ges. Ammoniumchlorid-Lsg. und säuert mit einer 2 M Schwefelsäure an. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert. Daraufhin extrahiert man die vereinigten organischen Phasen mit 75 mL einer 20%igen wässrigen Kaliumcarbonat-Lsg. Die abgetrennte wässrige

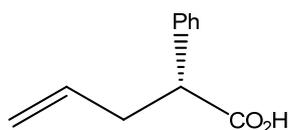
Phase wird sodann mit einer 6 M Schwefelsäure erneut angesäuert. Hierbei sollte ein pH-Wert von 1-2 eingestellt werden. Man re-extrahiert anschließend nochmals mit insgesamt 150 mL (dreimal 50 mL) Diethylether. Die resultierende vereinigte organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, gefiltert und am Rotationsverdampfer konzentriert. Falls nicht anders angegeben, wurde auf eine weitere Aufreinigung der Rohprodukte verzichtet.

Die Analytik stimmt, da hierbei dieselben Produkte wie bei der „direkten“ Allylsubstitution entstehen, mit den Ergebnissen für die Verbindungen **90** und **102** aus den Kapiteln 5.8.1 und 5.8.2 überein. Ein Unterschied wurde nur in den erreichten Selektivitäten beobachtet.

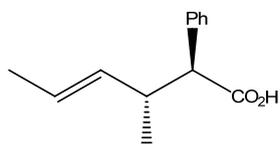


Umsatz: 75%; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +24.0^\circ$ (Aceton, $c=1$, 24% ee);

Lit. $^{[70]}$ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +102^\circ$ (Aceton, $c=1$)



Umsatz: 75%; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -22.50^\circ$ (Aceton, $c=1$, 26% ee)



Umsatz: 95%, *d.r.* 94:6 (*syn:anti*); Racemat

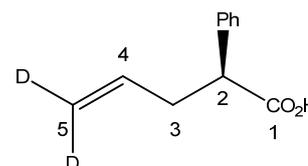
5.9.1 Deuteriumexperimente

5.9.1.1 Umsetzung des Esters 130

5,5-Dideutero-2-phenylpent-4-ensäure **135a** (50%):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.43-2.52 (m, 1 H, H-3), 2.73-2.81 (m, 1 H, H-3), 3.59 (dd(t), $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 1 H, H-2), 5.61-5.69 (m, 1 H, H-4), 7.18-7.28 (m, 5 H, Ph) ppm

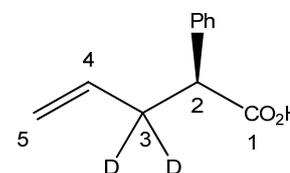
GC/MS: 6.66 min, m/z (%) = 180 (<1) [M^+], 136 (11) [M^+ -Allyl], 133 (100), 132 (32), 92 (18)



3,3-Dideutero-2-phenylpent-4-ensäure **135b** (50%):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.8 (s, 1 H, H-2), 4.95 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.1$ Hz, 1 H, *cis* H-5), 5.02 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 17.0$ Hz, 1 H, *trans* H-5), 5.65 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 10.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 17.0$ Hz, 1 H, H-4), 7.18-7.28 (m, 5 H, Ph) ppm

GC/MS: 9.30 min, m/z (%) = 249 (1) [$\text{M}+1$], 248 (26) [M^+], 180 (100), 179 (74), 149 (39), 135 (39), 69 (30)



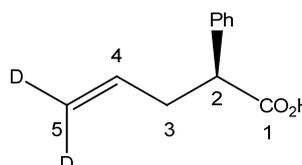
5.9.1.2 Ireland-Claisen Umlagerung des Esters 130

Umsatz: 30% (laut GC/MS Analyse des Rohproduktes)

5,5-Dideutero-2-phenylpent-4-ensäure **134** (100%):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.43-2.52 (m, 1 H, H-3), 2.73-2.81 (m, 1 H, H-3), 3.59 (dd(t), $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 1 H, H-2), 5.61-5.69 (m, 1 H, H-4), 7.18-7.28 (m, 5 H, Ph) ppm

GC/MS: 7.10 min, m/z (%) = 205 (<1) [M^+], 136 (78) [M^+ - (1,3-Dimethylallyl)], 70 (100)

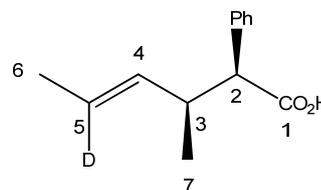


5.9.1.3 Umsetzung des Esters 145

syn-5-Deutero-3-methyl-2-phenylhex-4-ensäure **147** (100%):

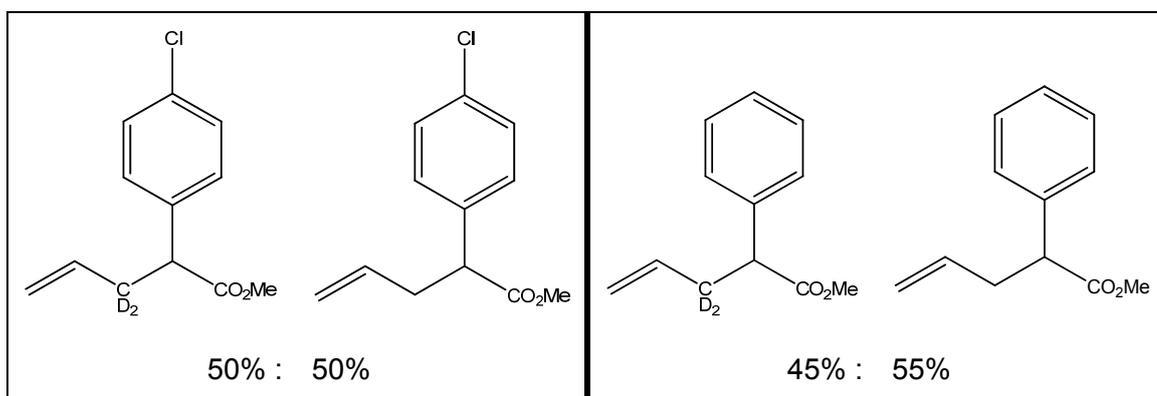
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.11 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3 H, H-7), 1.43 (s, 1 H, H-6), 3.29 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.1$, 1 H, H-2), 5.05 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 1H, H-4), 7.18-7.28 (m, 5 H, Ph) ppm

GC/MS: 6.66 min, m/z (%) = 180 (<1) [M^+], 136 (11) [M^+ - Allyl], 133 (100), 132 (32), 92 (18)



5.9.2 Crossover-Experiment

Das Experiment wurde mit aquimolaren Mengen der beiden Ester 131 und 136 nach dem oben beschriebenen Verfahren AAV 12 durchgeführt. Das gesamte Produktgemisch wurde verestert und am MPI in Mülheim mittels hochaufgelöster Massenspektroskopie untersucht. Hierbei wurde folgende Produktzusammensetzung ermittelt:



5.10 Derivatisierungen zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses und zur Konfigurationsaufklärung

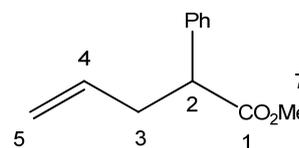
5.10.1 2-Phenylpent-4-ensäure

5.10.1.1 Synthese des 2-Phenylpent-4-ensäuremethylesters 98 (AAV 13)

In einem 25mL-Einhalskolben werden 69 mg 2-Phenylpent-4-ensäure (0.39 mmol) in 7 mL Toluol und 2 mL Methanol gelöst. Dazu gibt man 0.26 mL einer 2 M Lösung von Trimethylsilyldiazomethan in Diethylether (1.3 äquivalente, 0.51 mmol) und lässt den Kolben 30 min bei RT rühren. Eine durch das nicht verbrauchte Diazomethan verursachte leuchtend gelbe Farbe der Reaktionslösung zeigt hierbei den vollständigen Umsatz an. Sollte die Lösung farblos sein, gibt man erneut einige Tropfen der Trimethylsilyldiazomethan-Lsg. hinzu, bis die Gelbfärbung bestehen bleibt. Anschließend werden die Lösungsmittel und die Nebenprodukte am Rotationsverdampfer entfernt. Zurück bleibt der flüssige Methylester. Laut GC/MS wird die Carbonsäure hierbei vollständig zum Methylester umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.38-2.46 (m, 1 H, H-3), 2.69-2.77 (m, 1 H, H-3), 3.53 (dd(t), $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 1 H, H-2), 3.55 (s, 3 H, H-7), 4.90 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.4$ Hz, 1 H, *cis* H-5), 4.97 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 17.0$ Hz, 1 H, *trans* H-5), 5.57-5.66 (m, 1 H, H-4), 7.14-7.24 (m, 5 H, Ph) ppm

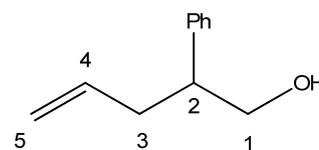
GC/MS: 5.96 min, m/z (%) = 149 (33) [M^+ -Allyl], 131 (100), 130 (56), 121 (58), 91 (26)



Chirale Gaschromatographie (DN-GAMMA):Säulentemperatur 85 °C, Flow 1.5 mL/min [(S)-**98** $t_R = 52.03$ min, (*R*)-**98** $t_R = 53.29$ min]**5.10.1.2 Reduktion zum Alkohol 94 mit anschließender Veresterung zum Mosher-Ester 96 (AAV 14+15 [95])**

In einem 25mL-Schlenkkolben werden 12.2 mg (0.321 mmol, 2 äquivalente) Lithiumaluminiumhydrid eingewogen. Der Kolben wird mit einem Septum verschlossen und mit der Stickstoff-Vakuum-Linie verbunden. Nach dreimaligem Sekurieren werden 9 mL Diethylether, abs. zugegeben und die Suspension auf 0 °C abgekühlt. 28mg (0.0161 mmol) der 2-Phenylpenten-4-ensäure werden in 2 mL Diethylether, abs. gelöst und mittels zuvor sekurierter Spritze zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Man lässt die Reaktionslösung weitere 3 h bei RT rühren und hydrolysiert vorsichtig mit dest. Wasser. Man säuert mit Schwefelsäure an, so dass sich der gebildete Niederschlag wieder auflöst. Man trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit 25 mL Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer konzentriert. Der erhaltene flüssige Alkohol wird ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt. Zudem könnte eine Reinigung des Rohproduktes zu einer Diastereomerenanreicherung führen.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.35\text{-}2.44$ (m, 1 H, H-3), 2.45-2.53 (m, 1 H, H-3), 2.86-2.92 (m, 1 H, H-2), 3.75 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 10.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 1 H, H-1), 3.81 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 10.7$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.7$ Hz, 1 H, H-1), 4.97 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.1$ Hz, 1 H, *cis* H-5), 5.03 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 17.0$ Hz, 1 H, *trans* H-5), 5.57-5.66 (m, 1 H, H-4), 7.20-7.36 (m, 5 H, Ph) ppm



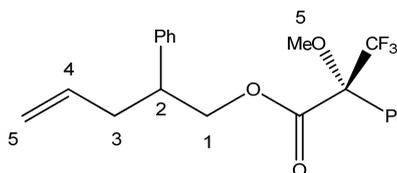
GC/MS: 5.89 min, m/z (%) = 144 (6) [$M^+ - H_2O$], 131 (100),
121 (90), 103 (60), 91 (40)

In einem 25ml-Einhalskolben werden 15 mg (92.5 μ mol) des 2-Phenylpent-4-enols zusammen mit 23.4 mg (92.5 μ mol) (*S*)-Mosher-Säurechlorid in 5 Tropfen Tetrachlormethan gelöst. Dazu werden einige Tropfen Pyridin, trocken zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion werden 10 ml dest. Wasser zur der Reaktion gegeben und das gesamte Gemisch in ein Scheidetrichter mit 25 mL Diethylether überführt. Nach Abtrennen der wässrigen Phase wird anschließend die etherische Phase nacheinander mit verd. Salzsäure, ges. Natriumcarbonat-Lsg. und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Aufgrund des vollständigen Umsatzes und der sehr geringen Ansatzgröße wurde auf eine weitere Aufreinigung des Rohproduktes verzichtet.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.33-2.49 (m, 2 H, H-3), 3.03-3.12 (m, 1 H, H-2), 3.34 (s, 3 H, H-5), 4.35-4.42 (m, 1 H, H-1), 4.48-4.57 (m, 1 H, H-1), 4.92 (m, 2 H, H-5), 5.58-5.69 (m, 1 H, H-4), 7.12-7.37 (m, 10 H, Ph) ppm;

Abweichendes Signal für das zweite Diastereomer:
3.36 (s, 3 H, H-5) ppm

^{19}F -NMR (470 MHz, $CDCl_3$): δ = -72.0 und -72.05 für jeweils ein Diastereomer



5.10.2 *anti*-3-Methyl-2-phenylhex-4-ensäure

5.10.2.1 Darstellung des 3-Methyl-2-phenylhex-4-ensäuremethylesters

Der Methylester wurde nach der in der allgemeinen Arbeitsvorschrift 13 beschriebenen Methode hergestellt.

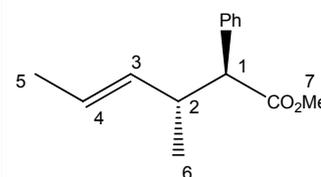
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.76 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.6 Hz, 3 H, H-6), 1.66 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.6 Hz, 3 H, H-5), 2.77-2.88 (m, 1 H, H-2), 3.28 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 10.7 Hz, 1 H, H-1), 5.38 (dd, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.9 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 15.1 Hz, 1 H, H-3), 5.51-5.60 (m, 1 H, H-4), 7.23-7.37 (m, 5 H, Ph) ppm

GC/MS: 6.73 min, m/z (%) = 218 (3) [M^+], 159 (11), 150 (100), 118 (26), 69 (36)

Chirale Gaschromatographie (DN-GAMMA):

Säulentemperatur 95 °C, Flow 1.5 mL/min [(2*S*,3*R*)

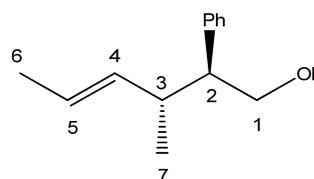
t_{R} = 59.5 min, (2*R*,3*S*) t_{R} = 61.11 min]



5.10.2.2 Reduktion zum Alkohol mit anschließender Veresterung zum Mosher-Ester

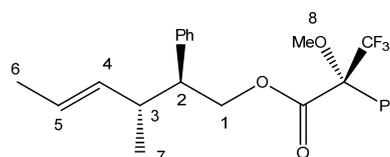
Die Synthesen des Alkohols und die nachfolgende Veresterung erfolgten nach den beschriebenen Verfahren AAV 14 und 15.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.77$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3 H, H-7), 1.69 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3 H, H-6), 2.33-2.40 (m, 1 H, H-3), 2.50-2.58 (m, 1 H, H-2), 3.71 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 10.7$ Hz, 1 H, H-1), 3.71 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 4.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 11.2$ Hz, 1 H, H-1), 5.38 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 15.1$ Hz, 1 H, H-4), 5.48-5.57 (m, 1 H, H-5), 7.17-7.35 (m, 5 H, Ph) ppm



Überschussdiastereomer (2*S*,3*R*,1'*R*)-Ester:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.77$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3 H, H-7), 1.67 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$ Hz, 3 H, H-6), 2.36-2.46 (m, 1 H, H-3), 2.71-2.77 (m, 1 H, H-2), 3.27 (s, 3 H, H-8), 4.44 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 4.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 11.0$ Hz, 1 H, H-1), 4.59 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 10.9$ Hz, 1 H, H-1), 5.30 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 15.3$ Hz, 1 H, H-4), 5.37-5.45 (m, 1 H, H-5), 7.11-7.37 (m, 10 H, Ph) ppm

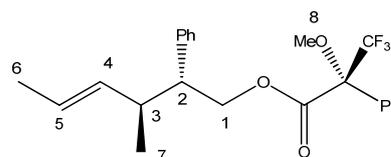


$^{19}\text{F-NMR}$ (470 MHz, CDCl_3): $\delta = -72.14$

Unterschussdiastereomer (2*R*,3*S*,1'*R*)-Ester:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.78$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3 H, H-7), 1.69 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3 H, H-6), 2.36-2.46 (m, 1 H, H-3), 2.71-2.77 (m, 1 H, H-2), 3.26 (s, 3 H, H-8), 4.44 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 4.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 11.0$ Hz, 1 H, H-1), 4.59 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 10.9$ Hz, 1 H, H-1), 5.33 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 15.9$ Hz, 1 H, H-4), 5.47-5.56 (m, 1 H, H-5), 7.11-7.37 (m, 10 H, Ph) ppm

$^{19}\text{F-NMR}$ (470 MHz, CDCl_3): $\delta = -72.04$

**5.10.2.3 Darstellung des Aldehyds 104**

250 mg (1.23 mmol) der 3-Methyl-2-phenylhex-4-ensäure werden in so viel Dichlormethan gelöst, dass das Einleitungsrohr der Ozonolyse-Apparatur in die Lösung taucht. Mittels Aceton-Trockeneis-Kältebad wird die Reaktionslösung auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und solange Ozon durch die Lösung geblasen bis eine Blaufärbung aufgrund der Ozonsättigung auftritt. Das überschüssige Ozon wird anschließend durch das Zuführen von Sauerstoff und Stickstoff ausgespült. Bei einer Temperatur von $-78\text{ }^\circ\text{C}$ werden 0.18 mL (0.155 g, 2.5 mmol) Dimethylsulfid zugegeben und die Lösung innerhalb von 4 h unter Rühren auf RT gebracht. Das Reaktionsgemisch wird in einen Einhalskolben überführt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Reinigungsschritte für die nächste Stufe verwendet.

Rohausbeute: 189 mg (0.98 mmol, 80% d. Th.)

Der Aldehyd 104 kann mit Hilfe der NMR-Spektroskopie nicht nachgewiesen werden. Dagegen findet man die Signale einer 1:1 Mischung der abgebildeten diastereomeren Halbacetale.

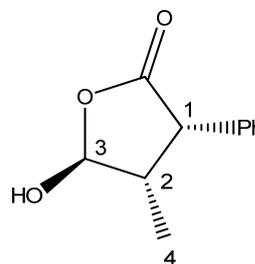
Halbacetal I:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.16$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3 H, H-4), 2.42-2.49 (m, 1 H, H-2), 3.62 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.0$ Hz, 1 H, H-1), 5.83 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5.0$ Hz, 1 H, H-3), 7.18-7.22 (m, 1 H, Ph), 7.29-7.35 (m, 2 H, Ph), 7.35-7.40 (m, 2 H, Ph) ppm

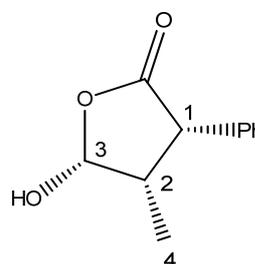
Halbacetal II:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.24$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3 H, H-4), 2.57-2.60 (m, 1 H, H-2), 3.43 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.7$ Hz, 1 H, H-1), 5.52 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$ Hz, 1 H, H-3), 7.18-7.22 (m, 1 H, Ph), 7.29-7.35 (m, 2 H, Ph), 7.35-7.40 (m, 2 H, Ph) ppm

GC/MS: 8.28 min, m/z (%) = 192 (1) [M^+], 164 (39), 148 (70); 133 (33), 117 (46), 105 (40), 91 (100)



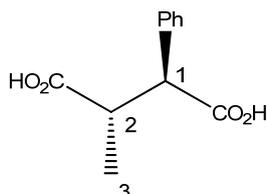
und



5.10.2.4 Oxidation zur Dicarbonsäure 107 ^[96]

In einem 25mL-Einhalskolben werden 58.4 mg (0.3 mmol) des Aldehyds, 2 mL (4 mmol) 2-Methyl-2-buten (2 M Lsg. in THF) und 7 ml *tert.*-Butanol vorgelegt. Dazu werden 0.28 g (3.2 mmol) Natriumchlorit und 0.33 g (2.3 mmol) Natriumdihydrogenphosphat gelöst in 4 ml Wasser gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt und dann am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird mit 75 mL Wasser aufgenommen und mittels ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. ein basischer pH-Wert eingestellt. Anschließend extrahiert man zweimal mit 25 mL 10%igem Essigester-Hexan-Gemisch und säuert die abgetrennte wässrige Phase mit

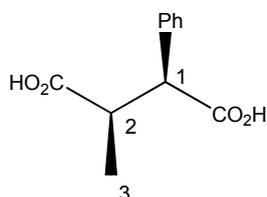
Schwefelsäure an. Man extrahiert nun dreimal mit 25 mL Essigsester und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und man erhält die Dicarbonsäure. Auf eine weitere Reinigung des Rohproduktes wurde verzichtet, da laut GC/MS nur das gewünschte Produkt nachgewiesen werden konnte.



Überschussdiastereomer:

<p><u>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)-TFA:</u> $\delta =$ 1.10 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3 H, H-3), 3.29 (dq, $^3J_{\text{H,H}} = \mathbf{11.4}$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 1 H, H-2), 3.84 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 11.4$ Hz, 1 H, H-1), 7.28-7.42 (m, 5 H, Ph) ppm</p>	<p>Literatur-[73]: $\delta = 1.11$ (d, 3 H, H-3), 3.34 (dq, 1 H, H-2), 3.84 (d, $^3J_{\text{H,H}} = \mathbf{11.3}$ Hz, 1 H, H-1), 7.34 (s, 5 H, Ph) ppm</p>
---	---

GC/MS: 7.31 min, m/z (%) = 190 (1) [M^+ - H_2O], 119 (12), 118 (100), 117 (74), 115 (16), 91 (14)



Unterschussdiastereomer:

<p><u>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)-TFA:</u> $\delta =$ 1.51 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, 3 H, H-3), 3.42- 3.50 (m, 1 H, H-2), 3.94 (d, $^3J_{\text{H,H}} = \mathbf{10.4}$ Hz, 1 H, H-1), 7.28-7.42 (m, 5 H, Ph) ppm</p>	<p>Literatur-[73]: $\delta = 1.49$ (d, 3 H, H-3), 3.48 (dq, 1 H, H-2), 3.98 (d, $^3J_{\text{H,H}} = \mathbf{10.6}$ Hz, 1 H, H-1), 7.34 (s, 5 H, Ph) ppm</p>
---	---

GC/MS: 7.31 min, m/z (%) = 190 (1) [M⁺-H₂O], 119 (12), 118 (100), 117 (74), 115 (16), 91 (14)

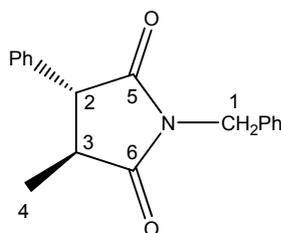
5.10.2.5 Synthese des Succinimids **108** [97; 98]

150 mg (0.72 mmol) der Dicarbonsäure **107** und 0.08 mL (0.72 mmol) Benzylamin werden in 20 mL Xylol gelöst und unter Rückfluss 5 h gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohrprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Säulenchromatographische Reinigung:

Laufmittel: Ethylacetat : *n*-Hexan 1:4, R_f = 0.28

Ausbeute: 80 mg (0.29 mmol, 40% d. Th.)



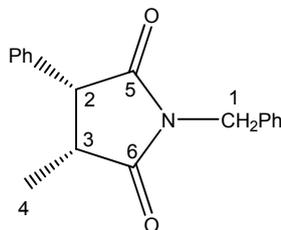
Überschussdiastereomer (90%):

<p><u>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)-TFA:</u> δ = 1.41 (d, ³J_{H,H} = 7.6 Hz, 3 H, H-4), 2.85-2.93 (m, 1 H, H-3), 3.55 (d, ³J_{H,H} = 6.0 Hz, 1 H, H-2), 4.69 (d, ²J_{H,H} = 13.9 Hz, 1 H, H-1), 4.76 (d, ²J_{H,H} = 14.2 Hz, 1 H, H-1), 7.14 (d, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 2 H, Ph), 7.28-7.38 (m, 6 H, Ph), 7.41 (d, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 2 H, Ph) ppm</p>	<p>Literatur: [99] δ = 1.41 (d, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 3 H), 2.91 (dq, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, ³J_{H,H} = 6.6 Hz, 1 H), 3.55 (d, ³J_{H,H} = 6.0 Hz, 1 H), 4.69 (d, ²J_{H,H} = 14.0 Hz, 1 H), 4.75 (d, ²J_{H,H} = 14.0 Hz, 1 H), 7.14 (d, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, 2 H), 7.24-7.38 (m, 6 H), 7.40 (d, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, 2 H) ppm</p>
--	---

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.3$ (C-4), 42.7 (C-3), 44.3 (C-1), 54.6 (C-2), 127.7 (C-arom.), 127.93 (C-arom.), 127.97 (C-arom.), 128.7 (C-arom.), 129.2 (C-arom.), 135.9 (C-arom.), 133.1 (C-arom.), 137.6 (C-arom.), 136.5 (C-arom.), 176.6 (C-5), 178.7 (C-6) ppm

GC/MS: 10.76 min, m/z (%) = 280 (5) $[\text{M}+1]$, 279 (32) $[\text{M}^+]$, 119 (11), 118 (100), 117 (40), 91 (29)

Literatur ^[99]: $\delta = 15.3, 42.7, 44.3, 54.6, 127.7, 127.91, 127.94, 128.6, 128.7, 129.1, 135.9, 136.5, 176.5, 178.7$ ppm



Unterschussdiastereomer (10%, im NMR und GC/MS nicht mehr nachweisbar nach säulenchromatographischer Reinigung):

GC/MS (Rohprodukt): 10.98 min, m/z (%) = 280 (5) $[\text{M}+1]$, 279 (32) $[\text{M}^+]$, 119 (11), 118 (100), 117 (40), 91 (29)

Literatur ^[99]: $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 0.86$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Hz, 3 H), 3.17 (dq, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, 1 H), 4.16 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ Hz, 1 H), 4.77 (s, 2 H), 6.96-6.92 (m, 2 H), 7.24-7.36 (m, 6 H), 7.44 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 2 H) ppm

$\delta = 12.4, 39.8, 42.6, 50.8, 127.8, 128.0, 128.7, 128.8, 128.88, 128.93, 134.4, 135.9, 177.3, 179.6$ ppm

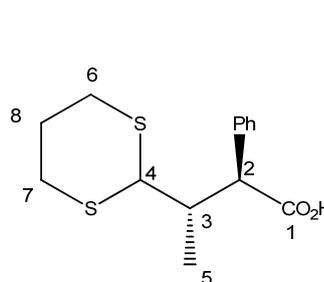
5.10.2.6 Darstellung des Thioacetals 111

In einem 25mL-Schlenckkolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, der mit einem Magnetrührstab versehen ist, werden 150 mg (0.78 mmol) des Aldehyds **104** in 5 mL Dichlormethan, abs. gelöst. Die Lösung wird mit 0.25 mL (2 mmol) 1,3-Propanthiol versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Dazu werden 0.31 mL (2 mmol) Bortrifluorid-Etherat zugetropft. Die Reaktionslösung wird auf RT aufgetaut und 3 h gerührt, bevor mit 1 N Natronlauge hydrolysiert wird. Man extrahiert mit Dichlormethan und säuert die wässrige Phase, nach dem Abtrennen, mit verd. Schwefelsäure an. Die wässrige Phase wird erneut dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zurück bleibt das Thioacetal als weißer Feststoff.

Rohausbeute: 70.5 mg (2.5 mmol, 32% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 0.86 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, 3 H, H-5), 1.81-1.91 (m, 1 H, H-8), 2.09-2.16 (m, 1 H, H-8), 2.69-2.76 (m, 1 H, H-3), 2.82-2.94 (m, 4 H, H-6 und H-7), 3.84 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.7$ Hz, 1 H, H-2), 4.41 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 3.5$ Hz, 1 H, H-4), 7.28-7.31 (m, 1 h, Ph), 7.31-7.35 (m, 4 H, Ph) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.9$ (C-5), 26.2 (C-8), 30.6 (C-6 oder 7), 31.3 (C-6 oder 7), 40.8 (C-3), 53.2 (C-4), 54.5 (C-2), 127.9 (C-arom.), 128.7 (C-arom.), 128.8 (C-arom.), 144.6 (C-arom.), 176.4 (C-1) ppm



5.10.2.7 Darstellung der 2-Phenyl-2-isopropylelessigsäure 112

Zum Entfernen des Wassers wird der Raney-Nickel-Katalysator fünfmal von Methanol abdekantiert. Zu der Suspension in 30 mL Methanol gibt man 70.5 mg (0.25 mmol) des Thioacetals **111** und lässt unter Rückfluss 10 h kochen. Um das kolloidale gelöste Nickel zu entfernen, filtriert man über eine 3 cm dicke Kieselgelschicht ab. Das Filtrat wird dreimal mit 25 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels, entfernt man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Die GC/MS Analyse des Rohprodukts zeigte lediglich das nicht umgesetzte Thioacetal an. Das Produkt hingegen konnte nicht nachgewiesen werden.

5.10.2.8 Darstellung 3-Methyl-2-phenylhexansäure 113

In einem 50mL-Einhalskolben werden 180 mg (0.88 mmol) der 3-Methyl-2-phenylhex-2-ensäure in 10 mL Ethanol gelöst und mit einer Spatelspitze 10% Pd/C-Katalysator versetzt. Der Kolben wird mit der Hydrieranlage verbunden und mehrmals hintereinander evakuiert und wieder mit Wasserstoff belüftet. Nach einer Rührzeit von 2 h bei RT und Normaldruck filtert man den Katalysator über eine 3 cm dicke Kieselgelschicht ab. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingengt und zurück bleibt das Rohprodukt, welches nicht weiter gereinigt wurde.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +18^\circ$ (Aceton, $c=1$, 86.6% ee) \rightarrow (S)-konfiguriertes Zentrum an 2-Position

5.10.3 5-Methyl-2-(pent-3-en-2-yl)- δ -valerolacton **160**

5.10.3.1 Synthese der Verbindung **163**

Zunächst wird 2 h lang durch 50 mL Dichlormethan, abs. Argon durchgeblasen. In einem sekuriertem 25mL-Einhalskolben werden unter Stickstoff-Gegenstrom 94.7 mg (0.52 mmol) des Methyl-2-(pent-3-en-2-yl)- δ -valerolacton **160**, 21.2 mg (26 μ mol, 5 Mol%) Grubbs 2nd-Katalysator und 0.07 mL (95 mg, 0.52 mmol) Bromstyrol zugegeben. Hierzu gibt man das gesamte entgaste Lösungsmittel. Das Reaktionsgemisch wird 24 unter Rückfluss und starkem Rühren erhitzt und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird anschließend säulenchromatographisch gereinigt.

Säulenchromatographische Reinigung:

Laufmittel: Ethylacetat : *n*-Hexan 2:5, $R_f = 0.35$

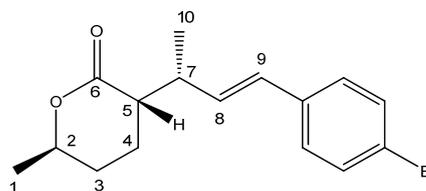
Ausbeute: 71 mg (0.22 mmol, 42% d. Th.)

Massenfeinbestimmung HR-MS:

berechnet: 322.05684

gemessen 322.05510

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1.15 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 3 H, H-10), 1.36 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$ Hz, 3 H, H-1), 1.48-1.53 (m, 1 H, H-3), 1.84-1.91 (m, 1 H, H-3), 1.91-1.98 (m, 2 H, H-4), 2.57-2.64 (m, 1 H, H-5), 3.16-3.24 (m, 1 H, H-7), 4.32-4.41 (m, 1 H, H-2), 6.18 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 15.9$ Hz, 1 H, H-8), 6.37



(d, $^3J_{H,H} = 16.1$ Hz, 1 H, H-9), 7.21 (d, $^3J_{H,H} = 8.5$ Hz, 2 H, Ph), 7.41 (d, $^3J_{H,H} = 8.5$ Hz, 2 H, Ph) ppm

GC/MS (Rohprodukt): 11.79 min, m/z (%) = 324 (14) [M⁺], 322 (14) [M⁺], 153 (33), 142 (43), 130 (100), 115 (26), 107 (26)

5.10.4 2-(Pent-3-en-2-yl)- γ -valerolacton **176**

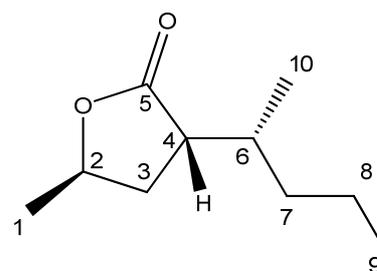
5.10.4.1 Herstellung der Verbindung **179**

In einem 50mL-Einhalskolben werden 528 mg (3.13 mmol) des Lactons **176** in 25 mL Ethanol gelöst und mit einer Spatelspitze 10% Pd/C-Katalysator versetzt. Der Kolben wird mit der Hydrieranlage verbunden und mehrmals hintereinander evakuiert und wieder mit Wasserstoff belüftet. Nach einer Rührzeit von 12 h bei RT und Normaldruck filtert man den Katalysator über eine 3 cm dicke Kieselgelschicht ab. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und man erhält die hydrierte Verbindung **179** (0.473 g, 2.79 mmol, 89% d. Th.). Diese wurde ohne weitere Reinigungsschritte in der nächsten Stufe verwendet.

Ausbeute: 473.0 mg (2.79 mmol, 89% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 0.88 (d, $^3J_{H,H} = 7.3$ Hz, 3 H, H-10), 0.91 (t, $^3J_{H,H} = 6.8$ Hz, 3 H, H-9), 1.16-1.34 (m, 4 H, H-7 und H-8), 1.36 (d, $^3J_{H,H} = 6.3$ Hz, 3 H, H-1), 1.76-1.86 (m, 1 H, H-3), 2.03-2.16 (m, 1 H, H-3), 2.16-2.28 (m, 1 H, H-6), 2.68-2.78 (m, 1 H, H-4), 4.58-4.68 (m, 1 H, H-2) ppm

GC/MS (Rohprodukt): 5.86 min, m/z (%) = 155 (9) [M⁺-(CH₃)], 127 (19), 100 (100); 55 (21)



5.10.4.2 Synthese des Diols 184

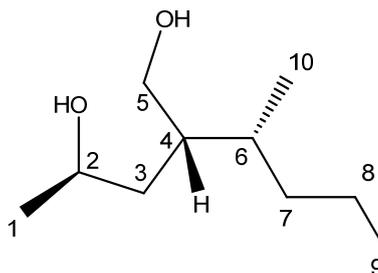
290 mg (7.6 mmol) LAH werden in einen 50ml-zweihalskolben gewogen und anschließend zusammen mit der Apparatur sekuriert. Im Stickstoff-Gegenstrom werden zum Lösen des LAH 20 mL Diethylether, abs. zugegeben und die Suspension auf 0 °C abgekühlt. Dazu werden 528 mg (3.1mmol) des Lactons **170**, gelöst in 5 mL Diethylether, abs., über eine Spritze tropfenweise zugegeben. Nach beendeter Zugabe werden noch weitere 20 h bei RT nachgerührt und anschließend vorsichtig bei 0 °C hydrolysiert. Nun wird mit verd. Salzsäure das Reaktionsgemisch angesäuert bis sich der ausgefallene Niederschlag wieder löst und dann die wässrige Phase im Scheidetrichter abgetrennt. Die wässrige Phase wird noch dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und danach das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält das Diol und setzt dieses ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe ein.

Ausbeute: 400.2 mg (2.3 mmol, 74% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 0.81 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3 H, H-10), 0.89 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3 H, H-9), 1.06-1.5 (m, 6 H, H-3, H-7 und H-8), 1.21 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5.0$ Hz, 3 H, H-1), 1.58-1.66 (m, 1 H, H-4), 1.72-1.81 (m, 1 H, H-6), 3.57 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 9.8$ Hz, 1 H, H-5), 3.68 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 3.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 10.4$ Hz, 1 H, H-5), 3.99-4.07 (m, 1 H, H-2) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.3$ (C-9), 15.8 (C-10), 20.5 (C-8), 23.6 (C-1), 34.1 (C-7), 36.5 (C-6), 37.9 (C-3), 40.8 (C-4), 65.7 (C-5), 65.8 (C-2) ppm

GC/MS (Rohprodukt): 6.19 min, m/z (%) = 159 (3) [$\text{M}^+ - (\text{CH}_3)$], 141 (18), 126 (47), 114 (35), 97 (33), 84 (100), 71 (83), 55 (84), 43 (75)



5.10.4.3 Herstellung des Dibromids **183** ^[100]

In einem sekuriertem 100mL-Zweihalskolben versehen mit einem Septum und mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden im Stickstoff-Gegenstrom 400 mg (2.3 mmol) des Diols **184** und 1.33 g (2.2 äquiv., 5.06 mmol) Triphenylphosphan eingewogen und in 15 mL Acetonitril, abs. gelöst. Die Lösung wird im Eisbad auf 0 °C abgekühlt und 1.68 g (2.2. äquiv., 5.06 mmol) Tetrabrommethan, gelöst in 10 mL Acetonitril, abs., zugetropft. Die orange, gelbe Suspension wird für 15 h bei RT gerührt und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der ölige Rückstand wird mit einem Hexan:Wasser-gemisch (1:1) aufgenommen und 2 h kräftig gerührt. Der dabei ausfallende weiße Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird im Scheidetrichter von der wässrigen getrennt und dann die wässrige Phase weitere fünfmal mit Chloroform und zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

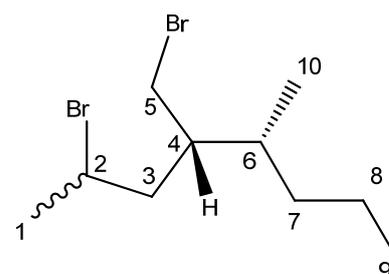
Säulenchromatographische Reinigung:

Laufmittel: *n*-Hexan, $R_f = 0.48$

Ausbeute: 138 mg (0.46 mmol, 20% d. Th.)
 farblose Flüssigkeit

Hauptdiastereomer (60%):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.86 (t, ³ $J_{H,H} = 7.25$ Hz, 3 H, H-10), 0.91 (d, ³ $J_{H,H} = 3.5$ Hz, 3 H, H-9), 1.07-1.20 (m, 1 H, H-7), 1.23-1.33 (m, 1 H, H-7), 1.32-1.44 (m, 2 H, H-8), 1.61-1.69 (m, 1 H, H-3), 1.76 (d, ³ $J_{H,H} = 6.2$ Hz, 1 H, H-1), 1.79-2.00 (m, 3 H, H-3, H-4 und H-6), 3.40-3.47 (m, 1 H, H-5), 3.49-3.56 (m, 1 H, H-5), 4.13-4.23 (m, 1 H, H-2) ppm



$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 14.2 (C-9), 15.5 (C-10), 20.1 (C-8), 27.3 (C-1), 33.8 (C-5), 36.1 (C-6), 36.5 (C-3), 40.8 (C-7), 42.3 (C-4), 49.9 (C-2) ppm

GC/MS (Rohprodukt): 6.83 min, m/z (%) = 221 (19) [M^+ -Br], 219 (19), 139 (100), 97 (40), 83 (74), 69 (79)

Unterschussdiastereomer (40%):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 0.86 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.25$ Hz, 3 H, H-10), 0.92 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 3.5$ Hz, 3 H, H-9), 1.07-1.20 (m, 1 H, H-7), 1.23-1.33 (m, 1 H, H-7), 1.32-1.44 (m, 2 H, H-8), 1.61-1.69 (m, 1 H, H-3), 1.73 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.2$ Hz, 1 H, H-1), 1.79-2.00 (m, 3 H, H-3, H-4 und H-6), 3.40-3.47 (m, 1 H, H-5), 3.49-3.56 (m, 1 H, H-5), 4.13-4.23 (m, 1 H, H-2) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 14.3 (C-9), 15.7 (C-10), 20.5 (C-8), 26.4 (C-1), 33.6 (C-5), 35.3 (C-6), 36.4 (C-3), 41.5 (C-7), 43.7 (C-4), 49.3 (C-2) ppm

GC/MS (Rohprodukt): 6.94 min, m/z (%) = 221 (19) [M^+ -Br], 219 (19), 139 (100), 97 (40), 83 (74), 69 (79)

5.10.4.4 Darstellung des 4,5-Dimethyloctans **182** ^[101]

Eine Lösung von 89.6 mg (0.3 mmol) des Dibromids **183**, 0.27 mL (0.29 g, 1 mmol) Tributylzinnhydrid und 0.32 g (2 mmol) AIBN in Toluol wird unter Rückfluss und inerten Bedingungen 4 h bei 80 °C gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer bleibt eine helle gelbe Flüssigkeit zurück. In der Analytik konnte das gewünschte Produkt allerdings nicht nachgewiesen werden.

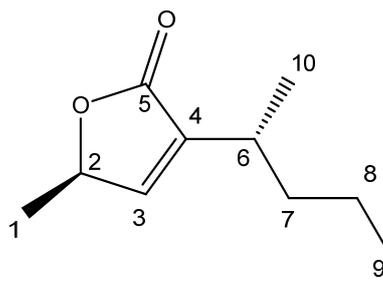
5.10.4.5 Synthese des Lactons **180** ^[102]

330 mg (1.4 mmol) des Phenylselenylbromids werden in einem 25mL-Schlenckkolben vorgelegt und sekuriert. Danach werden 5 mL THF, abs. zum Lösen hinzugegeben. In einem zweiten sekuriertem 100mL-Schlenckkolben wird die LDA-Lsg. hergestellt. Hierzu werden 0.2 mL (1.4 mmol) Diisopropylamin in 15 mL THF, abs. gelöst und mittels Aceton-Trockeneis-Kältebad auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend werden 0.88 mL (1.4 mmol) einer 1.6 M Lösung *n*-Butyllithium in *n*-Hexan zugetropft, so dass die Innentemperatur nicht über $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ steigt. Das Kältebad wird durch ein Eis-Wasserbad ersetzt und die Reaktionslösung für 30 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach dem erneuten Abkühlen auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird das in THF, abs. gelöste Lacton **179** zugetropft und im Anschluss 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Zu der fertigen Enolat Lösung wird das zuvor gelöste Selenylbromid mit einer Spritze zugetropt. Man lässt das Reaktionsgemisch auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmen und hydrolysiert mit 2 mL Wasser und 0.6 mL Eisessig. Das Selenid wird nicht isoliert, sondern direkt weiter oxidiert.

Zu der Reaktionslösung werden bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 0.72 mL 30%ige Wasserstoffperoxid-Lsg. zugegeben und 45 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird weitere 3 h bei RT nachgerührt. Die gesamte Reaktionslösung wird zu einem Gemisch aus 30 mL ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. und 30 mL Diethylether : *n*-Hexan (1:1) gegeben. Die wässrige Phase wird abgetrennt und die organische Phase mit Wasser, verd. Salzsäure, wieder mit Wasser und zuletzt mit ges. Natriumchlorid-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zurück bleibt das farblose Produkt, das nicht weiter aufgereinigt wird.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.91 (t, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, 3 H, H-9), 1.14 (d, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 3 H, H-10), 1.24-1.38 (m, 4 H, H-7 und H-8), 1.40 (d, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 3 H, H-1), 2.52-2.61 (m, 1 H, H-6), 4.98 (dq, ³J_{H,H} = 1.4 Hz, ³J_{H,H} = 6.8 Hz, 1 H, H-2), 6.94 (s, 1 H, H-3) ppm

GC/MS: 5.63 min, m/z (%) = 169 (3) [M+1], 168 (48), 153 (38), 139 (69), 126 (100), 111 (70)



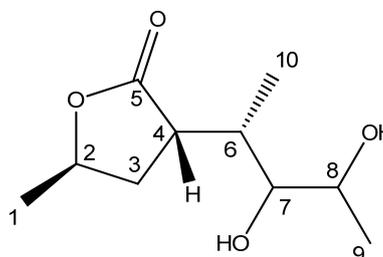
5.10.4.6 Dihydroxylierung zur Verbindung 186

In einem 100mL-Einhalskolben werden 25 ml *tert*-Butanol und 25 mL dest. Wasser vorgelegt. Nacheinander werden anschließend 3.26 g (10 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 1.37 g (10 mmol) Kaliumcarbonat, 556 mg (3.3 mmol) des 2-(Pent-3-en-2-yl)- γ -valerolactons **176** und 12.15 mg (33 μ mol, 1 mol%) Kaliumosmat hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird kräftig 24 h bei RT gerührt. Hiernach gibt 2.4 g (19 mmol) Natriumsulfit hinzu, wobei der entstandene Niederschlag nach 1 h Rührzeit wieder in Lösung gelöst wird. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zurück bleibt ein farbloses, viskoses Öl. Das Rohprodukt wurde nicht weiter gereinigt.

Hauptdiastereomer (70%):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1.17 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3 H, H-10), 1.24 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$ Hz, 3 H, H-9), 1.34 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3 H, H-1), 1.66-1.74 (m, 1 H, H-3), 1.79-1.87 (m, 1 H, H-3), 2.25-2.35 (m, 1 H, H-6), 2.45-2.52 (m, 1 H, H-4), 3.76-3.84 (m, 1 H, H-8), 3.84 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 3.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 9.0$ Hz, 1 H, H-7), 4.16-4.24 (m, 1 H, H-2) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.1$ (C-10), 19.9



(C-9), 23.9 (C-1), 36.7 (C-3), 37.3 (C-4), 44.7 (C-6),
64.8 (C-8), 67.1 (C-7), 88.5 (C-2), 179.2 (C-5) ppm

GC/MS: 5.63 min, m/z (%) = 169 (3) [M+1], 168 (48),
153 (38), 139 (69), 126 (100), 111 (70)

Unterschussdiastereomer (30%):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.19 (d, ³J_{H,H} = 6.6 Hz, 3
H, H-10), 1.26 (d, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, 3 H, H-9), 1.34 (d,
³J_{H,H} = 6.6 Hz, 3 H, H-1), 1.66-1.74 (m, 1 H, H-3),
1.79-1.87 (m, 1 H, H-3), 2.25-2.35 (m, 1 H, H-6), 2.45-
2.52 (m, 1 H, H-4), 3.76-3.84 (m, 1 H, H-8), 3.84 (dd,
³J_{H,H} = 3.3 Hz, ³J_{H,H} = 9.0 Hz, 1 H, H-7), 4.16-4.24 (m,
1 H, H-2) ppm

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 13.0 (C-10), 20.1
(C-9), 23.6 (C-1), 38.2 (C-3), 38.5 (C-4), 42.9 (C-6),
64.9 (C-8), 66.6 (C-7), 84.2 (C-2), 180.8 (C-5) ppm

GC/MS: 5.63 min, m/z (%) = 169 (3) [M+1], 168 (48),
153 (38), 139 (69), 126 (100), 111 (70)

5.10.4.7 Darstellung des Acetonids **188** ^[103]

In einem 100mL-Einhalskolben werden 126 mg (0.72 mmol) Diol **186** in 10 mL Dichlormethan, abs. gelöst. Unter Rühren werden 13.7 mg (72 µmol) PTSA und 0.1 mL (82.5 mg, 0.79 mmol) 2,2-Dimethoxypropan zugegeben. Nach einer Rührzeit von 3 h bei RT gibt man 10 mg Kaliumcarbonat hinzu und rührt für eine weitere Stunde das Reaktionsgemisch. Anschließend filtriert man über eine Kieselgelschicht ab und wäscht mit Diethylether nach. Das Filtrat wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zurück bleibt das farblose flüssige Rohprodukt.

In der Analyse konnte nur das Produkt nachgewiesen werden. Daher wurde hierbei auf eine Reinigung, auch aufgrund der geringen Menge, verzichtet.

Rohausbeute: 120.2 mg (0.49 mmol, 68% d. Th.)

Hauptdiastereomer (75%):

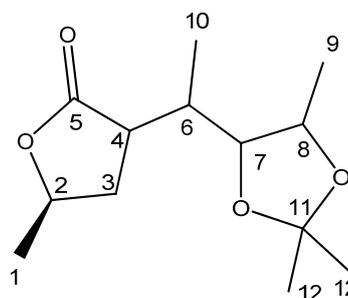
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1.16 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3 H, H-10), 1.24 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$ Hz, 3 H, H-9), 1.34 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3 H, H-1), 1.68-1.76 (m, 1 H, H-3), 1.80-1.88 (m, 1 H, H-3), 2.17 (s, 6 H, H-12), 2.25-2.36 (m, 1 H, H-6), 2.45-2.52 (m, 1 H, H-4), 3.79-3.84 (m, 1 H, H-8), 3.86 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 3.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 9.0$ Hz, 1 H, H-7), 4.17-4.25 (m, 1 H, H-2) ppm

GC/MS: 7.52 min, m/z (%) = 227 (100) [$\text{M}^+ - (\text{CH}_3)$], 184 (13), 167 (34), 141 (25), 127 (35), 99 (35), 86 (39), 58 (35), 43 (53)

Unterschussdiastereomer (30%):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1.19 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3 H, H-10), 1.26 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$ Hz, 3 H, H-9), 1.31 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$ Hz, 3 H, H-1), 1.68-1.76 (m, 1 H, H-3), 1.80-1.88 (m, 1 H, H-3), 2.17 (s, 6 H, H-12), 2.25-2.36 (m, 1 H, H-6), 2.45-2.52 (m, 1 H, H-4), 3.79-3.84 (m, 1 H, H-8), 3.86 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 3.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 9.0$ Hz, 1 H, H-7), 4.17-4.25 (m, 1 H, H-2) ppm

GC/MS: 5.58 min, m/z (%) = 227 (100) [$\text{M}^+ - (\text{CH}_3)$], 184 (13), 167 (34), 141 (25), 127 (35), 99 (35), 86 (39), 58 (35), 43 (53)



5.10.4.8 Herstellung des Boronsäureesters 190

95 mg (0.49 mmol) des Diols **186**, 116 mg (0.735 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure sowie einige Körner Molekularsieb 3 Å werden unter Rückfluss 5 h in Toluol gerührt. Die trübe Lösung wird anschließend abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Man erhält den Boronsäureester **190**, der mit dem Trimer der eingesetzten Boronsäure verunreinigt ist. Eine nachfolgende Trennung mittels Säulenchromatographie der beiden Verbindungen ist nicht möglich. In der GC/MS Analyse sind zwei Diastereomere erkennbar 72:28.

GC/MS: 11.40 min (72%), m/z (%) = 322 (1) [M⁺], 238 (55), 223 (55), 195 (55), 139 (55), 100 (100)

GC/MS: 11.51 min (28%), m/z (%) = 322 (1) [M⁺], 238 (55), 223 (55), 195 (55), 139 (55), 100 (100)

5.10.4.9 Synthese des Esters 194

93.2 mg (0.55 mmol) des Lactons **176** werden in so viel Dichlormethan gelöst, dass das Einleitungsrohr der Ozonolyse-Apparatur in die Lösung taucht. Mittels Aceton-Trockeneis-Kältebad wird die Reaktionslösung auf -78 °C abgekühlt und solange Ozon durch die Lösung geblasen bis eine Blaufärbung aufgrund der Ozonsättigung auftritt. Das überschüssige Ozon wird anschließend durch das Zuführen von Sauerstoff und Stickstoff ausgespült. Danach wird die Reaktionslösung in ein 100mL-Einhalskolben gegeben. Hierzu gibt man bei -78 °C vier äquiv. Natriumborhydrid, gelöst in 15 mL eines Gemisches aus Ethanol:Wasser (1:1), dazu und lässt das Reaktionsgemisch auf RT auftauen. Nach einer Rührzeit von 14 h wird mit verd. Schwefelsäure angesäuert und man trennt die organische Phase ab. Die wässrige Phase wird anschließend

noch dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationverdampfer entfernt. Der erhaltene Alkohol **192** wird ohne weitere Reinigungsschritte in der nächsten Stufe eingesetzt.

88.4 mg (0.56 mmol) des zuvor hergestellten Alkohols 192 werden in 1 mL Triethylamin gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Eine äquimolare Menge (106.5 mg, 0.56 mmol) des 2-Naphthylsäurechlorids werden bei dieser Temperatur hinzugegeben und die Reaktionslösung anschließend bei RT für 4 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand in 25 mL Ethylacetat aufgenommen. Nach dreimaligem Waschen mit jeweils 10 mL Wasser wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Danach wird das Trockenmittel entfernt und das Rohprodukt am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das gewünschte Produkt konnte in der Analytik nicht nachgewiesen werden. Der eingesetzte Alkohol der ersten Stufe wurde vollständig zurückerhalten.

5.10.4.10 Darstellung des Dibromids **191** durch elektrophile Addition

173.8 mg (0.103 mmol) des Lactons **176** werden in 5 mL Chloroform, abs. gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dazu wird eine Lösung von 0.053 ml (0.17 g, 1.03 mmol) Brom in 1 mL Chloroform zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 3 h bei RT gerührt bevor das nicht verbrauchte Brom mit Natriumsulfit-Lsg. reduziert wird. Die organische Phase wird abgetrennt und zweimal mit Wasser gewaschen. Nach dem über Magnesiumsulfat getrocknet wurde filtriert man das Trockenmittel ab und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Im zurückbleibenden gelben Öl ist weder das eingesetzte Edukt noch das gewünschte Produkt analytisch nachweisbar.

5.10.4.11 Darstellung der Verbindung 200

Zunächst wird 2 h lang durch 50 mL Dichlormethan, abs. Argon durchgeblasen. In einem sekuriertem 25mL-Einhalskolben werden unter Stickstoff-Gegenstrom 120 mg (0.7 mmol) des 2-Pent-3-en-2-yl- γ -valerolactons **176**, 30.2 mg (36 μ mol, 5 Mol%) Grubbs 2nd-Katalysator eingewogen. Hierzu gibt man das gesamte entgaste Lösungsmittel. Das Reaktionsgemisch wird 24 unter Rückfluss und starkem Rühren erhitzt und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Metatheseprodukt konnte durch die Analytik nicht nachgewiesen werden. Das nicht umgesetzte Lacton **176** konnte allerdings zurückgewonnen werden.

5.10.4.12 Darstellung der Verbindung 201

Zunächst wird 2 h lang durch 50 mL Dichlormethan, abs. Argon durchgeblasen. In einem sekuriertem 25mL-Einhalskolben werden unter Stickstoff-Gegenstrom 84.5 mg (0.5 mmol) des 2-Pent-3-en-2-yl- γ -valerolactons **176**, 21.2 mg (26 μ mol, 5 Mol%) Grubbs 2nd-Katalysator und 0.07 mL (95 mg, 0.52 mmol) Bromstyrol zugegeben. Hierzu gibt man das gesamte entgaste Lösungsmittel. Das Reaktionsgemisch wird 24 unter Rückfluss und starkem Rühren erhitzt und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird anschließend säulenchromatographisch gereinigt.

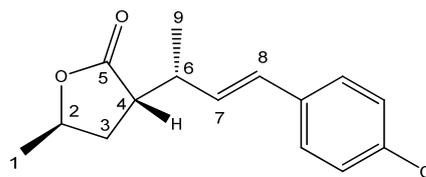
Säulenchromatographische Reinigung:

Laufmittel: Ethylacetat : *n*-Hexan 2:5, $R_f = 0.55$

Ausbeute: 45 mg (0.17 mmol, 34% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1.20 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 3 H, H-9), 1.37 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$ Hz, 3 H, H-1), 1.87-1.99 (m, 1 H, H-3), 2.17-2.29 (m, 1 H, H-3), 2.81-2.95 (m, 2 H, H-4 und H-6), 4.53-4.66 (m, 1 H, H-2), 6.13 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 15.8$ Hz, 1 H, H-7), 6.39 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 15.8$ Hz, 1 H, H-8), 7.27 (s, 2 H, Ph), 7.28 (s, 2 H, Ph) ppm

GC/MS (Rohprodukt): 10.51 min, m/z (%) = 266 (7) [M^+], 264 (23) [M^+], 222 (39), 177 (74), 165 (100), 130 (53), 115 (23)



5.10.4.13 Darstellung des Amids 198

In einem sekurierten 50mL-Schlenckkolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie versehen mit einem Magnetrührstab, einem Septum und einem Innenthermometer werden 0.13 mL (1.07 mmol) (*R*)-Phenylethylamin in 10 mL THF, abs. gelöst und anschließend mittels einer Aceton/Trockeneis-Mischung auf -78 °C gekühlt. Dazu werden mit Hilfe einer sekurierten Spritze 3.15 mL (5 mmol) einer 1.6 M Lsg. von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan zugetropft, so dass die Innentemperatur nicht über -70 °C steigt. Nach beendeter Zugabe wird das Aceton/Trockeneis-Kältebad durch ein Eis/Wasserbad ersetzt und die Reaktionslösung bei 0 °C für 30 min. gerührt. Das lithiierte Amin wird nun zu 150.5 mg des 2-Pent-3-en-2-yl- γ -valerolactons **176**, gelöst in 2 mL THF, abs., gegeben. Nach einer Rührzeit von 2 h bei 0 °C wird das Reaktionsgemisch zum Sieden erhitzt und 3 d unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird anschließend am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wird hintereinander mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen und danach über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Trockenmittels und des Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erhält man das Produkt. In der GC/MS sind drei diastereomere Amide (49:30:21) nachweisbar.

GC/MS: 10.15 min (30%), m/z (%) = 289 (<1) [M^+], 231 (48), 216 (19), 176 (21), 120 (29), 105 (100)

GC/MS: 10.22 min (49%), m/z (%) = 289 (<1) [M^+], 231 (48), 216 (19), 176 (21), 120 (29), 105 (100)

GC/MS: 10.29 min (21%), m/z (%) = 289 (<1) [M^+], 231 (48), 216 (19), 176 (21), 120 (29), 105 (100)

6 Literaturverzeichnis

- [1] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, **1998**
- [2] P. T. Anastas, J. B. Zimmermann, *Environ. Sci. Technol.* **2003**, *37*, 94-101
- [3] W. S. Knowles, *Angew. Chemie.* **2002**, *114*, 2096-2107; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998-2007;
- [4] R. Noyori, *Angew. Chemie.* **2002**, *114*, 2108-2123; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022
- [5] K. B. Sharpless, *Angew. Chemie.* **2002**, *114*, 2126-2135; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024-2032
- [6] Y. Chauvin, *Angew. Chemie.* **2006**, *118*, 3824-3831; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3740-3747
- [7] R. R. Schrock, *Angew. Chemie.* **2006**, *118*, 3832-3844; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748-3759
- [8] R. H. Grubbs, *Angew. Chemie.* **2006**, *118*, 3845-3850; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760-3765
- [9] G. Ertl, *Angew. Chemie.* **2008**, *120*, 3578-3590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3524-3535
- [10] http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/index.html
- [11] B. Tesla, *Grundlagen der Organischen Stereochemie*, Verlag Chemie, Weinheim, **1983**
- [12] H.-J. Federsel, *Chemie in unserer Zeit* **1993**, *27*, 78-87
- [13] B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachmann, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946-5952
- [14] G. M. R. Tombo, D. Bellus, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1219-1241; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 1193-1215
- [15] FDA's Policy Statement, *Chirality* **1992**, *4*, 338-340
- [16] Guideline Title: Investigation of Chiral Active Substances, **1993**, *III/3501/91*, 381-391
- [17] J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4387-4388
- [18] B. M. Trost, T. J. Fullerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292-294

- [19] C. G. Frost, J. Howarth, J. M. J. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1089-1122
- [20] B. M. Trost, E. Keinan, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2591-2594
- [21] L. S. Hegedus, W. H. Darlington, C. E. Russell, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5193-5196
- [22] J. C. Fiaud, J. L. Malleron, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 1159-1160
- [23] B. Akermark, A. Jutand, *J. Organomet. Chem* **1981**, *217*, C41-43
- [24] T. Hirao, N. Yamada, Y. Ohshiro, T. Agawa, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *236*, 409-414
- [25] E. Negishi, R. A. John, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4098-4102
- [26] J. Tsuji, K. Takahashi, I. Minami, I. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4783-4786
- [27] E. Negishi, H. Matsushita, S. Chatterjee, R. A. John, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3188-3190
- [28] B. M. Trost, G. M. Schroeder, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6759-6760
- [29] U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Angew. Chemie.* **1999**, *111*, 1572-1574; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1468-1470
- [30] J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769-1772
- [31] P. van Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chemie.* **1993**, *105*, 614-615; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 566-568
- [32] G. J. Dawson, C. G. Frost, J.M. J. Williams, S. J. Coote, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3149-3150
- [33] G. Helmchen, U. Kazmaier T. D. Weiß, *Chem. Commun.* **2002**, 1270-1271
- [34] M. Braun, F. Laicher, T. Meier, *Angew. Chemie.* **2000**, *112*, 3637-3640; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3494-3497
- [35] M. Braun, T. Meier, *Synlett* **2005**, 2968-2972
- [36] B. M. Trost, J. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2846-2847
- [37] M. Braun, P. Meletis, M. Fidan, *Organic Syntheses* **2009**, *86*, 47-58
- [38] M. Braun, T. Meier, F. Laicher, P. Meletis, M. Fidan, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 303-314
- [39] B. M. Trost, D. L. V. Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422
- [40] B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3215-3216

- [41] B. M. Trost, J. W. Herndon, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6835-6837
- [42] N. Greenspoon, E. Keinan, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3723-3731
- [43] J. C. Fiaud, J. Y. Legros, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1907-1911
- [44] F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456-463
- [45] M. Braun, T. Meier, *Synlett* **2006**, 661-676
- [46] B. M. Trost, C. R. Self, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 468-473
- [47] B. M. Trost, J. Xu, T. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18343-18357
- [48] B. Akermark, S. Hansson, B. Krakenberger, A. Vitagliano, K. Zetterberg, *Organometallics* **1984**, *3*, 679-682
- [49] B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921-2943
- [50] G. Helmchen, G. Lipowsky, N. Miller, *Angew. Chemie.* **2004**, *116*, 4695-4698; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4595-4597
- [51] U. Kazmaier, D. Stolz, *Angew. Chemie.* **2006**, *118*, 3143-3146; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3072-3075
- [52] T. Hayashi, *Pure & Appl. Chem.* **1988**, *60*, 7
- [53] T. Hayashi, A. Yamamoto, Y. Ito, E. Nishioka, H. Miura, K. Yanagi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6301-6311
- [54] A. Yamazaki, T. Morimoto, K. Achiwa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2287-2290
- [55] S. Schaffner, J. F. K. Müller, M. Neuburger, M. Zehnder, *Helv. Chim. Acta.* **1988**, *81*, 1223-1232
- [56] G. Helmchen, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 203-214
- [57] G. Helmchen, P. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336-345
- [58] B. M. Trost, D. J. Murphy, *Organometallics* **1985**, *4*, 1143-1145
- [59] B. M. Trost, G. M. Schroeder, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 174-184
- [60] M. Fidan, Diplomarbeit, Universität Düsseldorf, **2006**
- [61] A. Jutand, *Appl. Organomet. Chem.* **2004**, *18*, 574-578
- [62] B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4545-4554
- [63] K. Fuji, H. Ohnishi, S. Moriyama, K. Tanaka, T. Kawabata, K. Tsubaki, *Synlett* **2000**, *3*, 351-352
- [64] P. Meletis, Diplomarbeit, Universität Düsseldorf, **2006**
- [65] Y. Tanigawa, K. Nishimura, A. Kawasaki, S. I. Murahashi, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5549-5552

- [66] T. Meier, Dissertation, Universität Düsseldorf, **2006**
- [67] E. J. Corey, D. -H. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4026-4028
- [68] D. Seebach, *Angew. Chemie* **1988**, *100*, 1685-1715; *Angew. Chemie. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1624-1654
- [69] R. E. Nordberg, J. E. Bäckvall, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, C24-C26
- [70] G. S. Zaponakis, H. E. Katerinopoulos, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6393-6396
- [71] J. Kaneti, P. v. R. Schleyer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1014-1016
- [72] C. Ainsworth, Y. N. Kuo, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *46*, 73-87
- [73] C. H. Wang, C. A. Kingsbury, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3811-3820
- [74] T. Hayashi, N. Kawamura, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7876-7878
- [75] C. Aaron, D. L. Dull, J. L. Schmiegel, D. Jaeger, Y. Ohashi, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2797-2803
- [76] H. des Abbayes, M. A. Boudeville, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *25*, 2137-2140
- [77] J. P. Richard, G. Williams, A. C. O'Donoghue, T. L. Amyes, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2957-2968
- [78] U. Nubbemeyer M. Hiersemann, *The Claisen Rearrangement. Methods and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**
- [79] C. H. Heathcock, *Modern Synthetic Methods*, Verlag Helvetica Chimica Acta, Basel, **1992**, S. 3-102
- [80] H. M. R. Hoffmann, J. Rabe, *Angew. Chemie* **1985**, *97*, 96-112; *Angew. Chemie. Int. Ed.* **1985**, *24*, 94-110
- [81] A. I. Meyers, Y. Yamamoto, E. D. Mihelich, R. A. Bell, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2792-2796
- [82] G. Snatzke, H. Ripperger, C. Horstmann, K. Schreiber, *Tetrahedron* **1966**, *22*, 3103-3116
- [83] J. P. Jennings, W. Klyne, P. M. Scopes, *J. Chem. Soc.* **1965**, 7211-7229
- [84] J. D. White, G. N. Reddy T. C. Somers, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4991-4998
- [85] J. C. Harmange, B. Figadère, R. Hocquemiller, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 347-350

- [86] H. C. Kolb, M. S. van Nieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547
- [87] H. C. Kolb, P. G. Andersson, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1278-1291
- [88] E. M. Arnett, J. A. Harrelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 809-812
- [89] F. Laicher, Dissertation, Universität Düsseldorf, **1999**
- [90] J. Tsuji, I. Minami, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3903-3915
- [91] H. J. Gais, N. Spalthoff, T. Jagusch, F. Gerhards, M. Frank, G. Rabbe, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4202-4221
- [92] R. D. Schuetz, F. W. Millard, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 197-300
- [93] M. P. Doyle, W. Hu, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 299-302
- [94] M. Murakata, T. Jono, T. Shoji, A. Moriya, Y. Shirai, *Tetrahedron: Asymmetrie* **2008**, *19*, 2479-2483
- [95] H. S. Mosher, J. A. Dole, D. L. Dull, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543-2549
- [96] G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, *Org. Synth.* **2000**, *77*, 29-34
- [97] A. Hui, J. Zhang, Z. Wang, *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 2374-2384
- [98] M. Bonanni, G. Soldani, C. faggi, A. Goti, F. Cardona, *Synlett* **2009**, *5*, 747-750
- [99] T. Hayashi, R. Shintani, W. L. Duan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5628-5629
- [100] R. B. Silverman, M. A. Levy, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 815-818
- [101] R. Amstutz, B. Ringdahl, B. Karlén, M. Roch, D. J. Jenden, *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1760-1765
- [102] B. Meyer, Dissertation, Universität Düsseldorf, **1997**
- [103] K. R. Prasad, M. G. Dhaware, *Synthesis* **2007**, *23*, 3697-3705

7 Abkürzungsverzeichnis

AAA	asymmetrische allylische Alkylierung
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
AIBN	Azo-bis-(isobutyronitril)
arom.	aromatisch
bzw.	beziehungsweise
CD	Circulardichroismus
d	Dublett oder Tag
DAAA	decarboxylative asymmetrische allylische Alkylierung
dba	Dibenzylidenacetone
DC	Dünnschichtchromatographie
<i>de</i>	diastereomeric excess, Diastereomerenüberschuss
dest.	destilliert
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
<i>d.r.</i>	Diastereomeric ratio, Diastereomerenverhältnis
<i>ee</i>	enantiomeric excess, Enantiomerenüberschuss
eq.	äquivalente
et al.	et alteri
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
h	Stunde
konz.	konzentriert
HR-MS	High Resolution Mass Spectrum
J	Kopplungskonstante
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
L*, Lig.*	chiraler Ligand
Lit.	Literatur
Lsg.	Lösung
m/z	Masse-über-Ladungs-Verhältnis
m	Multipllett
M	molar

MHz	Megahertz
mol%	Molprozent
MS	Massenspektroskopie
<i>n</i>	normal
n.b.	nicht bestimmt
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Nu	Nucleophil
<i>p</i>	<i>para</i>
ppm	parts per million
PTSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
t	Triplett oder Zeit
T	Temperatur
tert	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMCS	Trimethylchlorsilan
TMS	Tetramethylsilan
verd.	verdünnt
X	Abgangsgruppe
z.B.	zum Beispiel

8 Anhang

8.1 Kristallographische Daten der Verbindung 163

Empirical formula	C ₁₆ H ₁₉ Br O ₂	
Formula weight	323.21	
Temperature	291(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
Unit cell dimensions	a = 6.6027(13) Å	α = 90°.
	b = 7.9499(16) Å	β = 90°.
	c = 29.169(6) Å	γ = 90°.
Volume	1531.1(5) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.402 Mg/m ³	
Absorption coefficient	2.681 mm ⁻¹	
F(000)	664	
Crystal size	0.41 x 0.39 x 0.07 mm ³	
Theta range for data collection	2.66 to 25.98°.	
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -9 ≤ k ≤ 9, -35 ≤ l ≤ 35	
Reflections collected	21855	
Independent reflections	2941 [R(int) = 0.0962]	
Completeness to theta = 25.98°	97.8 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.557 and 0.395	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2941 / 0 / 174	
Goodness-of-fit on F ²	1.012	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0381, wR2 = 0.0694	
R indices (all data)	R1 = 0.0880, wR2 = 0.0743	
Absolute structure parameter	-0.012(12)	
Largest diff. peak and hole	0.318 and -0.170 e.Å ⁻³	

Br(1)-C(12)	1.894(4)	C(1)-O(1)-C(5)	123.8(3)
O(1)-C(1)	1.351(5)	O(2)-C(1)-O(1)	116.9(4)
O(1)-C(5)	1.456(5)	O(2)-C(1)-C(2)	124.0(5)
O(2)-C(1)	1.196(4)	O(1)-C(1)-C(2)	119.0(4)
C(1)-C(2)	1.499(5)	C(1)-C(2)-C(3)	115.2(4)
C(2)-C(3)	1.519(5)	C(1)-C(2)-C(6)	111.4(3)
C(2)-C(6)	1.540(5)	C(3)-C(2)-C(6)	113.7(3)
C(2)-H(21)	0.9800	C(1)-C(2)-H(21)	105.2
C(3)-C(4)	1.519(5)	C(3)-C(2)-H(21)	105.2
C(3)-H(31)	0.9700	C(6)-C(2)-H(21)	105.2
C(3)-H(32)	0.9700	C(2)-C(3)-C(4)	109.2(3)
C(4)-C(5)	1.506(5)	C(2)-C(3)-H(31)	109.8
C(4)-H(41)	0.9700	C(4)-C(3)-H(31)	109.8
C(4)-H(42)	0.9700	C(2)-C(3)-H(32)	109.8
C(5)-C(15)	1.505(6)	C(4)-C(3)-H(32)	109.8
C(5)-H(51)	0.9800	H(31)-C(3)-H(32)	108.3
C(6)-C(7)	1.516(6)	C(5)-C(4)-C(3)	109.0(3)
C(6)-C(16)	1.546(5)	C(5)-C(4)-H(41)	109.9
C(6)-H(61)	0.9800	C(3)-C(4)-H(41)	109.9
C(7)-C(8)	1.204(6)	C(5)-C(4)-H(42)	109.9
C(7)-H(71)	0.9300	C(3)-C(4)-H(42)	109.9
C(8)-C(9)	1.524(6)	H(41)-C(4)-H(42)	108.3
C(8)-H(81)	0.9300	O(1)-C(5)-C(15)	105.9(3)
C(9)-C(14)	1.361(6)	O(1)-C(5)-C(4)	111.4(3)
C(9)-C(10)	1.378(6)	C(15)-C(5)-C(4)	114.2(3)
C(10)-C(11)	1.400(6)	O(1)-C(5)-H(51)	108.4
C(10)-H(101)	0.9300	C(15)-C(5)-H(51)	108.4
C(11)-C(12)	1.352(6)	C(4)-C(5)-H(51)	108.4
C(11)-H(111)	0.9300	C(7)-C(6)-C(2)	109.7(3)
C(12)-C(13)	1.361(6)	C(7)-C(6)-C(16)	116.7(4)
C(13)-C(14)	1.379(5)	C(2)-C(6)-C(16)	110.8(4)
C(13)-H(131)	0.9300	C(7)-C(6)-H(61)	106.3
C(14)-H(141)	0.9300	C(2)-C(6)-H(61)	106.3
C(15)-H(151)	0.9600	C(16)-C(6)-H(61)	106.3
C(15)-H(152)	0.9600	C(8)-C(7)-C(6)	130.1(5)
C(15)-H(153)	0.9600	C(8)-C(7)-H(71)	115.0
C(16)-H(161)	0.9600	C(6)-C(7)-H(71)	115.0
C(16)-H(162)	0.9600	C(7)-C(8)-C(9)	128.7(5)
C(16)-H(163)	0.9600	C(7)-C(8)-H(81)	115.7

C(9)-C(8)-H(81)	115.7
C(14)-C(9)-C(10)	116.1(4)
C(14)-C(9)-C(8)	118.9(5)
C(10)-C(9)-C(8)	124.9(5)
C(9)-C(10)-C(11)	121.9(4)
C(9)-C(10)-H(101)	119.1
C(11)-C(10)-H(101)	119.1
C(12)-C(11)-C(10)	119.3(4)
C(12)-C(11)-H(111)	120.4
C(10)-C(11)-H(111)	120.4
C(11)-C(12)-C(13)	120.2(4)
C(11)-C(12)-Br(1)	121.6(4)
C(13)-C(12)-Br(1)	118.1(3)
C(12)-C(13)-C(14)	119.2(4)
C(12)-C(13)-H(131)	120.4
C(14)-C(13)-H(131)	120.4
C(9)-C(14)-C(13)	123.2(4)
C(9)-C(14)-H(141)	118.4
C(13)-C(14)-H(141)	118.4
C(5)-C(15)-H(151)	109.5
C(5)-C(15)-H(152)	109.5
H(151)-C(15)-H(152)	109.5
C(5)-C(15)-H(153)	109.5
H(151)-C(15)-H(153)	109.5
H(152)-C(15)-H(153)	109.5
C(6)-C(16)-H(161)	109.5
C(6)-C(16)-H(162)	109.5
H(161)-C(16)-H(162)	109.5
C(6)-C(16)-H(163)	109.5
H(161)-C(16)-H(163)	109.5
H(162)-C(16)-H(163)	109.5

Tabelle 6: Bindungslängen [Å] und Winkel [°] für die Verbindung **163**

C(5)-O(1)-C(1)-O(2)	168.6(4)
C(5)-O(1)-C(1)-C(2)	-13.1(5)
O(2)-C(1)-C(2)-C(3)	-162.5(4)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	19.4(5)
O(2)-C(1)-C(2)-C(6)	-31.2(6)
O(1)-C(1)-C(2)-C(6)	150.7(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-43.7(5)
C(6)-C(2)-C(3)-C(4)	-173.9(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	61.6(4)
C(1)-O(1)-C(5)-C(15)	156.1(3)
C(1)-O(1)-C(5)-C(4)	31.4(5)
C(3)-C(4)-C(5)-O(1)	-54.9(4)
C(3)-C(4)-C(5)-C(15)	-174.8(4)
C(1)-C(2)-C(6)-C(7)	155.9(4)
C(3)-C(2)-C(6)-C(7)	-72.0(5)
C(1)-C(2)-C(6)-C(16)	-73.9(4)
C(3)-C(2)-C(6)-C(16)	58.2(4)
C(2)-C(6)-C(7)-C(8)	118.2(6)
C(16)-C(6)-C(7)-C(8)	-8.8(9)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	179.9(5)
C(7)-C(8)-C(9)-C(14)	160.2(6)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-17.8(10)
C(14)-C(9)-C(10)-C(11)	0.5(7)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	178.5(5)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-2.7(7)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	3.8(7)
C(10)-C(11)-C(12)-Br(1)	-178.1(3)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-2.6(7)
Br(1)-C(12)-C(13)-C(14)	179.2(3)
C(10)-C(9)-C(14)-C(13)	0.7(7)
C(8)-C(9)-C(14)-C(13)	-177.5(4)
C(12)-C(13)-C(14)-C(9)	0.4(7)

Tabelle 7: Torsionswinkel [°] für die Verbindung **163**