



**Palladiumkatalysierte Allylierung
von
Carbonsäureamiden, Lactamen und Nitrilen**

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Mesut Fidan

aus Solingen

April 2011

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:

Hiermit versichere ich, die vorliegende Dissertation eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt zu haben. Die Dissertation wurde in der vorliegenden oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht. Ich habe bisher keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen.

Düsseldorf, den 27/06/2011

Mesut Fidan

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

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, Herrn Prof. Dr. Manfred Braun, danke ich für das mir entgegengebrachte Vertrauen, die Überlassung des Themas, sowie die Geduld und kritische Begleitung meiner Arbeit. Seine stete Diskussionsbereitschaft sowie zahlreiche Anregungen waren mir bei der Anfertigung dieser Arbeit eine wertvolle Hilfe.

Für meine Familie

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	1
2	Einleitung	9
2.1	Die Katalyse	11
2.2	Green Chemistry & Green Engineering	11
2.3	Übergangsmetalle in der Organischen Chemie	12
2.4	Die asymmetrische Synthese	16
2.5	Die palladiumkatalysierte allylische Substitution	22
2.6	Aspekte der palladiumkatalysierten Allylierung	26
2.6.1	Der Katalysezyklus	26
2.6.2	Katalysator	28
2.6.3	Liganden	29
2.6.4	Nukleophil	32
2.6.5	Weitere Faktoren	34
2.7	Zielsetzung	39
3	Hauptteil	41
3.1	Allylsubstrate	43
3.2	Liganden	44
3.3	N-Nukleophile in der Tsuji-Trost Reaktion	46
3.4	Neue Nukleophile in der asymmetrischen allylischen Alkylierung	47
3.4.1	Amide	47
3.4.1.1	δ-Valerolactam	47
3.4.1.2	Versuche zum Aufbau des Pyrrolizidin - Gerüsts	49
3.4.1.3	2-Pyrrolidinon	51
3.4.1.4	N-Methylpropionamid	52
3.4.1.5	Acetanilid	53
3.4.1.6	C-C-Verknüpfung	54
3.4.1.7	N-Methyl-2-Pyrrolidinon und Derivate	60
3.4.2	Carbamat	70
3.4.3	Nitrile	74
3.4.3.1	3-Phenylpropionitril	74

3.4.3.2	2-Phenylpropionitril	76
3.4.3.3	3-Methyl-2-Phenylbutyronitril	78
3.4.3.4	Cyclohexylphenylacetoneitril	80
3.4.3.5	Cyanotetralin	81
3.4.3.6	Aminonitrile	82
3.4.3.7	Alkylidenaminonitrile	85
3.4.4	Alkyl-Grignard Verbindungen	86
3.4.5	Bestimmung der absoluten Konfiguration	89
3.4.5.1	δ -Valerolactam	89
3.4.5.2	2-Pyrrolidinon	92
3.4.5.3	Acetanilid	93
3.4.5.4	2-Phenylpropionitril	94
3.4.5.5	3-Methyl-2-Phenylbutyronitril	95
3.4.5.6	Cyclohexylphenylacetoneitril	95
4	Zusammenfassung	97
5	Experimentalteil	113
5.1	Danksagungen	115
5.2	Geräte und Analytik	116
5.3	Lösungsmittel	118
5.4	Allgemeine Arbeitstechniken	120
5.5	Allylsubstrate	122
5.5.1	Allylmethylcarbonat 7b (AAV 1)	122
5.5.2	1,3-Dimethylallylmethylcarbonat 19 (AAV 2)	123
5.6	Allgemeine Darstellung	124
5.6.1	Allyl-Palladium-Komplex (AAV3)	124
5.6.2	Lithiumenolat mit LDA (AAV 4a)	125
5.6.3	Lithiumenolat mit <i>n</i> -BuLi (AAV 4b)	126
5.6.4	Anion mit NaH (AAV 4c)	126
5.6.5	Anion mit KHMDs (AAV 4d)	127
5.6.6	Anion mit DBU (AAV 4e)	127
5.7	Amide	128

5.7.1	1-(Pent-3-en-2-yl)piperidin-2-on	61	128
5.7.2	1-(Pent-3-en-2-yl) pyrrolidin -2-on	63	129
5.7.3	1-(Pent-3-en-2-yl)piperidin-2-ol	64	131
5.7.4	1-(Pent-3-en-2-yl)pyrrolidin-2-ol	65	131
5.7.5	N-Methyl-N-(pent-3-en-2-yl)propanamid	75	132
5.7.6	N-(Pent-3-en-2-yl)-N-phenylacetamid	77	134
5.8	C-C-Verknüpfung		135
5.8.1	3-N-Acetylpiperidin	78	135
5.8.2	3-Methyl-1-(piperidin-1-yl)hex-4-en-1-on	79	136
5.8.3	1-(Pent-3-en-2-yl)-3-(prop-2-en-1-yl)piperidin-2-on	80	136
5.8.4	<i>tert</i> -Butyl 2-oxopiperidine-1-carboxylat	81	137
5.8.5	<i>tert</i> -Butyl 2-oxopyrrolidin-1-carboxylat	82	138
5.8.6	<i>tert</i> -Butyl 3-(prop-2-en-1-yl)-2-oxopiperidine-1-carboxylat	85	138
5.8.7	<i>tert</i> -Butyl 2-oxo-3-(pent-3-en-2-yl)piperidin-1-carboxylat	87	139
5.8.8	<i>tert</i> -Butyl acetyl(phenyl)carbamat	89	140
5.8.9	<i>tert</i> -Butyl N-3-methylhex-4-enoyl(N-phenyl)carbamat	91	141
5.8.10	<i>tert</i> -Butyl pent-3-en-2-yl(N-phenyl)carbamat	93	141
5.8.11	(5 <i>R</i>)-1,5-Dimethylpyrrolidin-2-on	94	142
5.8.12	(5 <i>R</i>)-1,5-Dimethyl-3-(prop-2-en-1-yl)- pyrrolidin-2-on	95	143
5.8.13	<i>rac</i> -1,5-Dimethyl-3-(prop-2-en-1-yl)- pyrrolidin-2-on	95	144
5.8.14	(<i>R</i>)-5-Methylpyrrolidin-2-on	96	145
5.8.15	<i>tert</i> -Butyl 2-methyl-5-oxopyrrolidin-1-carboxylat	97	146
5.8.16	<i>t</i> -Butyl 3-(prop-2-en-1-yl)-5-methyl-2-oxopyrrolidin-1-carboxylat	98	147
5.8.17	1,3-bis(prop-2-en-1-yl)-5-methylpyrrolidin-2-on	98b	147
5.8.18	(<i>S</i>)-5-(Bromomethyl)pyrrolidin-2-on	100	148
5.8.19	(5 <i>R</i>)-1,3,5-Trimethylpyrrolidin-2-on	101	149
5.8.20	(5 <i>S</i>)-Methyl 1-methyl-5-oxopyrrolidin-2-carboxylat	103	150
5.8.21	(2 <i>S</i>)-Methyl-1-methyl-5-oxo-4-(prop-2-en-1-yl)pyrrolidin-2-carboxylat	104	151
5.8.22	(<i>S</i>)-1- <i>tert</i> -butyl 2-methyl 5-oxopyrrolidin-1,2-dicarboxylat	105	151
5.8.23	(2 <i>S</i>)-1- <i>tert</i> -Butyl 2-methyl-5-oxo-4(prop-2-en-1-yl)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat	106	152

5.8.24	(5S)-1-Methyl-5-(trityloxymethyl)pyrrolidin-2-on 108	153
5.8.25	(5S)-1-methyl-3-(prop-2-en-1-yl)-5- [(trityloxymethyl)methyl]pyrrolidin-2-on 109	154
5.8.26	1,5-Dimethyl-3-(pent-3-en-2-yl)pyrrolidin-2-on 110	155
5.8.27	<i>tert</i> -Butyl 5-methyl-2-oxo-3-(pent-3-en-2-yl)pyrrolidin-1- carboxylat 111a	155
5.8.28	5-Methyl-1,3-bis(pent-3-en-2-yl)pyrrolidin-2-on 111b	156
5.9	Carbamat	157
5.9.1	<i>tert</i> -Butyl pent-3-en-2-yl(phenyl)carbamat 93	157
5.9.2	<i>tert</i> -Butyl pent-3-en-2-ylcarbamat 113	158
5.9.3	<i>tert</i> -Butyl N-(prop-2-en-1-yl)carbamat 114	159
5.9.4	3-(Pent-3-en-2-yl)oxazolidin-2-on 116	159
5.10	Nitrile	160
5.10.1	2-Benzylpent-4-en-nitril 118	160
5.10.2	2-Benzyl-2-(prop-2-en-1-yl)pent-4-ennitril 119	161
5.10.3	2-Benzyl-2-methyl-2-(prop-2-en-1-yl)nitril 121	162
5.10.4	2,3-Dimethyl-2-phenyl-4-hexennitril 122	163
5.10.5	2-isopropyl-2-phenylpent-4-ennitril 124	164
5.10.6	3-Methyl-2-phenyl-2-(propan-2-yl)hex-4-ennitril 125	165
5.10.7	2-Cyclohexyl-2-phenylpent-4-ennitril 127	166
5.10.8	2-Cyclohexyl-3-methyl-2-phenylpent-4-ennitril 128	167
5.10.9	1-(Prop-2-en-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1- carbonitril 130	168
5.10.10	2-[(4-Methylphenyl)amino]-2-phenylpent-4-ennitril 132	169
5.10.11	Methyl 2-cyano-2-[(4-methylphenyl)amino]-2- phenylacetat 133	170
5.10.12	Prop-2-en-1-yl-2-cyano-2[(4-methylphenyl)amino]-2- phenylacetat 134	171
5.10.13	Methyl 2-cyano-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-(propan-2- ylamino)acetat 136	171
5.10.14	2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(propan-2-ylamino)pent-4- ennitril 137	172

5.10.15	Prop-2-en-1-yl-2-cyano-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-(propan-2-ylamino)acetat	138	172
5.10.16	2-Cyclohexyl-2-[(naphthalen-2-ylmethyliden)amino]pent-4-enitril	140	173
5.10.17	2-[(4-Chlorophenyl)methyliden]amino]-2-(prop-2-en-1-yl)pent-4-enitril	142	174
5.11	Alkyl Grignard Verbindungen		174
5.11.1	2,3-Dimethylhex-4-en	145	174
5.11.2	2-Methylpent-2-en	146	175
5.11.3	3-Methyl-2-phenylhex-4-en	149	176
5.11.4	2,3-Diphenylbutan	150	176
5.11.5	2-(Prop-2-en-1-yl)-1-benzofuran	152	177
5.11.6	2-(But-3-enyl)benzothiazol	154	178
5.12	Bestimmung der absoluten Konfiguration		179
5.12.1	1-[(1S)-Methylethan-2-ol-1-yl]pyrrolidin	158	179
5.12.2	1-[(1S)-Methylethan-2-ol-1-yl]piperidin	159	180
5.12.3	1-(Pent-3-en-2-yl)pyrrolidin	160	181
5.12.4	1-(Pent-3-en-2-yl)piperidin	161	182
5.12.5	1-[1-Methylethan-2-ol-1-yl]pyrrolidin	158	182
5.12.6	1-[1-Methylethan-2-ol-1-yl]piperidin	159	
	1-(1-Methylbutyl)pyrrolidin	164	183
5.12.7	1-(1-Methylbutyl)piperidin	165	185
5.12.8	1-(1-Methylbutyl)pyrrolidin-2-on	166	186
5.12.9	1-(1-Methylbutyl)piperidin-2-on	167	187
5.12.10	N-(1-Methylbutyl)-N-phenylacetamid	168	188
5.12.11	2-Methyl-2-phenylpent-4-ensäure	169	190
6	Abkürzungsverzeichnis		193
7	Literaturverzeichnis		197
8	Anhang		205

2 Einleitung

2.1 Die Katalyse

Die Anfänge der Metallkatalyse reichen bis in das Jahr 1834 zurück. Faraday berichtete über die palladiumkatalysierte Reaktion von Wasserstoff mit Sauerstoff. Bereits im darauffolgenden Jahr wurde der Begriff „catalysis“ von Berzelius eingeführt und von Sabatier definiert^[1].

Die moderne Definition der Katalyse wurde durch Wilhelm Ostwald im Jahre 1894 geprägt. Demnach ist die Katalyse „...*die Beschleunigung eines langsam verlaufenden chemischen Vorgangs durch die Gegenwart eines fremden Stoffes*“. ^[2] Später wurde diese Definition weiter spezifiziert zu: „*Ein Katalysator ist ein Stoff, der die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion erhöht, ohne selbst dabei verbraucht zu werden und ohne die endgültige Lage des thermodynamischen Gleichgewichts dieser Reaktion zu verändern.*“ ^[2] Im Jahre 1912 wurde die Katalyse weiter gegliedert und zwischen heterogener, homogener und Biokatalyse unterschieden.

2.2 Green Chemistry & Green Engineering

Seit dieser Zeit hat die Chemie einen immensen Einfluss auf unser Leben genommen, sei es nun in der Medizin, in der Elektronik oder der Landwirtschaft. Ohne die Entwicklung neuer Materialien wären die technischen Fortschritte nicht möglich, ohne neue Pharmazeutika viele Krankheiten nicht behandelbar. Auch wenn Pestizide bei der Bevölkerung einen schlechten Ruf haben, ohne diese wären die Erträge der Landwirtschaft im heutigen Volumen nicht denkbar.

Nicht nur Pestizide, auch die Chemie im Allgemeinen hat in der Bevölkerung einen schlechten Ruf, da sie umweltschädlich sei. Um dieses negative Image zu verbessern, bekannte die Chemie 1988 Farbe. Mit dem Ziel umweltfreundliche und energiesparende Produktionsprozesse zu realisieren, wurde in zwölf Grundprinzipien das Konzept „Green Chemistry“ von P. Anastas und J. C. Warner festgehalten. ^[3; 4] Hiernach sollen u.a. bestehende Prozesse durch den Einsatz von Katalysatoren ökologischer gestaltet werden.

2 Einleitung

Somit können Reaktionen unter milderen Bedingungen, ohne unnötige Zwischenstufen oder Nebenreaktionen ressourcenschonender und selektiv ablaufen.

Dieses wird eines der Themen der Chemie des 21. Jahrhunderts sein. Die wachsende Bedeutung der Katalyse wird auch durch die zunehmende Verleihung von Nobelpreisen für dieses Gebiet in den letzten Jahren deutlich:

- 2001 wurden W. S. Knowles^[5], R. Noyori^[6] und B. Sharpless^[7] für chiral katalysierte Reaktionen,
2005 Y. Chauvin^[8], R. R. Schrock^[9] und R. Grubbs^[10] für die Entwicklung der Metathese-Reaktion,
2007 G. Ertl^[11] für seine Erforschung von Reaktionen an Oberflächen und
2010 R. Heck, E. Negishi und A. Suzuki für die palladiumkatalysierte Verknüpfung in der Organischen Chemie^[12]

mit dem Nobelpreis ausgezeichnet.

2.3 Übergangsmetalle in der Organischen Chemie

Metalle erlangen in der modernen Organischen Chemie eine zunehmend größere Bedeutung: Wurtz-Reaktion (Na)^[13], Wittig-Umlagerung (Li)^[14], Grignard-Reaktion (Mg)^[13], um nur einige zu nennen. Die metallorganischen Synthesen sind jedoch nicht nur auf die Hauptgruppenmetalle beschränkt. Auch Übergangsmetalle wie Eisen, Kupfer, Platin, Rhodium, Titan und Zink und natürlich Palladium sind heute nicht mehr aus der organischen Chemie weg zu denken. Die Übergangsmetalle können relativ einfach ihre Oxidationsstufen ändern und bilden mit Liganden stabile Komplexe. Durch die Wahl des Liganden können die Eigenschaften der Komplexe verändert und die Reaktion somit gesteuert werden. Es sind chemo-, regio- und stereoselektive Synthesen möglich.

Die stereoselektiven Synthesen umfassen drei große Reaktionsbereiche. Die Reduktions-, Oxidations- und C-C-Knüpfungsreaktionen. Als Beispiel für die Reduktionsreaktion können die Wilkinson-Hydrierung, die Noyori-Hydrierung

2 Einleitung

(BINAP), die Corey-Bakshi-Shibata-Reaktion und für die Oxidationsreaktion die Katsuki-Sharpless-Epoxidierung, die Jacobsen-Epoxidierung sowie die Oxon-Epoxidierung genannt werden.

Die C-C-Knüpfungsreaktionen stellen die umfangreichste Gruppe der stereoselektiven Synthesen dar. Mit ihnen ist beispielsweise die Addition an Carbonylgruppen (Lithium-, Zinkorganyle), die Kreuzkupplung (Heck-, Suzuki- und Stille-Kupplung) und die allylische Substitution möglich. ^[15]

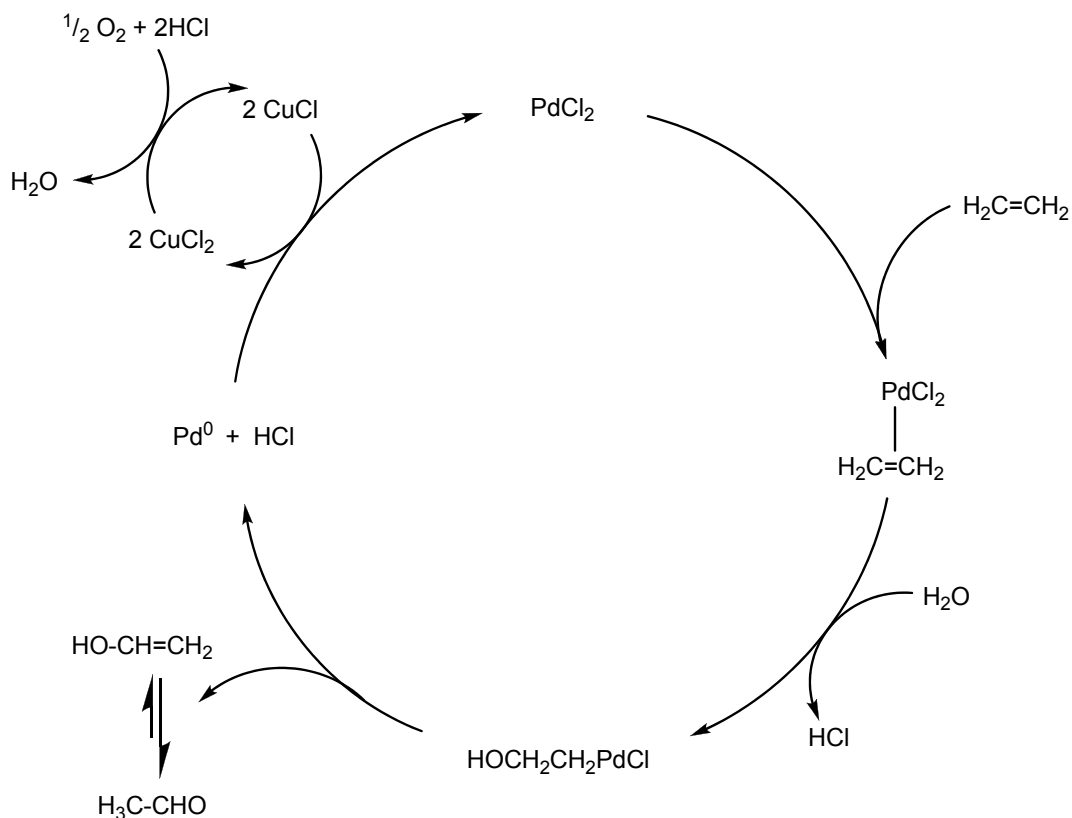
Auch diese Arbeit beschäftigt sich mit einer enantioselektiven C-C-Knüpfungsreaktion, die Palladium(0)-katalysiert durchgeführt wird. Palladium kommt in Komplexen sowohl in der Oxidationsstufe 0, als auch +II vor. Die tetraedrischen sp^3 -hybridisierten Palladium(0)-Komplexe sind aufgrund ihrer gefüllten Elektronenschale nukleophil, die quadratisch-planaren dsp^2 -hybridisierten Palladium(II)-Komplexe hingegen elektrophil.

Palladium wird in der organischen Synthese in katalytischen Mengen eingesetzt. Nach der oxidativen Addition und reduktiven Eliminierung im Katalysezyklus, steht es regeneriert für den nächsten Zyklus bereit. Hervorzuheben sind die über Palladium-Alken- π -Komplexe verlaufenden Kupplungsreaktionen, die sonst auf konventionellem Weg nicht durchzuführen wären. Hierzu gehört die Heck-Reaktion und verwandte Reaktionen.

Wird Palladium in der Oxidationsstufe +II eingesetzt, fungiert es aufgrund seiner Elektronenlücke als ein weiches Elektrophil, welches sein Elektronendefizit durch die Komplexbildung mit einem Elektronendonator ausgleichen möchte. Hierfür haben sich Alkene als besonders geeignet erwiesen. Die Elektronendichte wird vom Alken zum Palladium hin verschoben, wodurch das elektronenreiche Alken elektronenarm und mit Nukleophilen umsetzbar wird.

Dieses Prinzip wird in dem 1956 eingeführten Wacker-Verfahren ausgenutzt. Es stellt den Beginn der modernen palladiumkatalysierten Chemie dar. Hierbei wird ausgehend von einer Palladium(II)-Verbindung, in einem Kreisprozess in Gegenwart von Kupferdichlorid eine palladiumkatalysierte Oxidation von Ethen zu Acetaldehyd durchgeführt. Dies entspricht dem Reaktionstyp einer Oxypalladierung. Der Palladiumkatalysator wird über das Redoxpaar Cu^+/Cu^{2+} regeneriert.

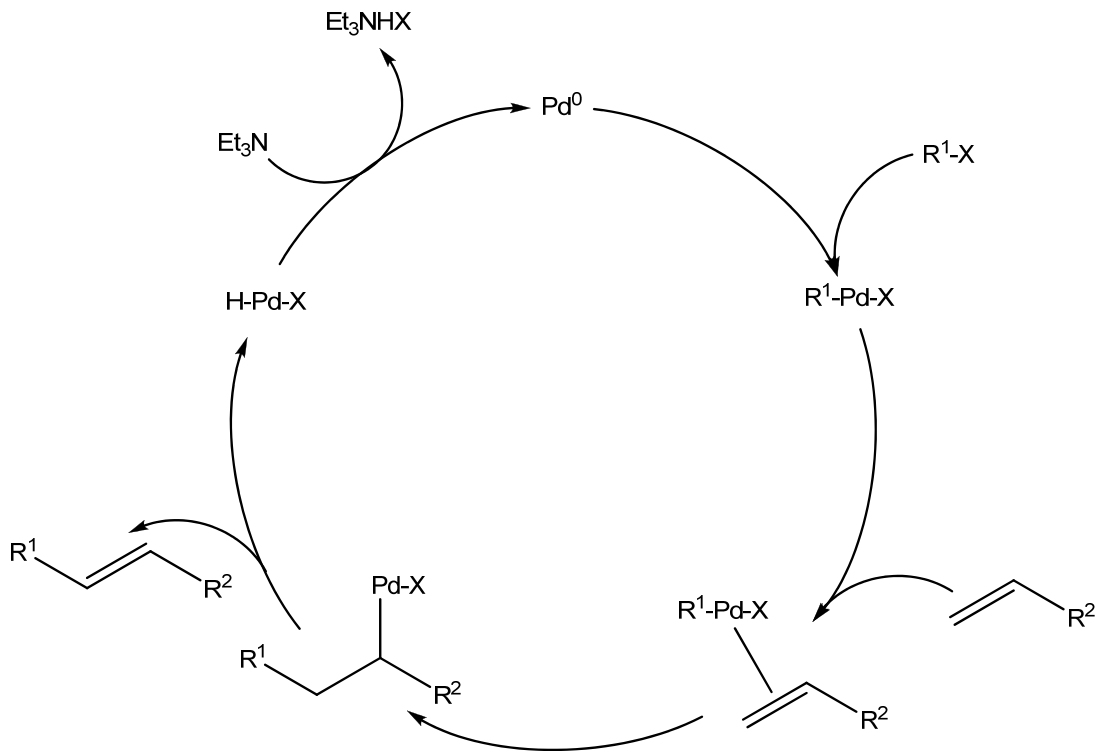
2 Einleitung



Schema 1: Katalysezyklus des Wackerverfahrens ^[16]

Auch die Heck-Reaktion verläuft nach dem Prinzip einer nukleophilen Addition an einem Palladium-Alken- π -Komplex. Ausgehend von einer Palladium(0)-Verbindung wird mit dem entsprechenden Substrat (Halogenalken oder -aromat) durch eine oxidative Addition ein Palladium(+II)organyl erzeugt. Um eine reduktive β -Eliminierung auszuschließen, darf das hierzu verwendete Substrat keine β -Wasserstoffatome tragen.

2 Einleitung



Schema 2: Katalysezyklus der Heck Reaktion. ^[16]

Es sind weitere palladiumkatalysierte, heckanaloge Reaktionen bekannt, in denen jedoch andere Substrate eingesetzt werden. Die wichtigsten sind die Sonogashira-Reaktion, die Stille-Kupplung und natürlich die Suzuki-Reaktion.

Mit der Sonogashira-Reaktion ist die Kupplung von endständigen Alkinen mit Aryl- oder Vinylhalogeniden in Gegenwart von Kupfer möglich. Die Suzuki-Reaktion ist die Kupplung einer Organobor-Verbindung mit Aryl-, Alkenyl- oder Alkynylhalogeniden. Die Substitution eines ungesättigten Elektrophils durch ein Zinnorganyl wird als Stille-Kupplung bezeichnet.

Als Metallorganyl können auch Lithium-, Zinkorganyle oder Grignard-Reagenzien eingesetzt werden. Auch bei diesen Reaktionen darf das verwendete Substrat kein Wasserstoffatom in der β -Position tragen.

2.4 Die asymmetrische Synthese

Um die asymmetrische Synthese beschreiben zu können, müssen zuvor Begriffe wie Isomerie oder Chiralität, die für die stereoselektive Synthese unverzichtbar sind, veranschaulicht werden.

Allgemein sind Isomere Moleküle mit gleicher Summenformel, aber unterschiedlichem Aufbau. Wenn die Verknüpfung der einzelnen Atome unterschiedlich ist, liegen Konstitutionsisomere vor. Haben die Atome die gleiche Verknüpfung, unterscheiden sich jedoch in ihrer räumlichen Anordnung, so werden sie als Stereoisomere bezeichnet. Die Stereoisomere unterteilen sich in Enantiomere und Diastereomere. Enantiomere haben im Gegensatz zu den Diastereomeren gleiche physikalische Eigenschaften (Schmelz-, Siedepunkt, Dichte und Brechungsindex) und verhalten sich wie Objekt und Spiegelbild. Wenn Objekt und Spiegelbild in einem gleichen Verhältnis vorliegen, spricht man von einem racemischen Gemisch.^[17]

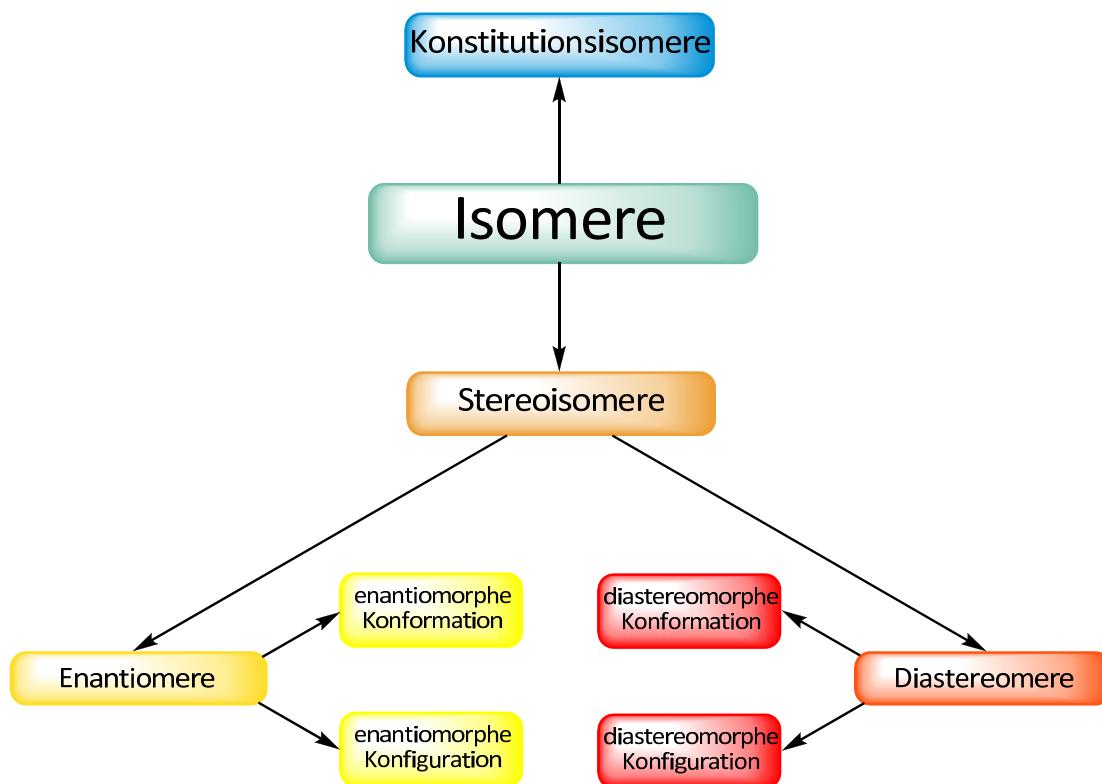


Abbildung 1: Klassifizierung von Isomeren^[18]

2 Einleitung

Mitte des 19. Jahrhunderts bemerkte Louis Pasteur während seiner Versuche mit der Weinsäure, dass die natürliche Weinsäure das polarisierte Licht um $+7^\circ$ dreht. Bei der synthetisch hergestellten Weinsäure konnte er diesen Effekt jedoch nicht beobachten. Da beide Substanzen chemisch völlig identisch waren, machte Louis Pasteur weitere Untersuchungen und fand heraus, dass die natürliche Weinsäure nur eine und die synthetisch hergestellte zwei Arten von Kristallen aufwies.

Er trennte diese mit einer Pinzette und erhielt als Erster durch gezielte Trennung eines racemischen Gemisches ein enantiomerenreines Produkt.

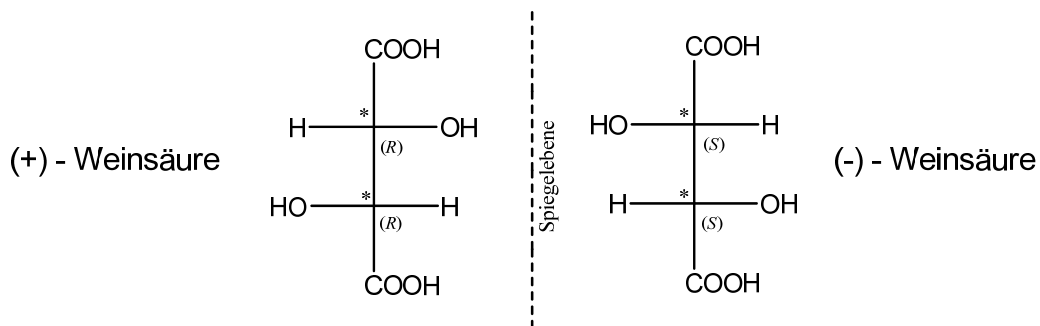


Abbildung 2: Enantiomerenpaar der Weinsäure

Er löste die Kristalle und fand heraus, dass die eine enantiomerenreine Lösung wie die natürliche (+) - Weinsäure rechtsdrehend, die andere linksdrehend und das Racemat optisch inaktiv war.

Wie am Beispiel von L. Pasteur ersichtlich wird, besteht ein Zusammenhang zwischen Enantiomer und Drehwert. Ist der Drehwert eines reinen Enantiomers bekannt, kann ausgehend hiervon die Enantiomerenreinheit einer Mischung bestimmt werden.

$$\text{optische Reinheit} = \frac{[\alpha]^x}{[\alpha]^0} \times 100 = \text{Enantiomerenreinheit}$$

$[\alpha]^x$ = gemessener Drehwert

$[\alpha]^0$ = Drehwert des reinen Enantiomers

Es dauerte noch zwei Jahrzehnte, bis nach den Arbeiten von L. Pasteur, Van't Hoff und Le Bel unabhängig von einander bemerkten, dass die bis dahin bekannten

2 Einleitung

optisch aktiven Verbindungen mindestens ein Kohlenstoffatom mit vier unterschiedlichen Substituenten enthielten. Solche Verbindungen werden als chiral bezeichnet.^[19]

Heute wird zwischen zentraler-, axialer-, planarer-, topologischer- und helicaler Chiralität unterschieden. Zentrale Chiralität definiert die Anwesenheit von stereogenen Zentren. Diese haben, wie Van't Hoff und Lebel bemerkten, vier unterschiedliche Substituenten am Kohlenstoffatom.

Ist eine Chiralitätsachse vorhanden, so wird das durch die axiale Chiralität beschrieben. Diese liegt beispielsweise vor, wenn durch sterische Hinderung der Substituenten die freie Drehbarkeit des Moleküls eingeschränkt ist. Dieses findet man z.B. bei den Biarylliganden vor.

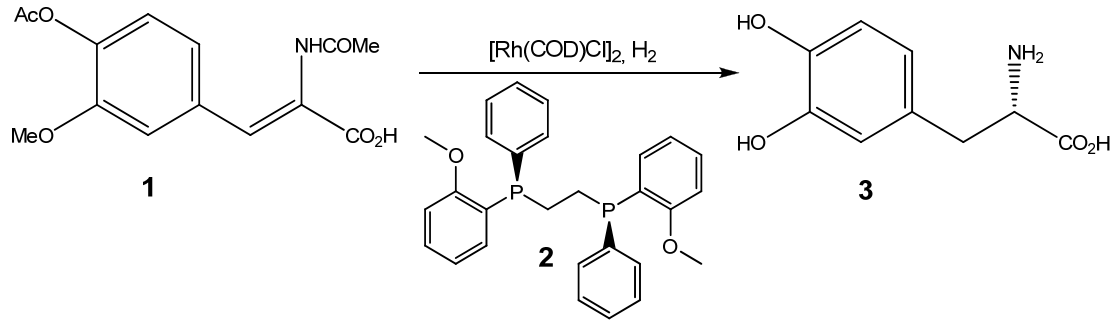
Auch bei der topologischen Chiralität ist die freie Drehbarkeit des Moleküls durch molekulare Knoten oder ineinander verlaufende, ringförmige Moleküle, wie bei den Rotaxanen und Catenanen^[20] zu beobachten, eingeschränkt.

Eine Chiralitätsebene, wie sie z.B. bei (*E*)-Cycloocten vorzufinden ist, ist ein hinreichendes Kriterium, um dies als planare Chiralität zu bezeichnen. Der unterschiedliche Drehsinn von helicalen Verbindungen, wie z.B. bei Helicenen, wird mit dem Strukturelement helicale Chiralität beschrieben.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass alle Strukturelemente, die mit ihrem Spiegelbild nicht zur Deckung zu bringen sind, chiral sind. Auch die Abwesenheit einer Drehspiegelachse kann als hinreichendes Kriterium für Chiralität definiert werden.

Die erste industrielle asymmetrische Katalyse wurde 1975 von Knowles bei Monsanto entwickelt. L-DOPA **3**, ein anti-Parkinson Medikament, wurde in Gegenwart eines chiralen Diphosphan-Liganden DIPAMP **2** ausgehend von Dehydro- α -Aminosäure **1** rhodiumkatalysiert hergestellt.^[21]

2 Einleitung



Schema 3: L-DOPA Synthese nach Knowles

Wie wichtig Chiralität und somit eine enantiomerenreine Darstellung ist, wird am Beispiel des Wirkstoffes Thalidomid, der von 1957 bis 1961 als Medikament unter den Namen Contergan® und Softenon® auf den Markt kam, deutlich. Contergan® bestand sowohl aus dem (*R*)- als auch dem (*S*)- Thalidomid und wurde als Schlaf- und Beruhigungsmittel, sowie bei schwangeren Frauen gegen Übelkeit verabreicht. Wie sich später herausstellte, wies das eine Enantiomer wie gewünscht beruhigende, das andere teratogene Eigenschaften auf. Dies führte zu Schädigungen an Ungeborenen.

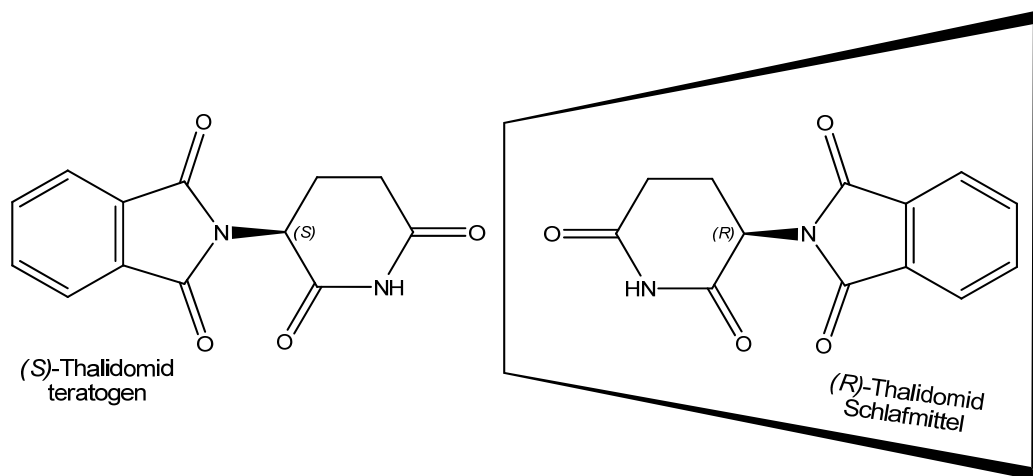


Abbildung 3: (*S*)- und (*R*)-Thalidomid

Untersuchungen im Nachhinein zeigten, dass Thalidomid im Körper racemisiert. Somit hätte auch eine enantiomerenreine Verabreichung des Medikamentes nichts an den negativen Eigenschaften geändert. Da inzwischen die entzündungs-, tumorwachstums- und blutgefäßneubildungshemmende Wirkung von Thalidomid bekannt ist, wurde es 1998 in den USA für die Behandlung von besonders schweren Formen von AIDS, Krebs und Lepra und 2009 in Deutschland als Mittel zur Behandlung des multiplen Myeloms zugelassen. [22; 23]

2 Einleitung

Jedoch ist die Chiralität nicht nur für die Pharmaindustrie, sondern auch für viele biologische Prozesse wichtig. In der Natur werden viele Substanzen enantiomerenrein hergestellt. So bestehen Proteine ausschließlich aus L-Aminosäuren und die meisten Kohlenhydrate gehören der D-Reihe an.

Ein weiteres Beispiel verdeutlicht, dass Enantiomere in einer achiralen Umgebung nicht signifikant, in einer chiralen dafür deutlich unterschiedlich reagieren können: Wenn man einen chiralen Gegenstand, wie z.B. eine Schraube, in einen achiralen Körper, wie z.B. eine Styropor-Platte drücken möchte, so ist die Gewinderichtung der Schraube nicht von Belang. Die Kraft, mit der man drücken müsste, wäre die gleiche. Anders verhält es sich, wenn man die Schraube mit einem chiralen Gegenstück, z.B. eine Mutter, in dem Versuch kombiniert. Der Kraftaufwand, die Schraube in die „verkehrte“ Mutter zu drehen, wäre im Vergleich zur richtigen viel größer.^[22]

Im Labor gibt es neben der Möglichkeit wie L. Pasteur die unterschiedlichen Kristalle mit einer Pinzette zu sortieren, weitere Methoden, um enantiomerenreine Zielmoleküle zu erhalten. Im Folgenden werden die geläufigsten Verfahren dargestellt.

1) Ex-Chiral-Pool-Synthese:

Natürlich vorkommende enantiomerenreine Substanzen aus z.B. Pilzen, Pflanzen und Mikroorganismen werden unter dem Begriff „chiral pool“ zusammengefasst. Der Vorteil der Ex-Chiral-Pool-Synthese besteht darin, dass natürliche Quellen in großen Mengen meist preiswert zur Verfügung stehen.

Jedoch ist in der Natur nicht jede Verbindung und nicht jedes Enantiomer verfügbar. In solchen Fällen muss die Substanz auf chemischem Wege enantiomerenrein hergestellt werden. Diese werden als „new Pool“ Substanzen bezeichnet. Falls jedoch die Herstellung dieser new Pool-Substanzen kaum möglich oder zu kostspielig ist, weicht man auf andere Methoden, die Racematspaltung und die asymmetrische Synthese aus.^[24]

2) Racematspaltung:

Bei der Racematspaltung wird das Edukt, welches als Racemat vorliegt, aufwändig z.B. durch Chromatographie an einer chiralen Phase getrennt. Im ungünstigsten Fall müssen 50 % der Ausbeute als Ausschuss verworfen werden.

Um diesen Nachteil zu umgehen, wurde die dynamisch kinetische Racematspaltung entwickelt. Hierbei werden beide Enantiomere des Edukts zu einem enantiomerenreinen Produkt umgewandelt.

Eine weitere Variante stellt die enzymatische Racematspaltung dar, bei der ebenfalls nur ein Enantiomer dargestellt wird. Dieses Verfahren kann mit einer dynamischen Racematspaltung kombiniert werden. ^[24]

3) Asymmetrische Synthese:

Bei der asymmetrischen Synthese wird ein prochirales Molekül durch eine chemische Reaktion gezielt in ein chirales überführt, wobei die beiden Stereoisomere in ungleichen Mengen entstehen.

Ein möglichst hoher Enantiomerenüberschuss (*ee*, engl.: *enantiomeric excess*) ist Ziel dieser Synthese. ^[25]

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

Es gibt prinzipiell zwei Möglichkeiten, um dieses Ziel zu erreichen:

a) Chirale Auxiliare:

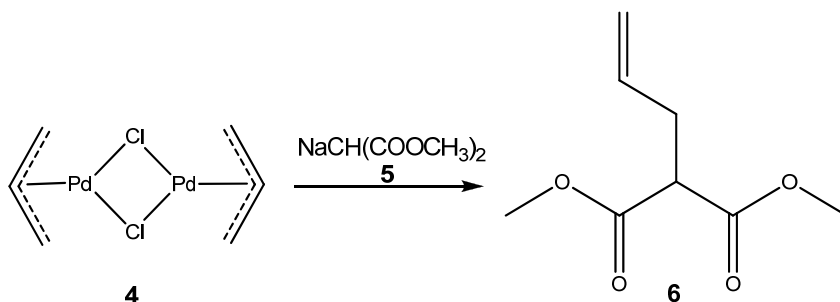
Ein chirales Hilfsreagenz, Auxiliar, wird kovalent an das prochirale Edukt gebunden. Somit ist die eine Seite des Moleküls durch das Auxiliar „blockiert“ und für den Verlauf der Reaktion nicht zugänglich. Sobald die chirale Information auf das Molekül transferiert wurde, wird das chirale Auxiliar wieder entfernt. Das Auxiliar wird in stöchiometrischen Mengen verwendet und kann oft wieder zurückgewonnen werden. ^[24]

b) Chirale Katalysatoren:

Dieses Verfahren ist sowohl aus ökologischer als auch ökonomischer Sicht enorm wichtig. Der Vorteil liegt darin, dass nur katalytische Mengen an Metall und Ligand eingesetzt werden müssen. ^[24]

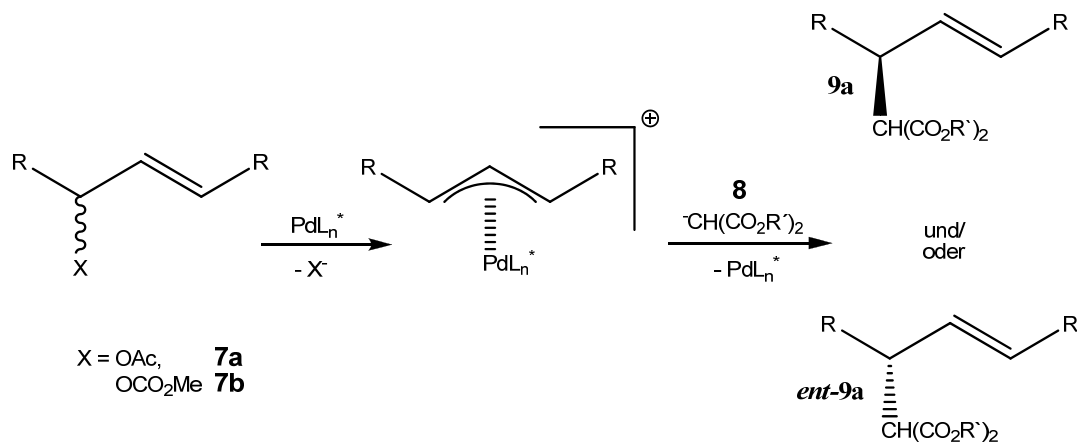
2.5 Die palladiumkatalysierte allylische Substitution

J. Tsuji publizierte 1965 die Addition eines Kohlenstoffnukleophils, Natriumdimethylmalonat **5**, an ein Allylpalladium(II)chlorid-Dimer. ^[26]



Schema 4: Tsuji Reaktion

Katalytische Varianten ^[27; 28] dieser Reaktion wurden seit den 70er Jahren durch B. M. Trost ^[29; 30] entwickelt, wobei ausschließlich stabilisierte Nukleophile zum Einsatz kamen.

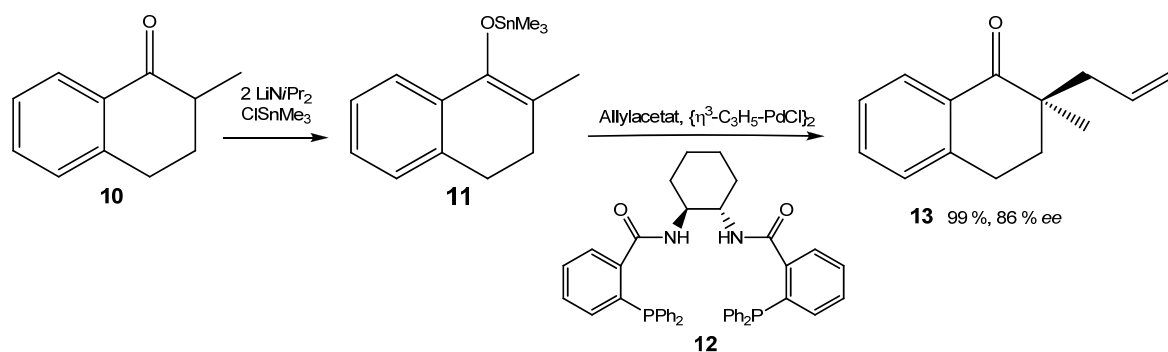


Schema 5: Tsuji-Trost Reaktion

2 Einleitung

Die Tsuji-Trost Reaktion, die eine palladiumkatalysierte Allylsubstitution beschreibt, hat sich als vielseitige Methode zur Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoffbindungen bewährt. Die Kombination aus Malonsäureester **8** und Diphenylallylacetat **7a** gehört heute zur Standardvorschrift, um neue chirale Liganden bei der palladiumkatalysierten Allylierung auf ihre Leistungsfähigkeit hin zu testen.

Es wurde viel variiert und angewandt, aber aufgrund enttäuschender Resultate wurde jahrzehntelang die Umsetzung von Allylpalladiumkomplexen mit „harten“ Nukleophilen vernachlässigt. Ergebnisse wurden völlig unbeachtet oder sogar angezweifelt. [31; 32; 33; 34; 35; 36; 37; 38] Daher wurden für die Umsetzung lange Zeit nur „weiche“ Carbanionen mit pK_S -Werten unter 20 eingesetzt. Eine Publikation im Jahr 1999 über die erste enantioselektive Allylierung von nichtstabilisierten Ketonenolaten ebnete den Weg für die „harten“, nicht stabilisierten Nukleophile. [39]



Schema 6: Enantioselektive Allylierung von 2-Methyltetralon

Hierbei wurde ein Zinnenolat des 2-Methyltetralons **10** gesteuert von einem C₂-symmetrischen Liganden **12** einer palladiumkatalysierten Allylierung unterzogen. Wie zu erkennen ist, ist die α -Position durch die Methylgruppe gegen Doppelallylierungen geschützt. Später zeigten die Arbeitskreise Trost, sowie Hou und Dai, dass die enantioselektive Allylierung von Methyltetralon auch über Lithiumenolate möglich ist. [39; 40]

Im Folgenden ist der Palladium-Ligand-Allylkomplex vereinfacht dargestellt. Wie zu erkennen ist, ist die ungünstige Topizität sterisch gehindert. Somit kann gesteuert vom (*S,S*)-**12** das (*R*)-Produkt bevorzugt gebildet werden.

2 Einleitung

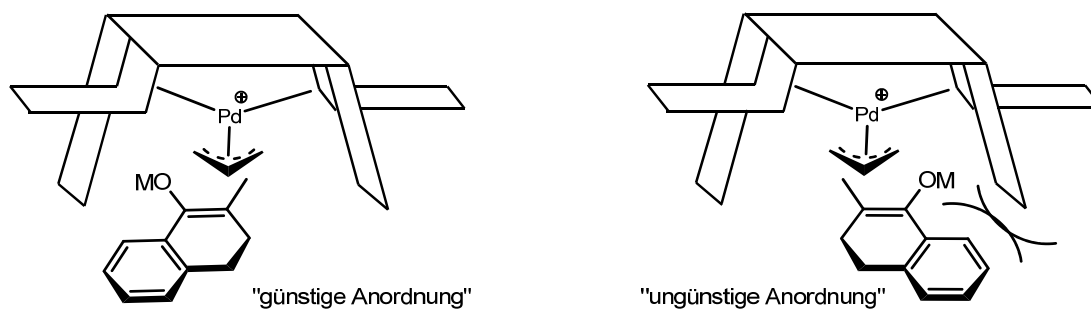
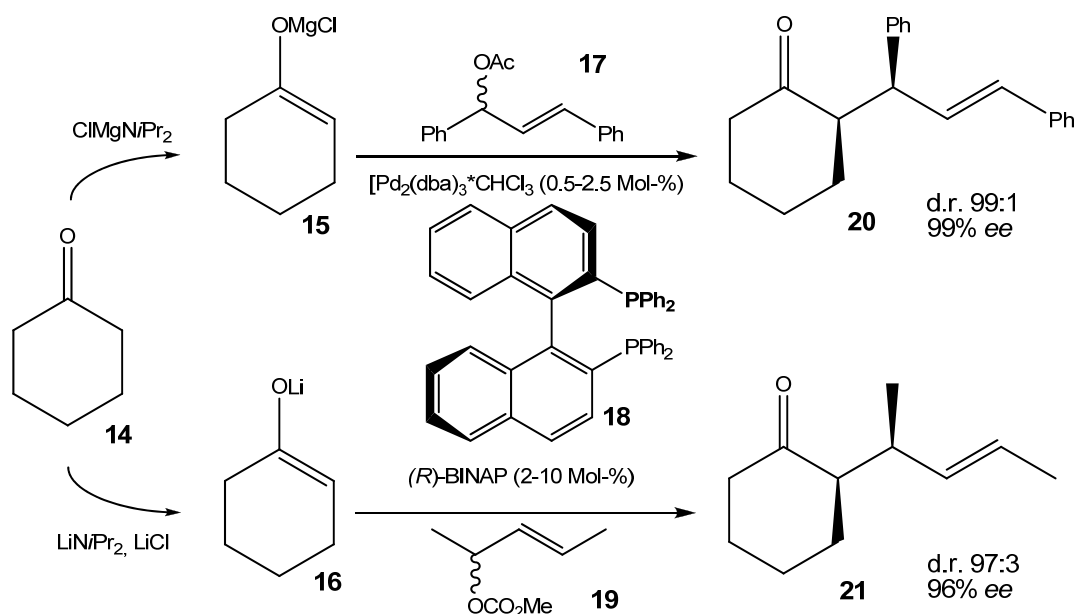


Abbildung 4: Darstellung des Trostliganden bei der Allylierung von 2-Methyltetralon

Mit dieser Methode können weitere Allylsubstrate mit Fünf- und Sechsring Ketonen erfolgreich allyliert werden. ^[39] Auch hierbei soll die Methylgruppe in der α -Position eine Doppelallylierung und eine mögliche Racemisierung verhindern.

Im Jahr 2000 wurde von unserem Arbeitskreis die erste diastereoselektive- und enantioselektive Allylierung publiziert. ^[41] Hierbei wurde das Magnesiumenolat **15** des Cyclohexanons **14**, gesteuert von einem BINAP-Palladium-Komplex, mit Diphenylallylacetat **17** erfolgreich allyliert. Ausgehend vom C₂-symmetrischen Liganden (*R*)-BINAP **18** bildete sich das *syn*-Diastereomer **20** mit einem Enantiomerenüberschuss von 99% ee. ^[42; 43] Auch diese Reaktion ist in Gegenwart von Lithiumchlorid mit dem Lithiumenolat **16** durchführbar. Das Diastereomerenverhältnis liegt hierbei bei 98:2.

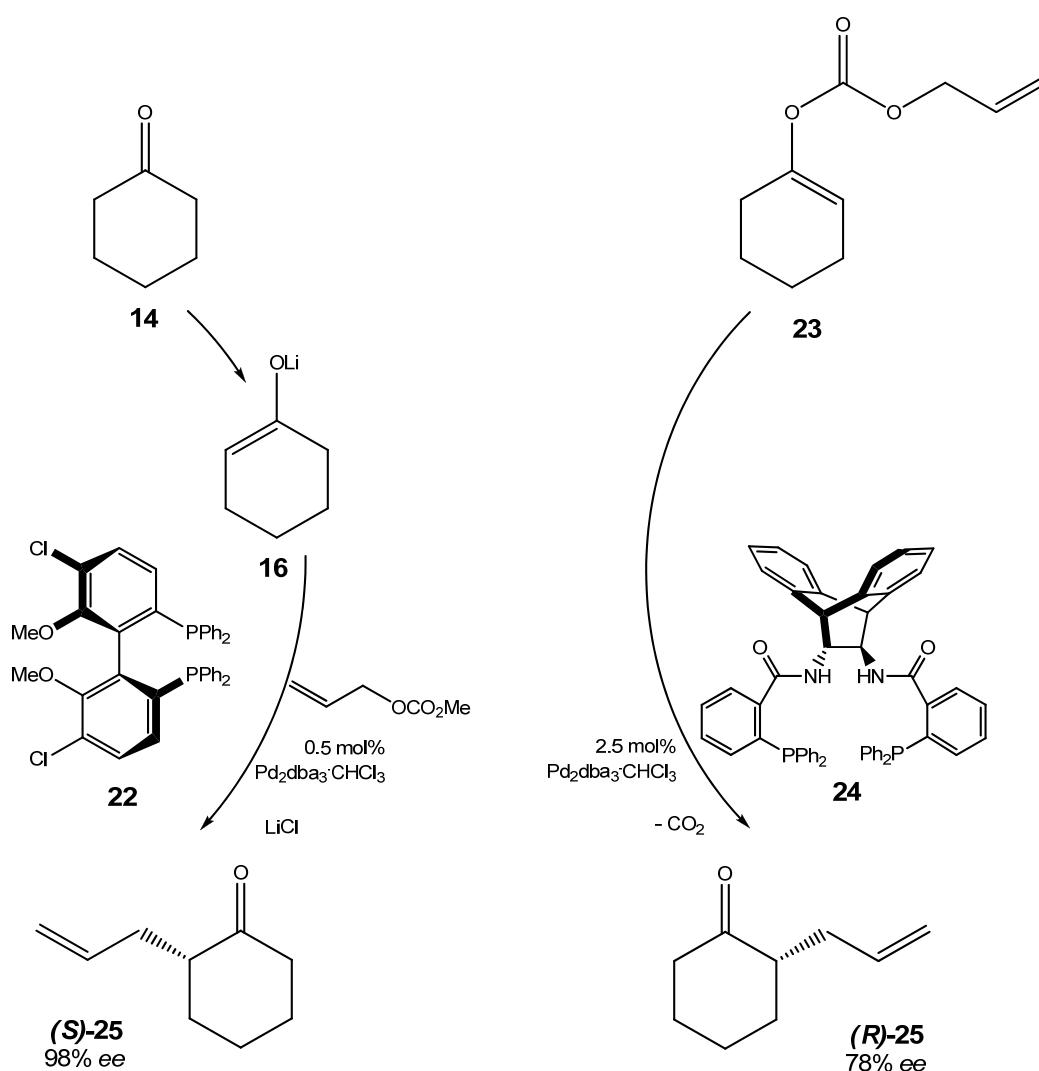


Schema 7: Diastereo- und enantioselektive Allylierung

2 Einleitung

Diese Reaktion ist nicht nur auf cyclische Ketone oder substituierte Allylsubstrate beschränkt. Die katalytische Umsetzung mit unsubstituierten Allylsubstraten ist ebenfalls möglich. Hierzu wurde Cyclohexanon palladiumkatalysiert mit Allylmethylcarbonat in Gegenwart eines chiralen Liganden erfolgreich enantioselektiv umgesetzt.

Obwohl diese Reaktion wegen ihrer einfachen Struktur als unproblematisch angesehen werden kann, ist die Umsetzung aufgrund des vorhandenen aciden α -Carbonylprotons des Ketons schwierig, da hierdurch Zweifachallylierung oder Racemisierung befürchtet werden müssen.



Schema 8: Enantioselektive Allylierung des Cyclohexanons

Dennoch konnte das Lithiumenolat des Cyclohexanons mit Enantiomerenüberschüssen von bis zu 98% ee erfolgreich in der enantioselektiven Variante mit

unsubstituiertem Allylsubstrat allyliert werden. Das benötigte Ketonenolat kann auch in situ, ausgehend von Allylenolcarbonat **23**, intramolekular dargestellt werden. Hierbei bildet sich zunächst der Allylpalladium-Komplex unter Abspaltung des Enolcarbonat-Anions, welches unmittelbar decarboxyliert. Die anschließende palladiumkatalysierte Allylierung führt zum Produkt (**R**)-**25**.

Dass Allylenolcarbonate als Vorstufen von Enolaten fungieren können, wurde unabhängig voneinander von den Arbeitsgruppen Stoltz ^[44] und Trost ^[45] dargelegt. Das System ist nicht nur auf cyclische, sondern auch auf acyclische Systeme, sowie Allyl- β -ketoester erfolgreich anwendbar. ^[45; 44; 46]

Der stereochemische Verlauf der allylischen Substitution war Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Hierbei zeigte sich, dass die Gesamtreaktionen von „weichen“ und „harten“ Carbanionen voneinander unterschiedlich sind.

Um dies zu beschreiben, muss auf den Katalysezyklus der palladiumvermittelten Allylierung näher eingegangen werden. Beides wird im weiteren Verlauf näher beschrieben.

2.6 Aspekte der palladiumkatalysierten Allylierung

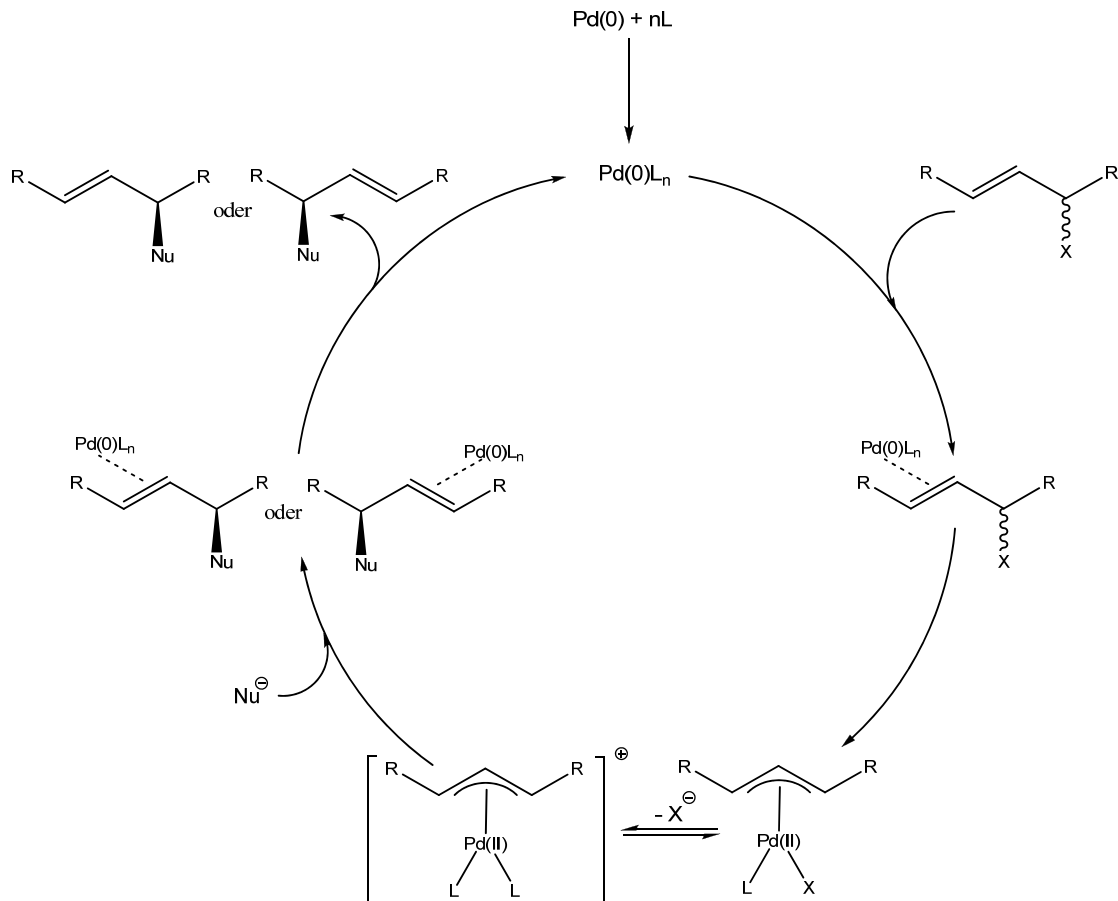
2.6.1 Der Katalysezyklus

Mit der palladiumkatalysierten allylischen Substitution (Tsuji-Trost-Allylierung) können deprotonierte H-acide C-, N-, O- und S-Nukleophile eingesetzt werden. Der größte Vorteil dieser Allylierung besteht in den, im Vergleich zu einer gewöhnlichen nukleophilen Substitution, milderen Reaktionsbedingungen. Des Weiteren kann mit dieser Allylierung die Stereo-, Chemo- oder Regioselektivität gesteuert werden, worauf im weiteren Verlauf dieser Arbeit näher eingegangen wird.

Der Katalysezyklus der palladiumkatalysierten Allylierung kann in vier Schritte unterteilt werden. Er beginnt mit der Assoziation des Alkens an eine geeignete

2 Einleitung

Palladium(0)-Quelle und verläuft über die Verdrängung des allylischen Nukleofugs (Acetat, Chlorid, Carbonat) durch einen Rückseitenangriff des Palladiumpräkursors (meist $[\eta^3\text{-AllylPdCl}]_2$ oder $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$) unter Bildung (oxidative Addition) eines kationischen Palladium(II)-Allyl-Komplexes.



Schema 9: Katalysezyklus

Dieser kationische η^3 -Allyl-Palladium-Komplex steht mit einem neutralen Allyl-Palladium-Komplex im Gleichgewicht. Das Gleichgewicht wird aufgrund entropischer Effekte in Gegenwart von bidentalen Phosphanliganden zum 100fach reaktiveren kationischen Komplex hin verschoben.^[47]

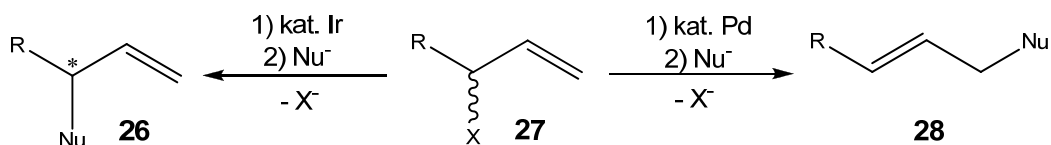
In einer weiteren $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion knüpft, unter Bildung eines Palladium(0)-Alken-Komplexes, das angreifende Nukleophil mit seinem Elektronenpaar eines der beiden Enden des Allylteils an. Das ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Katalyse. Im letzten Schritt findet eine reduktive Eliminierung statt und man erhält das gewünschte Produkt sowie den freien Katalysator.^[48; 49]

Insbesondere in dem letzten Jahrzehnt wurden enorme Fortschritte mit der palladiumkatalysierten Allylierung erzielt. Hierfür wurden weitreichende Untersuchungen durchgeführt. Dabei stellte sich heraus, dass viele Faktoren Einfluss auf diese Reaktion nehmen. Über diese wird im Folgenden berichtet.

2.6.2 Katalysator

Der verwendete Katalysator hat einen wesentlichen Einfluss auf die Reaktion, denn er beeinflusst maßgeblich die Regioselektivität der Tsuji-Trost-Reaktion. Diese Selektivität tritt nur bei unterschiedlich substituierten Allylsystemen auf, da nur hierbei durch den Angriff des Nukleophils auf das höher oder niedriger substituierte Ende des Allylsystems unterschiedlich verknüpfte Produkte entstehen.

Mit Palladium als Katalysator erfolgt der Angriff vorwiegend auf das sterisch weniger gehinderte, niedriger substituierte Allylende. Dieses führt zum linearen Produkt **28**.

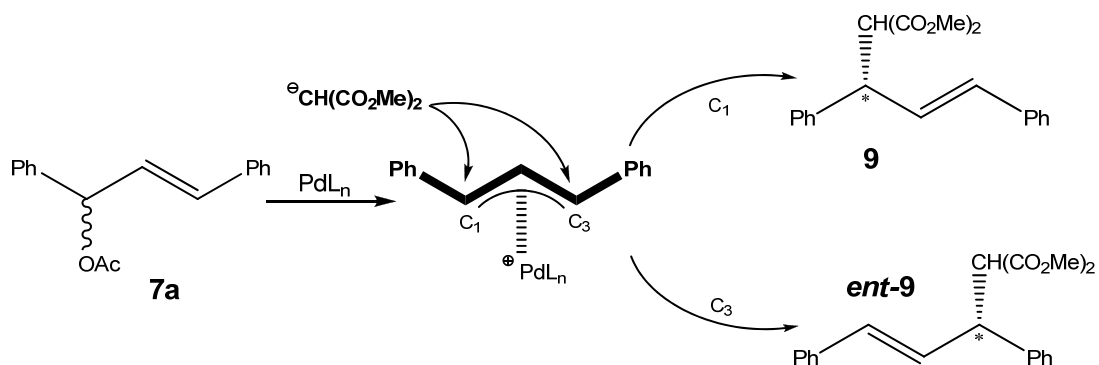


Schema 10: Metallspezifische Kontrolle der Regiochemie

Auch Rhodium und Iridium sind Metalle, die häufig Einsatz in der Tsuji-Trost-Reaktion finden. Diese lenken den Angriff zum höher substituierten Ende und es bildet sich vorzugsweise das verzweigte Produkt **26**.^[50; 51] Dieses ist auch der Grund, warum diese Metalle häufig in Verbindung mit unsymmetrisch substituierten Allylsubstraten zum Einsatz kommen. Um die Reihe der verwendeten Metalle zu vervollständigen, sollte auch auf die katalytische Allylierung in Gegenwart von Nickel, Platin, Wolfram, Molybdän und Kobalt hingewiesen werden.^[49; 52]

2.6.3 Liganden

Wie schon zuvor im Katalysezyklus gezeigt, komplexiert das Palladium in Verbindung mit einem symmetrischen Allylsubstrat zu einem meso- η^3 -Allyl-Palladium-Komplex. Da beide endständigen Kohlenstoffatome des Allyl-Palladium-Komplexes enantiotop sind, können sie von einem achiralen Reagenz nicht unterschieden werden. Aufgrund der Enantiotopizität ist auch ein kinetisch kontrollierter stereoselektiver Verlauf nicht möglich. Somit erfolgt der Angriff des Nukleophils sowohl an der C₁-Position, als auch an der C₃-Position mit gleicher Wahrscheinlichkeit.

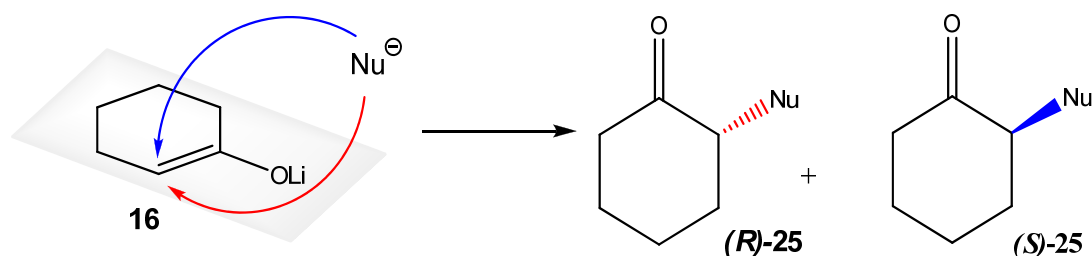


Schema 11: Stereochemischer Angriff des Nukleophils

Die Übergangszustände dieser Reaktion sind jedoch bei Verwendung chiraler Liganden diastereomorph und verlaufen daher unterschiedlich schnell. So ist es nun möglich, den Angriff des Nukleophils auf das gewünschte Allylende zu lenken und somit auch die Stereochemie der Substitution zu steuern.

Mit der asymmetrischen allylischen Alkylierung (*kurz: AAA*) kann auch im Nukleophil selbst ein neues Chiralitätszentrum entstehen. Ein Beispiel hierfür ist die Reaktion von Allylcarbonat mit dem Lithiumenolat des Cyclohexanons (*Schema 12*). Der Ligand unterscheidet bei dieser Reaktion nicht wie zuvor zwischen den beiden Termini der Allyleinheit, sondern zwischen den beiden prochiralen Seiten des Nukleophils.

2 Einleitung



Schema 12: Enantiomere des Cyclohexanons

Aber auch die Darstellung von Produkten mit zwei neuen Chiralitätszentren durch die Kombination beider Möglichkeiten ist realisierbar. Alle diese Tsuji-Trost-Reaktionen unterliegen dem gleichen Problem: Reaktions- und Chiralitätszentrum sind weit voneinander entfernt. Dennoch konnten sich drei unterschiedliche Ligandensysteme durchsetzen.

Den ersten Ansatz zur besseren Übertragung der chiralen Information des Liganden lieferte 1982 Hayashi. Diese Gruppe beschreibt Liganden, bei denen die achiralen Phosphorchelateinheiten an einer langen Seitenkette befestigt sind. Die Seitenkette reicht bis auf die exo-Seite des Allyl-Palladium-Komplexes.

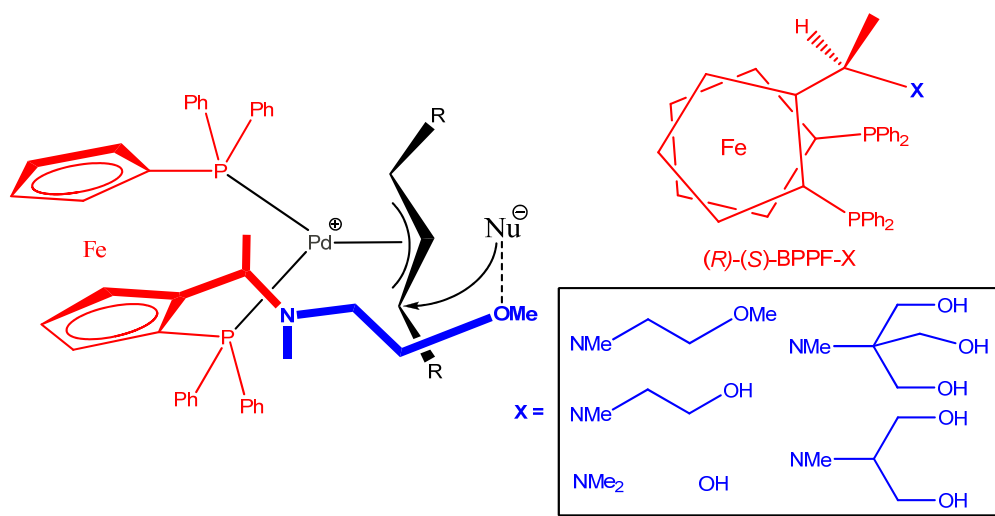


Abbildung 5: Präkoordinierende Ferrocen Liganden

Je nach Anzahl der funktionellen Gruppen oder der Länge der Seitenketten können diese Liganden mit dem angreifenden Nukleophil wechselwirken und dadurch den Angriff lenken. Über den Phosphor verknüpft, bilden diese Liganden stabile Palladium-Chelatkomplexe. Mit dieser Ligandengruppe wurden gute Ergebnisse bei der palladiumkatalysierten Aminierung erzielt. [53; 54; 55; 56]

2 Einleitung

Bei der zweiten Ligandengruppe wird die Stereochemie aufgrund zweier unterschiedlicher Donoratome erreicht. Durch ausgeprägte π -Akzeptor und σ -Donor Eigenschaften wird die Elektronendichte verschoben, wodurch bei dem nukleophilen Angriff der partiell positivere, endständige Allylkohlenstoff bevorzugt wird. Nicht nur durch elektronische, sondern auch durch sterische Faktoren (durch Modifizierungen am Rückgrat) können diese Liganden für die jeweilige Reaktion maßgeschneidert werden. Ein Beispiel für diese Ligandengruppe stellt der PHOX-Ligand dar. Er besteht aus einem Phosphor- und Stickstoff-Donoratom, wobei der Angriff des Nucleophils am zum Phosphor transständigen Kohlenstoffatom erfolgt.

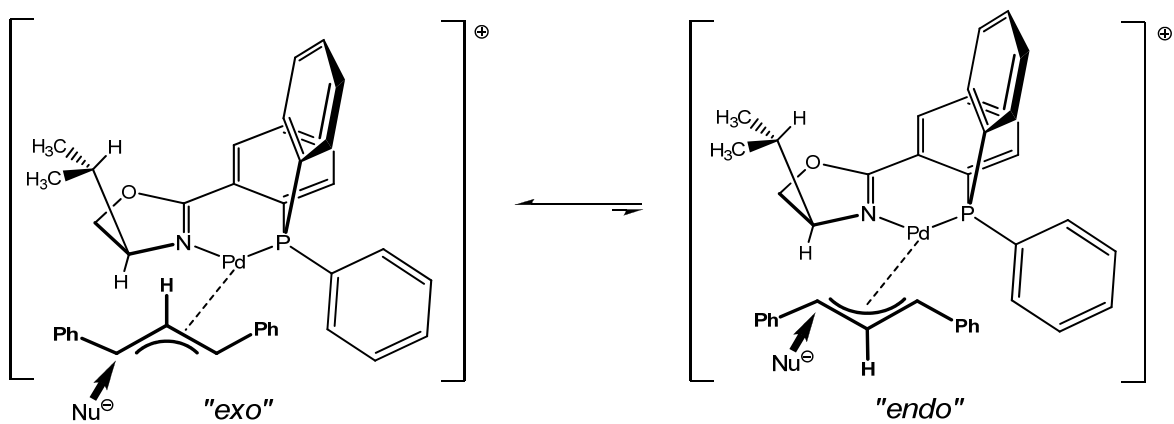


Abbildung 6: Isomere des 1,3-Diphenylallyl-Palladium-Phox-Komplexes

Wie in der Abbildung 6 zu erkennen, kann das zentrale allylische Wasserstoffatom in zwei Richtungen zeigen. Zeigt dieses in Richtung des größten Substituenten des Oxazolidinrings, so spricht man vom „exo“-Isomer. Liegt der entgegengesetzte Fall vor, so spricht man vom „endo“-Isomer. In diesem Fall ist das „exo“-Isomer deutlich stabiler und somit vorwiegend im Gleichgewicht vorhanden. [57; 58; 59]

Bei der letzten Gruppe von Liganden, die bei der asymmetrischen Katalyse zum Einsatz kommt, findet der Transfer der chiralen Information über das „chiral-Pocket-Konzept“ statt. Hierbei passt das angreifende Nukleophil in eine von Diphosphanliganden und einem Allylpalladium-Komplex erzeugte chirale Tasche. Dadurch ist die Kontrolle des neuen Stereozentrums sowohl im Allyl- als auch im Nukleophilteil möglich. Die Größe der Tasche hängt vom Bißwinkel (Θ), der in Abhängigkeit zum Phosphor-Phosphor Abstand beeinflusst wird, ab. Je größer die Distanz der Phosphoratome, desto größer die Tasche und somit die chirale Induktion. [60; 61; 62]

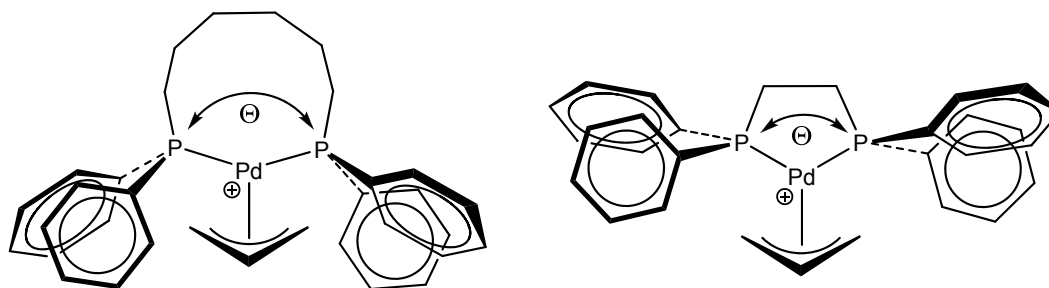
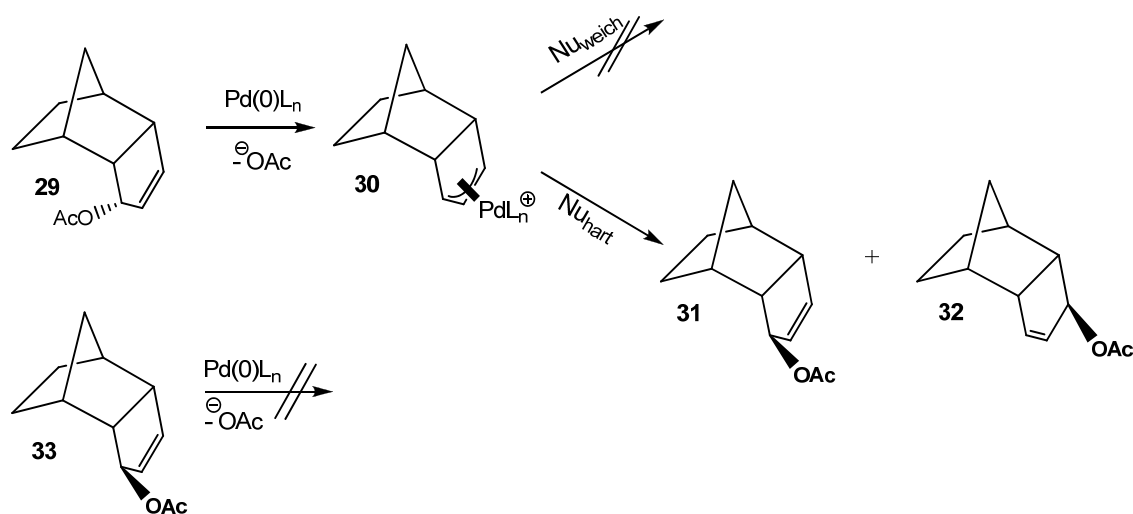


Abbildung 7: Chirale Taschen und die Bißwinkels Θ

Obwohl bei diesem Konzept die Entfernung zwischen chiraler Information und reaktivem Zentrum weiter zunahm, waren erstmals überragende Enantioselektivitäten für nicht substituierte Allylsysteme realisierbar.^[63]

2.6.4 Nukleophil

Durch die Arbeiten von Fiaud und Legros^[64] konnte der Mechanismus des nukleophilen Angriffs vollständig aufgeklärt werden. Sie setzten sterisch abgeschirmte Allylsubstrate sowohl mit harten als auch mit weichen Nukleophilen um. Es zeigte sich, dass die Bildung des Allyl-Palladium-Komplexes analog zu einer S_N2 Reaktion von der Rückseite der Abgangsgruppe unter Inversion verläuft. Der anschließende Angriff des Nukleophils erfolgt pK_S -spezifisch.

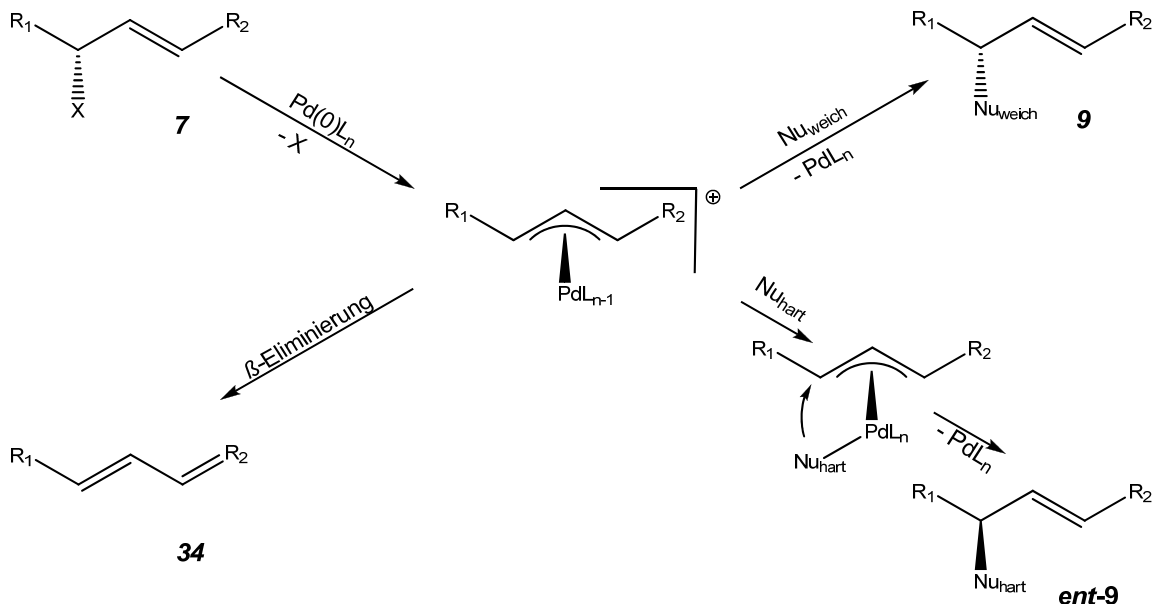


Schema 13: Versuch zur Aufklärung des stereochemischen Verlaufs

2 Einleitung

Bei Verwendung von weichen Nukleophilen erfolgt der Angriff erneut unter Inversion. Dieses wurde durch den oben dargestellten Versuch bewiesen. Da die dem Palladium abgewandte Seite sterisch gehindert ist, kann keine Annäherung des Nukleophils von dieser Seite erfolgen. Mit harten Nukleophilen hingegen, erhielt man die Produkte **31** und **32**. Dieses ist ein eindeutiger Beweis für einen Angriff unter Retention.

Die verschiedenen Angriffsrichtungen auf einen Allyl-Komplex bzw. eine mögliche Nebenreaktion, die β -H-Eliminierung, werden im folgenden *Schema 14* nochmals zur besseren Verdeutlichung dargestellt.



Schema 14: pK_{s} -spezifische Reaktion des Nukleophils

Der erste Schritt der Reaktion, die Bildung des Allylkomplexes erfolgt unter Inversion. Die darauffolgende Reaktion mit weichen Nukleophilen erfolgt unter Konfigurationsumkehr, wodurch die Gesamtreaktion unter Retention verläuft. Mit harten Nukleophilen findet eine Präkoordination des Nukleophils am Palladium statt und dieses wird anschließend von dieser Seite auf die Allyleinheit übertragen. Die Gesamtreaktion findet somit unter Inversion statt.

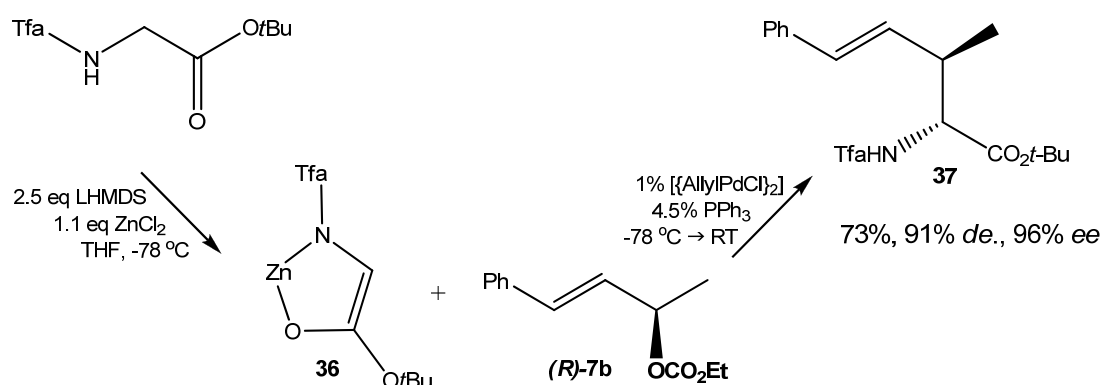
Die Art und Weise, wie harte und weiche Nukleophile reagieren, ist bekannt. Die Klassifizierung erfolgt bei Kohlenstoffnukleophilen anhand des pK_{s} -Wertes der konjugierten Säure. Nukleophile mit einem pK_{s} -Wert kleiner 20-25 werden als weich, die mit einem pK_{s} -Wert größer 20-25 als hart eingestuft. [48; 52]

Der Bereich um den pK_s -Wert 20-25 ist nicht eindeutig klassifizierbar. Daher ist insbesondere in diesem Bereich der pK_s -Wert als einfaches Bewertungssystem nicht anwendbar. Hier wäre die Bestimmung des Nukleophilengrades anhand der Tsuji-Trost-Reaktion eindeutiger. Hierzu müsste festgestellt werden, ob die Allylierung unter Inversion oder Retention verläuft.

2.6.5 Weitere Faktoren

Die allylische Substitution hat insbesondere im letzten Jahrzehnt enorme Fortschritte gemacht. Hierbei wurde, wie schon beschrieben, der Einfluss von verschiedenen Ligandsystemen, Metallen und Nukleophilen untersucht. Auch der Allylsubstituent übt einen Einfluss auf die Reaktion aus.

Durch Versuche mit enantiomerenreinen unsymmetrisch 1,3-disubstituierten Allylsubstraten konnte gezeigt werden, dass die vorhandene chirale Information auf das Produkt übertragen werden kann. Hierzu wird zuvor die Geometrie des Nukleophils in einem zinkhaltigen Chelatkomplex **36** fixiert und anschließend palladiumkatalysiert substituiert.

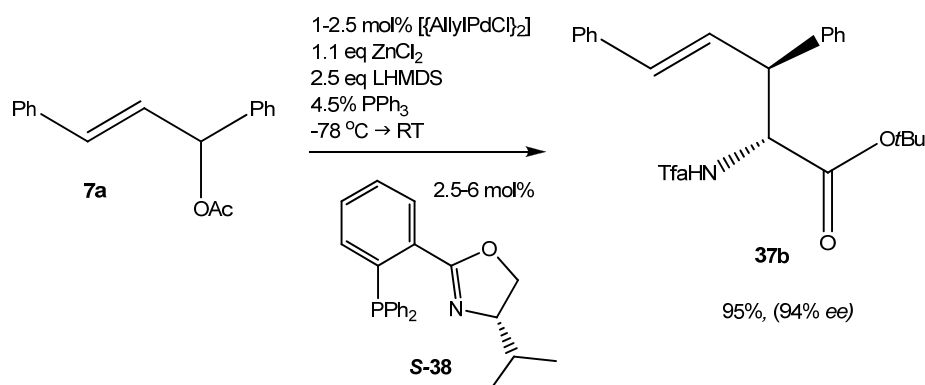


Schema 15: Chiralitätstransfer des Allylsubstrates

Trotz der hohen Selektivität ^[65] (ein Regioisomer, 95.5 % *anti*-Produkt) wurde, aufgrund des auf enantiomerenreine, unsymmetrisch substituierte Allylsubstrate beschränkten Anwendungsbereiches, auch hier eine Ligandengesteuerte Alternative gefunden. Hierbei zeigten die chiralen Phosphinooxazolin-Liganden, die von G. Helmchen ^[66], A. Pfaltz ^[67] und J. M. J. Williams ^[68] entwickelt wurden, fast

2 Einleitung

identische Selektivitäten. Hier entstand zu 95 % das *anti*-Produkt **37b** mit Enantiomerenüberschüssen von 94 %.^[69]



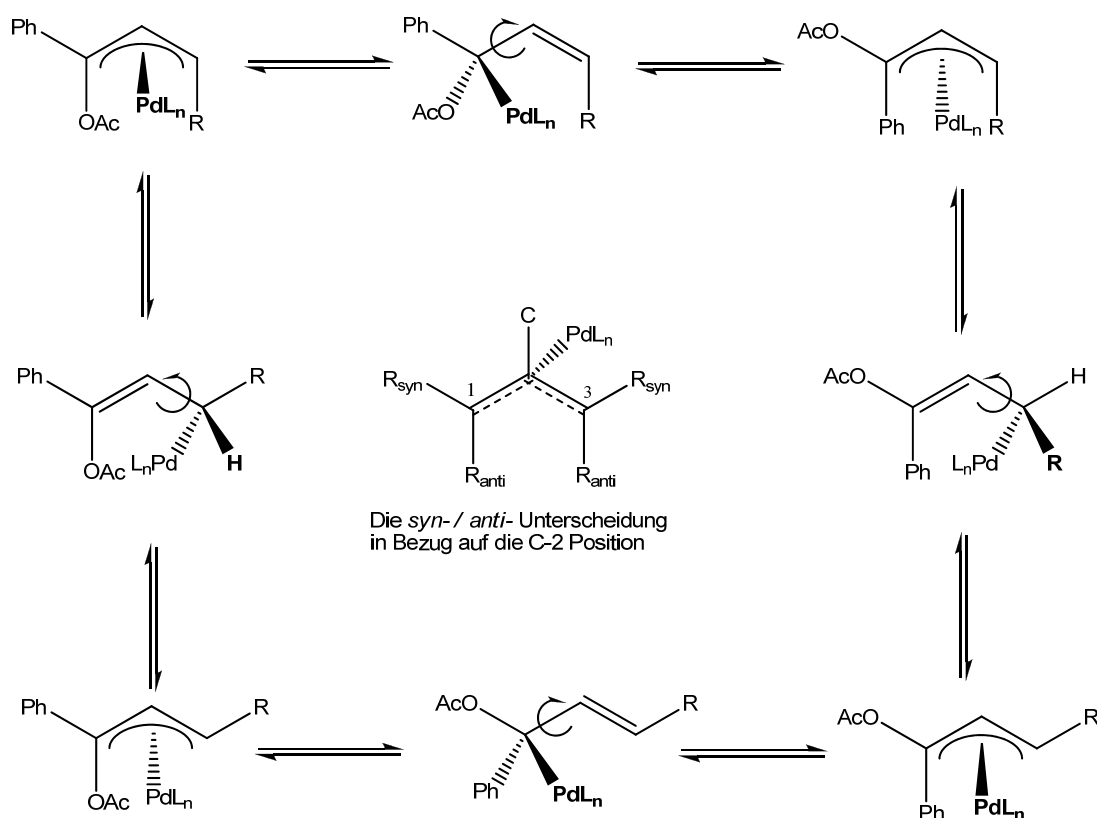
Schema 16: Ligandinduzierter Chiralitätstransfer

Auch hier werden Bis(trimethylsilyl)amid und Zinkchlorid zwecks Bildung eines cyclischen Chelatkomplexes der Reaktion hinzugefügt.

Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Konfiguration der Doppelbindung des Allylsubstrats. Denn auch diese ist von ausschlaggebender Bedeutung für den stereochemischen Verlauf der Substitutionsreaktion.^[70]

Da die von den Substituentengrößen abhängige sterische Wechselwirkung zwischen den terminalen Allylsubstituenten und dem Palladium kleiner ist, wenn diese *syn*-ständig sind, formen sich die (*Z*)-Allylacetate im Allyl-Palladium-Komplex in die günstigere *syn*-ständige Konformation um. Hierbei geht das Palladium aus einer η^3 -Koordination in eine η^1 -koordinierte σ -Bindung über, wodurch die freie Rotation der Alkenylgruppe möglich wird. Man spricht von einer π - σ - π -Umlagerung [71; 72]

2 Einleitung



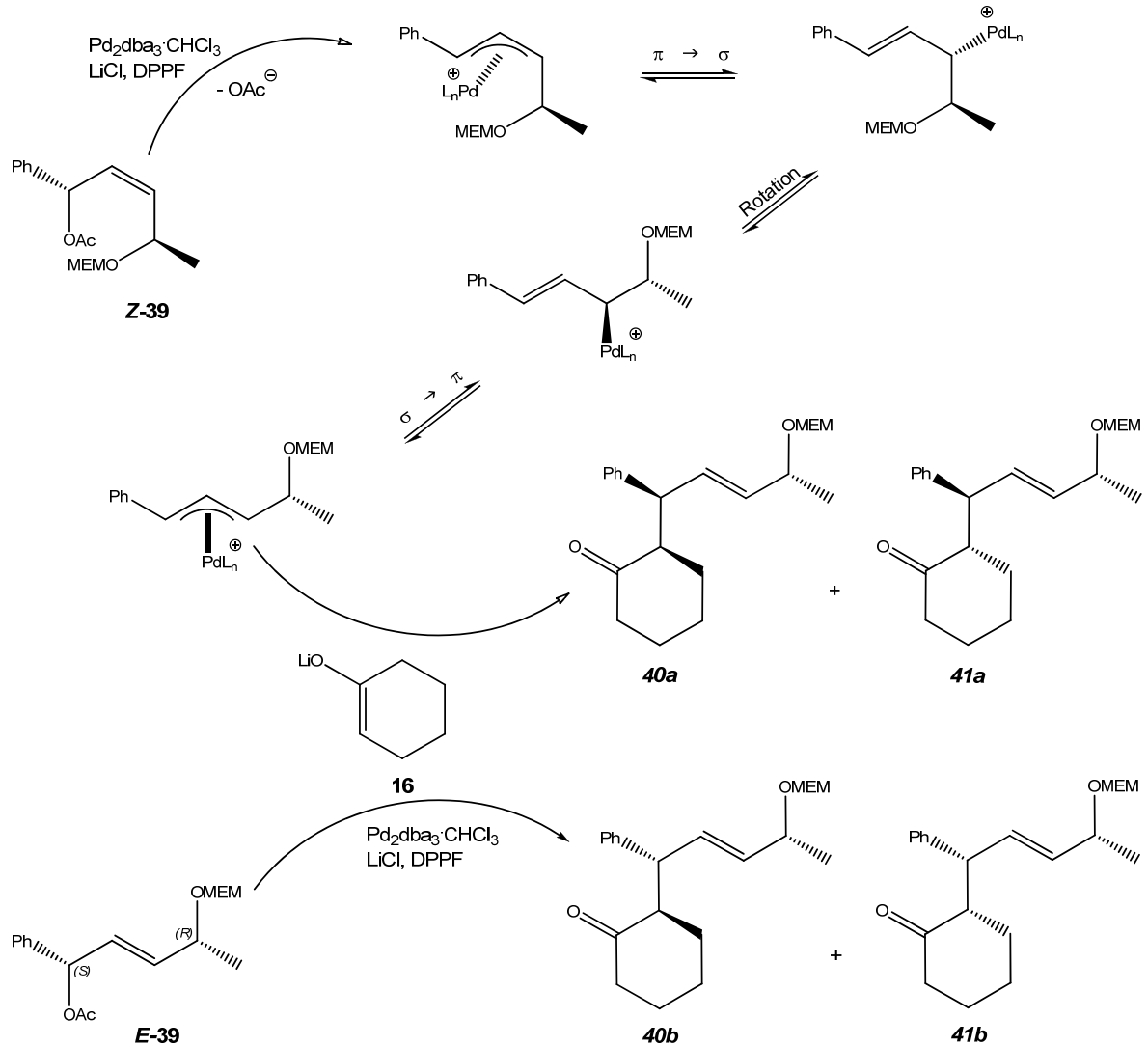
Schema 17: π - σ - π -Umlagerung

Die π - σ - π -Umlagerung läuft, verglichen mit dem Angriff des Nukleophils, schnell ab. Daher ist im Gleichgewicht der Anteil an *anti*-Komplexen geringer. Die Darstellung des (*Z*)-substituierten Produkts ist dennoch möglich, wenn das Edukt die kinetisch kontrollierte Umsetzung mit diesem Allylsubstrat bevorzugt und das Gleichgewicht zu dessen Gunsten verschiebt.

G. Helmchen et al.^[73] berichteten, dass bei der Umsetzung von Nitromethan mit einem 1,3-disubstituierten Dimethylallylsubstrat palladiumkatalysiert bis zu 70% des (*Z*)-substituierten Produkts gebildet werden. Mit dem Diethyl-Derivat erhält man nur noch 41% des (*Z*)-substituierten Produkts. Bei Verwendung des Diphenyl-Derivats entsteht fast ausschließlich das (*E*)-Produkt.

Auch in unserem Arbeitskreis wurden (*Z*)-Acetate für die palladiumkatalysierte Verknüpfung mit Cyclohexanon eingesetzt. Es bildete sich ausschließlich das (*E*)-Produkt.

2 Einleitung

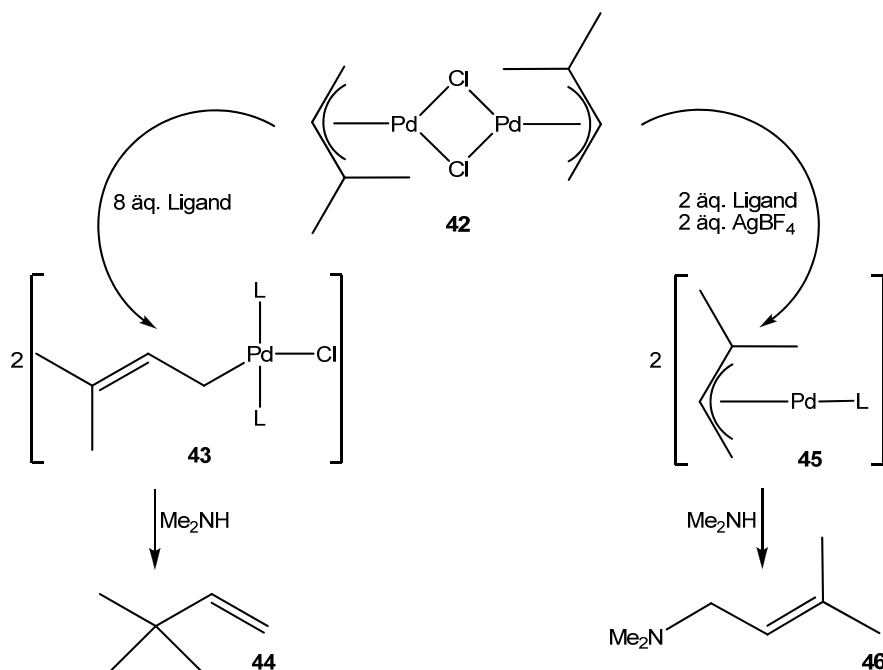


Schema 18: Verknüpfung von *E*- und *Z*-Allylsubstraten

Das Cyclohexanon müsste sich entsprechend dem pK_S -Wert von 26.4 ^[74] wie ein nicht stabilisiertes Nukleophil verhalten und die Gesamtreaktion unter Inversion ablaufen. Dieses ist auch bei der Umsetzung des *cis*-substituierten Acetats **Z-39** zu den Produkten **40b** und **41b** zu beobachten (Schema 18). Ursache hierfür ist jedoch nicht die Angriffsrichtung des Nukleophils, sondern eine stattfindende π - σ - π -Umlagerung. Hierbei entsteht eine frei drehbare σ -Palladium-Kohlenstoff-Bindung, in der aufgrund von sterischen Wechselwirkungen die Umlagerung zum sterisch günstigeren Konformer stattfindet. Diese Umlagerung erfolgt schneller als der nukleophile Angriff, was zu einer Konfigurationsumkehr führt. Im Gegensatz dazu findet die Reaktion ausgehend von **E-39** zu den Produkten **40b** und **41b** unter Retention statt.

2 Einleitung

Aber nicht nur der Allylsubstituent nimmt Einfluss auf die Tsuji-Trost-Reaktion. Wie *Schema 18* entnommen werden kann, wird der Reaktion LiCl zugegeben, denn in verschiedenen Versuchen^[75; 76] konnte gezeigt werden, dass auch Chloridionen die Reaktion beeinflussen. Hierfür wurde der Referenzreaktion AgBF_4 zugesetzt, um vorhandene Chloridionen abzufangen.



Schema 19: Versuch von Akermark, L. S.Hegedus und K. Zetterberg^[76]

Ohne Chloridionen wurde bevorzugt das niedriger substituierte Produkt gebildet. Weitere Untersuchungen zeigten, dass sich der kationische η^3 -Allylkomplex bildet und die Reaktion in Gegenwart von zwei Äquivalenten PPh_3 schneller abläuft. Bei weiterer Zugabe von σ -Donoren verlangsamt sich die Reaktionsgeschwindigkeit jedoch wieder.

In Gegenwart von Chloridionen bildete sich im Gegensatz dazu das höher substituierte Produkt. Man fand heraus, dass die Reaktion über den neutralen σ - η^1 -Allylkomplex verläuft und bezogen auf das Palladium mit 4 Äquivalenten des Liganden die besten Resultate im Hinblick auf Ausbeute und Reaktionsgeschwindigkeit erzielt werden. Der Ligand übt hierbei einen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit aus, da dieser weit vom Reaktionszentrum entfernt ist. Aufgrund der größeren Abgangsgruppe (PdL_2Cl) durchläuft die Reaktion einen

S_N2 Mechanismus. Spätere Arbeiten zeigten, dass auch bidentale Liganden in Gegenwart von Chloridionen neutrale σ - η^1 -Allylkomplexe bilden.^[75]

Auch A.Togoni^[77] und B.M.Trost^[78] untersuchten den Einfluss der Halogenide auf die AAA. Den größten Effekt konnten Sie bei dem Fluoridion beobachten. Es zeigte sich, dass die Stärke der Halogenid-Palladium-Bindung mit zunehmender Periode abnimmt.

Der Einfluss von LiCl ist nicht nur auf die Regiochemie beschränkt. Der additive Zusatz von LiCl übt bei Lithiumenolaten einen positiven Einfluss auf die Enantioselektivität und die Reaktivität in der palladiumkatalysierten Allylierung aus, da hierdurch die Aggregation der verwendeten Enolate beeinflusst wird.^[17]

Andere Faktoren, wie z.B. die Wahl des Lösungsmittels, üben ebenfalls einen Einfluss auf die AAA aus. Je nachdem ob die Reaktion über einen kationischen oder einen neutralen Komplex verläuft, kann das Lösungsmittel stabilisierend wirken.

2.7 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, durch die palladiumkatalysierte Verknüpfung von nicht stabilisierten Nukleophilen die weithin vorherrschende Meinung, die Tsuji-Trost-Reaktion sei nur auf stabilisierte Carbanionen anwendbar, zu falsifizieren. Hierdurch wurde der Anwendungsbereich der enantioselektiven Tsuji-Trost-Reaktion auf stickstoffhaltige Heteromoleküle, insbesondere auf cyclische und acyclische Amide und Nitrile, erweitert.

3 Hauptteil

3.1 Allylsubstrate

In dieser Arbeit wurden ausschließlich symmetrisch substituierte oder unsubstituierte Allylsubstrate mit unterschiedlichen Abgangsgruppen wie Acetaten, Carbonaten und Phosphaten eingesetzt.



Abbildung 8: Symmetrisch substituierte oder unsubstituierte Allylsubstrate

Die Phosphate haben eine höhere Reaktivität gegenüber Carbonaten. Die Bildung von Allylkomplexen ist bei Carbonaten aufgrund der CO_2 Abspaltung irreversibel. Zudem sind Carbonate reaktiver als Acetate.^[48; 79; 17] Daher wurden in dieser Arbeit hauptsächlich Allylsysteme mit Carbonat und Phosphat als „*leaving group*“ verwendet. Des Weiteren wurden, um die Problematik der Regiochemie zu umgehen, ausschließlich symmetrisch substituierte oder unsubstituierte Systeme verwendet.

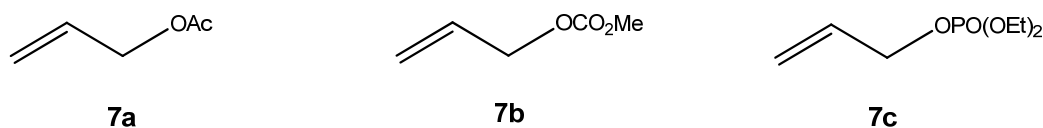


Abbildung 9: Weitere verwendete Allylsysteme

3.2 Liganden

Um die Enantioselektivität bei der AAA zu verbessern, wurden für die Substitutionsreaktionen ausschließlich bidentale Liganden mit unterschiedlichen Bißwinkeln, Donorkombinationen und Rückgraden eingesetzt. Eine Übersicht der eingesetzten Liganden ist in Abbildung 10 und 11 zu finden.

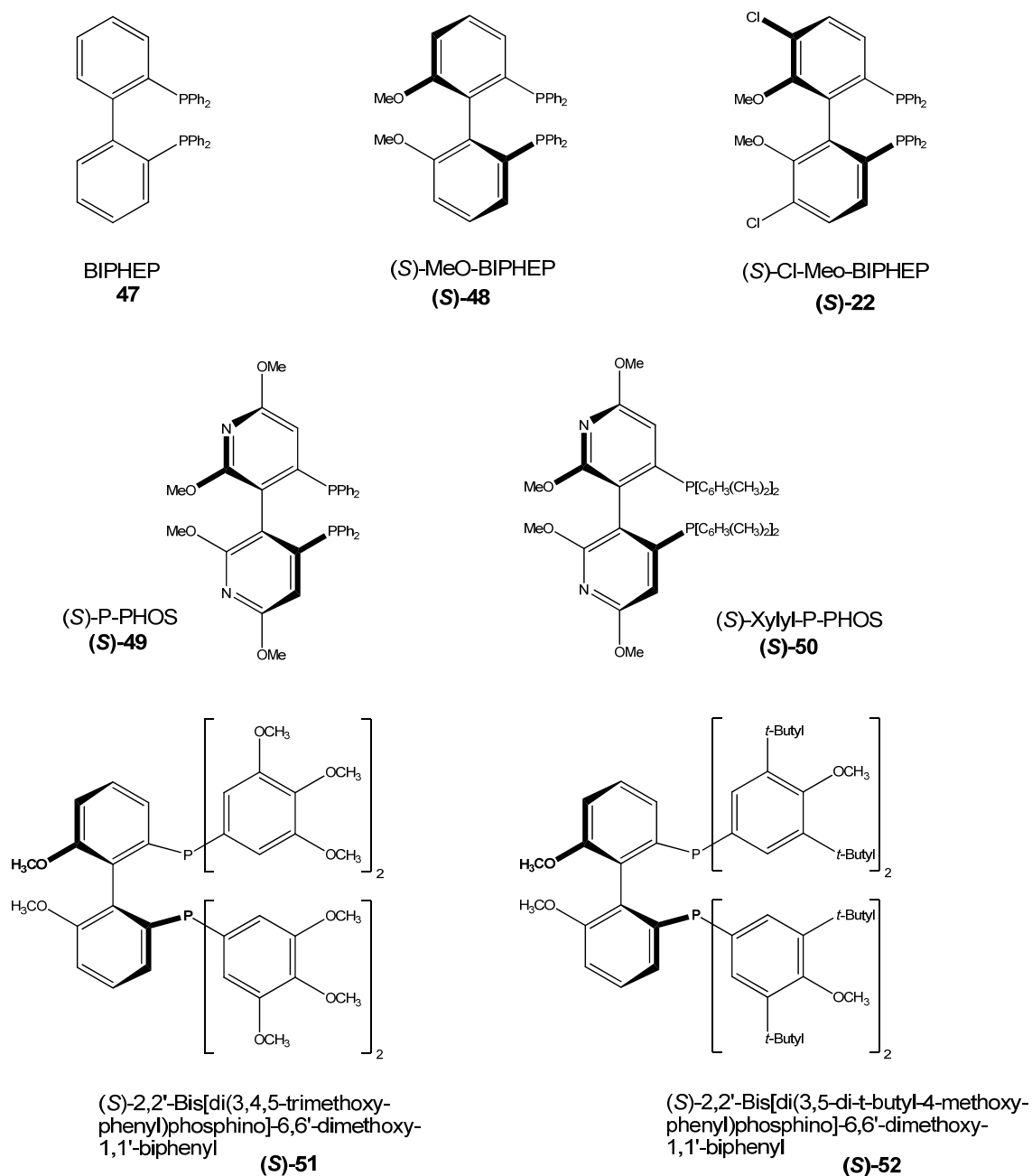
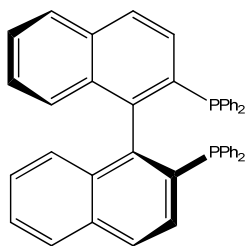
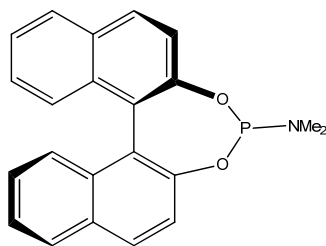


Abbildung 10: Liganden

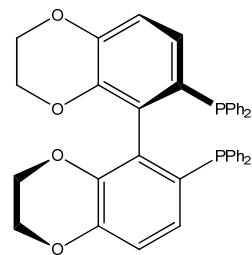
3 Hauptteil



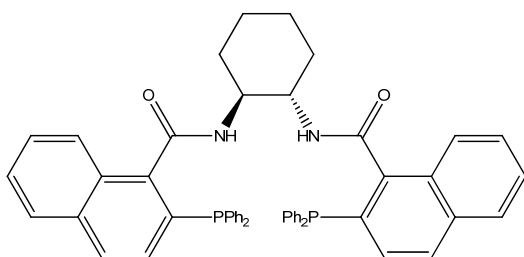
(*S*)-BINAP
(*S*)-18



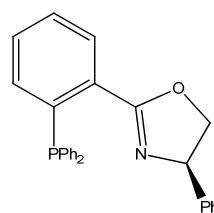
(*R*)-MONOPHOS
(*R*)-53



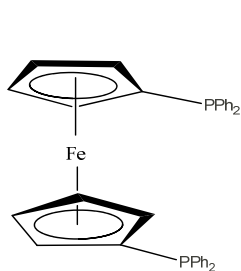
(*S*)-SYNPHOS
(*S*)-54



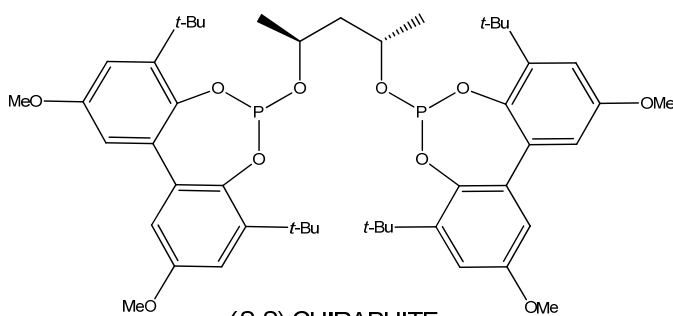
(*S,S*)-DACH-Naphthyl Trost
(*S,S*)-55



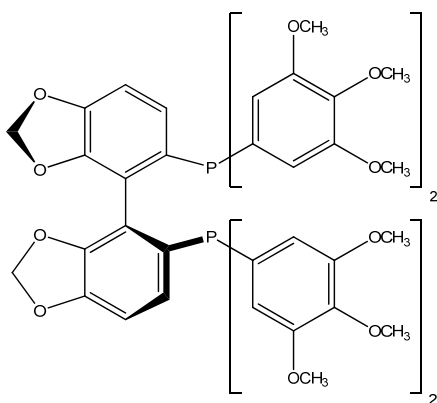
(*R*)-Phenyl-PHOX
(*R*)-38



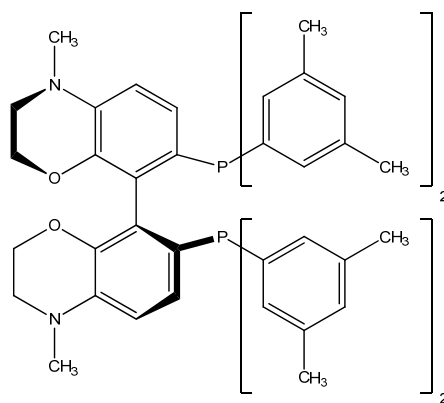
DPPF
56



(*S,S*)-CHIRAPHITE
(*S,S*)-57



(*S*)-(+)-DTBM-SEGPHOS
(*S*)-58

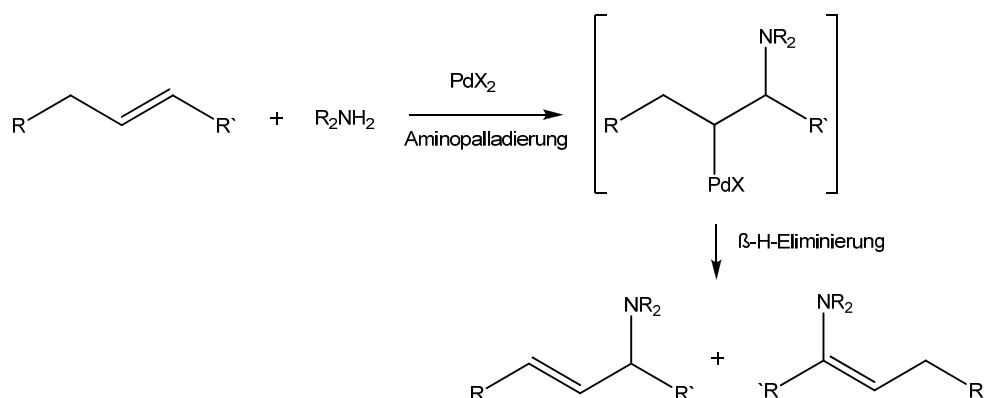


(*R*)-(+)-Xylol-SOLPHOS
(*R*)-59

Abbildung 11: Weitere Liganden

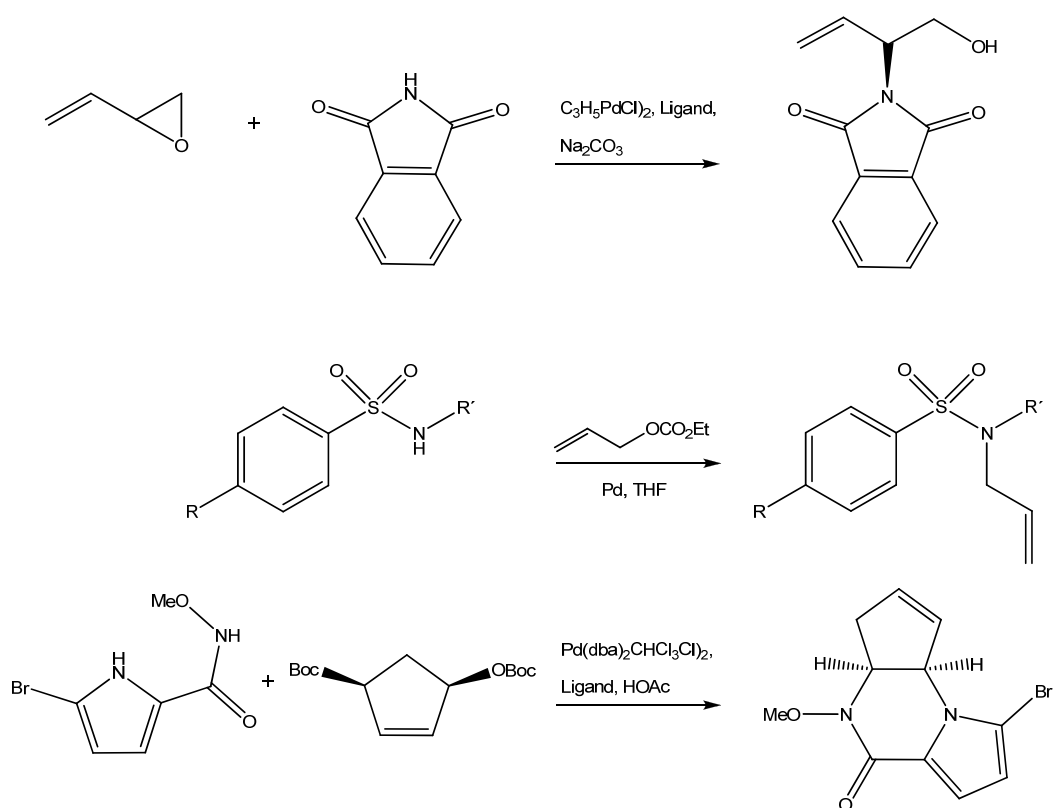
3.3 N-Nukleophile in der Tsuji-Trost Reaktion

Wie unter 2.6.1 beschrieben, finden auch N-Nukleophile Anwendung in der Tsuji-Trost Reaktion. So ist die Bildung von allylischen Aminen und Enaminen ausgehend von substituierten Allylsubstraten palladiumkatalysiert mit sekundären Aminen möglich.^[80]



Schema 20: Substitutionsreaktion von Aminen

Auch die palladiumkatalysierte AAA von Imiden^[81], Sulfonamiden^[82] und Methoxy-Amiden^[83] ist mit guten Ausbeuten und enantioselektivitäten möglich.



Schema 21: Substitutionsreaktion von N-Nukleophilen

3.4 Neue Nukleophile in der asymmetrischen allylischen Alkylierung

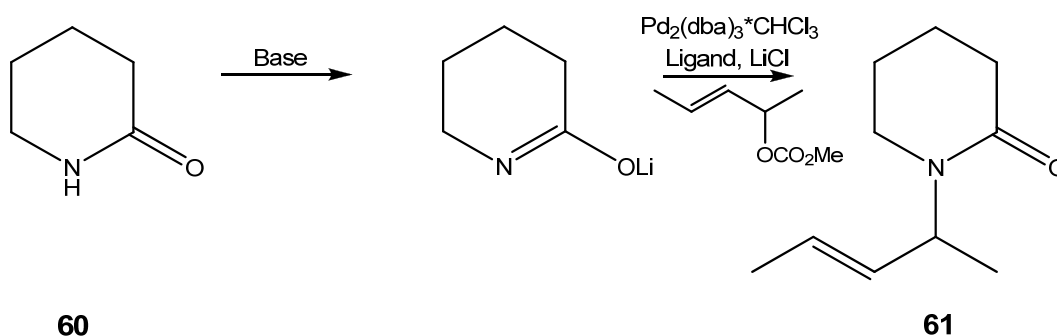
3.4.1 Amide

Die Anwendbarkeit der Tsuji-Trost-Reaktion sollte auf die Gruppe der Amide erweitert werden. Hierbei sollte gezeigt werden, dass sowohl cyclische als auch acyclische Verbindungen palladiumkatalysiert allyliert werden können.

Amide können prinzipiell sowohl am Stickstoff, als auch am α -Kohlenstoffatom allyliert werden. Bei der Verwendung von nicht prostereogenen Amiden wurden ausschließlich 1,3-disubstituierte Allylsubstrate verwendet, da nur auf diese Weise ein chirales Produkt gebildet werden kann.

3.4.1.1 δ -Valerolactam

Das Lithiumsalz des δ -Valerolactams konnte mit Lithiumdiisopropylamin (LDA), aber auch mit *n*-Butyllithium bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hergestellt werden, wobei mit LDA die höheren Ausbeuten erzielt wurden.



Nr.	Ligand	t in [h]	T in [$^{\circ}\text{C}$]	Base	Umsatz* in [%]
1	(<i>R</i>)-Cl-MeO-BIPHEP	40	0	LDA	95
2	(<i>R</i>)-Cl-MeO-BIPHEP	40	0	<i>n</i> -BuLi	86

Tabelle 1 N-Allylierung des δ -Valerolactams

* Bestimmung aus dem GC/MS des Rohproduktes

3 Hauptteil

Das mit Lithiumdiisopropylamin vorgebildete Anion wurde anschließend mit einem in situ hergestellten Allyl-Palladium-Komplex umgesetzt. Zur Steuerung der Stereoselektivität wurden zweizahnige chirale Liganden eingesetzt. Cl-MeO-BIPHEP war im Hinblick auf Ausbeute und Selektivität der leistungsfähigste Ligand. Mit diesem wurde das Produkt **61** mit einem Enantiomerenüberschuss von 89% ee und einem Umsatz von 95 % gebildet.

Eine Steigerung der Selektivität konnte mittels des P-PHOS Liganden realisiert werden. Jedoch wurde hiermit das Produkt **61** nur noch zu 37 % gebildet. Wie unter Nr. 2 und 3 der Tabelle 2 zu entnehmen ist, nimmt eine längere Reaktionsdauer keinen Einfluss auf die Enantioselektivität und der Umsatz wird hierdurch nur marginal verbessert.

Tabelle 2 N-Allylierung des δ -Valerolactams mit chiralen Liganden

Nr.	Ligand	t in [h]	T in [°C]	ee in [%]	Umsatz* in [%]
1	(S)-BINAP	40	0	87	91
2	(S)-Cl-MeO-BIPHEP	24	0	89	92
3	(S)-Cl-MeO-BIPHEP	40	0	89	95
4	(S)-Cl-MeO-BIPHEP	40	-5	91	85
5	(S)-Cl-MeO-BIPHEP	40	-18	-	0
6	(S)-Cl-MeO-BIPHEP	40	-78	-	0
7	(S)-P-PHOS	24	0	92,4	37
8	(S)-Xylyl-P-PHOS	40	0	81,2	1
9	(S)-Xylyl-Solphos	40	0	85,2	56
10	(S,S)-DACH-TROST	40	0	-	0
11	(S)- 51	40	0	-	0

* Bestimmung aus dem GC/MS des Rohproduktes; als Base wurde LDA verwendet

Um die Enantioselektivität weiter zu verbessern, wurde die Reaktionstemperatur auf -78 °C abgesenkt. Bei dieser Temperatur fand jedoch keine Reaktion statt und das eingesetzte Edukt wurde vollständig zurückgewonnen. Daraufhin wurde die Reaktion bei einer Reaktionstemperatur von -18 °C respektive -5 °C wiederholt. Während bei -18 °C die Allylierung erneut nicht stattfand, konnte bei einer Reaktionstemperatur von -5 °C das allylierte Produkt mit einer leicht verbesserten Selektivität isoliert werden.

3 Hauptteil

Eine weitere Möglichkeit zur Steigerung der Enantioselektivität bestand in der Umsetzung mit Allylsubstraten mit großen Resten in 1,3-Position. Hierfür wurde das 1,3-Diphenylallylacetat verwendet. Jedoch führten diese Versuche zu kaum nennenswerten Umsetzungen.

Tabelle 3 N-Allylierung des δ -Valerolactams mit 1,3 Diphenylallylacetat

Nr.	Ligand	t in [h]	T in [°C]	ee in [%]	Umsatz* in [%]
1	(S)-Cl-MeO-BIPHEP	24	0	-	5
2	(S)-Cl-MeO-BIPHEP	24	RT	-	7

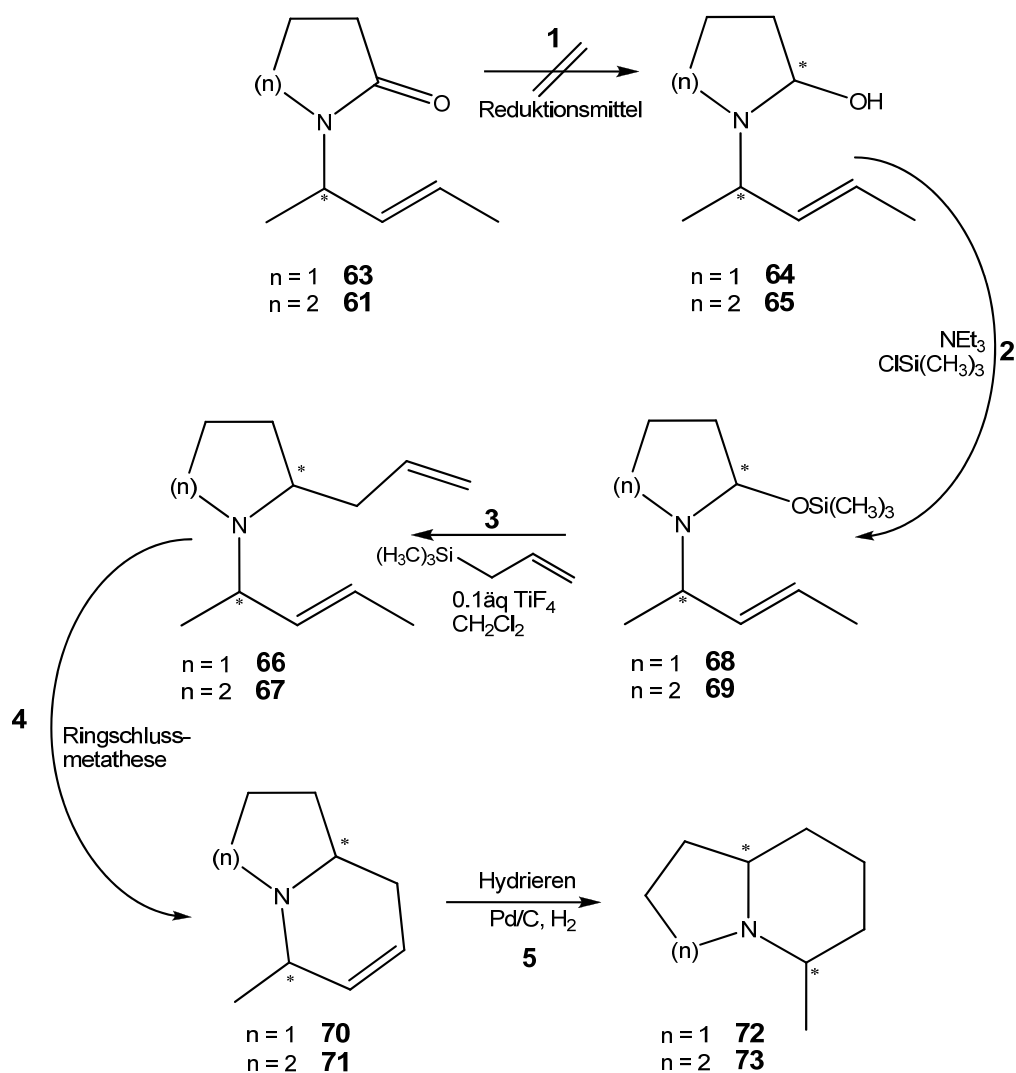
* Bestimmung aus dem GC/MS des Rohproduktes; als Base wurde LDA verwendet.

Nachdem gezeigt werden konnte, dass mit δ -Valerolactam die palladium-katalysierte, enantioselektive Allylierung mit guten Selektivitäten möglich ist, wurde als nächstes die absolute Konfiguration des bevorzugt gebildeten Hauptenantomers bestimmt. Die Aufklärung der Absolutkonfiguration des Produktes **61** wird im Kapitel 3.4.5.1 beschrieben. Hiernach liegt, ausgehend von einem (S)-konfigurierten Liganden, eine (S)-Konfiguration im Produkt vor.

3.4.1.2 Versuche zum Aufbau des Pyrrolizidin - Gerüsts

Nachdem gezeigt werden konnte, dass Lactame asymmetrisch allyliert werden können, könnte diese ein Schlüsselschritt im Aufbau von Indolizidin- (n=1) oder Chinolizidin- (n=2) Gerüsten sein. Ausgehend von den Verbindungen **61** und **63** wurde dies in einer 5-stufigen Synthese hinsichtlich der Machbarkeit untersucht. Die Reduktion des Amids **61,63** zum Aminoalkohol **64,65** war als erste Stufe geplant. Jedoch konnte mit unterschiedlichen Reduktionsmitteln und Reaktionsbedingungen ^[84] das gewünschte Produkt **64** bzw. **65** nicht hergestellt werden. Entweder wurde das eingesetzte Amid **61** bzw. **63** zurückerhalten oder dieses zum entsprechenden Amin durchreduziert.

3 Hauptteil



Nr.	Base	Solvent	t** in [h]	T in [°C]
1	Lithiumborhydrid	THF	2	-78
2	Lithiumborhydrid	THF	0.5, 1, 2	0
3	Lithiumborhydrid	THF	0.5, 1, 2	RT
4	Lithiumtriethylborhydrid	THF	2	-78
5	Lithiumtriethylborhydrid	THF	0.5, 1	0
6	DIBAL-H	Diethylether	2	-78
7	DIBAL-H	Diethylether	0.5, 1, 2	0
8	Natriumborhydrid	THF	2	-78
9	Natriumborhydrid	THF	2	0

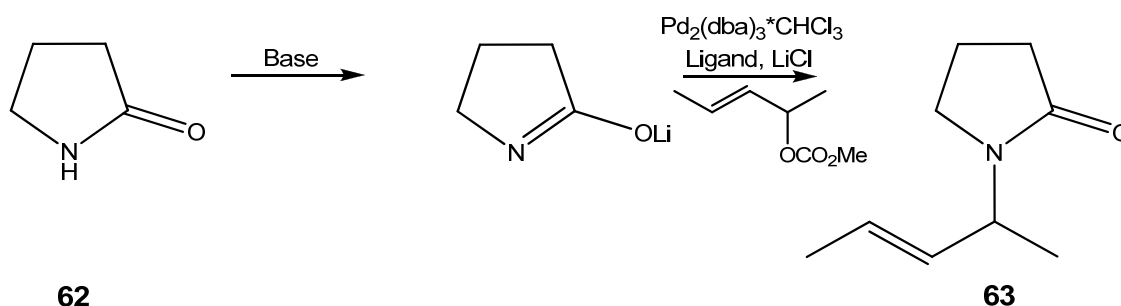
Tabelle 4 Aufbau des Pyrrolizidin-Gerüsts

Da die o.g. Stufe des Syntheseweges bisher nicht erfolgreich ablief, konnten folglich auch die nachfolgenden Stufen nicht getestet werden.

3.4.1.3 2-Pyrrolidinon

Nach der erfolgreichen palladiumkatalysierten Substitution des δ -Valerolactams sollte ein weiteres Beispiel zeigen, dass cyclische Amide prinzipiell enantioselektiv palladiumkatalysiert am Stickstoff allylierbar sind. Hierfür wurde 2-Pyrrolidinon **62** entsprechend den Reaktionsbedingungen des δ -Valerolactams **60** mit einem 1,3-disubstituierten Allylsubstrat umgesetzt. Hierbei wurde das Produkt **63** jedoch nicht gebildet.

Aufgrund des positiven Reaktionsverlaufes des Sechsringlactams konnte davon ausgegangen werden, dass die palladiumkatalysierte N-C-Knüpfung auch bei den Fünfringlactamen stattfindet. Die Tatsache, dass es hier zu keiner Umsetzung kam, ist mit der ausbleibenden Bildung des Anions zu begründen. Um diese These zu stützen, wurden andere, stärkere Basen eingesetzt. Mit Natriumhydrid und *n*-Butyllithium war die Darstellung des Anions und letztlich des Produkts **63** möglich. Die Verwendung von *n*-Butyllithium führt zu deutlich besseren Umsätzen, was aus den Einträgen 3 bzw. 5 der Tabelle 5 hervor geht.



Nr.	Ligand	Base	T in [°C]	ee in [%]	Umsatz* in [%]
1	(<i>rac</i>)-BINAP	LDA	0	-	0
2	(<i>S</i>)-Cl-MeO-BIPHEP	LDA	0	-	0
3	(<i>rac</i>)-BINAP	NaH	0	-	46
4	(<i>S</i>)-Cl-MeO-BIPHEP	NaH	0	-	34
5	(<i>rac</i>)-BINAP	<i>n</i> -BuLi	0	-	83
6	(<i>S</i>)-BINAP	<i>n</i> -BuLi	0	72	96
7	(<i>S</i>)-Cl-MeO-BIPHEP	<i>n</i> -BuLi	0	80	94
8	(<i>S</i>)-P-PHOS	<i>n</i> -BuLi	0	88	74
9	PHOX	<i>n</i> -BuLi	0	-	4

Tabelle 5 N-Allylierung des 2-Pyrrolidinons

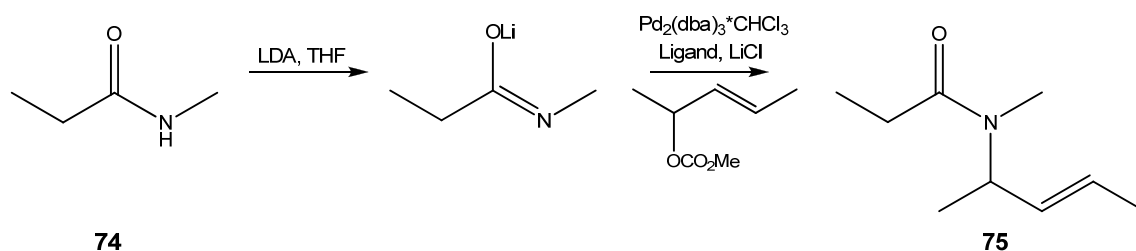
* Bestimmung aus dem GC/MS des Rohproduktes; Reaktionsdauer 24h

Analog zu der Reaktion von δ -Valerolactam mit 1,3-Dimethylallylcarbonat konnte auch bei der Allylierung des 2-Pyrrolidionons die beste Selektivität mit dem (S)-P-PHOS Liganden mit einem Enantiomerenüberschuss von 88% ee erzielt werden. Zur Steigerung der Selektivität wurde Versuch Nr. 8 (Tabelle 5) bei -78 °C und einer Reaktionsdauer von 48 h wiederholt. Bei diesen Versuchsbedingungen wurde das N-allylierte Produkt **63** allerdings nicht gebildet und man erhielt ausschließlich die Edukte zurück.

Da nun die enantioselektive palladiumkatalysierte Allylierung von 2-Pyrrolidinon möglich ist, wurde als nächstes die Struktur des hierbei entstandenen Produktes aufgeklärt. Diese wird unter 3.4.5.2 beschrieben. Das Resultat dieser Bestimmung ist, dass ausgehend von einem (S)-konfigurierten Liganden das (S)-Produkt entsteht.

3.4.1.4 N-Methylpropionamid

Nachdem cyclische Amide erfolgreich in der asymmetrischen palladiumkatalysierten Allylsubstitution eingesetzt werden konnten, wurde der Anwendungsbereich auf acyclische Amide erweitert. Zunächst wurde das Anion des N-Methylpropionamids als Nukleophil getestet. Dieses wurde mittels LDA bei -78 °C hergestellt und mit einem chiralen Allyl-Palladium-Komplex bei 0 °C umgesetzt.



Nr.	Ligand	t in [h]	T in [°C]	ee in [%]	Umsatz* in [%]
1	(rac)-BINAP	24	0	-	88
2	(S)-Cl-MeO-BIPHEP	24	0	22.6	97
3	(S)-PHOS	24	0	23.2	86

Tabelle 6 N-Allylierung des N-Methylpropionamids

* Bestimmung aus dem GC/MS des Rohproduktes

3 Hauptteil

Im Bezug auf den Umsatz war das acyclische Amid mit den cyclischen Amiden durchaus vergleichbar. Es waren Umsätze von bis zu 97 % möglich. Hinsichtlich der Enantioselektivität hingegen, waren die cyclischen Amide deutlich selektiver. Mit dem N-Methylpropionamid wurden Enantioselektivitäten von lediglich 23.2 % erreicht. Eine mögliche Ursache hierfür könnte unter Umständen die Geometrie des lithierten Amids sein. Diese ist bei den cyclischen Amiden, im Gegensatz zu den acyclischen, im Ring fixiert.

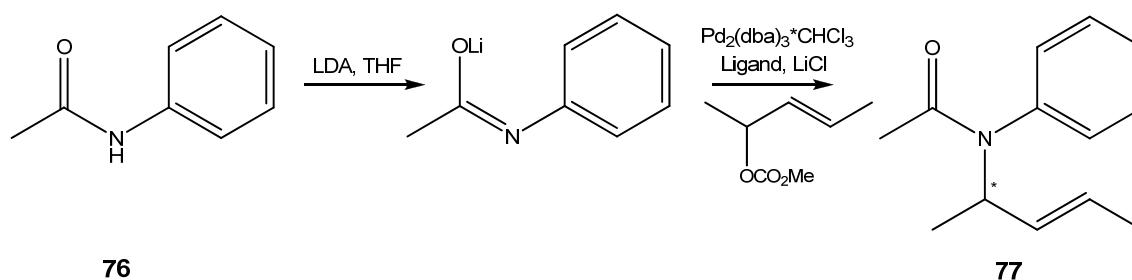
Um die Selektivität zu steigern, wurde die Reaktionstemperatur auf -78 °C gesenkt. Allerdings fand unter diesen milden Bedingungen keine Reaktion statt, so dass die Edukte vollständig zurückerhalten wurden. Demnach ist eine Mindesttemperatur von 0 °C für eine erfolgreiche palladiumkatalysierte Allylsubstitution mit dem Nukleophil **74** erforderlich. Die Steigerung der Selektivität mittels einer deutlich niedrigeren Temperatur ist nicht möglich.

3.4.1.5 Acetanilid

Durch die Verwendung N-Phenyl-substituierter Amide sollte die sterische Wechselwirkung mit den verwendeten chiralen Liganden verbessert werden. Aus diesem Grund wurde das Amid **74** durch das phenylsubstituierte Amid **76** ersetzt.

Das Lithiumsalz des Acetanilids **76** konnte mit Lithiumdiisopropylamid hergestellt werden. Das vorgebildete Anion wurde anschließend mit dem entsprechenden Allyl-Palladium-Komplex umgesetzt. Die Herstellung des Lithiumsalzes erfolgte bei -78 °C, die anschließende katalytische Umsetzung zum Produkt **77** wurde bei 0 °C durchgeführt. Hierbei wurde das Produkt **77** mit einem guten Enantiomerenüberschuss und einem nahezu quantitativen Umsatz gebildet.

3 Hauptteil



Nr.	Ligand	t in [h]	T in [°C]	ee in [%]	Umsatz* in [%]
1	(S)-BINAP	24	0	76,8	87
2	(S)-Cl-MeO-BIPHEP	24	0	83,5	97
3	(S)-PHOX	24	0	3,6	4
4	(S)-P-PHOS	24	0	88,4	48
5	(S)-Xylyl-P-PHOS	24	0	87	1
6	(S)- 51	24	0	-	0

Tabelle 7: N-Allylierung des Acetanilids

* Bestimmung aus dem GC/MS des Rohproduktes

Somit konnte gezeigt werden, dass acyclische Amide ebenfalls mit hohen Umsätzen und Enantioselektivitäten in der Tsuji-Trost-Reaktion verwendet werden können. Als nächstes wurde die Konfiguration des enantiomerenrein dargestellten Produkts **77** aufgeklärt, wie unter 3.4.5.3 beschrieben. Hier zeigte sich letztendlich, dass ausgehend vom (S)-konfigurierten Liganden bevorzugt das (S)-Produkt gebildet wird.

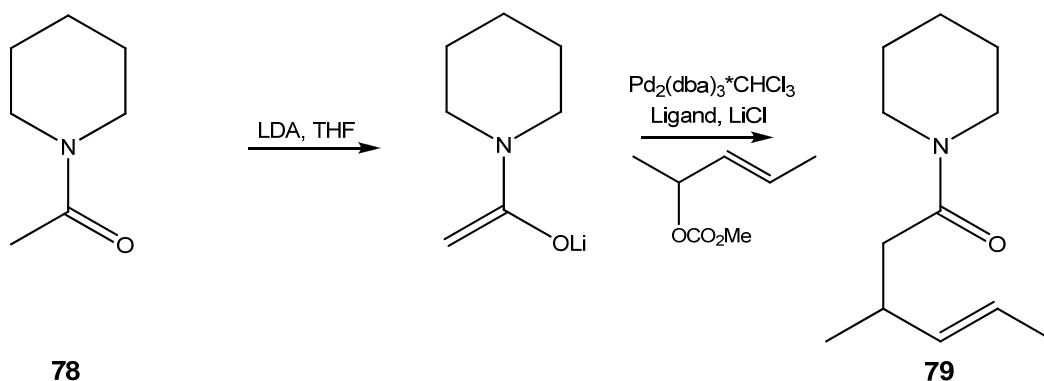
3.4.1.6 C-C-Verknüpfung

Nach der erfolgreichen N-Allylierung wurde als nächstes die enantioselektive Knüpfung am α -Kohlenstoff untersucht. Aufgrund der Tatsache, dass die Protonen am Stickstoff acider sind als die am α -Kohlenstoffatom, musste sichergestellt werden, dass die Reaktion nicht an dieser Position stattfinden kann.

Dafür eigneten sich tertiäre Amide, da die Möglichkeit einer N-Allylierung bei diesen Verbindungen ausgeschlossen ist. Diese Voraussetzung wurde vom Amid **78** erfüllt. Für die Bildung eines neuen Stereozentrums konnte nur mit

3 Hauptteil

substituierten Allylsubstraten gearbeitet werden. Da vorhergehende Versuche gezeigt hatten, dass die Allylierung mit 1,3-Diphenylallylacetat meist aufgrund der sterischen Wechselwirkung zu einer schlechteren Umsetzung führt, wurde die Reaktion zunächst mit 1,3-Dimethylallylcarbonat durchgeführt.



Nr.	Ligand	Base	t in [h]	T in [°C]	Umsatz* in [%]
1	DPPF	LDA	40	-78	0
2	(rac)-BINAP	LDA	40	-78	0
3	(rac)-BINAP	LDA	40	0	6*
4	(rac)-BINAP	<i>n</i> -BuLi	40	0	5*
5	(S)-BIPHEP	LDA	40	0	0

Tabelle 8 C-Allylierung des Acetylperidins

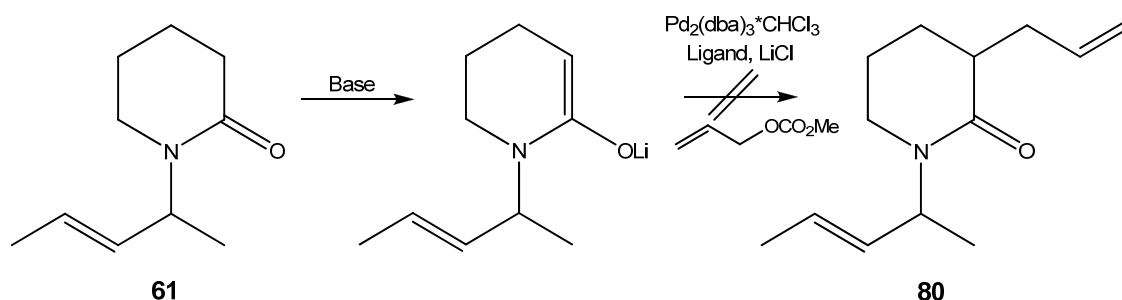
* Bestimmung aus dem GC/MS des Rohproduktes

Wie der Tabelle 8 zu entnehmen ist, wurde der Versuch bei unterschiedlichen Temperaturen und in Gegenwart unterschiedlicher Liganden durchgeführt. Nur in Anwesenheit von (*rac*)-BINAP Liganden konnte palladiumkatalysiert das gewünschte Produkt in marginalen Mengen dargestellt werden.

Da die Substitutionsreaktion mit dem Acetylperidin **78** nicht in dem erwarteten Umfang zur Darstellung des Produkts **79** geführt hatte, wurden weitere Amide auf die Allylierbarkeit am α -Kohlenstoff getestet.

Hierzu sollte sich die zuvor N-allylierte Verbindung **61** für die palladiumkatalysierte Allylierung eignen, da auch diese kein acides Proton am Stickstoff trägt.

3 Hauptteil



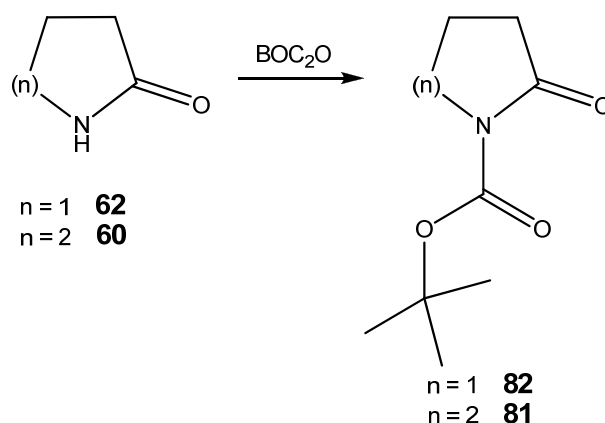
Schema 22: Erneute Allylierung des δ -Valerolactams

Wie bei der vorhergehenden N-Allylierung wurde auch hier mittels LDA das Enolat erzeugt und dieses anschließend palladiumkatalysiert mit Methylcarbonat umgesetzt. Sowohl die Darstellung des Enolats, als auch die anschließende Katalyse wurden bei -78°C durchgeführt. Die Bildung des gewünschten Produktes **80** wurde nicht beobachtet.

Diese Reaktion wurde auch bei 0°C und mit Hilfe anderer Basen (NaH, *n*-BuLi) mehrmals ohne Erfolg wiederholt. Auch die Ausweitung dieses Versuchs auf weitere, zuvor N-allylierte Amide (2-Pyrrolidinon **63**, Acetanilid **77**) führte zu keiner Umsetzung. Der Allylrest am Amid scheint eine deaktivierende Wirkung auf die zweite Substitutionsreaktion des Moleküls auszuüben.

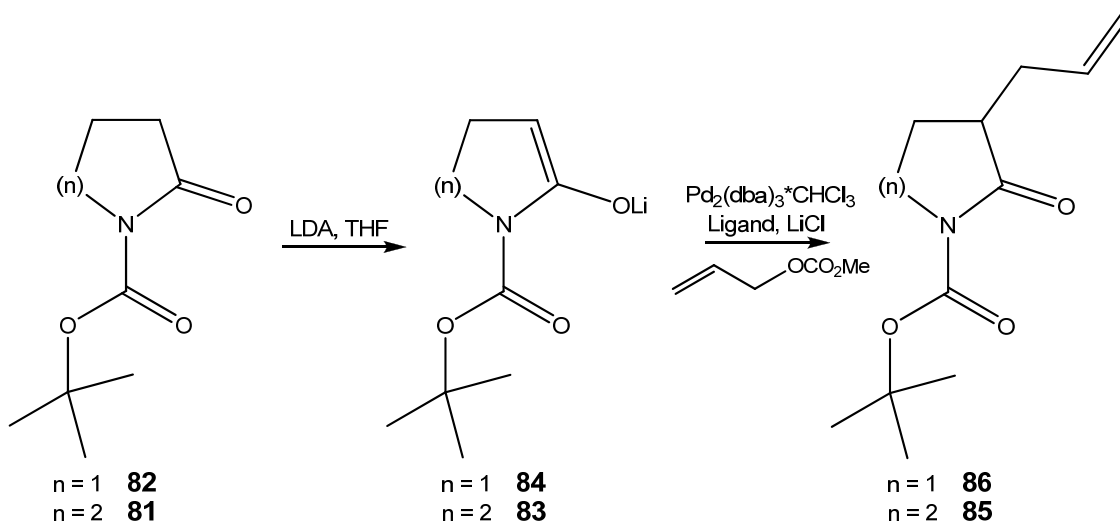
Es wurde nach einer weiteren Möglichkeit gesucht, bei der die Allylierung des Amids ausschließlich am α -Kohlenstoffatom und nicht am Stickstoffatom möglich sein würde. Um dieses Ziel zu erreichen, wurde erneut ausgehend vom δ -Valerolactam ein tertiäres Amid generiert. Hierzu wurde das δ -Valerolactam **60** bei Raumtemperatur durch den katalytischen Zusatz von 4-Dimethylaminopyridin mit Di-*tert*-butyl-dicarbonat zum BOC-geschützten Lactam **81** umgesetzt. Ausgehend vom Fünfringlactam **62** kann unter den gleichen Bedingungen das Produkt **82** gebildet werden.

3 Hauptteil



Schema 23: Substitution mit BOC-Anhydrid

Das BOC-geschützte Lactam **81** wurde anschließend zur Darstellung des C-allylierten Produkts **85** palladiumkatalysiert mit Allylmethylcarbonat umgesetzt.

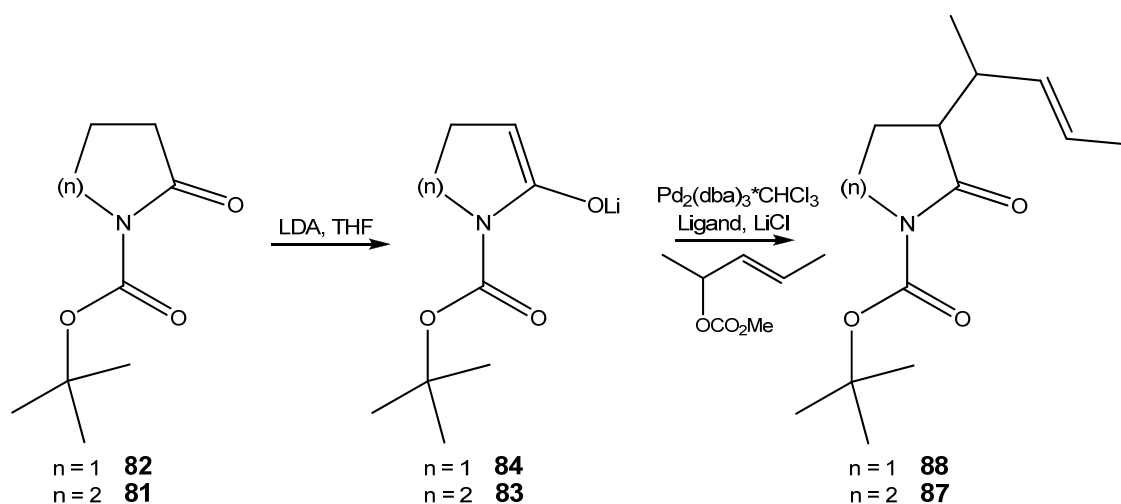


Schema 24: C-Allylierung am Heterocyclus

Hierbei wurde das Lactam **85** am α -Kohlenstoff mit einer guten Ausbeute von 74 % allyliert. Dieses zeigt, dass trotz der enttäuschenden Resultate zuvor, eine Substitution auch am Kohlenstoffatom des geschützten Amids stattfinden kann.

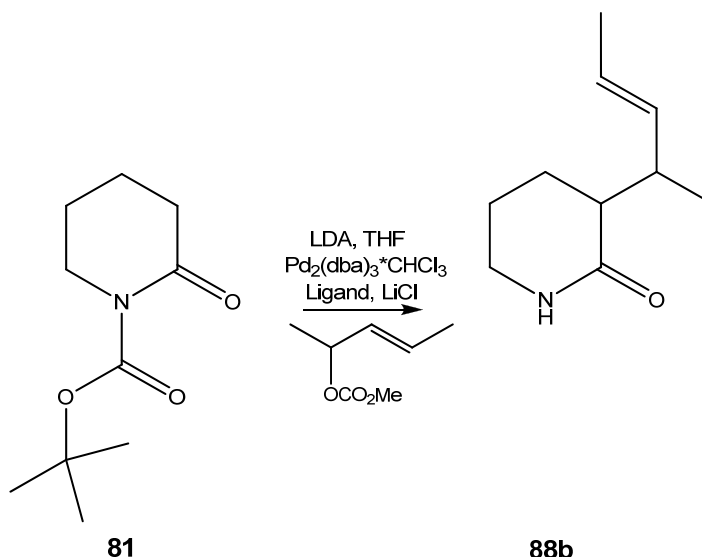
Der gemessene Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = -12.6^\circ$ in Ethanol ((S)-Cl-MeO-BIPHEP) deutet zudem darauf hin, dass diese palladiumkatalysierte Substitutionsreaktion stereoselektiv abläuft. Eine abschließende Bestimmung des Enantiomerenüberschusses konnte bisher nicht realisiert werden.

3 Hauptteil



Schema 25: C-Allylierung am Heterocyclus mit substituiertem Allylsubstrat

Als nächstes sollte die diastereoselektive, palladiumkatalysierte Allylierung auf Ihre Machbarkeit hin untersucht werden. Die Umsetzung der Lactame **81** und **82** mit dem 1,3 Dimethylallylmethylcarbonat führt im Produkt **87** respektive **88** zur Bildung von zwei neuen Stereozentren. Jedoch nahm die Reaktivität hierbei drastisch ab und es konnte nur bei 0 °C eine Reaktion beobachtet werden. Das Diastereomerenverhältnis lag bei 73:27 und das Produkt **87** wurde mit einem Umsatz von 14 % gebildet. Bei -78 °C fand im Gegensatz dazu keine Reaktion statt.



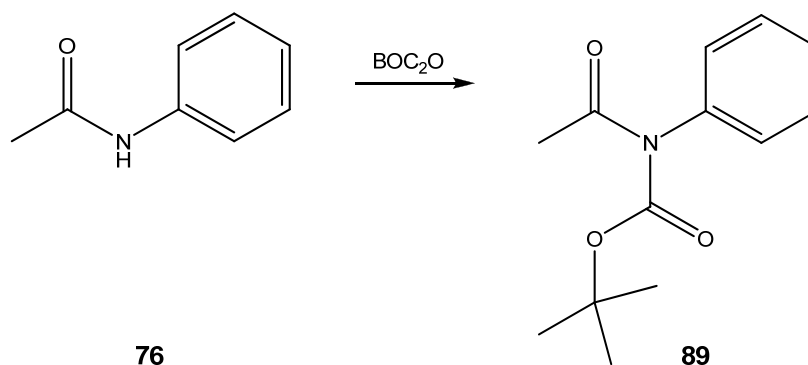
Schema 26: C-Allylierung am BOC-geschützten δ -Valerolactam

Daneben bildete sich zu 57 % das entschützte allylierte Produkt **88b** mit einem Diastereomerenverhältnis von 30:70, dass weitestgehend dem zuvor genannten

3 Hauptteil

Verhältnis des Produktes **87** entspricht. Daher kann zusammenfassend eine Gesamtausbeute von 71 % für die Substitutionsreaktion angegeben werden.

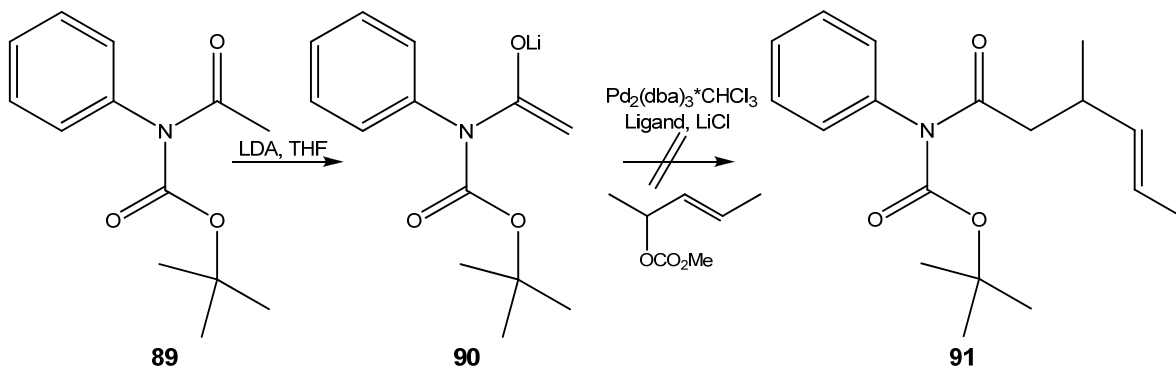
Als nächstes wurde Acetanilid **76** einer palladiumkatalysierten C-C-Verknüpfung unterzogen. Erneut wurde aufgrund von zuvor genannten Gründen das Stickstoffatom durch die BOC-Gruppe geschützt. Hierfür wurde Acetanilid **76** mit Di-*tert*-butyl-dicarbonat bei Raumtemperatur durch den katalytischen Zusatz von 4-Dimethylaminopyridin zum Produkt **89** überführt.



Schema 27: Substitution mit BOC-Anhydrid

Um ein neues stereogenes Zentrum zu erzeugen, wurde die Verknüpfung mit einem substituierten Allylsubstrat, dem 1,3-Dimethylallylcarbonat, durchgeführt.

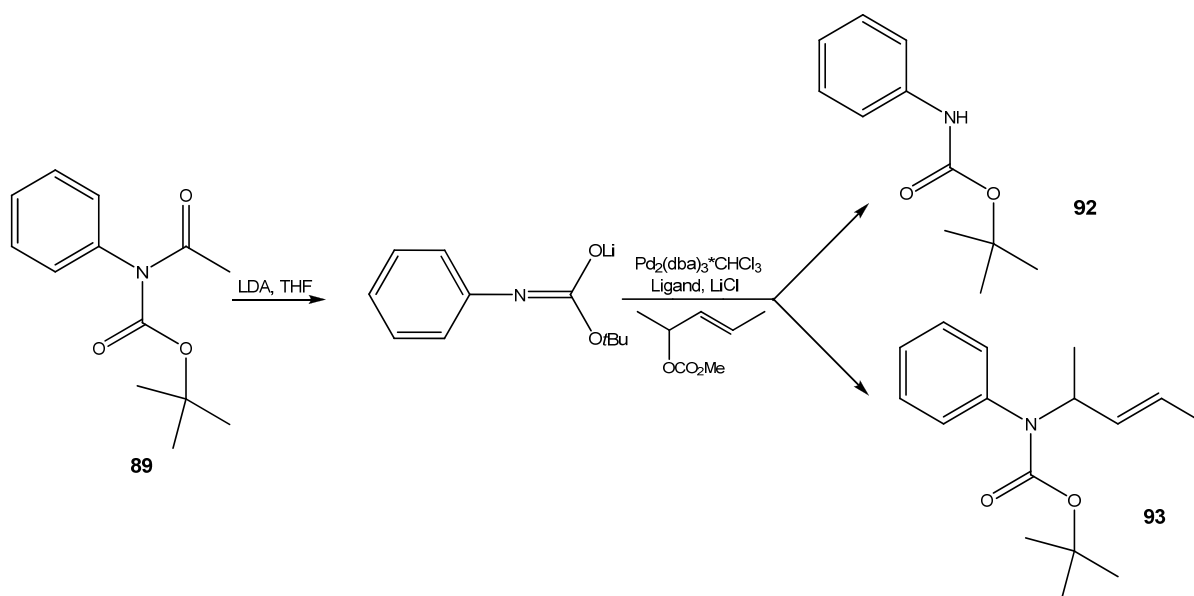
Hierbei konnten die bisher am BOC-geschützten δ -Valerolactam **81** gemachten Beobachtungen, dass die Reaktion mit 1,3-disubstituierten Allylsystemen deutlich höhere Reaktionstemperaturen benötigen, bestätigt werden. So fand auch die palladiumkatalysierte Substitution am N-geschützten Acetanilid **89** bei -78°C in Gegenwart des (*S*)-Cl-MeO-BIPHEP und (*S*)-BINAP Liganden nicht statt.



Schema 28: C-Allylierung am BOC-geschützten Acetanilid

3 Hauptteil

Um das gewünschte Produkt **91** doch noch darstellen zu können, wurde die Reaktion bei -30 °C und 0 °C wiederholt. Allerdings konnte in beiden Fällen erneut keinerlei Produkt nachgewiesen werden. Stattdessen wurde bei diesen Reaktionsbedingungen die BOC-Schutzgruppe abgespalten, wodurch die Allylierung am Stickstoffatom stattfinden konnte. Das N-allylierte Produkt **93** bildete sich zu 40%.



Schema 29: Nebenreaktion des BOC geschützten Anilins

Somit scheint auch die enantioselektive palladiumkatalysierte Darstellung von N-BOC-Anilin, einem Carbamaten möglich zu sein. Auf die Frage, ob Carbamate allgemein palladiumkatalysiert allylierbar sind, wird in 3.4.2 eingegangen.

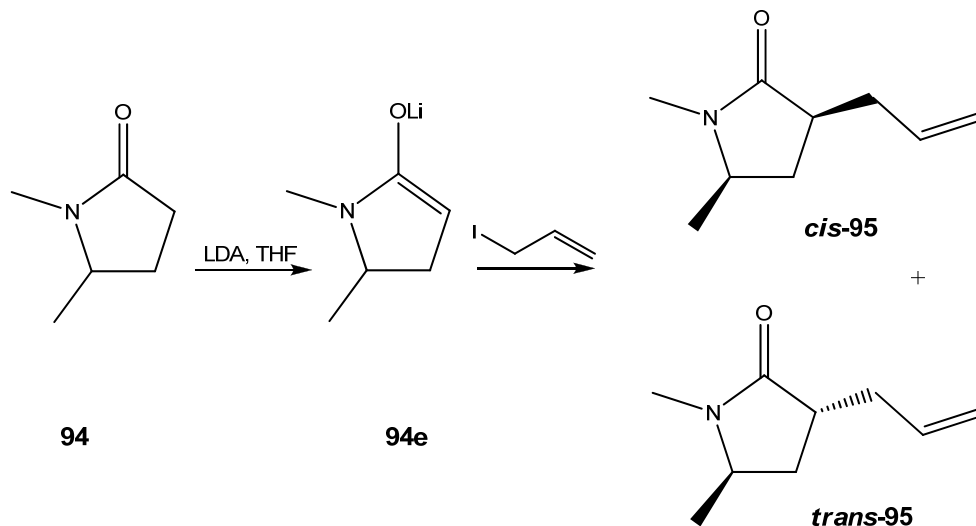
Weitere Ergebnisse zur enantioselektiven Allylsubstitution am α -Kohlenstoff der Amide können der Publikation^[85] entnommen werden.

3.4.1.7 N-Methyl-2-Pyrrolidinon und Derivate

Die folgenden, in dieser Arbeit eingesetzten Amide besaßen bereits ein Chiralitätszentrum. Es stellte sich die Frage, welche Wirkung das vorhandene stereogene Zentrum auf die asymmetrische allylische Alkylierung hat. Zur Überprüfung der inhärenten Selektivität wurde das vorgebildete Amidienolat **94e** des 1,5-Dimethyl-pyrrolidin-2-ons mit Allyliodid umgesetzt. Hierbei konnte gezeigt

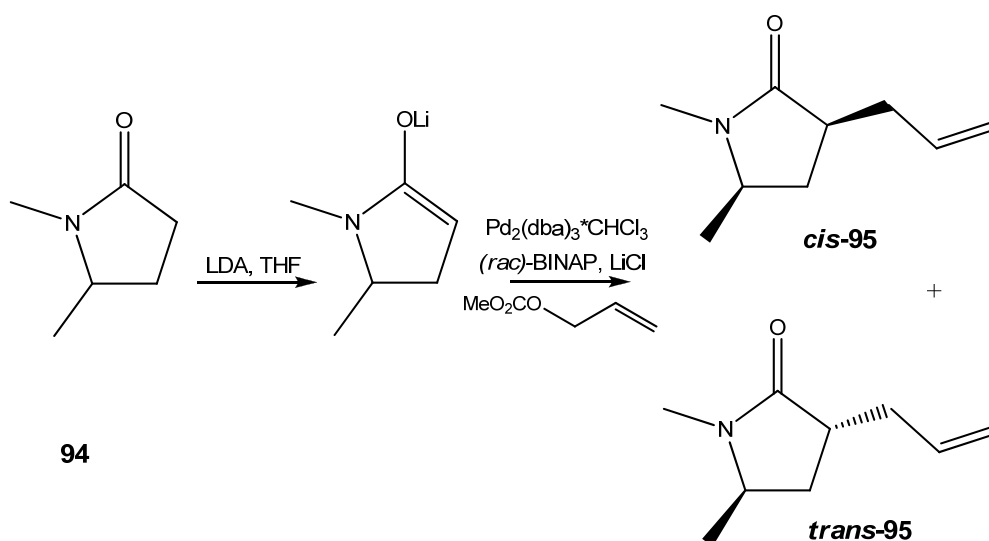
3 Hauptteil

werden, dass die vorhandene Methylgruppe die Allylgruppe zu 80% in die *trans*-Stellung dirigiert. Die bevorzugte Bildung des *trans*-Isomers bei Alkylierungen des Enolats **94e** wurde bereits von A. I. Meyer^[86] festgestellt.



Schema 30: Allylierungsreaktion von 1,5-Dimethyl-2-Pyrrolidinon

Anschließend wurde die palladiumkatalysierte diastereoselektive Allylierung des Fünfringlactams mit Allylmethylcarbonat durchgeführt. Die Umsetzung erfolgte in Gegenwart des (*rac*)-BINAP Liganden, wobei untersucht werden sollte, welches Isomer hierbei bevorzugt gebildet wird. Es zeigte sich, dass in der katalysatorvermittelten Reaktion die Bildung des *cis*-Isomers begünstigt wird und dieses als Hauptisomer im Gleichgewicht vorliegt.



Schema 31: Palladiumkatalysierte Allylierungsreaktion von 1,5-Dimethyl-2-Pyrrolidinon

3 Hauptteil

Es sei hier darauf hingewiesen, dass das Diastereomerenverhältnis nicht mit Hilfe von GC/MS bestimmt werden konnte, da keine unterschiedlichen Retentionszeiten der jeweiligen Diastereomere vorlagen. Daher erfolgte die Zuordnung der *cis*- / *trans*- Isomere über die Korrelation der ^1H -NMR - Spektren. Allerdings war aufgrund des komplexen Produktgemisches eine eindeutige Zuordnung der jeweiligen Signale nicht zweifelsfrei möglich. Die säulenchromatographische Isolierung des Rohprodukts hätte wegen der Diastereomerenanreicherung zu der Verfälschung des tatsächlichen Isomerenverhältnisses geführt. Aufgrund dessen wurden die Versuche mehrmals wiederholt und ein Mittelwert angegeben. Somit geben die hier aufgeführten Ergebnisse letztlich nur eine Tendenz der Isomerenverhältnisse wieder.

Diese Ergebnisse sind im Bezug auf die Isomerenverteilung mit denen der Lactone ^[87] konform, jedoch nicht im Hinblick auf die Ausbeuten.

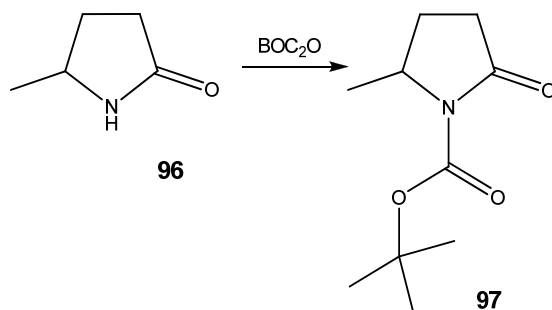
Die Substitution mit Allyliodid führt bereits bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C zu guten Umsätzen, während die katalysierte Variante bei dieser Temperatur nur zu Umsätzen von 25% führt.

Um den Isomerenüberschuss zugunsten des *cis*-Produktes **95** zu verschieben, wurde die Reaktion palladiumkatalysiert bei -78 °C in Gegenwart des (*rac*)-BINAP Liganden und Allylmethylcarbonat wiederholt. Eine Reaktion fand bei dieser Temperatur zwar statt, jedoch sank der Umsatz auf 5% ab. Aufgrund der zuvor genannten Gründe, war bei einem so geringen Umsatz die Identifizierung der Diastereomere durch die Korrelation von NMR-Daten nicht möglich.

Da durch die Änderung der Reaktionstemperatur keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielt werden konnten, wurden erneut bei 0 °C chirale Liganden eingesetzt, um das Gleichgewicht noch weiter zugunsten des *cis*-Produktes **95** zu verschieben. Zum Einsatz kamen zu diesem Zweck die beiden Liganden (*S*)-BINAP und (*S*)-Cl-MeO-BIPHEP. Das Produkt **95** konnte in Gegenwart des (*S*)-BINAP Liganden mit einem *cis-trans*-Verhältnis von 50:50 zu 25 % gebildet werden. Mit dem (*S*)-Cl-MeO-BIPHEP Liganden sank der Umsatz auf 15% und das *cis*-Produkt **95** wurde zu 60% bevorzugt gebildet.

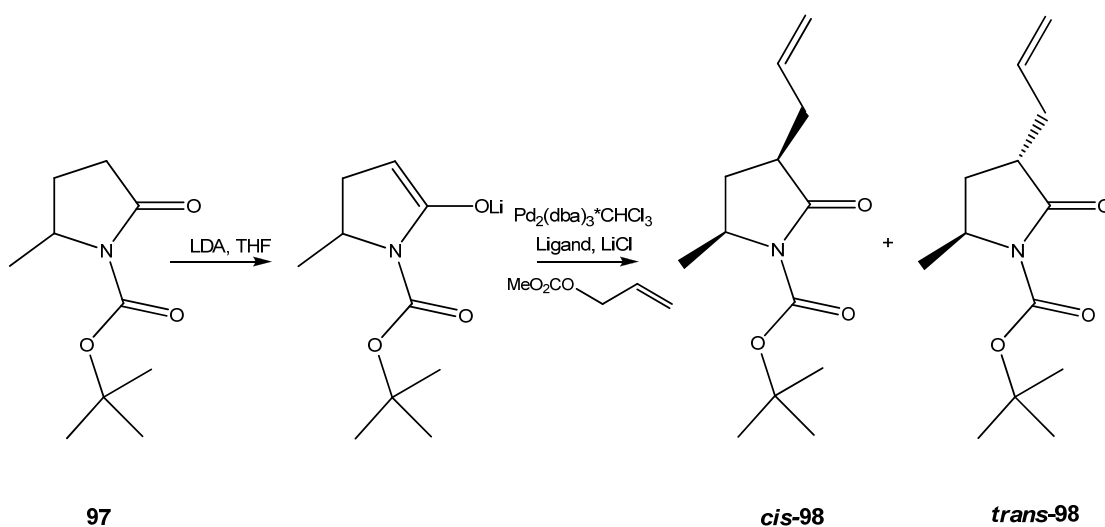
3 Hauptteil

Eine mögliche Steigerung der Reaktivität könnte möglicherweise durch das entsprechende BOC-geschützte Lactam erzielt werden. Analoge Ergebnisse wurden bereits unter 3.4.1.6 erzielt.



Schema 32: Substitution mit BOC-Anhydrid

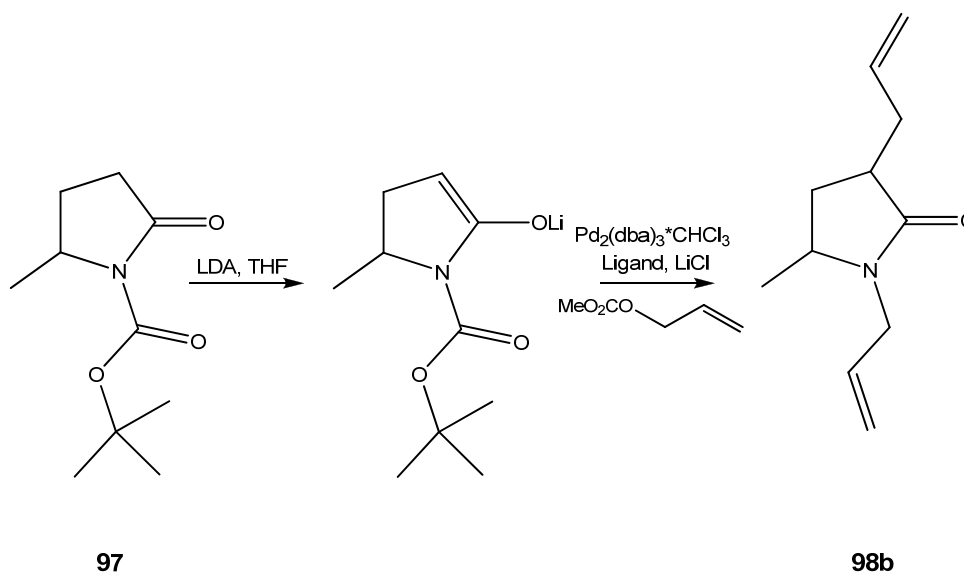
Ausgehend von dem kommerziell erhältlichen Edukt **96** wurde durch die Umsetzung mit Di-*tert*-butyl-dicarbonat bei Raumtemperatur bei katalytischem Zusatz von 4-Dimethylaminopyridin das Produkt **97** gebildet. Dieses wurde anschließend bei -78 °C in Gegenwart des (S)-BINAP Liganden und Allylmethylcarbonat palladiumkatalysiert umgesetzt.



Schema 33: Allylsubstitution des BOC-geschützten 5-Methyl-Pyrrolidin-2-ons

Hauptprodukt dieser Reaktion war das zweifach allylierte Produkt **98b**. Unter den gewählten Reaktionsbedingungen muss deshalb zwangsläufig eine Entschützung des Lactams stattgefunden haben. Aus diesem Grund wurden alle weiteren Untersuchungen am N-Methyl-geschützten Lactam **94** durchgeführt.

3 Hauptteil

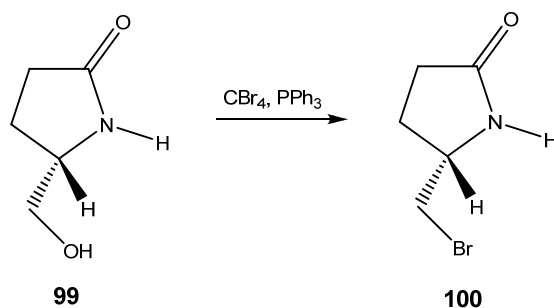


Schema 34: Nebenreaktion des BOC-geschützten 5-Methyl-Pyrrolidin-2-ons

Da aufgrund der doppelten Stereodifferenzierung sowohl der Ligand, als auch das vorhandene chirale Zentrum im Lactam einen Einfluss auf die Selektivität haben, muss, um die anfangs gestellte Frage, welchen Einfluss das vorhandene chirale Zentrum auf die asymmetrische allylische Alkylierung hat, klären zu können, von einer enantiomerenreinen Verbindung ausgegangen werden. Nur so kann bestimmt werden, durch welche Kombination von Ligand und Lactam die selektive Wirkung verstärkt (matched-pair) oder geschwächt (mismatched-pair) wird.

Da das enantiomerenreine Edukt (**R**)-**94** nicht kommerziell erhältlich war, musste dieses in drei Stufen, ausgehend von (*S*)-5-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-2-on **99**, hergestellt werden.

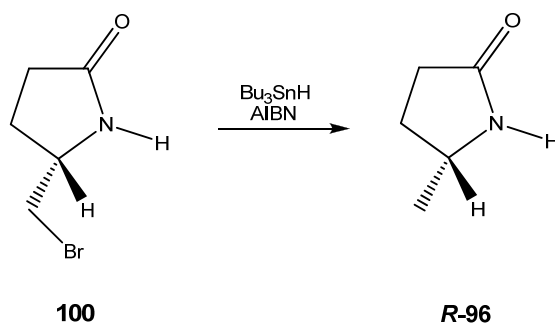
In der ersten Stufe wird in Gegenwart von Tetrabrommethan und Triphenylphosphin in einer Appel-Reaktion^[88] der Alkohol **99** in das Halogenid **100** überführt.



Schema 35: Appel-Reaktion

3 Hauptteil

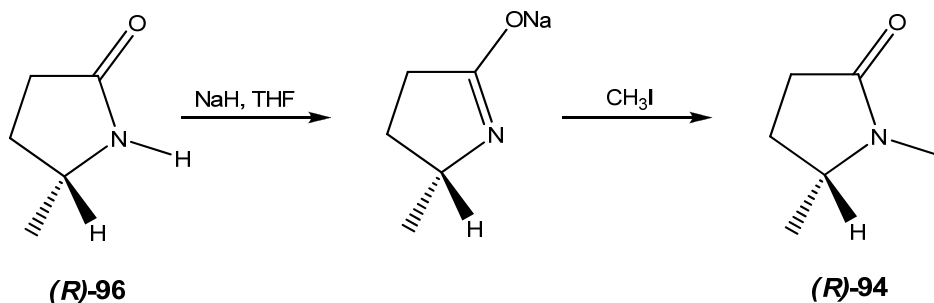
Bei Raumtemperatur und einer Reaktionszeit von 18 h konnte das Produkt **100** mit einer Ausbeute von 78% hergestellt werden. Dieses wurde weiter zum Produkt **96** umgesetzt.



Schema 36: Darstellung des (*R*)-5-methylpyrrolidin-2-ons

In Gegenwart von Tributylzinnhydrid und einer katalytischen Menge Azoisobutyronitril wurde das zuvor synthetisierte (*S*)-5-(Bromomethyl)pyrrolidin-2-on **100** in 4h und bei einer Reaktionstemperatur von 80°C zum Produkt (*R*)-5-Methylpyrrolidin-2-on **96** umgesetzt ^[89]. Die Ausbeute dieser Stufe beträgt maximal 20%.

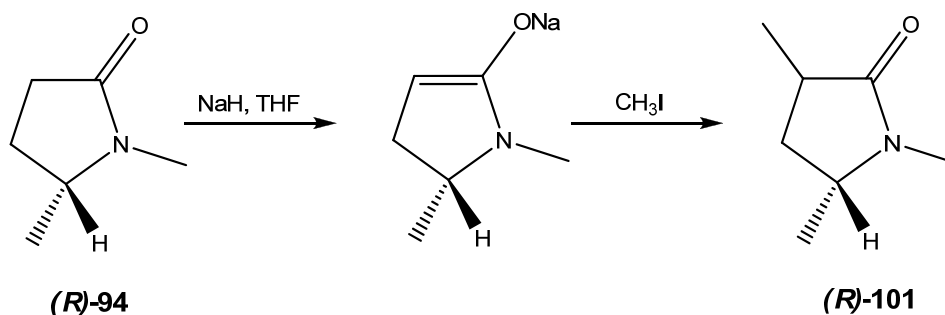
In der letzten Stufe wurde das (*R*)-5-Methylpyrrolidin-2-on **96** mit NaH deprotoniert und das erzeugte Anion mit Methyljodid umgesetzt. ^[90]



Schema 37: Darstellung des (*R*)-1,5-dimethylmethylpyrrolidin-2-ons

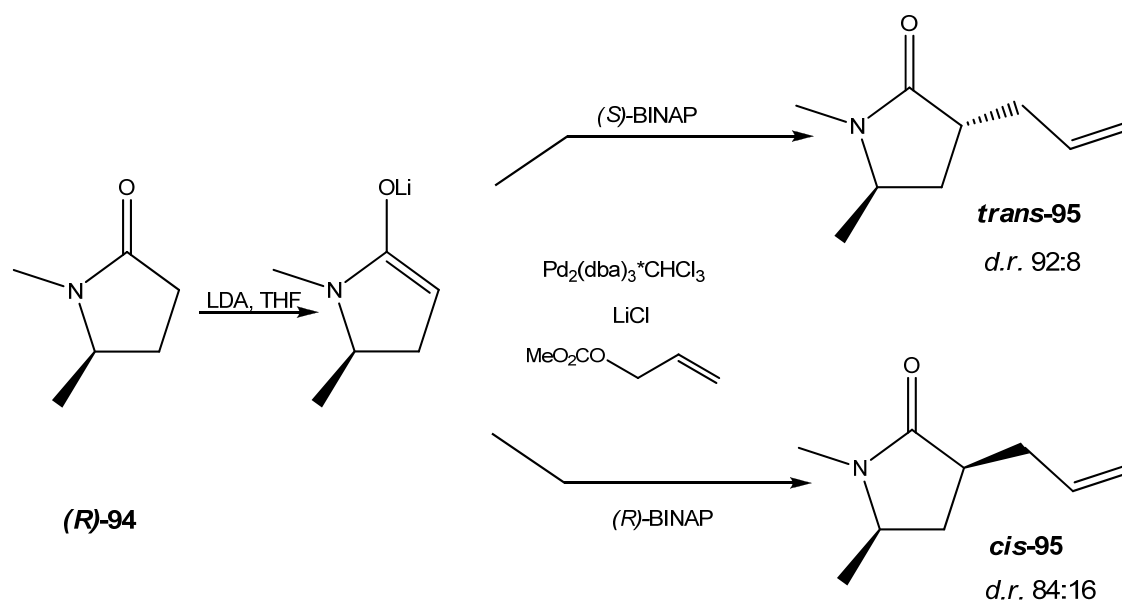
Jedoch blieb die Reaktion nicht auf der Stufe des (*R*)-1,5-Dimethylpyrrolidin-2-on **(R)-94** stehen. Stattdessen wurde das Produkt **(R)-94** erneut deprotoniert und das zweifach methylierte Produkt **(R)-101** zu 100% mit einem Diastereomerenverhältnis von 99:1 gebildet.

3 Hauptteil



Schema 38: Nebenreaktion zur Darstellung von (*R*)-1,5-Dimethylmethylpyrrolidin-2-on

Um doch das gewünschte, ausschließlich N-methylierte Produkt **(*R*)-94** zu erhalten, wurde die Reaktion mit LDA anstelle von NaH als Base wiederholt. Bei diesen Bedingungen entstand das gewünschte Produkt (*R*)-1,5-Dimethylpyrrolidin-2-on **(*R*)-94** mit einer Ausbeute von 69%.



Schema 39: Erneute Darstellung von (*R*)-1,5-Dimethylmethylpyrrolidin-2-on

Nachdem das Produkt **(*R*)-94** enantiomerenrein zur Verfügung stand, konnte es anschließend palladiumkatalysiert in Gegenwart des (*S*)- und (*R*)-BINAP Liganden substituiert werden. Hierbei zeigte sich, dass ausgehend vom (*R*)-Lactam, in Verbindung mit dem (*S*)-BINAP Liganden das *trans*-Isomer mit einem Diastereomerenverhältnis von 92:8 als Hauptprodukt gebildet wurde. Diese Kombination stellt also das matched-pair dar. Wurde hingegen das (*R*)-konfigurierte Lactam mit dem (*R*)-BINAP Liganden eingesetzt, so bildete sich mit einem Diastereomerenverhältnis von 84:16 das *cis*-Isomer als Hauptprodukt. Hierbei handelt es sich um das mismatched-pair.

3 Hauptteil

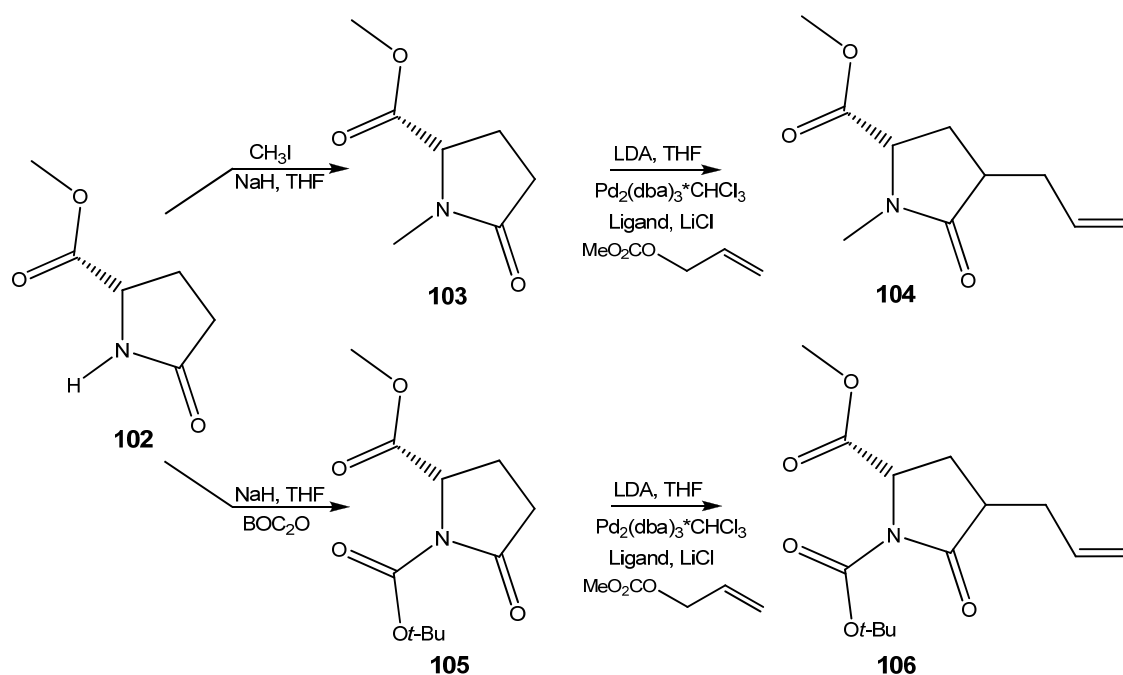
Wie ausgehend von der Verbindung **94** (*Schema 30*) konnte auch die Zuordnung der *cis*- / *trans*-Isomere des Produkts **95** (*Schema 39*) nicht auf Grundlage der GC/MS-Daten, sondern über die Korrelation der ^1H -NMR - Spektren bestimmt werden. Allerdings war aufgrund des komplexen Produktgemisches und der geringen Ausbeute (maximal 3 %) eine eindeutige, zweifelsfreie Zuordnung der jeweiligen Signale nicht möglich. Somit geben die hier angegebenen Ergebnisse letztendlich nur eine Tendenz der Isomerenverhältnisse wieder.

Die Tatsache, dass die sowohl beim matched-pair als auch beim mismatched-pair relativ hohe Stereoselektivitäten erzielt wurden, zeigt, dass das vorhandene Chiralitätszentrum am Fünfringlactam so gut wie keine dirigierende Wirkung auf die Stereochemie der Allylsubstitution ausübt. Diese wird alleinig von der Konfiguration des eingesetzten Liganden gesteuert. Somit ist die gezielte Darstellung des jeweiligen Stereoisomeres möglich. Dieses Verhalten wurde auch bei der Substitutionsreaktion von Lactonen beobachtet.^[87]

Nachdem gezeigt werden konnte, dass der Methylrest am Chiralitätszentrum des Fünfringlactams keinen dirigierenden Effekt auf die Stereoselektivität ausübt, wurden kommerziell erhältliche Lactame mit unterschiedlichen Resten am Chiralitätszentrum dahingehend untersucht, ob diese einen Effekt auf die Allylsubstitution haben.

Ausgehend vom (*S*)-(+)-Methyl-2-pyrrolidinon 5-carboxylat **102** wurde überprüft, ob bei Verwendung einer Carboxylatgruppe am Chiralitätszentrum ein dirigierender Effekt bei der Allylsubstitution zu beobachten ist. Hierzu musste jedoch das acide Proton am Stickstoff durch eine Methyl- oder eine BOC-Gruppe ersetzt werden. Das Edukt **102** wurde hierfür mit Natriumhydrid deprotoniert und anschließend mit BOC-Anhydrid oder Methyljodid umgesetzt. Die auf diesem Wege erhaltenen Produkte **103** und **105** wurden anschließend palladiumkatalysiert in Gegenwart von diversen Liganden und Allylsubstraten umgesetzt.

3 Hauptteil



Nr.	Ligand	Allylsubstrat	R	t in [h]	Umsatz* in [%]
1	-	Allyliodid	BOC	24	3
2	(rac)-BINAP	Allylcarbonat	BOC	24	3
3	(S)-BINAP	Allylcarbonat	BOC	24	3
4	(R)-BINAP	Allylcarbonat	BOC	24	3
5	(rac)-BINAP	Allylcarbonat	Me	40	6
6	(S)-BINAP	Allylcarbonat	Me	24	0
7	(R)-BINAP	Allylcarbonat	Me	24	0

Tabelle 9 C-Allylierungsreaktion ausgehend vom (S)-(+)-Methyl-2-pyrrolidinon 5-carboxylat

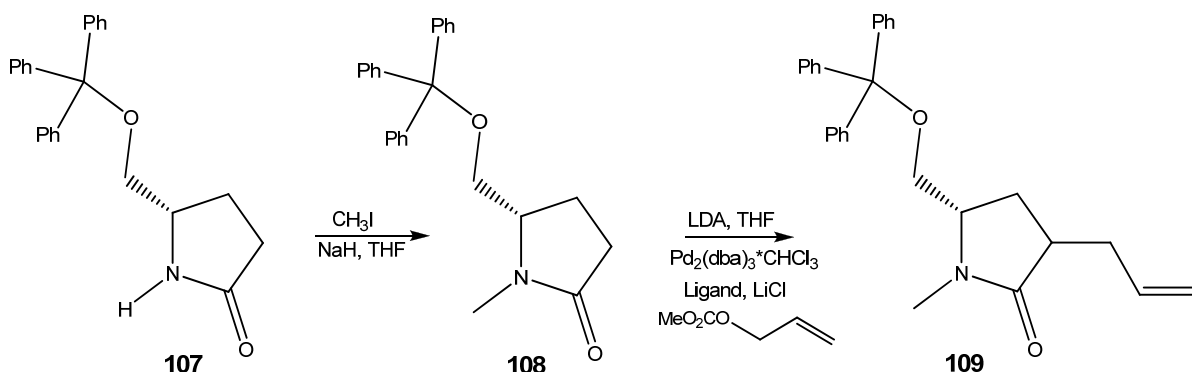
* Bestimmung aus dem GC/MS des Rohproduktes; Reaktionstemperatur 0°C

Ausgehend vom (S)-(+)-Methyl-2-pyrrolidinon-5-carboxylat **103** konnte das Produkt **104** bei Verwendung des (S)-BINAP Liganden mit einem Diastereomerenüberschuss von 33% dargestellt werden. Jedoch wurden die Produkte **104**, **106** entweder gar nicht oder mit marginalen Ausbeuten hergestellt.

Es wurde ein weiteres chirales Lactam, das (S)-(+)-5-(Trityloxyymethyl)-2-pyrrolidinon **107** für die palladiumkatalysierte Substitution eingesetzt. Auch hier wurde dieses, um eine N-Allylierung zu unterbinden, zuvor zu einem tertiären Amid überführt. Hierfür wurde das Lactam mit Natriumhydrid deprotoniert und anschließend mit Methyljodid substituiert. Das erzeugte N-methylierte Produkt **109** wurde anschließend mit LDA erneut deprotoniert und anschließend mit Allyliodid

3 Hauptteil

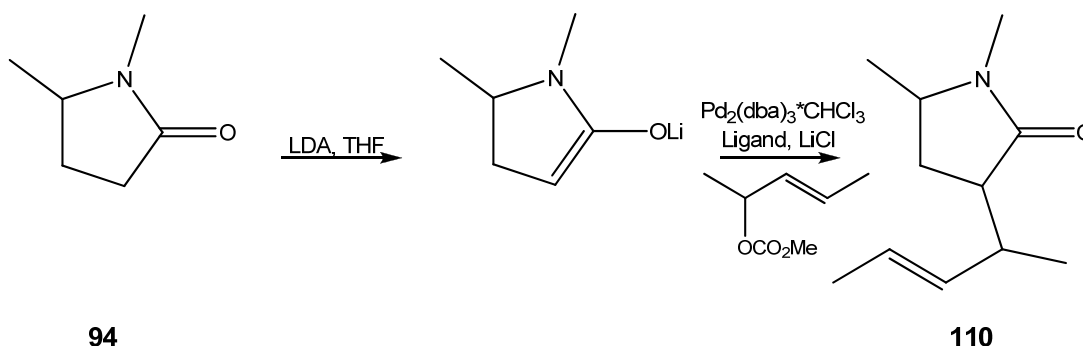
umgesetzt. Es fand keine Allylierung statt und die eingesetzten Edukte konnten vollständig zurückgewonnen werden.



Schema 40: Allylierungsreaktion ausgehend vom (S)-(+)-5-(Trityloxymethyl)-2-pyrrolidinon

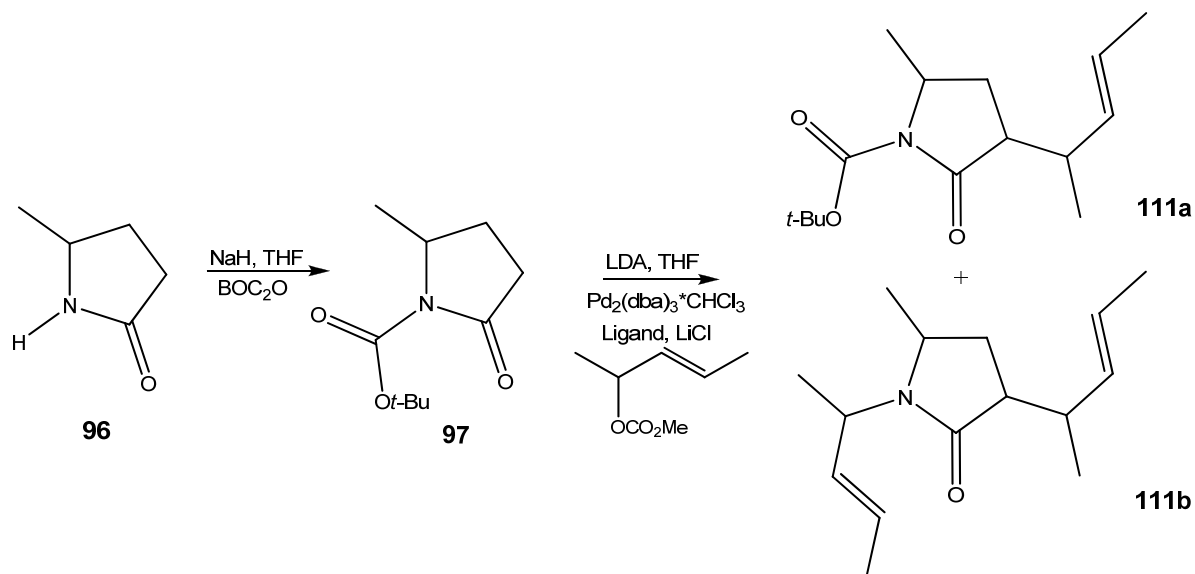
Auch palladiumkatalysiert konnte mit Allylmethylcarbonat bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C keine Umsetzung erzielt werden.

Zuletzt wurde die im *Schema 41* dargestellte Reaktion, die palladiumkatalysierte Allylierung des 1,5-Dimethylpyrrolidin-2-ons **94**, mit dem 1,3-Dimethylallylcarbonat durchgeführt.



Schema 41: Palladiumkatalysierte Allylierung des 1,5-Dimethyl-pyrrolidin-2-ons

Die Reaktion wurde bei einer Reaktionsdauer von 24 h bis 40 h und bei unterschiedlichen Temperaturen (-78 °C, 0 °C, RT) durchgeführt. Das beste Ergebnis im Bezug auf den Umsatz wurde mit lediglich 4% bei RT erzielt.



Schema 42: Allylsubstitution des BOC-geschützten 5-Methyl-Pyrrolidin-2-ons

Um die Reaktivität zu erhöhen, wurde der Methylrest durch die BOC-Schutzgruppe ersetzt. Dadurch konnte das gewünschte Produkt **111a** schon bei 0 °C mit einem Umsatz von 60% synthetisiert werden. Leider wurde bei diesen Reaktionsbedingungen zum Teil die BOC-Schutzgruppe abgespalten, sodass sich zu 16% auch das zweifach allylierte Nebenprodukt **111b** bildete.

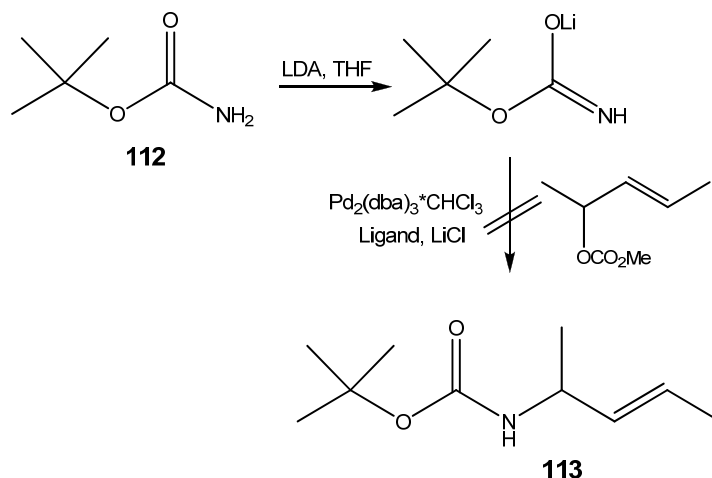
3.4.2 Carbamat

Da gezeigt werden konnte, dass die BOC-Schutzgruppe einen positiven Einfluss auf die Reaktivität der Allylierung hat, wurden Amide für die palladiumkatalysierte allylische Substitution ausgesucht, die diese Schutzgruppe bereits am Stickstoffatom tragen. Um Einflüsse von Substituenten am Stickstoff auszuschließen, wurde *tert*-Butylcarbammat **112** als Modells substrat ausgewählt. Einer der Hauptvorteile dieser Verbindung ist die einfache Abspaltung der BOC-Schutzgruppe, wodurch letztendlich auch die Synthese von chiralen Aminen möglich ist.

Hierzu wurde das *tert*-Butylcarbammat **112** bei -78 °C mit LDA deprotoniert und das gebildete Anion anschließend mit einem in situ hergestellten Allyl-Palladium-

3 Hauptteil

Komplex, ausgehend vom 1,3-Dimethylallylcarbonat, in Gegenwart des (*rac*)-BINAP Liganden umgesetzt.



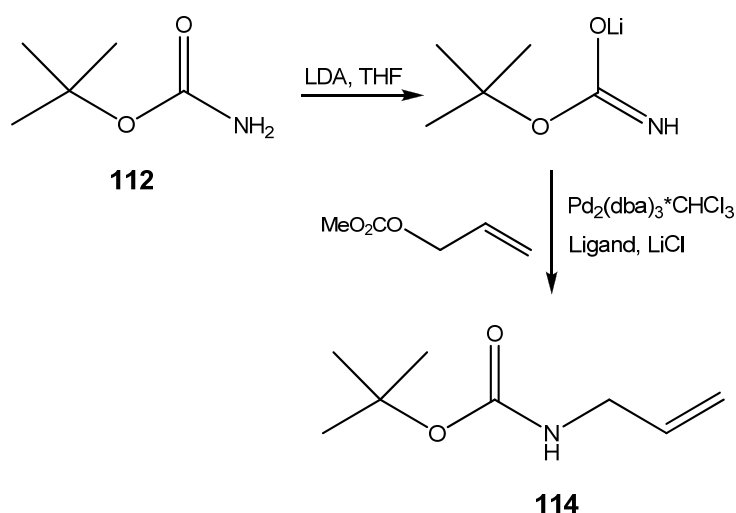
Nr.	Ligand	Base	t in [h]	T in [°C]
1	(<i>rac</i>)-BINAP	LDA	40	-78
2	(<i>rac</i>)-BINAP	LDA	24	0
3	(<i>rac</i>)-BINAP	NaH	24	0

Tabelle 10 Palladiumkatalysierte Allylierungsreaktion des *tert*-Butylcarbamats

Bei diesen milden Bedingungen fand keine Umsetzung statt. Auch die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 0 °C und die Bildung des Anions mittels NaH als Base führte zu keiner Reaktion.

Erst nachdem Allylmethylcarbonat, ein nicht substituiertes Allylsubstrat, verwendet wurde, konnte eine Reaktion zum Produkt **114** mit einem Umsatz von 60 % realisiert werden. Darüber hinaus fand die Reaktion auch ohne die Verwendung einer zusätzlichen Base statt. Allerdings wird eine Reaktionstemperatur von mindestens 0 °C bzw. RT benötigt.

3 Hauptteil



Nr.	Ligand	Base	t in [h]	T in [°C]	Umsatz* in [%]
1	(<i>rac</i>)-BINAP	LDA	40	-78	0
2	(<i>rac</i>)-BINAP	NaH	24	0	40
3	(<i>rac</i>)-BINAP	ohne	24	RT	60

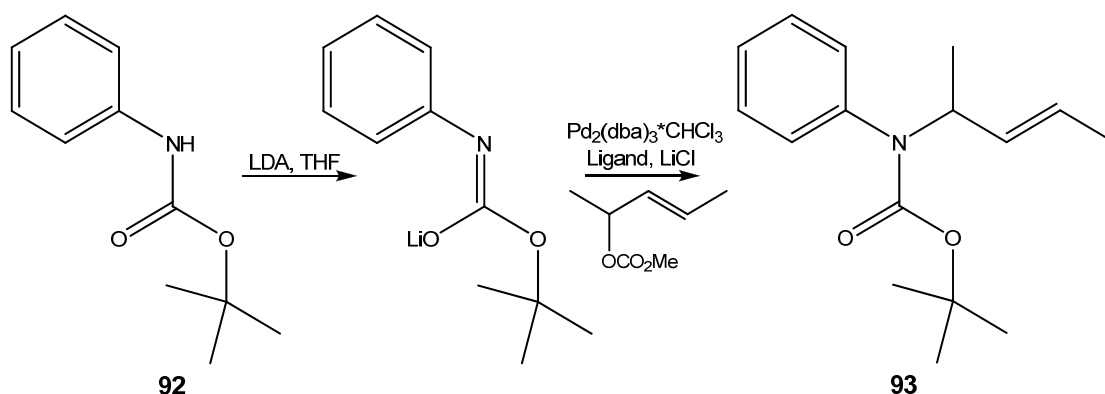
Tabelle 11 Allylierungsreaktion des *tert*-Butylcarbamats mit unsubstituierten Allylsubstrat

* Bestimmung aus dem GC/MS des Rohproduktes

Dies zeigt eindeutig, dass sogar die relativ kleinen Methylgruppen sterisch so anspruchsvoll sind, dass an einem 1,3-disubstituierten Allylsubstrat eine allylische Alkylierung mit dem Salz des *tert*-Butylcarbamats nicht stattfinden kann. Somit konnte als Ursache für die nicht erfolgte Synthese des Produktes **114** die sterische Wechselwirkung des Methylrests des 1,3-Dimethylallylsystems genannt werden.

Dieses Ergebnis überraschte, da unter 3.4.1.6 gezeigt werden konnte, dass die Umsetzung letztlich mit dem aus dem BOC-geschützten Acetanilid erzeugten N-BOC-Anilin **92** stattfand. Schließlich hätte der Phenylsubstituent die sterische Hinderung noch weiter verstärken müssen. Somit stellte sich die Frage, ob die unter 3.4.1.6 beschriebene Reaktion direkt vom geschützten Acetanilid **89**, oder von der durch die Abspaltung des Carbonylrestes erzeugten N-BOC-Anilin **92** ausging. Um diese Frage eindeutig zu klären, wurde die Reaktion ausgehend mit N-BOC-Anilin **92** wiederholt.

3 Hauptteil

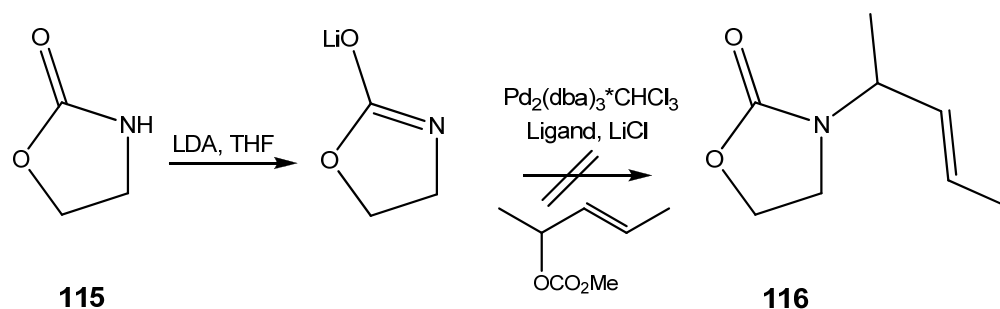


Schema 43: Palladiumkatalysierte Allylierungsreaktion des N-BOC-Anilins

Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Umsetzung bei den unter 3.4.1.6 durchgeführten Reaktionsbedingungen (Reaktionstemperatur von 0 °C, LDA als Base und in Gegenwart des (*S*)-Cl-MeO-BIPHEP Liganden) zu dem Produkt **93** führt. Somit kann bisher festgehalten werden, dass die Substitutionsreaktion von harten acyclischen (*tert*-Butylcarbamate **112**) Carbamaten mit symmetrisch disubstituierten Allylsubstraten unter milden Bedingungen palladiumkatalysiert nicht möglich, die von weichen Carbamaten (N-BOC-Anilin **92**) hingegen möglich ist.

Nachdem eine Substitutionsreaktion am Carbamat prinzipiell möglich war (*Schema 43*), wurde aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit mit den cyclischen Lactamen, mit denen die palladiumkatalysierte Allylierung mit guten Umsätzen und Enantioselektivitäten stattfand, die Umsetzung mit Oxazolidin-2-on **115**, einem heterocyclischen Carbamat, durchgeführt. Hierbei wurde das Anion des Oxazolidin-2-ons hergestellt und dieses anschließend palladiumkatalysiert bei 0 °C in Gegenwart des (*rac*)-BINAP Liganden und des substituierten Allylcarbonats umgesetzt. Leider entstand nicht das gewünschte Produkt **116**.

3 Hauptteil



Nr.	Ligand	Base	t in [h]	T in [°C]
1	(<i>rac</i>)-BINAP	LDA	24	0
2	(<i>rac</i>)-BINAP	<i>n</i> -BuLi	24	0
3	(<i>rac</i>)-BINAP	NaH	24	0

Tabelle 12 Palladiumkatalysierte Allylierungsreaktion des Oxazolidin-2-ons

Der positive Effekt der BOC-Schutzgruppe bei der palladiumkatalysierten Allylierung von Lactamen ist bei der Umsetzung von Carbamaten mit substituierten Allylsubstraten nicht zu beobachten.

3.4.3 Nitrile

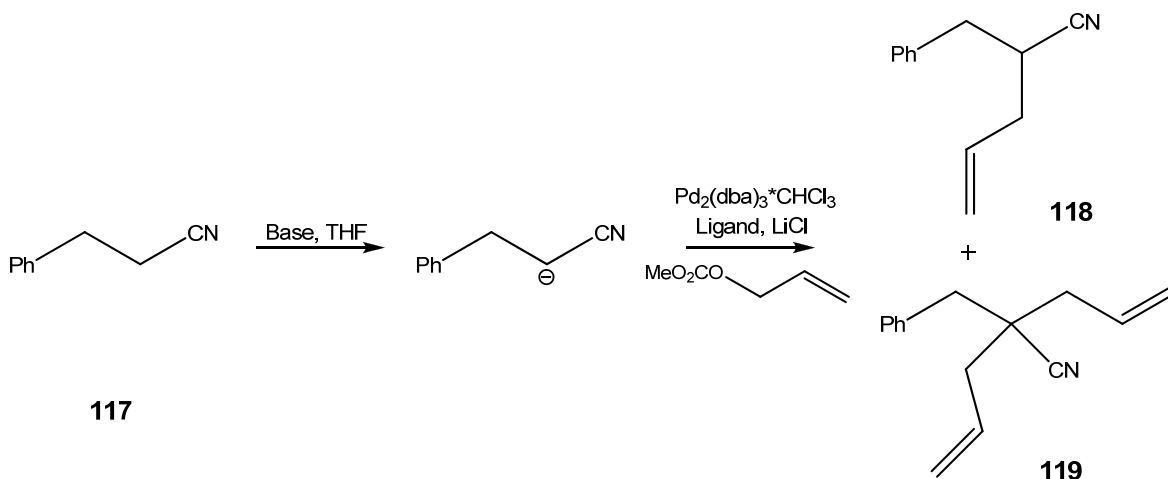
Die palladiumkatalysierte Allylierung wurde auch an Nitrilen durchgeführt. Nitrile haben den Vorteil, dass sie einfach in das entsprechende Amin oder die entsprechende Carbonsäure überführbar sind. Somit sind auch diese funktionellen Gruppen der enantioselektiven Darstellung zugänglich. Zwar wurde schon zuvor über die palladiumkatalysierte Allylierung publiziert ^[91], jedoch handelt es sich dabei um eine decarboxylative Kupplung.

3.4.3.1 3-Phenylpropionitril

Zu Beginn wurde überprüft, ob die palladiumkatalysierte Allylierung von Nitrilen prinzipiell möglich ist. Hierfür wurde 3-Phenylpropionitril **117** mit unterschiedlichen Basen wie Kaliumbis(trimethylsilyl)-amid (KHMDs), *n*-Butyllithium oder

3 Hauptteil

Lithiumdiisopropylamin deprotoniert und anschließend palladiumkatalysiert in Gegenwart von chiralen Liganden mit Allylsubstraten umgesetzt. Bei einer Reaktionstemperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und der Verwendung von KHMDS als Base konnte keine Reaktion beobachtet werden. Wurde stattdessen das Anion mit Hilfe von *n*-BuLi oder LDA erzeugt, so fand die Tsuji-Trost-Reaktion statt.



Nr.	Ligand	Base	t in [h]	T in [$^{\circ}\text{C}$]	Umsatz* in [%]	
					118	119
1	(<i>rac</i>)-BINAP	KHMDS	40	-78	0	0
2	(<i>rac</i>)-BINAP	<i>n</i> -BuLi	40	-78	19	22
3	(<i>rac</i>)-BINAP	LDA	40	-78	25	26
4	(<i>rac</i>)-BINAP	KHMDS	24	0	34	26
5	(<i>rac</i>)-BINAP	<i>n</i> -BuLi	24	0	39	33
6	(<i>rac</i>)-BINAP	LDA	24	0	42	34

Tabelle 13 Palladiumkatalysierte Allylierungsreaktion des 3-Phenylpropionitrils

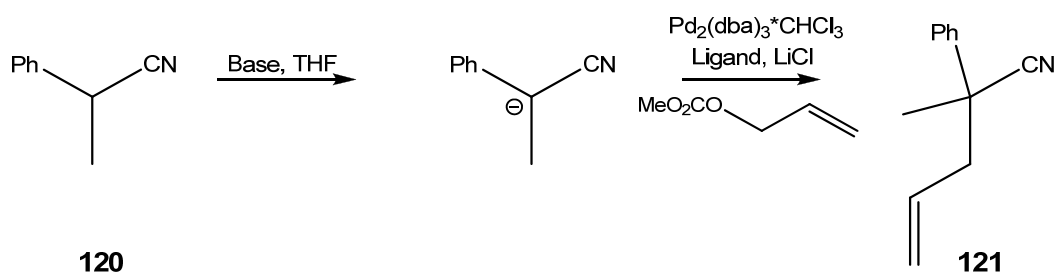
* Bestimmung aus dem GC/MS des Rohproduktes

Sowohl bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ als auch bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde in erheblichem Maße die Bildung des zweifach allylierten Produkts **119** beobachtet, was dazu führte, dass die Ausbeuten der einfach allylierten Verbindung **118** gering ausfielen. Tendenziell kann gesagt werden, dass der Anteil der Nebenprodukte **119** mit der Temperatur deutlich zunimmt.

Um die Zweifachallylierungen zu unterbinden, wurde versucht, die Umsetzung des Allylsubstrats mit einem tertiär substituierten Nitril durchzuführen.

3.4.3.2 2-Phenylpropionitril

Vor dem eigentlichen palladiumkatalysierten Versuch wurde, wie bei den vorhergegangenen Versuchen auch, zuerst sichergestellt, dass die Reaktion unter diesen milden Bedingungen ohne den Zusatz des Katalysators nicht stattfindet. Hierfür wurde als erstes das mit *n*-BuLi deprotonierte Anion bei 0 °C mit Diethylallylphosphat umgesetzt. Im Gegensatz zu den vorhergegangenen Versuchen zeigte sich hier jedoch, dass sich das Produkt **121** mit einem Umsatz von beachtlichen 93 % bilden kann. Da die Reaktion auch ohne Katalysator abläuft, wurde dieser Versuch bei -78 °C wiederholt. Nun zeigte sich, dass bei diesen milden Bedingungen das Produkt **121** nicht hergestellt werden kann.



Schema 44: Palladiumkatalysierte Allylierung des 2-Phenylpropionitrils

Sollte die Umsetzung nun unter den gleichen Bedingungen in Gegenwart des Katalysators stattfinden, so würde dies zeigen, dass es sich hierbei um eine katalytische Reaktion handelt. Daher wurde das mit *n*-BuLi erzeugte Anion des 2-Phenylpropionitrils **120** bei -78 °C in Gegenwart des Palladiumkatalysators, dem (*rac*)-BINAP Liganden und des Diethylallylphosphats umgesetzt und das Produkt **121** zu 41 % gebildet.

Nachdem die Notwendigkeit der Anwesenheit eines Katalysators nachgewiesen werden konnte, wurde als nächstes der Einfluss des eingesetzten Allylsubstrats auf den Umsatz untersucht. Hierfür wurde die Reaktion mit Allylmethylcarbonat und mit Diethylallylphosphat durchgeführt. Um äußere Einflüsse zu minimieren, wurde das Anion ein einziges Mal hergestellt und diese mit den jeweiligen Allyl-Palladium-Komplexen umgesetzt. Hierbei zeigte sich, dass mit Allylphosphat geringfügig bessere Umsätze erzielt werden konnten. Entsprechend wurden die nachfolgenden palladiumkatalysierten Allylierungen des 2-Phenylpropionitrils **120** ausschließlich mit dem Diethylallylphosphat durchgeführt.

3 Hauptteil

Tabelle 14 Substitution des 2-Phenylpropionitril mit unterschiedlichen Allylsubstraten

Nr.	Allylsubstrat	t in [h]	T in [°C]	ee in [%]	Umsatz* in [%]
1	Allylmethylcarbonat	48	-78	30	33
2	Diethylallylphosphat	48	-78	26	39

* Bestimmung aus dem GC/MS des Rohproduktes; Ligand: (S)-Cl-MeO-BIPHEP

Da auch die eingesetzte Base ein wichtiger Faktor in der AAA sein kann, wurde der unterschiedliche Einfluss verschiedener Basen auf den Umsatz der Reaktion überprüft. Hierfür wurde in Gegenwart des (S)-BINAP Liganden 2-Phenylpropionitril **120** palladiumkatalysiert mit *n*-BuLi und LDA umgesetzt.

Tabelle 15 Substitution des 2-Phenylpropionitril mit unterschiedlichen Basen

Nr.	Allylsubstrat	Base	t in [h]	T in [°C]	Umsatz* in [%]
1	Diethylallylphosphat	LDA	48	-78	53
2	Diethylallylphosphat	<i>n</i> -BuLi	48	-78	46

* Bestimmung aus dem GC/MS des Rohproduktes

Es zeigte sich, dass LDA im Bezug auf den Umsatz die geringfügig effektivere Base für diese Reaktion ist. Als nächstes wurden chirale Liganden und deren Einfluss auf die Selektivität der Reaktion untersucht. Mit (S,S)-DACH-Naphtyl-Trost- und (S)-P-PHOS Liganden wurden Enantioselektivitäten unterhalb von 15 % ee gemessen. In Tabelle 16 sind die drei effektivsten Liganden aufgeführt.

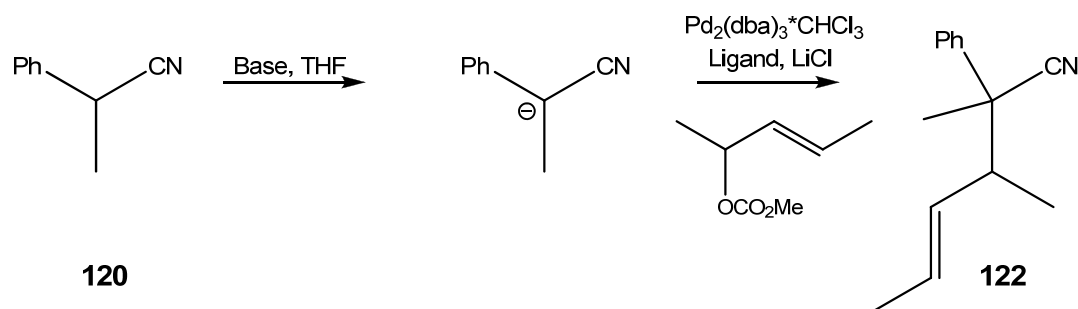
Tabelle 16 Substitution des 2-Phenylpropionitril mit chiralen Liganden

Nr.	Ligand	t in [h]	T in [°C]	ee in [%]	Umsatz* in [%]
1	(S)-BINAP	48	-78	38	53
2	(S)-Cl-MeO-BIPHEP	48	-78	30	44
3	(S)- 51	48	-78	45	35

* Bestimmung aus dem GC/MS des Rohproduktes; als Base wurde LDA verwendet.

Somit ist die palladiumkatalysierte Allylierung auch mit Nitrilen durchführbar. Um die Enantioselektivität weiter steigern zu können, wurde der Methylrest in der α -Position durch einen sterisch anspruchsvolleren Substituenten ersetzt. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind unter 3.4.3.3 zusammengefasst.

Die palladiumkatalysierte diastereoselektive Allylierung von 2-Phenyl-propionitril wurde ebenfalls untersucht. Hierbei wurde das erzeugte Anion mit dem in situ erzeugten Allyl-Palladium-Komplex ausgehend von 1,3-Dimethylallylcarbonat und dem (S)-BINAP Liganden bei 0 °C umgesetzt. Parallel hierzu wurde die Reaktion ohne einen Liganden- und Katalysatorzusatz durchgeführt.



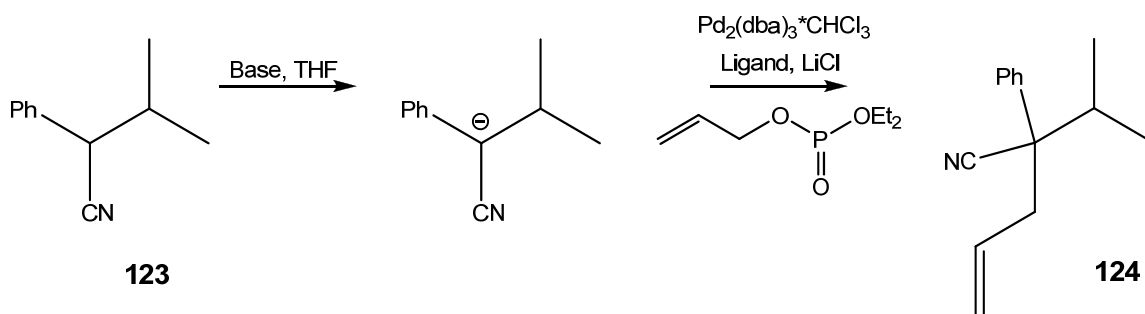
Schema 45: Palladiumkatalysierte Allylierung des 2-Phenyl-propionitrils

Die katalytische Reaktion wurde mit einem Umsatz von 78 % und einem Diastereomerenverhältnis von 53:47 durchgeführt. Jedoch fand die Umsetzung auch ohne den Katalysator statt, wodurch der gute Umsatz aber auch die schlechte Diastereoselektivität erklärbar sind. Folglich finden zwei Parallelreaktionen gleichzeitig statt, von denen nur eine aufgrund der chiralen Katalyse selektiv verlaufen kann. Die analoge Reaktion bei sehr tiefer Temperatur findet im Gegensatz dazu weder mit noch ohne Katalysator statt.

3.4.3.3 3-Methyl-2-Phenylbutyronitril

Die palladiumkatalysierte Allylierung des Nitrils **120** konnte sowohl bei 0 °C als auch bei -78 °C erfolgreich mit sehr guten Ausbeuten von bis zu 80% durchgeführt werden. Im Kontrast dazu konnte gezeigt werden, dass das Nitril **120** in Abwesenheit eines Katalysators bei -78 °C nicht allylierbar ist. Dieser ist somit eine unbedingte Voraussetzung für eine selektive Reaktion. Diese Voraussetzung wird auch von einem weiteren Nitril, dem 3-Methyl-2-phenyl-butyronitril **123**, erfüllt. Hiermit bildete sich das Produkt bei -78 °C ebenfalls nur in Gegenwart des Palladiumkatalysators.

3 Hauptteil

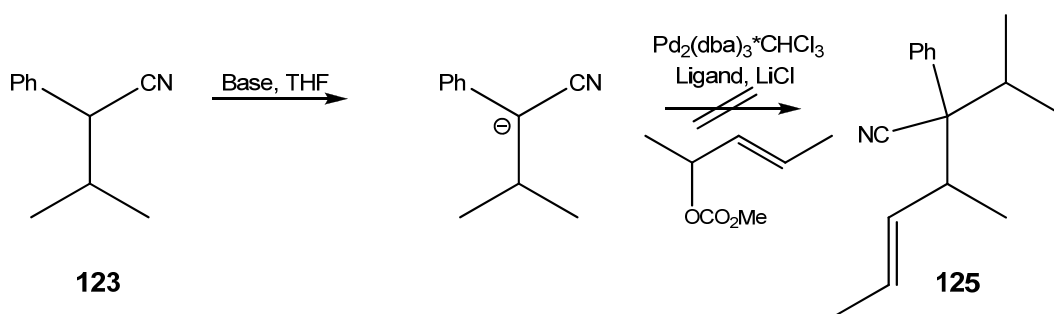


Nr.	Ligand	t in [h]	T in [°C]	ee in [%]	Umsatz* in [%]
1	(S)-BINAP	48	-78	40	71
2	(R)-Cl-MeO-BIPHEP	48	-78	42	64
3	(S)-P-PHOS	48	-78	39	67
4	(S)- 51	48	-78	61.2	53
5	(R)-MONOPHOS	48	-78	9	11
6	(S,S)-DACH-Naphtyl-Trost	48	-78	-	0
7	(S)-DTBM-SEGPPOS	48	-78	33	20
8	(R)-SEGPPOS	48	-78	36.4	66
9	(S,S)-CHIRAPHITE	48	-78	-	0
10	(S)- 52	48	-78	37.4	50

Tabelle 17 Palladiumkatalysierte Allylierung des 3-Methyl-2-Phenylbutyronitrils

* Bestimmung aus dem GC/MS des Rohproduktes

Wie Tabelle 17 entnommen werden kann, konnte sowohl der Umsatz, als auch die Enantioselektivität im Vergleich zum 2-Phenylpropionitril **120** erheblich verbessert werden und ein maximaler Enantiomerenüberschuss von 61% ee erreicht werden. Im Vergleich zu 3.4.3.2 führte die Einführung des Isopropylrestes zu einer besseren Enantioselektivität und zu besseren Umsätzen. Demnach sollte durch die Einführung eines sterisch noch anspruchsvolleren Restes die Selektivität weiter gesteigert werden können. Diese Hypothese wurde unter 3.4.3.4 untersucht.

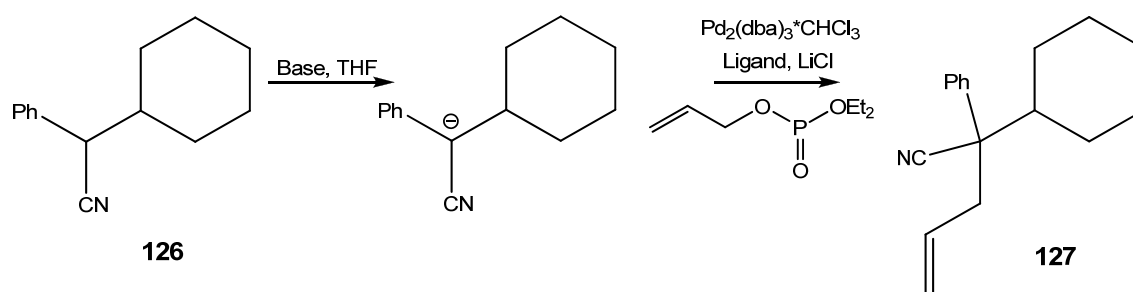


Schema 46: Palladiumkatalysierte diastereoselektive Allylierung des 3-Methyl-2-Phenylbutyronitrils

Die Synthese des Produktes **125** sollte durch die Kombination des Nitrils **123** und des 1,3-Dimethylallylmethylcarbonats möglich sein. Allerdings konnten bisher keine geeigneten Reaktionsbedingungen gefunden werden, die diese Reaktion ermöglichen. Weder mit noch ohne Katalysator fand in diesem Fall eine Reaktion statt.

3.4.3.4 Cyclohexylphenylacetonitril

Wie bei den bisher gezeigten Nitrilen wurde auch dieses Nitril zunächst einmal ohne den Zusatz des Katalysators auf eine Allylierbarkeit überprüft. Hierfür wurde Cyclohexylphenylacetonitril durch LDA deprotoniert und anschließend bei 0 °C mit Diethylallylphosphat erfolgreich umgesetzt. Das Produktgemisch bestand zu 80 % aus dem gewünschten Produkt **127**. Eine Allylierung bei -78 °C fand erfreulicherweise nicht statt, womit erneut die Grundvoraussetzung für eine enantioselektive Reaktion gegeben ist. Erst durch die Zugabe des Palladiumkatalysators wird eine Substitutionsreaktion ermöglicht.



Nr.	Ligand	t in [h]	T in [°C]	ee in [%]	Umsatz* in [%]
1	(S)-BINAP	48	-78	39	74
2	(R)-CI-MeO-BIPHEP	48	-78	52	85
3	(S)-P-PHOS	48	-78	37	70
4	(S)- 51	48	-78	8	65
5	(R)-MONOPHOS	48	-78	12	16
6	(S,S)-DACH-Naphtyl-Trost	48	-78	-	0
7	(S)-DTBM-SEGPHOS	48	-78	19	26

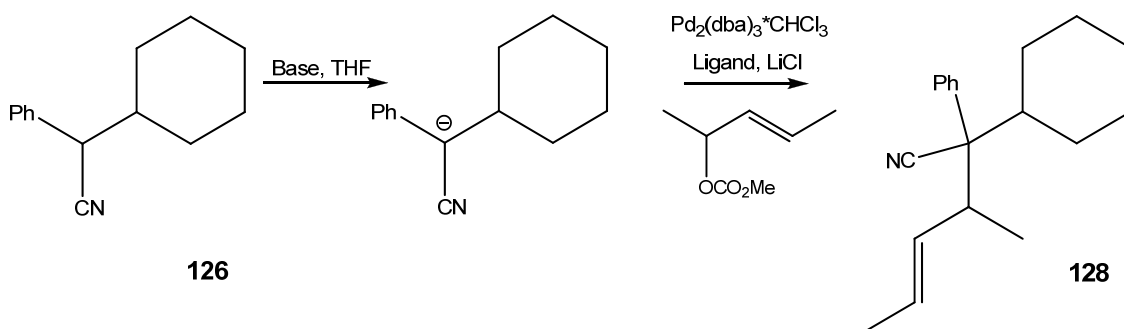
Tabelle 18 Palladiumkatalysierte Allylierung des Cyclohexylphenylacetonitrils

* Bestimmung aus dem GC/MS des Rohproduktes

3 Hauptteil

Somit konnte das Nitril **127** mit einem Enantiomerenüberschuss von 52 % ee hergestellt werden. Der Umsatz lag hierbei bei sehr guten 85 % und das bereits bei einer Reaktionstemperatur von -78 °C.

Der Wechsel zu einem 1,3-disubstituierten Allylsubstrat ließ erneut die Ausbeute sichtlich einbrechen. Diese war mit 25% (Cl-MeO-BIPHEP) – 50 % (BINAP) sehr unbefriedigend. Zudem war das maximal erreichte Diastereomerenverhältnis von 61:39 ((R)-BINAP) sehr enttäuschend.



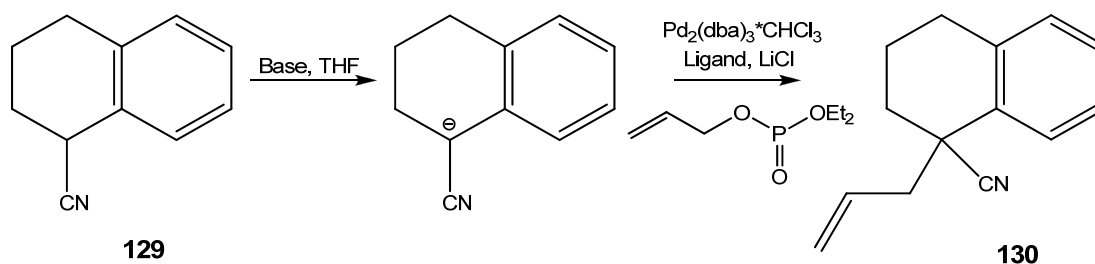
Schema 47: Palladiumkatalysierte diastereoselektive Allylierung des Cyclohexylphenylacetonitrils

3.4.3.5 Cyanotetralin

Da Nitrile scheinbar geeignete Nukleophile für die Tsuji-Trost-Reaktion sind, wurde ein weiteres Nitril, das Cyanotetralin, in der asymmetrischen allylischen Alkylierung eingesetzt. Im Voraus sollte jedoch erneut geklärt werden, ob eine nicht-katalytische Variante ablaufen kann. Hierzu wurde das vorgebildete Anion mit dem Allylphosphat umgesetzt. Da hier nur bei 0 °C eine Reaktion stattfand, bei -78 °C jedoch nicht, ist zumindest bei -78 °C eine Substitution am Allylphosphat mit dem Nitrilanion ohne Katalysator nicht möglich. Aus diesem Grund wurde die katalytische Allylsubstitution lediglich bei einer Reaktionstemperatur von -78 °C durchgeführt. Das Produkt **130** bildete sich in Gegenwart des (*rac*)-BINAP Liganden zu 30 %.

Nachdem gezeigt werden konnte, dass die palladiumkatalysierte Allylierung auf das Cyanotetralin **129** anwendbar ist, wurde anschließend mit der Zielsetzung einer höheren Enantioselektivität ein Ligandenscreening durchgeführt. Die eingesetzten Liganden sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

3 Hauptteil



Nr.	Ligand	t in [h]	T in [°C]	Umsatz* in [%]
1	(S)-BINAP	48	-78	35
2	(S)-CI-MeO-BIPHEP	48	-78	30
3	(S)-Xylyl-P-PHOS	48	-78	32
4	(S)- 51	48	-78	6

Tabelle 19 Palladiumkatalysierte Allylierung des Cyanotetralins

* Bestimmung aus dem GC/MS des Rohproduktes

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die palladiumkatalysierte Allylierung prinzipiell auf tertiär substituierte Nitrile erweiterbar ist.

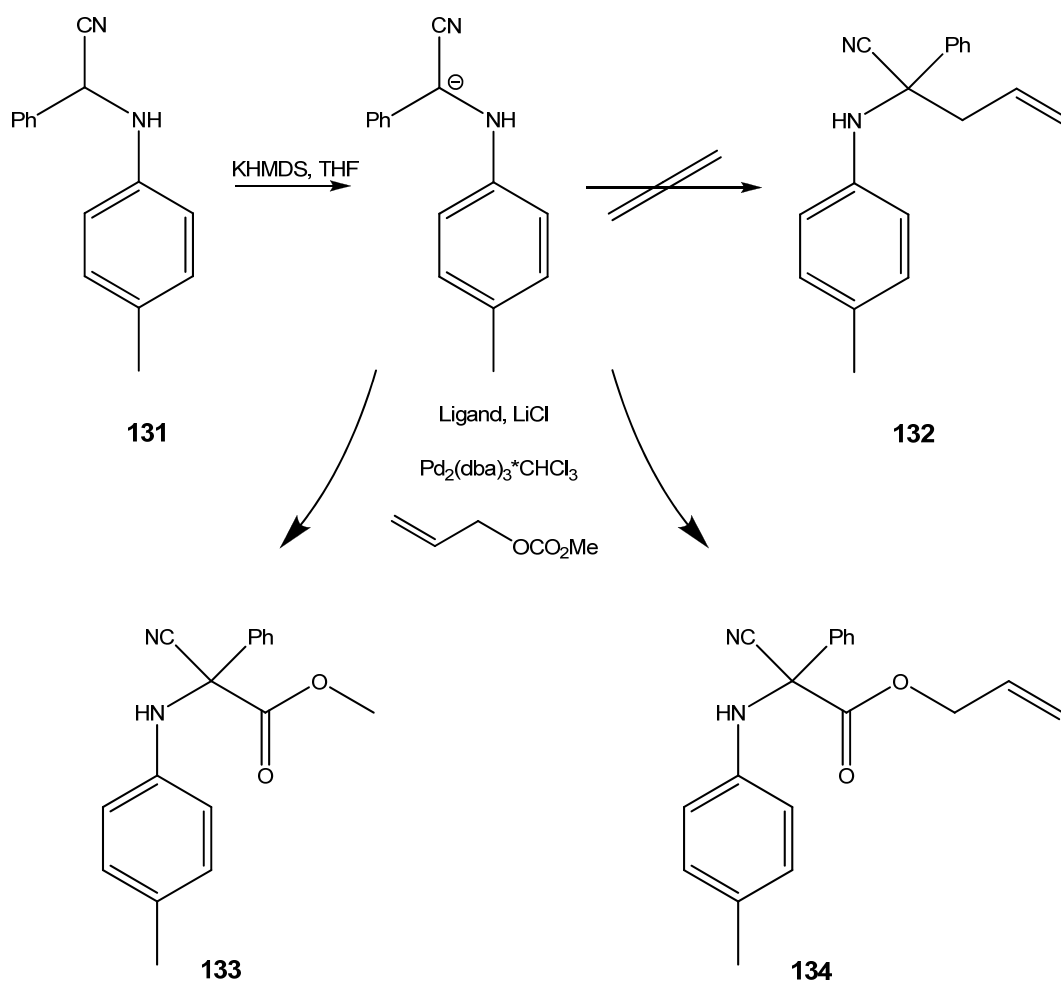
3.4.3.6 Aminonitrile

Vom Arbeitskreis T. Opatz wurden jeweils zwei Aminonitrile und zwei Alkylidenaminonitrile zur Verfügung gestellt. Auch diese wurden in der palladiumkatalysierte Allylierung als mögliche Nucleophile getestet.

3.4.3.6.1 2-Phenyl-2-(p-tolylamino)acetonitril

Hierfür wurde ausgehend von dem Edukt **131** mit Hilfe von KHMDS das Anion gebildet, welches anschließend in Gegenwart von Allylmethylcarbonat palladiumkatalysiert allyliert wurde. Im Produktgemisch konnte das gewünschte Produkt **132** nicht nachgewiesen werden.

3 Hauptteil

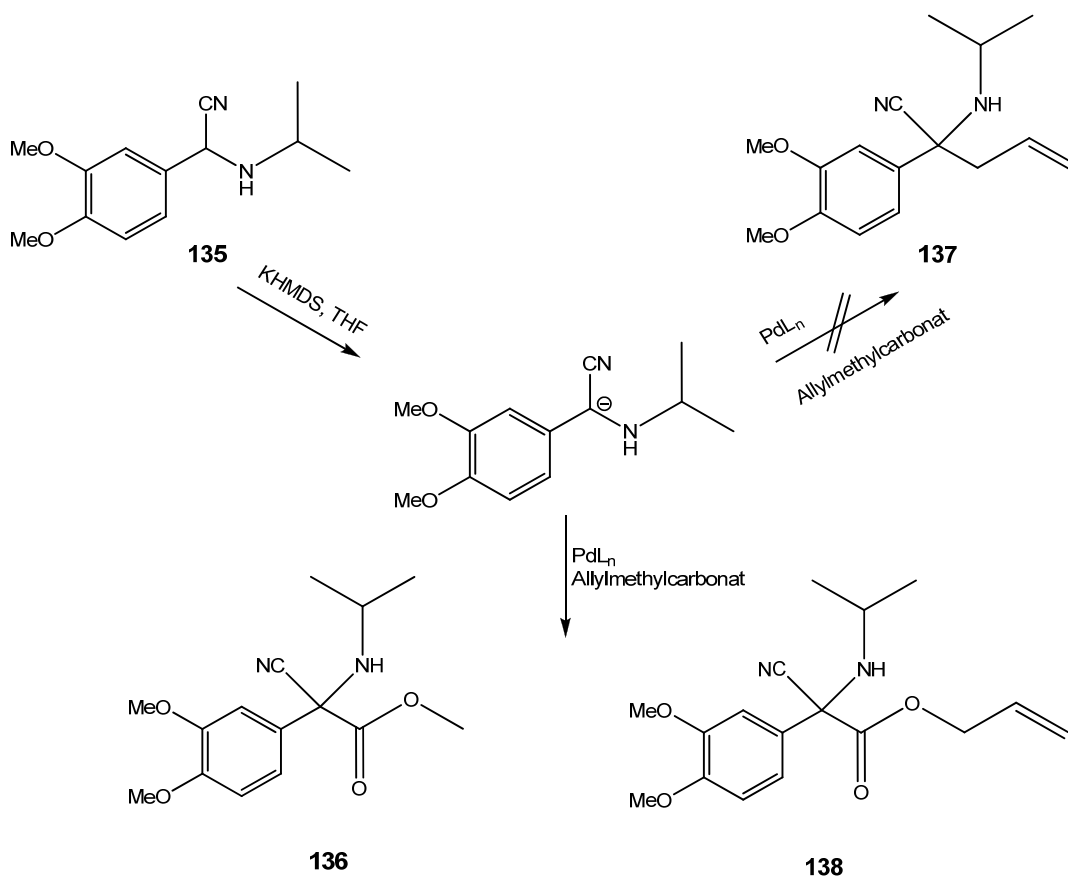


Schema 48: Allylierungsreaktion am 2-Phenyl-2-(p-tolylamino)acetonitril

Stattdessen konnten die beiden Produkte **133** und **14** als Folge einer S_N2_t-Reaktion identifiziert werden. Um diese Nebenreaktion auszuschließen, wurde die Allylierung unter den gleichen Bedingungen mit Diethylallylphosphat durchgeführt. In diesem Fall wurde keine Nebenreaktion beobachtet, allerdings fand auch hier nicht die angestrebte AAA statt. Die eingesetzten Edukte wurden vollständig zurückgewonnen.

3.4.3.6.2 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(isopropylamino)acetonitril

Als nächstes wurde Aminonitril **135** auf die Anwendbarkeit der Tsuji-Trost-Reaktion hin überprüft.



Schema 49: Beobachtete Reaktion am 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(isopropylamino)acetonitril

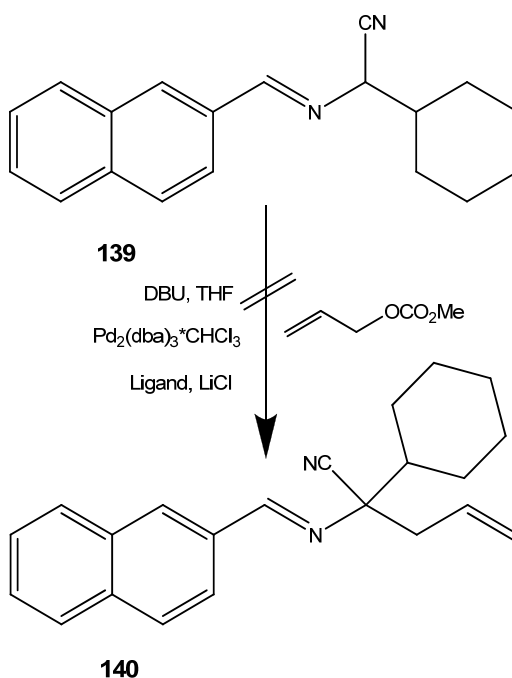
Hierbei wurde das mittels KHMDS erzeugte Anion mit einem Allyl-Palladium-Ligand-Komplex bei 0°C umgesetzt. Abermals fand erneut eine S_N2_t-Reaktion bevorzugt anstelle der AAA statt. Um dies zu unterbinden, wurde das Allylphosphat eingesetzt, bei dem diese Nebenreaktion generell nicht ablaufen kann. In diesem Fall konnte keine Reaktion beobachtet werden.

Mit diesen Aminonitrilen war bisher leider keine palladiumkatalysierte enantioselektive Allylierung durchführbar. Anhand der in 3.4.3.1 gewonnen Erkenntnisse wäre die Wahrscheinlichkeit einer Allylierung unter Verwendung von LDA höher gewesen.

3.4.3.7 Alkylidenaminonitrile

3.4.3.7.1.1 (*E*)-2-Cyclohexyl-2-(naphthalen-2-ylmethyleneamino)-acetonitril

Das Edukt **139** wurde mit 1,8-Diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en deprotoniert und anschließend bei 0°C in Gegenwart des Allyl-Palladium-Ligand-Komplexes umgesetzt.

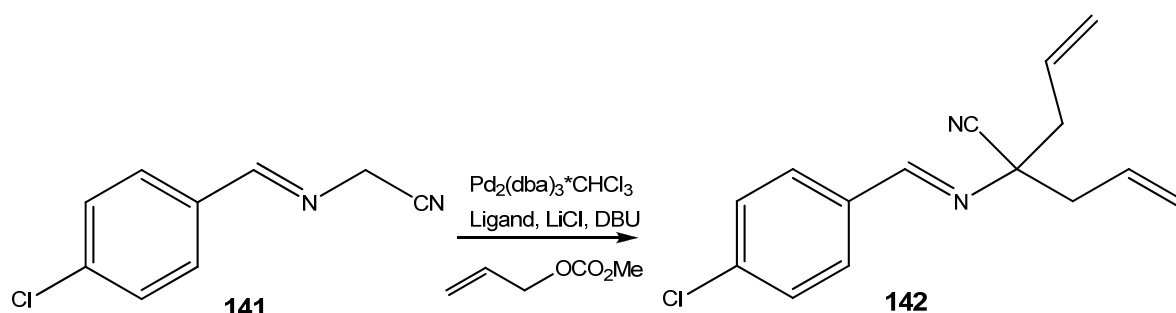


Schema 50: Palladiumkatalysierte Allylierung an einem Alkylidenaminonitril

Da bei den gewählten Reaktionsbedingungen keine Reaktion stattfand, wurde die Reaktion bei RT wiederholt. Auch bei dieser Temperatur konnte nur das Edukt **139** isoliert werden. Das Nichtzustandekommen der Reaktion bei dem 2-Cyclohexyl-2-(naphthalen-2-ylmethyleneamino)-acetonitril **139** kann mit der sterischen Hinderung begründet werden. Hierbei wird das Reaktionszentrum sowohl von der Naphtylgruppe auf der einen als auch von der Cyclohexylgruppe auf der anderen Seite abgeschirmt. Nachdem mit diesem Alkylidenaminonitril kein Ergebnis erzielt werden konnte, wurde noch ein weiteres Nitril getestet.

3.4.3.7.2 (E)-2-(4-chlorobenzylidenamino)acetonitril

Die Reaktionsbedingung entsprach denen unter 3.4.3.7.1. Auch hier wurde ausgehend von der Verbindung **141** die Reaktion zuerst bei 0°C und anschließend bei RT durchgeführt. Jedoch konnte auch bei dieser Verbindung unter den gegebenen Reaktionsbedingungen nicht das einfach allylierte Produkt dargestellt werden. Stattdessen wurde die Bildung des zweifach allylierten Produktes **142** bei RT beobachtet.



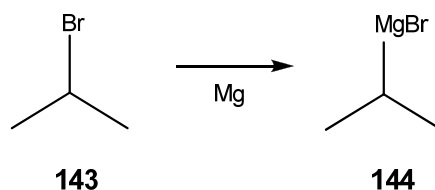
Schema 51: Allylierungsreaktion des 2-(4-chlorobenzylidenamino)acetonitrils

Bei der hier eingesetzten Verbindung, dem 2-(4-Chlorobenzyliden-amino)acetonitril **141**, wird nur eine Seite der Verbindung von einem Phenylrest abgeschirmt. Somit ist das Reaktionszentrum für den Allyl-Palladium-Komplex freier zugänglich. Die Problematik hierbei bestand allerdings darin, dass die Reaktion ausschließlich bei RT stattfand und bei dieser Reaktionstemperatur ausschließlich eine Doppelallylierung zu beobachten war.

3.4.4 Alkyl-Grignard Verbindungen

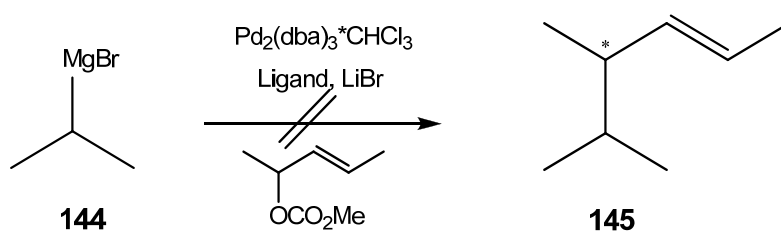
Aufgrund der vorhergegangenen Versuche, insbesondere der erfolgreichen Allylierung der Amide und Nitrile, die gezeigt haben, dass die Allylsubstitution auch mit harten Nukleophilen möglich ist, sollte nun überprüft werden, ob die Substitution auch mit noch härteren, konfigurativen labilen Verbindungen möglich ist. Um dieses Ziel zu erreichen wurde ausgehend von Isopropylbromid **143** das entsprechende Grignard-Reagenz, das Isopropylmagnesiumbromid **144**, hergestellt.

3 Hauptteil



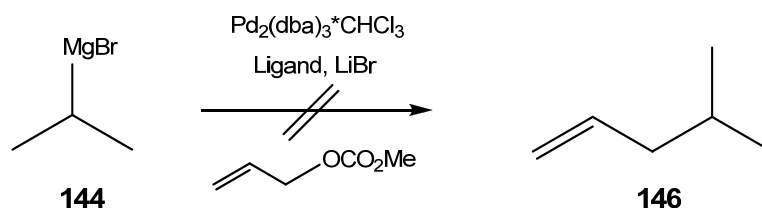
Schema 52: Darstellung des Isopropylmagnesiumbromids

Dieses wurde anschließend zur Erzeugung eines Stereozentrums mit einem substituierten Allylsubstrat, dem 1,3-Dimethylallylmethylcarbonat, palladium-katalysiert umgesetzt. Eine Substitutionsreaktion zum Produkt **145** konnte allerdings nicht beobachtet werden.



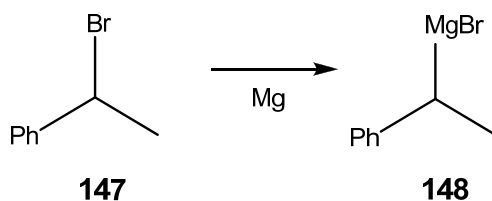
Schema 53: Substitutionsreaktion des Isopropylmagnesiumbromids

Um mögliche sterische Gründe ausschließen zu können, die eine allylische Substitution verhindern, wurde der Versuch mit unsubstituierten Allylsubstraten wie dem Allylmethylcarbonat oder Diethylallylphosphat wiederholt. Aber auch dann erfolgte die angestrebte palladiumkatalysierte allylische Alkylierung nicht.



Schema 54: Palladiumkatalysierte Allylierung des Isopropylmagnesiumbromids

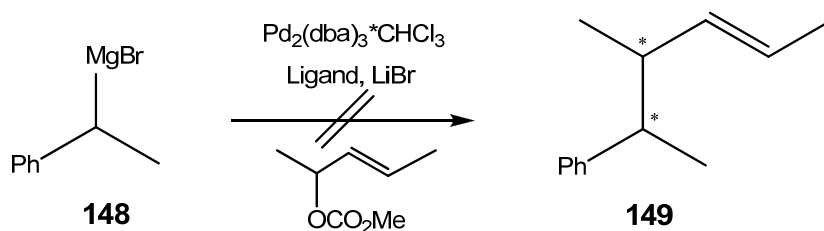
Auch mit Isopropylmagnesiumchlorid als Nucleophil konnte mit keinem Allylsubstrat die Bildung des Produktes **145** oder **146** beobachtet werden.



Schema 55: Herstellung des 1-Phenylethylmagnesiumbromids

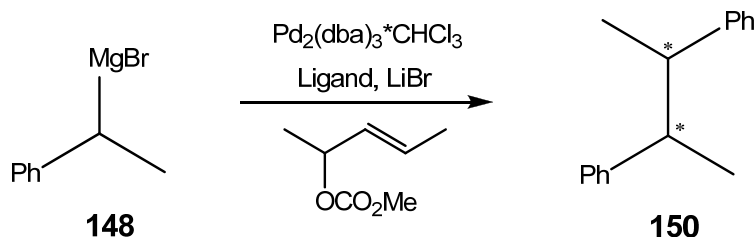
3 Hauptteil

Anschließend wurde die aus (1-Bromoethyl)benzen **147** hergestellte Grignard-Verbindung **148** bei 0 °C mit einem Allyl-Palladium-Komplex zur Reaktion gebracht.



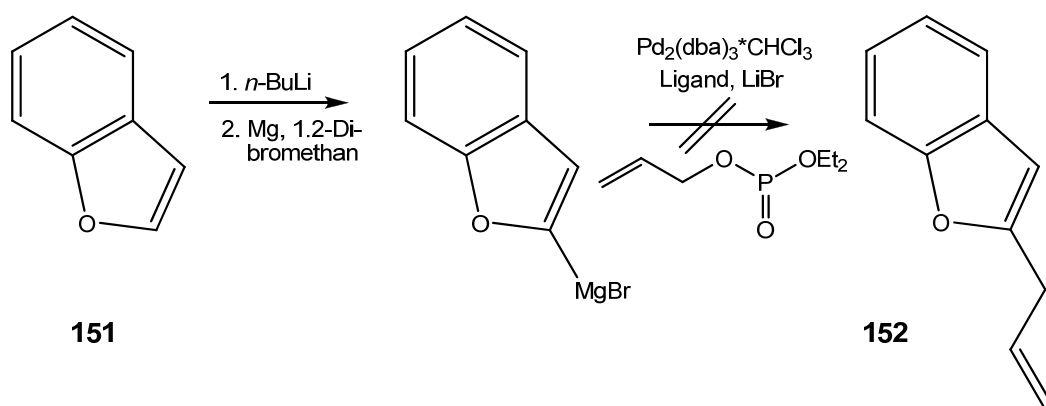
Schema 56: Katalysierte Substitutionsreaktion des 1-Phenylethylmagnesiumbromids

Erneut entstand nicht das gewünschte Allyl-Produkt **149**. Stattdessen wurde eine Dimerisierung des 1-Phenylethylmagnesiumbromids zu **150** beobachtet.



Schema 57: Beobachtete Nebenreaktion des 1-Phenylethylmagnesiumbromids

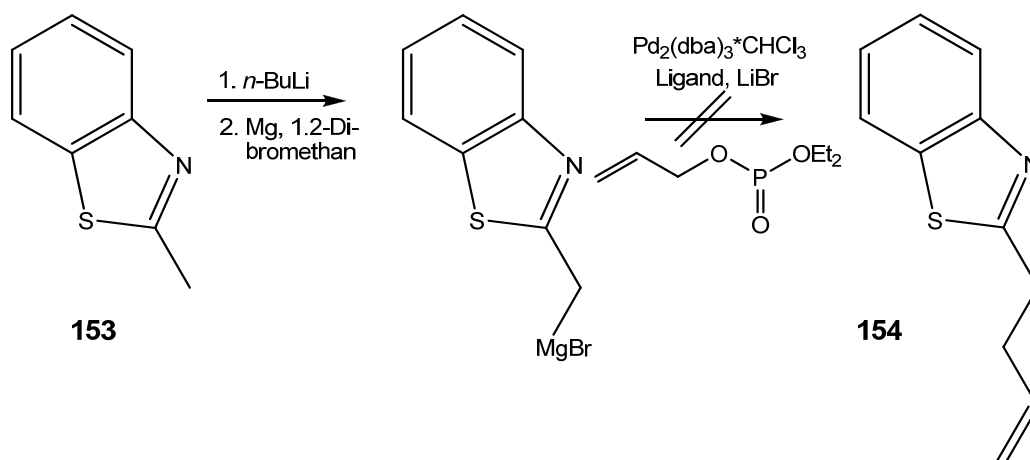
Ebenfalls wurde die Allylierung von Grignardverbindungen untersucht, die zu keinem Stereozentrum führt. Möglicherweise wäre diese Reaktion an nicht substituierten Allylsystemen aus sterischen Gründen einfacher zu realisieren.



Schema 58: Katalysierte Substitutionsreaktion am Benzofuran

Mit dieser Zielsetzung wurden die jeweiligen Grignard-Verbindungen von Benzofuran **151** und 2-Methylbenzothiazol **153** mit einem unsubstituierten Allylsubstrat in Gegenwart eines Palladiumkatalysators umgesetzt. Die Darstellung

der Grignard-Verbindungen erfolgte durch die Zugabe von Magnesium und 1,2-Dibromethan zu dem mit *n*-BuLi erzeugten Anion der Verbindungen **151** bzw. **153**.



Schema 59: Katalysierte Substitutionsreaktion am 2-Methylbenzothiazol

In beiden Fällen lief allerdings keine Reaktion ab, sodass die Edukte unverändert zurückerhalten wurden. Somit scheint aufgrund der bisher gemachten Beobachtungen die asymmetrische Allylierung von konfigurativen labilen bzw. aciralen Grignard-Verbindungen palladiumkatalysiert nicht möglich zu sein.

3.4.5 Bestimmung der absoluten Konfiguration

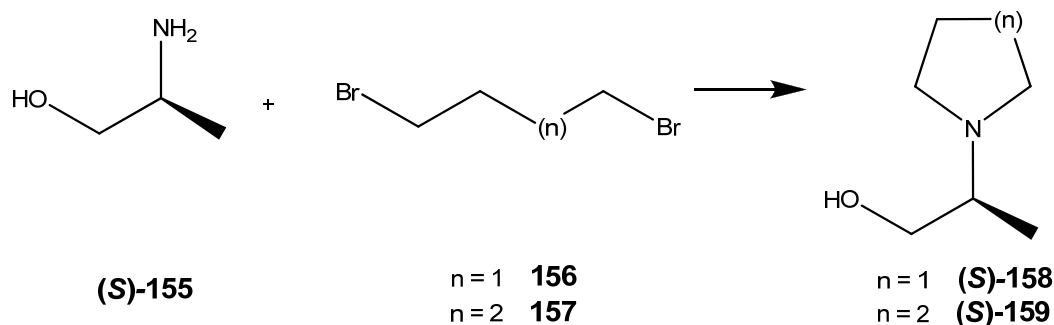
Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Bestimmung der absoluten Konfiguration der bei der Allylierung entstandenen chiralen Verbindungen. Die hierzu angewandten Methoden sind in diesem Kapitel ausführlich für das jeweilige Nucleophil beschrieben.

3.4.5.1 δ -Valerolactam

Die Aufklärung des neuen Stereozentrums sollte in diesem Fall durch den gezielten Aufbau einer Vergleichsverbindung und den Vergleich des Drehsinns erfolgen. So wurde ausgehend von den kommerziell erhältlichen Substanzen (S)-(+)-2-Amino-1-propanol **155** und 1,5-Dibrompentan **157** die Verbindung

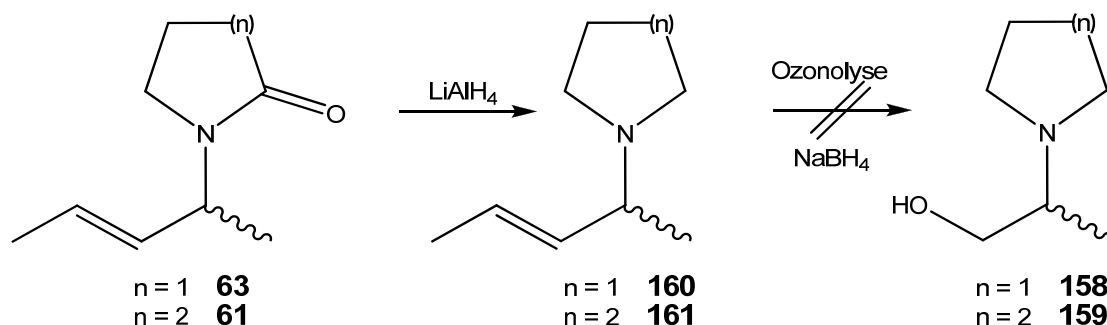
3 Hauptteil

(S)-2-(piperidin-1-yl)propan-1-ol **159** mit bekannter Konfiguration hergestellt und der Drehsinn dieser Verbindung bestimmt.



Schema 60: Darstellung der Referenzsubstanz

Die Verbindung **159** sollte ebenfalls aus dem Allylierungsprodukt in zwei Stufen herstellbar sein.



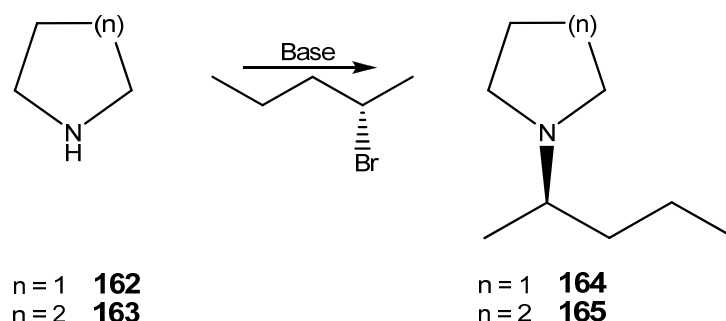
Schema 61: Darstellung des 2-(piperidin-1-yl)propan-1-ols

Hierzu wird in der ersten Stufe das Amid mittels Lithiumaluminiumhydrid zum entsprechenden Amin **161** reduziert. Die anschließende Ozonolyse in Gegenwart von Natriumborhydrid sollte zu dem Produkt 2-(piperidin-1-yl)propan-1-ol **159** führen. Trotz mehrmaliger unterschiedlich getesteter Reaktionsbedingungen konnte die Ozonolyse der Verbindung **161** zu **159** bisher nicht erfolgreich durchgeführt werden. Stattdessen entstanden zahlreiche nicht eindeutig identifizierbare Abbauprodukte. Aufgrund dessen wurde auf einem alternativen Weg die Konfiguration von **159** bestimmt.

Erneut wurde zunächst eine Referenzsubstanz hergestellt. Diesmal wurde das kommerziell erhältliche enantiomerenreine (*R*)-2-Pentanol in einer Appel-Reaktion zum Bromid überführt. Hierbei trat eine Umkehr der Konfiguration ein.

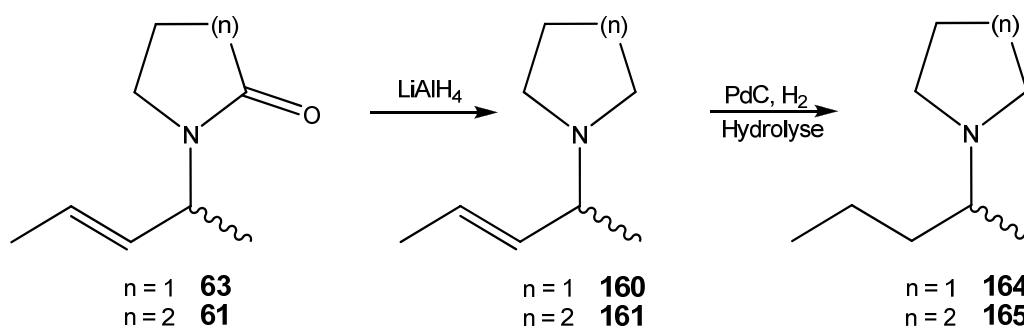
3 Hauptteil

Anschließend wurde das enantiomerenreine (S)-2-Brompentan mit dem Amin **163** bei 0°C substituiert. Da es sich hierbei erneut um eine S_N2 Reaktion handelt, ist somit auch die Konfiguration des gebildeten Produktes **165** bekannt und dessen Drehsinn bestimmbar.



Schema 62: Herstellung des (*R*)-1-(pentan-2-yl)piperidins

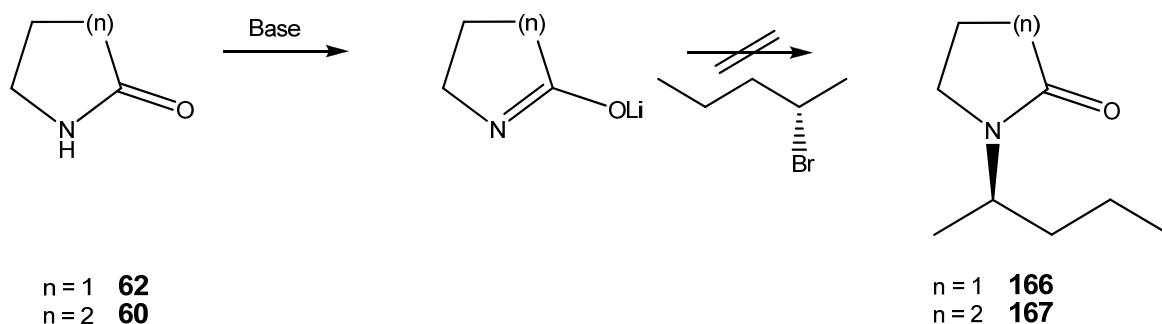
Zum besseren Vergleich des Drehwertes wurde das allylierte Lactam **61** in das Amin **165** überführt. Hierbei wurde im ersten Schritt das Amid **61** zu dem entsprechenden Amin **161** reduziert und das so gebildete Produkt anschließend in Gegenwart von Palladium/Aktivkohle hydriert. Nun konnte über die Bestimmung des Drehsinns die dazugehörige Konfiguration ermittelt werden. Da hierbei ein negativer Drehwert erhalten wurde, die dazugehörige Referenzsubstanz (*R*)-**165** jedoch einen positiven Drehwert hat, muss im Produkt, das in der AAA hergestellt wurde, ein (S)-konfiguriertes Zentrum vorliegen.



Schema 63: Palladiumkatalysierte Herstellung des (*R*)-1-(1-Methylbutyl)piperidins

Natürlich stellt sich bei der Konfigurationsaufklärung die Frage, warum die Verbindung **61** zuerst zum Amin **161** reduziert wurde. Schließlich hätte bei der Darstellung der Vergleichssubstanz das enantiomerenreine Halogenid direkt mit dem entsprechenden Amid **60** umgesetzt werden können. Dieses wurde mehrmals bei jeweils unterschiedlichen Versuchsbedingungen versucht.

3 Hauptteil



Nr.	Solvent	t in [h]	T in [°C]	ee in [%]
1	Tetrahydrofuran	24	0	-
2	Tetrahydrofuran	24	RT	-
3	Tetrahydrofuran	24	70	-
4	Toluol	5	100	-
5	Toluol	10	115	-

Tabelle 20 Darstellung des (R)-1-(1-Methylbutyl)piperidin-2-ons

Jedoch führte die Reaktion mit dem Amid **60** nicht zum gewünschten Produkt **167**. Man erhielt die Edukte vollständig zurück. Aufgrund der zuvor durchgeführten Versuche konnte sichergestellt werden, dass das Anion sich mit der eingesetzten Base bildet, daher wurden hinsichtlich der Base keine weiteren Versuche unternommen.

3.4.5.2 2-Pyrrolidinon

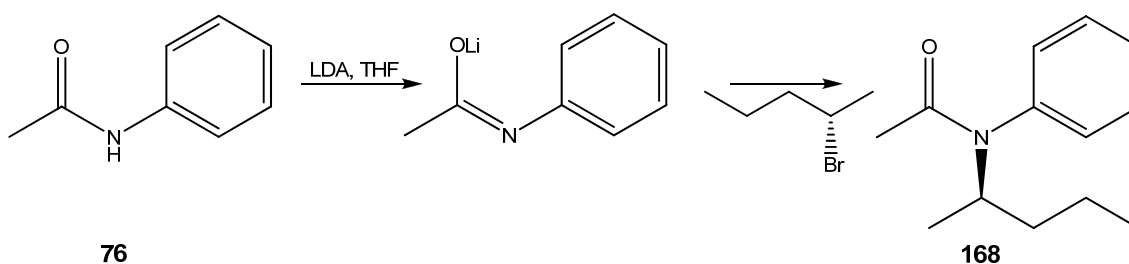
Auch hierbei sollte das Produkt **63** analog zum δ -Valerolactam (*Schema 61*) zuerst zum Amin **160** reduziert, anschließend zum Alkohol **158** überführt und durch den Vergleich des Drehsinns die absolute Konfiguration bestimmt werden. Die Vergleichssubstanz wurde ausgehend von 1,4-Dibrombutan **156** und (S)-(+)-2-Amino-1-propanol **158** hergestellt (*Schema 60*).

Jedoch bestand auch hier das Problem, dass nach der Ozonolyse (*Schema 61*) nicht das gewünschte Produkt **158** erhalten werden konnte. Daher wurde bei der Konfigurationsaufklärung auch hier ein anderer Weg eingeschlagen. Nach der

Reduktion des Amids zum Amin **160** wurde die Verbindung in Gegenwart von Palladium/Aktivkohle hydriert (*Schema 63*).

Ausgehend von der (*R*)-konfigurierten Referenzsubstanz (*Schema 62*) wurde der Drehsinn bestimmt. Es zeigte sich, dass auch das (*R*)-Produkt des Fünfringlactams **164** analog zu (*R*)-**165** einen negativen Drehsinn aufweist. Das mit einem (*S*)-Liganden palladiumkatalytisch hergestellte Produkt **164** hatte im Gegensatz dazu einen positiven Drehwert. Dieses weist eindeutig auf eine (*S*)-Konfiguration am Stereozentrum in der Homoallylposition hin.

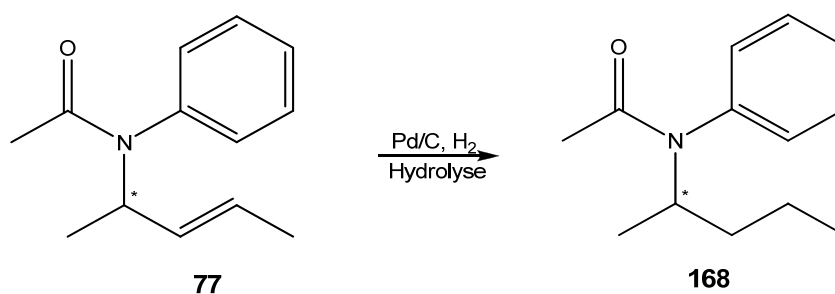
3.4.5.3 Acetanilid



Schema 64: Substitution des Acetanilids

Abermals wurde das enantiomerenreine (*S*)-Brompentan mit dem Amid **76** umgesetzt. Hierbei konnte das Produkt **168** mit einem Umsatz von 80 % synthetisiert werden. Für das (*R*)-konfigurierte Produkt **168** konnte ein negativer Drehsinn ermittelt werden.

Nachdem für die Referenzsubstanz der Drehsinn bestimmt werden konnte, wurde anschließend das palladiumkatalysiert N-allylierte Produkt **77** durch Hydrierung in die Verbindung **168** überführt. Auch hier konnte durch die Drehrichtung die Konfiguration zugeordnet werden.

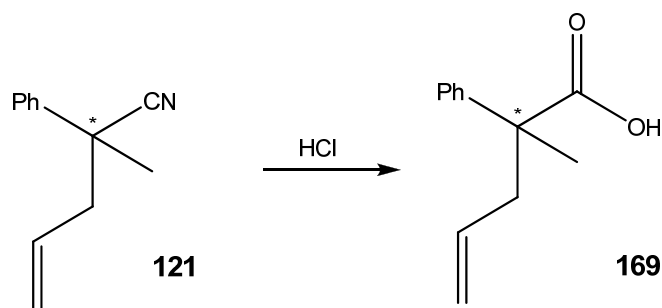


Schema 65: Herstellung des 1-(1-Methylbutyl)-N-phenylacetamids

Für das palladiumkatalysierte, mit einem (*S*)-Liganden dargestellte Produkt wurde ein positiver Drehwert ermittelt. Demzufolge weist das auf diesem Wege hergestellte Produkt **77** eine (*S*)-Konfiguration auf.

3.4.5.4 2-Phenylpropionitril

Die Konfigurationsaufklärung erfolgte bei den Nitrilen ebenfalls mit Hilfe des Drehsinns. Allerdings wurde hierzu das allylierte Nitril in die entsprechende Carbonsäure **169** überführt, da deren Drehwert in der Literatur ^[92] bekannt ist. Demnach besitzt die (*S*)-konfigurierte Carbonsäure **169** einen positiven Drehsinn.



Schema 66: Umsetzung zur Carbonsäure

Die ausgehend von einem (*S*)-konfigurierten Liganden palladiumkatalysiert allylierte Verbindung **121** wurde zur entsprechenden Carbonsäure **169** überführt. Die abschließende Bestimmung des Drehsinns wies einen negativen Drehwert auf. Somit sind die Carbonsäure **169** und das allylierte Nitril **121** (*R*)-konfiguriert. Für die (*R*)-konfigurierte Ausgangsverbindung **121** wurde ein positiver Drehsinn ermittelt. Ausgehend hiervon konnte auch die Konfiguration der folgenden Nitrile zugeordnet werden.

3.4.5.5 3-Methyl-2-Phenylbutyronitril

Für die allylierte Verbindung **124** wurde ein positiver Drehsinn gemessen. In Verbindung mit dem unter 3.4.5.4 bestimmten Drehsinn kann für die unter Verwendung eines (*S*)-konfigurierten Liganden palladiumkatalysiert hergestellte Verbindung die (*R*)-Konfiguration zugeordnet werden.

Um die Aufklärung der Konfiguration des Chiralitätszentrums nicht nur auf Grundlage des Drehsinns vorzunehmen, wurden zusätzlich die CD-Spektren der Verbindungen **121** und **124** verglichen. Hierbei war jedoch eine eindeutige Zuordnung der Bande dem Chiralitätszentrum nicht möglich.

3.4.5.6 Cyclohexylphenylacetonitril

Die Konfiguration des Chiralitätszentrums der Verbindung **127** wurde analog zu 3.4.5.5 bestimmt. Auch hier konnte für das Produkt **127**, welches durch einen (*S*)-konfigurierten Liganden palladiumkatalysiert dargestellt wurde, ein positiver Drehsinn bestimmt werden. Der Verbindung **121** konnte für diesen Drehsinn die (*R*)-Konfiguration zugeordnet werden. Somit kann auch der Verbindung **127** die (*R*)-Konfiguration zugeordnet werden.

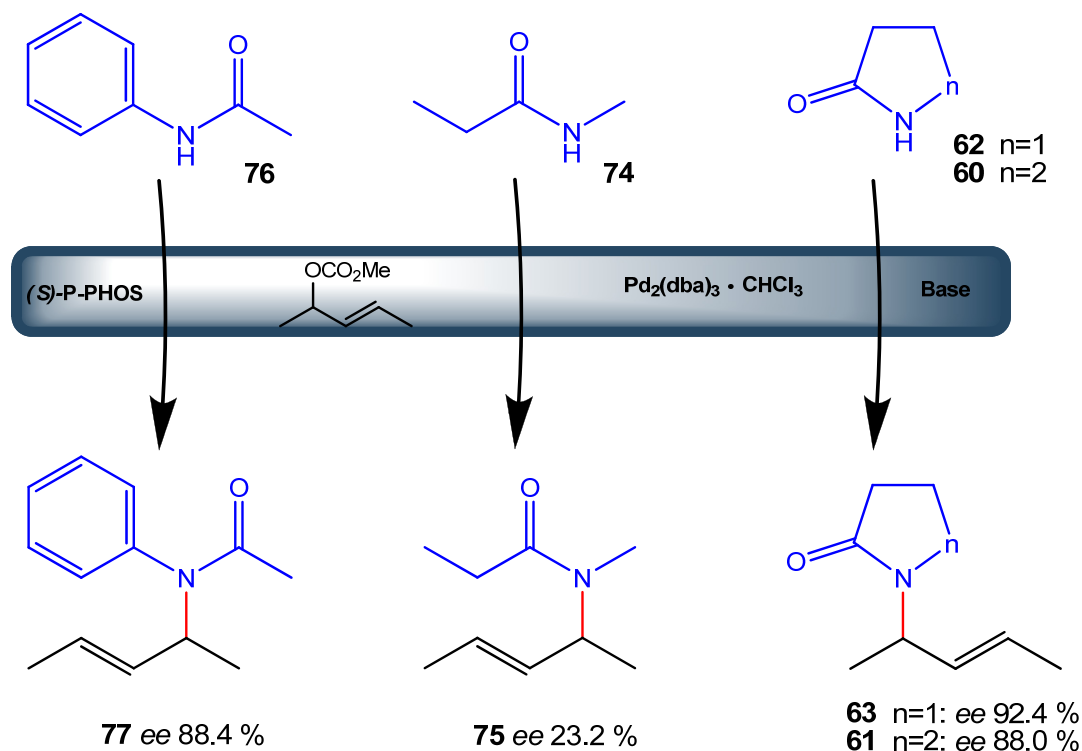
Auch bei dieser Verbindung wurde die Konfiguration nicht nur auf Grundlage des Drehsinns bestimmt. Auch hierbei wurden die CD-Spektren der Verbindungen **121** und **127** verglichen. Jedoch konnte auch in diesem Fall keine eindeutige Konfigurationszuordnung der Verbindung **127** auf Basis der CD-Spektroskopie getroffen werden. Somit wird die Konfiguration allein auf Grundlage des Drehsinns bestimmt.

4 Zusammenfassung

4 Zusammenfassung

Die auf den Arbeiten von Tsuji und Trost aufbauende palladiumkatalysierte Allylierung hat sich seit ihrer Entdeckung in den 1970er Jahren als eine Methode für die enantioselektive Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff und Kohlenstoff-Heteroatom Bindungen etabliert und stetig weiterentwickelt. Der limitierende Faktor dieser Reaktion war über Jahrzehnte die Beschränkung auf weiche Nukleophile. Im Rahmen dieser Arbeit wurden im Gegensatz dazu ausschließlich harte, nichtstabilisierte Nukleophile getestet.

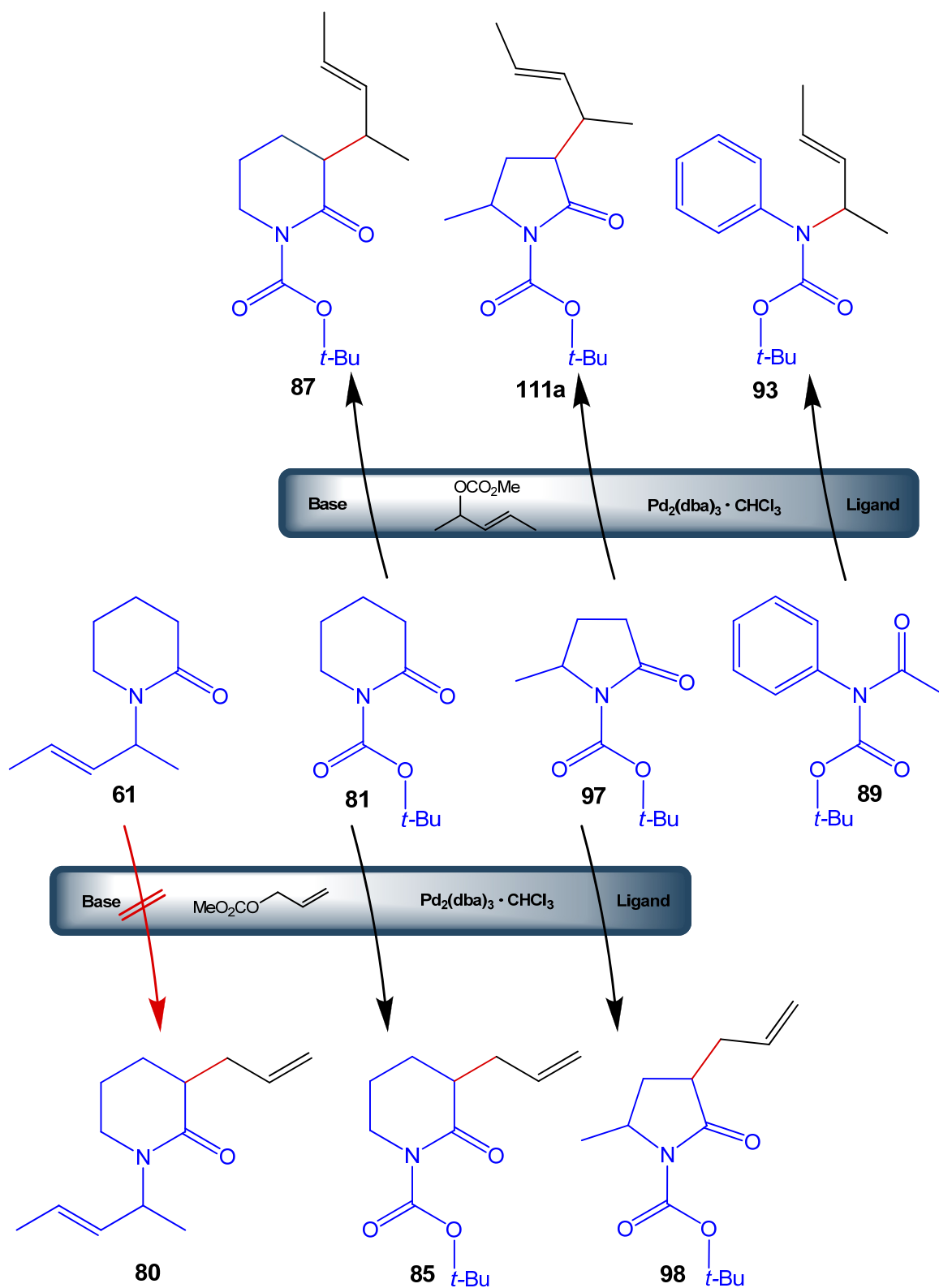
Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass sekundäre Carbonsäureamide asymmetrisch N-allyliert werden können. Dazu zählen sowohl cyclische als auch acyclische Amide, die mit Umsätzen bis zu 90 % und Enantiomerenüberschüssen bis zu 92 % der palladiumkatalysierten Allylsubstitution umgesetzt werden konnten.



Schema 67: Asymmetrische N-Allylierung von Carbonsäureamiden

Im zweiten Teil wurde die α -Kohlenstoffallylierung von nucleophilen Amidenolaten untersucht und erfolgreich durchgeführt. Sekundäre Amide mussten hierzu zunächst N-geschützt werden, um so eine zusätzliche Allylierung am acideren Stickstoff zu verhindern. Es zeigte sich, dass die BOC-Schutzgruppe die Reaktivität der Amide erhöhte und erst hiernach eine enantioselektive Allylierung am α -Kohlenstoffatom realisiert werden konnte.

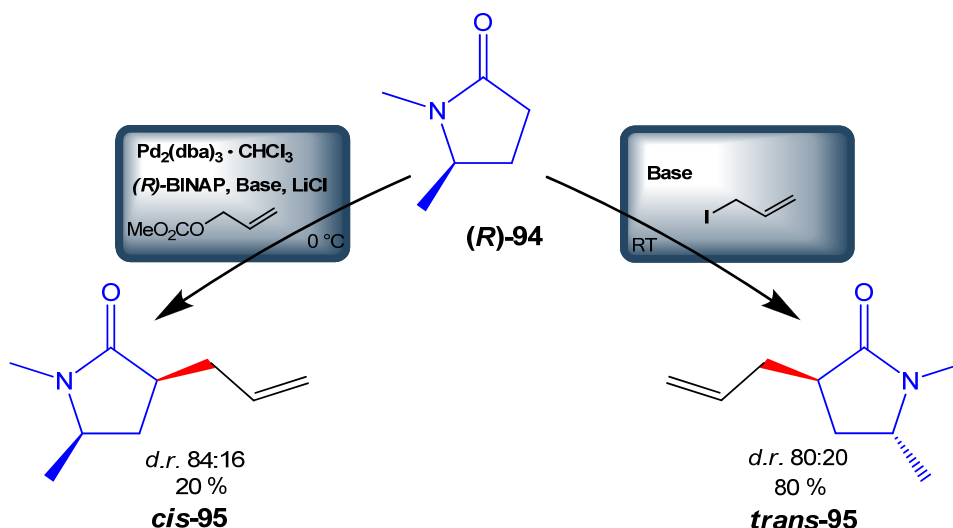
4 Zusammenfassung



Schema 68: Enantioselective Allylierung am α -Kohlenstoffatom

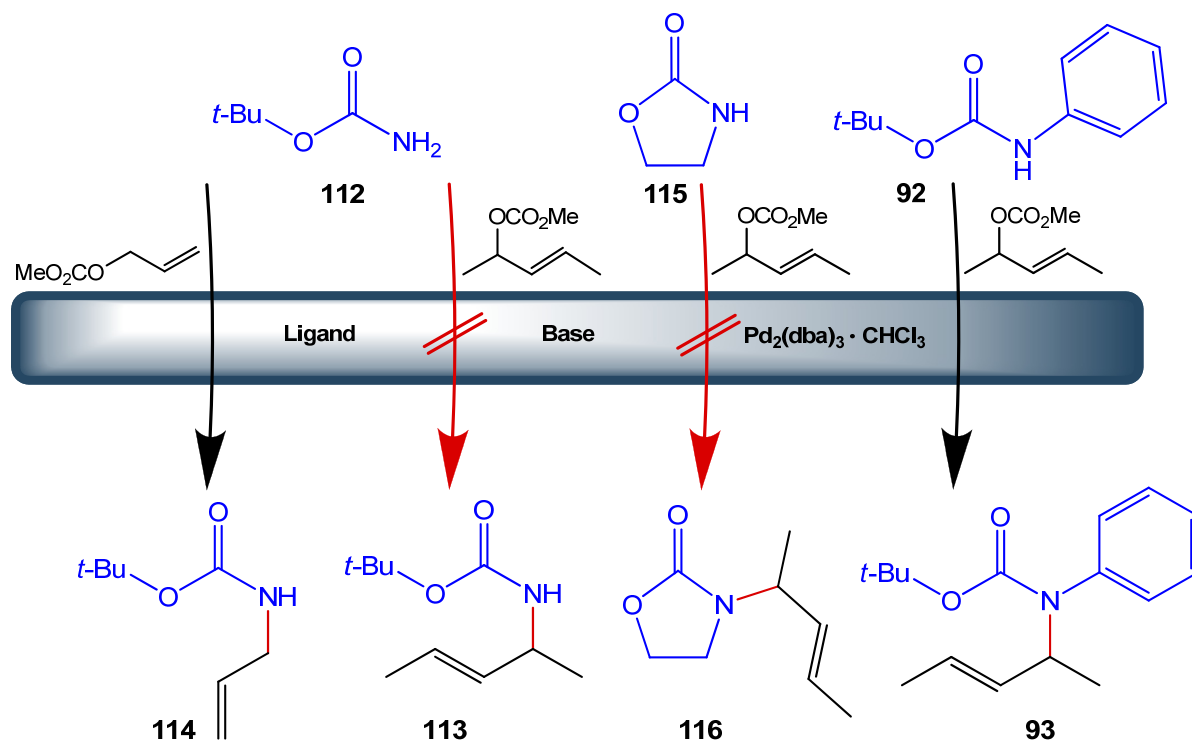
Des Weiteren wurde die Wirkung eines bereits vorhandenen chiralen Zentrums auf die asymmetrische allylische Alkylierung getestet. Hierzu wurde N-Methyl-2-Pyrrolidinon **94** mit Allyliodid umgesetzt. Es bildete sich zu 80 % das *trans*-Produkt.

4 Zusammenfassung



Schema 69: Asymmetrische allylische Alkylierung am Lactam

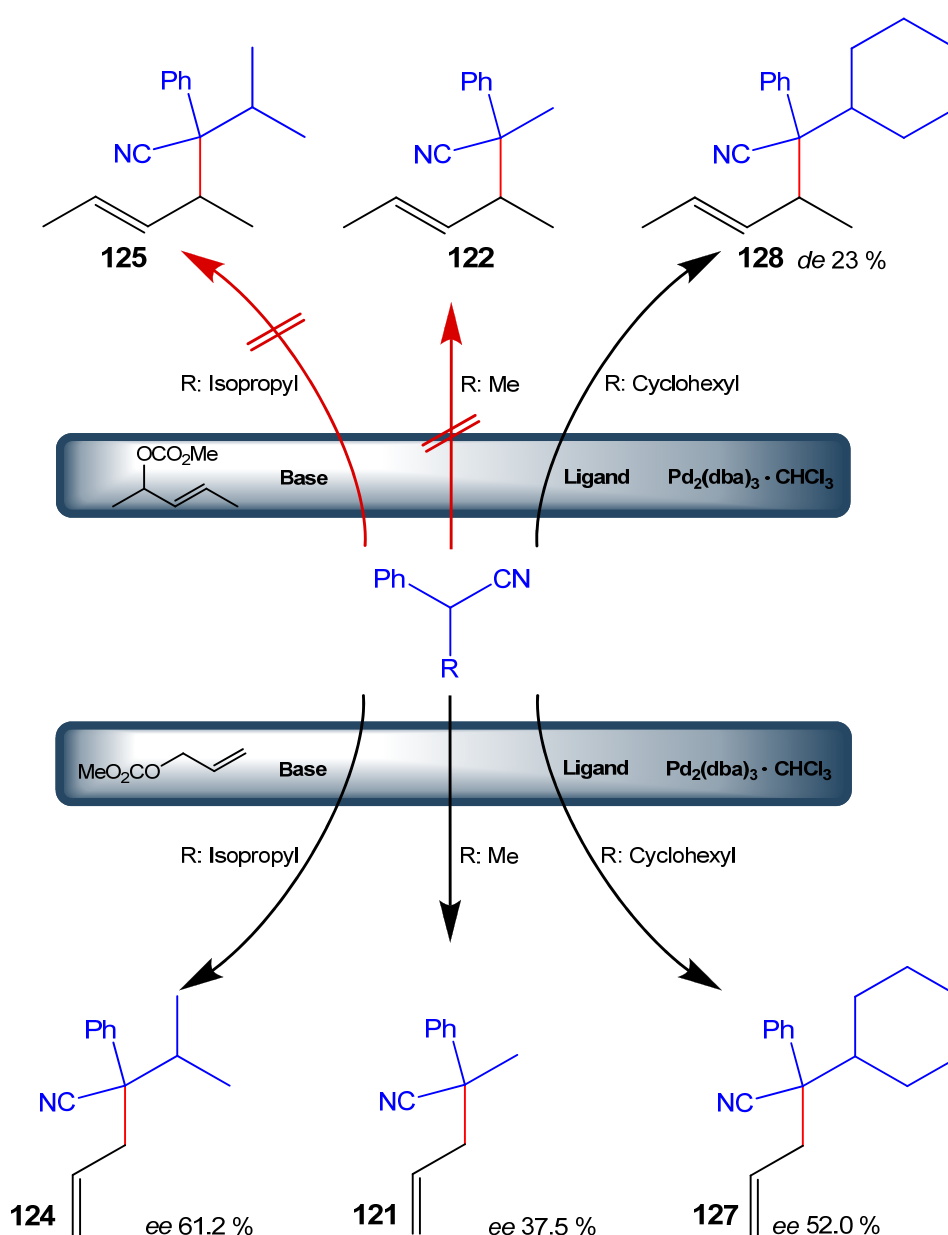
Das in drei Stufen mit einer maximalen Gesamtausbeute von 10 % hergestellte enantiomerenreine, chirale Fünfringlactam **(R)-94** wurde anschließend in Gegenwart von Allylmethylcarbonat und diversen Liganden palladiumkatalysiert allyliert. Jedoch konnte keine inhärente Selektivität des Substrats beobachtet werden. Die Allylierung erfolgte hierbei Liganden kontrolliert. Allerdings wurden hierbei nur niedrige chemische Ausbeuten erzielt.



Schema 70: Palladiumkatalysierte Allylierung an Carbamaten

4 Zusammenfassung

Bei der Untersuchung der α -Kohlenstoffallylierung von sekundären Amidinen wurde unter 3.4.1.6 beobachtet, dass die palladiumkatalysierte Allylierung zu einem Carbamat führen kann. Da bei den Carbamaten die reaktivitätssteigernde BOC-Schutzgruppe per se im Molekül vorhanden ist, wäre durch die Abspaltung der BOC-Schutzgruppe letztendlich auch die enantioselektive Darstellung von Allylaminen möglich. Die Umsetzung von „harten“ Anionen cyclischer (Oxazolidin-2-on) als auch acyclischer (*tert*-Butylcarbamate) Carbamate zeigte, dass die Substitutionsreaktion mit symmetrisch disubstituierten Allylsubstraten unter milden Bedingungen palladiumkatalysiert nicht möglich ist (*Schema 70*).

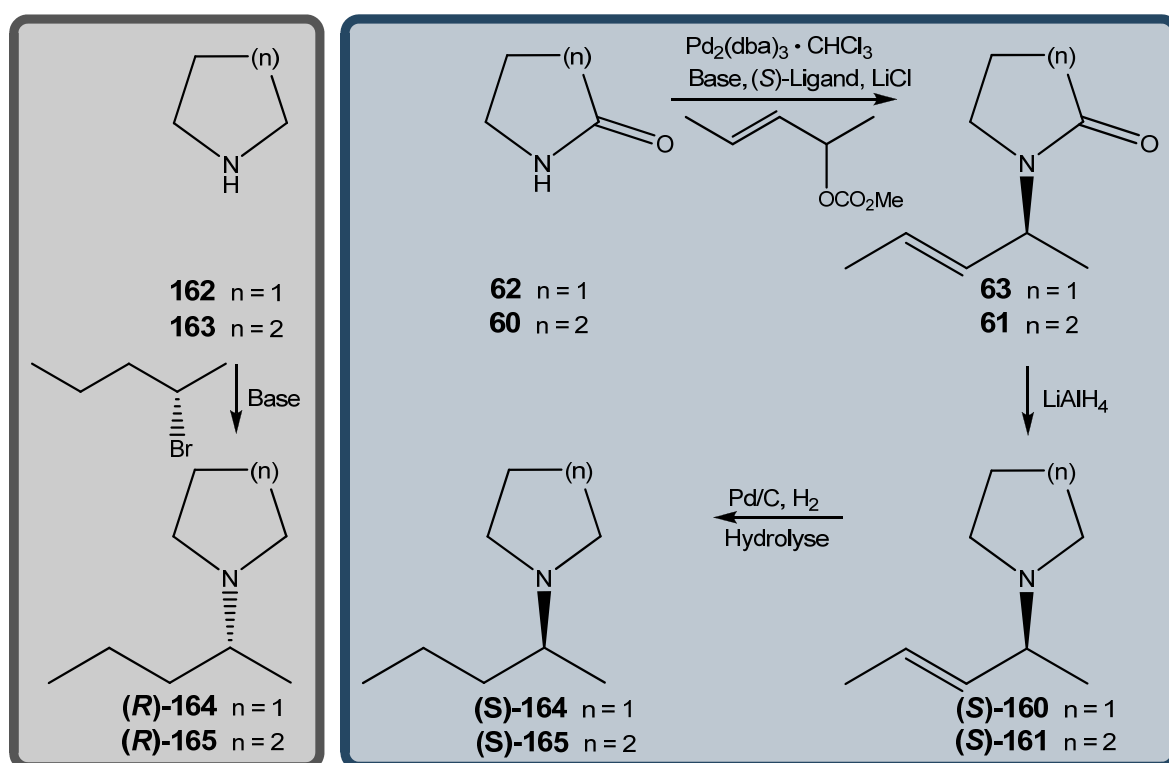


Schema 71: Enantio- und diastereoselektive Allylierung von Nitrilen

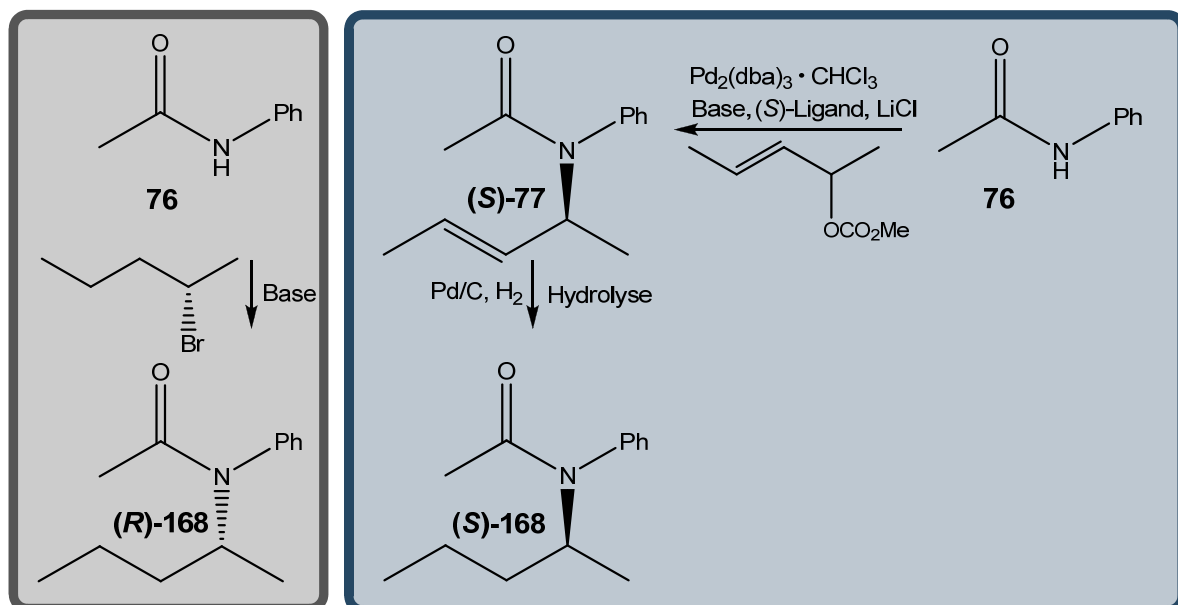
4 Zusammenfassung

Als nächstes wurden Nitrile in der Tsuji-Trost-Reaktion untersucht. Durch die enantio- und diastereoselektive palladiumkatalysierte Allylierung wären die entsprechenden Amine und Carbonsäuren zugänglich. Es konnte gezeigt werden, dass die allylische Alkylierung der Nitrile bei sehr milden Bedingungen möglich ist. Hierbei konnten Ausbeuten bis 90 % und Enantiomerenüberschüsse bis maximal 61 % erzielt werden. Wie in *Schema 71* zu sehen, wurde auch die diastereoselektive Allylierung der Nitrile untersucht. Hierbei konnte ein Diastereomerenüberschuss von bis zu 23 % und ein Umsatz von bis zu 78 % erreicht werden.

Im letzten Teil dieser Arbeit wurde die Konfiguration der Stereozentren der enantiomerenrein dargestellten Amide und Nitrile bestimmt. Hierfür wurden die cyclischen Amide zu Aminen reduziert und anschließend hydriert. Parallel hierzu wurden die enantiomerenreinen Vergleichssubstanzen **164** und **165** mit bekannter Konfiguration hergestellt und über den Vergleich des Drehsinns die Konfiguration bestimmt.

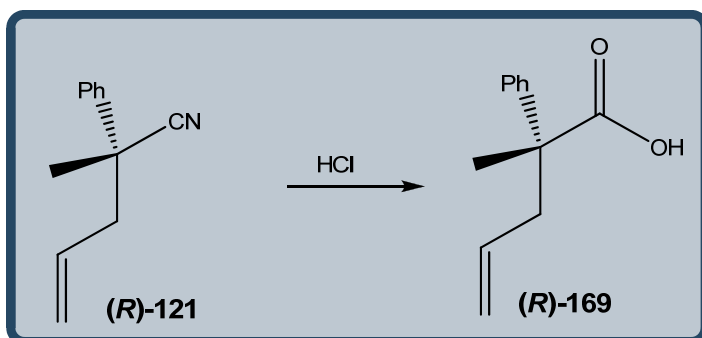


Schema 72: Bestimmung der Konfiguration am Stereozentrum des cyclischen Amids



Schema 73: Bestimmung der Konfiguration am Stereozentrum des acyclischen Amids

Die Konfigurationsaufklärung bei den allylierten Nitrilen erfolgte ebenfalls durch die Korrelation des Drehsinns. Es ist bekannt, dass die entsprechende (S)-konfigurierte allylierte Carbonsäure des 2-Phenylpropionitrils einen positiven Drehsinn aufweist.^[92] Somit konnte durch die Hydrolyse des allylierten Nitrils **121** zur Carbonsäure **169** die Konfiguration über den Drehsinn bestimmt werden.



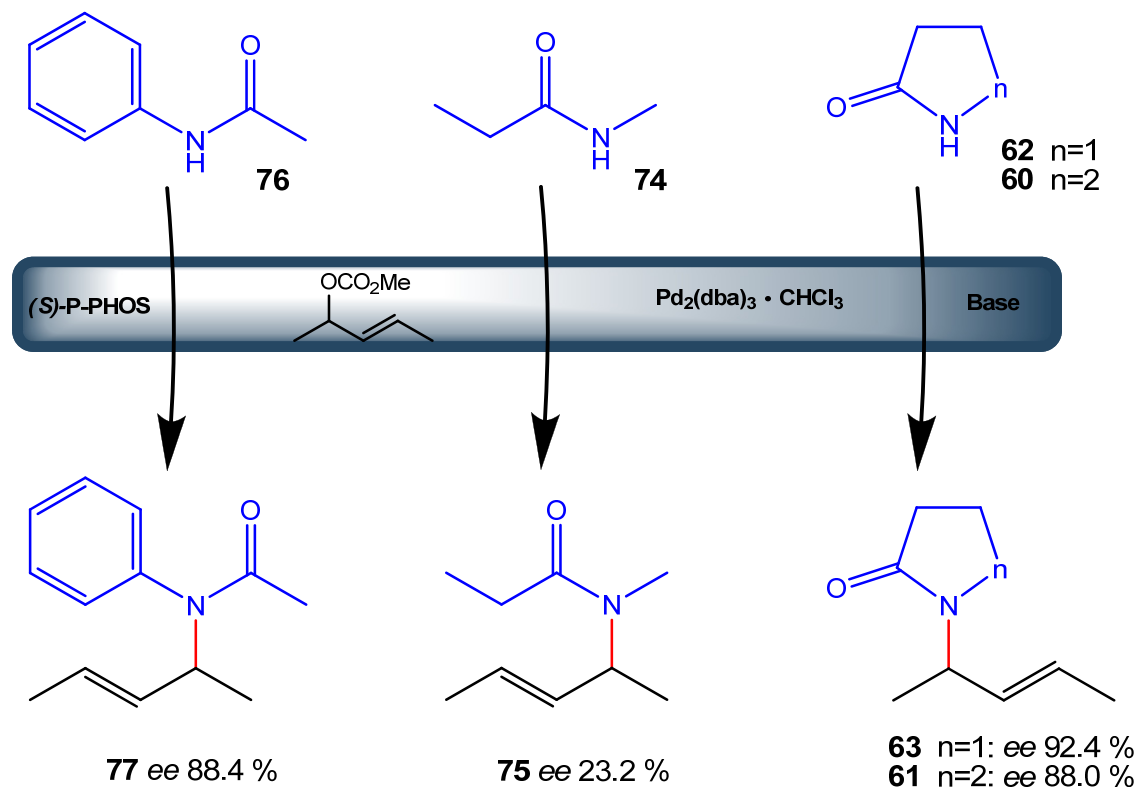
Schema 74: Bestimmung der Konfiguration am Stereozentrum des Nitrils

4 Summary

4 Summary

Palladium-catalyzed allylic alkylation, based on the work of Tsuji and Trost, has established itself as a versatile method for the enantioselective formation of carbon-carbon and carbon-heteroatom-bonds and is being constantly developed since its discovery in the 70's. For decades the limiting factor of this reaction was the restriction to stabilized nucleophiles. Within this thesis, only hard and nonstabilized nucleophiles were tested.

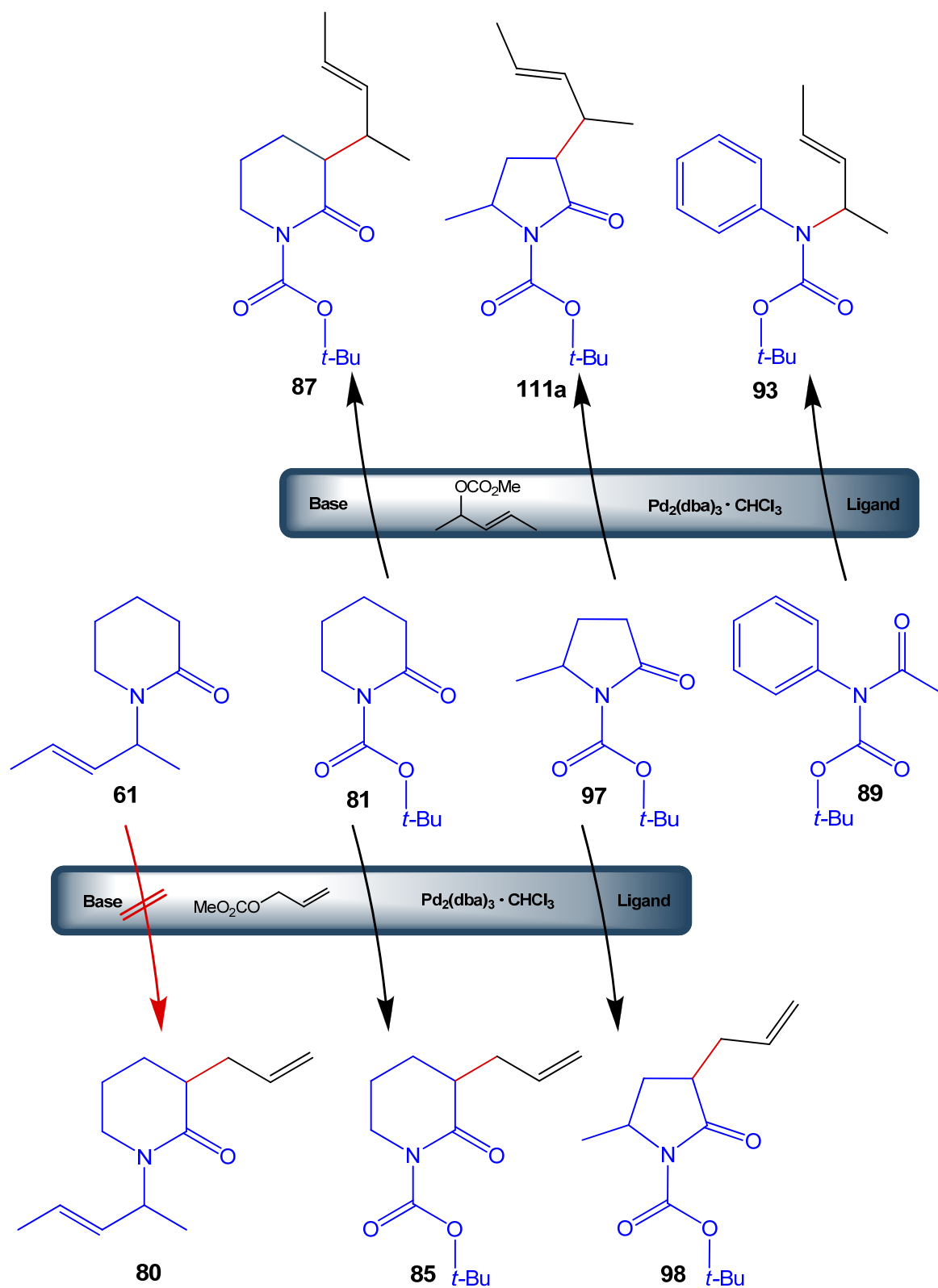
In the first part of this thesis it could be demonstrated for the first time that secondary carboxylic amides can be N-allylated in an enantioselective manner. Several cyclic and acyclic amides were formed in up to 90 % yield and enantiomeric excess up to 92 % in the palladium-catalyzed allylic substitution.



Scheme 75: Asymmetric N-allylation of Carboxylic amides

The α -carboallylation of amide enolates were tested and successfully realized in the second part of this thesis. The secondary amides need to be N-protected in order to avoid an additional allylation of the acidic nitrogen. It was observed that the reactivity of the amides is raised by the BOC protective group and that the enantioselective allylation of the α -carbonatom is only possible after this type of protection.

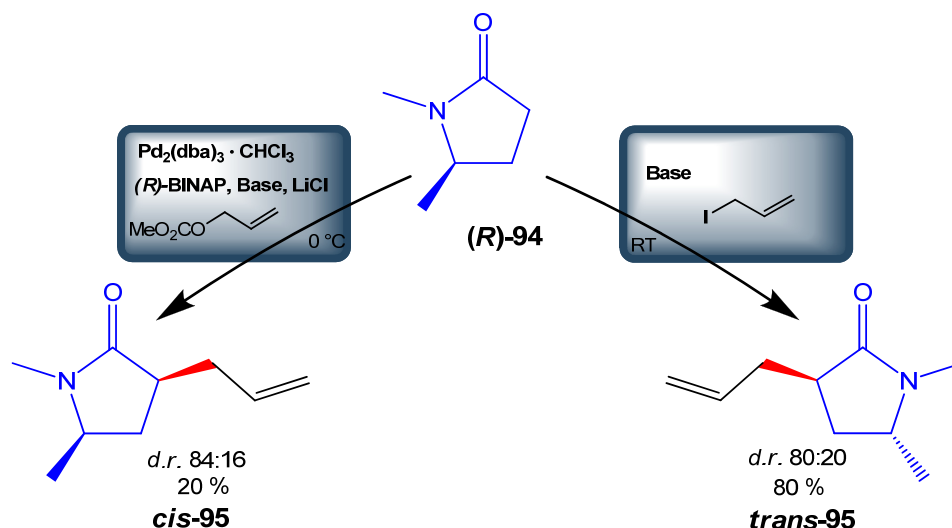
4 Summary



Scheme 76: α -carbonallylation of the amidinolates

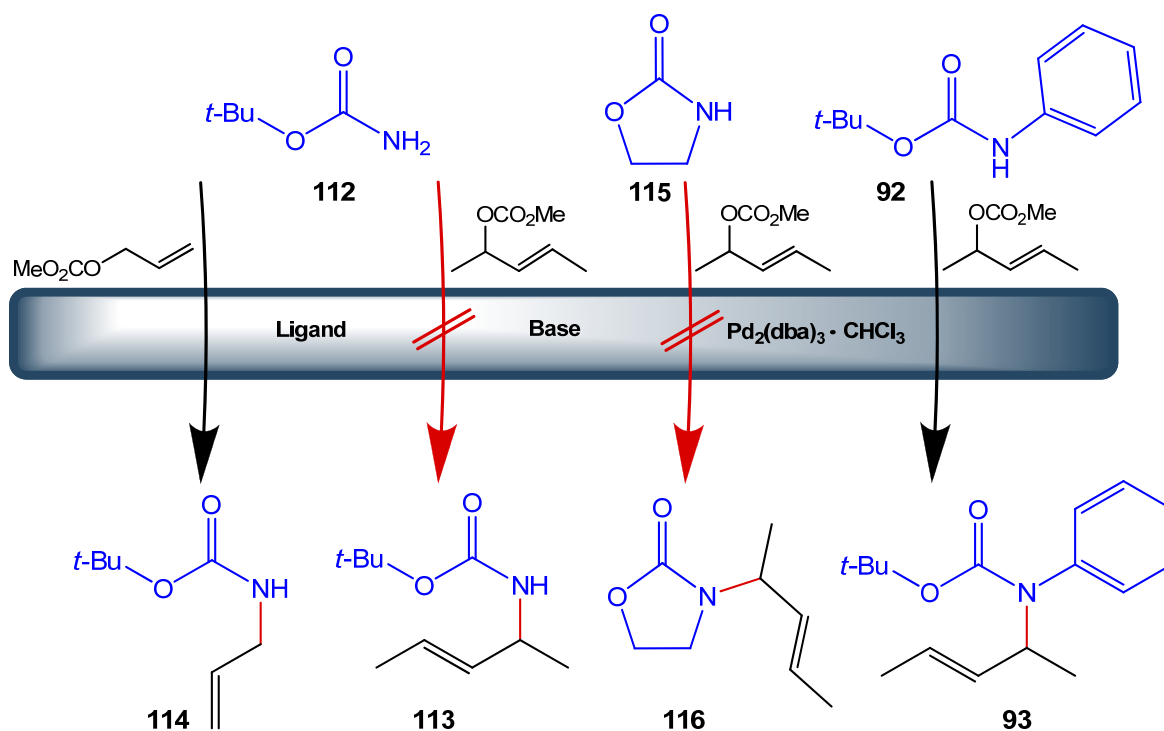
Furthermore, the effect of an already present chiral centre on the asymmetric allylic alkylation was examined. The reaction of N-methyl-2-pyrrolidinone **94** with allyl iodide leads to the formation of the *trans*-product in yield of 80%.

4 Summary



Scheme 77: Asymmetric allylic alkylation of lactame

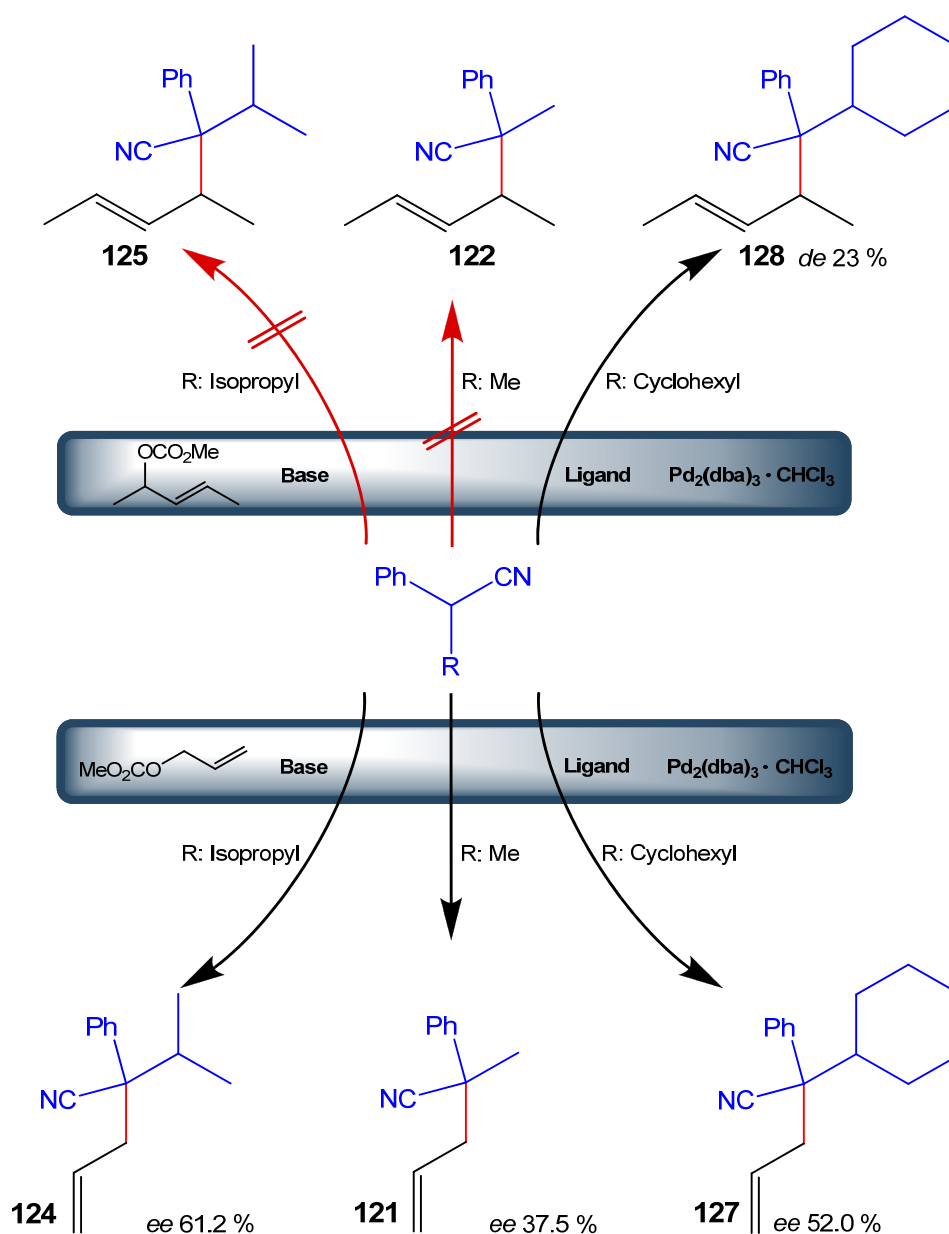
Subsequently the enantiomeric allyl pure chiral five-membered-ring lactam **(R)-94**, which was obtained in a three step sequence with a maximum overall yield of 10 %, could be allylated by palladium catalysis with various ligands in the presence of allyl methyl carbonate. In this respect no inherent selectivity of the substrate was observed. The allylation occurred under ligand control, the chemical yields, however, were disapointingly low.



Scheme 78: palladium catalysed allylation of the carbamates

4 Summary

During the study of the α -carbon-allylation of secondary amides (3.4.1.6), it was observed that the palladium-catalyzed allylation can lead to a carbamate. As the BOC protection group found to enhance the reactivity is per se present in the carbamates, the removal of the BOC protection group would ultimately allow the enantioselective formation of allylamines. The palladium-catalyzed reactions of “hard” anions of cyclic (oxazolin-2-one) as well as acyclic (*tert*-butylcarbamate) carbamates with symmetric disubstituted allylic substrates could not be realized under mild conditions (*Scheme 78*).

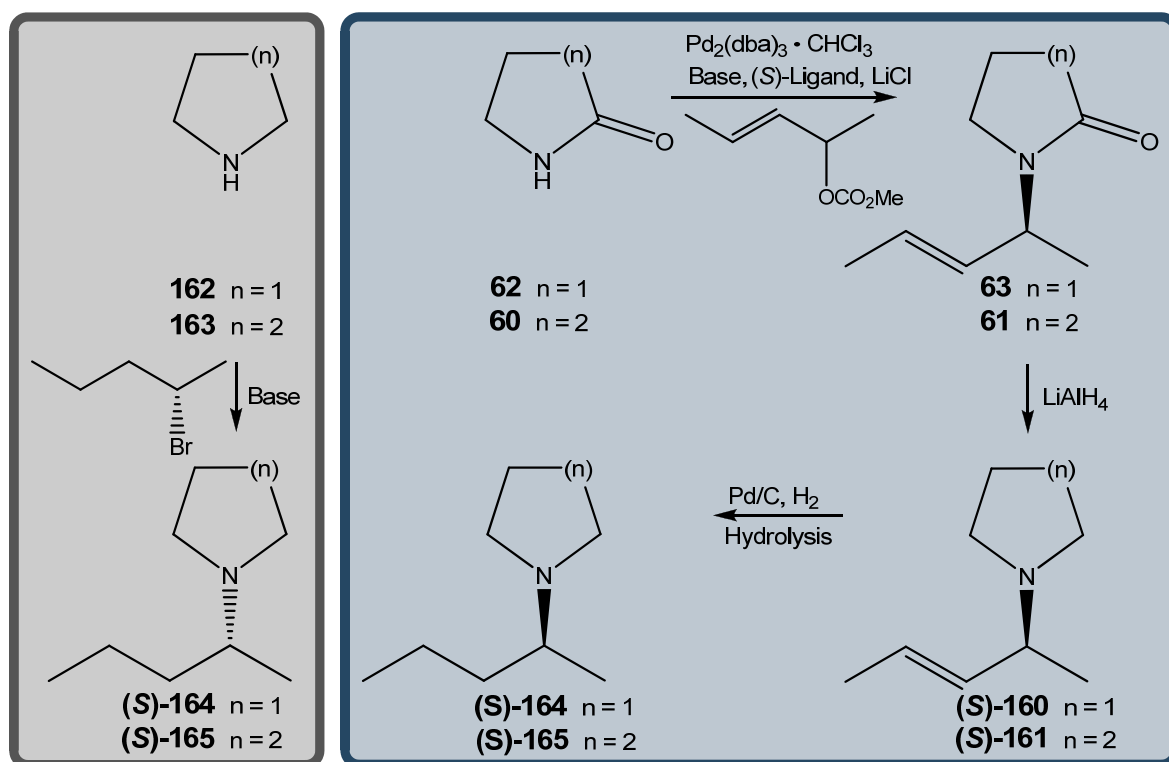


Scheme 79: Enantio- und diastereoselective nitriles

4 Summary

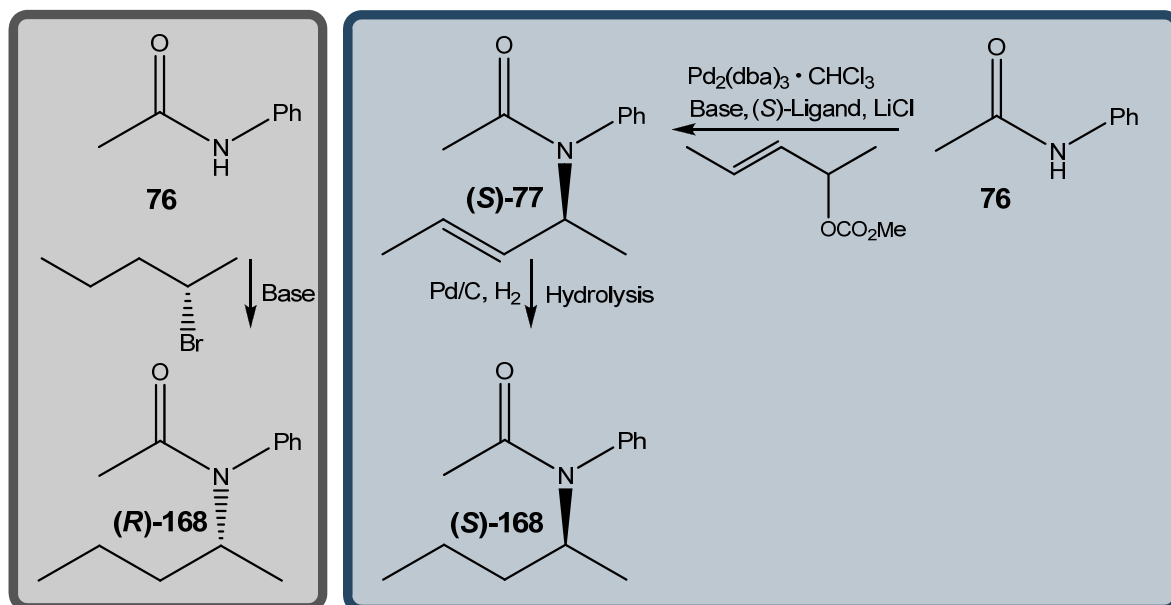
The next step was to test nitriles in the Tsuji-Trost-reaction. The enatio- and diastereoselective palladium catalysed allylation would not only lead to non-racemic nitriles but also the corresponding amines and carboxylic acids. It could be shown that the allylic alkylation of the nitriles are possible under very mild conditions. In this regard, yields up to 90 % and enantiomeric excesses of maximum 61 % could be obtained. As shown in *scheme 79* the diastereomeric allylation of the nitriles was also examined. Here a diastereomeric excess of 23 % with 78 % yield was reached.

In the final part of this thesis the configuration of the stereocenters of the enantioselectively formed amides and nitriles was determined. Therefore, the cyclic amides were reduced to amines and then hydrogenated. In addition, the enantiomerically pure substances **164** and **165** with known configuration were synthesized, and the configuration was assigned by comparison of the sense of their optical rotation.



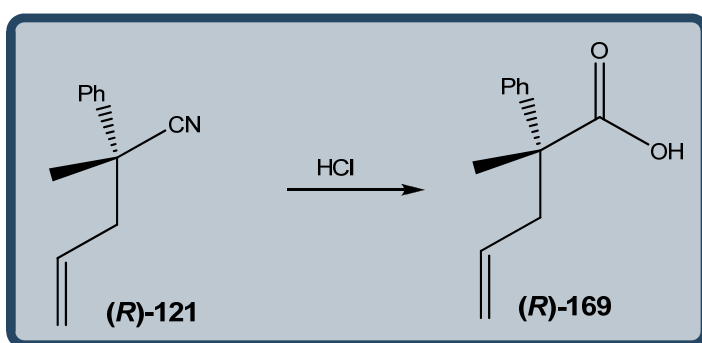
Scheme 80: Determination of the configuration of the cyclic amides

4 Summary



Scheme 81: Determination of the configuration of the acyclic amides

The elucidation of the configuration of the allylated nitriles was also carried out by correlation of the sense of rotation. It is known that the corresponding (S)-configured allylated carboxylic acid derived from 2-phenylpropionitrile has a positive sense of rotation.^[89] Based thereupon, the configuration could be determined by the sense of rotation of the carboxylic acid **169**, which was obtained by the hydrolysis of the allylated nitril **121**.



Scheme 82: Determination of the configuration of the nitriles

5 Experimentaleil

5.1 Danksagungen

Beginnen möchte ich mit den Personen, denen meine Dissertation gewidmet ist, meiner Familie. Devamlı olarak yaşamımın her aynında bana karşı gösterdiğiniz güven ve destekten dolayı size teşekkür ederim. Sowohl meinen Eltern, als auch meiner Schwester danke ich für das uneingeschränkte Vertrauen und die Unterstützung. Meiner Frau Refika danke ich für ihre Unterstützung und Geduld, die sie mir bei der Zusammenstellung dieser Arbeit entgegengebracht hat.

Auch ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei meinen Laborkollegen Panos Meletis und Brigitte Richrath. Es war eine schöne Zeit mich euch.

Des Weiteren bedanke ich mich bei allen aktiven Mitgliedern des Arbeitskreises für die Unterstützung und Hilfsbereitschaft, die ich während meiner Dissertationszeit in Anspruch nehmen durfte. Den ehemaligen Mitarbeitern, insbesondere Wolfgang Kotter, Dimitrula Cougali, Stefan Lachenicht, Thorsten Meier, Andreas Hohmann und Michael Sigloch danke ich für die freundliche Aufnahme im Arbeitskreis.

Bei meinem „Sadiç“ Harri Friedel, bedanke ich mich für die kritische Durchsicht meiner Arbeit und seine stete Hilfsbereitschaft.

Der Anorganischen Chemie I, insbesondere P. Behm, R. Bürgel und P. Tommes danke ich für die Anfertigung der NMR und Massenspektren.

Der Universität Bielefeld, insbesondere M. Letzel, danke ich für die Aufnahme der Massenfeinbestimmungen.

Für die Anfertigung der chiralen GC-Messung möchte ich mich herzlich bei Prof. Dr. Jörg Pietruszka und seinem Arbeitskreis bedanken. Mein Dank diesbezüglich geht auch an den Arbeitskreis Prof. Dr. Thomas J.J. Müller, insbesondere Nadine Körber.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei meinen Kommilitonen Sadik Amajjahe, Christos Nikolaou und Nne Meyer für die „Mittagspausen“ bedanken.

Auch Eric Schönstein danke ich für seine stete Hilfsbereitschaft.

Der DFG danke ich für die langfristige Finanzierung dieser Arbeit.

5.2 Geräte und Analytik

NMR

^1H -NMR:	Bruker DRX-500 (500 MHz)
^{13}C -NMR:	Bruker DRX-500 (200 MHz)

GC/MS:

ThermoFinnigan Trace GC Ultra
ThermoFinnigan Trace DSQ (Quadrupol MS)

Chromatographie:

- Dünnschicht: beschichtete Aluminiumfolien mit Kieselgel 60 und Fluoreszenzindikator F₂₅₄ von Merck
- Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (0.2 – 0.5 mm) von Fluka

Chirale GC:

DANI Master GC

Varian GC

chirale Säulen: CP-Chirasil-DEX CB (25 Meter, I.D. 0.25 mm)
DN-GAMMA (25 Meter, I.D. 0.25 mm, Film 0.25 µm)
DN-BETA 2 (25 Meter, I.D. 0.25 mm, Film 0.25 µm)
DN-BETA 4 (25 Meter, I.D. 0.25 mm, Film 0.25 µm)

5 Experimentalteil

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)

Polarimetrie:

Perkin Elmer 341 mit einer Na/Halogen-Lampe

5.3 Lösungsmittel

Ethanol, Methanol:

Alkohole werden über Nacht bei RT über Magnesiumspänen (5g/l) gerührt und anschließend für mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die benötigten Mengen werden frisch in einen 2-Hals-Rundkolben, wovon 1 Hals mit einer Serumkappe versehen ist, abdestilliert und das Destillat unter einer Stickstoffatmosphäre und über Molsieb 4 Å gelagert. Mittels einer vorher sekurierten Spritze wird der Alkohol entnommen.

Dichlormethan:

Dichlormethan wird über Calciumhydrid im Dephlegmator über mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die benötigten Mengen werden frisch in einen 2-Hals-Rundkolben, wovon 1 Hals mit einer Serumkappe versehen ist, abdestilliert und mittels einer vorher sekurierten Spritze über eine Serumkappe entnommen.

Diethylether, Tetrahydrofuran:

Zwecks Vortrocknen und Entfernen von Peroxiden werden die Ether unter Rückfluss einige Stunden über Kaliumhydroxid erhitzt und im Anschluss abdestilliert. Nach dem Einpressen von Natriumdraht und Zugabe einer geringen Menge Benzophenon wird der Ether unter Stickstoff in einem Dephlegmator mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt, bis eine dunkelblaue Verfärbung durch das entstehende Benzophenylketylradikal entsteht. Die benötigten Mengen werden frisch in einen 2-Hals-Rundkolben, wovon 1 Hals mit einer Serumkappe versehen ist, abdestilliert und mittels einer vorher sekurierten Spritze über eine Serumkappe entnommen.

5 Experimentalteil

n-Hexan:

Technisches Hexan wird zur Reinigung zum Sieden erhitzt und über eine 40cm-Füllkörper-Kolonne abdestilliert.

Toluol:

Toluol wird über Natriumdraht unter Stickstoffatmosphäre in einem Dephlegmator mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die benötigten Mengen werden frisch abdestilliert und mittels einer sekurierten Spritze über eine Serumkappe entnommen.

5.4 Allgemeine Arbeitstechniken

Die nachfolgend beschriebenen Arbeitsschritte und Reaktionen sind, sofern nicht anders beschrieben, inert, somit unter Ausschluss von Sauerstoff und Feuchtigkeit zu erfolgen. Um diese Reaktionsbedingungen zu gewährleisten, wird im Labor eine kombinierte Vakuum-Stickstoff-Linie verwendet, worüber die Glasapparaturen wahlweise mit einer Drehschieberölpumpe oder mit der universitätsinternen Stickstoffringleitung verbunden werden können.

Der Stickstoff durchfließt einen mit Silikonöl gefüllten Blasenähler und anschließend ein mit Sicapent® (Phosphorpentoxid mit Feuchtigkeitsindikator auf Trägermaterial) gefülltes U-Rohr, bevor er zur Linie gelangt. Um einen konstanten Überdruck zu gewährleisten und das Eindringen von Feuchtigkeit und Luftsauerstoff zu verhindern, ist der Linie ein Überdruckventil nachgeschaltet. Zwischen der Vakuum-Stickstoff-Linie und der Drehschieber-Ölpumpe befinden sich zwei mit Flüssigstickstoff gefüllte Kühlfallen.

Zur Reaktion werden die zuvor im Trockenschrank bei 80 °C vorgetrockneten Glasgeräte verwendet. Vor Reaktionsbeginn werden alle Reaktionskolben jeweils dreimal evakuiert und mit Stickstoff belüftet. Diesen Vorgang nennt man Sekurieren. Feststoffe können vor dem Sekurieren in den Kolben eingewogen werden.

Die Kolben werden mit einem Magnetrührstab versehen und - natürlich vor dem sekurieren - mit Serumkappen verschlossen, die ggf. noch zusätzlich mit Parafilm M® abgedichtet werden. Somit ist das Zugeben von Flüssigkeiten über Kanülen unter inerten Bedingungen möglich. Das nachträgliche Einbringen größerer Mengen Lösungsmittel oder Feststoffe kann bei geöffnetem Schliff im kräftigen Stickstoffgegenstrom erfolgen. Vorzugsweise verwendet werden Schlenkkolben mit einem langen Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, um diese leichter in tiefe Dewar-Gefäße eintauchen zu können.

5 Experimentalteil

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.

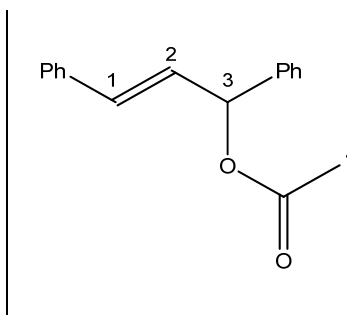
Für Temperaturen um 0 °C wird ein Dewar-Gefäß mit zerstoßenem Eis und Wasser verwendet. Bis zu -18 °C lassen sich mit einer Mischung aus zerstoßenem Eis und Natriumchlorid im ungefähren Verhältnis von drei zu eins erzielen. Für Temperaturen um -78 °C wird ein Aceton-Trockeneis-Kältebad verwendet. Um diese niedrigen Temperatur über einen längeren Zeitraum beizubehalten, werden die Dewar-Gefäße mit Isolierplatten verschlossen.

5.5 Allylsubstrate

Das Diethylallylphosphat **7c** (Aldrich Produkt-Nr. 525855; CAS [3066-75-9]) sowie das Allylacetat **7a** (Aldrich Produkt-Nr. 185248; CAS [591-87-7]) sind kommerziell erhältlich. Das 1,3-Diphenylallylacetat **17** wurde nach der in Thorsten Meiers Dissertation beschriebenen Methode hergestellt und zur Verfügung gestellt. ^[17]

1,3-Diphenylallylacetat:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 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 Allylmethylcarbonat **7b** (AAV 1)

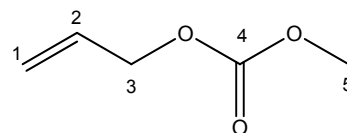
40.4 mL (39.6 g, 0.5 mol) trockenes Pyridin wird vorgelegt und 34.2 mL (29 g, 0.5 mol) Allylalkohol darin gelöst. Mittels einer Eis/Kochsalz-Kältemischung wird diese Mischung auf -18 °C gekühlt. Daraufhin werden unter ständigem Rühren 38.8 mL (47.3 g, 0.5 mol) Chlorameisensäuremethylester bei dieser Temperatur zugetropft. Nach vollständiger 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, um noch enthaltene Pyridin-Reste zu entfernen, mit verd. Schwefelsäure versetzt und mehrmals mit Wasser gewaschen. Anschließend 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 **7b** in reiner Form als farblose Flüssigkeit erhalten.

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

Allylmethylcarbonat:

$^1\text{H-NMR}$ (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 in der Literatur ^[93] überein.

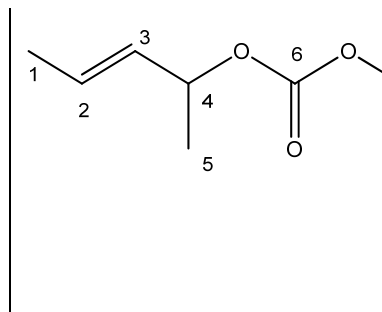
5.5.2 1,3-Dimethylallylmethylcarbonat 19 (AAV 2)

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-Lösung (3.0 M in THF) mit 125 mL THF, abs. verdünnt. Dieses Gemisch wird 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 weiter gerührt. Nach weiteren 2 h bei RT wird das Gemisch auf -78 °C abgekühlt und über den Tropftrichter 24 mL (29 g, 0.312 mol) Chlorameisensäuremethylester zugegeben. Dabei sollte darauf geachtet werden, dass die Temperatur nicht über -70 °C steigt. Der Trichter wird dann, nachdem alles zugetropft wurde, erneut 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 und nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels 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.)

1,3-Dimethylallylmethylcarbonat:

$^1\text{H-NMR}$ (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 in der Literatur ^[94] überein.

5.6 Allgemeine Darstellung

5.6.1 Allyl-Palladium-Komplex (AAV3)

In einem 100 mL-1-Hals-Schlenkkolben, der mit einem Magnetührstab versehen ist, werden 25.9 mg Tris(dibenzylidenacetone)bispalladium(0)-Chloroformaddukt (25 μmol , 0.5 mol% bezogen auf die Allylkomponente), Ligand (100 μmol (2 mol% bezogen auf die Allylkomponente) und 0.51 g Lithiumchlorid (12 mmol, 2.4 äquivalente bezogen auf die Allylkomponente) eingewogen. Der Kolben wird mit einem Septum verschlossen, mit der Stickstoff-Vakuum-Linie verbunden und anschließend vorsichtig zweimal sekuriert. Danach wird der Kolben für mindestens 5 h evakuiert, um aus dem Lithiumchlorid noch die letzten Feuchtigkeitsreste zu entfernen.

Nach dieser Trockenzeit wird der Schlenkkolben noch einmal sekuriert und daraufhin 30 ml THF, abs. und 5 mmol des Allylsubstrats hinzugegeben. Nach einer Rührzeit von ca. 1 h bei RT treten erkennbare Farbveränderung auf, die in

5 Experimentalteil

Abhängigkeit des eingesetzten Liganden und des Allylsubstrats von rot bis gelb variieren.

Hiernach wird die Reaktionslösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und die vorgefertigte und vorgekühlte Lösung (AAV 4a, 4b, 4c oder 4d) mittels Doppelkanüle oder sekurierter Spritze bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ oder $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben. Um den Kolben für längere Zeit auf -78 ° kühlen zu können, wird dieser in ein mit Aceton-Trockeneis gefülltes Dewar-Gefäß eingetaucht. Erfolgt die Reaktion bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, so wird die Temperatur mit Hilfe eines Eis/Wasserbades bei dieser Temperatur gehalten. In beiden Fällen wird der Dewar zusätzlich mit einem Isolierdeckel verschlossen. Die Temperatur wird weiterhin kontrolliert und bei Bedarf Eis bzw. Trockeneis dazugegeben.

Nach der vorgegebenen Reaktionszeit (24h oder 40h) gibt man das gesamte Reaktionsgemisch auf einen mit 150 mL Phosphat-Puffer (pH 7) befüllten Scheidetrichter und schüttelt die Mischung. Diese wird dreimal zu je 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 Amide wird fraktioniert kondensiert. Hierzu überführt man das Rohprodukt in einen 5 mL 1-Halskolben mit Magnetührstab und dieser 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 in einem Öl- oder Wasserbad erwärmt wird. Über den auf $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Kolben wird das gewünschte Vakuum angelegt. 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.

5.6.2 Lithiumenolat mit LDA (AAV 4a)

In einem sekurierten 100 mL-2-Hals-Schlenkkolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, versehen mit einem Magnetührstab, einem Septum und einem Innenthermometer werden 0.70 mL (5 mmol) Diisopropylamin, p.a. in 10 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 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 für 30 min. bei 0 °C gerührt. Anschließend wird erneut auf -78 °C abgekühlt und man gibt 5 mmol des entsprechenden Edukts, gelöst in 10 mL THF, abs., mittels einer zuvor sekurierten Spritze tropfenweise dazu. Hierbei darf die Innentemperatur -70 °C nicht übersteigen. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch erneut im Eis/Wasserbad für 30 min. bei 0°C gerührt und anschließend bis zur weiteren Umsetzung bei -78 °C gerührt.

5.6.3 Lithiumenolat mit *n*-BuLi (AAV 4b)

In einem sekurierten 100 mL-2-Hals-Schlenkkolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie versehen mit einem Magnetrührstab, einem Septum und einem Innenthermometer werden 5 mmol des entsprechenden Edukts, gelöst in 20 mL THF, abs., vorgelegt 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 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 für 30 min. bei 0 °C gerührt. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch erneut im Eis/Wasserbad für 30 min. bei 0°C gerührt und anschließend bis zur weiteren Umsetzung bei -78 °C gerührt.

5.6.4 Anion mit NaH (AAV 4c)

In einem 100 mL-2-Hals-Schlenkkolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie versehen mit einem Magnetrührstab, einem Septum und einem Innenthermometer werden 200mg (5 mmol) Natriumhydrid 60%ig vorgelegt und dreimal sekuriert. Hiernach wird das Natriumhydrid in 10 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 5 mmol des entsprechenden Edukts, gelöst in 10 mL THF, abs. so zugetropft, 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 für 30 min. bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wird erneut auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und bis zur weiteren Umsetzung bei dieser Temperatur gerührt.

5.6.5 Anion mit KHMDS (AAV 4d)

In einem sekurierten 100 mL-2-Hals-Schlenkkolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie versehen mit einem Magnetrührstab, einem Septum und einem Innenthermometer werden 5 mmol des entsprechenden Edukts, gelöst in 20 mL THF, abs., vorgelegt und anschließend mittels einer Aceton/Trockeneis-Mischung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dazu werden mit Hilfe einer sekurierten Spritze 5 mL (5 mmol) einer 1.0 M Lsg. Von Kaliumhexamethyldisilazan in THF so zugetropft, dass die Innentemperatur nicht über $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ steigt. Nach beendeter Zugabe wird bis zur weiteren Umsetzung, aber mindestens 15 min. bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt.

5.6.6 Anion mit DBU (AAV 4e)

In einem sekurierten 100 mL-2-Hals-Schlenkkolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie versehen mit einem Magnetrührstab, einem Septum und einem Innenthermometer werden 5 mmol des entsprechenden Edukts, gelöst in 20 mL THF, abs., vorgelegt und anschließend mittels einer sekurierten Spritze 5 mL (5 mmol) einer 1.0 M Lsg. von 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en in THF bei RT langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird eine weitere Stunde bei RT und anschließend bis zur weiteren Umsetzung bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt.

5.7 Amide

5.7.1 1-(Pent-3-en-2-yl)piperidin-2-on **61**

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt bis zu 40 h, die Reaktionstemperatur 0 °C. Als Ligand wurde (S)-Cl-MeO-BIPHEP und als Allylsubstrat das 1,3-Dimethylallylmethylcarbonat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumenolats ist sowohl nach der Arbeitsvorschrift 4a, als auch 4b möglich. Ansatzgröße (baA): 5 mmol. Ausgangssubstanz: δ -Valerolactam **60**.

Säulenchromatographie (SC):

Laufmittel: Aceton, $R_f = 0.85$

Ausbeute: 710 mg (4.25 mmol, 85 % d. Th.)

Gaschromatographie (GC) / Drehwert:

Trägergas: Helium

Säule: DN-GAMMA

Temperatur: 140 °C

R_t in [min.]: 9.1 / 9.8

ee in [%]: 89

$[\alpha]_D^{20} = + 88.8^\circ$ in Aceton

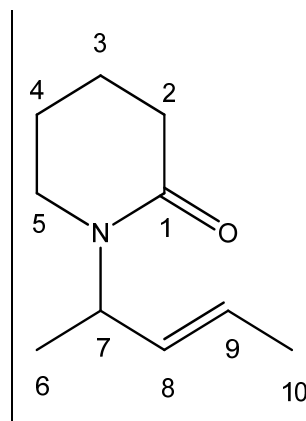
Massenfeinbestimmung HR-MS:

berechnet: 167.13101

gemessen 167.13210

1-(Pent-3-en-2-yl)piperidin-2-on:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.18 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.9 Hz, 3 H, H-10), 1.70 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.3 Hz, 3 H, H-6), 1.71-1.83 (m, 4 H, H-3, H-4), 2.38-2.43 (m, 2 H, H-2), 3.06-3.16 (m, 2 H, H-5), 5.30-5.37 (m, 1 H, H-7), 5.38-5.44 (m, 1 H, H-8), 5.53-5.61 (m, 1 H, H-9) ppm



$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 16.2 (C-10), 17.9 (C-6), 21.2 (C-3), 23.3 (C-4), 32.5 (C-2), 41.4 (C-5), 48.6 (C-7), 126.9 (C-9), 130.7 (C-8), 169.1 (C-1) ppm

GC/MS: 6.45 min, m/z (%) = 168 (1) [$\text{M}^+ + 1$], 167 (13) [M^+], 152 (36), 138 (100) [$\text{M}^+ - \text{Allyl}$], 98 (11), 82 (16), 69 (18), 55 (18), 41 (30)

5.7.2 1-(Pent-3-en-2-yl) pyrrolidin -2-on 63

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 24 h, die Reaktionstemperatur 0 °C. Als Ligand wurde (S)-Cl-MeO-BIPHEP und als Allylsubstrat das 1,3-Dimethylallylmethylcarbonat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumenolats ist sowohl nach der Arbeitsvorschrift 4b, als auch 4c möglich. Ansatzgröße (baA): 5 mmol Ausgangssubstanz: 2-Pyrrolidinon **62**.

Kondensation:

Parameter: $4.3 \cdot 10^{-2}$ mbar, 50 °C (Wasserbad)
Umsatz: 82 %

Säulenchromatographie (SC):

Laufmittel: Aceton, R_f = 0.91
Ausbeute: 332.3 mg (2.2 mmol, 43.4 % d. Th.)

5 Experimentalteil

Gaschromatographie(GC) / Drehwert:

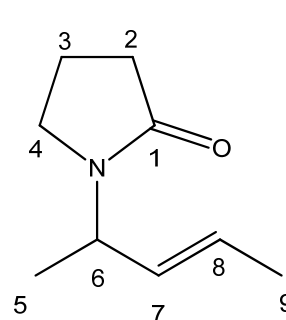
Trärgas: Helium
Säule: DN-GAMMA
Temperatur: 140 °C
 R_t in [min.]: 5.9 / 6.3
ee in [%]: 80
 $[\alpha]_D^{20} = + 41.9^\circ$ in Ethanol

Massenfeinbestimmung HR-MS:

berechnet: 153.11536
gemessen 153.11540

1-(Pent-3-en-2-yl)pyrrolidin-2-on

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.19$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 3 H, H-9), 1.70 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$ Hz, 3 H, H-5), 1.94 - 2.01 (m, 1 H, H-3), 2.11 - 2.18 (m, 1 H, H-3), 2.28 - 2.34 (m, 1 H, H-2), 2.35 - 2.41 (m, 1 H, H-2), 3.26 - 3.31 (m, 1 H, H-4), 3.38 - 3.42 (m, 1 H, H-4), 4.71 - 4.78 (m, 1 H, H-6), 5.38 - 5.43 (m, 1 H, H-7), 5.54 - 5.62 (m, 1H, H-8) ppm



$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.3$ (C-9), 17.9 (C-5), 18.2 (C-3), 28.2 (C-2), 40.1 (C-4), 48.3 (C-6), 126.8 (C-8), 130.8 (C-7), 173.6 (C-1)

GC/MS: 5.77 min, m/z (%) = 154 (4) $[\text{M}+1]$, 153 (42) $[\text{M}^+]$, 138 (100), 124 (16), 110 (29), 84 (13) $[\text{M}^+ \text{-Allyl}]$, 69 (37), 41 (38)

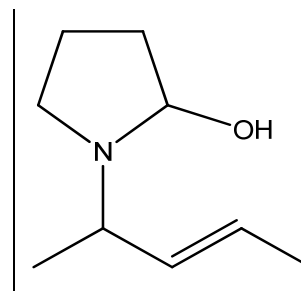
5.7.3 1-(Pent-3-en-2-yl)piperidin-2-ol **64**

In einem sekurierten Schlenkkolben mit Abgang zur N₂-Vakuum-Linie, versehen mit einem Magnetrührstab, einem Septum und einem Innenthermometer wird **61** vorgelegt und in THF gelöst. Die Lösung wird auf -78 °C abgekühlt und bei dieser Temperatur das Reduktionsmittel via Kanüle zugetropft. Nach einer Rührzeit von zwei Stunden werden der Lösung zwecks Hydrolyse 3 mL Wasser zugetropft und anschließend bei RT 10 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und 2 mL Wasserstoffperoxid (30%ig) zugegeben und weiter bei RT gerührt.

Anschließend wird die Mischung nach der vorgegebenen Reaktionszeit von 2 h dreimal zu je 30 mL Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und hiernach das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: 1-(pent-3-en-2-yl)-piperidin-2-on **61**.

1-(Pent-3-en-2-yl)pyrrolidin-2-ol:

GC/MS: 5.77 min, m/z (%) = 154 (4) , 153 (42), 138 (100), 124 (16), 110 (29), 84 (13), 69 (37), 41 (38)



Nach der Auswertung des GC/MS Analyse handelt es sich hierbei um die Substanz **63**.

5.7.4 1-(Pent-3-en-2-yl)pyrrolidin-2-ol **65**

In einem sekurierten Schlenkkolben mit Abgang zur N₂-Vakuum-Linie versehen mit einem Magnetrührstab, einem Septum und einem Innenthermometer wird **63** vorgelegt und in THF gelöst. Die Lösung wird auf -78 °C abgekühlt und bei dieser Temperatur das Reduktionsmittel via Kanüle zugetropft. Nach einer Rührzeit von zwei Stunden werden der Lösung zwecks Hydrolyse 3 mL Wasser zugetropft und

5 Experimentalteil

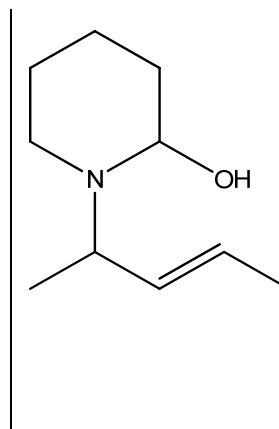
anschließend bei RT 10 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und 2 mL Wasserstoffperoxid (30%ig) zugegeben und weiter bei RT gerührt.

Anschließend wird die Mischung nach der vorgegebenen Reaktionszeit von 2 h dreimal zu je 30 mL Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und hiernach das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: 1-(pent-3-en-2-yl)-pyrrolidin-2-on **63**.

1-(Pent-3-en-2-yl)piperidin-2-ol:

GC/MS: 6.45 min, m/z (%) = 168 (1) [M+1], 167 (13) [M⁺], 152 (36), 138 (100) [M⁺-Allyl], 98 (11), 82 (16), 69 (18), 55 (18), 41 (30)

Nach der Auswertung des GC/MS Analyse handelt es sich hierbei um die Substanz **61**.



5.7.5 N-Methyl-N-(pent-3-en-2-yl)propanamid **75**

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 24 h, die Reaktionstemperatur 0 °C. Als Ligand wurde (S)-Cl-MeO-BIPHEP und als Allylsubstrat das 1,3-Dimethylallylmethylcarbonat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumenolats erfolgt nach der Arbeitsvorschrift 4a. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: N-Methylpropionamid **74**.

Säulenchromatographie (SC):

Laufmittel: Chloroform, R_f = 0.66

Ausbeute: 676 mg (4.36 mmol, 87 % d. Th.)

5 Experimententeil

Gaschromatographie(GC) / Drehwert:

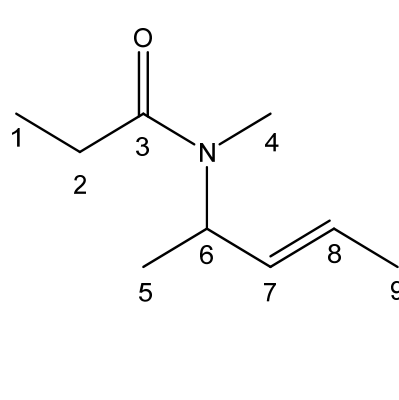
Trägergas:	Helium
Säule:	DN-GAMMA
Temperatur:	90 °C
R _t in [min.]:	27.1 / 27.7
ee in [%]:	23
[α] _D ²⁰ =	+ 12.2° in Ethanol

Massenfeinbestimmung HR-MS:

berechnet	155.13101
gemessen	155.13000

N-Methyl-N-(pent-3-en-2-yl)propanamid:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.07 (d, ³J_{H,H} = 6.6 Hz, 3 H, H-5), 1.57 (d, ³J_{H,H} = 6.6 Hz, 3 H, H-9), 1.67 (t, ³J_{H,H} = 6.8 Hz, 3 H, H-1), 2.18 (q, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, 2 H, H-2), 2.78 (s, 3 H, H-4), 5.22-5.29 (m, 1 H, H-6), 5.33-5.42 (m, 1 H, H-8), 5.49-5.57 (m, 1 H, H-7) ppm



¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 9.9 (C-1), 16.3 (C-9), 17.8 (C-5), 26.2 (C-2), 29.5 (C-4), 52.9 (C-6), 126.7 (C-8), 130.9 (C-7), 173.3 (C-3)

GC/MS: 5.23 min, m/z (%) = 156 (2) [M+1], 155 (13) [M⁺], 140 (11), 126 (66), 98 (6), 86 (3) [M⁺-Allyl], 84 (100), 69 (22), 58 (19)

5.7.6 N-(Pent-3-en-2-yl)-N-phenylacetamid **77**

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 24 h, die Reaktionstemperatur 0 °C. Als Ligand wurde (S)-Cl-MeO-BIPHEP und als Allylsubstrat das 1,3-Dimethylallylmethylcarbonat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumsalzes erfolgt nach der Arbeitsvorschrift 4a. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: Acetanilid **76**.

Kondensation:

Parameter: $9.9 \cdot 10^{-2}$ mbar, 80 °C (Wasserbad),
Ausbeute: 676 mg (4.36 mmol, 87 % d. Th.)

Gaschromatographie(GC) / Drehwert:

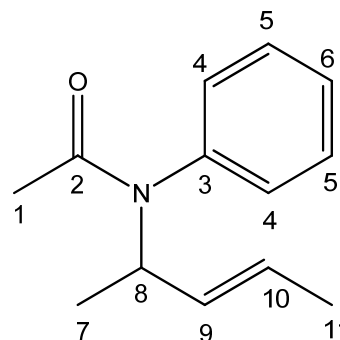
Trärgas: Helium
Säule: DN-GAMMA
Temperatur: 140 °C
 R_t in [min.]: 14.7 / 15.2
ee in [%]: 84
 $[\alpha]_D^{20} = -7.5^\circ$ in Ethanol

Massenfeinbestimmung HR-MS:

berechnet 203.13101
gemessen 203.12990

N-(Pent-3-en-2-yl)-N-phenylacetamid:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.09 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.6 Hz, 3 H, H-7), 1.62 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.6 Hz, 3 H, H-11), 1.73 (s, 3 H, H-1), 5.3-5.4 (m, 2 H, H-8, H-10), 5.5-5.6 (m, 1 H, H-9), 7.0 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.6 Hz, 2 H, H-4), 7.3-7.4 (m, 3 H, H-5, H-6),) ppm



$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 17.7 (C-11), 18.4 (C-7), 23.4 (C-1), 51.5 (C-8), 127.1 (C-10), 128.0 (C-4), 129.0 (C-6), 130.1 (C-5), 131.4 (C-9), 139.7 (C-3), 169.8 (C-2) ppm

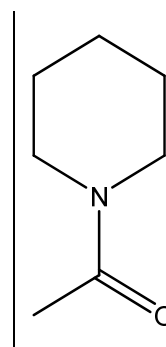
GC/MS: 7.21 min, m/z (%) = 204 (2) $[\text{M}+1]$, 203 (3) $[\text{M}^+]$, 188 (5), 174 (42), 160 (54), 146 (37), 135 (34), 118 (18), 93 (100), 77 (22), 69 (41)

5.8 C-C-Verknüpfung**5.8.1 3-N-Acetylpiperidin 78**

Die Darstellung erfolgt nach der Literaturvorschrift ^[95] Ansatzgröße (baA): 6 mmol, Ausgangssubstanz: Piperidin. Umsatz: 5.7 mmol, (95 % d. Th.).

***tert*-Butyl 2-oxopiperidine-1-carboxylat:**

GC/MS: 4.91 min, m/z (%) = 128 (9) $[\text{M}^++1]$, 127 (93) $[\text{M}^+]$, 112 (23), 84 (100), 69 (47), 57 (30), 43 (58)



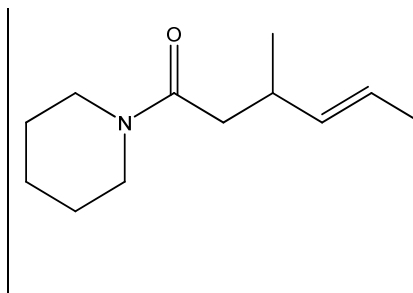
Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur ^[96] überein.

5.8.2 3-Methyl-1-(piperidin-1-yl)hex-4-en-1-on 79

Die Darstellung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 durchgeführt. Die Reaktionszeit beträgt 40 h bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C. Als Ligand wurde (*rac*)-BINAP und als Allylsubstrat das 1,3-Dimethylallylmethylcarbonat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumenolats wurde nach der Arbeitsvorschrift 4a und 4b durchgeführt. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: Acetylpiperidin **78**. Umsatz: 59 mg (0.3 mmol, 6% d. Th.).

3-Methyl-1-(piperidin-1-yl)hex-4-en-1-on:

GC/MS: 7.44 min, m/z (%) = 196 (5) [$M^+ + 1$], 195 (57) [M^+], 180 (45), 166 (23), 152 (30), 126 (39), 112 (100), 84 (70), 69 (26), 41(52)

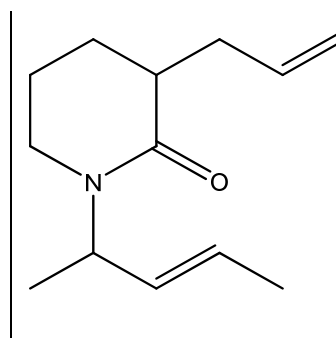


5.8.3 1-(Pent-3-en-2-yl)-3-(prop-2-en-1-yl)piperidin-2-on 80

Die Darstellung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 durchgeführt. Die Reaktionszeit beträgt 24 h bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C oder 40 h bei einer Reaktionstemperatur von -78 °C. Als Ligand wurde (*S*)-Cl-MeO-BIPHEP und als Allylsubstrat das Allylmethylcarbonat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumenolats wurde nach den Arbeitsvorschriften 4a, 4b und 4c durchgeführt. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: 1-(Pent-3-en-2-yl)-piperidin-2-on **61**.

1-(Pent-3-en-2-yl)-3-(prop-2-en-1-yl)piperidin-2-on:

GC/MS: 6.45 min, m/z (%) = 168 (1) [$M + 1$], 167 (13) [M^+], 152 (36), 138 (100), [$M^+ - \text{Allyl}$], 98 (11), 82 (16), 69 (18), 55 (18), 41 (30)



Nach der Auswertung der GC/MS-Analyse handelt es sich hierbei um die Ausgangssubstanz **61**.

5.8.4 *tert*-Butyl 2-oxopiperidine-1-carboxylat **81**

Die Darstellung erfolgt nach der Literaturvorschrift ^[97]. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: δ -Valerolactam **60**.

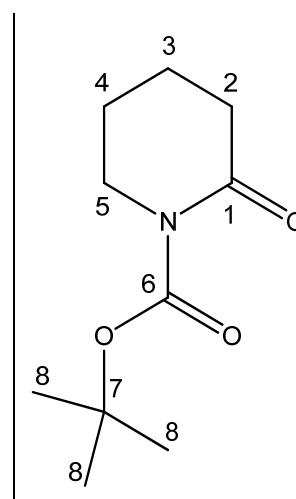
Säulenchromatographie (SC):

Laufmittel: Essigester, $R_f = 0.72$

Ausbeute: 876 mg (4.4 mmol, 88 % d. Th.)

***tert*-Butyl 2-oxopiperidine-1-carboxylat:**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.50$ (s, 9 H, H-8), 1.80 (t, $^3J_{H,H} = 3.3$ Hz, 4 H, H-3, H-4), 2.48 (t, $^3J_{H,H} = 6.6$ Hz, 2 H, H-2), 3.63 (t, $^3J_{H,H} = 5.8$ Hz, 2 H, H-5) ppm



¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.4$ (C-3), 22.7 (C-4), 27.9 (C-8), 34.8 (C-2), 46.2 (C-5), 82.7 (C-7), 152.7 (C-6), 171.3 (C-1) ppm

GC/MS: 6.71 min, m/z (%) = 199 (1) [M^+], 144 (100), 126 (33), 100 (45), 98 (33), 82 (25), 57 (63), 41 (35)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur ^[98] überein.

5.8.5 *tert*-Butyl 2-oxopyrrolidin-1-carboxylat **82**

Die Darstellung erfolgt nach der Literaturvorschrift ^[97]. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: Pyrrolidin-2-on **62**.

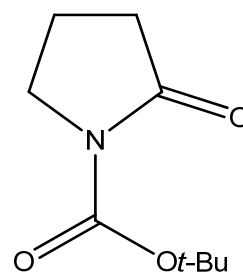
Säulenchromatographie (SC):

Laufmittel: Essigester, $R_f = 0.75$

Ausbeute: 771 mg (4.2 mmol, 83 % d. Th.)

***tert*-Butyl 2-oxopiperidine-1-carboxylat:**

GC/MS: 6.04 min, m/z (%) = 185 (1) [M^+], 112 (100), 84 (38), 68 (22), 57 (58), 41 (43)



Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur ^[98] überein.

5.8.6 *tert*-Butyl 3-(prop-2-en-1-yl)-2-oxopiperidine-1-carboxylat **85**

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 40 h, die Reaktionstemperatur $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Als Ligand wurde (S)-Cl-MeO-BIPHEP und als Allylsubstrat das Allylmethylcarbonat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumenolats erfolgt nach der Arbeitsvorschrift 4a. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: *tert*-butyl 2-oxopiperidine-1-carboxylat **81**.

Säulenchromatographie (SC):

Laufmittel: Essigester - Hexan [1:1], $R_f = 0.83$

Ausbeute: 0.95 g (4 mmol, 79 % d. Th.)

5 Experimentalteil

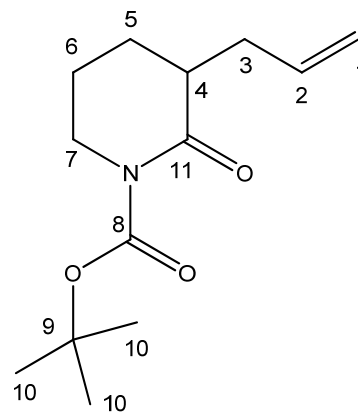
Massenfeinbestimmung HR-MS:

berechnet 239.15214

gemessen 239.15180

***tert*-Butyl 3-(prop-2-en-1-yl)-2-oxopiperidine-1-carboxylat:**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.51 (s, 9 H, H-10), 1.71-1.83 (2 H, H-5), 1.83-1.91 (m, 1 H, H-6), 1.93-2.01 (m, 1 H, H-6), 2.18-2.27 (m, 1 H, H-3), 2.41-2.52 (m, 1 H, H-3), 2.63-2.69 (m, 1 H, H-4), 3.55-3.62 (m, 1 H, H-7), 3.68-3.75 (m, 1 H, H-7), 4.99-5.11 (m, 2H, H-1), 5.69-5.83 (m, 1 H, H-2) ppm



¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.6 (C-6), 25.5 (C-5), 28.0 (C-10), 35.4 (C-3), 43.4 (C-4), 45.8 (C-7), 82.7 (C-9), 117.0 (C-1), 135.9 (C-2), 152.9 (C-8), 173.6 (C-11) ppm

GC/MS: 7.62 min, m/z (%) = 239 (3) [M⁺], 184 (6), 183 (44), 166 (7) 139 (51) [M⁺ - BOC], 138 (25), 124 (26), 98 (22), 57 (100), 41 (55), 39 (22)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur^[99] überein.

5.8.7 *tert*-Butyl 2-oxo-3-(pent-3-en-2-yl)piperidin-1-carboxylat 87

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 40 h, die Reaktionstemperatur 0 °C. Als Ligand wurde (*S*)-BINAP und als Allylsubstrat das Dimethylallylmethylcarbonat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumenolats erfolgt nach der Arbeitsvorschrift 4a. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: *tert*-butyl 2-oxopiperidine-1-carboxylat **81**.

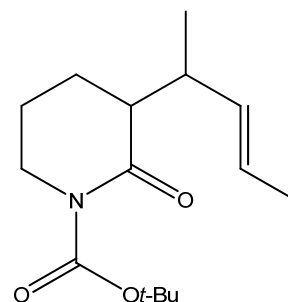
Säulenchromatographie (SC):

Laufmittel: Essigester -Petrolether [1:1], R_f = 0.48

Ausbeute: 187.2 mg (0.7 mmol, 14 % d. Th.)

***tert*-Butyl 2-oxo-3-(pent-3-en-2-yl)piperidin-1-carboxylat:**

GC/MS: 8.41/8.48 min, m/z (%) = 267 (2) [M^+], 2112 (14), 211 (95), 194 (12), 193 (26), 178 (16), 167 (28), 152 (65), 150 (37), 143 (44), 134 (37), 110 (21), 99 (100), 69 (26), 57 (56), 41 (44)

**5.8.8 *tert*-Butyl acetyl(phenyl)carbamate 89**

Die Darstellung erfolgt nach der Literaturvorschrift ^[97]. Ansatzgröße (baA): 20 mmol, Ausgangssubstanz: Acetanilid **76**.

Säulenchromatographie (SC):

Laufmittel: Essigester, R_f = 0.81

Ausbeute: 3.7 g (18.6 mmol, 93 % d. Th.)

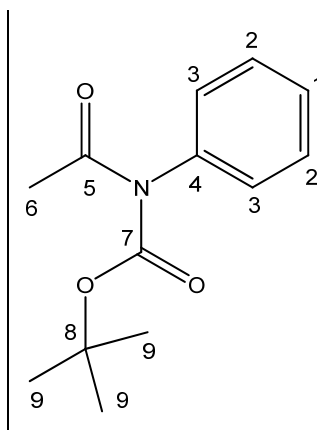
Massenfeinbestimmung HR-MS:

berechnet 235.12084

gemessen 235.11730

***tert*-Butyl acetyl(phenyl)carbamate:**

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.38 (s, 9 H, H-9), 2.17 (s, 3 H, H-6), 7.08 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.3 Hz, 2 H, H-3), 7.33 (7, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.4 Hz, 1 H, H-1), 7.39 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.5 Hz, 2 H, H-2) ppm



5 Experimentalteil

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 26.5 (C-6), 27.8 (C-9), 83.1 (C-8), 127.8 (C-1), 128.1 (C-3), 128.9 (C-2), 138.9 (C-4), 152.8 (C-7), 172.9 (C-5) ppm

GC/MS: 4.45 min, m/z (%) = 235 (1) [M^+], 179 (5), 135 (42), 119 (42), 93 (100), 77 (3), 57 (78), 43 (50), 41 (38)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur^[100] überein.

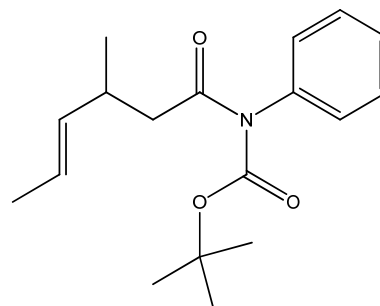
5.8.9 *tert*-Butyl N-3-methylhex-4-enoyl(N-phenyl)carbamate **91**

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 24 h bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C. Als Ligand wurde (S)-BINAP und als Allylsubstrat das 1,3-Dimethylallylmethylcarbonat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumenolats erfolgt nach der Arbeitsvorschrift 4a. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: *tert*-butyl acetyl(phenyl)carbamate **89**.

***tert*-Butyl N-3-methylhex-4-enoyl(N-phenyl)-carbamate:**

GC/MS: 7.31 min, m/z (%) = 261 (1) [$\text{M}+1$], 205 (55), 146 (52), 137 (100), 93 (23), 69 (25), 57 (47), 41 (16)

Nach der Auswertung der GC/MS Analyse handelt es sich hierbei um die Substanz **93**.



5.8.10 *tert*-Butyl pent-3-en-2-yl(N-phenyl)carbamate **93**

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 24 h bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C. Als Ligand wurde (S)-BINAP und als Allylsubstrat das 1,3-Dimethylallylmethylcarbonat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumsalzes erfolgt nach der Arbeitsvorschrift 4a. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: *tert*-butyl acetyl(phenyl)carbamate **92**.

5 Experimentalteil

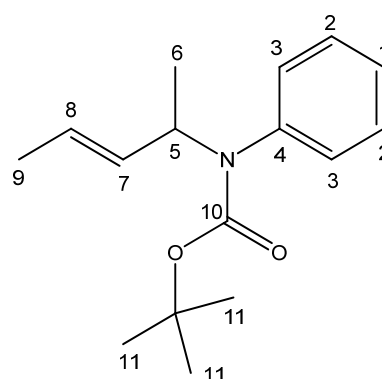
Kondensation:

Parameter: 1.7 mbar, 130 °C (Ölbad),

Umsatz: 0.96 g (3.7 mmol, 74 % d. Th.)

***tert*-Butyl pent-3-en-2-yl(N-phenyl)carbamat:**

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.13 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.2 Hz, 3 H, H-6), 1.36 (s, 9 H, H-11), 1.64 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 5.1 Hz, 3 H, H-9), 4.76-4.85 (m, 1 H, H-5), 5.45-5.58 (m, 2 H, H-7, H-8), 7.05 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.3 Hz, 2 H, H-2), 7.22 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.3 Hz, 1 H, H-1), 7.28 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.7 Hz, 2 H, H-3) ppm



GC/MS: 7.31 min, m/z (%) = 261 (1) $[\text{M}+1]$, 205 (55), 146 (52), 137 (100), 93 (23), 69 (25), 57 (47), 41 (16)

5.8.11 (5*R*)-1,5-Dimethylpyrrolidin-2-on 94

Die Darstellung erfolgt nach der Literaturvorschrift ^[90]. Jedoch wird als Base LDA anstatt NaH verwendet. Ansatzgröße (baA): 13.3 mmol. Ausgangssubstanz: (*R*)-5-Methylpyrrolidin-2-on **96**.

Säulenchromatographie (SC):

Laufmittel: Essigester – Hexan [3:1], R_f = 0.69

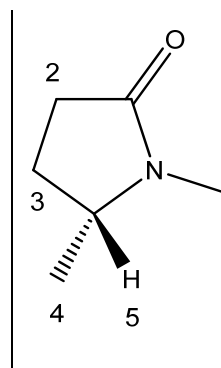
Ausbeute: 1.04 g (9.2 mmol, 69 % d. Th.)

Drehwert:

$[\alpha]_D^{20}$ = - 10.4 ° in Ethanol

(5*R*)-1,5-Dimethylpyrrolidin-2-on:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.3 Hz, 3 H, H-4), 1.52-1.62 (m, 1 H, H-3), 2.16-2.24 (m, 1 H, H-3), 2.28-2.37 (m, 1 H, H-2), 2.38-2.47 (m, 1 H, H-2), 2.79 (s, 3 H, H-1), 3.54-3.62 (m, 1 H, H-5) ppm



GC/MS: 4.08 min, m/z (%) = 114 (2) [$M^+ + 1$], 113 (21) [M^+], 98 (100), 84 (2), 70 (5), 58 (5), 41 (9)

5.8.12 (5*R*)-1,5-Dimethyl-3-(prop-2-en-1-yl)-pyrrolidin-2-on 95

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 24 h, die Reaktionstemperatur 0 °C. Als Ligand wurde (*R*)-BINAP und als Allylsubstrat das Allylmethylcarbonat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumenolats erfolgt nach der Arbeitsvorschrift 4a. Ansatzgröße (baA): 2.5 mmol, Ausgangssubstanz: (5*R*)-1,5-Dimethyl-2-pyrrolidinon **94**.

Säulenchromatographie (SC):

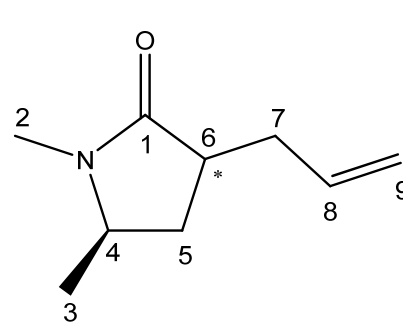
Laufmittel: Essigester, R_f = 0.4

Ausbeute: 77 mg (0.5 mmol, 20 % d. Th.)

(5*R*)-1,5-Dimethyl-3-(prop-2-en-1-yl)-pyrrolidin-2-on:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

cis-Diastereomer: δ = 1.23 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.3 Hz, 3 H, H-3), 1.73-1.79 (m, 1 H, H-5), 1.89-1.96 (m, 1 H, H-5), 2.09-2.17 (m, 1 H, H-6), 2.53-2.61 (m, 2 H, H-7), 2.81 (s, 3 H, H-2), 3.42-3.48 (m, 1 H, H-4), 5.02-5.11 (m, 2 H, H-9), 5.71-5.82 (m, 1 H, H-8) ppm



trans-Diastereomer: δ = 1.18 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.3 Hz, 3 H, H-3), 1.73-1.79 (m, 1 H, H-5), 1.89-1.96 (m, 1 H, H-5), 2.09-2.17 (m, 1 H, H-6), 2.53-2.61 (m, 2 H, H-7), 2.80 (s, 3 H, H-2), 3.49-3.61 (m, 1 H, H-4), 5.02-5.11 (m, 2 H, H-9), 5.71-5.82 (m, 1 H, H-8) ppm

GC/MS: 5.44 min, m/z (%) = 154 (5) [$M^+ + 1$], 153 (52) [M^+], 138 (100), 124 (27), 111 (77), 96 (64), 81 (41), 67 (9), 58 (11), 55 (16), 42 (16)

5.8.13 *rac*-1,5-Dimethyl-3-(prop-2-en-1-yl)-pyrrolidin-2-on 95

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 24 h, die Reaktionstemperatur 0 °C. Als Ligand wurde (*rac*)-BINAP und als Allylsubstrat das Allylmethylcarbonat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumenolats erfolgt nach der Arbeitsvorschrift 4a. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: 1,5-Dimethyl-2-pyrrolidinon **94**.

Säulenchromatographie (SC):

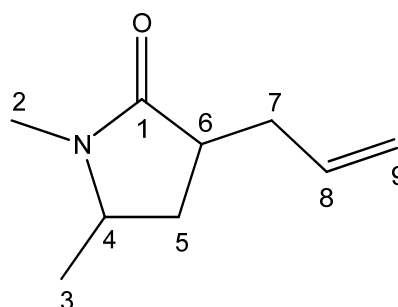
Laufmittel: Essigester, R_f = 0.4

Ausbeute: 244 mg (1.6 mmol, 32 % d. Th.)

1,5-Dimethyl-3-(prop-2-en-1-yl)-pyrrolidin-2-on:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

trans-Diastereomer: δ = 1.18 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.3 Hz, 3 H, H-3), 1.73-1.79 (m, 1 H, H-5), 1.89-1.96 (m, 1 H, H-5), 2.09-2.17 (m, 1 H, H-6), 2.53-2.61 (m, 2 H, H-7), 2.80 (s, 3 H, H-2), 3.49-3.61 (m, 1 H, H-4), 5.02-5.11 (m, 2 H, H-9), 5.71-5.82 (m, 1 H, H-8) ppm



5 Experimentalteil

cis-Diastereomer: $\delta = 1.23$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$ Hz, 3 H, H-3), 1.73-1.79 (m, 1 H, H-5), 1.89-1.96 (m, 1 H, H-5), 2.09-2.17 (m, 1 H, H-6), 2.53-2.61 (m, 2 H, H-7), 2.81 (s, 3 H, H-2), 3.42-3.48 (m, 1 H, H-4), 5.02-5.11 (m, 2 H, H-9), 5.71-5.82 (m, 1 H, H-8) ppm

GC/MS: 5.44 min, m/z (%) = 154 (5) [$M^+ + 1$], 153 (52) [M^+], 138 (100), 124 (27), 111 (77), 96 (64), 81 (41), 67 (9), 58 (11), 55 (16), 42 (16)

5.8.14 (R)-5-Methylpyrrolidin-2-on 96

Die Darstellung erfolgt nach der Literaturvorschrift ^[89]. Ansatzgröße (baA): 67.7 mmol, Ausgangssubstanz: (S)-5-(Bromomethyl)pyrrolidin-2-on **100**.

Säulenchromatographie (SC):

Laufmittel: Essigester, $R_f = 0.60$

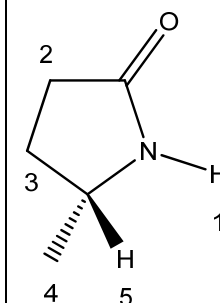
Ausbeute: 1.32 g (13.3 mmol, 19,7 % d. Th.)

Drehwert:

$[\alpha]_D^{20} = +14.1^\circ$ in Ethanol

(R)-5-Methylpyrrolidin-2-on:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.22$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$ Hz, 3 H, H-4) 1.61-1.71 (m, 1 H, H-3), 2.22-2.30 (m, 1 H, H-3), 2.30-2.40 (m, 2 H, H-2), 3.74-3.82 (m, 1 H, H-5), 6.13-breit (s, 1 H, H-1) ppm



GC/MS: 4.31 min, m/z (%) = 100 (3) [$M^+ + 1$], 99 (49) [M^+], 84 (100), 56 (21), 44 (22), 41 (33)

5.8.15 tert -Butyl 2-methyl-5-oxopyrrolidin-1-carboxylat 97

Die Darstellung erfolgt nach der Literaturvorschrift ^[97]. Ansatzgröße (baA): 50 mmol, Ausgangssubstanz: 5-Methyl-2-pyrrolidinon **96**.

Säulenchromatographie (SC):

Laufmittel: Essigester - Hexan [2:1] , $R_f = 0.86$

Ausbeute: 866 mg (4.35 mmol, 87 % d. Th.)

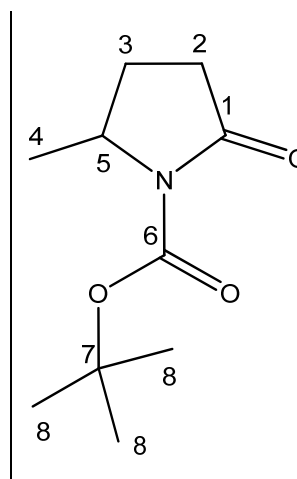
Massenfeinbestimmung HR-MS:

berechnet 199.12084

gemessen 199.12080

tert-Butyl 2-methyl-5-oxopyrrolidin-1-carboxylat:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.31$ (d, $^3J_{H,H} = 6.3$ Hz, 3 H, H-4), 1.51 (s, 9 H, H-8), 1.60-1.66 (m, 1 H, H-3), 2.10-2.20 (m, 1 H, H-2), 2.41 (ddd, $^2J_{H,H} = 3.0$, $^3J_{H,H} = 9.3$, $^3J_{H,H} = 17.7$, 1 H, H-5), 2.54-2.63 (m, 1 H, H-2), 2.69-2.80 (m, 1 H, H-2), 4.19-4.26 (m, 1 H, H-5) ppm



¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.2$ (C-4), 25.1 (C-3), 28.0 (C-8), 31.2 (C-2), 53.9 (C-5), 82.6 (C-7), 149.9 (C-8), 174.2 (C-1) ppm

GC/MS: 6.22 min, m/z (%) = 184 (4), 144 (100), 126 (77), 100 (61), 84 (32), 57 (70)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur^[101] überein.

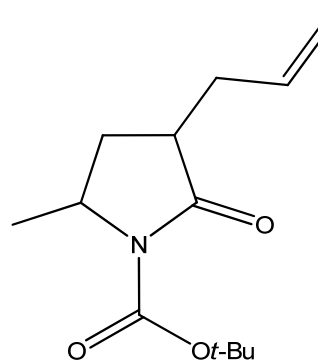
5.8.16 *t*-Butyl 3-(prop-2-en-1-yl)-5-methyl-2-oxopyrrolidin-1-carboxylat **98**

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 24 h, die Reaktionstemperatur 0 °C. Als Ligand wurde (*rac*)-BINAP und als Allylsubstrat das Allylmethylcarbonat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumenolats erfolgt nach der Arbeitsvorschrift 4a. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: *tert*-Butyl 2-methyl-5-oxopyrrolidin-1-carboxylat **97**.

tert-Butyl 3-allyl-5-methyl-2-oxopyrrolidin-1-carboxylat:

GC/MS: 6.64 min, *m/z* (%) = 179 (4) [*M*⁺], 164 (16), 150 (11), 138 (80), 137 (100), 122 (15), 99 (25), 96 (43), 67 (38), 41 (21)

Nach der Auswertung der GC/MS Analyse handelt es sich hierbei um die Substanz **98b**.



5.8.17 1,3-bis(prop-2-en-1-yl)-5-methylpyrrolidin-2-on **98b**

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 40 h, die Reaktionstemperatur -78 °C. Als Ligand wurde (*rac*)-BINAP und als Allylsubstrat das Allylmethylcarbonat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumenolats erfolgt nach der Arbeitsvorschrift 4a. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: *tert*-Butyl 2-methyl-5-oxopyrrolidin-1-carboxylat **97**.

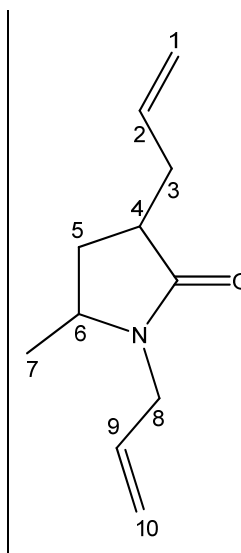
Säulenchromatographie (SC):

Laufmittel: Essigester - Hexan [2:1] , *R_f* = 0.48

Ausbeute: 191 mg (0.8 mmol, 16 % d. Th.)

1,3-bis(prop-2-en-1-yl)-5-methylpyrrolidin-2-on:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.18 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.3 Hz, 3 H, H-7), 2.07--2.12 (m, 1 H, H-5), 2.15-2.22 (m, 2 H, H-3, H-5), 2.30-2.41 (m, 2 H, H-3, H-4), 3.59-3.67 (m, 1 H, H-6), 4.05-4.15 (m, 2 H, H-8), 5.06-5.16 (m, 4 H, H-1, H-10), 5.70-5.86 (m, 2 H, H-2, H-9) ppm



GC/MS: 6.64 min, m/z (%) = 179 (4) $[\text{M}^+]$, 164 (16), 150 (11), 138 (80), 137 (100), 122 (15), 99 (25), 96 (43), 67 (38), 41 (21)

5.8.18 (S)-5-(Bromomethyl)pyrrolidin-2-on 100

Die Appel-Reaktion erfolgt nach der Literaturvorschrift ^[102]. Ansatzgröße (baA): 86.8 mmol, Ausgangssubstanz: (S)-5-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-2-on **99**.

Säulenchromatographie (SC):

Laufmittel: Chloroform - Ethylester [1:1]

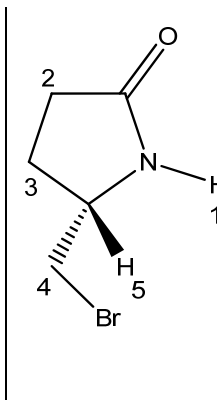
und anschließend in

Chloroform – Hexan [6:1], R_f = 0.6

Ausbeute: 12.05 g (67.7 mmol, 78 % d. Th.)

(S)-5-(Bromomethyl)pyrrolidin-2-on:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.83-1.92 (m, 2 H, H-3), 2.29-2.39 (m, 2 H, H-2), 3.36 (dd, $^2J_{\text{H,H}}$ = 10.4 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.9 Hz, 1 H, H-4), 3.42 (dd, $^2J_{\text{H,H}}$ = 10.4 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 5.0 Hz, 1 H, H-4), 3.94-4.00 (m, 1 H, H-5), 6.67-breit (s, 1 H, H-1) ppm



GC/MS: 6.71 min, m/z (%) = 179 (5) [M^+ (Br^{81})], 177 (5) [M^+ (Br^{79})], 122 (2), 84 (100), 55 (7), 41 (12)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.

5.8.19 (5R)-1,3,5-Trimethylpyrrolidin-2-on 101

Die Darstellung erfolgt nach der Literaturvorschrift ^[90]. Ansatzgröße (baA): 13.3 mmol, Ausgangssubstanz (5R)-1,5-Diethylpyrrolidin-2-on **94**.

Säulenchromatographie (SC):

Laufmittel: Aceton, R_f = 0.06

Ausbeute: 845.5 mg (6.7 mmol, 50 % d. Th.*)

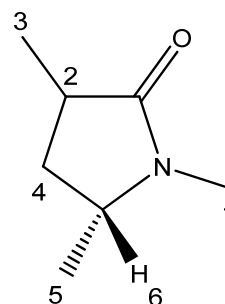
*Die eingesetzte Menge Methyljodid limitiert die Umsetzung

Drehwert:

$[\alpha]_D^{20}$ = - 4.6 ° in Ethanol

(5R)-1,3,5-Trimethylpyrrolidin-2-on:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.22 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.3 Hz, 3 H, H-5), 1.53-1.62 (m, 1 H, H-4), 2.16-2.24 (m, 1 H, H-4), 2.28-2.37 (m, 1 H, H-2), 2.38-2.47 (m, 1 H, H-2), 2.79 (s, 3 H, H-1), 3.54-3.62 (m, 1 H, H-6) ppm



GC/MS: 4.15/4.22 min, m/z (%) = 128 (1) [$\text{M}^+ + 1$], 127 (21) [M^+], 112 (100), 98 (37), 84 (7), 55 (13), 42 (20)

5.8.20 (5S)-Methyl 1-methyl-5-oxopyrrolidin-2-carboxylat 103

Die Darstellung erfolgt nach der Literaturvorschrift ^[90] mit Methyljodid anstatt Boc-anhydrid. Ansatzgröße (baA): 70 mmol, Ausgangssubstanz: (S)-Methyl-5-oxopyrrolidin-2-carboxylat **102**.

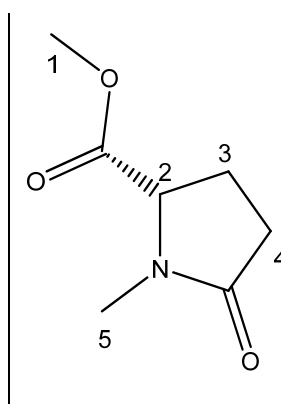
Säulenchromatographie (SC):

Laufmittel: Ethanol-Essigester [2:1], R_f = 0.706

Ausbeute: 8.17 g (52 mmol, 74 % d. Th.)

(5S)-Methyl 1-methyl-5-oxopyrrolidin-2-carboxylat :

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.04-2.12 (m, 1 H, H-3), 2.30-2.40 (m, 2 H, H-3, H-4), 2.43-2.52 (m, 1 H, H-4), 2.85 (s, 3 H, H-5), 3.78 (s, 3 H, H-1), 4.09-4.14 (m, 1 H, H-2) ppm



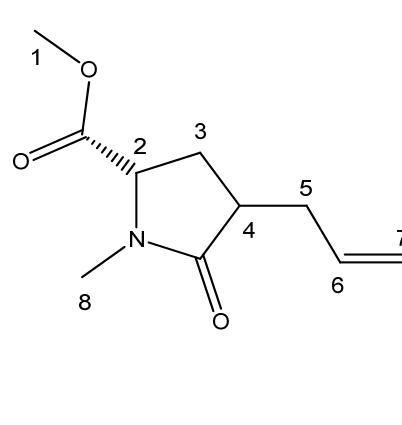
GC/MS: 5.89 min, m/z (%) = 158 (1) [$\text{M}^+ + 1$], 157 (12) [M^+], 98 (100), 70 (7), 55 (1), 42 (11)

5.8.21 (2S)-Methyl-1-methyl-5-oxo-4-(prop-2-en-1-yl)pyrrolidin-2-carboxylat **104**

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 40 h, die Reaktionstemperatur 0 °C. Als Ligand wurde (*rac*)-BINAP und als Allylsubstrat das Allylmethylcarbonat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumenolats erfolgt nach der Arbeitsvorschrift 4a. Ansatzgröße (baA): 4 mmol, Ausgangssubstanz: (5S)-1-Methyl-5-oxopyrrolidin-2-carboxylat **103**, Umsatz: 47 mg (0.24 mmol, 6 % d. Th.).

(2S)-Methyl-1-methyl-5-oxo-4-(prop-2-en-1-yl)pyrrolidin-2-carboxylat:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.04-2.12 (m, 1 H, H-3), 2.31-2.39 (m, 1 H, H-3), 2.43-2.54 (m, 1 H, H-4), 2.56-2.63 (m, 2 H, H-5) 2.86 (s, 3 H, H-8), 3.76 (s, 3 H, H-1), 4.15-4.20 (m, 1 H, H-2), 5.02-5.12 (m, 2 H, H-7), 5.69-5.79 (m, 1 H, H-6) ppm



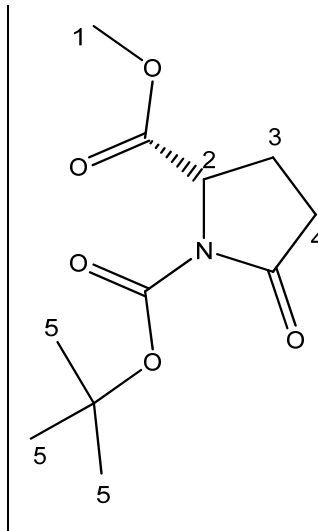
GC/MS: 6.99/7.05 min, m/z (%) = 198 (1) [$M^+ + 1$], 197 (9) [M^+], 138 (100), 110 (22), 96 (28), 81 (10), 68 (3), 55 (2), 42 (8)

5.8.22 (S)-1-*tert*-butyl 2-methyl 5-oxopyrrolidin-1,2-dicarboxylat **105**

Die Darstellung erfolgt nach der Literaturvorschrift ^[90]. Ansatzgröße (baA): 74 mmol, Ausgangssubstanz: (S)-Methyl-5-oxopyrrolidin-2-carboxylat **102**, Ausbeute: 12.6 g (52 mmol, 70 % d. Th.).

(S)-1-tert-butyl 2-methyl 5-oxopyrrolidin-1,2-dicarboxylat:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.49 (s, 9 H, H-5), 2.00-2.07 (m, 1 H, H-4), 2.27-2.37 (m, 1 H, H-4), 2.49 (ddd, $^2J_{\text{H,H}}$ = 17.5 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 9.5 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 3.6 Hz, 1 H, H-3), 2.59-2.68 (m, 1 H, H-3), 3.78 (s, 3 H, H-1), 4.62 (dd, $^3J_{\text{H,H}}$ = 9.5 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 3.2 Hz, 1 H, H-2) ppm



GC/MS: 7.78 min, m/z (%) = 228 (1), 184 (21), 170 (7), 142 (40), 84 (100), 57 (49), 41 (23)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur^[103] überein.

5.8.23 (2S)-1-tert-Butyl 2-methyl-5-oxo-4(prop-2-en-1-yl)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat **106**

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 24 h, die Reaktionstemperatur 0 °C. Als Ligand wurde (*rac*)-BINAP und als Allylsubstrat das Allylmethylcarbonat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumenolats erfolgt nach der Arbeitsvorschrift 4a. Ansatzgröße (baA): 2 mmol, Ausgangssubstanz: (S)-1-tert-butyl 2-methyl 5-oxopyrrolidin-1,2-dicarboxylat **105**.

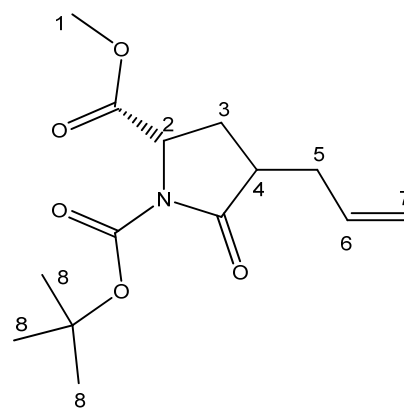
Säulenchromatographie (SC):

Laufmittel: Chloroform, R_f = 0.76

Ausbeute: 17 mg (0.06 mmol, 6 % d. Th.)

(2S)-1-tert-Butyl 2-methyl -5-oxo-4-(prop-2-en-1-yl)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.43 (s, 9 H, H-8), 2.18-2.30 (m, 1 H, H-4), 2.35-2.43 (m, 1 H, H-3), 2.56-2.69 (m, 3 H, H-3, H-5), 3.79 (s, 3 H, H-1), 4.45 (dd, $^3J_{\text{H,H}}$ = 9.8 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6 Hz, 1 H, H-2), 5.02-5.18 (m, 2 H, H-7), 5.66-5.76 (m, 1H, H-6) ppm



GC/MS: 8.64/8.72 min, m/z (%) = 228 (2) $[\text{M}^+]$, 210 (2), 183 (34), 124 (100), 81 (14), 57 (30)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur^[104] überein.

5.8.24 (5S)-1-Methyl-5-(trityloxymethyl)pyrrolidin-2-on 108

Die Darstellung erfolgt nach der Literaturvorschrift^[90]. Ansatzgröße (baA): 14 mmol, Ausgangssubstanz: (S)-5-(trityloxymethyl)pyrrolidin-2-on **107**.

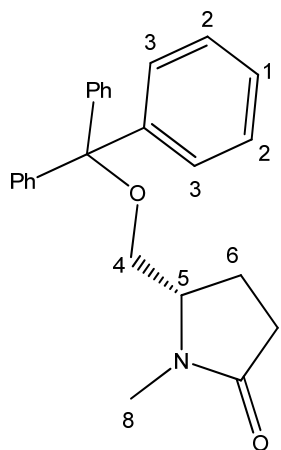
Säulenchromatographie (SC):

Laufmittel: Essigester - Chloroform [1:1], R_f = 0.48

Ausbeute: 3.17 g (8.5 mmol, 61% d. Th.)

1-Methyl-5-(trityloxymethyl)-2-pyrrolidinon:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.77-1.85 (m, 1 H, H-6), 2.02-2.12 (m, 1 H, H-6), 2.25-2.33 (m, 1 H, H-7), 2.45-2.54 (m, 1 H, H-7), 2.74 (s, 3 H, H-8), 3.12 (dd, $^2J_{\text{H,H}}$ = 10.0 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 4.4 Hz, 1 H, H-4), 3.26 (dd, $^2J_{\text{H,H}}$ = 10.0 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 3.7 Hz, 1 H, H-4), 3.54-3.59 (m, 1 H, H-5), 7.21 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.8 Hz, 3 H, H-1), 7.28 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.7 Hz, 6 H, H-2), 7.38 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.3 Hz, 6 H, H-3) ppm



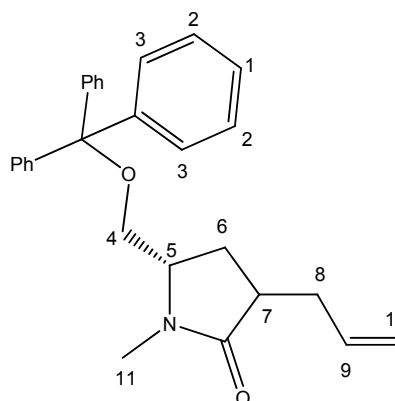
Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur^[105] überein.

5.8.25 (5S)-1-methyl-3-(prop-2-en-1-yl)-5- [(trityloxymethyl)methyl]pyrrolidin-2-on 109

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 24 h, die Reaktionstemperatur 0 °C. Als Ligand wurde (*rac*)-BINAP und als Allylsubstrat das Allylmethylcarbonat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumsalzes erfolgt nach der Arbeitsvorschrift 4a. Ansatzgröße (baA): 2 mmol, Ausgangssubstanz: (5S)-1-Methyl-5-(trityloxymethyl)pyrrolidin-2-on **108**.

(5S)-1-methyl-3-(prop-2-en-1-yl)-5- [(trityloxymethyl)methyl]pyrrolidin-2-on:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.77-1.85 (m, 1 H, H-6), 2.02-2.12 (m, 1 H, H-6), 2.25-2.33 (m, 1 H, H-7), 2.45-2.54 (m, 1 H, H-7), 2.74 (s, 3 H, H-8), 3.12 (dd, $^2J_{\text{H,H}}$ = 10.0 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 4.4 Hz, 1 H, H-4), 3.26 (dd, $^2J_{\text{H,H}}$ = 10.0 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 3.7 Hz, 1 H, H-4), 3.54-3.59 (m, 1 H, H-5), 7.21 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.8 Hz, 3 H, H-1), 7.28 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.7 Hz, 6 H, H-2), 7.38 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.3 Hz, 6 H, H-3) ppm



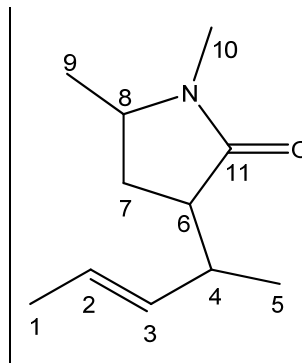
Nach der Auswertung der $^1\text{H-NMR}$ Daten handelt es sich hierbei um die Ausgangssubstanz **108**.

5.8.26 1,5-Dimethyl-3-(pent-3-en-2-yl)pyrrolidin-2-on **110**

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 24 h, die Reaktionstemperatur RT. Als Ligand wurde (*rac*)-BINAP und als Allylsubstrat das 1,3-Dimethylallylmethylcarbonat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumenolats erfolgt nach der Arbeitsvorschrift 4a. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: 1,5-Dimethyl-pyrrolidinon **94**. Umsatz: 36 mg (0.2 mmol, 4 % d. Th.)

1,5-Dimethyl-3-(pent-3-en-2-yl)pyrrolidin-2-on:

GC/MS: 6.33/6.42 min, m/z (%) = 182 (5) [$M^+ + 1$], 181 (47) [M^+], 138 (30) [, 113 (100), 98 (72), 69 (14), 41 (16)



5.8.27 *tert*-Butyl 5-methyl-2-oxo-3-(pent-3-en-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat **111a**

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 24 h, die Reaktionstemperatur 0 °C. Als Ligand wurde (*rac*)-BINAP und als Allylsubstrat das 1,3-Dimethylallylmethylcarbonat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumenolats erfolgt nach der Arbeitsvorschrift 4a. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: *tert*-Butyl 2-methyl-5-oxopyrrolidin-1-carboxylat **97**.

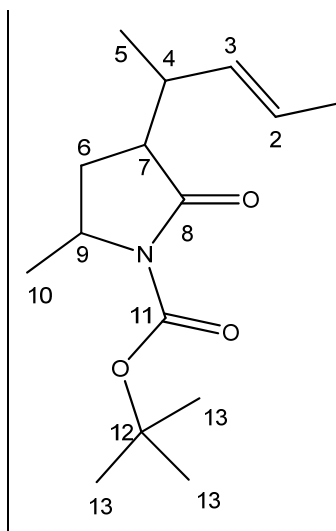
Säulenchromatographie (SC):

Laufmittel: Essigester – Chloroform [1:1], R_f = 0.82

Ausbeute: 748 mg (2.8 mmol, 56 % d. Th.)

***tert*-Butyl-5methyl-2-oxo-3-(pent-3-en-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:**

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.23 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.6 Hz, 3 H, H-5), 1.29 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.3 Hz, 3 H, H-10), 1.48 (s, 9 H, H-13), 1.70 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.0 Hz, 3 H, H-1), 1.82-1.87 (m, 1 H, H-6), 2.09-2.18 (m, 1 H, H-6), 2.24-2.38 (m, 1 H, H-7), 2.41-2.49 (m, 1 H, H-4), 3.72-3.81 (m, 1 H, H-9), 5.42-5.66 (m, 2 H, H-2, H-3) ppm



$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 14.0 (C-1), 19.0 (C-5), 22.2 (C-10), 27.8 (C-13), 30.4 (C-6), 30.7 (C-4), 49.9 (C-7), 53.0 (C-9), 81.7 (C-12), 127.5 (C-2), 130.1 (C-3), 147.7 (C-11), 174.3 (C-8) ppm

GC/MS: 6.03/6.06 min, m/z (%) = 168 (5), 167 (33) [$\text{M}^+ - \text{BOC}$], 152 (100), 138 (18), 110 (27), 84 (16), 69 (13), 41 (11)

5.8.28 5-Methyl-1,3-bis(pent-3-en-2-yl)pyrrolidin-2-on 111b

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 24 h, die Reaktionstemperatur 0°C . Als Ligand wurde (*rac*)-BINAP und als Allylsubstrat das 1,3-Dimethylallylmethylcarbonat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumenolats erfolgt nach der Arbeitsvorschrift 4a. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: *tert*-Butyl 2-methyl-5-oxopyrrolidin-1-carboxylat **97**.

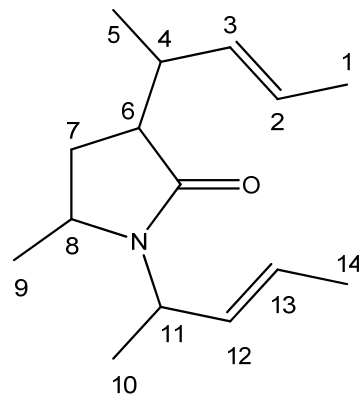
Säulenchromatographie (SC):

Laufmittel: Essigester-Chloroform [1:1], R_f = 0.48

Ausbeute: 211.5 mg (0.9 mmol, 18 % d. Th.)

5-Methyl-1,3bis(pent-3-en-2-yl)piperidin-2-on:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.01 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.9 Hz, 3 H, H-5 oder H-10), 1.07 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.9 Hz, 3 H, H-5 oder H-10), 1.13 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.3 Hz, 3 H, H-9), 1.64 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 1.6 Hz, 3 H, H-1 oder H-14), 1.64-1.67 (m, 1 H, H-7), 1.68 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 1.6 Hz, 3 H, H-1 oder H-14), 1.92-1.98 (m, 1 H, H-7), 2.29-2.36 (m, 1 H, H-6), 2.56-2.62 (m, 1 H, H-4), 3.44-3.50 (m, 1 H, H-8), 5.18-5.37 (m, 2 H, H-3, H-12), 5.38-5.43 (m, 1 H, H-11), 5.47-5.56 (m, 2 H, H-2, H-13) ppm



GC/MS: 8.22/8.26 min, m/z (%) = 236 (1) [$\text{M}^+ + 1$], 235 (3) [M^+], 206 (4), 167 (40), 152 (100), 136 (4), 124 (11), 99 (22), 69 (9), 41 (9)

5.9 Carbamat**5.9.1 *tert*-Butyl pent-3-en-2-yl(phenyl)carbamat 93**

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 24 h, bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C. Als Ligand wurde (S)-BINAP und als Allylsubstrat das 1,3-Dimethylallylmethylcarbonat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumsalzes erfolgt nach der Arbeitsvorschrift 4a. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: N-BOC-Anilin **92**.

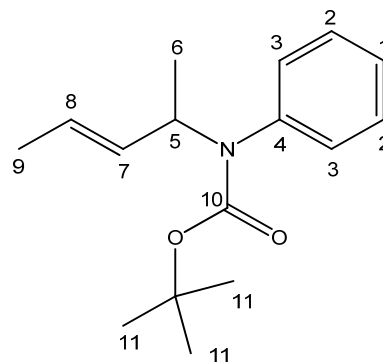
Kondensation:

Parameter: $1.7 \cdot 10^{-1}$ mbar, 130 °C (Ölbad),

Ausbeute: 522 mg (2 mmol, 40 % d. Th.)

***tert*-butyl pent-3-en-2-yl(phenyl)carbamate:**

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.13 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.2 Hz, 3 H, H-6), 1.36 (s, 9 H, H-11), 1.64 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 5.1 Hz, 3 H, H-9), 4.76-4.85 (m, 1 H, H-5), 5.45-5.58 (m, 2 H, H-7, H-8), 7.05 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.3 Hz, 2 H, H-2), 7.22 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.3 Hz, 1 H, H-1), 7.28 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.7 Hz, 2 H, H-3) ppm



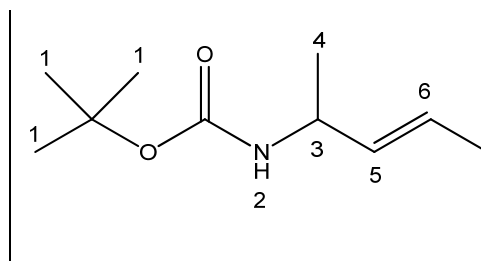
GC/MS: 7.31 min, m/z (%) = 261 (1) [M^+], 205 (55), 146 (52), 137 (100), 93 (23), 69 (25), 57 (47), 41 (16)

5.9.2 *tert*-Butyl pent-3-en-2-ylcarbamate 113

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 40 h, bei einer Reaktionstemperatur von $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bzw. 24 h bei einer Reaktionstemperatur von $0\text{ }^\circ\text{C}$. Als Ligand wurde (*rac*)-BINAP und als Allylsubstrat das 1,3-Dimethylallylmethylcarbonat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumsalzes erfolgt nach den Arbeitsvorschriften 4a und 4c. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: *tert*-Butylcarbamate **112**.

***tert*-Butyl pent-3-en-2-ylcarbamate:**

GC/MS: 2.54 min, m/z (%) = 102 (9), 59 (100), 57 (70), 43 (16), 41 (49)



Nach der Auswertung der GC/MS Analyse handelt es sich hierbei um die Ausgangssubstanz **112**.

5.9.3 *tert*-Butyl N-(prop-2-en-1-yl)carbamat 114

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 24 h, bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C. Als Ligand wurde (*rac*)-BIPHEP und als Allylsubstrat das Allylmethylcarbonat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumsalzes erfolgt nach den Arbeitsvorschriften 4a oder 4c für die Darstellung mit der Base. Für die Darstellung ohne Verwendung der Base wurde anstelle des Aninons die äquimolare Menge an *tert*-Butylcarbamate in THF, abs. gelöst und nach der Vorschrift allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 zugetropft. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: *tert*-Butylcarbamate **112**.

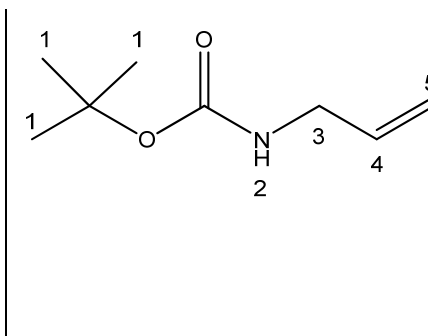
Kondensation:

Parameter: $4.1 \cdot 10^{-2}$ mbar, 65-72 °C (Wasserbad),

Ausbeute: 471 mg (3 mmol, 60 % d. Th.)

tert-Butyl N-(prop-2-en-1-yl)carbamate:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.45 (s, 9 H, H-1), 3.67-3.78 (m, 2 H, H-3), 4.58-breit (s, 1 H, H-2), 5.08-5.21 (m, 2 H, H-5), 5.79-5.88 (m, 1 H, H-4), ppm



GC/MS: 3.83 min, m/z (%) = 142 (2), 101 (100), 84 (2), 57 (72), 41 (44)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur^[106] überein.

5.9.4 3-(Pent-3-en-2-yl)oxazolidin-2-on 116

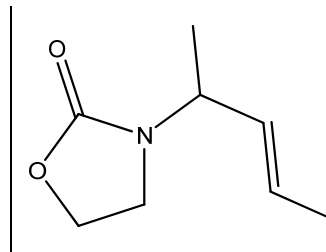
Die Darstellung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 durchgeführt. Die Reaktionszeit beträgt 24 h, bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C. Als Ligand wurde (*rac*)-BINAP und als Allylsubstrat das 1,3-Dimethylallylmethylcarbonat

5 Experimentalteil

eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumsalzes wurde nach den Arbeitsvorschriften 4a, 4b und 4c versucht. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: Oxazolidin-2-on **115**.

3-(Pent-3-en-2-yl)oxazolidin-2-on:

GC/MS: 4.51 min, m/z (%) = 88 (6) [$M^+ + 1$], 87 (100) [M^+], 59 (44), 42 (22)



Nach der Auswertung der GC/MS Analyse handelt es sich hierbei um die Substanz **115**.

5.10 Nitrile

5.10.1 2-Benzylpent-4-en-nitril **118**

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 40 h, bei einer Reaktionstemperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Als Allylsubstrat wurde das Diethylallylphosphat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumenolats erfolgt nach den Arbeitsvorschriften 4a 4b und 4d. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: 3-Phenylpropionitril **117**.

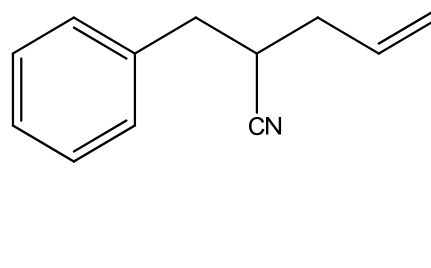
Säulenchromatographie (SC):

Laufmittel: Chloroform, $R_f = 0.71$

Ausbeute: 214 mg (1.3 mmol, 25 % d. Th.)

2-Benzylpent-4-en-nitril:

GC/MS: 6.41 min, m/z (%) = 172 (2) [$M^+ + 1$], 171 (9) [M^+], 156 (2), 144 (2), 129 (9), 115 (2), 91 (100), 77 (2), 65 (9), 51(2)



Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur^[107] überein.

5.10.2 2-Benzyl-2-(prop-2-en-1-yl)pent-4-ennitril 119

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 40 h, bei einer Reaktionstemperatur von -78 °C. Als Allylsubstrat wurde Diethylallylphosphat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumsalzes erfolgt nach den Arbeitsvorschriften 4a, 4b und 4d. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: 3-Phenylpropionitril **117**.

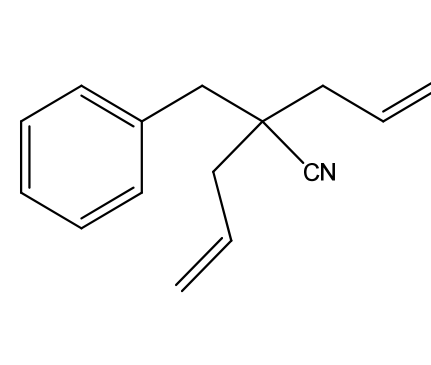
Säulenchromatographie (SC):

Laufmittel: Chloroform, R_f = 0.65

Ausbeute: 332 mg (1.3 mmol, 26 % d. Th.)

2-Benzyl-2-(prop-2-en-1-yl)pent-4-enenitril:

GC/MS: 8.32 min, m/z (%) = 255 (2) [M^+], 214 (19), 196 (5), 168 (5), 156 (9), 129 (5), 115 (5), 91 (100), 77 (2), 65 (7), 51 (2), 41 (16)



5.10.3 2-Benzyl-2-methyl-2-(prop-2-en-1-yl)nitril 121

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 40 h, bei einer Reaktionstemperatur von -78°C . Als Allylsubstrat wurde Diethylallylphosphat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumsalzes erfolgt nach den Arbeitsvorschriften 4a und 4b. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: 2-Phenylpropionitril **120**.

Säulenchromatographie (SC):

Laufmittel: Chloroform, $R_f = 0.76$

Ausbeute: 454 mg (2.7 mmol, 53 % d. Th.)

Drehwert:

$[\alpha]_D^{20} = + 2.11^{\circ}$ in Aceton

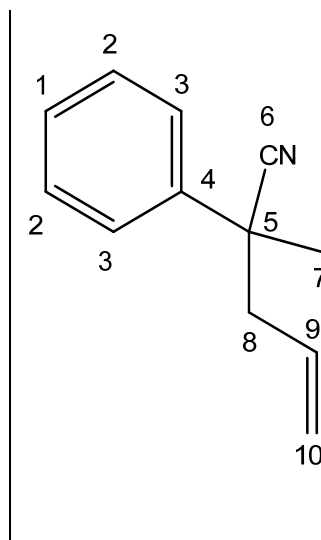
Massenfeinbestimmung HR-MS:

berechnet 171.10480

gemessen 171.10220

2-Benzyl-2-methyl-2-(prop-2-en-1-yl)nitril:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.42$ (s, 3 H, H-7), 2.61 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 13.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, 1 H, H-8), 2.68 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 13.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 1 H, H-8), 5.13-5.18 (m, 2 H, H-10), 5.66-5.75 (m, 1 H, H-9), 7.31 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 1 H, H-1), 7.39 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz 2 H, H-2), 7.45 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.25$ Hz 2 H, H-3) ppm



$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.5$ (C-7), 42.1 (C-5), 46.3 (C-8), 120.1 (C-10), 123.1 (C-6), 125.6 (C-2), 127.8 (C-1), 128.8 (C-3), 131.9 (C-9), 139.8 (C-4) ppm

GC/MS: 5.80 min, m/z (%) = 172 (3) [$M^+ + 1$], 171 (28) [M^+], 130 (100), 103 (38), 77 (13), 51 (3), 39 (3)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[107] überein

5.10.4 2,3-Dimethyl-2-phenyl-4-hexennitril 122

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 40 h, bei einer Reaktionstemperatur von -78 °C. Als Allylsubstrat wurde 1,3-Dimethylallylmethylcarbonat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumsalzes erfolgt nach den Arbeitsvorschriften 4a und 4b. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: 2-Phenylpropionitril **120**.

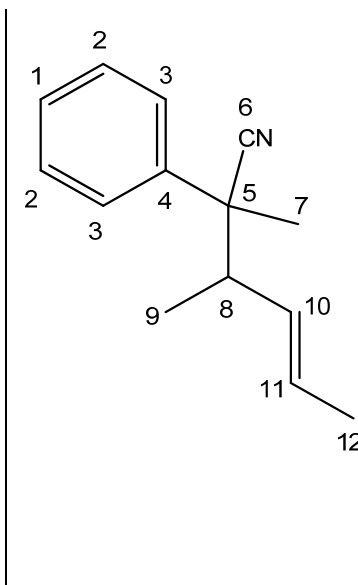
Säulenchromatographie (SC):

Laufmittel: Chloroform, R_f = 0.70

Ausbeute: 776 mg (3.9 mmol, 78 % d. Th.)

2,3-Dimethyl-2-phenyl-4-hexennitril:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.90 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.9 Hz, 3 H, H-9) 1.11 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.9 Hz, 3 H, H-9), 1.58 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.6 Hz, 3 H, H-12), 1.63 (s, 3 H, H-7), 1.70 (s, 3 H, H-7), 1.73 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.3 Hz, 3 H, H-12), 2.45-2.52 (m, 1 H, H-8), 2.53-2.60 (m, 1 H, H-8), 5.14-5.22 (m, 1 H, H-10), 5.32-5.41 (m, 1 H, H-11), 5.46-5.53 (m, 1 H, H-10), 5.56-5.64 (m, 1 H, H-11), 7.27-7.44 (m, 10 H, H-1, H-2, H-3) ppm



5 Experimentalteil

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 16.1, 17.3 (C-9), 17.9, 21.4 (C-12), 23.9, 26.4 (C-7), 31.2, 37.2 (C-5), 46.5, 47.3 (C-8), 125.9, 126.5 (C-6), 126.6, 126.7 (C-11), 127.5, 127.6 (C-1), 128, 128.1 (C-3), 128.3, 128.4 (C-2), 128.7, 129.1 (C-10), 130.5, 131.2 (C-4) ppm

GC/MS: 6.69/6.74 min, m/z (%) = 199 (2) [M⁺], 131 (68), 116 (5), 103 (9), 91 (2), 77 (7), 69 (100), 51 (2), 41 (30)

5.10.5 2-isopropyl-2-phenylpent-4-enitril **124**

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 40 h, bei einer Reaktionstemperatur von -78 °C. Als Allylsubstrat wurde Diethylallylphosphat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumsalzes erfolgt nach der Arbeitsvorschrift 4a. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: 3-Methyl-2-Phenylbutyronitril **123**.

Säulenchromatographie (SC):

Laufmittel: Chloroform, R_f = 0.78

Ausbeute: 527 mg (2.7 mmol, 53 % d. Th.)

Drehwert:

$[\alpha]_D^{20} = + 11.60^\circ$ in Aceton

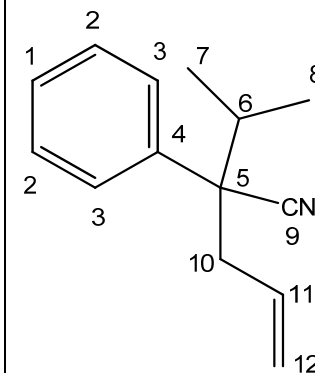
Massenfeinbestimmung HR-MS:

berechnet 199.13610

gemessen 199.13440

2-isopropyl-2-phenylpent-4-enitril:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.81 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.9 Hz, 6 H, H-7, H-8), 2.11-2.21 (m, 1 H, H-6), 2.64 (dd, $^2J_{\text{H,H}}$ = 13.9 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.6 Hz, 1 H, H-10), 2.85 (dd, $^2J_{\text{H,H}}$ = 14.0 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.4 Hz, 1 H, H-10), 5.02-5.11 (m, 2 H, H-12), 5.42-5.51 (m, 1 H, H-11), 7.29-7.33 (m, 1 H, H-1), 7.35-7.41 (m, 4 H, H-2, H-3) ppm



$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 18.5 und 18.7 (C-7, C-8), 33.8 (C-6), 37.0 (C-10), 42.0 (C-5), 119.4 (C-12), 120.9 (C-8), 126.7 (C-2), 127.6 (C-1), 128.6 (C-3), 132.2 (C-11), 137.5 (C-4) ppm

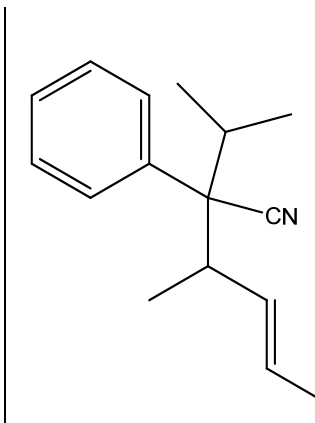
GC/MS: 4.45 min, m/z (%) = 200 (9) [$\text{M}^+ + 1$], 199 (58) [M^+], 184 (2), 158 (100), 143 (30), 130 (30), 116 (35), 91 (33), 77 (12), 63 (2), 51 (7), 41 (9)

5.10.6 3-Methyl-2-phenyl-2-(propan-2-yl)hex-4-enitril 125

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 40 h, bei einer Reaktionstemperatur von -78°C . Als Allylsubstrat wurde 1,3-Dimethylallylcarbonat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumsalzes erfolgt nach der Arbeitsvorschrift 4a. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: 3-Methyl-2-Phenylbutyronitril **123**.

3-Methyl-2-phenyl-2-(propan-2-yl)hex-4-enitril:

GC/MS: 4.45 min, m/z (%) = 160 (2) [$\text{M}^+ + 1$], 159 (9) [M^+], 117 (100), 90 (11), 77 (2), 63 (2), 51 (2), 43 (7)



Nach der Auswertung des GC/MS Analyse handelt es sich hierbei um die Ausgangssubstanz **123**.

5.10.7 2-Cyclohexyl-2-phenylpent-4-enitril **127**

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 40 h, bei einer Reaktionstemperatur von -78 °C. Als Allylsubstrat wurde Diethylallylphosphat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumsalzes erfolgt nach der Arbeitsvorschrift 4a. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: 2-Cyclohexyl-2-phenylacetonitrile **126**.

Säulenchromatographie (SC):

Laufmittel: Aceton, $R_f = 0.84$

Ausbeute: 1 g (4.2 mmol, 84 % d. Th.)

Drehwert:

$[\alpha]_D^{20} = + 6.18^\circ$ in Aceton

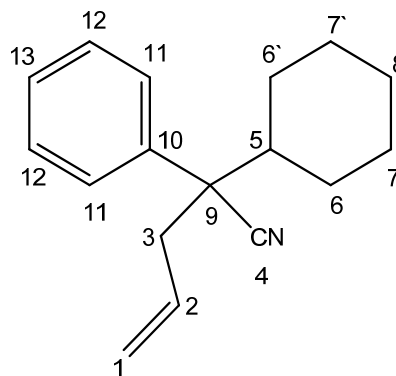
Massenfeinbestimmung HR-MS:

berechnet 239.16740

gemessen 239.16530

2-Cyclohexyl-2-phenylpent-4-enitril:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.93-1.11 (m, 4 H, H-6, H-6', H-7, H-7'), 1.14-1.29 (m, 4 H, H-8, H-7, H-7') 1.73-1.80 (m, 2 H, H-6, H-6') 1.64-1.72 (m, 1 H, C-5), 2.54 (dd, $^2J_{\text{H,H}}$ = 13.9 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.6 Hz, 1 H, H-3), 2.78 (dd, $^2J_{\text{H,H}}$ = 13.9 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.6 Hz, 1 H, H-3), 4.89-5.01 (m, 2 H, H-1), 5.32-5.42 (m, 1 H, H-2), 7.17-7.21 (m, 1 H, H-13), 7.27-7.28 (m, 4 H, H-11, H-12) ppm



$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 25.6 (C-8), 26.2 (C-7), 28.6 (C-6), 30.9 (C-3), 41.5 (C-9), 46.4 (C-5), 119.4 (C-1), 121.3 (C-4), 126.7 (C-11), 127.5 (C-13), 138.4 (C-12), 132.2 (C-2), 137.4 (C-10) ppm

GC/MS: 8.87 min, m/z (%) = 240 (6) [$\text{M}^+ + 1$], 239 (28) [M^+], 198 (28), 171 (19), 156 (100), 142 (16), 130 (28), 116 (41), 91 (13), 81 (31), 55 (19), 41 (16)

5.10.8 2-Cyclohexyl-3-methyl-2-phenylpent-4-enitril 128

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 40 h, bei einer Reaktionstemperatur von -78°C . Als Allylsubstrat wurde Diethylallylphosphat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumsalzes erfolgt nach der Arbeitsvorschrift 4a. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: 2-Cyclohexyl-2-phenylacetonitrile **126**.

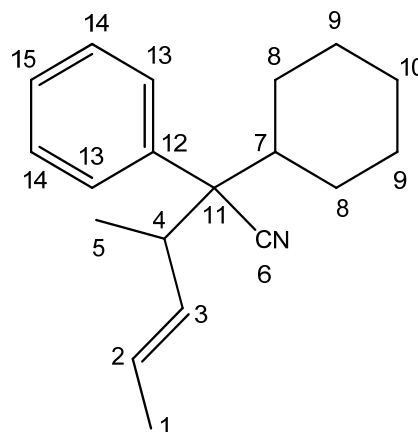
Säulenchromatographie (SC):

Laufmittel: Choroform, R_f = 0.76

Ausbeute: 187 mg (0.7 mmol, 14 % d. Th.)

2-Cyclohexyl-3-methyl-2-phenylpent-4-enitril:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.35 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.6 Hz, 3 H, H-5), 1.64-1.69 (m, 3 H, H-7, H-8), 1.70 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.3 Hz, 3 H, H-1), 1.71-1.88 (m, 8 H, H-8, H-9, H-10), 5.11-5.18 (m, 1 H, H-4), 5.46-5.53 (m, 1 H, H-2), 5.73-5.81 (m, 1 H, H-3), 7.27-7.38 (m, 5 H, H-13, H-14, H-15), ppm



$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 17.7 (C-5), 20.3 (C-1), 25.8 (C-9), 25.9 (C-10), 29.5 (C-8), 31.2 (C-7), 42.7 (C-4), 44.3 (C-7), 120.1 (C-2), 127.9 (C-15), 128.8 (C-13), 129.1 (C-14), 130.2 (C-3), 134.7 (C-12) ppm

GC/MS: 9.40/9.42 min, m/z (%) = 199 (100), 184 (3), 170 (9), 156 (16), 129 (6), 115 (6), 69 (100), 41 (28)

5.10.9 1-(Prop-2-en-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-carbonitril 130

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 40 h, bei einer Reaktionstemperatur von -78°C . Als Allylsubstrat wurde Diethylallylphosphat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumsalzes erfolgt nach der Arbeitsvorschrift 4a. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: Cyanotetralin **129**.

Säulenchromatographie (SC):

Laufmittel: Chloroform, R_f = 0.68

Ausbeute: 345 mg (1.8 mmol, 35 % d. Th.)

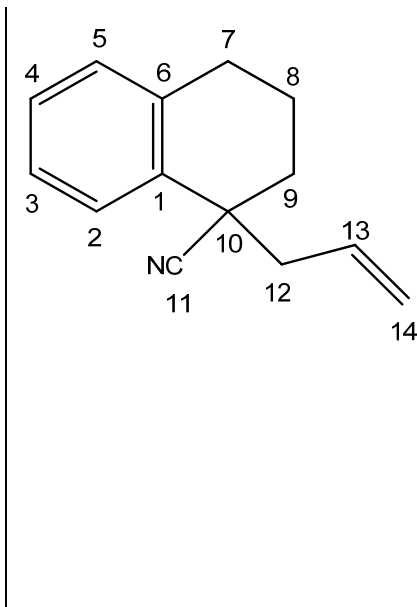
5 Experimentalteil

Massenfeinbestimmung HR-MS:

berechnet	197.12045
gemessen	197.11950

1-(Prop-2-en-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-carbonitril:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.83-1.96 (m, 2 H, H-8), 2.07 (ddd, $^2J_{\text{H,H}} = 13.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 3.7$ Hz, 1 H, H-9), 2.13-2.20 (m, 1 H, H-9), 2.60 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 14.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz 1 H, H-12), 2.75-2.88 (m, 4 H, H-7, H-9, H-12), 5.17-5.27 (m, 2 H, H-14), 5.81-5.91 (m, 1 H, H-13), 7.11 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 1 H, H-5), 7.18-7.27 (m, 2 H, H-3, H-4), 7.48 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 1 H, H-2) ppm



$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 18.5 (C-8), 28.9 (C-7), 32.0 (C-10), 39.7 (C-9), 44.9 (C-12), 118.0 (C-14), 120.2 (C-11), 126.6 (C-2), 127.8 (C-3), 127.9 (C-14), 129.7 (C-5), 134.5 (C-1), 136.1 (C-6) ppm

GC/MS: 8.87 min, m/z (%) = 198 (3) [$\text{M}^+ + 1$], 197 (19) [M^+], 156 (42), 129 (100), 115 (8), 89 (1), 77 (3), 51 (3), 39 (1)

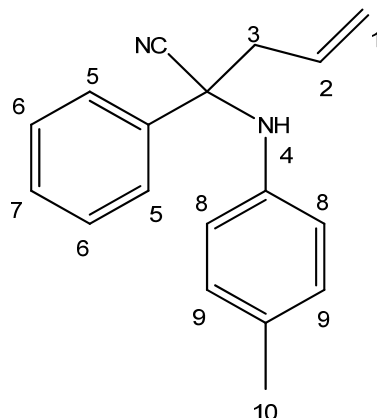
5.10.10 2-[(4-Methylphenyl)amino]-2-phenylpent-4-enitril 132

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 40 h, bei einer Reaktionstemperatur von -78°C . Als Allylsubstrat wurde Diethylallylphosphat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumsalzes erfolgt nach der Arbeitsvorschrift 4d. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: 2-Phenyl-2-(*p*-tolylamino)acetonitril **131**.

2-[(4-Methylphenyl)amino]-2-phenylpent-4-enitril:

GC/MS: 9.75 min, m/z (%) = 223 (3) [$M^+ + 1$], 222 (22) [M^+], 195 (98), 194 (100), 180 (3), 152 (3), 106 (41), 91 (28), 65 (19), 39 (3)

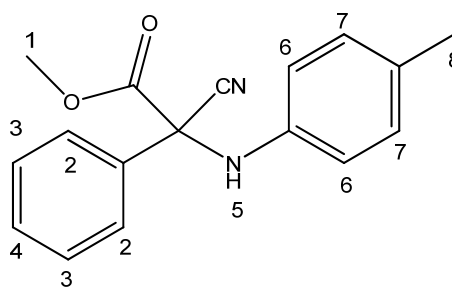
Nach der Auswertung der GC/MS Analyse handelt es sich hierbei um die Ausgangssubstanz **131**.

**5.10.11 Methyl 2-cyano-2-[(4-methylphenyl)amino]-2-phenylacetat 133**

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 24 h, bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C. Als Allylsubstrat wurde Allylmethylcarbonat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumenolats erfolgt nach der Arbeitsvorschrift 4d. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: 2-Phenyl-2-(p-tolylamino)acetonitril **131**. Umsatz: 187 mg (0.7 mmol, 14% d. Th.).

Methyl 2-cyano-2-[(4-methylphenyl)amino]-2-phenylacetat:

GC/MS: 9.69 min, m/z (%) = 256 (3), 255 (9), 199 (100), 118 (9), 91 (21), 77 (3), 65 (3)

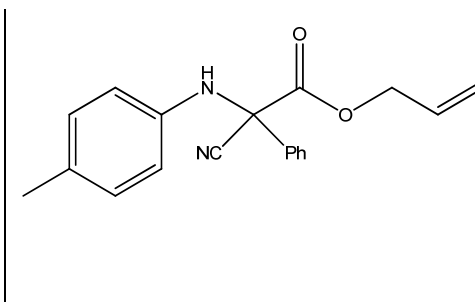


5.10.12 Prop-2-en-1-yl-2-cyano-2[(4-methylphenyl)amino]-2-phenylacetat 134

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 24, h bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C. Als Allylsubstrat wurde Allylcarbonat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumenolats erfolgt nach der Arbeitsvorschrift 4d. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: 2-Phenyl-2-(*p*-tolylamino)acetonitril **131**. Umsatz: 199 mg (0.7 mmol, 13 % d. Th.).

Prop-2-en-1-yl-2-cyano-2[(4-methylphenyl)amino]-2-phenylacetat:

GC/MS: 10.29 min, m/z (%) = 282 (3), 281 (9), 196 (100), 180 (3), 118 (9), 104 (3), 91 (18), 77 (3), 65 (6), 41 (3)

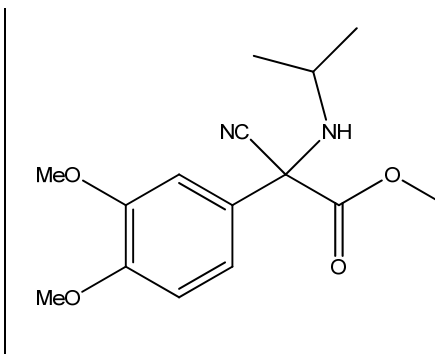


5.10.13 Methyl 2-cyano-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-(propan-2-ylamino)acetat 136

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 24 h, bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C. Als Allylsubstrat wurde Diethylallylphosphat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumenolats erfolgt nach der Arbeitsvorschrift 4d. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-(isopropylamino)acetonitril **135**. Umsatz: 254 mg (0.9 mmol, 17 % d. Th.).

methyl 2-cyano-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-(propan-2-ylamino)acetat:

GC/MS: 8.81 min, m/z (%) = 206 (21), 164 (100), 148 (3), 120 (3), 103 (3), 92 (3), 77 (3), 59 (3), 43 (3)

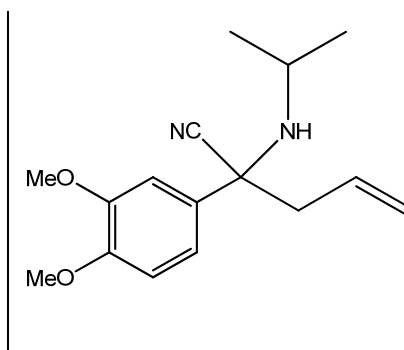


5.10.14 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(propan-2-ylamino)pent-4-enitril **137**

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 24 h, bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C. Als Allylsubstrat wurde Diethylallylphosphat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumenolats erfolgt nach der Arbeitsvorschrift 4d. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-(isopropylamino)acetonitril **135**.

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(propan-2-ylamino)pent-4-enitril:

GC/MS: 7.46 min, m/z (%) = 207 (76), 192 (100), 176 (12), 165 (28), 151 (16), 120 (3), 103 (3), 92 (3), 77 (6), 43 (3)



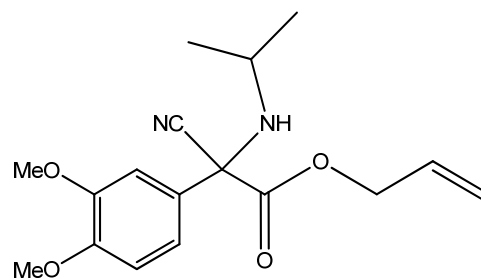
Nach der Auswertung der GC/MS Analyse handelt es sich hierbei um die Ausgangssubstanz **135**.

5.10.15 Prop-2-en-1-yl-2-cyano-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-(propan-2-ylamino)acetat **138**

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 24 h, bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C. Als Allylsubstrat wurde Allylmethylcarbonat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumsalzes erfolgt nach der Arbeitsvorschrift 4d. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-(isopropylamino)acetonitril **135**. Umsatz 206 mg (0.7 mmol, 13 % d. Th.).

Prop-2-en-1-yl-2-cyano-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-(propan-2-ylamino)acetat:

GC/MS: 4.45 min, m/z (%) = 298 (6), 250 (6), 206 (27), 164 (100), 148 (6), 120 (3), 103 (3), 92 (3), 77 (3), 41 (3)

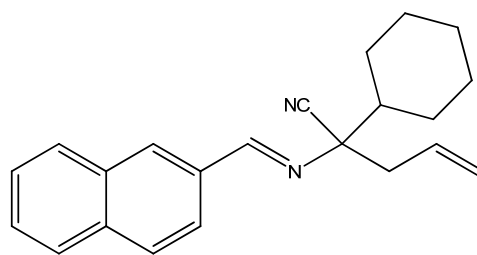


5.10.16 2-Cyclohexyl-2-[(naphthalen-2-ylmethyliden)amino]pent-4-enitril 140

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 24 h bei RT. Als Allylsubstrat wurde Allylcarbonat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumsalzes erfolgt nach der Arbeitsvorschrift 4e. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: 2-Cyclohexyl-2-(naphthalen-2-ylmethylidenamino)acetonitril **139**.

2-Cyclohexyl-2-[(naphthalen-2-ylmethyliden)amino]pent-4-enitril:

GC/MS: 12.69 min, m/z (%) = 277 (9) [$M^+ + 1$], 276 (57) [M^+], 236 (7), 208 (16), 194 (89), 167 (100), 155 (41), 139 (27), 127 (23), 115 (7), 101 (2), 84 (9), 77 (5), 55 (34), 41 (16)



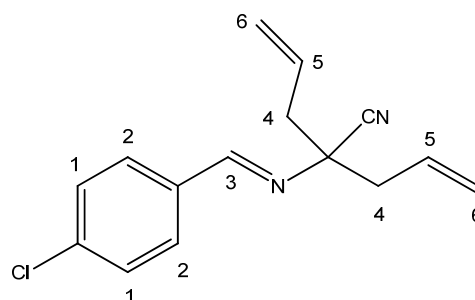
Nach der Auswertung der GC/MS Analyse handelt es sich hierbei um die Ausgangssubstanz **139**.

5.10.17 2-[[[(4-Chlorophenyl)methyliden]amino]-2-(prop-2-en-1-yl)pent-4-enitril **142**

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 24 h, bei RT. Als Allylsubstrat wurde Diethylallylphosphat eingesetzt. Die Darstellung des Lithiumsalzes erfolgt nach der Arbeitsvorschrift 4e. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: 2-(4-chlorobenzylidenamino)acetonitril **141**. Umsatz: 864 mg (3.4 mmol, 67 % d. Th.).

2-[[[(4-chlorophenyl)methyliden]amino].2-(prop-2-en-1-yl)-4-en-nitril:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.65 (dd, $^2J_{\text{H,H}}$ = 13.6 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.3 Hz, 4 H, H-4), 5.17-5.22 (m, 4 H, H-6), 5.67-5.78 (m, 2 H, H-5), 7.41 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.5 Hz, 2 H, H-1), 7.73 (d, 2 H, H-2), 8.37 (s, 1 H, H-3)) ppm



GC/MS: 8.73 min, m/z (%) = 258 (9) [M^+], 217 (100), 192 (15), 165 (72), 152 (16), 138 (34), 125 (37), 111 (13), 89 (34), 77 (6), 53 (9), 41 (13)

5.11 Alkyl Grignard Verbindungen

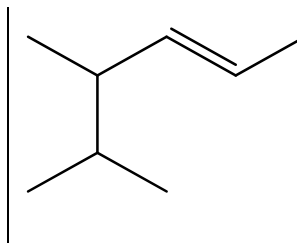
5.11.1 2,3-Dimethylhex-4-en **145**

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 24 h, bei RT. Als Allylsubstrat wurde 1,3-Dimethylallylcarbonat eingesetzt. Die Darstellung der metallorganischen Verbindung **144** erfolgt nach der folgenden Vorschrift: In einem 50 mL-Dreihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuuminlinie, Tropftrichter und Septum werden (146 mg, 6 mmol) Magnesiumspäne zugegeben, mehrmals sekuriert und mit 3 mL Tetrahydrofuranon (abs.) suspendiert. Hierzu wird aus dem Tropftrichter das in 5 mL Tetrahydrofuran (abs.) gelöste 2-Brompropan

143 (615 mg, 5 mmol) so zugetropft, dass die Reaktion startet und in Gang gehalten wird. Nach vollständiger Zugabe wird die Lösung mit weiteren 5 mL Tetrahydrofuran (abs.) versetzt, 2 h bei RT gerührt und anschließend auf 0 °C abgekühlt. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: 2-Brompropan **143**.

2,3-Dimethylhex-4-en:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.83$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 6H, C-1 und C-3), 3.72-3.78(m, 1H, C-2) ppm



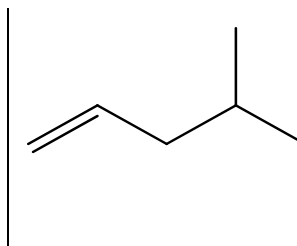
Nach der Auswertung handelt es sich hierbei um die Ausgangssubstanz **143**.

5.11.2 2-Methylpent-2-en 146

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 24 h bei RT. Als Allylsubstrat wurde Allylmethylcarbonat eingesetzt. Die Darstellung der Metallorganischenverbindung **144** erfolgt nach der folgenden Vorschrift: In einem 50 mL-Dreihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuumlinie, Tropftrichter und Septum werden (146 mg, 6 mmol) Magnesiumspäne zugegeben, mehrmals sekuriert und mit 3 mL Tetrahydrofuranon (abs.) suspendiert. Hierzu wird aus dem Tropftrichter das in 5 mL Tetrahydrofuran (abs.) gelöste 2-Brompropan **143** (615 mg, 5 mmol) so zugetropft, dass die Reaktion startet und in Gang gehalten wird. Nachdem vollständiger Zugabe der Lösung wird mit weiteren 5 ml Tetrahydrofuran (abs.) versetzt, 2 h bei RT gerührt und anschließend auf 0 °C abgekühlt. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: 2-Brompropan **143**.

2-Methylpent-4-en:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.83$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 6H, C-1 und C-3), 3.72-3.78(m, 1H, C-2) ppm



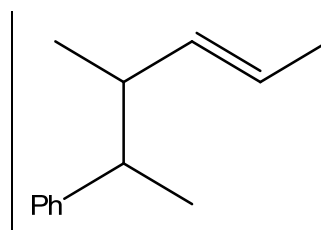
Nach der Auswertung handelt es sich hierbei um die Ausgangssubstanz **143**.

5.11.3 3-Methyl-2-phenylhex-4-en 149

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 24 h bei RT. Als Allylsubstrat wurde 1,3-Dimethylallylcarbonat eingesetzt. Die Darstellung der metallorganischen Verbindung **148** erfolgt nach der folgenden Vorschrift: In einem 50 mL-Dreihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuumlínie, Tropftrichter und Septum werden (146 mg, 6 mmol) Magnesiumspäne zugegeben, mehrmals sekuriert und mit 3 ml Tetrahydrofuranon (abs.) suspendiert. Hierzu wird aus dem Tropftrichter das in 5 ml Tetrahydrofuran (abs.) gelöste 1-Brom-1-phenylethan (925 mg, 5 mmol) so zugetropft, dass die Reaktion startet und in Gang gehalten wird. Nach vollständiger Zugabe wird die Lösung mit weiteren 5 mL Tetrahydrofuran (abs.) versetzt, 2 h bei RT gerührt und anschließend auf 0 °C abgekühlt. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: 1-Brom-1-phenylethan **147**.

3-Methyl-2-phenylhex-4-en:

GC/MS: 7.60 min, m/z (%) = 210 (5) [M⁺], 178 (1), 165 (1), 152 (1), 105 (100), 77 (8)



Nach der Auswertung handelt es sich hierbei um das Dimer **150**.

5.11.4 2,3-Diphenylbutan 150

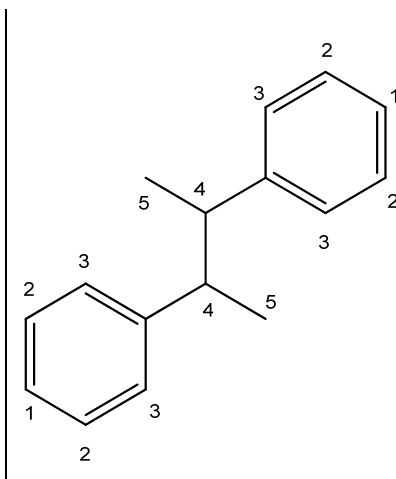
Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 24 h bei RT. Als Allylsubstrat wurde 1,3-Dimethylallylcarbonat eingesetzt. Die Darstellung der metallorganischen Verbindung **148** erfolgt nach der folgenden Vorschrift: In einem 50-mL-Dreihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuumlínie, Tropftrichter und Septum werden (146 mg, 6 mmol) Magnesiumspäne zugegeben, mehrmals sekuriert und mit 3 mL Tetrahydrofuranon (abs.) suspendiert. Hierzu wird aus dem Tropftrichter das in 5 mL Tetrahydrofuran (abs.) gelöste 1-Brom-1-phenylethan (925 mg, 5 mmol) so zugetropft, dass die Reaktion startet und in

Gang gehalten wird. Nach vollständiger Zugabe wird die Lösung mit weiteren 5 mL Tetrahydrofuran (abs.) versetzt, 2 h bei RT gerührt und anschließend auf 0 °C abgekühlt. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: 1-Brom-1-phenylethan **147**.

2,3-Diphenylbutan:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.02 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.3 Hz, 6H, H-5), 2.78-2.82 (m, 2H, H-4), 7.22 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.3 Hz, 6 H, H-1, H-2), 7.41 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.4 Hz, 4 H, H-3) ppm

GC/MS: 7.60 min, m/z (%) = 210 (5) [M^+], 178 (1), 165 (1), 152 (1), 105 (100), 77 (8)



Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur^[108] überein.

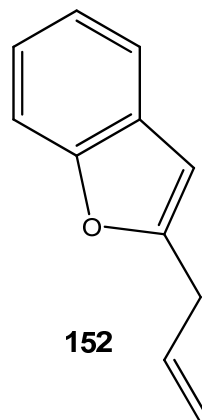
5.11.5 2-(Prop-2-en-1-yl)-1-benzofuran **152**

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 24 h bei RT. Als Allylsubstrat wurde Diethylallylphosphat eingesetzt. Die Darstellung der metallorganischen Verbindung erfolgt nach der folgenden Vorschrift: In einem 50-mL-Dreihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuuminlinie, Tropftrichter und Septum werden (146 mg, 6 mmol) Magnesiumspäne zugegeben, mehrmals sekuriert und mit 3 mL Tetrahydrofuranon (abs.) suspendiert. Hierzu werden aus dem Tropftrichter das in 5 mL Tetrahydrofuran (abs.) gelöste 1,2-Dibromethan (470 mg, 2.5 mmol) so zugetropft, dass die Reaktion startet und in Gang gehalten wird. Nach vollständiger Zugabe wird die Lösung mit weiteren 5 mL Tetrahydrofuran (abs.) versetzt und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wird diese Mischung auf 0 °C abgekühlt und das nach der Vorschrift 4b erzeugte Anion des Benzofuran **151** zu der Grignardlösung gegeben. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: 1-Benzofuran **151**.

2-(Prop-2-en-1-yl)-1-benzofuran:

GC/MS: 3.15 min, m/z (%) = 119 (10) [$M^+ + 1$], 118 (100) [M^+], 90 (31), 89 (34), 63 (13), 45 (3), 39 (3)

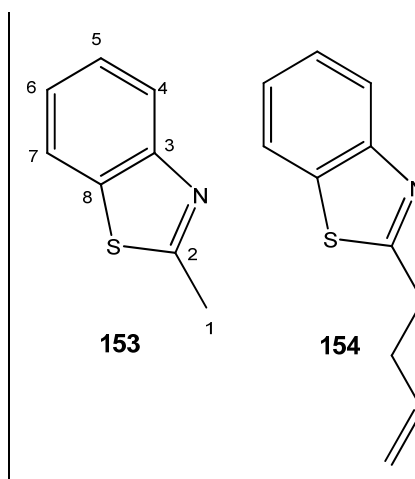
Nach der Auswertung handelt es sich hierbei um die Ausgangssubstanz **151**.

**5.11.6 2-(But-3-enyl)benzothiazol 154**

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3. Die Reaktionszeit beträgt 24 h, bei RT. Als Allylsubstrat wurde Diethylallylphosphat eingesetzt. Die Darstellung der metallorganischen Verbindung erfolgt nach der folgenden Vorschrift: In einem 50 mL-Dreihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuuminie, Tropftrichter und Septum werden (146 mg, 6 mmol) Magnesiumspäne zugegeben, mehrmals sekuriert und mit 3 mL Tetrahydrofuranon (abs.) suspendiert. Hierzu werden aus dem Tropftrichter das in 5 mL Tetrahydrofuran (abs.) gelöste 1,2-Dibromethan (470 mg, 2.5 mmol) so zugetropft, dass die Reaktion startet und in Gang gehalten wird. Nach vollständiger Zugabe wird die Lösung mit weiteren 5 mL Tetrahydrofuran (abs.) versetzt und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wird diese Mischung auf 0°C abgekühlt und das nach der Vorschrift 4b erzeugte Anion des 2-Methylbenzothiazols **153** zu der Grignardlösung gegeben. Ansatzgröße (baA): 5 mmol, Ausgangssubstanz: 2-Methylbenzothiazol **153**.

2-(But-3-enyl)benzothiazol:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.8 (s, 3H, H-1), 7.34 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.6 Hz, 1 H, H-5), 7.44 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.7 Hz, 1 H, H-6), 7.82 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.9 Hz, 1 H, H-4), 7.95 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.2 Hz, 1 H, H-7) ppm



$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 20.1 (C-1), 121.4 (C-4), 122.4 (C-7), 124.7 (C-6), 125.9 (C-5), 135.6 (C-8), 153.4 (C-3), 166.9 (C-2) ppm

GC/MS: 8.73 min, m/z (%) = 150 (12) [$\text{M}^+ + 1$], 149 (100) [M^+], 121 (6), 117 (7), 108 (23), 82 (6), 69 (15)

Nach der Auswertung handelt es sich hierbei um die Ausgangssubstanz **153**.

5.12 Bestimmung der absoluten Konfiguration**5.12.1 1-[(1S)-Methylethan-2-ol-1-yl]pyrrolidin 158**

Die Darstellung erfolgt nach der Literaturvorschrift ^[109]. Ansatzgröße (baA): 10 mmol, Ausgangssubstanz: (S)-(+)-2-Amino-1-propanol.

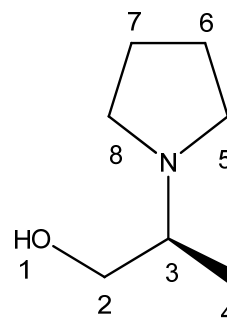
Umsatz: 1.29 g (10 mmol, 100 % d. Th.*)

Drehwert:

$[\alpha]_D^{20} = + 5.0^\circ$ in Methanol

1-[(1S)-Methylethan-2-ol-1-yl]pyrrolidin:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): δ = 1.46 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.8 Hz, 3 H, H-4), 1.82-1.91 (m, 4 H, H-6, H-7), 2.10-2.21 (m, 4 H, H-5, H-8), 3.38-3.49 (m, 1 H, H-3), 3.51-3.64 (m, 1 H, H-2), 3.65-3.80 (m, 1 H, H-2), 3.95 (s, 1 H, H-1) ppm



$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, D_2O): δ = 12.1 (C-4), 23.1 (C-6, C-7), 60.7 (C-5, C-8), 61.7 (C-3), 67.6 (C-2) ppm

GC/MS: 5.06 min, m/z (%) = 129 (1) [M^+], 98 (100), 84 (5), 70 (8), 56 (18), 41 (7)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen des Patents mit der Nr.: WO2003/91239 von 2003 überein.

5.12.2 1-[(1S)-Methylethan-2-ol-1-yl]piperidin 159

Die Darstellung erfolgt nach der Literaturvorschrift ^[109]. Ansatzgröße (baA): 10 mmol, Ausgangssubstanz (S)-(+)-2-Amino-1-propanol.

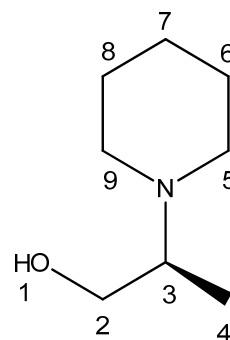
Umsatz: 1.43 g (10 mmol, 100 % d. Th.*)

Drehwert:

$[\alpha]_D^{20} = + 7.212^\circ$ in Ethanol

1-[(1S)-Methylethan-2-ol-1-yl]Piperidin:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.35 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.9 Hz, 3 H, H-4), 1.73-2.09 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.12-2.43 (m, 2 H, H-7), 2.85-3.15 (m, 4 H, H-5, H-9), 3.42 breit (s, 1 H, H-1), 3.54-3.62 (m, 1H, H-3), 3.79 (dd, $^2J_{\text{H,H}}$ = 13.1 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.6 Hz, 1 H, H-2), 3.97 (dd, $^2J_{\text{H,H}}$ = 13.2 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 3.8 Hz, 1 H, H-2) ppm



GC/MS: 4.58 min, m/z (%) = 143 (2) [M^+], 128 (2), 112 (100), 95 (5), 84 (12), 69 (9), 56 (12), 41 (12)

Die spektroskopischen Daten stimmen weitestgehend mit denen in der Literatur ^[110] überein.

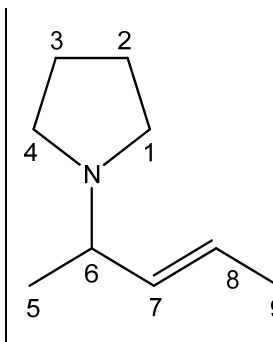
5.12.3 1-(Pent-3-en-2-yl)pyrrolidin 160

Die Darstellung erfolgt nach der Literaturvorschrift ^[111]. Ansatzgröße (baA): 2 mmol, Ausgangssubstanz: 1-(Pent-3-en-2-yl)pyrrolidin-2-on **63**.

Ausbeute: 0.42.3 mg (0.36 mmol, 18 % d. Th.^{*})

1-(Pent-3-en-2-yl)pyrrolidin:

GC/MS: 4.33 min, m/z (%) = 140 (1) [$\text{M}^+ + 1$], 139 (13) [M^+], 124 (100), 98 (29), 70 (17) [$\text{M}^+ - \text{Allyl}$], 55 (8), 41 (16)

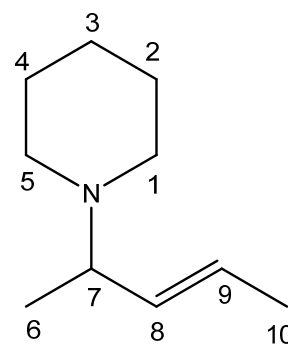


5.12.4 1-(Pent-3-en-2-yl)piperidin 161

Die Darstellung erfolgt nach der Literaturvorschrift ^[111]. Ansatzgröße (baA): 2.3 mmol, Ausgangssubstanz: 1-(Pent-3-en-2-yl)piperidin-2-on **61**, Umsatz: 208 mg (1.36 mmol, 59 % d. Th.).

1-(pent-3-en-2-yl)piperidin:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.12 (d, ³J_{H,H} = 6.6 Hz, 3 H, H-10), 1.38-1.44 (m, 2 H, H-3), 1.54-1.60 (m, 4 H, H-2, H-4), 1.68 (d, ³J_{H,H} = 5.0 Hz, 3 H, H-6), 2.35-2.50 (m, 4 H, H-1, H-5), 3.45-3.50 (m, 1 H, H-7), 5.40-5.50 (m, 2 H, H-8, H-9)



GC/MS: 3.96 min, m/z (%) = 153 (8) [M⁺], 138 (100), 112 (15), 84 (8), 69 (7), 55 (4), 41 (11)

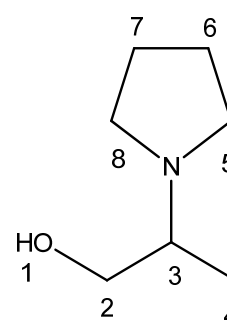
5.12.5 1-[1-Methylethan-2-ol-1-yl]pyrrolidin 158

Die Darstellung erfolgt nach der Literaturvorschrift ^[112]. Ansatzgröße (baA): 1 mmol, Ausgangssubstanz: 1-(Pent-3-en-2-yl)pyrrolidin **160**.

1-[1-Methylethan-2-ol-1-yl]pyrrolidin:

GC/MS: 4.33 min, m/z (%) = 140 (1) [M⁺+1], 139 (13) [M⁺], 124 (100), 98 (29), 70 (17) [M⁺ - Allyl], 55 (8), 41 (16)

Nach der Auswertung der GC/MS Analyse handelt es sich hierbei u.a. um die Ausgangssubstanz **160**.



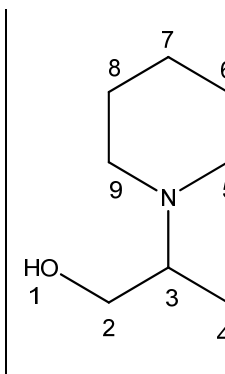
5.12.6 1-[1-Methylethan-2-ol-1-yl]piperidin 159

Die Darstellung erfolgt nach der Literaturvorschrift^[112]. Ansatzgröße (baA): 2 mmol, Ausgangssubstanz: 1-(pent-3-en-2-yl)piperidin **161**.

1-[1-Methylethan-2-ol-1-yl]piperidin:

GC/MS: 3.96 min, m/z (%) = 153 (8), 138 (100), 112 (15), 84 (8), 69 (7), 55 (4), 41 (11)

Nach der Auswertung der GC/MS Analyse handelt es sich hierbei u.a. um die Ausgangssubstanz **161**.



1-(1-Methylbutyl)pyrrolidin 164

Referenzsubstanz:.

In einem sekurierten 50 mL 2-Hals-Schlenkkolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, versehen mit einem Magnetrührstab, einem Septum und einem Innenthermometer werden 85 mg (1 mmol) des Pyrrolidins, gelöst in 4 mL THF, abs., vorgelegt und anschließend mittels einer Aceton/Trockeneis-Mischung auf -78 °C gekühlt. Dazu werden mit Hilfe einer sekurierten Spritze 0.63 mL (1 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 für 30 min. bei 0 °C gerührt. Anschließend wird erneut auf -78 °C abgekühlt und man tropft 151 mg (1 mmol) (*S*)-2-Brompentan hinzu. Hierbei darf die Innentemperatur -70 °C nicht übersteigen. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch erneut im Eis/Wasserbad für 24 h bei 0 °C gerührt.

Nach der vorgegebenen Reaktionszeit gibt man das gesamte Reaktionsgemisch in einen mit 150 mL Phosphat-Puffer (pH 7) befüllten Scheidetrichter und schüttelt die Mischung. Diese wird dreimal zu je 50 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das

5 Experimentalteil

Trockenmittel wird abfiltriert und hiernach das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Palladiumkatalysiert:

Die in 10 mL Methanol gelöste palladiumkatalysiert hergestellte Verbindung **160** wird in einen 50 mL-Einhalskolben mit Magnetrührstab gegeben, mit einer Spatelspitze 10% Pd/C-Katalysator versetzt und anschließend an die Hydrieranlage angeschlossen. Nach mehrmaligem Sekurieren und Begasen mit Wasserstoff, wird die Lösung 24 h bei RT und Normaldruck gerührt und anschließend über eine 3 cm dicke Kieselgelschicht der Katalysator abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird die hydrierte Verbindung **164** erhalten. Ansatzgröße (baA): 2 mmol, Ausgangssubstanz: 1-(Pent-3-en-2-yl)pyrrolidin **160**.

Säulenchromatographie (SC):

Laufmittel: Chloroform, $R_f = 0.68$

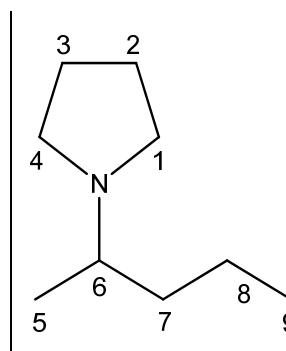
Ausbeute: 254 mg (1.8 mmol, 90 % d. Th.)

Drehwert:

$[\alpha]_D^{20} = +7.6^\circ$ in Ethanol

1-(1-Methylbutyl)pyrrolidin:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89$ (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3 H, H-5), 0.98 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3 H, H-9), 1.17-1.32 (m, 4 H, H-7, H-8), 1.52- 1.59 (m, 4 H, H-2, H-3), 2.08-2.21 (m, 4 H, H-1, H-4), 2.51-2.60 (m, 1 H, H-6), ppm



GC/MS: 4.74 min, m/z (%) = 141 (2) $[\text{M}^+]$, 111 (21), 97 (48), 85 (71), 71 (80) $[\text{M}^+ - \text{Allyl}]$, 57 (75), 55 (55), 43 (100), 41 (57)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur^[113] überein.

5.12.7 1-(1-Methylbutyl)piperidin 165

Referenzsubstanz:

In einem sekurierten 50 mL-2-Hals-Schlenkkolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, versehen mit einem Magnetrührstab, einem Septum und einem Innenthermometer werden 85 mg (1 mmol) des Piperidin, gelöst in 4 mL THF, abs., vorgelegt und anschließend mittels einer Aceton/Trockeneis-Mischung auf -78 °C gekühlt. Dazu werden mit Hilfe einer sekurierten Spritze 0.63 mL (1 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 für 30 min. bei 0 °C gerührt. Anschließend wird erneut auf -78 °C abgekühlt und 151 mg (1 mmol) (S)-2-Brompentan hinzuge tropft. Hierbei darf die Innentemperatur -70 °C nicht übersteigen. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch erneut im Eis/Wasserbad für 24 h bei 0 °C gerührt.

Nach der vorgegebenen Reaktionszeit gibt man das gesamte Reaktionsgemisch in einen mit 150 mL Phosphat-Puffer (pH 7) befüllten Scheidetrichter und schüttelt die Mischung. Diese wird dreimal zu je 50 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und hiernach das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Palladiumkatalysiert:

Die in 10 mL Methanol gelöste palladiumkatalysiert hergestellte Verbindung **160** wird in einen 50 mL-Einhalskolben mit Magnetrührstab gegeben, mit einer Spatelspitze 10% Pd/C-Katalysator versetzt und anschließend an die Hydrieranlage angeschlossen. Nach mehrmaligem Sekurieren und Begasen mit Wasserstoff, wird die Lösung 24 h bei RT und Normaldruck gerührt und anschließend über eine 3 cm dicke Kieselgelschicht der Katalysator abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird die hydrierte Verbindung **165** erhalten. Ansatzgröße (baA): 2 mmol, Ausgangssubstanz: 1-(pent-3-en-2-yl)piperidin **161**.

5 Experimentalteil

Säulenchromatographie (SC):

Laufmittel: Chloroform, $R_f = 0.74$

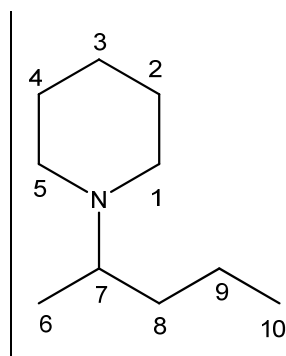
Ausbeute: 290 mg (1.9 mmol, 94 % d. Th.)

Drehwert:

$[\alpha]_D^{20} = +9.5^\circ$ in Ethanol

1-(1-Methylbutyl)piperidin:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.90$ (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3 H, H-6), 1.00 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3 H, H-10), 1.20-1.38 (m, 4 H, H-8, H-9), 1.50-1.65 (m, 6 H, H-2, H-3, H-4), 2.44-2.62 (m, 5 H, H-1, H-5, H-7) ppm



$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.0$ (C-6), 14.2 (C-10), 20.3 (C-9), 24.6 (C-3), 26.0 (C-2, C-4), 35.3 (C-8), 50.8 (C1, C-5), 59.8 (C-7) ppm

GC/MS: 3.81 min, m/z (%) = 155 (4) $[\text{M}^+]$, 140 (12), 112 (100), 84 (4) $[\text{M}^+ - \text{Allyl}]$, 69 (4), 56 (4), 41 (5)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur^[113] überein.

5.12.8 1-(1-Methylbutyl)pyrrolidin-2-on 166

Referenzsubstanz:

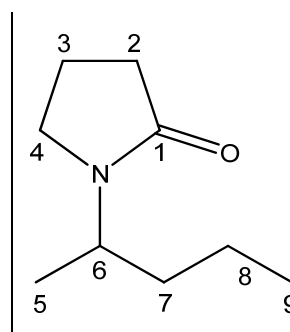
In einem sekurierten 50 mL 2-Hals-Schlenkkolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, versehen mit einem Magnetrührstab, einem Septum und einem Innenthermometer werden 85 mg (1 mmol) des 2-Pyrrolidinons, gelöst in 4 mL THF, abs., vorgelegt und anschließend mittels einer Aceton/Trockeneis-Mischung auf -78°C gekühlt. Dazu werden mit Hilfe einer sekurierten Spritze 0.63 mL (1 mmol) einer 1.6 M Lsg. von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan so zugetropft, 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 für 30 min. bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wird erneut auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und 151 mg (1 mmol) (S)-2-Brompentan hinzuge tropft. Hierbei darf die Innentemperatur $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ nicht übersteigen. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch erneut im Eis/Wasserbad für 24 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt.

Nach der vorgegebenen Reaktionszeit gibt man das gesamte Reaktionsgemisch in einen mit 150 mL Phosphat-Puffer (pH 7) befüllten Scheidetrichter und schüttelt die Mischung. Diese wird dreimal zu je 50 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und hiernach das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Ausgangssubstanz: 2-Pyrrolidinon **62**.

1-(1-Methylbutyl)pyrrolidin-2-on:

GC/MS: 4.01 min, m/z (%) = 86 (6) [$M^+ + 1$], 85(100) [M^+], 56 (7), 42 (39)



Nach der Auswertung der GC/MS Analyse handelt es sich hierbei um die Ausgangssubstanz **62**.

5.12.9 1-(1-Methylbutyl)piperidin-2-on **167**

Referenzsubstanz:

In einem sekurierten 50 mL 2-Hals-Schlenkkolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, versehen mit einem Magnetrührstab, einem Septum und einem Innenthermometer werden 85 mg (1 mmol) des Piperidin, gelöst in 4 mL THF, abs., vorgelegt und anschließend mittels einer Aceton/Trockeneis-Mischung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dazu werden mit Hilfe einer sekurierten Spritze 0.63 mL (1 mmol) einer 1.6 M Lsg. von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan so zugetropft, dass die Innentemperatur

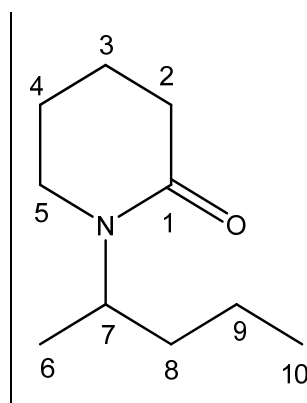
nicht über $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ steigt. Nach beendeter Zugabe wird das Aceton/Trockeneis-Kältebad durch ein Eis/Wasserbad ersetzt und die Reaktionslösung für 30 min. bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wird erneut auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und 151 mg (1 mmol) (S)-2-Brompentan hinzuge tropft. Hierbei darf die Innentemperatur $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ nicht übersteigen. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch erneut im Eis/Wasserbad für 24 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt.

Nach der vorgegebenen Reaktionszeit gibt man das gesamte Reaktionsgemisch in einen mit 150 mL Phosphat-Puffer (pH 7) befüllten Scheidetrichter und schüttelt die Mischung. Diese wird dreimal zu je 50 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und hiernach das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Ausgangssubstanz: δ -Valerolactam **60**.

1-(1-Methylbutyl)piperidin-2-on:

GC/MS: 4.81 min, m/z (%) = 100 (8) [$M^+ + 1$], 99 (100) [M^+], 82 (3), 70 (17), 55 (19), 42 (51)

Nach der Auswertung des GC/MS Analyse handelt es sich hierbei um die Ausgangssubstanz **60**.



5.12.10 N-(1-Methylbutyl)-N-phenylacetamid **168**

Referenzsubstanz:

In einem sekurierten 50 mL 2-Hals-Schlenkkolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, versehen mit einem Magnetrührstab, einem Septum und einem Innenthermometer werden 85 mg (1 mmol) des Amids, gelöst in 4 mL THF, abs., vorgelegt und anschließend mittels einer Aceton/Trockeneis-Mischung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dazu werden mit Hilfe einer sekurierten Spritze 0.63 mL (1 mmol) einer 1.6 M Lsg. von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan so zugetropft, dass die Innentemperatur nicht über $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ steigt. Nach beendeter Zugabe wird das Aceton/Trockeneis-

5 Experimentalteil

Kältebad durch ein Eis/Wasserbad ersetzt und die Reaktionslösung für 30 min. bei 0 °C gerührt. Anschließend wird erneut auf -78 °C abgekühlt und 151 mg (1 mmol) (S)-2-Brompentan hinzuge tropft. Hierbei darf die Innentemperatur -70 °C nicht übersteigen. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch erneut im Eis/Wasserbad für 24 h bei 0 °C gerührt.

Nach der vorgegebenen Reaktionszeit gibt man das gesamte Reaktionsgemisch in einen mit 150 mL Phosphat-Puffer (pH 7) befüllten Scheidetrichter und schüttelt die Mischung. Diese wird dreimal zu je 50 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und hiernach das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Palladiumkatalysiert:

Die in 10 mL Methanol gelöste palladiumkatalysiert hergestellte Verbindung **77** wird in einen 50 mL-Einhalskolben mit Magnetührstab gegeben, mit einer Spatelspitze 10% Pd/C-Katalysator versetzt und anschließend an die Hydrieranlage angeschlossen. Nach mehrmaligem Sekurieren und Begasen mit Wasserstoff, wird die Lösung 24 h bei RT und Normaldruck gerührt und anschließend über eine 3 cm dicke Kieselgelschicht der Katalysator abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird die hydrierte Verbindung **168** erhalten. Ansatzgröße (baA): 3 mmol, Ausgangssubstanz: N-(Pent-3-en-2-yl)-N-phenylacetamid **77**.

Säulenchromatographie (SC):

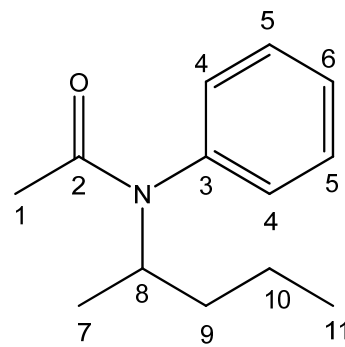
Ausbeute: 530 mg (2.6 mmol, 86 % d. Th.)

Drehwert:

$[\alpha]_D^{20} = + 1.1^\circ$ in Ethanol

N-(1-Methylbutyl)-N-phenylacetamid:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.94 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.6 Hz, 3 H, H-7), 1.22-1.40 (m, 7 H, H-11, H-10, H-9), 1.75 (s, 3 H, H-1), 4.10-4.19 (m, 1 H, H-8), 7.05 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.6 Hz, 2 H, H-4), 7.32-7.41 (m, 3 H, H-5, H-6,) ppm



$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 14.2 (C-11), 16.6 (C-7), 18.7 (C-10), 22.8 (C-1), 35.8 (C-9), 49.6 (C-8), 127.9 (C-4), 128.9 (C-6), 129.9 (C-5), 140.7 (C-3), 169.5 (C-2) ppm

GC/MS: 7.08 min, m/z (%) = 206 (2) [$\text{M}^+ + 1$], 205 (7) [M^+], 190 (2), 162 (19), 148 (9), 135 (21), 120 (100), 93 (19), 77 (9), 43 (7)

5.12.11 2-Methyl-2-phenylpent-4-ensäure 169

Die Darstellung erfolgt nach der Literaturvorschrift ^[114]. Ansatzgröße (baA): 3 mmol, Ausgangssubstanz: 2-Methyl-2-phenylpent-4-en-nitril **121**.

Säulenchromatographie (SC):

Laufmittel: Chloroform, R_f = 0.80

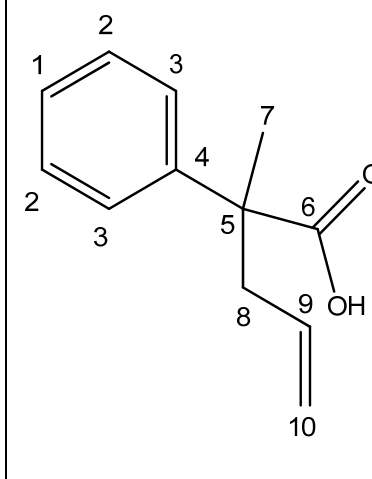
Ausbeute: 40 mg (0.2 mmol, 7% d. Th.)

Drehwert:

$[\alpha]_D^{20}$ = - 1.2 ° in Ethanol

2-Methyl-2-phenylpent-4-ensäure:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.51 (s, 3 H, H-7), 2.18-2.23 (m, 1 H, H-8), , 2.36-2.41 (m, 1 H, H-8), 5.03-5.11 (m, 2 H, H-10), 5.58-5.66 (m, 1 H, H-9), 7.29 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.9 Hz 1 H, H-1), 7.39 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.9 Hz, 2 H, H-2), 7.51 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.3 Hz 2 H, H-3) ppm



$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 27.2 (C-7), 39.8.1 (C-5), 53.1 (C-8), 118.9 (C-10), 129.9 (C-2), 130.7 (C-1), 131.6 (C-3), 134.1 (C-9), 141.1 (C-4) 183.4 (C-6) ppm

6 Abkürzungsverzeichnis

6 Abkürzungsverzeichnis

AAA	asymmetrische allylische Alkylierung
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
baA	bezogen auf Ausgangssubstanz
bzw.	beziehungsweise
*	chiral
d	Dublett oder Tag
d. Th	der Theorie
dba	Dibenzylidenaceton
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
äq.	äquivalente
et al.	et alteri
GC	Gaschromatographie
ggf.	gegebenenfalls
ges.	gesättigt
h	Stunde
konz.	konzentriert
HR-MS	High Resolution Mass Spectrum
J	Kopplungskonstante
LDA	Lithiumdiisopropylamid
L, Lig.	Ligand
Lit.	Literatur
Lsg.	Lösung
m/z	Masse-über-Ladungs-Verhältnis
m	Multiplett
M	molar
MHz	Megahertz

6 Abkürzungsverzeichnis

min.	Minute
mol%	Molprozent
MS	Massenspektroskopie
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Nu	Nukleophil
o.g.	oben genannte
<i>p</i>	para
p. a.	puriss absolute, absolute Reinheit
ppm	parts per million
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
t	Triplett oder Zeit
T	Temperatur
tert	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
verd.	verdünnt
X	Abgangsgruppe
z.B.	zum Beispiel

7 Literaturverzeichnis

- [1] P. Perlmutter, *Tetrahedron Organic Chemistry Series* **1992**, No. 9
- [2] W. Ostwald, *Z. phys. Chem.* **1894**, 15, 705ff
- [3] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, **1998**
- [4] P. T. Anastas, J. B. Zimmermann, *Environ. Sci. Technol.* **2003**, 37, 94-101
- [5] W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, 41, 1998-2007;
Angew. Chem. **2002**, 114, 2096-2107
- [6] R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, 41, 2008-2022;
Angew. Chem. **2002**, 114, 2108-2123
- [7] K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, 41,;
2024-2032 *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2126-2135
- [8] Y. Chauvin, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, 45, 3740-3747;
Angew. Chem. **2006**, 118, 3824-3831
- [9] R. R. Schrock, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, 45, 3748-3759;
Angew. Chem. **2006**, 118, 3832-3844
- [10] R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, 45, 3760-3765;
Angew. Chem. **2006**, 118, 3845-3850
- [11] G. Ertl, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, 47, 3524-3535;
Angew. Chem. **2008**, 47, 3578-3590
- [12] http://www.nobelprice.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/index.html,
- [13] K. Peter, C. Vollhardt, *Organische Chemie*, VCH, **1988**, S. 288
- [14] T. Laue, A. Plagens, *Namens- und Schlagwortreaktionen d. Org. Chem.*,
3. Aufl, B. G. Teubner, **1988**, S. 332
- [15] A. Pfaltz, H. Yamamoto E. N. Jacobsen,
Comprehensive Asymmetric Catalysis, I-III, Springer, Heidelberg, **2000**
- [16] N. Krause, *Metallorganische Chemie*, Spektrum Akademischer
Verlag GmbH, Heidelberg, Oxford, Berlin, **1996**, S. 202-205
- [17] T. Meier, Inaugural-Dissertation **2006**, Universität Düsseldorf
- [18] E. Egert, C. Griesinger G. Quinkert, *Aspekte der Organischen Chemie*,
Helvetica Chimica Acta, Basel, **1995**, S. 38
- [19] T. Risch M. Jäckel, *Chemie Heute*, Schroedel Schulbuchverlag,
1988, S. 364
- [20] J. F. Stoddart, *Chem. Comm.* **1991**, 9, 634-639

- [21] W. S. Knowles, *J. Chem. Ed.* **1986**, 63, 222-224
- [22] T. Meier, Dissertation **2006**, Heinrich Heine Universität, Düsseldorf
- [23] *Römpf Chemie Lexikon, Version 2.0*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1999**
- [24] F. Laicher, Diplomarbeit **1995**, Heinrich Heine Universität, Düsseldorf
- [25] B. Tesla, *Grundlagen der Organischen Stereochemie*, Verlag Chemie, Weinheim, **1983**
- [26] J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 4387-4388
- [27] W. E. Walker, M. Morikawa K. E. Atkins, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 43, 3821
- [28] A. Miyake, G. Hata K. Takahashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1972**, 45, 230
- [29] T. Fullerton B. M. Trost, *J. Am Chem. Soc.* **1973**, 95, 292
- [30] S. Schaab P. G. Anderson, *Organometallics* **1995**, 14, 1
- [31] B. M. Trost, E. Keinan, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2591-2594
- [32] L. S. Hegedus, W. H. Darlington, C. E. Russell, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5193-5196
- [33] J. C. Fiaud, J. L. Malleron, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 1159-1160
- [34] B. Akermarck, A. Jutand, *J. Organomet. Chem* **1981**, 217, C41-C43
- [35] T. Hirao, N. Yamada, Y. Ohshiro, T. Agawa, *J. Organomet. Chem.* **1982**, 236, 409-414
- [36] E. Negishi, R. A. John, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4098-4102
- [37] J. Tsuji, K. Takahashi, I. Minami, I. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4783-4786
- [38] E. Negishi, H. Matsushita, S. Chatterjee, R. A. John, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3188-3190
- [39] G. M. Schroeder B. M. Trost, *J. Am. Chem. Soc* **1999**, 121, 6759
- [40] X.-L. Hou, L.-X. Dai, X.Z. Zhu S.-L. You, *Org. Lett.* **2001**, 3, 149
- [41] M. Braun, F. Laicher, T. Meier, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3637
- [42] M. Braun, F. Laicher, T. Meier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3494-3497
- [43] M. Braun, T. Meier, *Synlett* **2005**, 2968-2972
- [44] D. C. Behenna, A. M. Harned, B. M. Stolz J. T. Mohr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6924

- [45] J. Xu B: M. Trost, *J. Am. Chem. Soc* **2005**, 127, 2846, 17180
- [46] R. N. Bream, J. Xu B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 118, 3181
- [47] B. Akermarck, S. Hansson, B. Krakenberger, A. Vitagliano, K. Zetterberg, *Organometallics* **1984**, 3, 679-682
- [48] C. G. Frost, J. Howarth, J. M. J. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1089-1122
- [49] B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921-2943
- [50] J.F. Hartwig T. Graening, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17192
- [51] G. Helmchen G. Lipowsky, N. Miller, *Angew. Chem Int. Ed.* **2004**, 43, 4595-4597; *Angew. Chem* **2004**, 116, 4695-4698
- [52] B. M. Trost, D. L. V. Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395-422
- [53] T. Hayashi, *Pure & Appl. Chem.* **1988**, 60, 7
- [54] T. Hayashi, A. Yamamoto, Y. Ito, E. Nishioka, H. Miura, K. Yanagi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6301-6311
- [55] A. Yamazaki, T. Morimoto, K. Achiwa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2287-2290
- [56] K. Kanekira, H. Tsuchiya, M. Kumada T. Hayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1162
- [57] S. Schaffner, J. F. K. Müller, M. Neuburger, M. Zehnder, *Helv. Chim. Acta.* **1998**, 81, 1223-1232
- [58] G. Helmchen, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 203-214
- [59] G. Helmchen, P. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 336-345
- [60] X. Ariza B.M. Trost, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2749
- [61] B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 355-364
- [62] D. J. Murphy B.M. Trost, *Organometallics* **1985**, 85, 1143-1145
- [63] G.M. Schroeder B.M. Trost, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 174-184
- [64] J. C. Fiaud, J. Y. Legros, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1907-1911
- [65] U. Kzmaier, F. L. Zumppe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 1468-1470 *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1572-1574
- [66] J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1769-1772
- [67] P. van Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 566-568 *Angew. Chem.* **1993**, 105, 614-615
- [68] G. J. Dawson, C. G. Frost, J.M. J. Williams, S. J. Coote,

- Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3149-3150
- [69] G. Helmchen, U. Kazmaier T. D. Weiß, *Chem. Commun.* **2002**, 1270-1271
- [70] Y. Akihiro, T. Hagihara T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 723
- [71] T. Hayashi, *Catal. Asym. Synth*, I, VH ed., Ojima, **1993**, S. 325
- [72] A. Maglio, G. Paiaro G. Corradini, *J. Chem. Soc., Chem Comm.* **1966**, 618
- [73] H. Rieck, G. Helmchen, *Angew. Chemie* **1995**, 107, 2881
- [74] F. G. Bordwell, *Acc.hem. Res.* **1988**, 21, 456-463
- [75] A. Jutand, *Appl. Organomet. Chem.* **2004**, 18, 574
- [76] G. Åkermark, L. S. Hegedus, K. Zetterberg, B. Åkermark,
J. Am. Chem. Soc., **1981**, 103, 3037
- [77] M. Baumann, A. Togni, U. Burckhardt, *Tetrahedron Asymm.*, **1997**, 8, 155
- [78] F. D. Toste, B. M. Trost, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4545
- [79] Y. Tanigawa, K. Nishimura, A. Kawasaki, S. I. Murahashi,
Tetrahedron Lett. **1982**, 23, 5549-5552
- [80] Jiro Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, Great Britain,
2004, S. 41-43
- [81] B. M. Trost, L. C. Matthew, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921-2943
- [82] Y. He, J. P. Wilkins, L. L. Kiessling, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2483-2485
- [83] B. M. Trost, G. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6054-6055
- [84] O. Okitsu, R. Suzuki, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 809-823
- [85] W. Liu, D. Chen, X. Z. Zhu, X. L. Wan, X. L. Hou,
J. Am. Chem. Soc. **2009**, 131, 8734
- [86] A.I. Meyers, M.A. Seefeld, B. A. Lefker, J. F. Blake,
J. Am Chem. Soc **1997**, 119, 4565-4566
- [87] P. Meletis, Inaugural-Dissertation **2010**, Düsseldorf
- [88] Richard B. Silverman, Mark A. Levy, *J. Org. Chem* **1980**, 45, 815-818
- [89] R. Amstutz, B. Ringdahl, B. Karlen, M. Roch, D. J. Jenden,
J. Med. Chem **1985**, 28, 1760-1765
- [90] T. Pathak, N. F. Thomas, M. Akhtar, D. Gani,
Tetrahedron **1990**, 46, 1733-1744
- [91] Jon A. Tunge Antonio Recio III, *Organic Letters* **2009**, 11, 5630-5633
- [92] M. Gao, D. Wang, Q. Zheng, Z. Huang, M. Wang,
J. Org. Chem **2007**, 72, 6060-6066

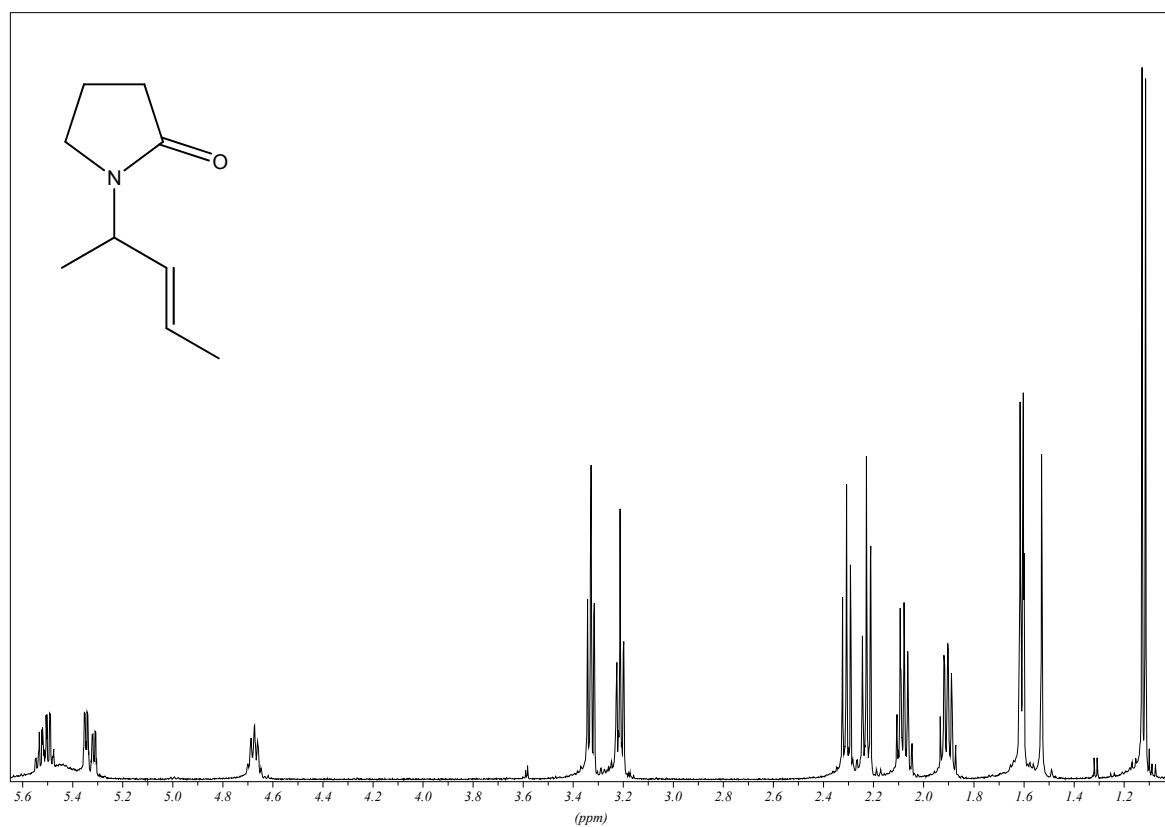
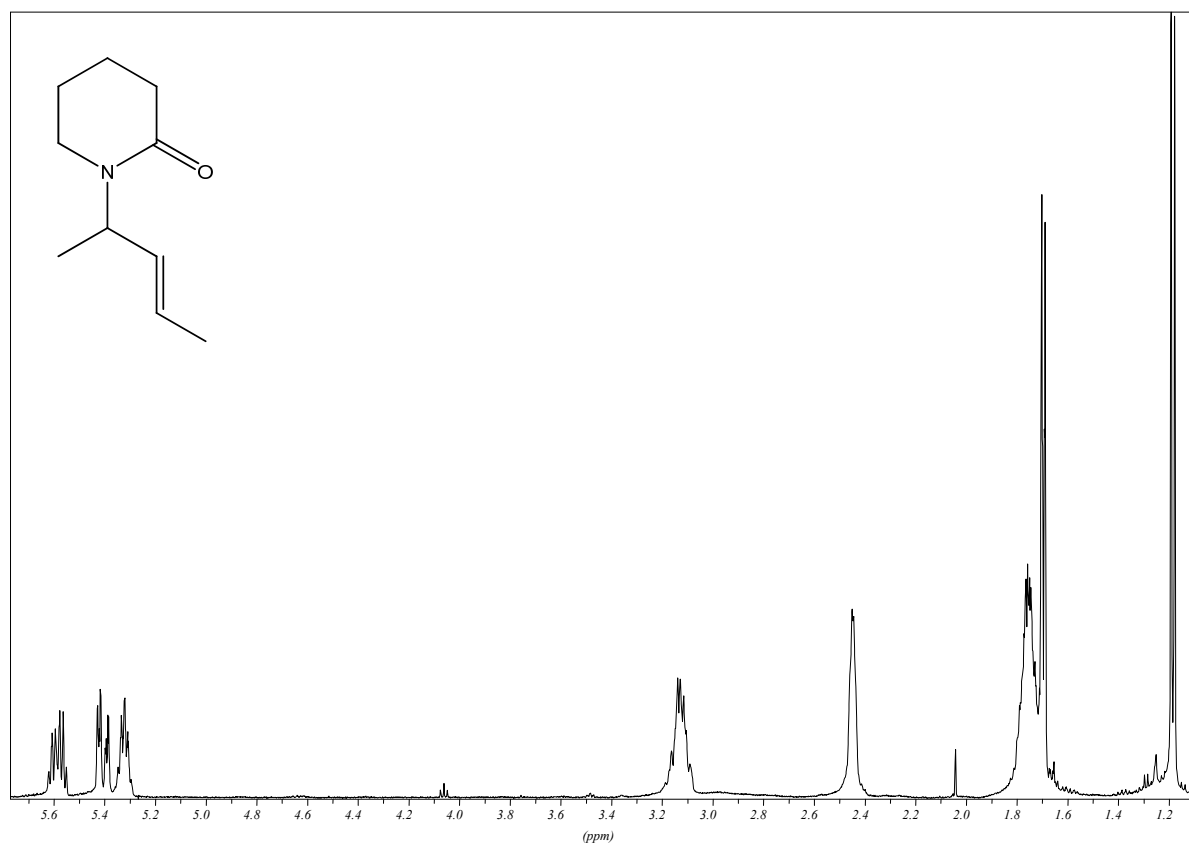
- [93] J. Tsuji, I. Minami, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3903-3915
- [94] H. J. Gais, N. Spalthoff T. Jagusch, F. Gerhards, M. Frank, G. Rabbe,
Chem. Eur. J. **2003**, *9*, 4202-4221
- [95] Ines Zug, Horst Hartmann Cornelia Heyde,
Eur. J. Org. Chem. **2000**, 3273-3278
- [96] I.P. Tsyrendorzhieva M. G. Voronkow,
Rus. J. Org. Chem **2010**, *46*, 794-797
- [97] L. Grehn, U. Ragnarsson, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 519-520
- [98] A. Giovannini, D. Savoia, A. Umani-Rochi,
J. Org. Chem. **1989**, *54*, 228-234
- [99] R.K. Dieter, R.R. Sharna, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4180-4184
- [100] A. Koennecke, L. Grehn, U. Ragnarsson,
Tetrahedron Letters **1990**, *31*, 2697-2700
- [101] A. O. Maldaner, R. A. Pilli, *Tetrahedron* **1990**, *55*, 13321-13332
- [102] R. B. Silverman, M. A. Levy, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 815-818
- [103] R. A. Stockmann, A. F. Newton P. J. McDermott, P. Magnus,
Synlett **2010**, *4*, 559-562
- [104] S. Hanessian, C. Gauchet, G. Charson, J. Marin, P. Nakache,
J. Org. Chem. **2006**, *71*, 2760-2778
- [105] US Patent Nr., *US2009/6225/* **2009**
- [106] Patent Nr., *US2008/312440 A1* **2008**
- [107] M. A. Walters, A. B. Hoem, C. S. McDonough,
J. Org. Chem. **1996**, *61*, 55-61
- [108] A. M. Egorov, A. V. Amisimov, *J. Org. Chem.* **1994**, *479*, 197-198
- [109] T. A. Blizzard, F. DiNinno, J. D. Morgan, H. Y. Chen, J. Y. Wu, S. Kim,
W. Chan, E. T. Birzin, Y. T. Yang, P. M. D. Flitzgerald, N. Sharma, Y. Li,
Z. Zhang, E. C. Hayes, C. A. DaSilva, S. P. Rohrer W. Tang, M. L.
Hammaond J. M. Schaeffer, *Bioorganic Medicinal Chemnistry Letters* **2005**,
15, 107-113
- [110] A. Clerici, A. Ghilardi, N. Pastonie, C. Punta, O. Porta,
Org. Lett. **2008**, *10*, 5063-5066
- [111] E. Schlittler A. Uffer, *Helvetica Chemica Acta* **1948**, *31*, 1397-1400
- [112] Wolfgang Kotter, *Inaugral-Dissertation*, Düsseldorf, **2008**, S. 128

7 Literaturverzeichnis

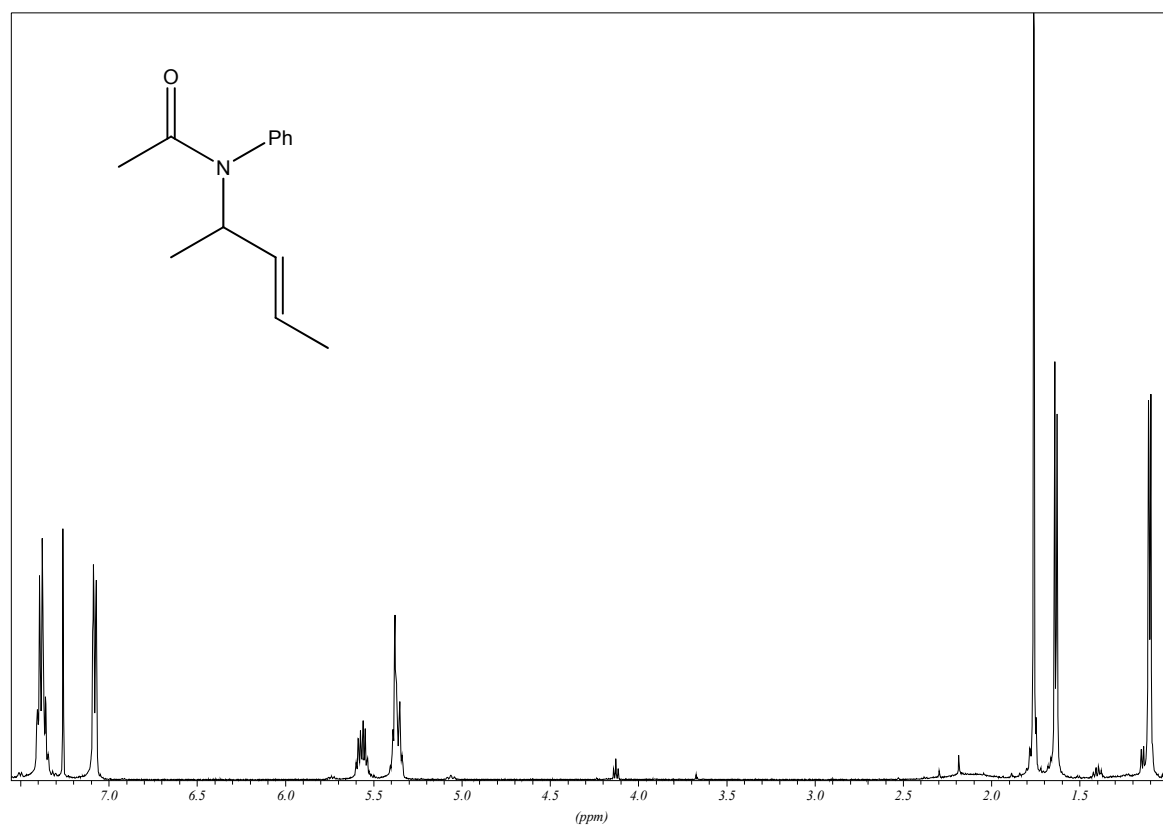
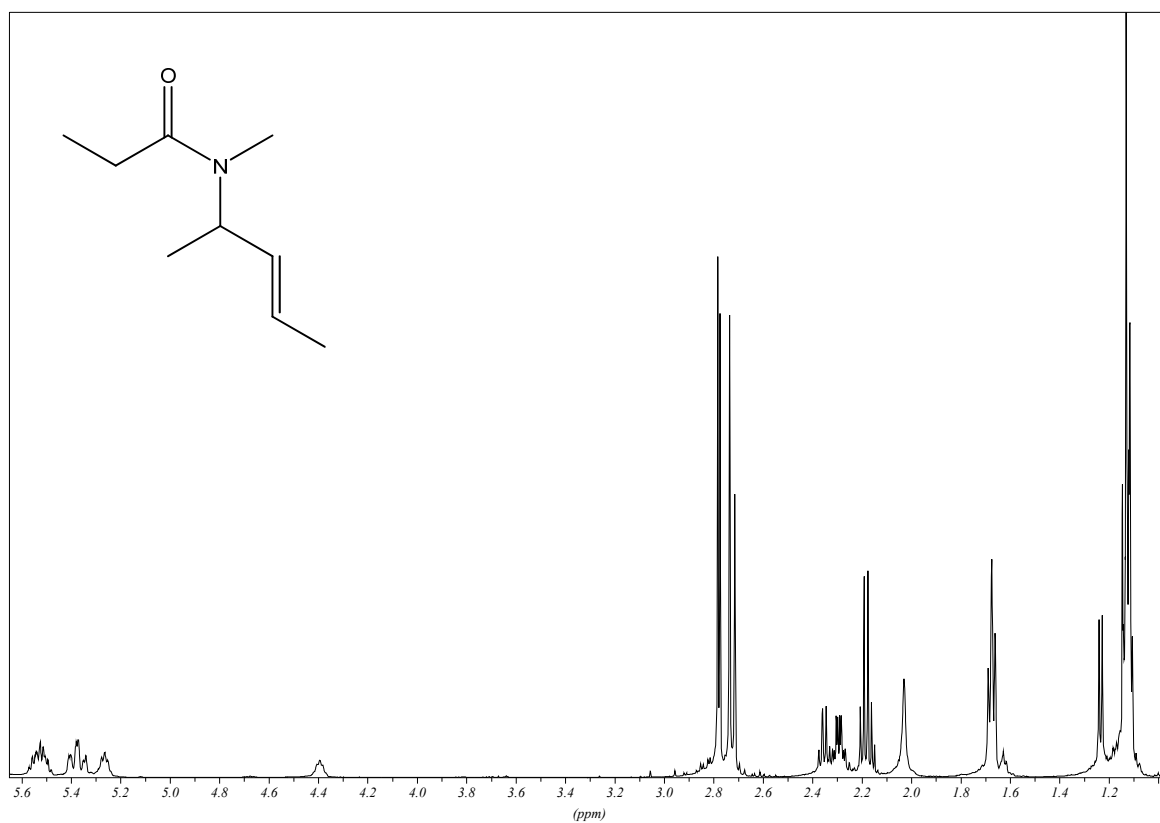
- [¹¹³] M. Hanti, S. A. Hamid, C. L. Allen, G. W. Lamb, A. C. Maxwell, H. C. Maytum, A. J. A. Watson, J. M. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 1766-1774
- [¹¹⁴] J. R. Falck Anyu He, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2524-2525

8 Anhang

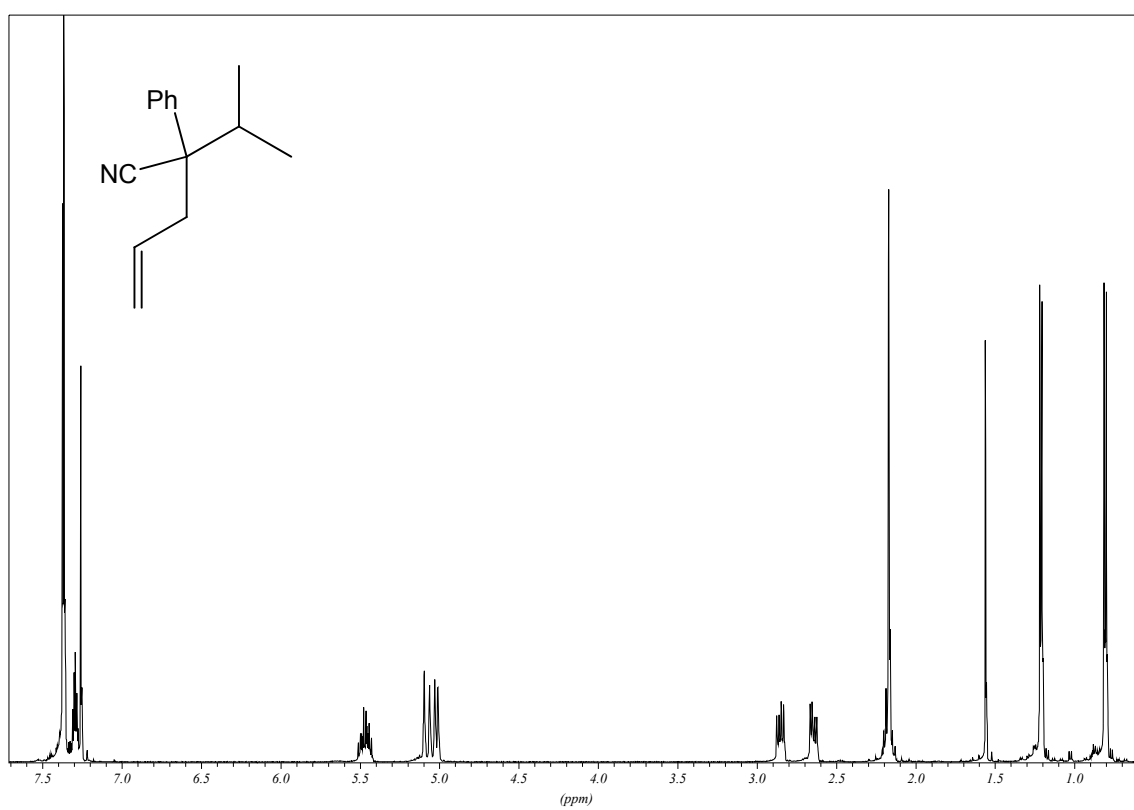
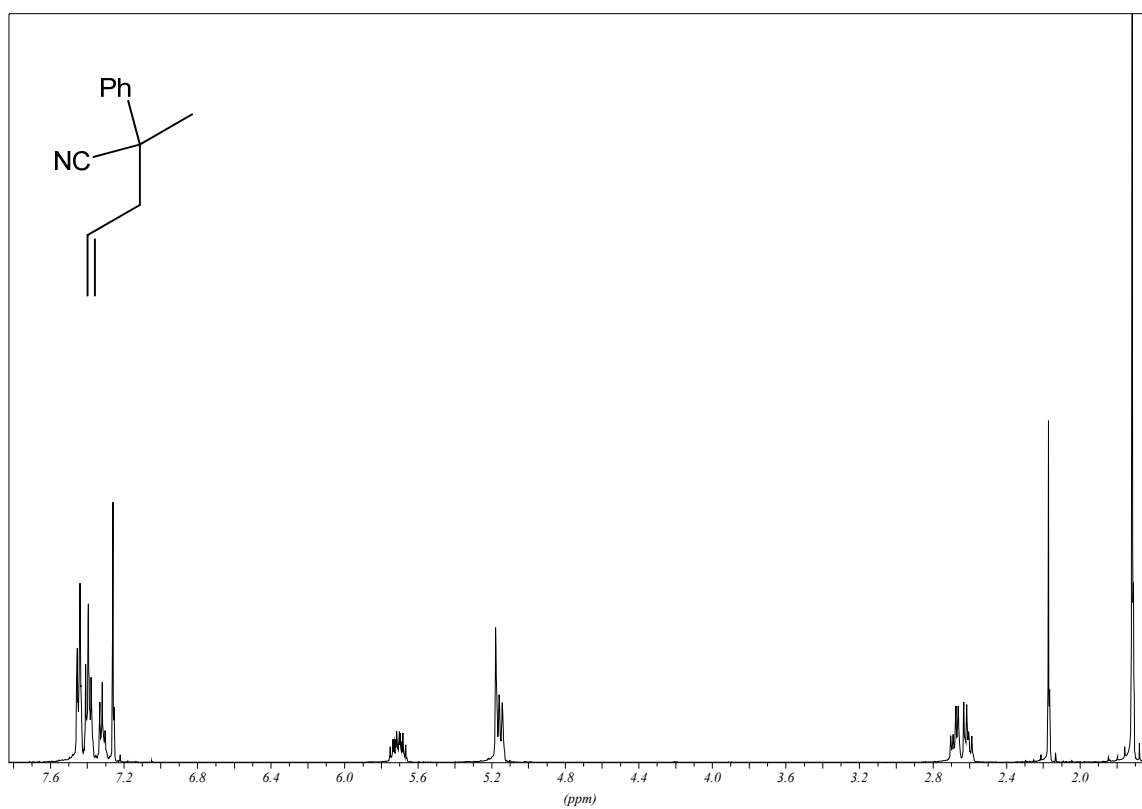
8 Anhang



8 Anhang



8 Anhang



8 Anhang

