



HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

**Palladiumkatalysierte Allylierung von
Carbonsäuredianionen,
Esterenolaten und deprotonierten Lactamen**

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Robin Alexander Visse
aus Düsseldorf

Düsseldorf, Mai 2017

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

Berichtersteller:

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

Tag der mündlichen Prüfung: 03/07/2017

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

Düsseldorf, den 04/05/2017

Robin Alexander Visse

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2011 bis Mai 2017 am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Leitung von Prof. Dr. M. Braun angefertigt. Die Forschung wurde im Rahmen der Projekte "Br 604/16-2" und "Br 604/16-3" von der "Deutschen Forschungsgemeinschaft" (DFG) gefördert.

Teile dieser Dissertation wurden bereits veröffentlicht:

- M. Braun, P. Meletis, R. Visse, Palladium-Catalyzed Allylic Alkylation of Doubly Deprotonated Carboxylic Acids, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, 353, 3380-3384.

Posterpräsentationen:

- Robin Visse, P. Meletis, M. Fidan, M. Braun*, „Palladium Catalyzed Stereoselective Allylic Alkylation with Nonstabilized Preformed Enolates“, Forum of Molecular Catalysis, Heidelberg, 22. Juli 2011
- Robin Visse, P. Meletis, M. Fidan, M. Braun*, „Palladium Catalyzed Stereoselective Allylic Alkylation with Nonstabilized Preformed Enolates“, GDCh-Wissenschaftsforum, Bremen, 7. September 2011
- Robin Visse, P. Meletis, M. Fidan, M. Braun*, „Palladium Catalyzed Stereoselective Allylic Alkylation with Nonstabilized Preformed Enolates“, Forum of Molecular Catalysis, Heidelberg, 28. Juni 2013
- Robin Visse, Anke Domann, P. Meletis, M. Fidan, M. Braun*, „Enantioselective Palladium-Catalyzed Allylic Alkylation with Nonstabilized Enolates and Deprotonated Nitriles“, GDCh-Wissenschaftsforum, Dresden, 30. August 2015

2	Einleitung	
2.1	Die asymmetrische Katalyse	6
2.2	Die palladiumkatalysierte allylische Alkylierung	10
2.3	Der Katalysezyklus	13
2.4	Nucleophile in der Tsuji-Trost Reaktion	17
2.5	Mechanistische Aspekte der Tsuji-Trost Reaktion	25
2.6	Regioselektive Aspekte der Tsuji-Trost Reaktion	32
2.7	Liganden in der allylischen Alkylierung	34
2.8	Zielsetzung	40
3	Hauptteil	
3.1	Allylkomponenten	42
3.2	Liganden	43
3.3	Allylierung von Carbonsäuredianionen	52
3.3.1	Essigsäure	52
3.3.2	β - γ ungesättigte Carbonsäuren	64
3.3.3	weitere Carbonsäuren	65
3.4	Allylierung von Esterenolaten	67
3.4.1	Methyl-3,3-Dimethylbutyrat	70
3.4.2	Enantioselektive und regioselektive Allylierung von Methyl-3,3-Dimethylbutyrat	76
3.4.3	Diastereoselektive Allylische Alkylierung von Methyl-3,3-Dimethylbutyrat	78
3.4.4	Regioselektive und diastereoselektive Allylierung von Methyl-3,3-Dimethylbutyrat	84
3.4.5	Allylierung des Isovaleriansäuremethylester	85
3.4.6	Allylierung von Phenyllessigsäureester	87
3.4.7	Weitere enantioselektive Allylierungen von prochiralen Estern	90

3.5	Lactame in der palladiumkatalysierten allylischen Alkylierung	95
3.5.1	δ -Valerolactam	95
3.5.2	Pyrrolidinon	98
3.5.3	ϵ -Caprolactam	98
3.5.4	2-Azacyclononanon	100
3.5.5	Weitere Lactame	100
3.5.6	Anwendung der stereoselektiven Allylierung von δ -Valerolactam in der Synthese	102
4	Zusammenfassung	106
4	Summary	113
5	Experimentalteil	118
5.1	Danksagung	119
5.2	Geräte und Analytik	120
5.3	Lösungsmittel	121
5.4	Allgemeine Arbeitstechniken	122
5.5	Synthesen	123
5.5.1	Synthese der Allylkomponenten:	123
5.5.1.1	(<i>E</i>)-Pent-3-en-2-ol (AAV 1)	123
5.5.1.2	4-Methylpent-3-en-2-ol	124
5.5.1.3	4-Phenyl-3-buten-2-ol	124
5.5.1.4	1,3-Dimethylallylchlorid (AAV2) 86	125
5.5.1.5	4-Chlor-2-methylpent-2-en 90	126
5.5.1.6	3-Chlorbut-1-en-1ylbenzol 89	126
5.5.1.7	1,3-Dimethylallyldiethylphosphat 85	127
5.5.1.8	1,3-Dimethylallylcarbonat (<i>E</i>)-Methylpent-3-en-2-ylcarbonat) 84	128
5.5.1.9	Allylcarbonat (AAV 3) 81	129
5.5.1.10	Zimtcarbonat 87	130
5.5.2	Synthese von C _n -Cl-TunaPhos-Liganden und von C _n - TunaPhos-Liganden	131
5.5.2.1	Demethylierung der Methoxygruppen (AAV4)	131

5.5.2.2 C _n -Cl-TunaPhos und C _n -TunaPhos (AAV5)	131
5.5.2.3 (S)-C ₃ -Cl-TunaPHOS 132	132
5.5.2.4 (S)-C ₄ -Cl-TunaPHOS 133	132
5.5.2.5 (S)-C ₂ -TunaPHOS 101	133
5.5.2.6 (S)-C ₄ -TunaPHOS 103	134
5.5.2.7 Darstellung der Allyl-Palladium-C _n -Cl-TunaPHOS-Komplexe (AAV6)	135
5.5.3 Darstellung der Ferrocen-Liganden	135
5.5.3.1 (S)-N,N-Dimethyl-1-[(R)-1',2- bis(diphenylphosphino)ferrocenyl]-ethylamin 136	135
5.5.3.2 Ferrocenacetat 137	136
5.5.3.3 Darstellung der Seitenkettenliganden AAV7	137
5.5.3.4 (S)-(R)-BDPF-2-Methylaminoalkohol 118	137
5.5.3.5 (S)-(R)-BDPF-N,N'-dimethylethylendiamin 138	138
5.5.3.6 FerrocenHMPA 139	138
5.5.4 Allylierung von Carbonsäuredianionen	139
5.5.4.1 Deprotonierung mit 2 eq. Diisopropylamid AAV8	139
5.5.4.2 Deprotonierung mit 0.6 eq. Diisopropylamin nach Parra et al.	140
5.5.4.3 Deprotonierung mit Magnesiumchlorid	140
5.5.4.4 Lösemittelfreies Essigsäuredianion	140
5.5.4.5 Deprotonierung mit Magnesiumbromid	141
5.5.4.6 Deprotonierung mit Kupferiodid	141
5.5.4.7 Deprotonierung mit Kaliumiodid	141
5.5.4.8 Hexamethylphosphorsäuretriamid	142
5.5.4.9 Umsetzung mit dem Palladiumallylkomplex AAV9	142
5.5.4.10 3-Methylhex-4-ensäure 141	143
5.5.4.11 3,4-Dimethylhex-4-ensäure 152	144
5.5.4.12 (E)-5-Phenylpent-4-ensäure 147	144
5.5.4.13 3-Methyl-5-phenylpent-4-ensäure 149	145
5.5.4.14 1-Pent-3-en-2-ylcyclopentancarbonsäure	146
5.5.4.15 1-Allylcyclopentancarbonsäure	146
5.5.4.16 1-Pent-3-en-2-ylphenylelessigsäure	147
5.5.4.17 1-Allylphenylelessigsäure	148

5.5.4.18 3-Methyl-2-[3,4-(methyendioxy)phenyl]hex-4-ensäure	148
5.5.4.19 2- <i>tert</i> -Butylpent-4-encarbonsäure	150
5.5.4.20 2-(<i>tert</i> -Butyl)-3-methylhex-4-encarbonsäure	150
5.5.4.21 3-Methyl-2-vinylhex-4-encarbonsäure	151
5.5.4.22 (<i>E</i>)-3-methyl-2-((<i>E</i>)-prop-1-en-1-yl)hex-4-encarbonsäure	152
5.5.5 Darstellung von Lithiumesterenolaten AAV10	153
5.5.5.1 2,5-Diphenylpent-4-ensäuremethylester 188	154
5.5.5.2 2-Phenylpent-4-ensäuremethylester 182	155
5.5.5.3 2-Phenylpent-4-ensäureethylester 185	156
5.5.5.4 2-Phenylpent-4-ensäureisopropylester 186	156
5.5.5.5 3-Methyl-2-phenylhex-4-ensäuremethylester 187	157
5.5.5.6 [2-(1,1-Dimethyl)ethyl]-4-pentensäuremethylester 164	159
5.5.5.7 [2-(1,1-Dimethyl)ethyl]-3-methylhexensäuremethylester 169	159
5.5.5.8 2-(<i>tert</i> -Butyl)-5-phenylpentensäuremethylester 167	160
5.5.5.9 2-(<i>tert</i> -Butyl)-3-methyl-5-phenylpentensäuremethylester 172	161
5.5.5.10 2-Isopropylpent-4-ensäuremethylester 175	163
5.5.5.11 2-Isopropyl-3-methylhexensäuremethylester 178	163
5.5.5.12 2-Isopropyl-5-phenylpentensäuremethylester 179	164
5.5.5.13 2-Cyclohexylpent-4-ensäuremethylester	165
5.5.5.14 2-Ethylpent-4-ensäuremethylester	166
5.5.5.15 2,3-Dimethylhex-4-ensäureethylester	166
5.5.5.16 2-Methylpent-4-ensäureethylester	167
5.5.5.17 1-(Pent-3-en-2-yl)cyclopentancarbonsäuremethylester	168
5.5.5.18 1-(Pent-3-en-2-yl)cyclohexancarbonsäuremethylester	169
5.5.5.19 3-Allyl-3-methoxydihydrofuran-2(3 <i>H</i>)-on	169
5.5.5.20 2-Pent-3-en-2-yltetrahydrofuran-2-carbonsäuremethylester	170

5.5.5.21	2-Adamantan-1-ylpent-4-encarbonsäure-methylester	171
5.5.5.22	Adamantan-1-yl-3-methylhex-4-encarbonsäuremethylester	171
5.5.5.23	2,2,3-Trimethylhex-4-encarbonsäuremethylester	172
5.5.5.24	3-Methylhex-4-ensäure <i>tert</i> butylester 191	173
5.5.6	Ozonolyse der allylierten Ester	174
5.5.6.1	2- <i>tert</i> -Butyl-3-methyl-Butyrolacton 171	174
5.5.6.2	2-Ethyl-Butyrolacton	175
5.5.6.3	2-Isopropyl-Butyrolacton 177	176
5.5.6.4	2- <i>tert</i> -Butyl-Butyrolacton 168	176
5.5.6.5	2-Cyclohexylbutyrolacton	177
5.5.7	Aufklärung der Struktur von	
	[2-(1,1-Dimethyl)ethyl]-4-pentensäuremethylester	177
5.5.7.1	Methyl-3,3-dimethyl-2-(2-oxoethyl)butanoat	177
5.5.7.2	Oxidation zur Carbonsäure 166	178
5.5.7.3	Dimethyl-2- <i>tert</i> -Butylsuccinat 165	178
5.5.8	Lactame	179
5.5.8.1	1-(Pent-3-en-2-yl)piperidinon 194	179
5.5.8.2	α -Methyl-2-oxo-1-piperidinessigsäure 195	180
5.5.8.3	1-(Pent-3-en-2-yl)pyrrolidin -2-on 198	181
5.5.8.4	Dimethylallyl- ϵ -caprolactam 200	181
5.5.8.5	1-(Pent-3-en-2-yl)azonan-2-on 202	182
5.5.8.6	1-(Pent-3-en-2-yl)azacyclotridecan-2-on	183
5.5.8.7	1-Pent-3-en-2-yl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on	185
5.5.8.8	1-(Pent-3-en-2-yl)azetidion	186
5.5.8.9	2-Allyl-1-(pent-3-en-2-yl)piperidin 203	187
5.5.8.10	6-Methyldehydrochinolizin 204	188
5.5.8.11	4-Methylchinolizidin 205	189
5.5.9	Kristallographische Daten zu 5.5.2.7	192
6	Literaturverzeichnis	195
7	Abkürzungsverzeichnis	203

2 Einleitung

2.1 Die asymmetrische Katalyse

Übergangsmetallkatalysierte Bindungsknüpfungsprozesse haben sich zu den wichtigsten Methoden in der synthetisch-organischen Chemie entwickelt. Ihr Einsatzgebiet erstreckt sich über die Synthese von komplexen Naturstoffen über pharmazeutische Wirkstoffe bis zu der Darstellung von funktionellen Werkstoffen. Die Entwicklung neuer Palladiumkatalysen und deren Anwendung für neue synthetische Methoden ist eine der großen Herausforderungen des organischen Chemikers der letzten 40 Jahre.^[1] Die Verleihung der Nobelpreise für die Forschung im Bereich der übergangsmetallkatalysierten Reaktionen unterstreicht die Bedeutung für die Entwicklung der Chemie.^[2a-h] Die Möglichkeit Übergangsmetallkatalysen stereoselektiv zu gestalten, machen diese zu einem wichtigen Werkzeug zur Bildung chiraler Strukturen.

Das Ziel der asymmetrischen Katalyse ist die gezielte Bildung eines Enantiomers. Isomere, also Moleküle mit gleicher Summenformel, können in Konstitutions- und Stereoisomere eingeteilt werden. Sind die Atome unterschiedlich verknüpft, so werden die Moleküle als Konstitutionsisomere bezeichnet. Stereoisomere weisen eine räumlich gleiche Verknüpfung der Atome auf, welche aber im Raum unterschiedlich zu einander orientiert sind. Stereoisomere werden wiederum in Enantiomere und Diastereomere unterschieden (Abb.1).

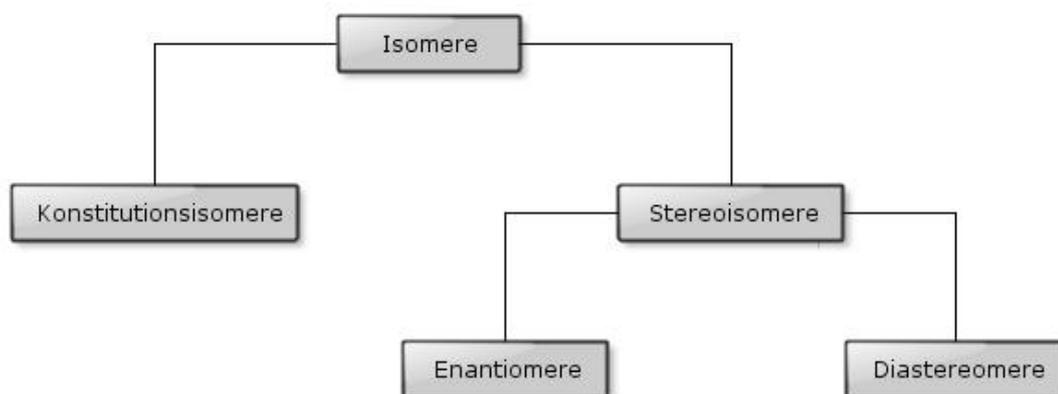


Abb.1: Einteilung von Isomeren

Enantiomere werden als Stereoisomere bezeichnet, die sich wie Objekt und Spiegelbild verhalten. Verhalten sich Stereoisomere nicht wie Enantiomere, so sind es Diastereomere. Diastereomere besitzen unterschiedliche physikalische Eigenschaften, wie Siedepunkt oder Schmelzpunkt. Enantiomere unterscheiden sich nur in chiraler Umgebung oder in Wechselwirkung mit polarisiertem Licht. Der Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess = *ee*) gibt Aufschluss über den Erfolg einer enantioselektiven Synthese. Definiert ist dieser als Absolutbetrag der Differenz der prozentualen Menge beider Enantiomere im Produktgemisch (Gl.1).^[3]

$$ee = \frac{|m_R - m_S|}{|m_R + m_S|} \times 100 \% \quad (\text{Gl.1})$$

Ziel der stereoselektiven Synthese ist es, aus prochiralen Strukturen Diastereomere oder Enantiomere zu erzeugen. Die „transition state theory“ von H. Eyring besagt, dass die Bildung eines Stereoisomers in der kinetisch kontrollierten asymmetrischen Synthese über den energetisch tiefsten Übergangszustand verläuft. In der Übergangsmetallkatalysierten Katalyse werden durch chirale Liganden diastereomorphe Übergangszustände erzeugt, welche sich im Gegensatz zu enantiomorphen Übergangszuständen energetisch unterscheiden. In Abb. 2 wird vereinfacht die Bildung zweier Enantiomere in der asymmetrischen Katalyse gezeigt. Die durch chirale Induktion energetisch unterschiedlichen Übergangszustände bevorzugen kinetisch die Bildung des Enantiomers ent-P. Je größer die Differenz der freien Reaktionsenthalpie ($\Delta\Delta G$) ist, desto selektiver ist der Verlauf der Katalyse.^[4]

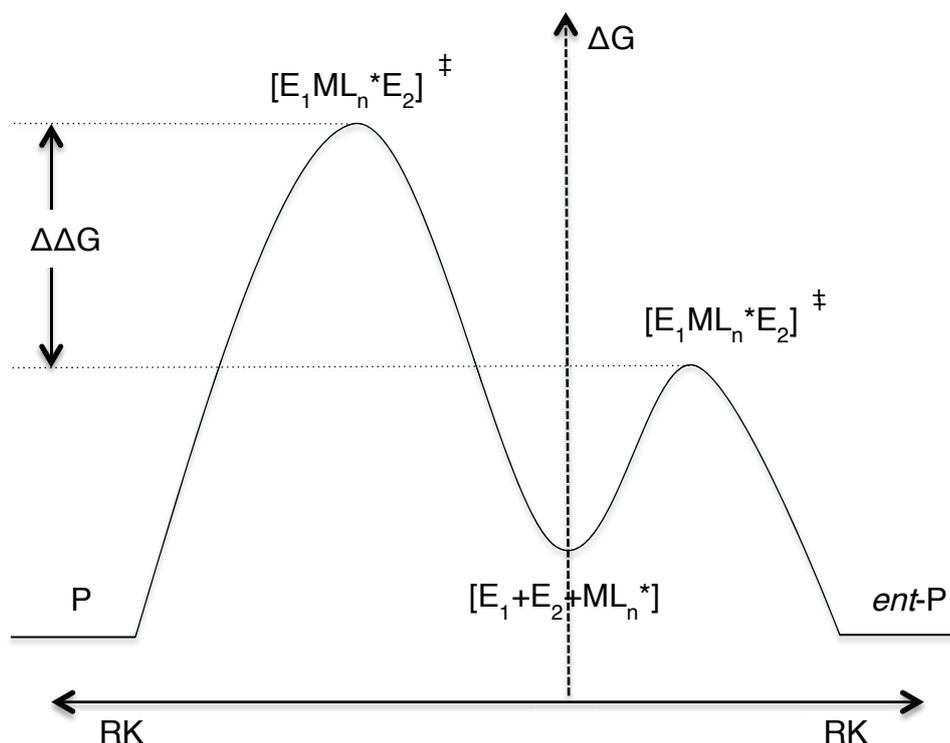
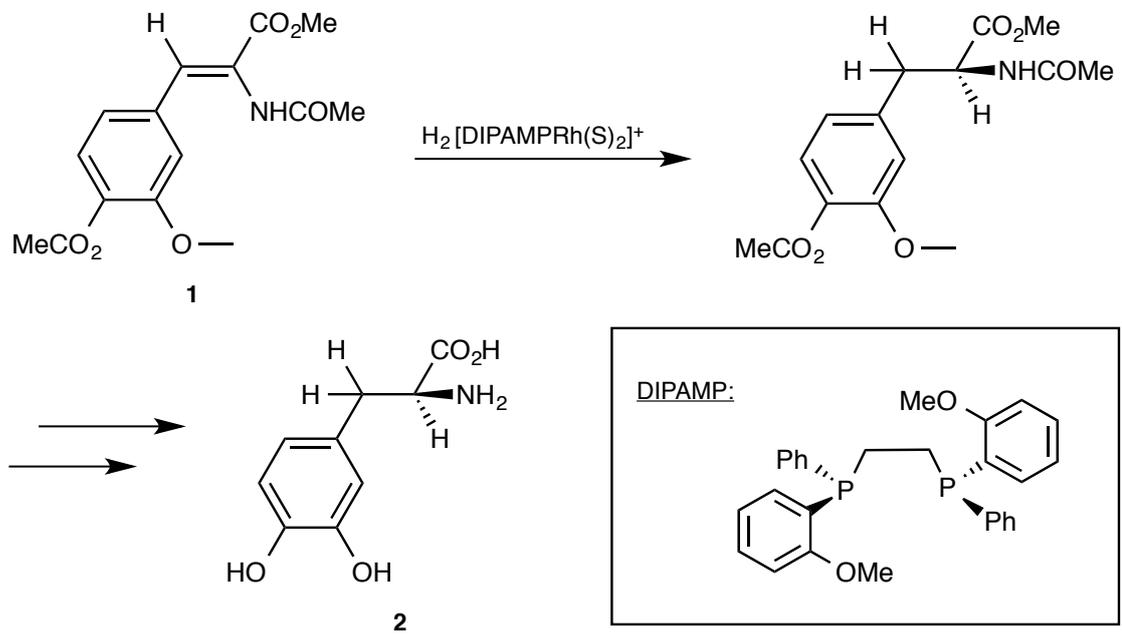


Abb.2: Vereinfachte Darstellung des energetischen Verlaufs der enantioselektiven Katalyse

Eine weitere Möglichkeit, diastereomorphe Übergangszustände zu erzeugen, ist der Einsatz von chiralen Auxiliaren. Chirale Auxiliare sind Hilfsstoffe, welche kovalent an das umzusetzende Edukt gebunden werden, um die chirale Information auf das entstehende Diastereomer zu übertragen.

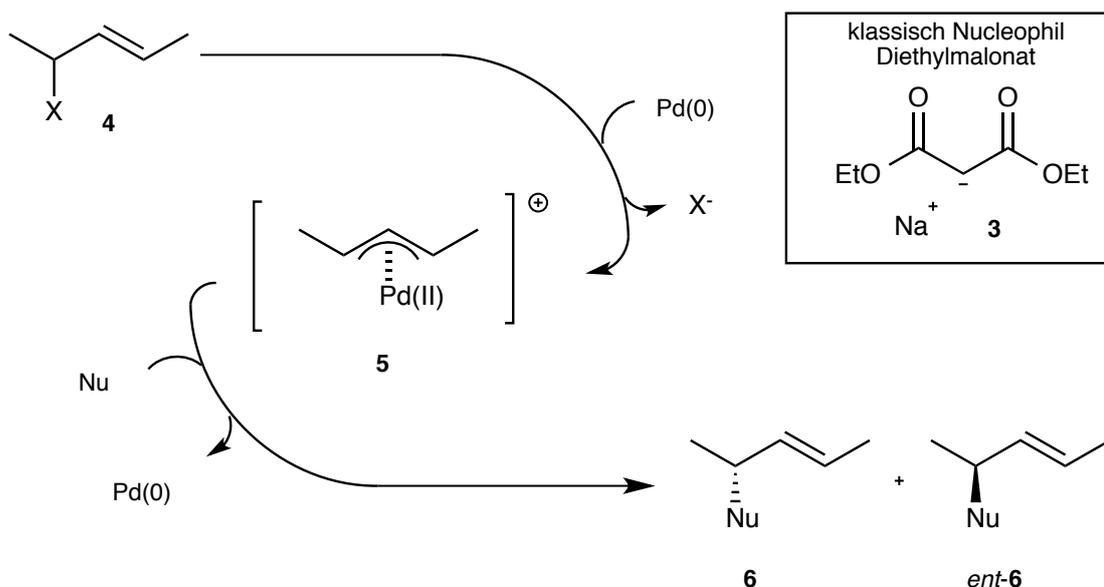
Die erste großtechnisch durchgeführte asymmetrische Katalyse ist die Synthese von L-DOPA **2** (Levodopa, L-3,4-Dihydroxyphenylalanin). Der selektive Schlüsselschritt der Synthese ist die rhodiumkatalysierte enantioselektive Hydrierung des Acetamidozimtsäuremethylesters **1**. Durch Einsatz des enantiomerenreinen Diphosphanliganden ((1*S*,2*S*)-Bis[(2-methoxyphenyl)phenylphosphino]ethan) wird ein Enantiomerenüberschuss von 94% ee erreicht.^[5]



Schema 1: L-DOPA Synthese

2.2 Die palladiumkatalysierte allylische Alkylierung

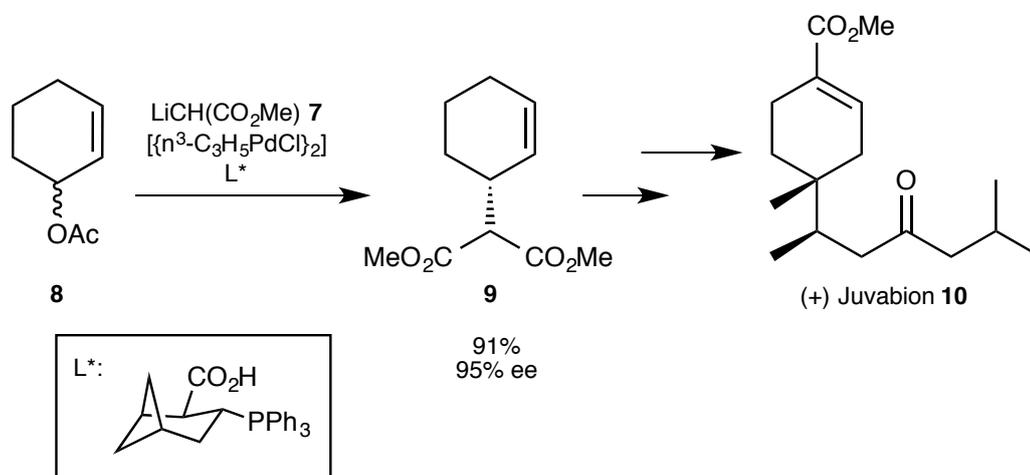
Die palladiumkatalysierte allylische Alkylierung konnte im letzten beiden Jahrzehnten zu einem wertvollen Instrument in der organischen Synthese entwickelt werden. Die synthetische Vielfalt der Allylierung zeigt sich in der Möglichkeit Kohlenstoff-Kohlenstoff oder Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen zu knüpfen. Die Entwicklung der palladiumkatalysierten allylischen Alkylierung hat ihren Ursprung in der stöchiometrischen Umsetzung von Allylpalladiumchlorid-komplexen mit Ethylmalonat **3** oder Acetoacetat durch J. Tsuji im Jahre 1965.^[6] Zur katalytischen Reaktion wurde diese durch B. M. Trost mit Phosphanliganden weiterentwickelt.^[7] Die Umsetzung einer Allylkomponente **4** mit einer Palladium(0)spezies reagiert unter Abspaltung einer Abgangsgruppe zu einem Allylpalladium(II)komplex **5**, welcher durch Angriff eines Nucleophils die enantiomeren Substitutionsprodukte **6** und *ent*-**6** freisetzt. Der Palladium(0)/Palladium(II) Katalysezyklus führt durch hohe Turnover-Raten zu guten Ausbeuten in der Tsuji-Trost-Reaktion.



Schema 2: Schematische Darstellung der Tsuji-Trost Reaktion

Der große Nutzen der Tsuji-Trost Reaktion ist die breite Variabilität der Reaktionsteilnehmer. Die Allylkomponente kann durch verschiedene Substitutionsmuster unterschiedliche Produkte bilden oder als stereochemisch markierte Sonde Aufschluss über mechanistische Aspekte liefern. Die Bildung einer sp^3 - sp^3 Kohlenstoffbindung ist synthetisch besonders wertvoll und die erhaltene Doppelbindung kann für weitere synthetische Transformationen genutzt werden.

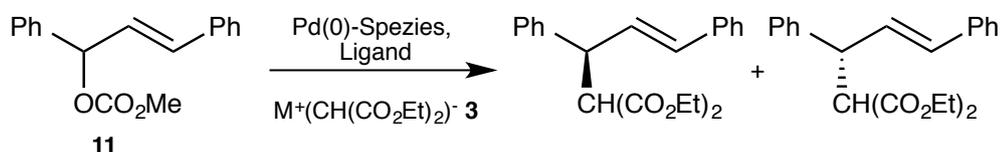
Die Entwicklung der Nucleophile in der Tsuji-Trost Reaktion ist eine besondere, da lange angenommen wurde, dass nur bestimmte Nucleophile mit dem Allylpalladiumkomplex reagieren. Die gebräuchlichsten Nucleophile sind „weiche“ stabilisierte Carbanionen, wie das bereits erwähnte Malonat **3**, deren korrespondierenden Säuren einen pK_s -Wert < 20 - 25 besitzen. Des Weiteren konnten unter angepassten Bedingungen Phosphor-, Stickstoff-, Schwefel- und Sauerstoffnucleophile katalytisch mit Allylpalladiumkomplexen umgesetzt werden. Seit der Entwicklung der stöchiometrischen Allylierung mit „weichen“ Nucleophilen im Jahre 1965 dauerte es weitere 20 Jahre bis eine effektive enantioselektive Synthesemethode entwickelt wurde.^[8] Die Totalsynthese von (+)-Juvabion **10** durch Bergner und Helmchen ist eines von vielen Beispielen für das Etablieren der Tsuji-Trost Reaktion im „Werkzeugkasten“ des organischen Chemikers. Der Syntheseweg startet mit der enantioselektiven allylischen Alkylierung von Lithiumdimethylmalonat **7** mit Cyclohexenylacetat **8** zum allylierten Produkt **9** mit 95% ee. Ausgehend von der eingebrachten chiralen Information konnte diastereo- und enantiomerenrein das (+)-Juvabion **10** synthetisiert werden.^[9]



Schema 3: Totalsynthese von (+)-Juvabion nach Bergner und Helmchen

Es konnten auch weitere Nucleophile wie Borane, Hydride (Borhydride/Aluminiumhydride) und organometallische Reagenzien wie Grignard-Verbindungen, Organoaluminium-, Organozirconium- und Organozinnreagenzien in der allylischen Alkylierung eingesetzt werden.^[10] Der Einsatz der „harten“ Kohlenstoffnucleophilen mit einem pK_S -Wert von $> 20-25$ der korrespondierenden Säure, insbesondere der Einsatz von vorgeformten „harten“ Enolaten, wurde lange nicht realisiert. Trotz einiger Versuche konnte die Allylierung von „harten“ Enolaten lange nicht als sinnvolles Synthesewerkzeug etabliert werden.^[11a-f]

Die Möglichkeit, die Tsuji-Trost-Reaktion stereoselektiv durch den Einsatz von chiralen Liganden zu gestalten, führt zu einem hohen Interesse in der organischen Synthese. Die vielen Variationsmöglichkeiten der Tsuji-Trost-Reaktion ermöglichen nicht den Einsatz eines universellen Liganden, sondern führen zu der Entwicklung von neuen Ligandentypen. Als Standardreaktion zum Test von neuen Liganden hat sich die Allylierung von Diethylmalonat **3** mit 1,3-Diphenylallylcarbonat **11** etabliert.

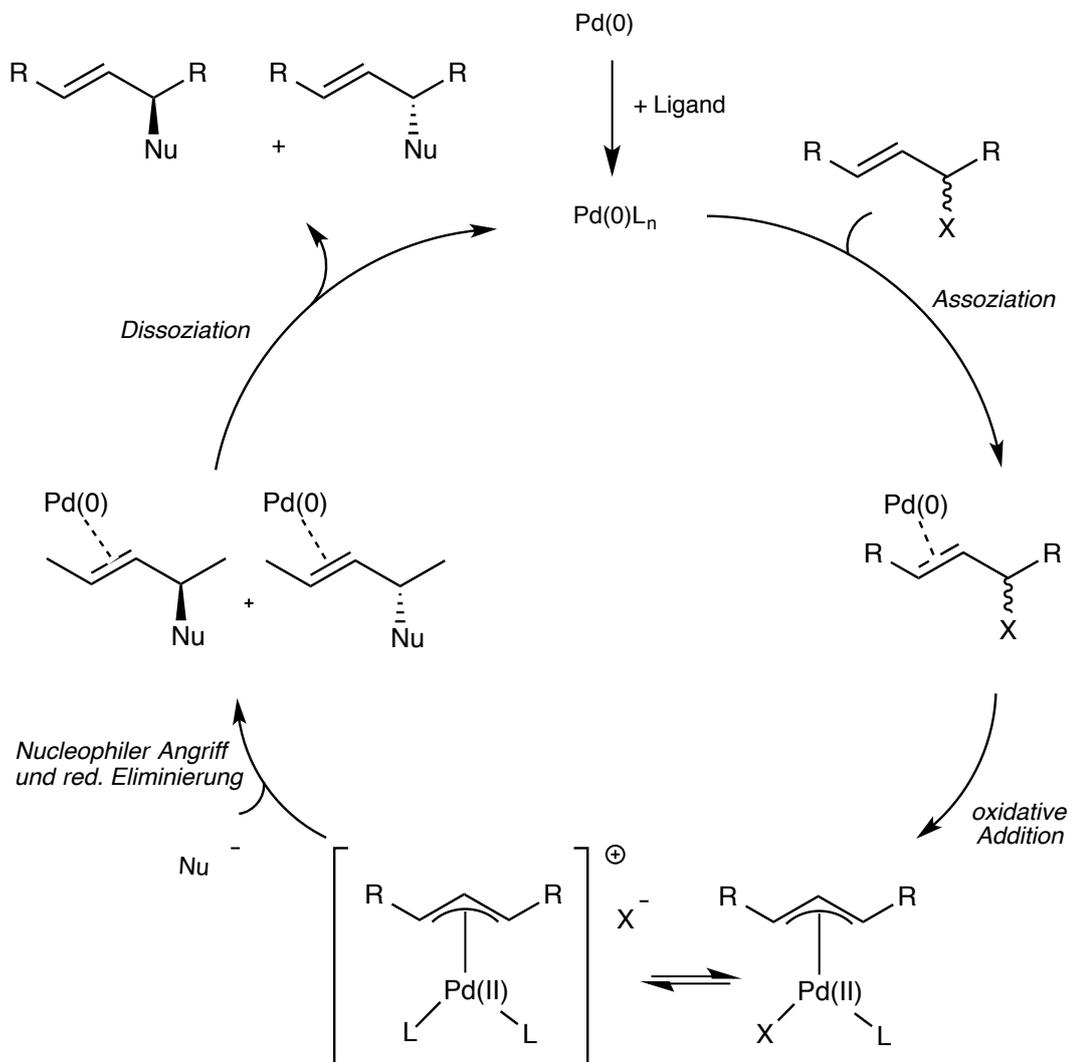


Schema 4: Standard Testreaktion für neue Liganden

Im Folgenden soll die Entwicklung der verschiedenen Komponenten der Tsuji-Trost-Reaktion dargestellt werden. Im Fokus steht die Entwicklung der Allylierung von „harten“ nichtstabilisierten Enolaten und deren Einordnung in die aktuellen Forschungsergebnisse.

2.3 Der Katalysezyklus

Der Katalysezyklus beschreibt die Wirkweise des Palladiums in der Tsuji-Trost Reaktion. Der Katalysezyklus setzt sich aus vier wesentlichen Elementarschritten zusammen. Aus dem Palladium Precursor, häufig $[\eta^3\text{AllylPdCl}]_2$ oder $[\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3]$, wird durch Komplexierung mit dem jeweilig gewählten Liganden die aktive Pd(0) Katalysatorspezies gebildet. Die *Assoziation* der Doppelbindung der Allylkomponente an den Palladiumkatalysator stellt den ersten Elementarschritt dar.

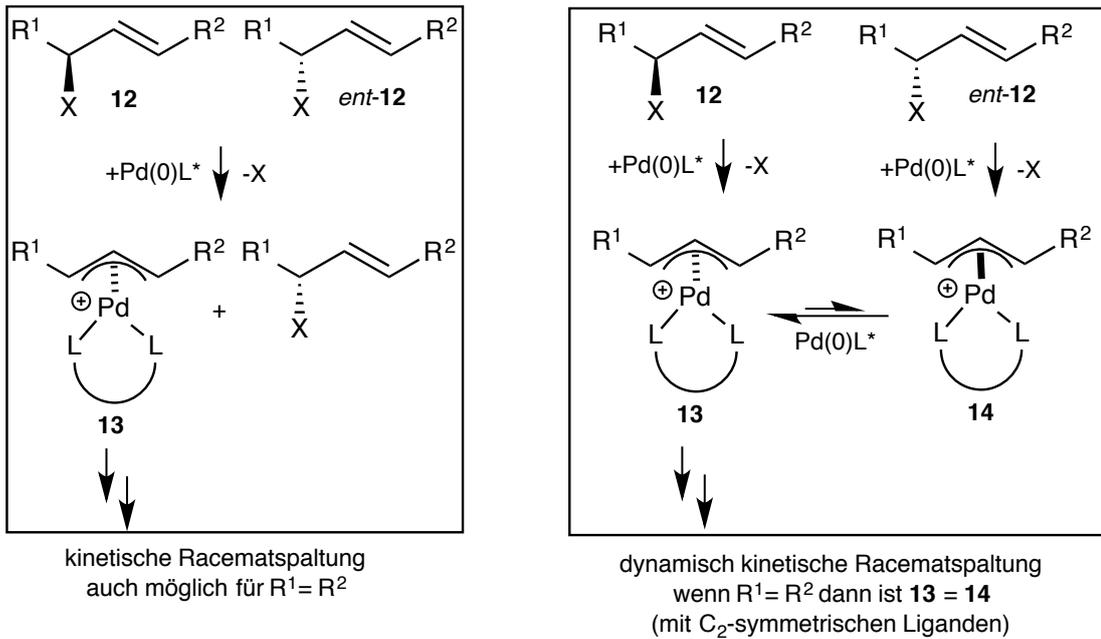


Schema 5: Katalysezyklus der Tsuji-Trost-Reaktion

Beide Enantiomere der racemisch vorliegenden symmetrisch 1,3-substituierten Allylkomponente führen durch *oxidative Addition*, dem zweiten Elementarschritt, zu demselben symmetrischen *meso*- η^3 -Allyl-Palladium-Komplex. Der neutrale Komplex steht im Gleichgewicht mit dem reaktiveren kationischen Komplex, welcher durch Abspaltung der am Palladium koordinierten Abgangsgruppe (oder Fragmente der Abgangsgruppe s. Carbonat) und Besetzung der freien Koordinationsstelle mit einem neutralen Elektronendonator gebildet wird.^[12] Jedoch kann die Abgangsgruppe als Gegenion im formal positiven Komplex Einfluss auf den Reaktionsweg ausüben (s. Kap. 2.7).

Der *nucleophile Angriff* kann auf beide enantiotopen Seiten des Allylkomplexes erfolgen und bildet mit der gleichzeitigen *reduktiven Eliminierung* den geschwindigkeitsbestimmenden dritten Elementarschritt. Der Katalysezyklus schließt im vierten Elementarschritt mit der *Dissoziation* des allylierten Nucleophils und der Palladium(0) Spezies.^[10,14]

Werden unsymmetrisch substituierte 1,3-Allylsubstrate eingesetzt, gibt es bei der oxidativen Addition zwei Reaktionsmöglichkeiten. Entweder bildet sich nur mit einem Enantiomer des substituierten Allylsubstrats **12** der Allylpalladium(II)komplex **13**, welcher in den folgenden Schritten zum enantiomerenreinen Substitutionsprodukt umgesetzt wird, oder es bilden sich bei der oxidativen Addition beide enantiomeren Allylpalladium(II)komplexe **13** und **14**, wobei der un favorisierete Palladium(II)komplex **14** durch *exo*-Substitution mit der Palladium(0)spezies in den energetisch tieferen favorisierten Palladium(II)komplex **13** überführt wird.^[15] Die Konversion der Palladiumkomplexe kann allerdings auch allylsubstratspezifisch verlaufen, zum Beispiel durch funktionelle Gruppen.^[16] Der erste Fall (Schema 6 *links*) ist eine kinetische Racematspaltung und der zweite Fall (Schema 6 *rechts*) beschreibt eine dynamische kinetische Racematspaltung. Die kinetische Racematspaltung kann auch mit symmetrisch substituierten 1,3-Allylsubstraten durchgeführt werden, da der Palladium(0)komplex auch zwischen den beiden eingesetzten Enantiomeren mit $R^1 = R^2$ differenziert.^[17]

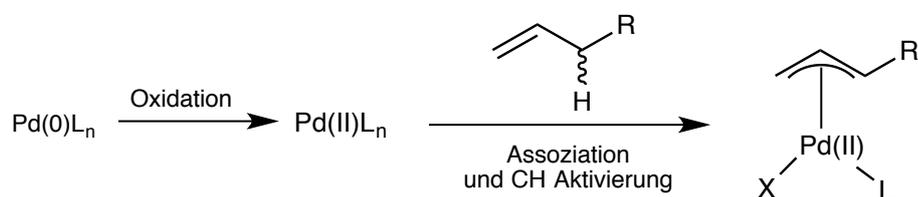


Schema 6: Möglichkeiten der Racematspaltung

Wird ein prochirales Nucleophil eingesetzt, kann ebenfalls ein Stereozentrum in der Homoallylposition erzeugt werden. In diesem Falle muss der gewählte Ligand die prochiralen Seiten des Nucleophils diskriminieren. Werden 1,3-disubstituierte Allylverbindungen mit prochiralen Nucleophilen kombiniert, führt dies zu einem diastereoselektiven Verlauf des Katalysezyklus. Die weiteren stereochemischen und mechanistischen Aspekte bezüglich des Nucleophils und der Allylkomponente werden in den folgenden Kapiteln behandelt.

Die klassische Tsuji-Trost-Reaktion überführt durch einen redoxneutralen Weg (bezogen auf das substituierte Allylkohlenstoffatom) einen allylischen Substituenten durch nucleophile Substitution in einen anderen Substituenten. Mittlerweile konnte die palladiumkatalysierte Allylierung durch CH-Aktivierung erweitert werden. Vor der Assoziation wird die Palladium(0)Spezies zu einer Palladium(II) Spezies oxidiert, welche in die CH-Bindung insertiert und auf diese Weise den neutralen Palladiumkomplex bildet (vgl. Schema 5).^[18,19]

Trost et al. konnten 2015 diesen Katalyseweg erstmals mit chiralen Phosphoramiditliganden enantioselektiv gestalten.^[20]

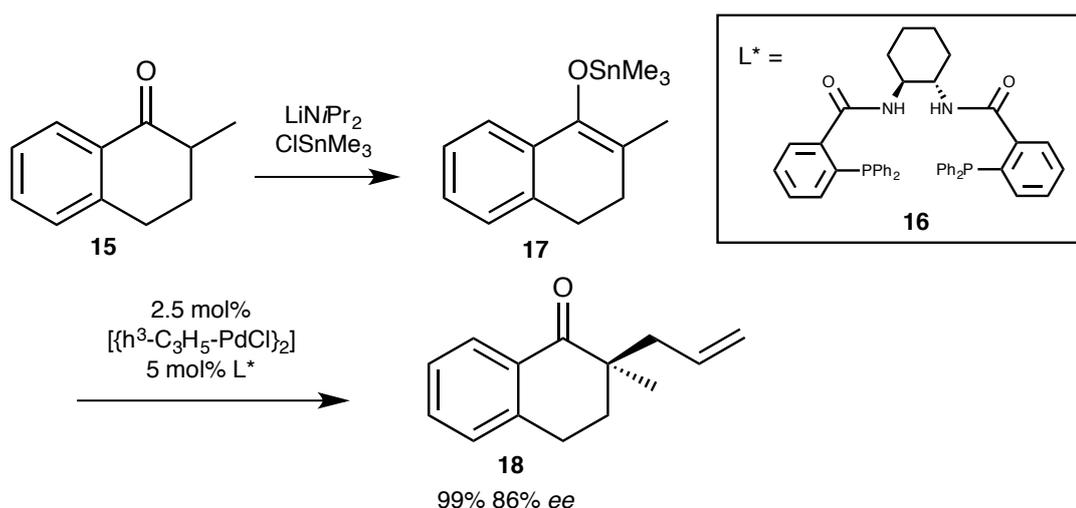


Schema 7: Bildung des neutralen Palladiumkomplexes durch CH-Aktivierung

2.4 „harte“ Nucleophile in der Tsuji -Trost -Reaktion

Im folgenden soll die Entwicklung der Nucleophile in der Tsuji-Trost-Reaktion im Hinblick auf „harte“ Nucleophile dargestellt werden.

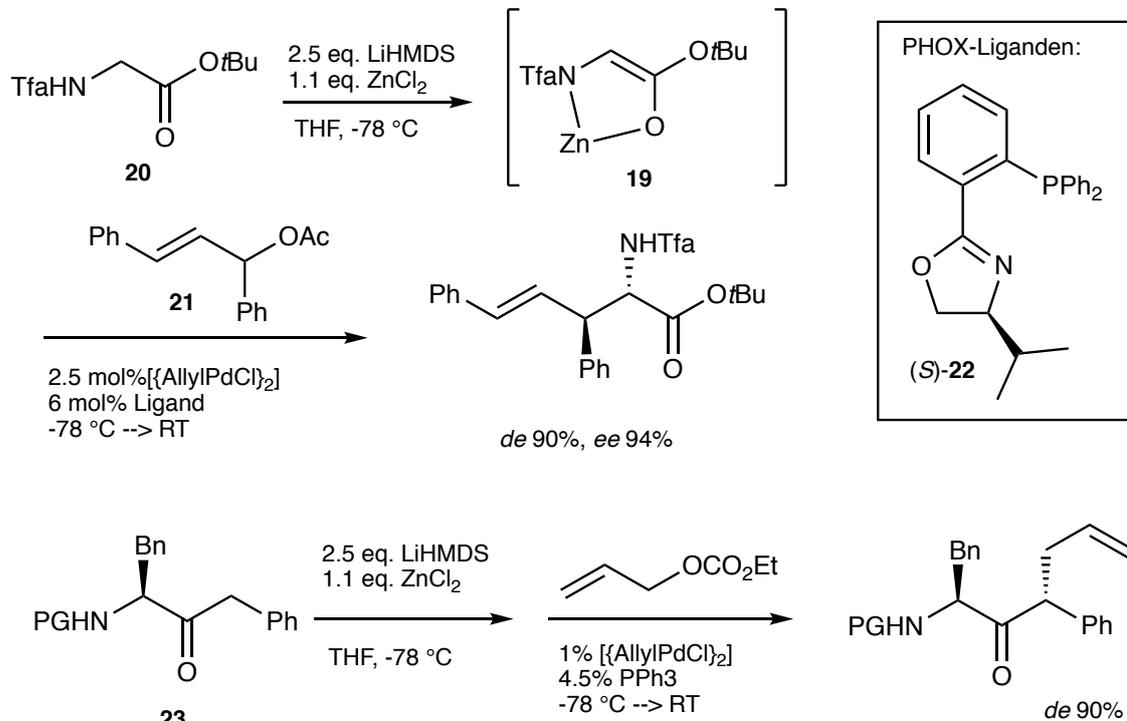
Die im Jahr 1999 veröffentlichte enantioselektive palladiumkatalysierte Allylierung von 2-Methyltetralon **15** ($pK_S = 29$) von Trost et al. markiert den Anfang des Einsatzes von „harten“ nichtstabilisierten Enolaten in der Tsuji-Trost-Reaktion. Das quartäre Stereozentrum wurde durch den Einsatz des C_2 -symmetrischen Trost-Liganden **16** erzeugt. Das mit Lithiumdiispropylamid deprotonierte Methyltetralon wird durch Ummetallierung mit Trimethylzinnchlorid in das entsprechende Zinnenolat **17** überführt, welches mit hoher Enantioselektivität zum Produkt **18** führt (Schema 8).^[21]



Schema 8: enantioselektive Allylierung von Methyltetralon

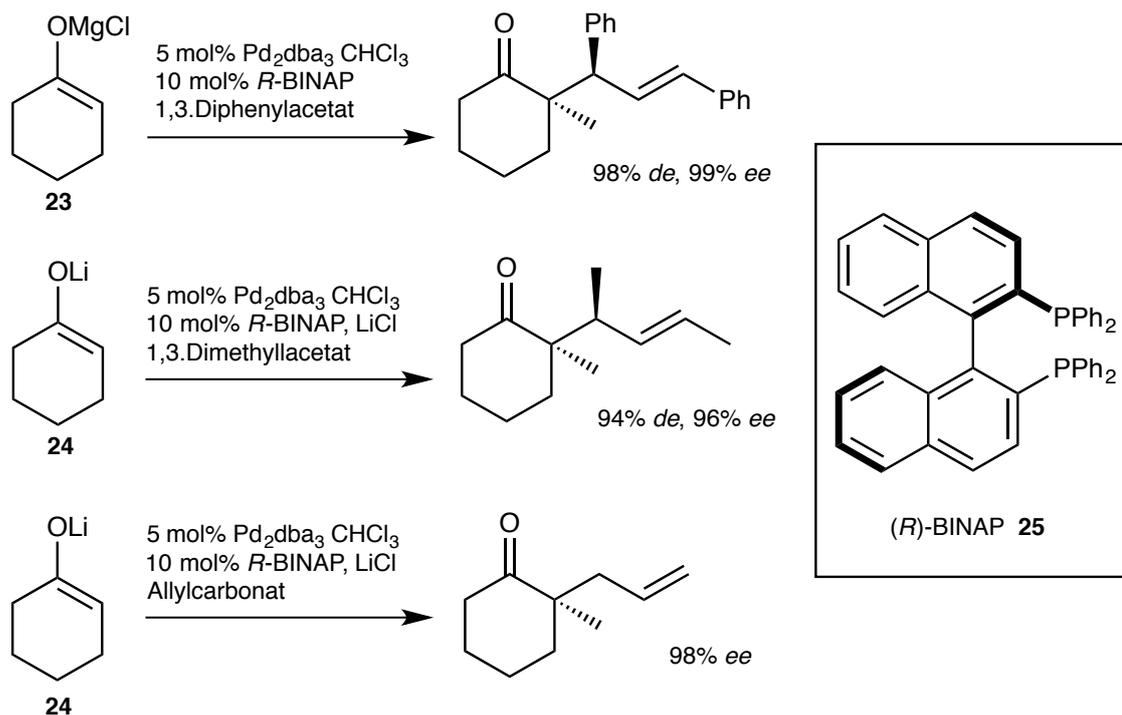
Die 1999 von Kazmeier et al. etablierte Allylierung von mit Zinkchlorid chelatisierten Aminosäureestern **19** ist ein weiterer Beweis, dass Enolatstrukturen in der Tsuji-Trost-Reaktion wertvolle Nucleophile sind.^[22] Im Jahr 2002 konnte die Methode mit hoher Diastereo- und Enantioselektivität auf deprotonierte Aminosäureester **20** angewandt werden. In der Reaktion mit Diphenylacetat **21** wurden nicht C_2 -symmetrische Phosphinooxazoline **22** als Ligand eingesetzt.^[23] Diese wertvolle Methode für den Aufbau von Peptiden

konnte 2015 von Kazmeier et al. auf chirale α -Aminoketone **23** angewandt werden. Dabei wurden hohe Diastereoselektivitäten erreicht.^[24]



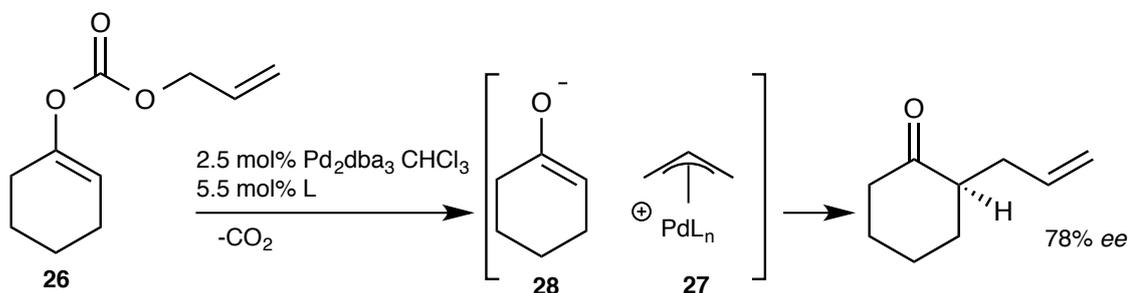
Schema 9: Allylierung von Zn-chelatisierten Aminosäureestern und chiralen α -Aminoketonen

In unserem Arbeitskreis konnte im Jahr 2000 ein weiterer Fortschritt in der Allylierung von „harten“ Magnesium- und Lithiumenolaten von Ketonen erreicht werden. Die verwendeten Enolate des Cyclohexanons **23**, **24** ($pK_S = 16$) besitzen eine fixe Enolatgeometrie (*trans*). Das Cyclohexanon ist nicht, wie das Methyltertralon, durch eine Methylgruppe vor Racemisierung oder Doppelallylierung geschützt; jedoch durch die Symmetrie ergeben sich keine regiochemischen Probleme. In der weiterentwickelten Katalysereaktion wurden verschiedene Allylcarbonate eingesetzt, welche durch irreversible Decarboxylierung der Carbonatgruppe die Bildung des Allylpalladiumkomplexes beschleunigen. Der Einsatz C₂-symmetrischen axial chiralen (*R*)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1''-binaphtyl (*R*-BINAP) **25** führte zu sehr guten Selektivitäten und Ausbeuten. Der Einsatz von Lithiumchlorid als Additiv spielt eine wichtige Rolle beim Erreichen von hohen Enantioselektivitäten.^[25, 26, 27, 28]



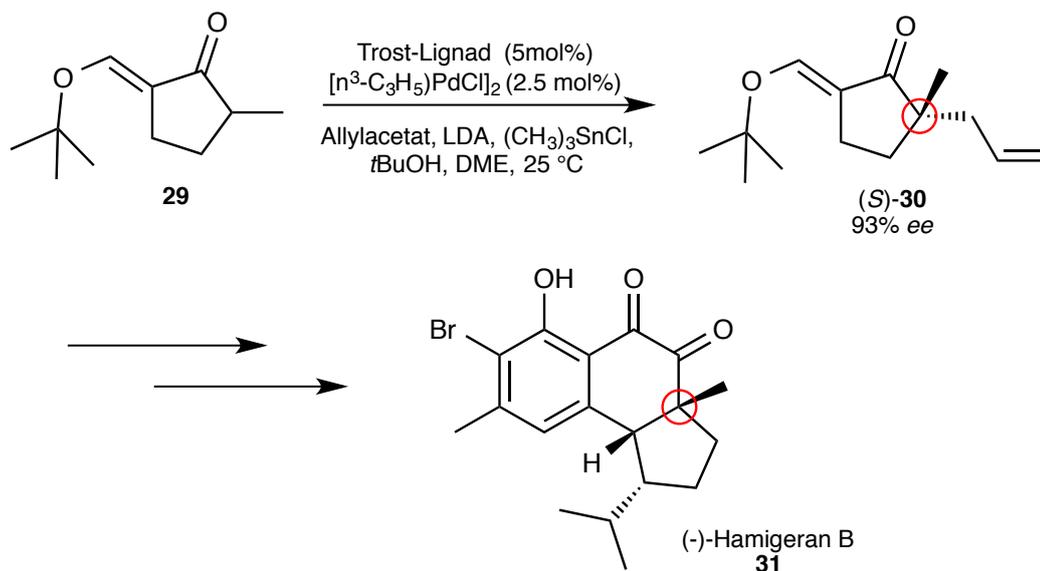
Schema 10: Allylierungen des Cyclohexanonolats

Die intramolekulare Variante der Allylierung von Cyclohexanon wurde von Trost et al und Stoltz et al. mit dem entsprechenden Allylenolcarbonat **26** durchgeführt. Beim Einsatz des Trostliganden **16** wurden hohe Selektivitäten beobachtet. Die durch die oxidative Addition der Palladium(0)spezies initiierte Decarboxylierung führt einerseits zum Allylpalladiumkomplex **27** und andererseits zum Cyclohexanonolats **28**.^[29, 30, 31]



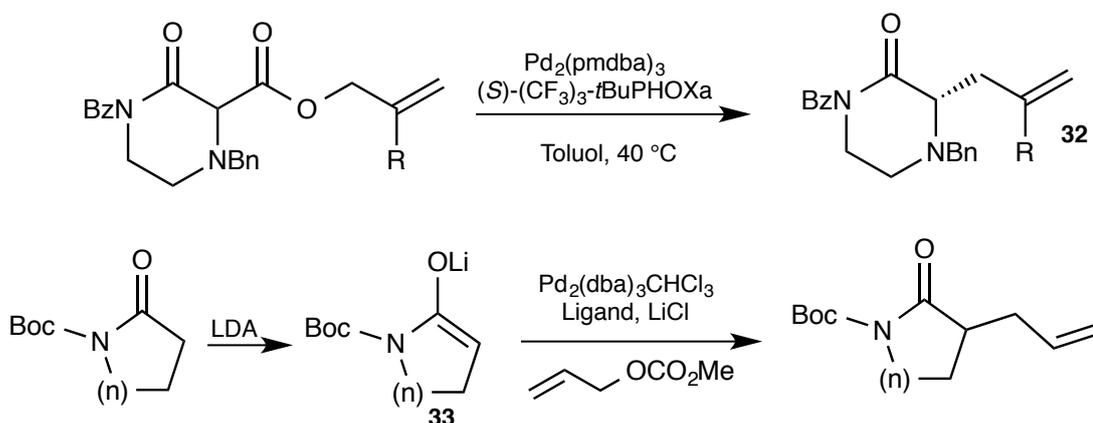
Schema 11: Decarboxylierende Allylierung

Dass Ketonenolate wertvolle Nucleophile für die allylische Alkylierung sind, zeigt ihr Einsatz in der Totalsynthese von komplexen Naturstoffen.^[32] So konnten Trost et al. aus dem Methylcyclopentanon **29** unter Einsatz des Trost-Liganden das allylierte Produkt **30** mit bis zu 95 % *ee* erhalten, welches in 16 Stufen zum (-)-Hamigeran B **31** umgesetzt wurde.^[33]



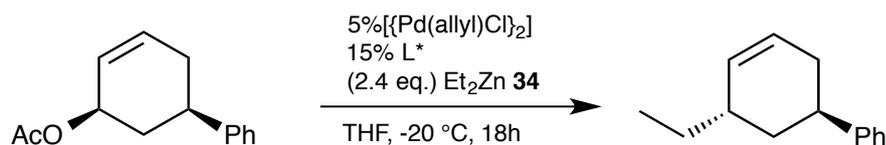
Schema 12: Synthese des (-)-Hamigeran B

Die decarboxilierende Allylierung von cyclischen Strukturen wurde 2015 von Stoltz et al. zur Darstellung von α -tertiären Piperazin-2-onen **32** weiterentwickelt und zeigt ebenfalls, dass die Methodik in die Synthese von Zielmolekülen Einzug gehalten hat.^[34] Dass die „harten“ BOC-geschützten cyclische Lactamenolate **33** als Nucleophile in der Tsuji-Trost Reaktion eingesetzt werden können, konnte M. Fidan in unserem Arbeitskreis zeigen.^[35]



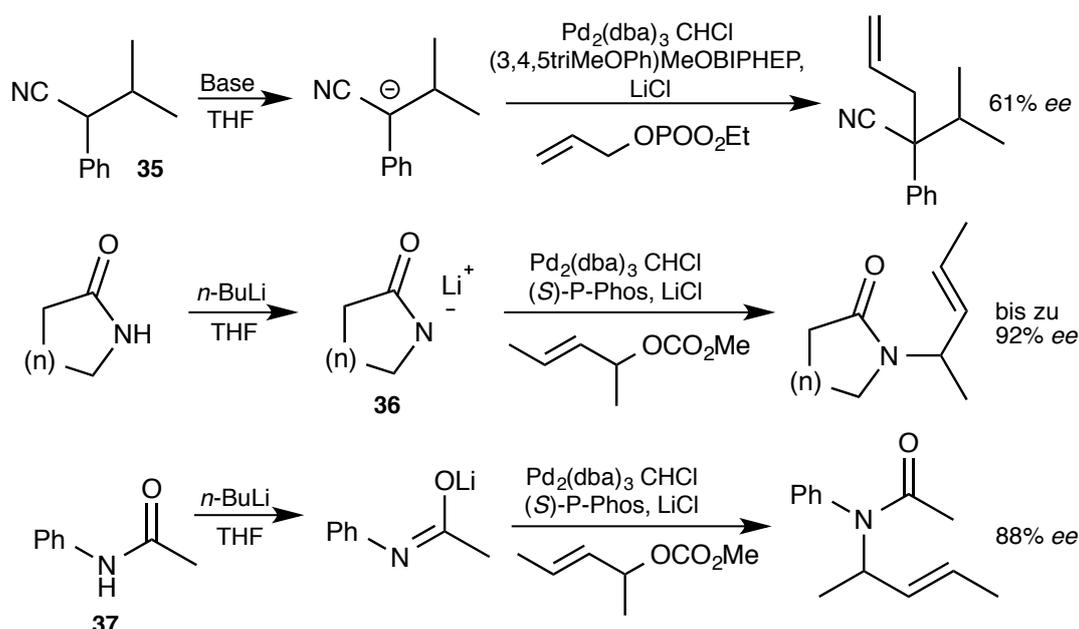
Schema 13: Allylierung von α -tertiären Piperazin-2-onen und Boc-geschützten Lactamen

In den letzten Jahren wurde auch die Allylierung von metallorganischen Verbindungen weiterentwickelt. So konnte Maulide et al. 2011 das Spektrum der Allylierung von harten Nucleophilen auf Dialkylzinkverbindungen **34** ausweiten.^[36] Dass Alkylmetallreagenzien besondere Herausforderungen darstellen, zeigen die Arbeiten von M. Fidan zu Grignard-Reagenzien und von M. Mantel zu Reformatzkyreagenzien.^[35, 37]



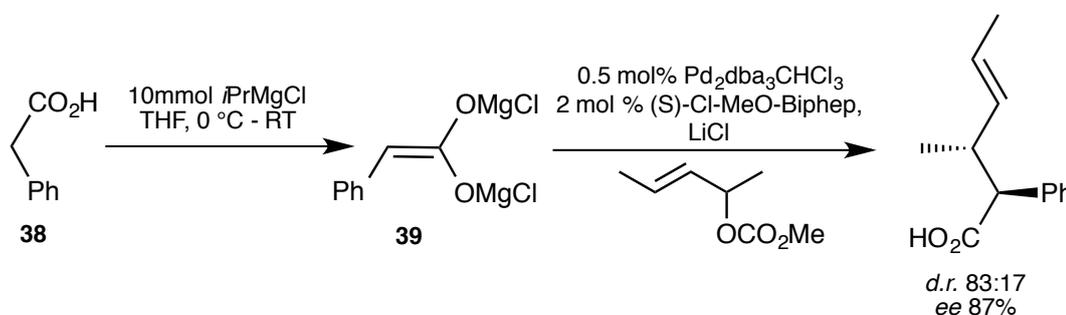
Schema 14: Allylierung von Et_2Zn

Nach den ersten erfolgreichen Versuchen von F. Laicher und T. Meier, Ketonenolate in der Tsuji-Trost-Reaktion zu untersuchen und zu etablieren, wurde die Herausforderung, weitere „harte“ Nucleophile der Tsuji-Trost-Reaktion zugänglich zu machen auch in unserem Arbeitskreis angenommen. Die Arbeiten von M. Fidan zeigen, dass tertiäre Nitrile **35** ebenfalls aussichtsreiche Substrate in der Allylierung darstellen. Ebenfalls konnte M. Fidan Lithiumsalze von Lactamen **36** und anderen sekundären Carbonsäureamiden **37** erfolgreich allylieren. Biarylliganden erzielten in allen Fällen hohe Selektivitäten. Auch in diesen Fällen konnten die höchsten Selektivitäten mit dem Additiv Lithiumchlorid beobachtet werden.^[35]



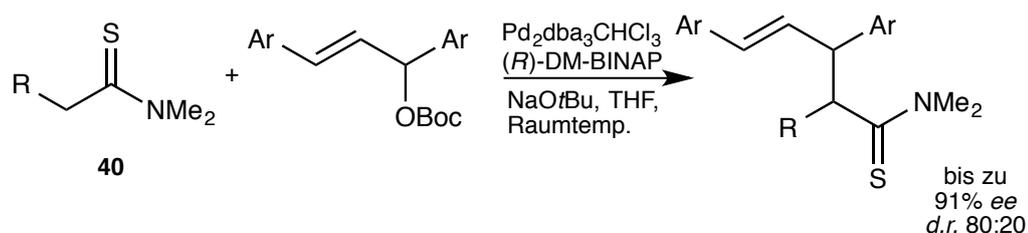
Schema 15: Allylierungen verschiedener Nucleophile von M. Fidan

Panos Meletis konnte in unserem Arbeitskreis erstmals Carbonsäuredianionen in der palladiumkatalysierten Allylierung einsetzen. Die Allylierung der Phenyllessigsäure **38** wurde intensiv untersucht und optimiert. Die höchsten Selektivitäten wurden mit dem Magnesiumdianion **39** und mit Allylcarbonaten erreicht. In allen Fällen war der Zusatz von Lithiumchlorid nötig, um hohe Enantio- und Diastereoselektivitäten zu erreichen. Des Weiteren wurden Alkylsubstituierte Essigsäurederivate und die Essigsäure selbst in der Allylierung eingesetzt, dabei jedoch nicht auf ihre Enantioselektivitäten oder Diastereoselektivitäten untersucht. Als besonders leistungsfähig bewiesen sich in der Katalyse Binaphtyl- und Biarylliganden.^[38, 39]



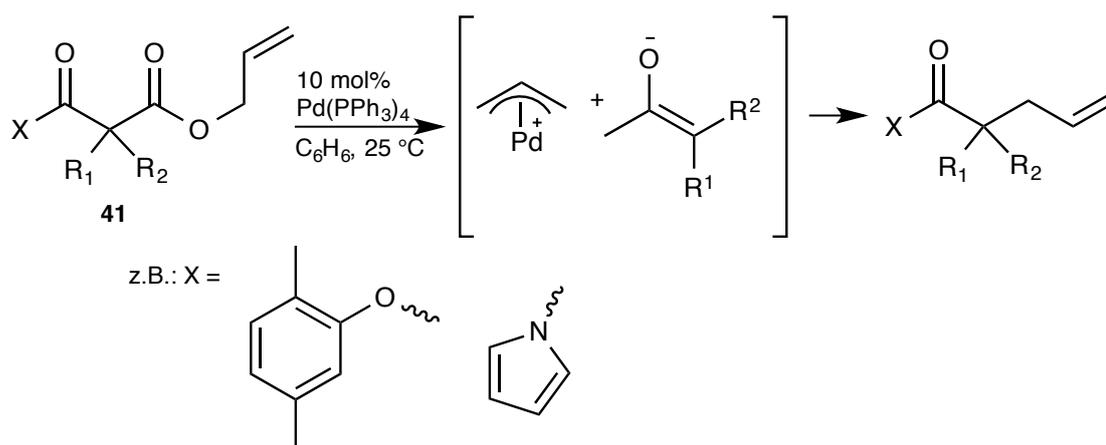
Schema 16: enantio- und diastereoselektive Allylierung der Phenyllessigsäure

Der Einsatz von weiteren Enolatstrukturen in der Allylierung ist immer noch eine Herausforderung in der modernen Synthesemethodik. Dass Thioamide geeignete „harte“ Nucleophile für die Allylierung sind, konnten Zhao et al. zeigen und die Methode im Jahr 2015 enantio- und diastereoselektiv weiterentwickeln. Unter dem Einsatz von Binaphtylliganden konnten die höchsten Selektivitäten beobachtet werden.^[40, 41]



Schema 17: Allylierung von Thioamiden

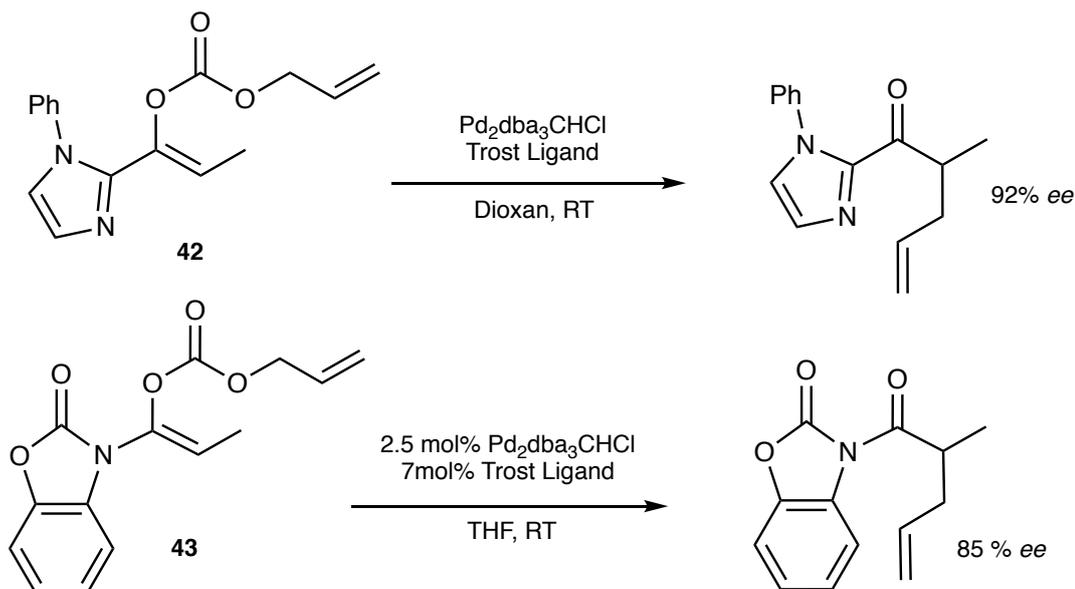
Dass Esterenolate in der palladiumkatalysierten allylischen Alkylierung eine besondere Herausforderung darstellen, zeigen die Versuche Esteräquivalente der Katalyse zugänglich zu machen. Tunge et al. konnten 2014 eine decarboxylierende Allylierung von Esteräquivalenten und Arylestern **41** realisieren. Durch die Decarboxylierung wird die Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung gespalten und das Enolat freigesetzt.^[42]



Schema 18: Esteräquivalente von Tunge et al.

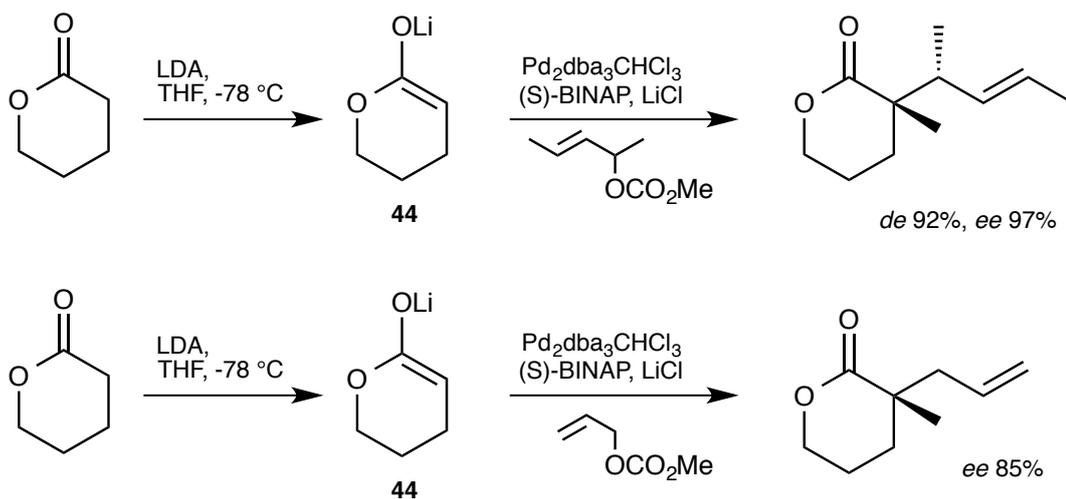
Trost et al. führten 2010 2-Imidazol substituierte Enolcarbonate als Esterenolatäquivalente ein. Durch die Umsetzung von vorgeformten 2-Acylimidazolenolaten mit Allylchloroformat wurden die jeweiligen Enolcarbonate **42** erhalten, welche anschließend decarboxylativ enantioselektiv allyliert wurden.^[43]

Im Jahr 2012 konnten Trost et al. zeigen, dass N-Acyloxazolinone **43** exzellente Substrate für die decarboxylierende enantioselektive Allylierung sind. Durch Derivatisierung können die allylierten Produkte einfach in Ester überführt werden. In dieser Katalysereaktion konnte einmal mehr die Effektivität der Trost-Liganden demonstriert werden.^[44]



Schema 19: Esteräquivalente von Trost et al.

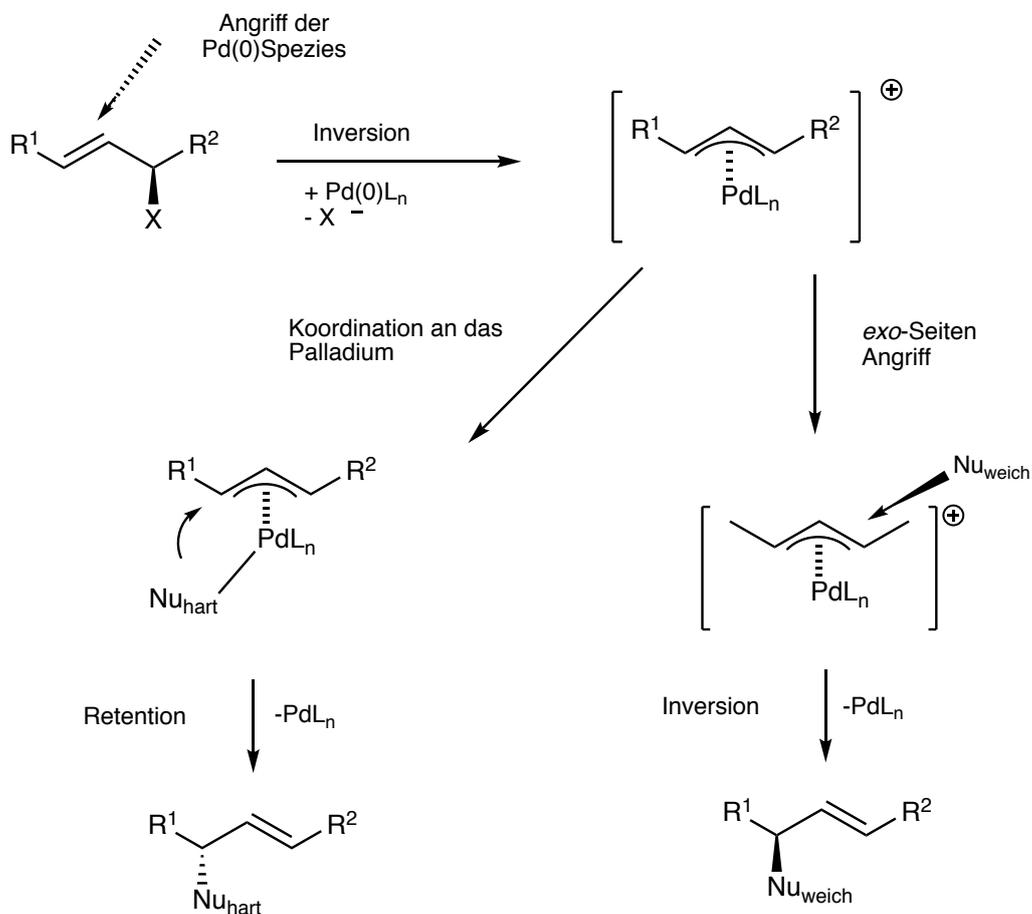
In unserem Arbeitskreis wurde von P. Meletis die diastereoselektive und enantioselective alkyliche Allylierung von Lithium-Lactonenolaten untersucht. Insbesondere das Lithiumenolat des δ -Valerolactons wurde mit 1,3-Dimethylallylcarbonat hervorragend stereoselektiv allyliert.^[45]

Schema 20: diastereo- und enantioselective Allylierung des δ -Valerolactonenolats

2.5 Mechanistische Aspekte der Tsuji-Trost-Reaktion

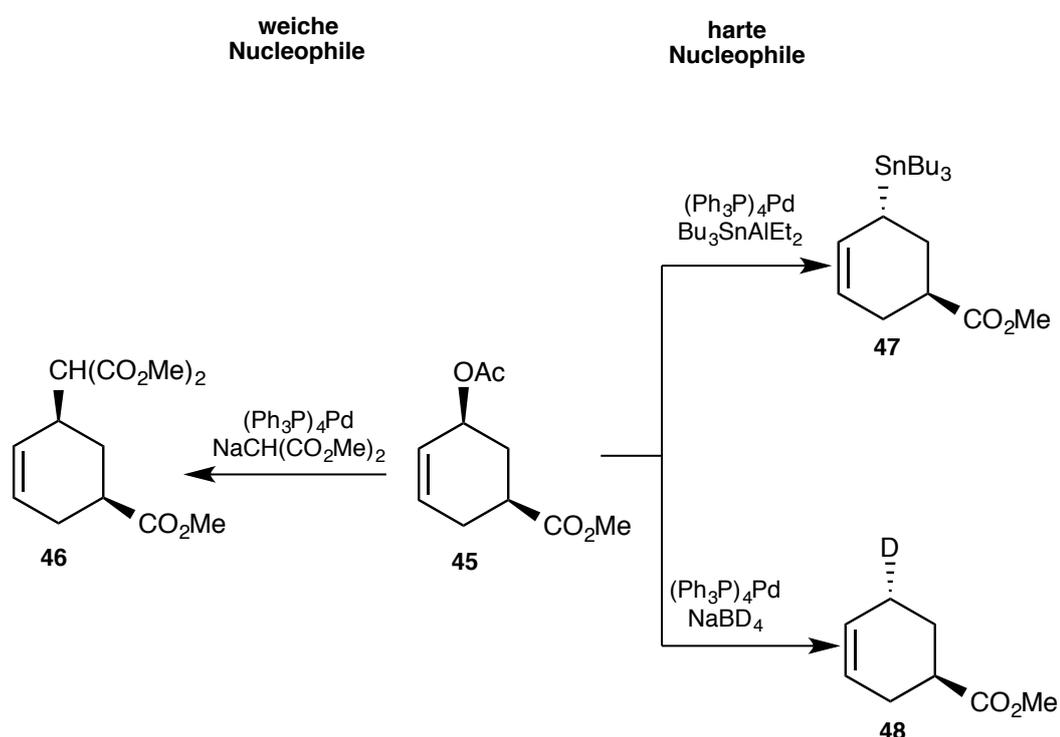
Die ersten beiden Elementarschritte im Katalysezyklus (Kap. 2.3), die Assoziation und die anschließende oxidative Addition der Palladium(0)spezies, erfolgen von der gegenüberliegenden Seite der Abgangsgruppe an die Allylkomponente unter Inversion der Konfiguration.

Der symmetrische η^3 -Allyl-Palladium(II)-Komplex kann auf zwei unterschiedlichen, jeweils von der Art des Nucleophils abhängigen, Reaktionspfaden reagieren. „Weiche“ Nucleophile greifen das terminale Ende der Allyleinheit von der entgegengesetzten *exo*-Seite des Palladiums an, sodass die Gesamtreaktion unter Inversion erfolgt. Für „harte“ Nucleophile wird eine Präkoordination an das Palladium angenommen. Die anschließende Übertragung führt unter Retention zum allylierten Produkt. Eine exakte Einschätzung über den Reaktionsverlauf sollte aber experimentell verifiziert werden.^[9]



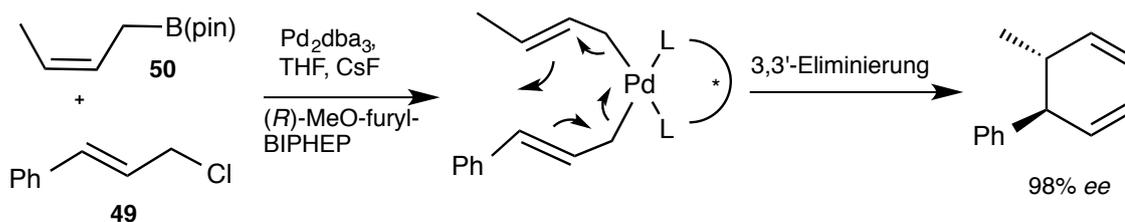
Schema 21: Angriffsrichtung von Nucleophilen in der allylischen Substitution

Den stereochemischen Beweis für die verschiedenen Reaktionswege konnten Trost et al. mit einem stereochemisch markierten Cyclohexenacetat beweisen. Das „weiche“ Natriumdimethylmalonat bildet mit dem *cis*-substituierten Cyclohexenacetat **45** durch doppelte Inversion (Retention) das *cis*-substituierte Produkt **46**.^[46] Im Gegensatz dazu bilden „harte“ Nucleophile, wie das Tributylzinndiethylaluminium^[47], oder das von Keinan et al. untersuchte Natriumbordeuterid^[48], durch Inversion das *trans*-substituierte Produkt **47**, **48**.



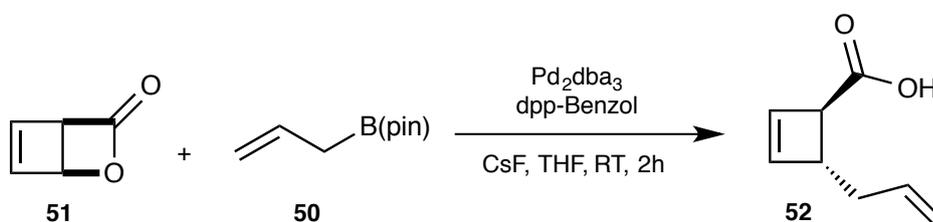
Schema 22: Aufklärung der Angriffsrichtung mit Cyclohexenacetat

Im Jahr 2010 publizierten Morken et al. eine palladiumkatalysierte Allyl-Allyl-Kreuzkupplung, welche formal als eine Tsuji-Trost-Reaktion von Zimtcarbonat **49** (Allylkomponente) und Methylallylpinakolboronsäureester **50** als „hartes“ Nucleophil interpretiert werden kann. In diesem Fall führt eine Transmetallierung zu einem di- σ -Allyl-Palladium(II)-Komplex. Die reduktive Eliminierung verläuft jedoch nicht im klassischen Sinne, sondern über eine Cope-Umlagerungs ähnliche 3,3'-Eliminierung. Die Reaktion verläuft über eine für harte Nucleophile typische Koordination an das Palladium.^[49]



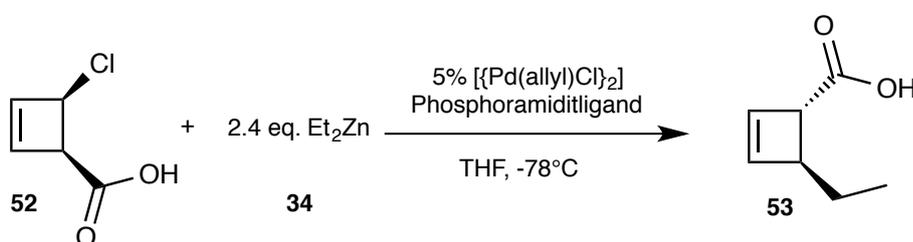
Schema 23: Allylierung von Boronsäureestern durch Umlagerung

Die aktuellen Arbeiten von Maulide et al. liefern einen effektiven stereoselektiven Zugang zu substituierten Cyclobutenen. Im Jahr 2013 konnten ebenfalls Maulide et al. den Allylpinakolboronsäureester **50** mit dem cis-bicyclischen Lacton **51** palladiumkatalysiert umsetzen. Das Produkt **52** des inversen Reaktionsweges wurde beobachtet.^[50]



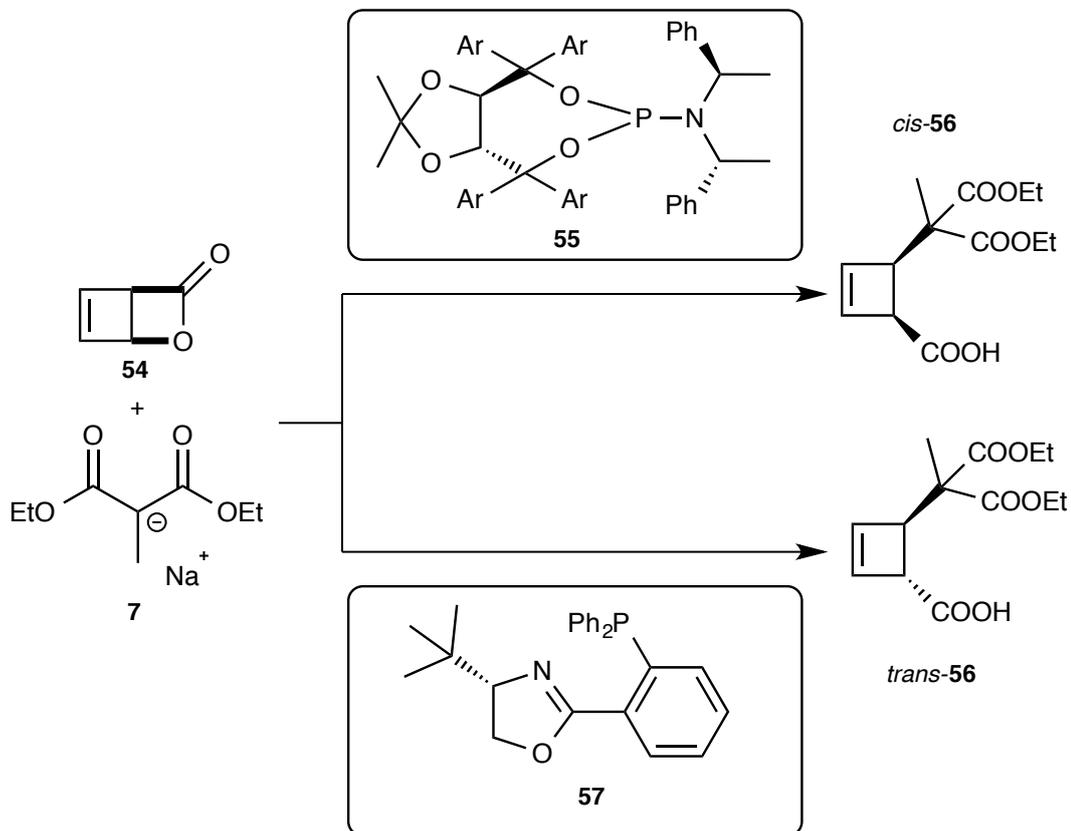
Schema 24: inverse Reaktionsweg des Allylpinakolboronsäureesters

Die Allylierung von „harten“ Dialkylzink Reagenzien **34** (s.Kap 2.4) mit dem *cis*-Cyclobuten **52** führt über die Transmetallierung und retentive reduktive Eliminierung zum *trans*-Produkt **53**. Diese Reaktion ist jedoch sehr sensibel in Bezug auf die verwendeten Liganden. Phosphoramidit-Liganden mit einem TADDOL/ TARTROL Rückgrat führen über den Reaktionsverlauf von „harten“ Nucleophilen zum gewünschten Produkt.^[51]



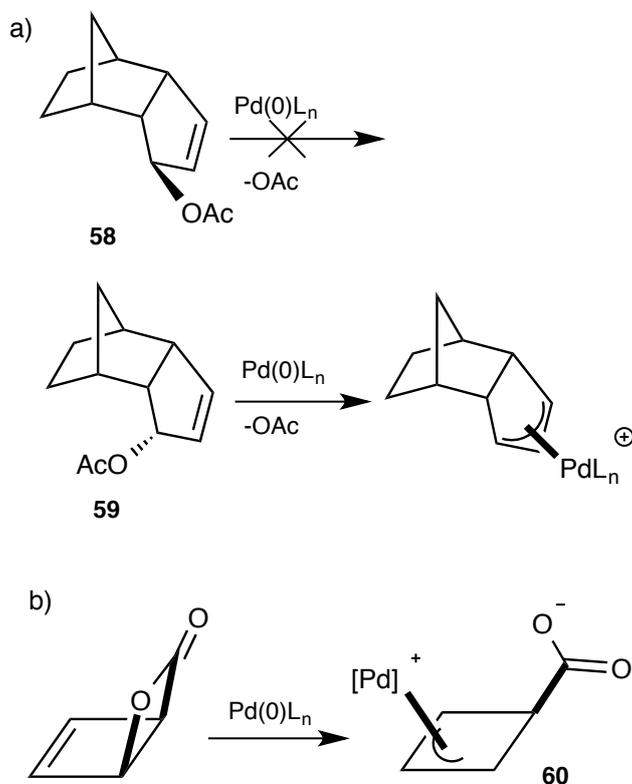
Schema 25: Stereochemischer Verlauf non Dialkylzink-Reagenzien

Dass der Angriff des Palladiums nicht zwangsläufig von der entgegengesetzten Seite der Abgangsgruppe erfolgen muss und dadurch die Stereochemie des Produktes determiniert, zeigen die substratspezifischen Beobachtungen von Maulide et al. in der ligandengesteuerten Umsetzung des *cis*-Lactons **54** mit dem „weichen“ Natriumdiethylmalonat **7**. Wird in der Allylierung der TADDOL-abgeleitete Phosphoramiditligand **55** eingesetzt, bildet sich klassisch unter doppelter Inversion die *cis*-Cyclobutencarbonsäure *cis*-**56**. Wird der PHOX-Typ Ligand **57** eingesetzt, entsteht wahrscheinlich durch stereoretentive syn-Addition des Palladiumkatalysators und folgendem *exo*-Seitenangriff des Malonats das *trans*-Produkt *trans*-**56**.^[52]



Schema 26: Ligandengesteuerter stereochemischer substratspezifischer Verlauf

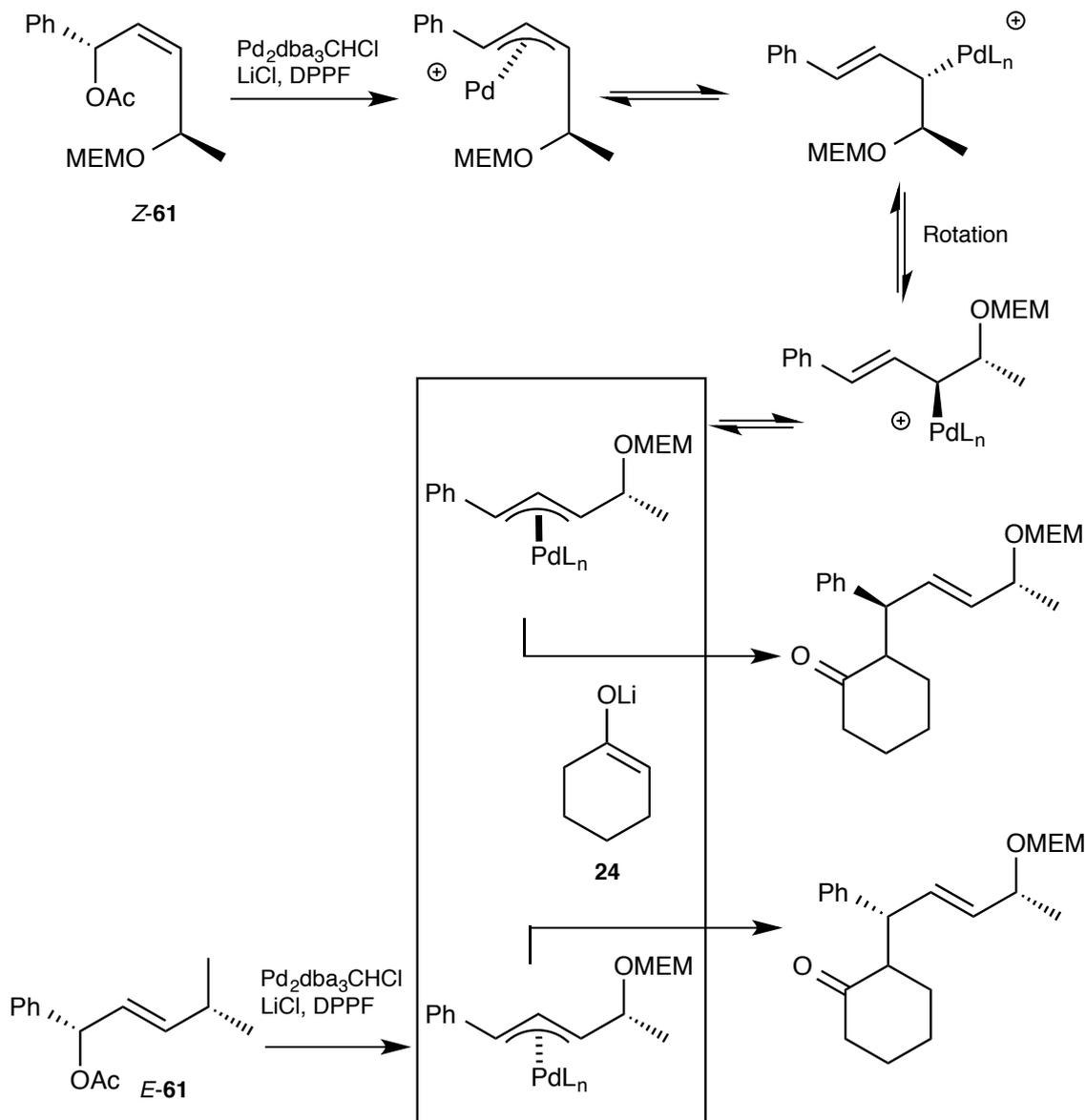
Die substratspezifischen Untersuchungen von Fiaud und Legros an diastereomeren bicyclischen Allylacetaten **58**, **59** führten zu einem



Schema 27: Substratspezifische Koordination des Palladiums

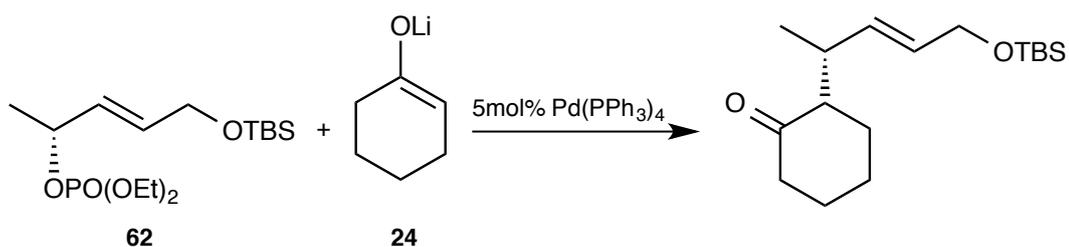
umfassenden Verständnis des stereochemischen Verlaufs. Im Fall des durch die Norbonan-Einheit sterisch abgeschirmten Cyclopentenacetats kann die *anti*-Assoziation des Palladiums nur von der frei zugänglichen Seite erfolgen. Dies gilt ebenfalls für den Angriff eines Nucleophils, sodass folgend nur die Umsetzung mit Nucleophilen, die einen inversiven stereochemischen Verlauf aufweisen, möglich ist (Schema 27a).^[53] Bei der beschriebenen

Reaktion von Maulide et al. wirkt die Abgangsgruppe beim Einsatz der entsprechenden Liganden präkoordinierend auf die angreifende Pd(0)spezies, sodass der *syn*-Allylkomplex **60** gebildet wird (Schema 27b). Diese Beobachtungen zeigen, dass bei der Betrachtung des Mechanismus sterische oder koordinierende Eigenschaften der Allylkomponente den sterischen Verlauf beeinflussen können.^[52] In unserem Arbeitskreis wurde der stereoselektive Verlauf der Allylierung des Cyclohexanonolats **24** untersucht. Als Sonde wurde ein diastereomerenreines nichtcyclisches *E*-Allylacetat *E*-**61** eingesetzt. Die Reaktion verlief unter Retention der Konfiguration, sodass der stereochemische Verlauf wie bei stabilisierten „weichen“ Carbanionen retentiv ist. Zum Vergleich wurde das *Z*-Acetat *Z*-**61** eingesetzt und führte zu einer Inversion der Konfiguration. In diesem Fall konnte der formal invertive stereochemische Verlauf auf eine π - σ - π -Umlagerung des *anti*-Konformer zu dem sterisch günstigeren *syn*-Konformer zurückgeführt werden.^[54]



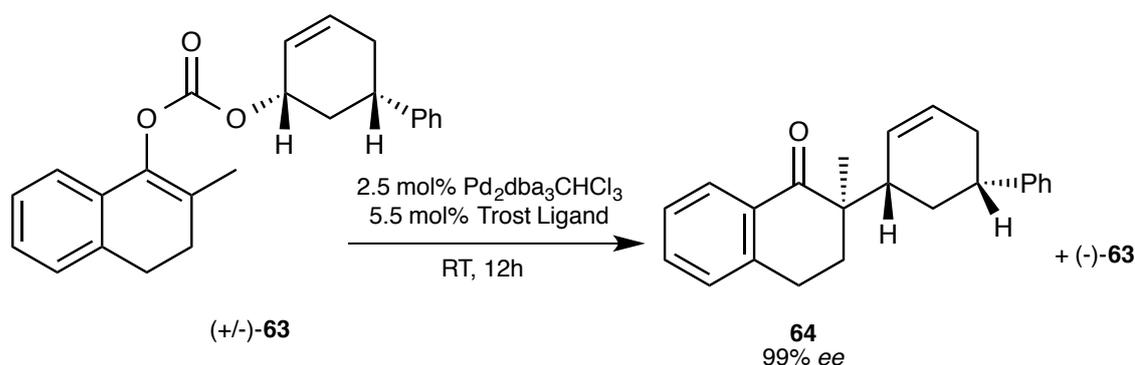
Schema 28 : Stereochemischer Verlauf mit *Z*- und *E*-Allylacetat mit Cyclohexanon

In den Arbeiten von Kobayashi wurde 2015 dieser stereochemische Verlauf für das Cyclohexanonol **24** bestätigt, indem das enantiomerenreine *R*-Allylphosphat **62** retentiv mit dem Cyclohexanonol **24** umgesetzt wurde.^[55]



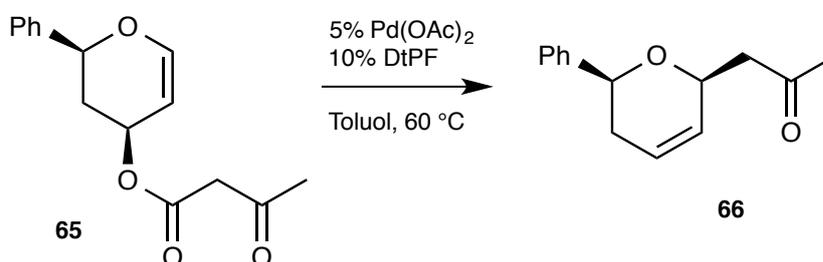
Schema 29: Beweis des stereochemischen Verlaufs von Cyclohexanon nach Kobayashi

Untersuchungen von Trost et al. zur decarboxylativen asymmetrischen allylischen Alkylierung (DAAA) haben gezeigt, dass das racemische *cis*-Enolcarbonat des Methylteralons **63** ebenfalls unter Retention zum *cis*-konfigurierten Produkt **64** führt. Das in situ erzeugte Enolat greift *anti* zum Palladiumkomplex an. Da diese Reaktion mit chiralen Liganden durchgeführt wurde, handelt es sich um eine kinetische Racematspaltung (vgl. Kap. 2.3 Schema 6).^[56]



Schema 30: stereochemischer Verlauf in der decarboxylierenden Allylierung

Zur Darstellung des in der Natur häufig vorkommenden *cis*-2,6-disubstituierten Tetrahydropyran Motivs konnten sich Liu et al. die bewiesene doppelte Inversion mit in situ erzeugten „harten“ Nucleophilen zunutze machen. Aus der Allylkomponente **65** wurde ein regio- und stereoselektiver Weg zu *cis*-2,6-disubstituierten-3,6-Dihydro-2H-dihydropyranen **66** erschlossen.^[57]

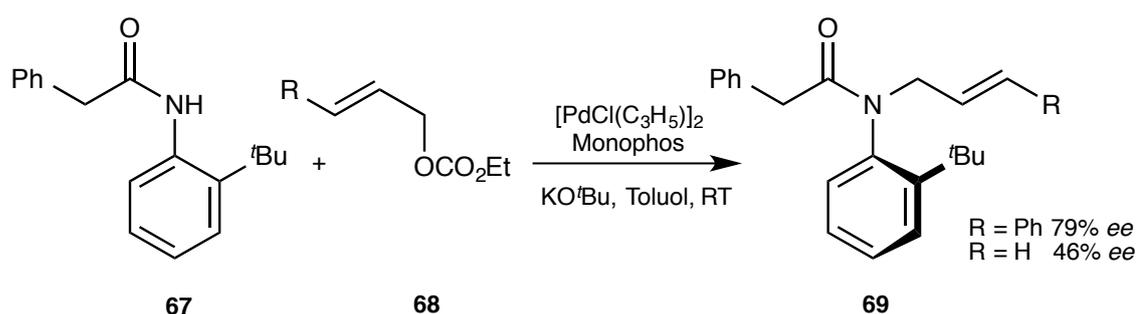


Schema 31: Synthese von Dihydropyranen durch den retentiven Verlauf der Allylierung

2.6 Regioselektive Aspekte der Tsuji-Trost-Reaktion

Die Umsetzung von unterschiedlich substituierten Allylsystemen in der metallkatalysierten Allylierung kann zu zwei möglichen Regioisomeren führen. Durch die Wahl des Übergangsmetalls oder der Allylkomponente kann der Angriff des Nucleophils auf die verschiedenen substituierten Enden des Allylkomplexes gesteuert werden. Palladium lenkt den Angriff des Nucleophils auf das niedriger substituierte Kohlenstoffatom der Allylkomponente. Die stereochemischen Aspekte, bezüglich der zwei möglichen diastereotopen Allylpalladiumkomplexe wurden in Kapitel 2.3 erörtert.

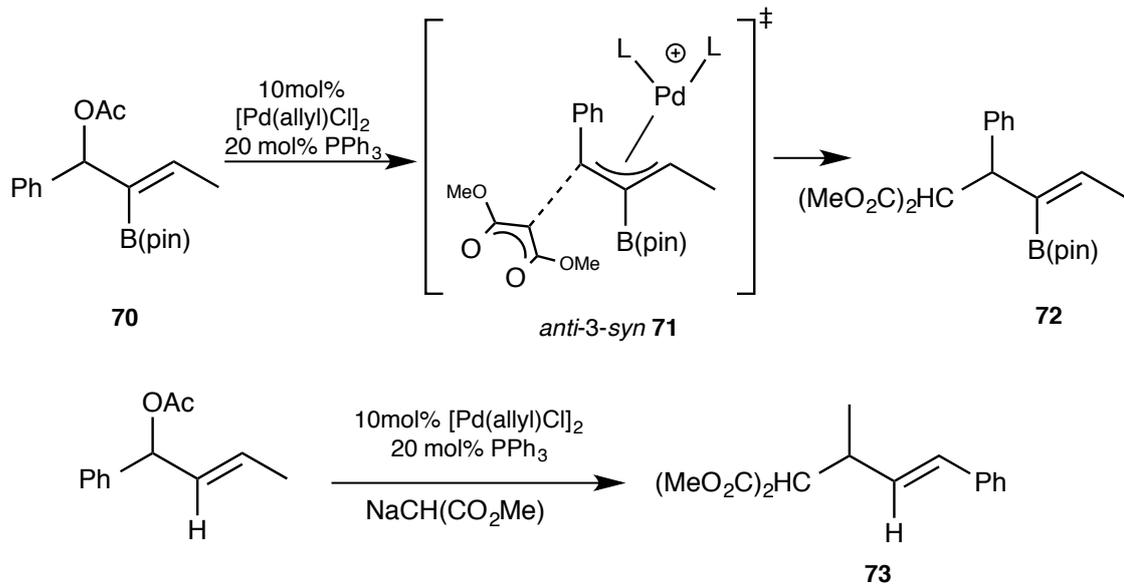
Werden in der palladiumkatalysierten Allylierung einfach substituierten Allylkomponenten eingesetzt, kann dies Auswirkungen auf die Bildung des Stereozentrums im prochiralen Nucleophil haben. In den Arbeiten von Feng und Du über N-Acyl-Aniliden **67** führt die regioselektive palladiumkatalysierte Allylierung mit Zimtallylcarbonaten **68** zu axial chiralen Aniliden **69** mit guter Enantioselektivität. Wird unsubstituiertes Allylcarbonat eingesetzt, werden niedrige Enantioselektivitäten beobachtet. Wie dieses Beispiel zeigt, wird das nicht benzyliche Kohlenstoffatom bevorzugt von dem Nucleophil angegriffen. [58]



Schema 32: Regioselektive Allylierung von N-Acyl-Aniliden

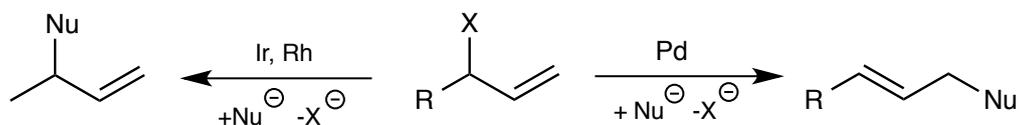
Dass nicht nur das Metall Einfluss auf die Regioselektivität ausüben kann, sondern auch die Substitution der Allylkomponente, konnten Norrby und Walsh zeigen, indem sie den Einfluss sterisch anspruchsvoller Substituenten an der 2-Position einer 1,3-unsymmetrisch substituierten Allylkomponente **70** untersuchten.

Die sterischen Wechselwirkungen der Substituenten führen zu der energetisch niedrigsten *anti-3-syn*-Konfiguration im Übergangszustand **71**, welche zum benzylich substituierten Produkt **72** führt. Ist die 2-Position unsubstituiert, führt diese zum gegensätzlichen Regioisomer **73**.^[59]



Schema 33: Steuerung der Regioselektivität durch Substitutionsmuster der Allylkomponente

Die iridiumkatalysierte ergänzt die palladiumkatalysierte allyliche Alkylierung, indem sie mit einfach substituierten Allylkomponenten das verzweigte Produkt bildet. Auch Rhodium lenkt den Angriff des Nucleophils auf das höher substituierte Kohlenstoffatom des jeweiligen Allylkomplexes.^[60,61] Neben den genannten Metallen konnten mittlerweile viele andere Übergangsmetalle als Katalysatoren in der allylichen Alkylierung eingesetzt werden. Mit Kupfer als Katalysator konnten 2015 erstmals in situ generierte „harte“ Alkylzirconium Reagenzien allyliert werden.^[62] Des Weiteren konnten Nickel, Cobalt, Platin, Wolfram und Molybdän eingesetzt werden.^[10,14]



Schema 34: Regioselektivität mit verschiedenen ÜM

2.7 Liganden in der Allylischen Alkylierung

Der Katalysezyklus startet mit der Bildung der aktiven Katalysatorspezies aus dem Palladium Precursor und dem jeweiligen Liganden. In den vorausgehenden Kapiteln konnte bereits die enorme Bedeutung und Vielfalt der Liganden in der palladiumkatalysierten Allylierung angedeutet werden, z.B. ihr Einfluss auf den stereochemischen Verlauf (Kap. 2.5) oder die große Vielfalt der eingesetzten Liganden bei verschiedenen Nucleophilen (Kap 2.4).

Im Falle eines symmetrisch 1,3-substituierten Allylkations sind die Enden enantiotop und können von einem achiralen Nucleophil nicht unterschieden werden. Durch den Einsatz chiraler Liganden sind die jeweiligen Übergangszustände diastereomorph und führen zur bevorzugten Bildung eines der beiden Enantiomere. Wird ein prochirales Nucleophil eingesetzt, diskriminiert der chirale Ligand über den Allylkomplex hinaus die prochiralen Seiten des Nucleophils beim Angriff auf den Allylkomplex. Wird die Allylierung mit 1,3-disubstituierten Allylkomponenten und prochiralen Nucleophilen diastereoselektiv durchgeführt, verdeutlicht dies die vielfältigen Anforderungen an den eingesetzten Liganden.

Die schon erwähnte Standardreferenzreaktion für Liganden ist die Allylierung von Natriumdimethylmalonat mit 1,3-Diphenylacetat. Die erzielten Ergebnisse lassen sich jedoch nur bedingt auf Reaktionen mit anderen, insbesondere „harten“ prochiralen Nucleophilen übertragen. Die in der Tsuji-Trost-Reaktion eingesetzten Liganden lassen sich in drei Typen kategorisieren.

Bei Ligandentyp I wird die chirale Information durch eine chirale Tasche auf die Substrate übertragen. Eine große Gruppe innerhalb des Ligandentyp I sind die C_2 -symmetrischen Bis(diphenylphosphin)biaryliliganden, deren bekanntester Stellvertreter das von Noyori entwickelte BINAP **25** ist.^[63] Das axial-chirale Rückgrat überträgt seine chirale Information durch die Auffächerung der Phenylsubstituenten am Phosphoratom, welche die chirale Umgebung am Reaktionszentrum bilden. Einfluss auf die Bildung der chiralen Tasche können Substituenten am Biarylrückgrat (Abb.) oder verschiedene Substituenten am

Phosphoratom nehmen.^[64] Das charakteristische Merkmal für die Biarylliganden ist jedoch der Bisswinkel Θ (P-Metall-P), welcher die räumliche Nähe der Phenylsubstituenten (der chiralen Information) zum Palladium und Allylteil definiert.^[65] Bei den Biarylliganden ist der Bisswinkel mit dem dihedralen Winkel θ zwischen den beiden axialen Ebenen verknüpft. Der Bisswinkel spielt in vielen Reaktionen eine entscheidende Rolle beim Erreichen von hohen Selektivitäten.^[66]

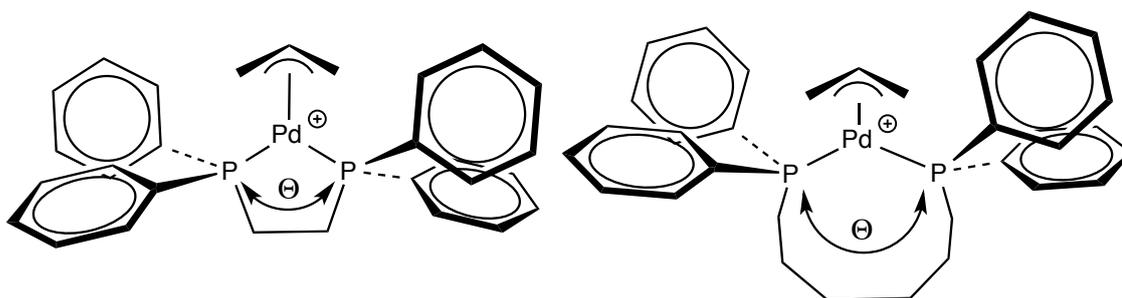


Abb.3: Bildung von chiralen Taschen abhängig vom Bisswinkel Θ

Zhang et al. konnten durch den Einsatz von C_n -TunaPHOS Liganden, welche durch die Verbrückung der beiden axialen Aromaten einen starren Bisswinkel besitzen, in der palladiumkatalysierten Allylierung zeigen, dass die Selektivität mit größerem Bisswinkel steigt. Je größer der Abstand der Phosphoratome, desto wirkungsvoller ist die chirale Induktion der gebildeten Tasche.^[67, 68]

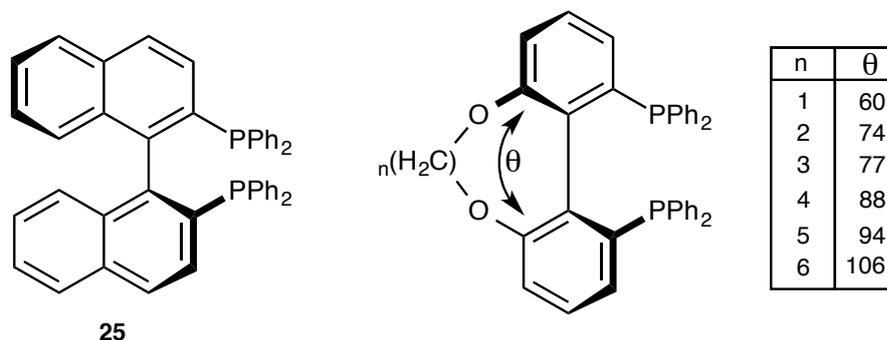


Abb.4: (S)-BINAP und C_n -TunaPHOS Liganden und deren berechneten (CACHe MM2) dihedralen Winkel

Hohe Stereoselektivitäten sind nicht immer auf den Liganden, die Quelle der stereochemischen Reaktion, zurückzuführen. Weitere Faktoren wie Additive oder Lösungsmittel können entscheidend den Reaktionsverlauf beeinflussen.

In unserem Arbeitskreis konnte der Einsatz von Lithiumchlorid als Additiv etabliert werden (s. Kap 2.4). Theoretische Untersuchungen der diastereoselektiven Allylierung von 4-Methyl- γ -butyrolacton mit Allylcarbonat und *S*-BINAP zeigen, dass der Übergangszustand beim „outer sphere“ Angriff mit dem 4-Methyl- γ -butyrolactonenolat-Lithiumchlorid Addukt und einem zusätzlich koordinierten Chloridanion am positiven Palladiumkomplex zu

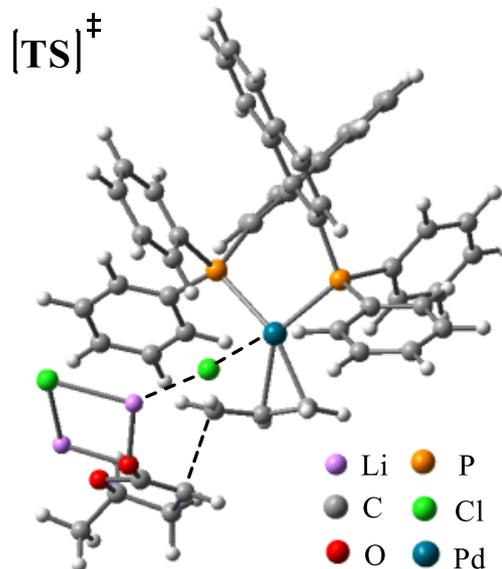


Abb.5: Übergangszustand mit „linking role“ des Chloridanions

übereinstimmenden Selektivitäten mit den praktischen Experimenten führt. Um die „linking role“ des Chloridanions auszubilden und die chirale Information zu übertragen, muss das sensible Zusammenspiel zwischen Bisswinkel und Koordination experimentel optimiert werden.^[45]

Der Trost-Ligand ist, wie die vorherigen Kapitel zeigen, einer der effektivsten Liganden des Typ I. Das chirale 1,2-Diamidcyclohexan-Rückgrat führt zu einem weiten Bisswinkel und zu einem günstigen Stand der Phenylsubstituenten am Phosphor, auf welchen die hohen Selektivitäten zurückgeführt werden können. Die von Trost entwickelte schematische Darstellung der Trostliganden erklärt das Prinzip der sterisch wechselwirkenden chiralen Tasche des C_2 -symmetrischen Liganden. Die seitlichen Flügel des Modells dikriminieren die beiden prochiralen Seiten des Methyltetralonenolats.^[69]

Im Jahr 2009 konnten Norrby et al. einen neuen Blick auf die Wirkweise des Liganden eröffnen, indem sie mit theoretischen und spektroskopischen Methoden zeigen konnten, dass die N-H-Bindung eine koordinierende Rolle bei

dem *exo*-Angriff von „weichen“ Nucleophilen spielt. Für „harte“ Nucleophile wird eine Präkoordination zwischendem Sauerstoffatom der Amidgruppe und dem entsprechendem Metallkation vorgeschlagen(Abb.6).^[70]

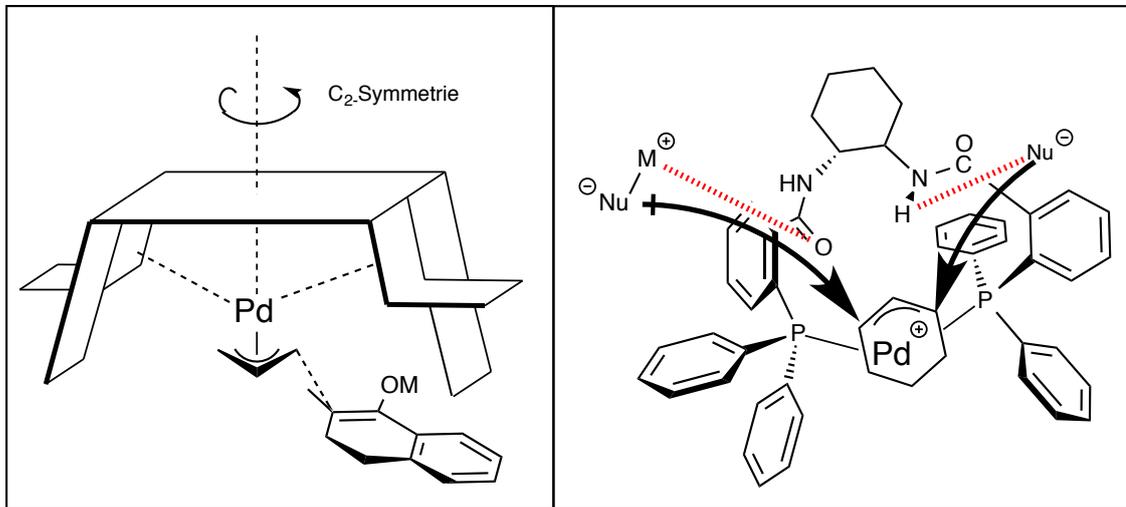


Abb. 6: Schematische Darstellung und präkordinierenden Effekte des Trost-Liganden

Auch bei diesem Liganden ist die Quelle der chiralen Information die Bildung einer chiralen Tasche. Die hohe Selektivität kann auf präkordinierende Effekte zurückgeführt werden.

In den letzten Jahren wurden weitere Liganden des Typ I synthetisiert und deren Wirkung in der palladiumkatalysierten Allylierung untersucht. Unter anderem wurden zum Beispiel 1,2-Diphosphitliganden mit D-Mannitol Rückgrat **74**^[71], axial chirale Bioxazolinliganden **75**^[72] oder phosphinoxid-verknüpfte Bisoxazolinliganden **76**^[73] eingesetzt.

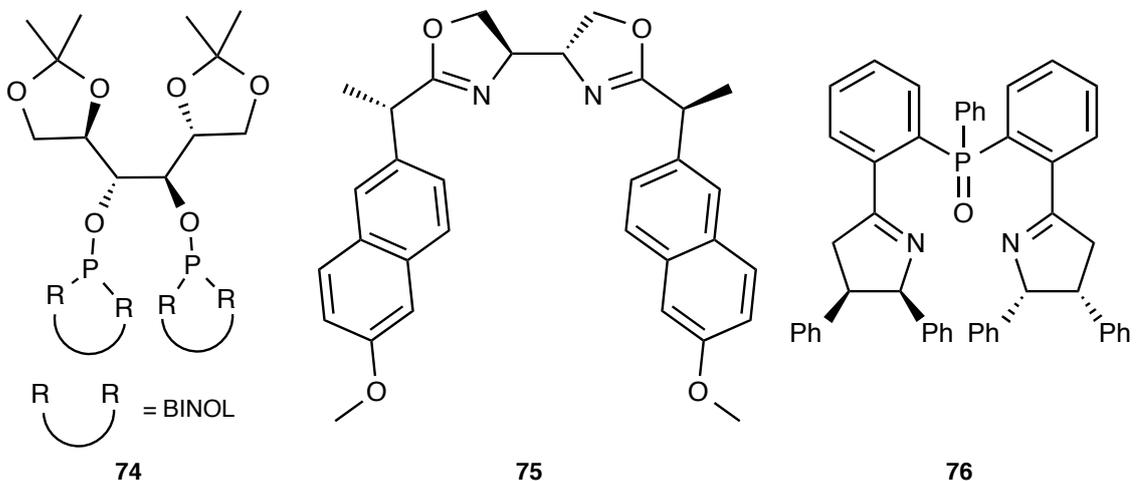


Abb.7: Neue Liganden des Typ I

Der Ligandentyp II ist C_1 -symmetrisch und besitzt zwei nicht äquivalente Donoratome in chiraler Umgebung. Durch die unterschiedlichen π -Akzeptor- und σ -Donor-Eigenschaften ist ein endständiges Allylkohlenstoff partiell positiv geladen und wird von Nucleophilen bevorzugt angegriffen. In den bereits erwähnten Allylierungen von Kazmeier et al. konnten PHOX-Liganden **22** exzellente Enantioselektivitäten erreichen^[22] (Kap. 2.4). Bei diesen typischen P,N-Liganden verläuft der Angriff des Nucleophils auf das *trans* zum Phosphor stehende Kohlenstoffatom. Auch für diesen Ligandentyp wurden neue chirale Strukturen entwickelt, zum Beispiel Phosphit/Pyridin-Liganden mit Glycopyranosid Rückgrat **77**^[74], axial chirale N-(*t*Bu)-N-Methylanilin **78**^[75] oder Camphanaminophosphin-Liganden **79**^[76].

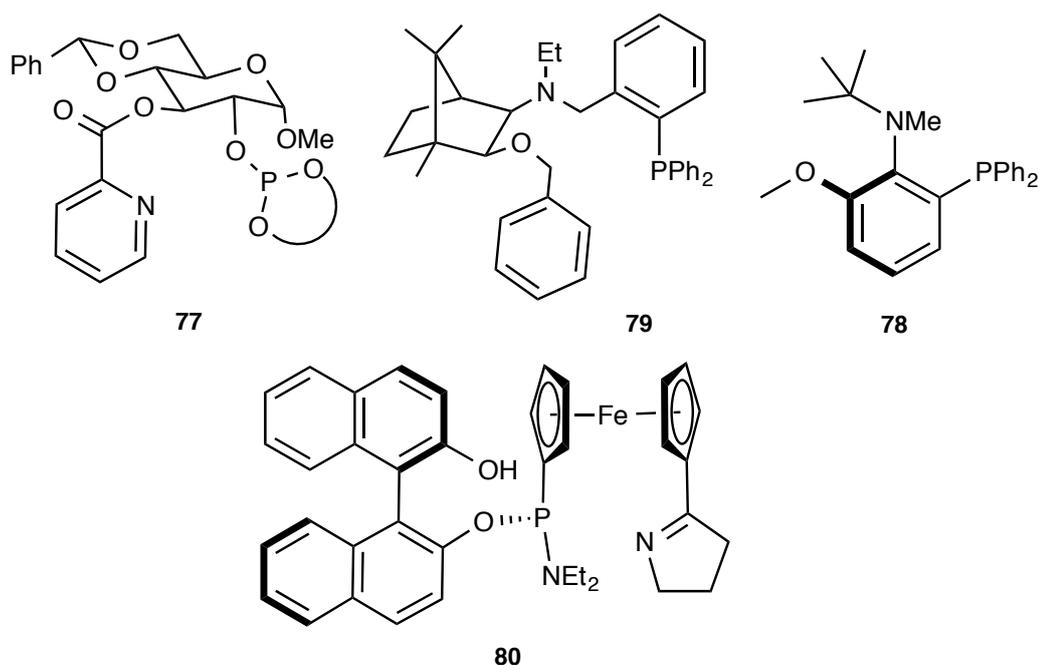


Abb.8: Liganden des Typ II

Bei planar chiralen Ferrocenliganden mit verschiedenen Donoratomen (SiOcPHOX **80**) konnten hohe Selektivitäten in der C-allylierung von tertiären azyklischen Amiden beobachtet werden.^[77] Ebenfalls konnte dieser Ligand mit guten Selektivitäten in der ersten intramolekularen allylischen Alkylierung mit „harten“ Ketonenolaten eingesetzt werden.^[78]

Liganden mit Ferrocen-Rückgrat sind vor allem als Liganden Typ III bekannt. Die durch intensive Untersuchungen erschlossenen präkoordinierenden Effekte von Additiven oder Liganden des Typ I sind das Prinzip des Ligandentyp III. Die von Hayashi et al. entwickelten Ferrocenliganden besitzen eine präkoordinierende Seitenkette.^[79] Das Rückgrat basiert auf dem planar chiralen Ugi-Amin (N,N-Dimethyl-1-ferrocenethylamin) und wird durch doppelte Addition von Chlorodiphenylphosphin zur koordinierenden Chelateinheit. Die Seitenkette, welche bis auf die *exo*-Seite des Allylpalladiumkomplexes reicht, kann durch Art und Anzahl ihrer funktionellen Gruppen für spezielle Nucleophile angepasst werden. Sawamura et al. untersuchten die Wirkung von Kronenether als funktionelle Einheit an der Seitenkette. Das vom Kronenether komplexierte Kaliumkation dirigiert den Angriff des prochiralen β -Diketons (Abb.).^[80]

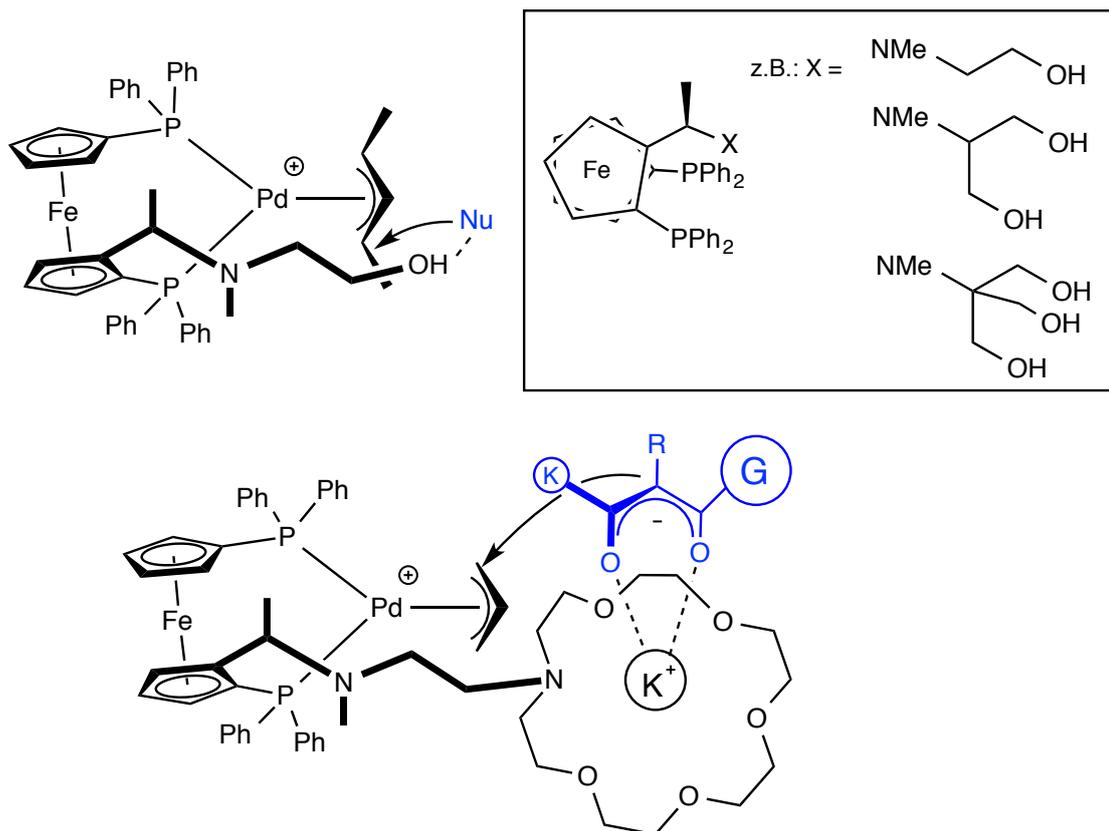


Abb.9: dirigierende Ferrocenliganden nach Hayashi und Sawamura

2.8 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, aufbauend auf den Vorarbeiten in unserem Arbeitskreis, die palladiumkatalysierte Allylierung von „harten“ Nucleophilen weiterzuentwickeln. Wie die einleitenden Kapitel zeigen, beschränkt sich die Tsuji-Trost-Reaktion nicht wie ursprünglich angenommen auf „weiche“ Nucleophile. Unter anderem konnte in den vorherigen Kapiteln gezeigt werden, dass die Allylierung immer wieder weiterentwickelt wurde und neue Möglichkeiten und Erkenntnisse erschlossen wurden.

Die von P. Meletis entwickelte Allylierung von Carbonsäuredianionen sollte auf weitere Substrate erweitert werden. Die von M. Fidan N-allylierten Lactame stellten eine weitere Möglichkeit der Optimierung dar.

Dass der Zugang zur Allylierung von Esterenolaten wertvoll für die organische Synthese ist, zeigen die in Kapitel 2.4 beschriebenen Versuche von anderen Arbeitskreisen, durch Äquivalente allylierte Ester darzustellen. Insofern erschien es lohnenswert, eine Methode zu entwickeln, Esterenolate direkt in der Tsuji-Trost Reaktion einzusetzen. Des Weiteren ist die stetige Optimierung der Methode durch Liganden, Abgangsgruppen und Lösungsmittel ein wesentliches Ziel dieser Arbeit.

3 Hauptteil

3.1 Allylsubstrate

In dieser Arbeit wurde der Einfluss verschiedener Abgangsgruppen auf die palladiumkatalysierte Allylierung untersucht. In Kapitel 2.3 wurde bereits dargelegt, dass die abgespaltene Abgangsgruppe an den Palladium(II)komplex koordinieren kann. Die bereits etablierten Allylcarbonate spalten irreversibel Kohlenstoffdioxid ab und verschieben das Gleichgewicht zum Allylkomplex. In vorherigen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass „harte“ Nucleophile die Carbonatgruppe angreifen können und Nebenprodukte bilden. Allylphosphate zeigen eine höhere Reaktivität als Carbonate und wurden erfolgreich eingesetzt. Des Weiteren wurden Allylchloride umgesetzt. Die oxidative Addition des Palladiums an Allylchloride kann direkt zu einem Palladiumkomplex mit koordiniertem Chloridanion führen, welches durch die „linking role“ eine entscheidende Größe in der Bildung von hohen Enantioselektivitäten einnimmt (s. Kap 2.7). Durch den Einsatz von Allylchloriden als Substrate stehen die Chloridanionen „quasi automatisch“ zur Verfügung.

Neben den unsubstituierten **81**, **82**, **83** und symmetrisch 1,3-disubstituierten Allylkomponenten **84**, **85**, **86** wurden unsymmetrisch substituierte Allylsubstrate und deren Auswirkungen auf die Selektivität untersucht. Hierbei wurden vom Zimtaldehyd abgeleitete Derivate **87**, **88**, **89**, sowie das 4-Chloro-2-methylpent-2-en **90** eingesetzt.

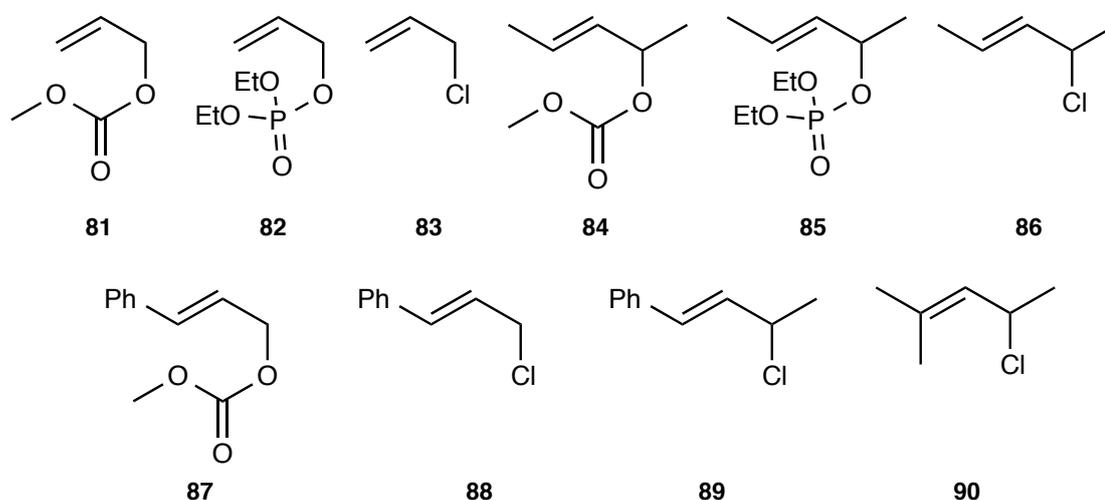


Abb.10: eingesetzte Allylkomponenten

3.2 Liganden

In den durchgeführten palladiumkatalysierten Reaktionen mit harten Nucleophilen wurden verschiedene Ligandentypen eingesetzt. Die größte Ligandengruppe ist die der bidentalen Biarylliganden. Die Biarylliganden zeigten schon in vorrausgehenden Arbeiten sehr gute Selektivitäten.^{[35][38]} Sie unterscheiden sich durch ihre Bisswinkel und Substituenten an den Phosphoratomen. Die nicht kommerziell erhältlichen Liganden C₂-TunaPHOS **101** und C₄-TunaPHOS **103** wurden nach Literaturvorschrift synthetisiert.^[68]

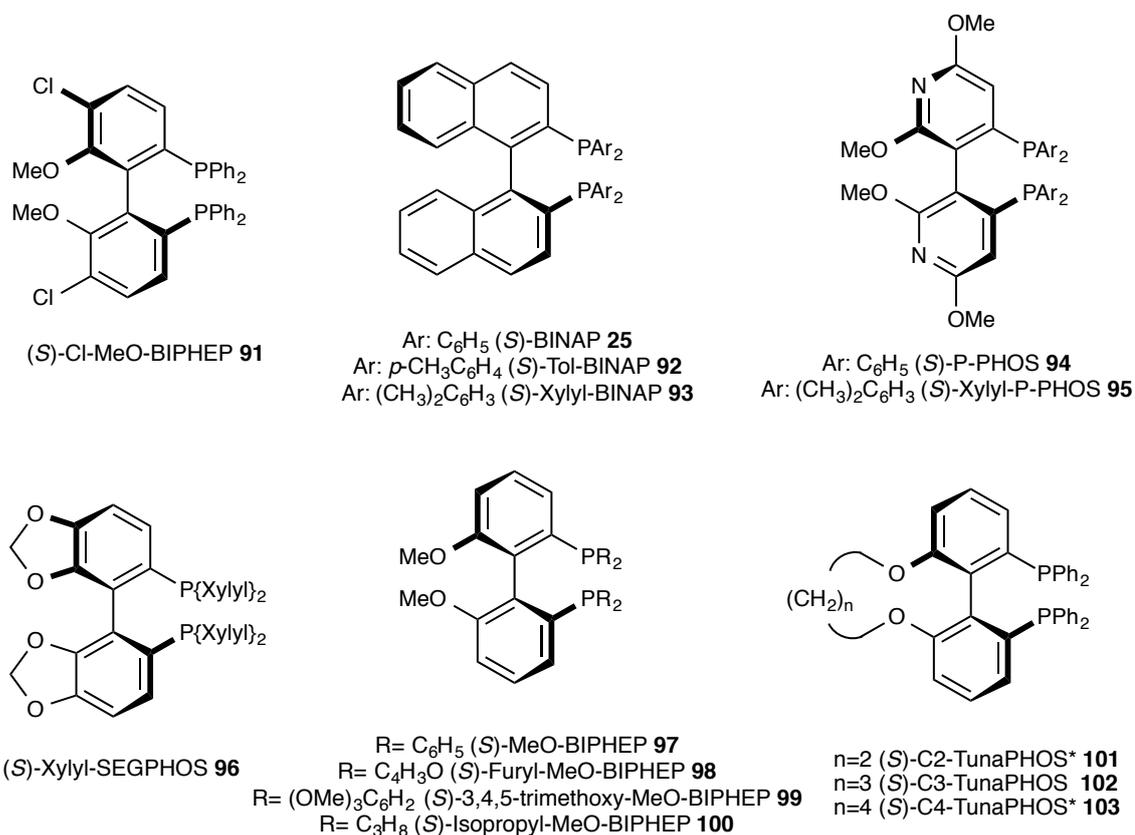


Abb.11: eingesetzte Biarylliganden (1) *synthetisierte literaturbekannte Liganden

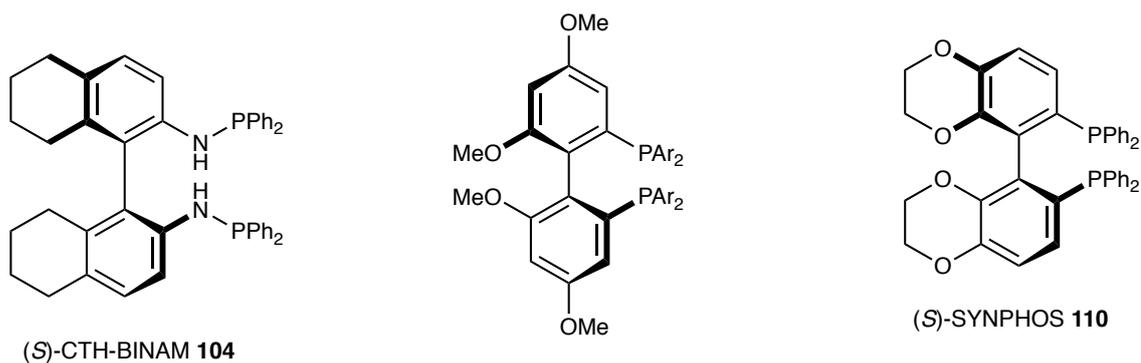


Abb.12: eingesetzte Biarylliganden (2)

Die zweite Gruppe sind die Ferrocenylliganden mit einem Ferrocenrückgrat. Hier wurden zum Ligandenscreening klassische Vertreter dieser Gruppe eingesetzt. Um die Perspektive des Ligandenkonzepts von präkoordinierenden Ferrocenliganden in der Katalyse zu überprüfen, wurde der von Hayashi et al. entwickelte Ferrocenligand **118** synthetisiert.^[81]

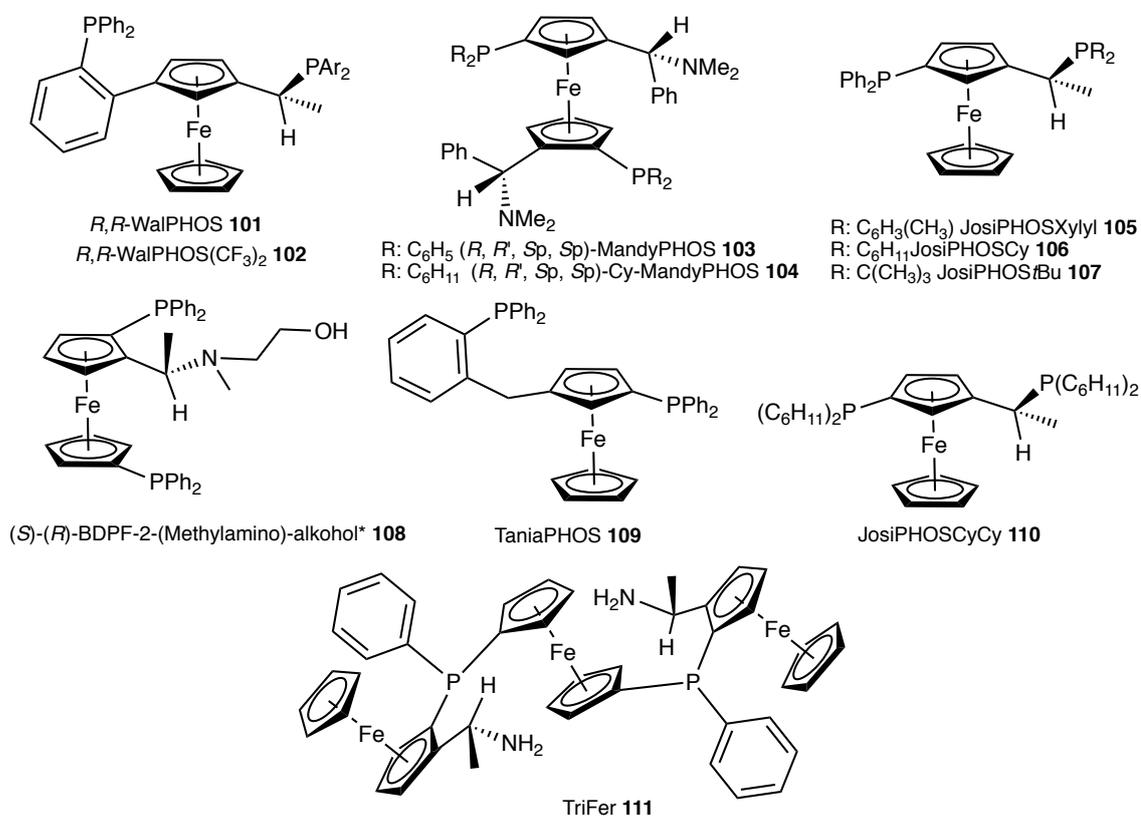


Abb.13: Ferrocenyliganden *synthetisierte literaturbekannte Liganden

Des Weiteren wurden die in Abb. 14 aufgeführten klassischen und kommerziell erhältlichen Ligandentypen in den Katalysereaktionen auf ihre Effizienz geprüft.

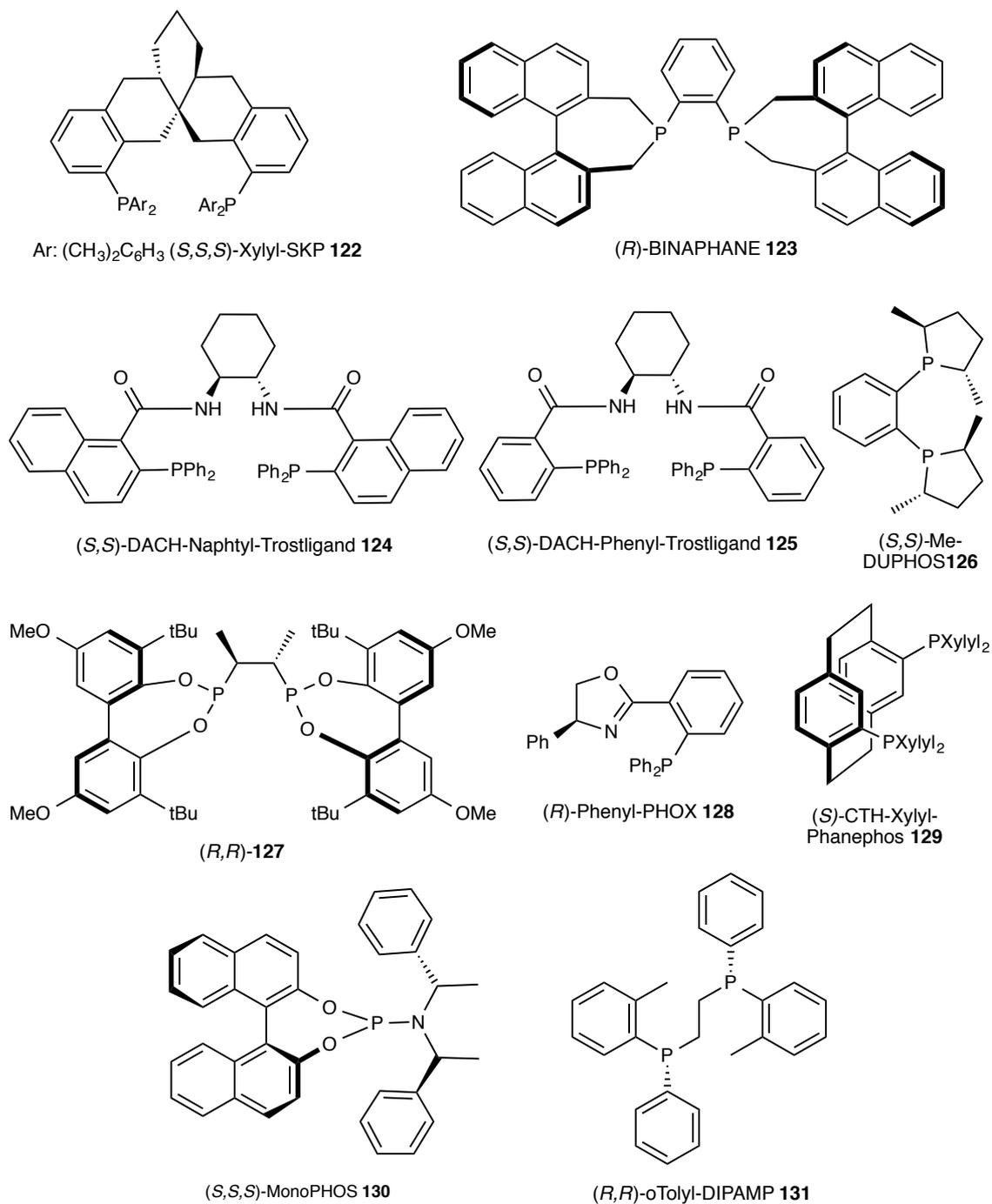
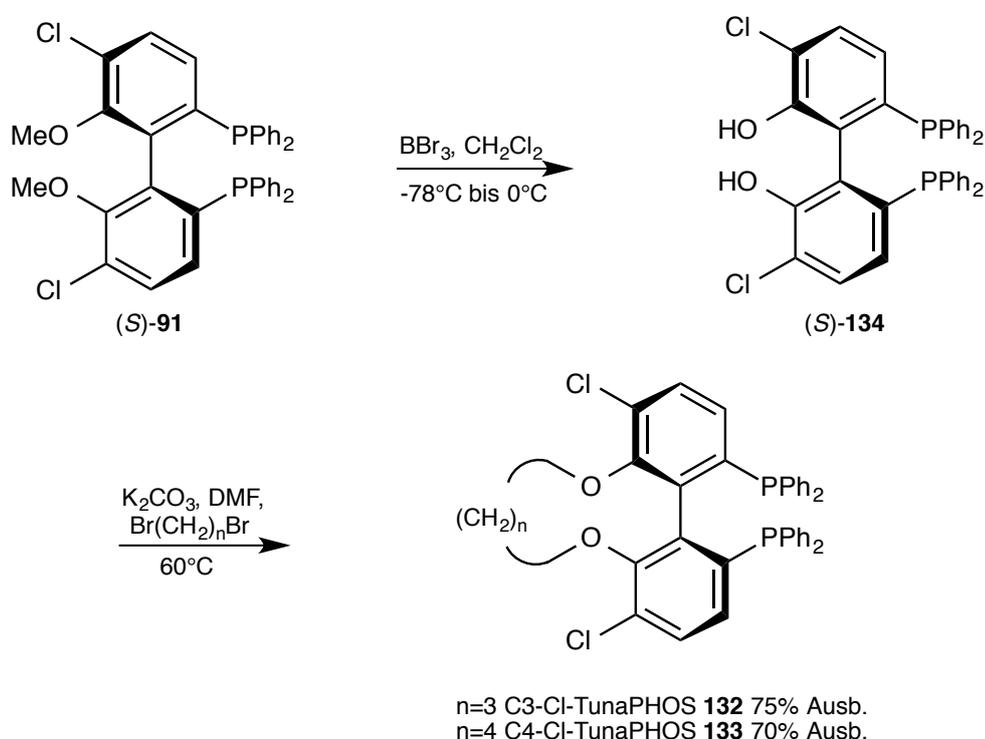


Abb.14: weitere eingesetzte Liganden

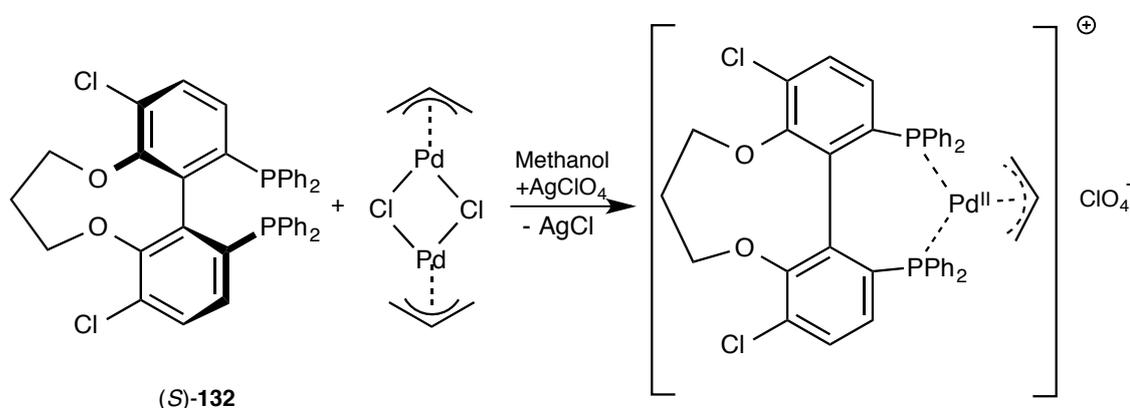
In vorhergehenden Arbeiten konnten mit dem (S)-Cl-MeO-BIPHEP **101** Liganden sehr gute Ausbeuten und Selektivitäten erreicht werden.^[38] Aufgrund dieser Ergebnisse wurde das Konzept des starren Bisswinkels (C_n -TunaPHOS) auf das Cl-MeO-BiPHEP-Gerüst übertragen. Die C_n -Cl-TunaPHOS **132** ($n=3$), **133** ($n=4$) Liganden wurden analog nach der TunaPHOS-Synthese von Zhang et al.^[68] dargestellt.



Schema 35: Synthese der C_n -Cl-TunaPHOS Liganden

Aus enantiomerenreinen (S)-Cl-MeO-BIPHEP (**S-91**) wurde durch Demethylierung mit Bortribromid das (S)-Cl-Hydroxy-BIPHEP (**S-134**) mit guten Ausbeuten erhalten. Das (S)-Cl-Hydroxy-BIPHEP (**S-134**) wurde in Gegenwart von Kaliumcarbonat mit den entsprechenden Dihalogenalkanen zu den jeweiligen (S)- C_n -Cl-TunaPHOS **132** ($n=3$), **133** ($n=4$) Liganden umgesetzt.

Um verlässliche Aussagen über den Bisswinkel der synthetisierten Liganden treffen zu können, wurden daraus die als Allylpalladiumkomplexe hergestellt und kristallisiert. Dazu wurde der jeweilige C_n -Cl-TunaPHOS-Ligand mit dem Allylpalladium(II)chlorid-Dimer zum Allylkomplex umgesetzt. Durch Austausch der Chloridionen mit Silberperchlorat und anschließende Umkristallisation konnte der jeweilige Allylpalladium(II)ligandkomplex erhalten werden.



Schema 36: Synthese des Palladiumallylkomplexes

Die Kristallstruktur des (S)- C_3 -Cl-TunaPHOS-Allylpalladiumkomplexes liefert einen Bisswinkel Θ von 96.5° . Der dihedrale Winkel θ zwischen den beiden axial chiralen Ebenen beträgt 73.6° (Abb. 15 und 16). Im Vergleich zu dem theoretisch ermittelten dihedralen Winkel von 77° für den C_3 -TunaPhos Liganden von Zhang et al. ist dieser deutlich kleiner als erwartet. Dies könnte auf die Komplexierung des Palladiums zurückzuführen sein.

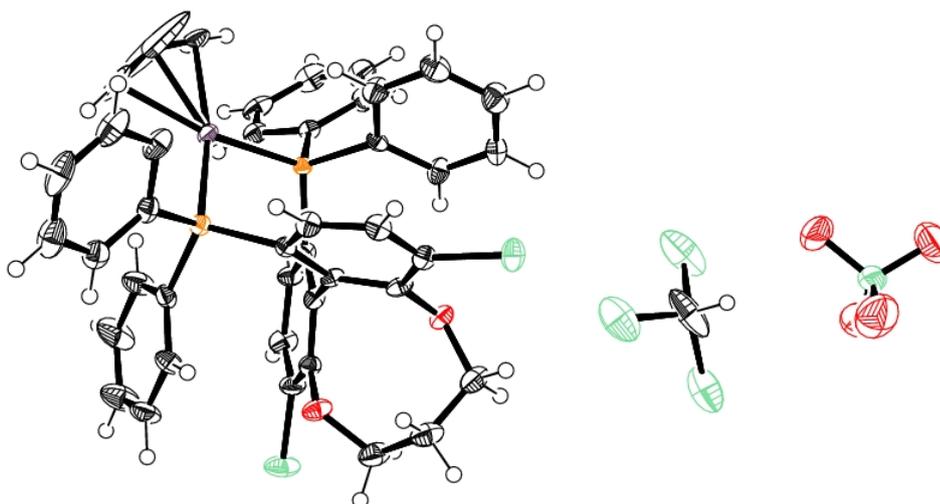


Abb.15: Kristallstruktur des C₃-Cl-TunePHOS-Liganden Allylkomplex

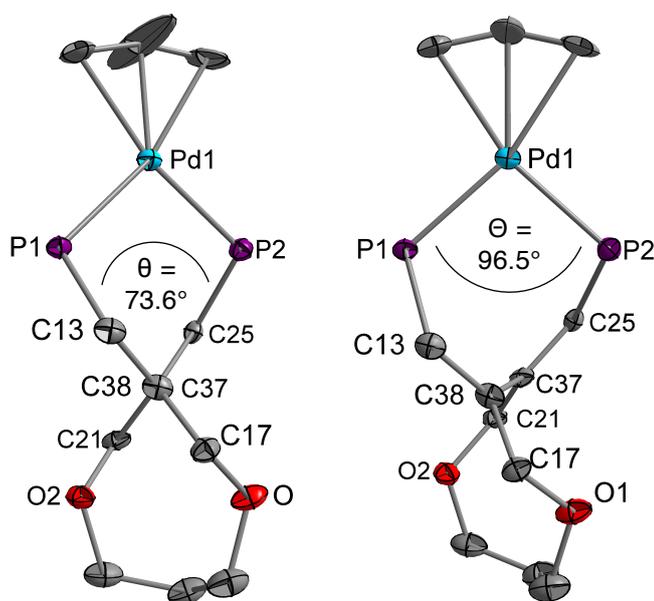
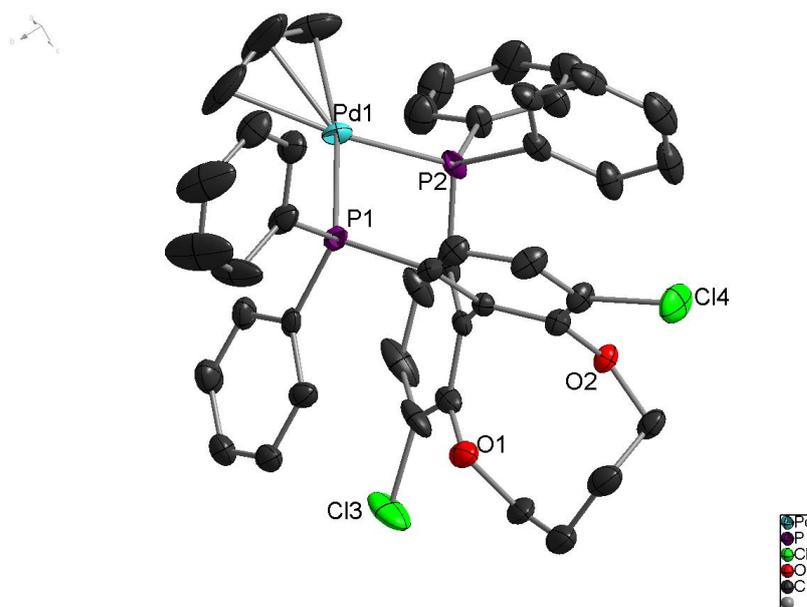
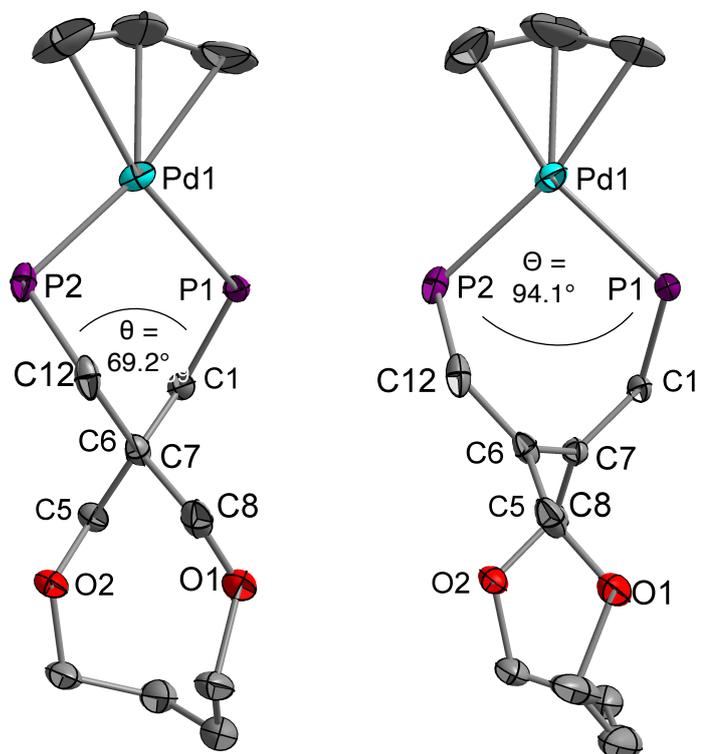
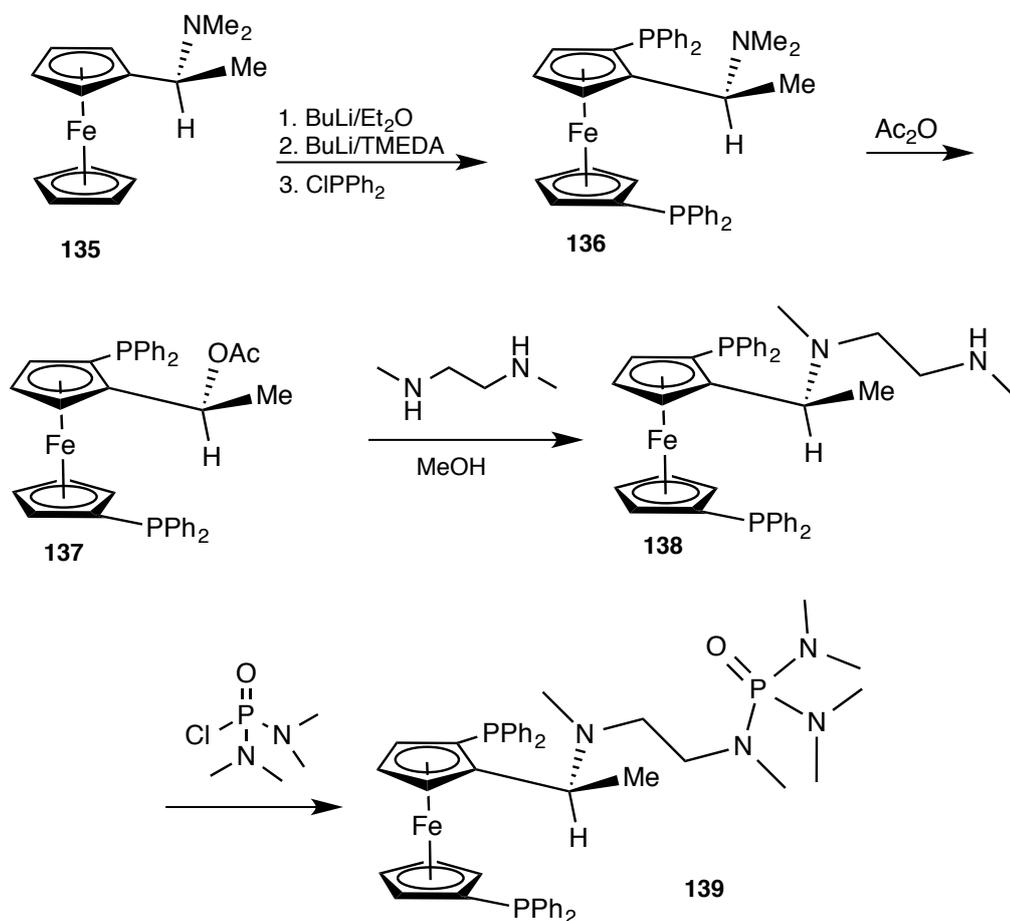


Abb.16: reduzierte Darstellung der Kristallstruktur des C₃-Cl-TunePHOS-Liganden Komplex

Für den Palladiumallylkomplex mit dem C₄-Cl-TunaPHOS wurde ein größerer dihedraler Winkel θ zwischen den beiden axial chiralen Ebenen erwartet. Die höhere Flexibilität der C₄-Kette führt jedoch überraschenderweise zu einem kleineren dihedralen Winkel von 69.2° und somit auch zu einem kleineren Bisswinkel Θ von 94.1° (Abb. 17 und 18). Der Wert für den dihedralen Winkel θ weicht deutlich von dem von Zhang et al. theoretisch ermittelten Wert von 88° für den C₄-TunaPHOS Liganden ab.

Abb.17: Kristallstruktur des C₄-Cl-TunePHOS-Liganden AllylkomplexAbb.18: reduzierte Darstellung der Kristallstruktur des C₄-Cl-TunePHOS-Liganden Komplex

In dieser Arbeit wurden hauptsächlich Lithiumenolate oder Lithiumsalze als Nucleophile eingesetzt. Der synthetisierte präkoordinierende Ferrocenligand wurde modifiziert, um Lithiumenolate effektiv zu koordinieren. Als Leitstruktur für den koordinierenden Anker wurde das lithiumkomplexierende HMPA gewählt, welches nachweislich ein guter Komplexbildner für Lithiumionen ist.^[82]



Schema 37: Synthese des FerrocenHMPA Liganden

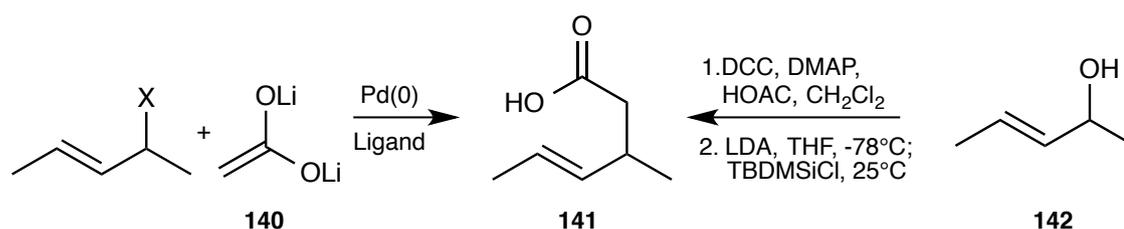
Aus dem (*S*)-Ferrocenylethyldimethylamin **135** wurde durch schrittweise Lithiierung mit Butyllithium in Ether und Butyllithium/TMEDA die dilithiierte Zwischenstufe erhalten und diese mit Chlordiphenylphosphin selektiv zum (*S*)-(*R_p*)-*N,N*-dimethyl-1-[1',2-bis(diphenylphosphino)ferrocenyl]ethylamin (**136**) umgesetzt. Das Amin **136** lieferte mit einem Überschuss Essigsäureanhydrid das Acetat **137**. Die folgende Substitutionsreaktion mit *N,N'*-Dimethyl-ethylendiamin erfolgt unter Retention der Konfiguration zu (*S*)-(*R_p*)-**138**.^[81] Aus dem Amin **138** wurde mit *N,N,N',N'*-Tetramethylphosphordiamidchlorid der (*S*)-(*R_p*)-FerrocenHMPA Ligand **139** synthetisiert.

3.3 Allylierung von Carbonsäuredianionen

3.3.1 Enantioselektive Allylierung der Essigsäure

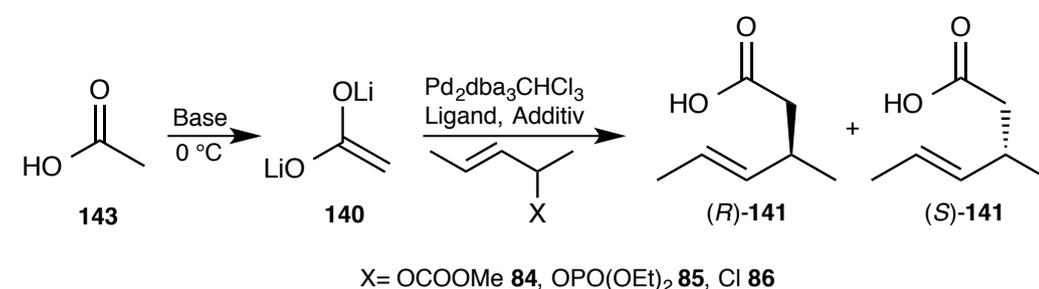
Aufbauend auf den Ergebnissen der diastereo- und enantioselektiven Allylierung der Phenylessigsäure von P. Meletis wurden weitere Carbonsäuren untersucht.^[38]

Im Fokus der Untersuchungen stand das Dianion der Essigsäure; mit einem $pK_s = 34$ zählt es definitiv zu den „harten“ Kohlenstoffnucleophilen.^[83] Als einfachster Vertreter der Carbonsäuren hat sie einen besonderen Reiz für die enantioselektive Allylierung. Das formal einfache Essigsäuredianion bildet in Lösung Aggregate, welche einen großen Einfluss auf die Reaktivität des Anions ausüben. Die Herausforderung, das Essigsäuredianion als Synthesebaustein nutzbar zu machen, wurde bereits mit guten Erfolgen realisiert.^[84] In der von Mulzer et al. entwickelten Addition von Carbonsäuredianionen an α,β -ungesättigten Enone zeigt, dass sich aufgrund der Aggregation mit Essigsäuredianionen deutlich niedrigere Umsätze erzielen lassen als mit α -einfach oder zweifach substituierten Carbonsäuren. Die stöchiometrische Zusammensetzung der eingesetzten Base (Butyllithium/Amin) spielt eine wichtige Rolle bei der Reaktivität.^[85] Das Disilylketenacetal des Essigsäuredianions konnte erfolgreich in der Mukaiyama Aldolreaktion eingesetzt werden.^[86] Das Dianion der Essigsäure **140** wurde nun im Rahmen dieser Arbeit in der enantioselektiven palladiumkatalysierten Allylierung mit verschiedenen Dimethylallylkomponenten zur 3-Methylhexencarbonsäure **141** umgesetzt. Die enantiomerenreine 3-Methylhexencarbonsäure **141** kann, wie in der Literatur beschrieben aus dem enantiomerenreinen Dimethylallylalkohol **142** durch eine stereospezifische Ireland-Claisen-Umlagerung dargestellt werden.^[87]



Schema 38: Darstellungsmethoden der 3-Methylhexencarbonsäure

Zur enantioselektiven Synthese der 3-Methylhexencarbonsäure **141** mittels palladiumkatalysierter Allylierung wurde die Essigsäure **143** mit verschiedenen Basen deprotoniert und mit dem Dimethylallylpalladiumkomplex umgesetzt. Der Komplex wurde in situ aus dem Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0)-Chloroform Addukt, dem Liganden und der entsprechenden Allylkomponente erzeugt. Durch den Angriff des Essigsäuredianions **140** wird das Stereozentrum im Allylteil gebildet. Darüberhinaus wurde der Einfluss von verschiedenen Additiven untersucht, wie in Tab. 1 dargestellt. Um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wurde überwiegend (*S*)- oder (*R*)-BINAP **25** eingesetzt.



Schema 39: Enantioselective Synthese der 3-Methylhexencarbonsäure

Tabelle 1: Untersuchung der Allylierung des Essigsäuredianions

Nr.	Ligand	X	Additiv	Base	Temp. [°C]	ee [%]	Ausb. [%]
1	(<i>R</i>)- 25	Cl	x	LDA 2 äq.	-78→0	78	48
2	(<i>R</i>)- 25	Cl	x	LDA 2 äq.	-30→0	70	59
3	(<i>R</i>)- 25	OPO(OEt) ₂	x	LDA 2 äq.	-78→0	66	73
4	(<i>S</i>)- 25	OCO ₂ Me	x	LDA 2 äq.	-78→0	50	30
5	(<i>R</i>)- 25	Cl	LiCl	LDA 2 eq.	-78→0	76	48
6	(<i>R</i>)- 25	OPO(OEt) ₂	LiCl	LDA 2 äq.	-78→0	68	75
7	(<i>S</i>)- 25	CO ₂ Me	LiCl	LDA 2 äq.	0	n.b	34
8	(<i>S</i>)- 25	CO ₂ Me	LiCl	LDA 2 äq.	-78→0	72	30
9	(<i>S</i>)- 25	CO ₂ Me	LiCl	LDA 2 äq.	-78→-20	74	24
10	(<i>S</i>)- 81	CO ₂ Me	LiCl	LDA 2 äq.	-78→0	70	45
11	(<i>S</i>)- 81	CO ₂ Me	LiCl	LDA 2 äq.	-78	69	15
12	(<i>R</i>)- 25	Cl	x	HDA 0.6 äq/ <i>n</i> -BuLi 2 äq	0	67	81

13	(<i>R</i>)-25	Cl	x	HDA 0.6 äq/ <i>n</i> -BuLi 2 äq	-78→0	72	81
14	(<i>R</i>)-25	Cl	x	TMP 0.6 äq/ <i>n</i> -BuLi 2 äq	-78→0	69	70
15	(<i>S</i>)-91	CO ₂ Me	LiCl	TMP	-30	40	45
16	(<i>R</i>)-25	Cl	x	TMP 1.2 äq/ <i>n</i> -BuLi 4 äq	-78→0	n.b.	18
17	(<i>R</i>)-25	OCO ₂ Me	x	TMP-MgCl	-30	-	-
18	(<i>R</i>)-25	OCO ₂ Me	x	<i>i</i> PrMgCl	-78→0	-	-
19	(<i>R</i>)-25	OCO ₂ Me	MgCl	LDA 2 äq.	-78	59	39
20	(<i>R</i>)-25	Cl	MgBr	LDA 2 äq.	-78→0	62	65
21	(<i>R</i>)-25	Cl	CuI	LDA 2 äq.	-78→0	n.b.	14
22	(<i>R</i>)-25	Cl	KI	LDA 2 äq.	-78→0	n.b.	30
23	(<i>R</i>)-25	Cl	x	LDA entfernt	-78→0	n.b.	5
24	(<i>R</i>)-25	CO ₂ Me	LiCl	LDA entfernt	-25	n.b.	7
25	(<i>S</i>)-81	CO ₂ Me	LiCl	LDA entfernt	-78	n.b.	13
26*	(<i>R</i>)-25	Cl	x	LDA 2 äq.	-78	n.b.	65
27**	(<i>R</i>)-25	Cl	x	LDA 2 äq.	RT	50	24
28**	(<i>R</i>)-25	Cl	x	LDA 2 äq.	-20→10	61	20
29	(<i>R</i>)-25	Cl	x	BuLi 2 äq.	-78→0	n.b.	4
30	(<i>R</i>)-25	Cl 2 äq	x	HDA 0.6 äq/ <i>n</i> -BuLi 2 äq	-78→0	69	73
31	(<i>R</i>)-25	Cl	LiCl	HDA 0.6 äq/ <i>n</i> -BuLi 2 äq	-78→0	70	40
32	(<i>R</i>)-25	CO ₂ Me	LiCl	HDA 0.6 äq/ <i>n</i> -BuLi 2 äq	-78→0	67	30
33	(<i>R</i>)-25	CO ₂ Me	HMPA	LDA 2 äq.	-78→0	15	79
34	(<i>R</i>)-25	Cl	HMPA	LDA 2 äq.	-78→0	43	80

*Reaktion in Ether ** Reaktion in Dioxan

3.3.1.1 Einfluss der Base

Es konnte beobachtet werden, dass die eingesetzte Base großen Einfluss auf die Reaktion des Dianions **130** mit dem Palladiumallylkomplex hat und die Enantioselektivität der Reaktion beeinflusst. Der Einsatz von verschiedenen Basen wurde vor allem unter dem Aspekt der Ausbeute untersucht. In den Arbeiten von P. Meletis konnte u.a. gezeigt werden, dass der Einsatz von Isopropylmagnesiumchlorid bei der Allylierung der Phenylessigsäure zu guten Selektivitäten und hohen Umsätzen führt.^[38] In der Allylierung der Essigsäure konnten nach Deprotonierung mit Isopropylmagnesiumchlorid oder Tetramethylpiperidinmagnesiumchlorid keine Umsetzung beobachtet werden (Tab.1 Nr.17 u. Nr.18) Die klassische Methode zur Darstellung von Carbonsäuredianionen durch Deprotonierung mit 2 Äquivalenten Lithiumdiisopropylamid führte zu moderaten Ausbeuten (30% bis 73%). Beim

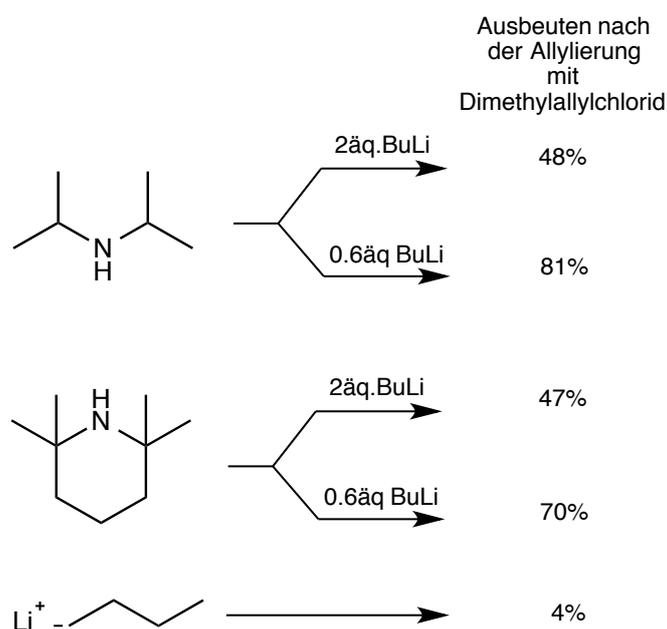


Abb.19: Einfluss der eingesetzten Basen

Einsatz von 2 Äquivalenten des sterisch anspruchsvolleren Tetramethylpiperidins wurden tendenziell schlechtere Umsätze beobachtet (Eintrag Nr. 15). Die höchsten Ausbeuten wurden nach der Deprotonierungsmethode von Parra et al. erzielt.^[88] Zur Darstellung des Essigsäuredianions wurden 0.6

Äquivalenten Diisopropylamin mit 2 Äquivalenten *n*-

Butyllithium deprotoniert und anschließend die Essigsäure bei -78°C hinzugegossen. Die schlechteren Ergebnisse bei dem Einsatz von 2 Äquivalenten Lithiumdiisopropylamid könnten auf einen negativen Effekt von freiem Diisopropylamin im Dianionenaggregat hinweisen. Um dieses zu überprüfen, wurde nach Mulzer et al. nach der Deprotonierung das entstandene freie

Diisopropylamin entfernt und das feste Salz in Tetrahydrofuran aufgenommen und umgesetzt.^[85] Es wurde jedoch ein Einbruch der Ausbeute beobachtet (Tab.1 Nr.23-25). Dies zeigt, dass der Umsatz der Reaktion durch die Anwesenheit von Additiven - in diesem Falle das in situ erzeugte Diisopropylamin - positiv beeinflusst werden kann. Jedoch hat die eingesetzte Menge des Additivs signifikante Auswirkungen.

3.3.1.2 Einfluss von Additiven

Dass Additive bei der Allylierung von „harten“ Nucleophilen eine entscheidende Rolle einnehmen, konnte bereits in vorherigen Arbeiten in unserem Arbeitskreis nachgewiesen werden.^[25, 35, 38]

Nach Deprotonierung mit Lithiumdiisopropylamid wurden dem Reaktionsgemisch Magnesiumsalze ($MgCl_2$, $MgBr_2$) zugesetzt. Es konnten keine Steigerungen des Umsatzes oder der Selektivität beobachtet werden. Die guten Ergebnisse der Phenylessigsäure lassen sich nicht auf das härtere Essigsäuredianion übertragen. Des Weiteren wurden Kupferiodid und Kaliumiodid als Additiv eingesetzt. Auch in diesem Fall konnten ebenfalls keine bedeutenden Verbesserungen erreicht werden.

In vorrausgehenden Arbeiten konnten durch Lithiumchlorid Steigerungen in der Enantioselektivität erreicht werden; dieser Effekt wurde auf die „linking role“ des Chloridions zurückgeführt (s. Kap 2.7). Auch in der Allylierung des Essigsäuredianions konnte die Enantioselektivität mit einem Überschuss Lithiumchlorid gesteigert werden. Der Umsatz litt aber generell unter dem Einfluss von hohen Lithiumchloridkonzentrationen. Vermutlich verschiebt eine hohe Salzkonzentration das Löslichkeitsgleichgewicht zu ungunsten des Essigsäuredianions. Eine Erniedrigung der Konzentration durch größere Lösemittelmengen führte jedoch zu keinen signifikanten Verbesserungen. Um dem Löslichkeitseffekt entgegenzuwirken und die Aggregation des Lithiumsalzes aufzubrechen, wurde das polare nichtionische Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) als Additiv hinzugegeben. Dieses führte zu einer leichten Steigerung des Umsatzes, jedoch zu einer

Verschlechterung der Selektivität, (Tab.1 Nr.33 und Nr.34) vermutlich da sich durch die Komplexbildung die selektivitätsbestimmende Palladium-Chlorid-Lithiumenolat Verbrückung nicht ausbilden kann.

3.3.1.3 Einfluss der Abgangsgruppe:

Die Abgangsgruppe der Allylkomponente spielt eine eminente Rolle in der Katalysereaktion. Das decarboxylierende Dimethylallylmethylcarbonat **84** konnte bereits in der Tsuji-Trost-Reaktion etabliert werden.^[25, 35, 38] Die Abspaltung von Kohlenstoffdioxid und die Freisetzung eines Methanolanions verschiebt das Gleichgewicht auf die Seite des Palladiumkomplexes. Durch Zusatz von Lithiumchlorid steht das Methanolanion in Konkurrenz zum Chloridion bei der Bildung des neutralen Palladiumkomplexes (Abb.20). Mit Dimethylallylcarbonat **84** und Lithiumchlorid wurden Selektivitäten bis 74% *ee* beobachtet, jedoch in allen Fällen niedrige Ausbeuten. Die Bildung der Nebenprodukte ließ darauf schließen, dass das Essigsäuredianion die Abgangsgruppe angreifen kann. Durch den Einsatz von Dimethylallyldiethylphosphat **85** konnte der Umsatz gesteigert und es konnten weniger Nebenprodukte beobachtet werden. Das Diethylphosphatanion kann ebenfalls an den positiven Palladiumkomplex assoziieren und eine präkoordinierende Wirkung auf das Nucleophil ausüben^[89], welches aber keinen signifikanten positiven Effekt auf die Ausbeute oder Selektivität hatte. Wird in der Reaktion Lithiumchlorid hinzugegeben, konnte eine leichtere Steigerung der Selektivität beobachtet werden.

Das Dimethylallylchlorid **86** führte, in Kombination mit der Deprotonierung nach Parra et al., zu den höchsten Ausbeuten und Selektivitäten. Das Chloridanion kann nicht, wie das Carbonat, direkt mit dem Essigsäuredianion reagieren und Nebenprodukte bilden. Die Assoziation und oxidative Addition der Palladium(0)Spezies an das Dimethylallylchlorid führt direkt zu der formal neutralen Palladium(II)Spezies **144**. Somit kann der positive Effekt, der „linking role“ des Chloridanions, ohne vorherige Gleichgewichtsreaktion wirken (Abb. 20).

Im weiteren Reaktionsverlauf entsteht kontinuierlich Lithiumchlorid *in situ*, sodass keine externe Zugabe nötig ist. Außerdem werden Löslichkeitsprobleme umgangen, da die Salzkonzentration konstant bleibt; pro umgesetzten Dianion entsteht ein Äquivalent Lithiumchlorid. Die Optimierungen zeigen das sensible Zusammenspiel der Komponenten in der enantioselektiven Allylierung des Essigsäuredianions.

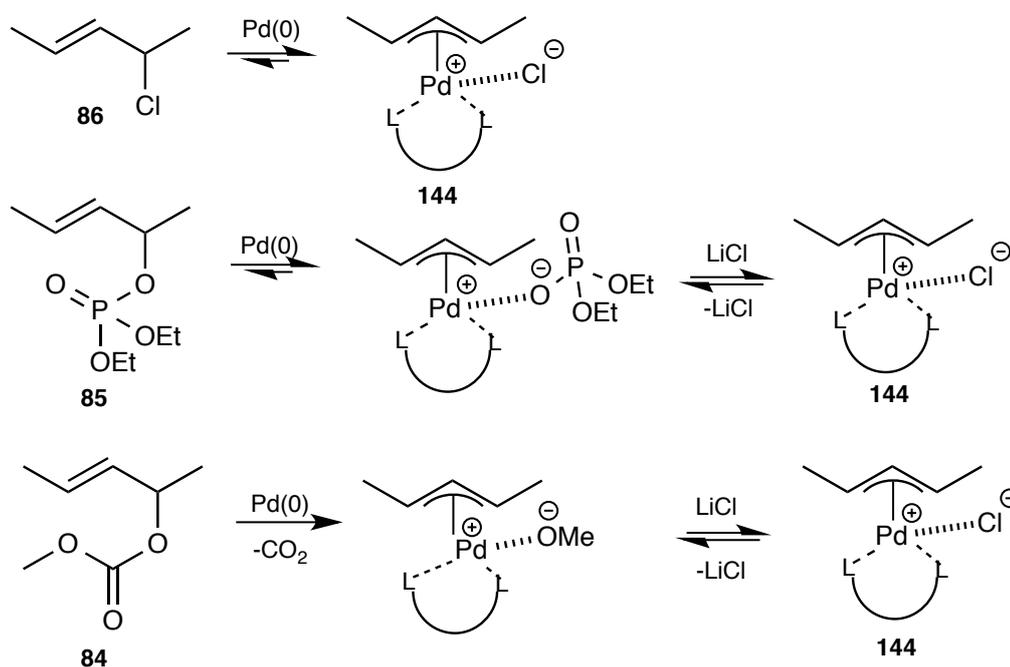
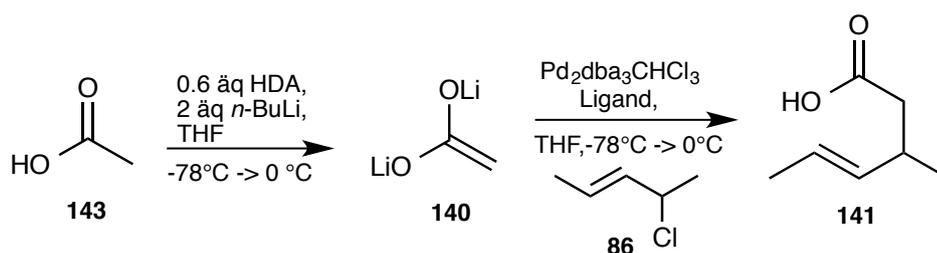


Abb. 20: Koordinationsmöglichkeiten der verschiedenen Abgangsgruppen

Für das Ligandenscreening wurde die Essigsäure **133** mit 0.6 eq HDA und 2 eq *n*-BuLi deprotoniert. Aus 0.1 mol % $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$, 0.4 mol % des jeweiligen Liganden und Dimethylallylchlorid **86** wurde der Dimethylallylpalladiumkomplex in Tetrahydrofuran erzeugt. Der Allylkomplex und das Essigsäuredianion **130** wurden bei -78°C vereinigt und über 24h auf 0°C aufgetaut. Die Ergebnisse sind in Tab.2 dargestellt.



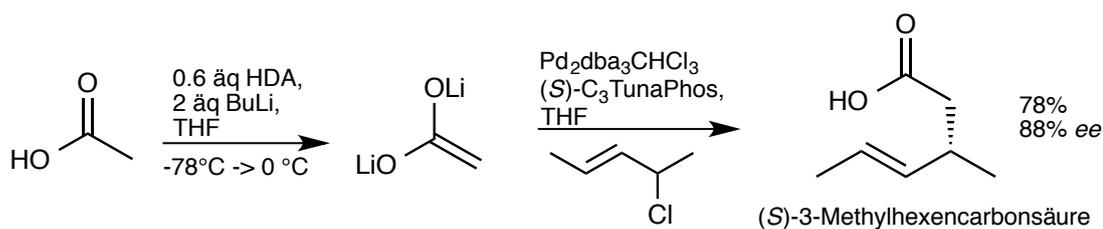
Schema 40: Reaktionsbedingungen für das Ligandenscreening

Tabelle 2: Ergebnisse des Ligandenscreenings

Nr.	Ligand	ee	Ausbeute
35	(<i>R</i>)-BINAP (<i>R</i>)- 25	72	81
36	(<i>S</i>)-Cl-MeO-BIPHEP (<i>S</i>)- 91	74	80
37	(<i>S</i>)-Tolyl-BINAP (<i>S</i>)- 92	66	12
38	(<i>R</i>)-Xylyl-BINAP (<i>R</i>)- 93	56	29
39	(<i>S</i>)-C₃-TUNEPHOS (<i>S</i>)-102	88	78
40	(<i>S</i>)-C ₃ -Cl-TUNEPHOS (<i>S</i>)- 132	85	79
41	(<i>S</i>)-C ₄ -Cl-TUNEPHOS (<i>S</i>)- 133	78	80
42	(<i>R,R,R</i>)-Xanthene	8	18
43	1- <i>S</i> -Phenylethylamine (BINOL)	8	35
44	(<i>R</i>)-Xylyl-Garphos (<i>R</i>)- 106	79	96
45	(<i>R,R,S_p,S_p</i>)-Ph-Mandyphos 113	3	70
46	(<i>R,R,S_p,S_p</i>)-Cy-Mandyphos 114	79	66
47	(<i>S</i>)-Synphos (<i>S</i>)- 110	34	58
48	(<i>R</i>)-2-Furyl-MeO-Biphep (<i>R</i>)- 98	3	33
49	Walphos 111	40	49
50	Walphos-CF ₃ 112	41	59
51	Isopropyl-MeO-Biphep 100	36	53
52	TriMeO- MeO-Biphep 99	21	68
53	DACH-Naphtyl-Trost-Ligand 124	-	2
54	CTH-(<i>S</i>)-BINAM 104	0	0,5
55	(<i>S,S</i>)-Me-DUPHOS 126	5	7
56	(<i>S</i>)-DTBM-GARPHOS 107	10	52

57	(<i>R,R</i>)- <i>o</i> -Tol-DIPAMP 131	9	4
58	BOX-Phenylloxzoline 128	10	2
59	TaniaPHOS-Ph 119	9	11
60	JosiPHOS-Xylyl 115	30	25
61	JosiPHOS-Cy 116	5	48
62	JosiPHOS- <i>t</i> Bu 117	38	24
63	JosiPHOS-Cy-Cy 120	40	32
64	(<i>S,S</i>)DACH-Phenyl Trost Ligand 124	9	38
65	CTH-(<i>R</i>)-3,5-XylylPhanePHOS 129	1	-
66	Ferrocen OH 118	18	31
67	Ferrocen-HMPA 139	19	20

Die höchsten Enantioselektivitäten konnten mit C_2 -symmetrischen Biarylliganden beobachtet werden. Die starren überbrückten TunaPHOS und C_n -Cl-TunaPHOS Liganden führten zu hohen Enantioselektivitäten und guten Ausbeuten. Die absolute Konfiguration konnte über den literaturbekannten Drehwert für die (*S*)-(+)-3-Methylhexencarbonsäure zugeordnet werden.^[87] Mit (*S*)-konfigurierten Biarylliganden wurde die (*S*)-(+)-3-Methylhexencarbonsäure erhalten.



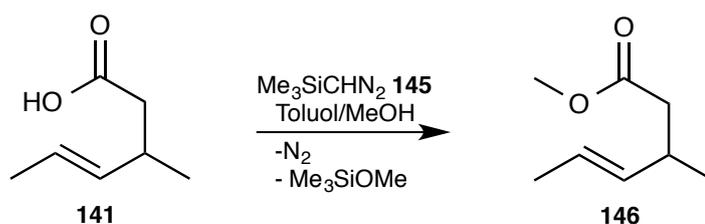
Schema 41: Enantioselectiver Verlauf der Allylierung des Essigsäuredianions

Der C_4 -TunaPHOS mit großem Bisswinkel führte zu leicht niedrigeren Enantioselektivitäten, aber höheren Ausbeuten als bei den C_3 -TunaPHOS-Liganden. Des Weiteren konnte beim Einsatz von (*R*)-Xylyl-Garphos ein Enantiomerenüberschuss von 79 % *ee* beobachtet werden.

Aus der Gruppe der Liganden mit Ferrocenrückgrat konnte der höchste Enantiomerenüberschuss von 79 % *ee* mit Cy-Mandyphos beobachtet werden. Der nach Hayashi et al. synthetisierte Ferrocenligand mit koordinierender Seitenkette ergab eine niedrige Ausbeute und schlechte Enantiomerenüberschüsse. Insofern wurde der Ansatz der direkt koordinierenden Seitenkette für das Essigsäuredianion nicht weiter verfolgt.

Der Einsatz der Trost-Liganden führte zu schlechten Umsätzen und niedrigen Selektivitäten.

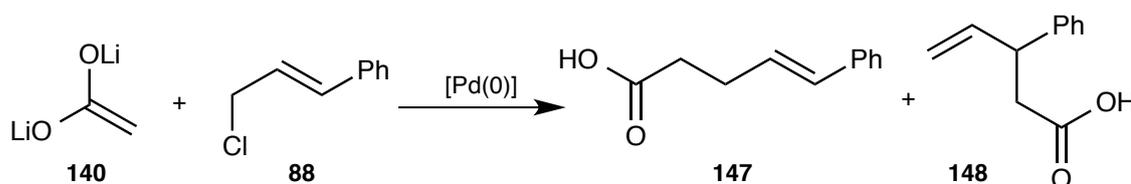
Die Enantiomerenüberschüsse wurden durch chirale Gaschromatographie des korrespondierenden Methylesters bestimmt. Die 3-Methylhexencarbonsäure **141** wurde in Toluol/Methanol mit Trimethylsilyldiazomethan **145** in den 3-Methylhexencarbonsäuremethylester **146** überführt.



Schema 42: Darstellung des 3-Methylhexencarbonsäuremethylesters

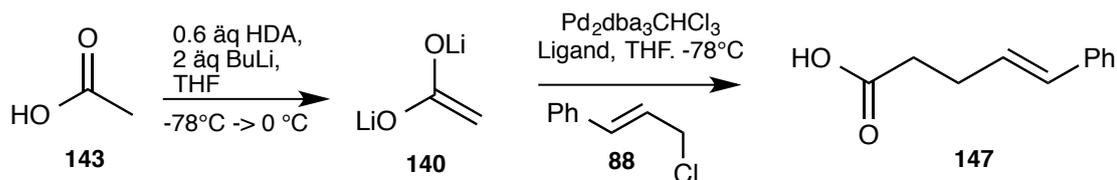
3.3.2 Regioselektive Allylierung des Essigsäuredianions

Die Allylierung des Essigsäuredianions **140** mit unsymmetrisch substituierten Allylkomponenten wurde mit Zimtallylchlorid **88** durchgeführt. Das nach Parra et al. deprotonierte Essigsäuredianion wurde mit dem zuvor dargestellten unsymmetrischen Allylkomplex umgesetzt. Je nach Angriff des Essigsäuredianions auf die verschiedenen Enden der Allylkomponente ist die Bildung von zwei Regioisomeren möglich. Wird das terminale Ende des Zimtallylkomplexes angegriffen, entsteht die lineare (*E*)-5-Phenylpent-4-ensäure **147**. Ein Angriff auf das phenylsubstituierte Kohlenstoffatom führt zur chiralen, verzweigten 3-Phenylpent-4-ensäure **148**.



Schema 43: Regiochemischer Verlauf

Der Einfluss von verschiedenen Ligandentypen in der regioselektiven Allylierung wurde untersucht. Mit dem C₂-symmetrischen BINAP – Liganden wurde ausschließlich die Bildung des linearen Produktes beobachtet. Im Weiteren wurden C₁-symmetrische Liganden untersucht, bei deren Einsatz ebenfalls nur die Bildung der linearen Säure beobachtet wurde (Tab.3). Die Blindprobe zeigte, dass die unkatalysierte Umsetzung nicht vorlag.

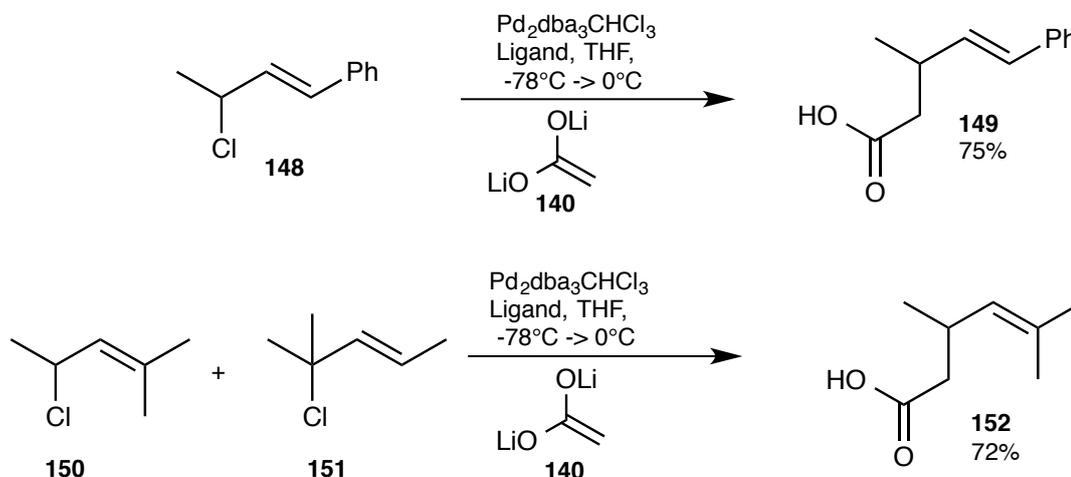


Schema 44: Reaktionsbedingungen für das Ligandenscreening

Tabelle 3: Ergebnisse des Ligandenscreenings

Nr.	Ligand	Umsatz (147)
68	<i>rac</i> -BINAP 25	30%
69	Walphos-CF ₃ 112	23%
70	PHOX 128	68%
71	Josiphos-Xylyl 115	60%
72	Monophos 130	37%
73	Josiphos- <i>t</i> Bu 117	17%

Weitere 1,3-unsymmetrisch substituierte Allylkomponenten wurden in der Allylierung des Essigsäuredianions **140** untersucht. Beim Einsatz von 3-Chlorbutenylbenzol **148** wurde mit *rac*-Binap *rac*-**25** mit einer Ausbeute von 75% ausschließlich die 3-Methyl-5-phenylpentencarbonsäure **149** erhalten. Wurde ein Regioisomerengemisch von 4-Chlor-2-methylpenten **150** : 4-Chlor-4-methylpenten **151** (10:3) eingesetzt, erhielt man hauptsächlich die 3,4-Dimethylhexencarbonsäure **152** 96:4 Regioisomerengemisch.



Schema 45: Regioselektive Allylierungen des Essigsäuredianions

3.3.3 β - γ ungesättigte Carbonsäuren

Das Spektrum der eingesetzten Säuredianionen konnte auf β - γ -ungesättigte Carbonsäuren erweitert werden. Das ambidente Dianion von β - γ -ungesättigten Carbonsäuren kann auf zwei verschiedenen regiochemischen Wegen mit dem Palladiumallylkomplex reagieren (Abb.21).

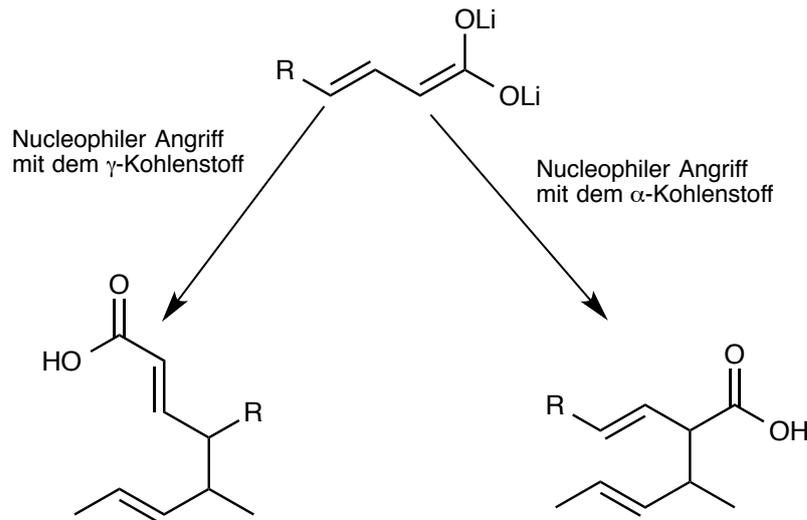
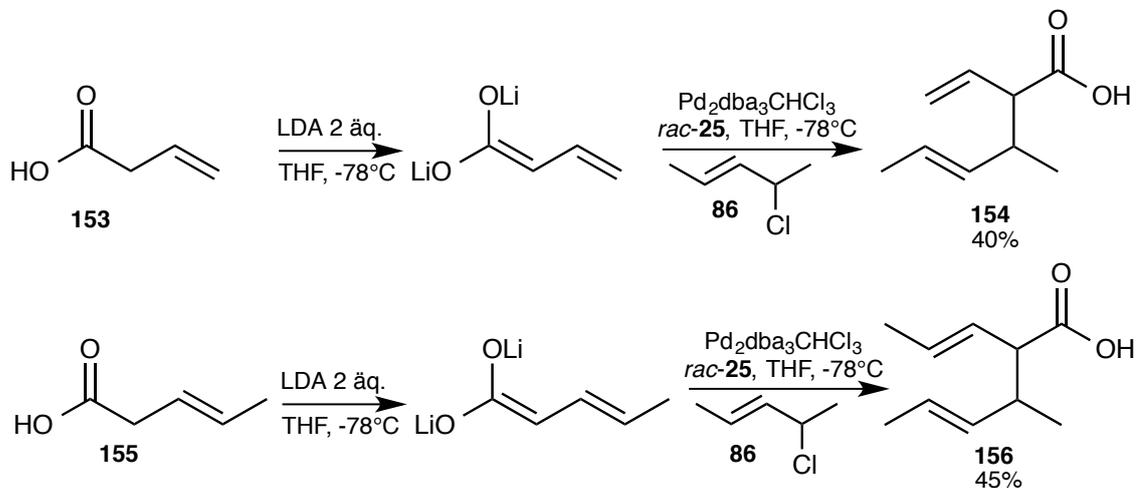


Abb. 21: Mögliche Reaktionswege von β - γ ungesättigte Carbonsäuren

Die 3-Butensäure **153** wurde mit 2 äq. Lithiumdiisopropylamid deprotoniert und bei -78°C mit dem aus Dimethylallylchlorid **86** in situ generierten Dimethylallylpalladiumkomplex umgesetzt. Es wurde hauptsächlich die Bildung der verzweigten 3-Ethyl-2-vinylhexensäure **154** (95:5) mit einer Ausbeute von 40 % beobachtet.



Schema 46: Allylierung von β - γ ungesättigten Carbonsäuren

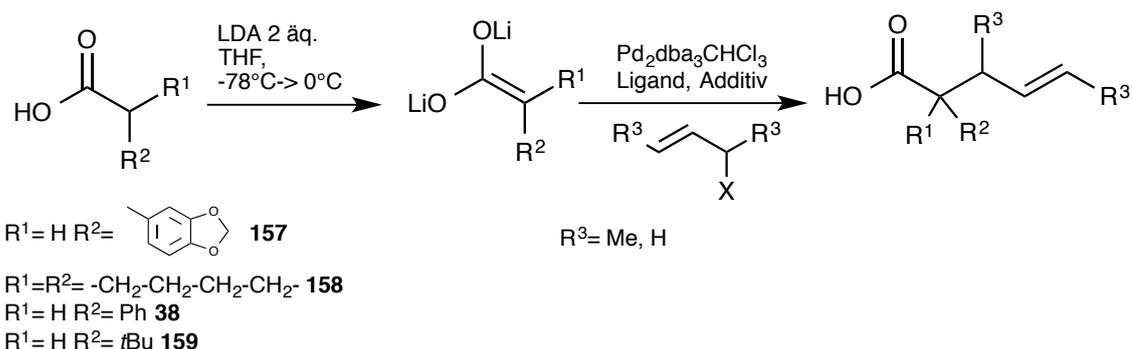
Außerdem wurde die 3- Pentensäure **155** mit 2 äq. LDA deprotoniert und in der palladiumkatalysierten Allylierung eingesetzt. Auch in diesem Fall wurde hauptsächlich die verzweigte 3-Methyl-2-propenylhexensäure **156** mit einem Diastereomerenverhältnis von 60:40 *d.r.* und einer Ausbeuten von 45% gebildet. In beiden Fällen konnte der Enantiomerenüberschuss beim Einsatz von chiralen Liganden nicht bestimmt werden.

3.3.4 Weitere Carbonsäuren

Das Spektrum der Carbonsäuren in der enantioselektiven Allylierung konnte erweitert werden. Die von P. Meletis^[38] bereits eingesetzte Methylendioxyphenylelessigsäure **157** konnte erstmals mit Dimethylallylcarbonat **84** und Lithiumchlorid als Additiv enantioselektiv allyliert werden (91% *ee*). Mit Allylcarbonaten und Lithiumchlorid als Additiv konnten ebenfalls die Dianionen der Cyclopentancarbonsäure **158** eingesetzt werden.

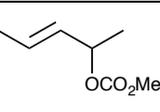
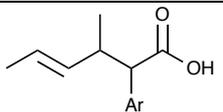
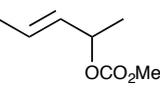
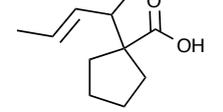
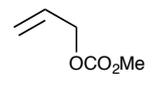
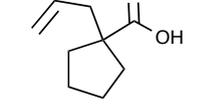
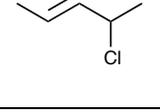
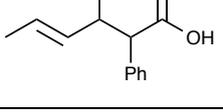
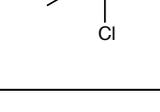
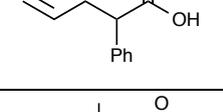
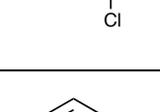
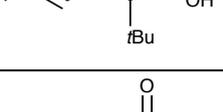
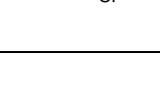
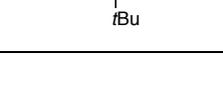
Die bei der Allylierung der Essigsäure gewonnen Erkenntnisse wurden auf weitere Carbonsäuredianionen übertragen. Die diastereoselektive und enantioselektive Allylierung der Phenylelessigsäure **38** konnte in der Bachelorarbeit von M. Mantel mit Dimethylallylchlorid optimiert werden.^[37] Mit einer Diastereoselektivität von *d.r.* 85:15. und einer hohen Enantioselektivität von 91% *ee* konnte die Selektivität leicht gesteigert werden. Bei der enantioselektiven Reaktion mit Allylchlorid konnte keine Verbesserung der Enantioselektivität beobachtet werden.

Des Weiteren konnte die alkylsubstituierte *tert*-Butylelessigsäure **159** mit moderaten Ausbeuten in der diastereoselektiven und enantioselektiven Allylierung eingesetzt werden.



Schema 47: Allylierung verschiedener Carbonsäuren

Tabelle 4: Ergebnisse der Allylierung verschiedener Carbonsäuren

Nr.	Ligand/ Additiv	Allyl- komponente	Produkt	Ausb.	d.r.	ee
74	(S)-25/ LiCl			51%	79:21	91%
75	(S)-91/ LiCl			51%	-	72%
76	rac-25/ LiCl			58%	-	-
77	(S)-25			80%	87:13	91%
78	(S)-102			30%	-	20%
79	(S)-102			30%	23:77	69%
80	(S)-102			40%	-	33%

3.4 Allylierung von Esterenolaten

Esterenolate gehören zu den bedeutendsten Synthesebausteinen in der organischen Chemie.^[90] Die Deprotonierung von Estern kann zu zwei Isomeren (*cis/trans*) führen. Im Jahre 1976 entwickelte Ireland ein Modell zur Bildung von Enolaten, mit welchem die Entstehung von *cis*- und *trans*- Isomeren in Abhängigkeit von dem eingesetzten Lösemittel erklärt werden kann. Die Deprotonierung verläuft in Tetrahydrofuran mit Lithiumdiisopropylamid über einen sechsgliedrigen Übergangszustand. Die Minimierung der sterischen Wechselwirkung führt zum *trans*-Enolat. Durch Komplexierung des Lithiumkations durch koordinierende Lösungsmittel (z.B.: HMPA, DMPU), wird die Ausbildung des sechsgliedrigen Übergangszustandes unterbunden, sodass das *cis*-Enolat gebildet wird. Die gebildeten *cis/trans*-Esterenolate sind prochirale Nucleophile mit gegensätzlichen *Re*- und *Si*- Seiten. Insofern beeinflussen sie die Steuerung der Enolatgeometrie wesentlich.^[91]

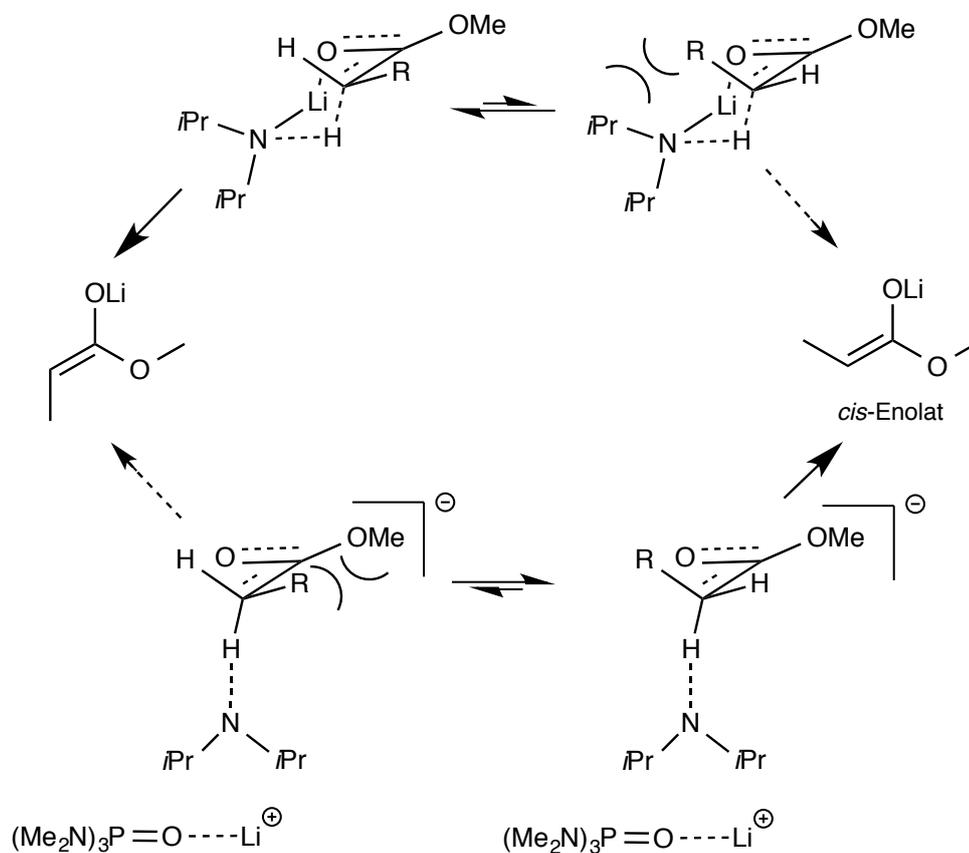
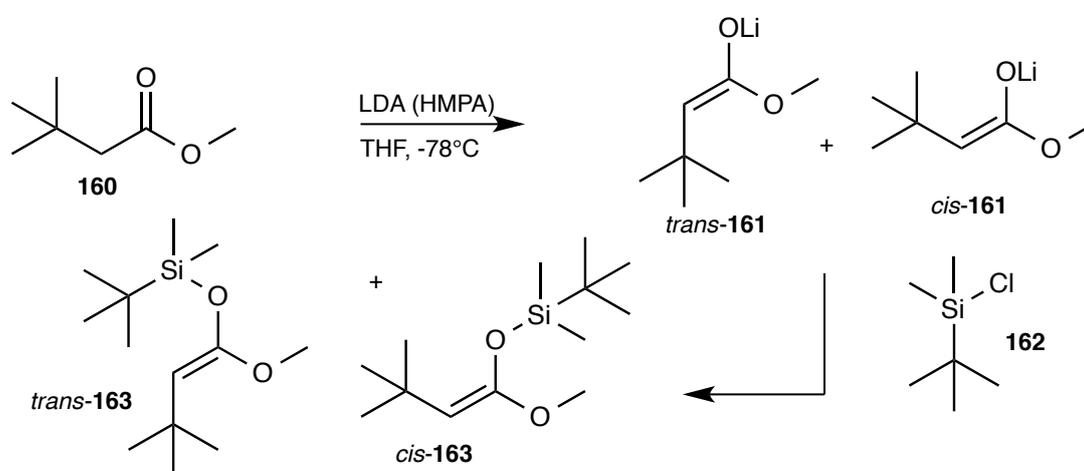


Abb. 22: Deprotonierungsmodell nach Ireland

Esterenolate sind in Tetrahydrofuran nur bis zu einem gewissen Grad stabil; bei höheren Temperaturen können sie in das Keten und das Alkoholation zerfallen. In unserem Arbeitskreis konnte P. Meletis bereits Fünf- und Sechsringlactone mit guten Ausbeuten und Selektivitäten allylieren. Bei Lactonen führt die cyclische Struktur zu einer „fixierten“ *trans*-Enolat Geometrie. Die hervorragenden Selektivitäten des Valerolactons decken sich mit den in früheren Arbeiten beobachteten Ergebnissen des Cyclohexanon-enolats.^[25]



Schema 48: Darstellung der Silylenolether

Um die Stabilität von Esterenolaten in Gegenwart des eingesetzten Palladiumkatalysators zu überprüfen, wurde in der Bachelorarbeit von Martin-Alexander Möllemann das mit Lithiumdiisopropylamid zum *trans*-Enolat *trans*-161 deprotonierte Methyl-3,3-Dimethylbutyrat 160 zu dem Palladiumkatalysator gegeben und nach einer Stunde mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid 162 abgefangen. Der Vergleich der ¹H-NMR Spektren des *trans*-Silylenolether 163 (Deprotonierung mit LDA bei -78°C) und einer *cis/trans* Mischung (Deprotonierung in Gegenwart von HMPA) zeigte, dass keine Isomerisierung durch den Katalysator stattfand (Abb.23). Insofern wurden literaturbekannte *cis/trans* Verhältnisse für gegeben angenommen.^{[92][93]}

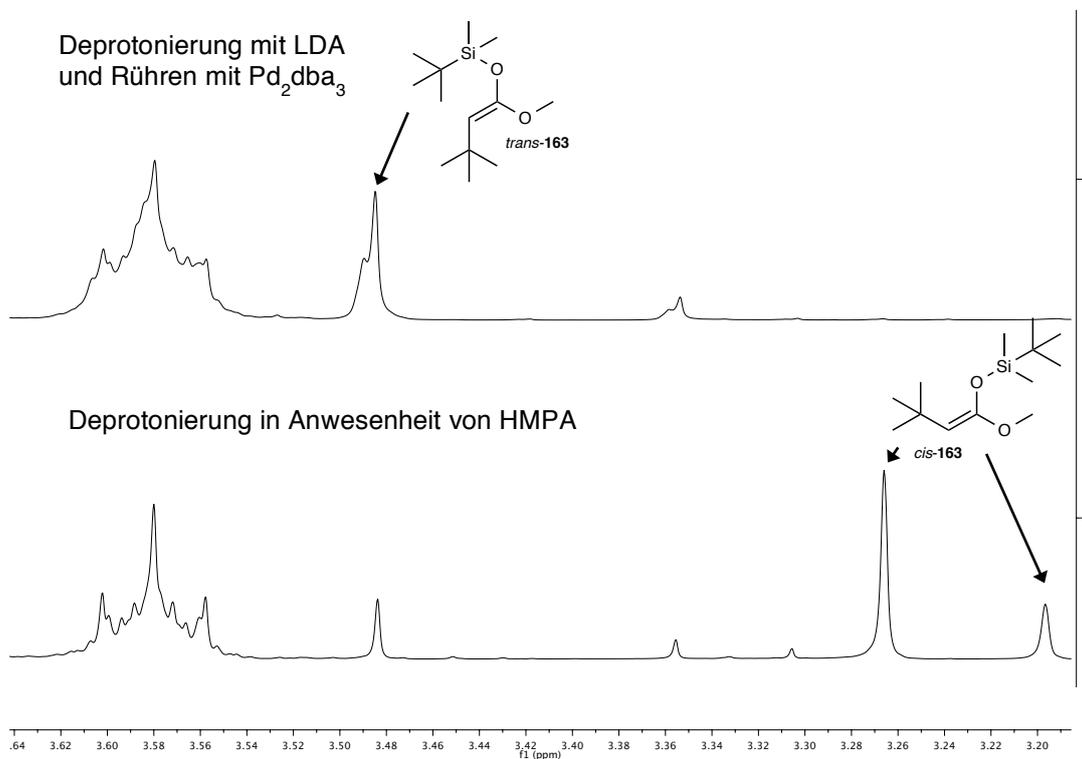
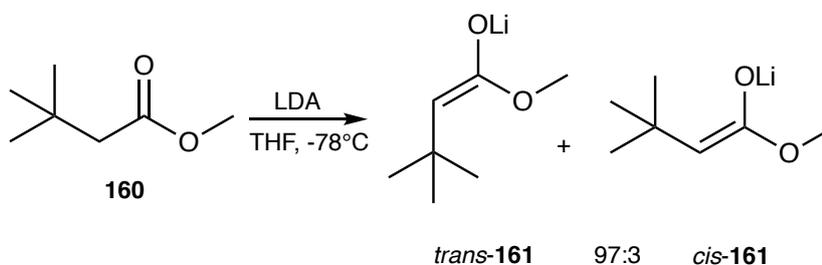


Abb. 23: $^1\text{H-NMR}$ Spektren der Silylenoether

In dem Spektrum des Silylenoethers, welcher mit dem Palladiumkatalysator gerührt wurde, konnte keine signifikante Bildung von *cis*-163 beobachtet werden. Die Singulets der Methoxygruppe (3.27 ppm) und des vinylichen Protons (3.19 ppm) wurden nur im Spektrum der Deprotonierung in Anwesenheit von HMPA beobachtet.

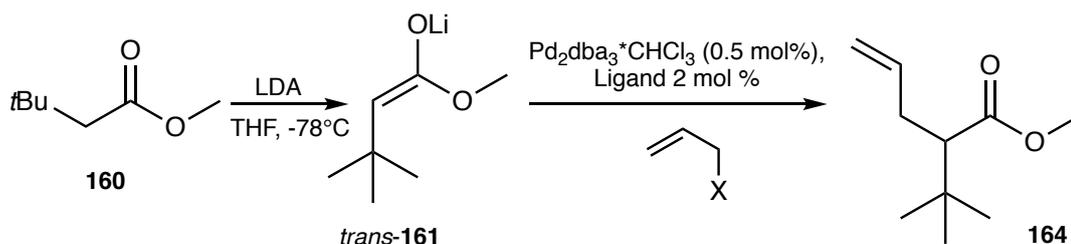
3.4.1 Methyl-3,3-dimethylbutyrat

Das Methyl-3,3-Dimethylbutyrat **160** wurde als Modellsubstrat gewählt, da die *tert*-Butylgruppe einen hohen sterischen Anspruch hat. Der sterische Anspruch führt bei der Deprotonierung zu einer starken Wechselwirkung mit der Isopropylgruppe des Lithiumdiisopropylamids und so zu einem hohen *cis/trans* Verhältnis von 3:97 bei -78°C .^[94] Des Weiteren sollte die *tert*-Butylgruppe zu einer guten Diskriminierung der enantiotopen *Re*- und *Si*- Enolatseiten durch die eingesetzten chiralen Liganden führen.



Schema 49: Deprotonierung durch LDA

Um das Methyl-2-(*tert*-butyl)pent-4-enoat **164** zu synthetisieren, wurde Methyl-3,3-dimethylbutyrat **160** mit Lithiumdiisopropylamid bei -78°C deprotoniert und mit dem Allylpalladiumkomplex umgesetzt. Das Tris(dibenzylidenaceton)-dipalladium-Chloroform Addukt dient als Komplex-Precursor und bildet mit dem jeweiligen chiralen Liganden und der Allylkomponente den aktiven Katalysatorkomplex, welcher von dem Enolat angegriffen wurde. Die Allylierungen mit verschiedenen Allylkomponenten und verschiedenen Additiven wurden in Tetrahydrofuran bei -78°C durchgeführt.



Schema 50: Allylierung des Methyl-3,3-Dimethylbutyrats

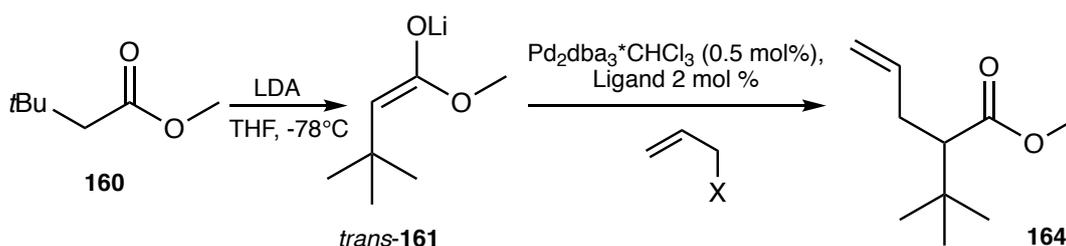
Tabelle 5: Variation der Additive

Nr	Allylkomponente	Ligand	Additiv	Ausbeute	ee
81	Allylcarbonat	(S)-25	LiCl	70%	72%
82	Allylcarbonat	(S)- 25	ZnCl ₂	51%	30%
83	Allylcarbonat	(R)- 25	CeCl ₃	59%	65%
84	Allylcarbonat	(S)- 25	MgCl ₂	60%	57%
85	Allylcarbonat	(R)- 25	ZnCl ₂ /LiCl	2%	-
86	Allylcarbonat	(S)- 25	-	60%	43%
87	Allylphosphat	(S)- 25	LiCl	80%	69%
88	Allylphosphat	(S)- 25	-	75%	32%
89	Allylchlorid	(R)- 25	LiCl	85%	67%
90	Allylchlorid	(R)- 25	-	90%	71%

Die Untersuchungen des Einflusses der Austrittsgruppe auf die Ausbeute und Selektivität führten zu dem Ergebnis, dass Allylphosphat gegenüber dem Allylcarbonat bessere Ausbeuten lieferte, dabei jedoch etwas schlechtere Enantioselektivitäten aufwies. Verwendete man jedoch Allylchlorid als Allylkomponente, bildete sich, wie im Falle des Dimethylallylchlorids bei der Essigsäure (s.o.), das Lithiumchlorid mit fortschreitender Reaktionsdauer in situ. Auf diese Weise wurden hohe Enantioselektivitäten mit hohen Ausbeuten ohne Zusatz von Lithiumchlorid erhalten. Um eine unkatalysierte Substitution der Allylkomponenten auszuschließen, wurden Blindproben durchgeführt, in welchen das Enolat mit der jeweiligen Allylkomponente bei -78°C umgesetzt wurde. Es wurden keine Umsätze beobachtet.

Dass der Zusatz von Additiven sich aufgrund der „linking role“ von Chloridanionen positiv auf die Selektivität auswirkt, wurde bereits dargelegt. Da Lithiumenolate nicht in monomerer Form in Lösungen vorliegen, sondern in Aggregaten^[95], kann der Zusatz von Salzen die Aggregationsform verändern und einen Einfluss auf die Reaktivität und den sterischen Anspruch des Enolates ausüben. Durch den Zusatz von Chloridsalzen (LiCl, ZnCl₂, CeCl₃, MgCl₂) konnte auch in diesem Fall die Enantioselektivität gesteigert werden. Es wurden jeweils 10 mmol des Additivs bei gleichbleibender Lösungsmittelmenge hinzugegeben. Das beste Ergebnis wurde, wie erwartet, mit Lithiumchlorid erhalten. Verwendete man jedoch Allylchlorid, zeigte der Zusatz von Lithiumchlorid keine selektivitätssteigernde Wirkung. Es wurde ein leicht schlechterer Enantiomerenüberschuss beobachtet. Dies Ergebnis ist wahrscheinlich auf Restmengen Wasser im Lithiumchlorid zurückzuführen. Die höchsten Ausbeuten wurden mit Allylchlorid als Allylkomponente beobachtet.

Aufgrund der guten Ergebnisse mit Allylchlorid wurde diese Variante für das Ligandenscreening gewählt. Das Methyl-3,3-Dimethylbutyrat wurde bei -78°C in Tetrahydrofuran mit LDA deprotoniert. Im Weiteren wurde 0.2 mol% Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium-Chloroform Addukt und 0.4 mol% des entsprechenden Liganden in Tetrahydrofuran gelöst und zunächst das Allylchlorid und anschließend das Enolat hinzugegeben (Tab. 6).



Schema 51: Reaktionsbedingungen für das Ligandenscreening

Tabelle 6: Ergebnisse des Ligandenscreenings

Nr.	Ligand	Ausbeute	ee
91	(<i>R</i>)-BINAP (<i>R</i>)-25	54%	70%
92	(<i>R</i>)-Tol-BINAP (<i>R</i>)-92	67%	46%
93	(<i>R</i>)-Xylyl-BINAP (<i>R</i>)-93	45%	28%
94	(<i>R</i>)-Cl-MeO-BIPHEP (<i>R</i>)-91	78%	73%
95	(<i>R</i>)-2-Furyl-MeO-BIPHEP (<i>R</i>)-98	54%	67%
96	triMeO-MeO-BIPHEP 99	70%	36%
97	(<i>S</i>)-C ₃ -Cl-TUNEPHOS (<i>S</i>)-132	83%	80%
98	(<i>R</i>)-C ₃ -TUNEPHOS (<i>R</i>)-102	73%	79%
99	(<i>S</i>)-P-Phos (<i>S</i>)-94	68%	69%
100	(<i>S</i>)-Xylyl-P-Phos (<i>S</i>)-95	66%	75%
101	(<i>R</i>)-Xylyl-Garphos (<i>R</i>)-106	57%	30%
102	(<i>S</i>)-DTBM-Garphos (<i>S</i>)-107	14%	44%
103	(<i>R</i>)-DMM-Garphos (<i>R</i>)-108	75%	50%
104	(<i>R</i>)-BTFM-Garphos (<i>R</i>)-109	36%	30%
105	(<i>S</i>)-SYNPHOS (<i>S</i>)-110	76%	68%
106	(<i>S</i>)-DM-SEGPHOS (<i>S</i>)-96	60%	50%
107	(<i>S,S</i>)-Me-DUPHOS 126	3%	37%
108	(<i>S</i>)-SkP (<i>S</i>)-122	77%	8%
109	(<i>R,R',S_p,S_p'</i>)-Ph-Mandyphos 113	76%	34%

110	(R,R',S _p ,S _p ')-Cy-Mandyphos 114	36%	6%
111	(R)-MONOPHOS 130	15%	20%
112	Xanthene	20%	16%
113	WalPHOS 111	10%	36%
114	tBu-JosiPHOS 117	34%	-
115	Cy,Cy,-JosiPHOS 116	9%	6%
116	CTH-Xylyl-Phanephos 129	3%	4%

Das Ligandenscreening umfasst Liganden mit verschiedenem Rückgrat und verschiedenen Substituenten am Phosphoratom. Der Ansatz mit Monophos-Liganden wurde nach dem bescheidenen Ergebnis mit 15% Ausbeute und 20% ee nicht weiterverfolgt (Nr. 111). Der WalPhosLigand als bester Vertreter der Ferrocenrückgratgruppe führte lediglich zu einem Enantiomerenüberschuss von 36 % ee mit einer schlechten Ausbeute von 10 %. Der spirocyclische SDP-Ligand mit größerem Bisswinkel führte zu einer guten Ausbeute mit einem niedrigen ee 8%. Mit einem kleineren Bisswinkel des DUPHOS-Liganden (**126**) konnte ebenfalls keine Steigerung der Selektivität beobachtet werden.

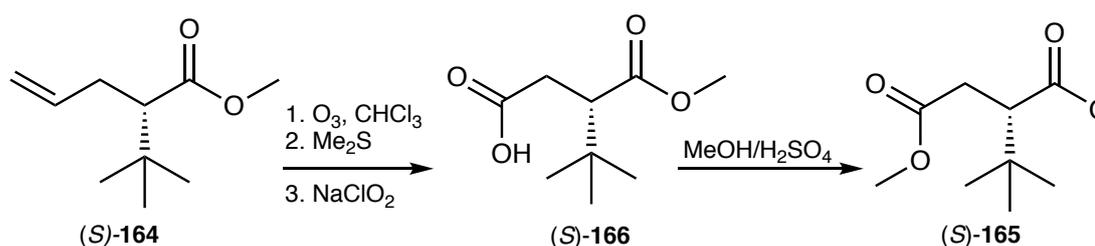
Als deutlich leistungsfähiger sind Biarylliganden. Hierbei wurden besonders mit den C₃ verbrückten Liganden **102** und **132** sehr gute Selektivitäten und Ausbeuten beobachtet. Der C₄-Cl-TunePhos-Ligand führt zu ähnlich guten Ausbeuten, aber zu schlechterer Selektivität. Somit führte ein Bisswinkel > 90° zu höheren Enantioselektivitäten. Ebenfalls wies das (S)-CTH-Xylyl-P-Phos eine gute Selektivität auf.

Die Abhängigkeit der Enantioselektivität von der Temperatur wurde bei den drei selektivsten Liganden untersucht (Tab. 7). Der Umsatz der Katalyse blieb unverändert hoch; der Enantiomerenüberschuss konnte im Falle des C3-TUNEPHOS bei -100°C auf sehr gute 88% *ee* gesteigert werden.

Tabelle 7: Temperaturabhängigkeit der Enantiomerenüberschüsse

Temperatur	-70°C	-78°C	-100°C
(<i>S</i>)-CTH-Xyly-P-PHOS (<i>S</i>)- 95	65% <i>ee</i>	75% <i>ee</i>	69% <i>ee</i>
(<i>S</i>)-C3-Cl-TunaPHOS (<i>S</i>)- 132	70% <i>ee</i>	80% <i>ee</i>	85% <i>ee</i>
(<i>R</i>)-C3-TunaPHOS (<i>R</i>)- 102	65% <i>ee</i>	77% <i>ee</i>	88% <i>ee</i>

Das erzeugte Stereozentrum des Methyl-2-Allyl-3,3-Dimethylbutyrat **164** wurde durch Synthese des Dicarbonsäuremethylesters **165** aufgeklärt. Das Methyl-2-Allyl-3,3-dimethylbutyrat wurde ozonolysiert und anschließend mit Natriumchlorat oxidativ zur Carbonsäure **166** aufgearbeitet. Nach Methylierung mit Methanol und Schwefelsäure wurde der literaturbekannte Dimethylester **165** erhalten.^[96]

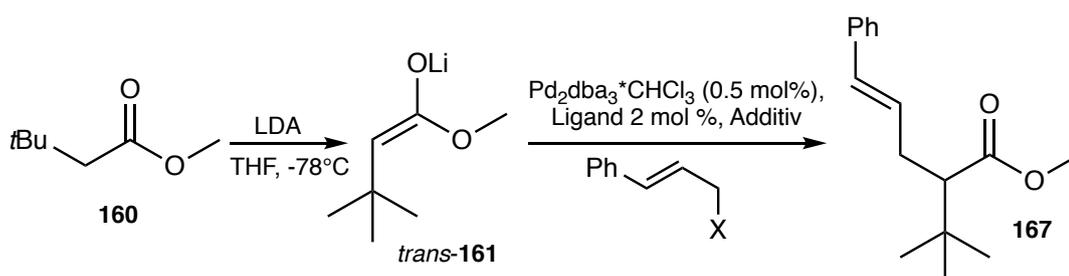


Schema 52: Aufklärung der absoluten Konfiguration

Das mit (*S*)-C3-Cl-TunaPHOS synthetisierte (*S*)-Methyl-2-Allyl-3,3-Dimethylbutyrat **164** mit 70 % *ee* und einem Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12.2$ wurde zu dem (*S*)-Succinat **165** mit einem Drehwert von $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8.3$ umgesetzt.

3.4.2 Enantioselektive und regioselektive Allylierung von Methyl-3,3-Dimethylbutyrat

Die regioselektive palladiumkatalysierte Allylierung mit einfach substituierten Allylkomponenten führt durch den Angriff auf das niedriger substituierte Ende ebenfalls zu dem Stereozentrum in der α -Position des Esters. Methyl-3,3-Dimethylbutyrat **160** wurde mit Lithiumdiisopropylamin deprotoniert und mit dem Palladiumallylkomplex zum Methyl-2-(*tert*-butyl)-5-phenylpent-4-enoat **167** umgesetzt. Als Allylkomponente wurden Zimtchlorid **88** und Zimtcarbonat **87** eingesetzt. Tabelle 8 zeigt den Einfluss der Abgangsgruppe auf die Enantioselektivität. Wie bei der Allylierung mit unsubstituierten Allylkomponenten führte auch die Verwendung von Zimtchlorid **88** zu einem leicht verbesserten Enantiomerenüberschuss. Der Einsatz von Lithiumchlorid führte jedoch bei beiden Abgangsgruppen zu einer leichten Steigerung des Enantiomerenüberschusses. Die beste Selektivität von 76 % ee wurde mit (*R*)-BINAP **25** und Lithiumchlorid als Additiv erhalten. Die substituierte Allylkomponente führt zu einer leicht besseren Selektivität bei dem Einsatz von gleichen Liganden.

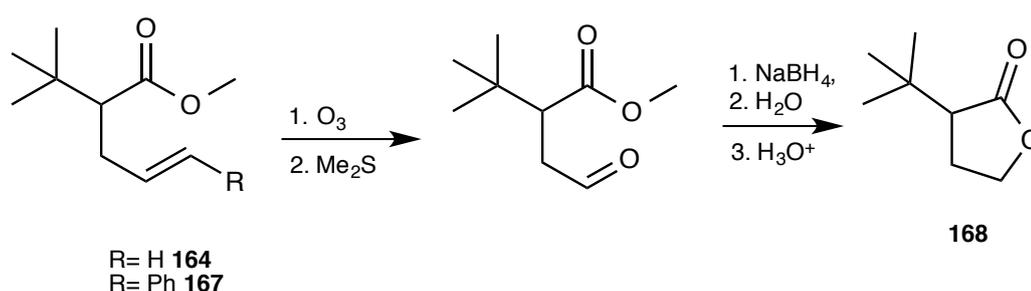


Schema 53: Regioselektive Allylierung von Methyl-3,3-Dimethylbutyrat

Tabelle 8: Ergebnisse der regioselektiven Allylierung

Nr.	Ligand	Abgangsgruppe	Additiv	ee	Ausbeute
117	<i>rac</i> -BINAP 25	Chlorid	-	-	80%
118	(<i>R</i>)-BINAP (<i>R</i>)- 25	Chlorid	-	74%	69%
119	(<i>R</i>)-BINAP (<i>R</i>)- 25	Chlorid	LiCl	76%	61%
120	(<i>R</i>)-BINAP (<i>R</i>)- 25	Carbonat	-	72%	57%
121	(<i>R</i>)-BINAP (<i>R</i>)- 25	Carbonat	LiCl	74%	55%
122	(<i>S</i>)-C3-CI-TunaPHOS	Chlorid	-	79%	86%
123	(<i>R</i>)-C3-TunaPHOS	Chlorid	-	75%	79%

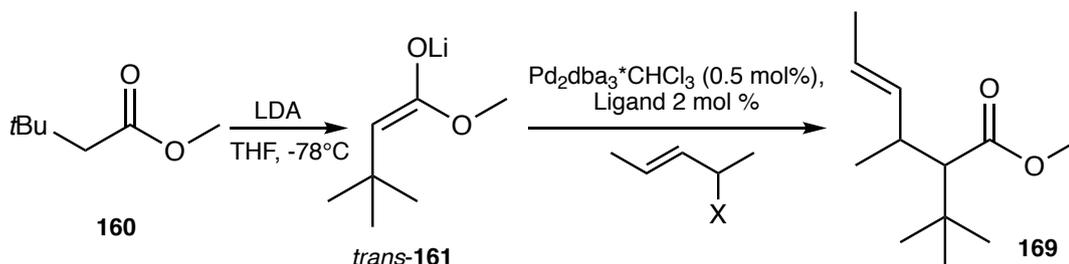
Das erhaltene Methyl-2-(*tert*-butyl)-5-phenylpent-4-enoate **167** mit dem Drehwert von $[\alpha]_D^{24} = +27.5$ (CHCl_3 , $c=1$, 75 %ee) wurde durch Ozonolyse in das *tert*-Butyl-butyrolacton **168** mit einem Drehwert von $[\alpha]_D^{24} = +14.5$ (CHCl_3 , $c=1$, 75%ee) überführt. Der Vergleich mit dem aus (*S*)-Methyl-2-Allyl-3,3-Dimethylbutyrat **164** erhaltenem *tert*-Butyl-butyrolacton **168** zeigt, dass mit *R*-BINAP **25** das *R*-konfigurierte Produkt erhalten wird.

Schema 54: Darstellung des *tert*-Butyl-butyrolactons

3.4.3 Diastereoselektive Allylische Alkylierung von Methyl-3,3-Dimethylbutyrat

Die diastereoselektive Allylierung des Methyl-3,3-Dimethylbutyrat **160** zum Methyl-2-(*tert*-butyl)-3-methylhex-4-enoat **169** wurde mit 1,3-dimethylsubstituierten Allylkomponenten durchgeführt. Durch den Angriff des vorgeformten prochiralen Enolats mit der *Re*- oder *Si*-Seite wird, wie bei der enantioselektiven Variante, das Stereozentrum in α -Position des Esters determiniert.

Das zweite Stereozentrum wird beim Angriff im Allylteil gebildet. Es wurde erwartet, dass das Stereozentrum im Allylteil einfacher zu kontrollieren ist, da es besser durch die Arylgruppen der Liganden diskriminiert wird. Die Auswirkung der Abgangsgruppe auf die Selektivität und den Umsatz wurde, wie bei der unsubstituierten Allylkomponente, untersucht. Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ konnten nur geringe Umsätze beobachtet werden. Deswegen wurden die Reaktionen über einen Zeitraum von 12 Stunden auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufgetaut.



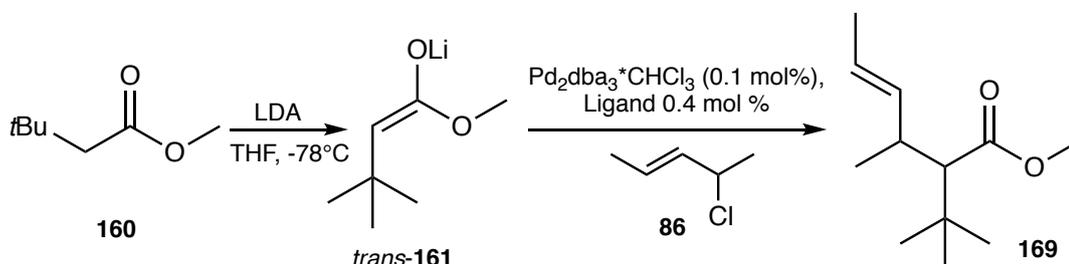
Schema 55: Diastereoselektive Allylierung von Methyl-3,3-Dimethylbutyrat

Tabelle 9 : diastereoselektive Allylierung

Nr.	Abgangsgruppe	Ligand	Additiv	Ausbeute	<i>d.r.</i>	<i>ee</i>
124	Carbonat	(<i>R</i>)- 25	LiCl	60 %	95:5	49%
125	Carbonat	(<i>R</i>)- 25	-	63%	80:20	50%
126	Phosphat	(<i>R</i>)- 25	LiCl	45%	78:22	49%
127	Phosphat	(<i>R</i>)- 25	-	50%	76:24	n.b.
128	Phosphat	(<i>R</i>)- 25	HMPA	39%	75:25	n.b.
129	Chlorid	(<i>R</i>)- 25	LiCl	65%	85:25	66%
130	Chlorid	(<i>R</i>)- 25	-	69%	80:20	65%

Die Abgangsgruppe hatte auch bei der diastereoselektiven Allylierung einen wesentlichen Einfluss auf die Selektivität. Mit Dimethylallylcarbonat **84** und Lithiumchlorid als Additiv wird eine sehr gute Diastereoselektivität von 95:5 erreicht. Die Enantioselektivität lag bei 49% *ee* (Tab.9 Nr. 124). Das Dimethylallyldiethylphosphat **85** führte mit Zusatz von Lithiumchlorid zu einer Enantioselektivität von ebenfalls 49% *ee*, aber zu einer schlechteren Diastereoselektivität. Ohne Zusatz von Lithiumchlorid wurde eine schlechtere Diastereoselektivität beobachtet. Die höchste Enantioselektivität von 64 % *ee* wurde mit Dimethylallylchlorid **86** erreicht. Der Einsatz von Lithiumchlorid führte zu einer leichten Verbesserung des Enantiomerenüberschusses. Es wurde jedoch eine schlechtere Diastereoselektivität von 80:20 *d.r.* beobachtet. Der Einsatz von Dimethylallylchlorid **86** wurde für das Ligandenscreening ausgewählt.

Der Fokus des Ligandenscreenings lag auf der Enantioselektivität, da es tendenziell möglich ist, diastereomere Strukturen leichter voneinander zu trennen. Die eingesetzten Liganden wurden ebenfalls mit Lithiumchlorid als Additiv getestet.

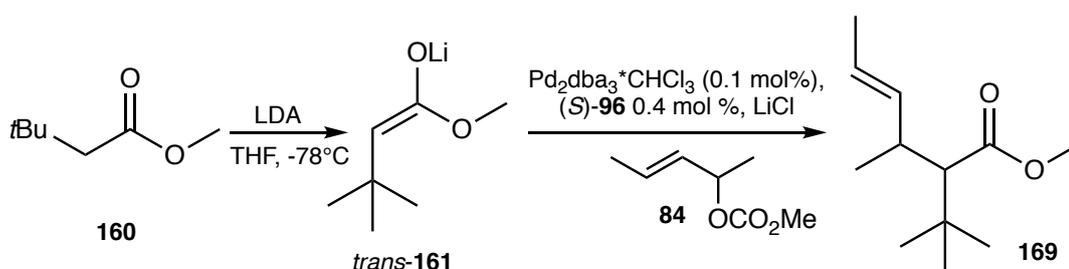


Schema 56: Reaktionsbedingungen des Ligandenscreenings

Tabelle 10: Ergebnisse des Ligandenscreenings

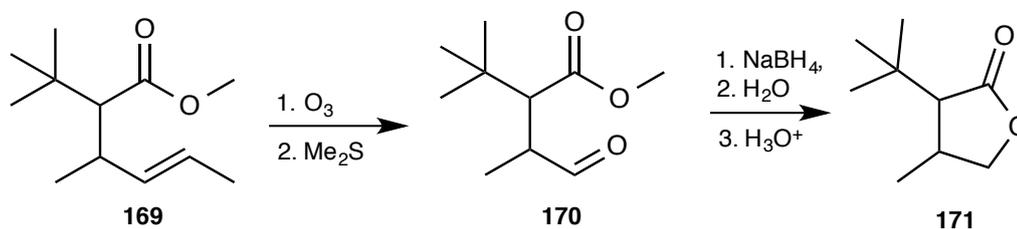
Nr.	Ligand/Additiv	Ausbeute	d.r.	ee
131	(<i>R</i>)-C ₃ -TunaPhos 102	43%	60:40	75 %
132	(<i>R</i>)-C ₃ -TunaPHOS/LiCl 102	37%	70:30	54 %
133	(<i>S</i>)-C ₃ -Cl-TunaPHOS 132	36%	85:15	75 %
134	(<i>S</i>)-C ₃ -Cl-TunaPHOS /LiCl 132	30%	73:27	71%
135	(<i>S</i>)-C ₄ -Cl-TunaPHOS 133	37%	73:27	64%
136	(<i>S</i>)-Ph-Garphos (<i>S</i>)- 105	29%	74:26	52%
137	(<i>S</i>)-Tol-Garphos (<i>S</i>)- 101	40%	75:25	32%
138	(<i>S</i>)-Tol-Garphos/LiCl (<i>S</i>)- 101	30%	71:29	12%
139	(<i>S</i>)-BTFM-Garphos (<i>S</i>)- 109	8%	60:40	8 %
140	(<i>S</i>)-BTFM-Garphos/LiCl (<i>S</i>)- 109	25%	90:10	31 %
141	(<i>S</i>)-DMM-Garphos (<i>S</i>)- 108	16%	67:23	88%
142	(<i>S</i>)-DMM-Garphos/LiCl (<i>S</i>)- 108	9%	92:8	83%
143	(<i>S</i>)-DTBM-Garphos (<i>S</i>)- 107	12%	37:63	89%
144	(<i>S</i>)-DTBM-Garphos/LiCl (<i>S</i>)- 107	10%	36:64	89%
145	(<i>S</i>)-Xylyl-Garphos (<i>S</i>)- 106	40%	90:10	90%
146	(<i>S</i>)-Xylyl-Garphos/LiCl (<i>S</i>)- 106	38%	89:11	89%

Mit den leistungsstarken C₃-TunaPHOS- und C₄-TunaPHOS-Liganden konnten mäßige Selektivitäten beobachtet werden. Die C₃-TunePHOS-Liganden führten zu einem vergleichbaren Enantiomerenüberschuss, wie bei dem leicht breitwinkligeren C₄-Cl-TunaPhos-Liganden (Tab.10 Nr.135). Das Screening der Garphos-Liganden führte zu den höchsten Enantio- und Diastereoselektivitäten. Der Xylyl-Garphos-Ligand, welcher mit Dimethylallylchlorid **86** gute Selektivitäten 90:10 *d.r.* 90% *ee* mit mäßigen Ausbeuten lieferte, wurde ebenfalls mit Dimethylallylcarbonat **84** und Lithiumchlorid als Additiv in der Katalyse eingesetzt. Im Gegensatz zu vorherigen Ergebnissen konnten gute Selektivität *d.r.* 85:15 89% *ee* und ein höherer Umsatz 79% beobachtet werden.



Schema 57: Allylierung mit Dimethylallylcarbonat

Das entstandene Dimethylallyl-Methyl-3,3-dimethylbutyrat **169** wurde durch Ozonolyse, anschließende Verseifung des Esters **170**, und Kondensation in das entsprechende 3-*tert*-Butyl-4-Methylbutyrolacton **171** überführt.



Schema 58: Ozonolyse des Dimethylallyl-Methyl-3,3-dimethylbutyrat

Die beiden diastereomeren Lactone konnten auf einer Kieselgelsäule (*n*-Hexan:Ether 8:2) getrennt werden. Die Auswertungen der H,H-NOESY-Spektren ermöglichten die relative Konfiguration zugeordnet.

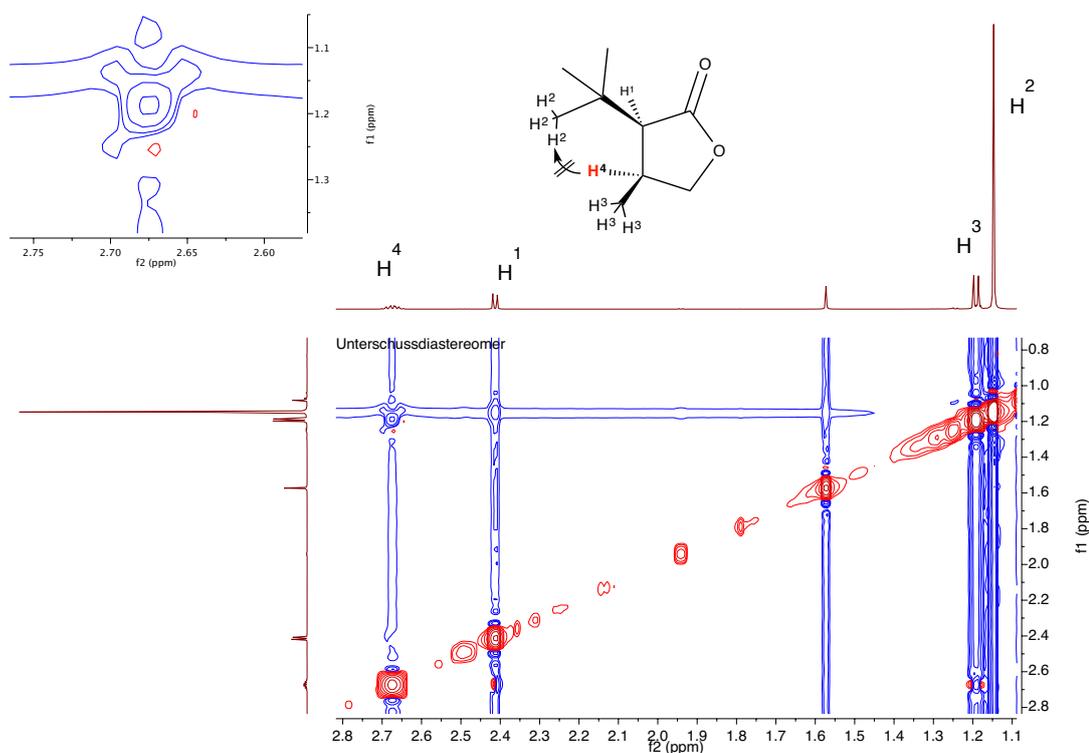


Abb. 24: NOESY Spektrum des Unterschussdiastereomers

In dem H,H-NOESY-Spektrum des Unterschussdiastereomers konnte keine signifikante räumliche Kopplung zwischen dem Wasserstoffatom H⁴ (Multipllett bei 2.67 ppm) und den Wasserstoffatomen der *tert*Butylgruppe H² (Singulett bei 1.14 ppm) beobachtet werden. Dies deutet auf eine *cis*-Konfiguration des Lactons hin. Daraus folgt eine *anti*-Konfiguration im Unterschussdiastereomer des Dimethylallyl-Methyl-3,3-dimethylbutyrats **169**.

Beide Enantiomere des Unterschussdiastereomers

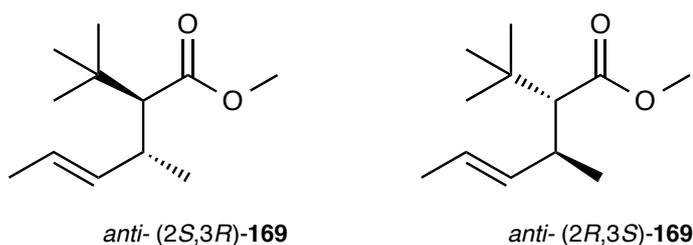


Abb. 25: *anti*-Diastereomere

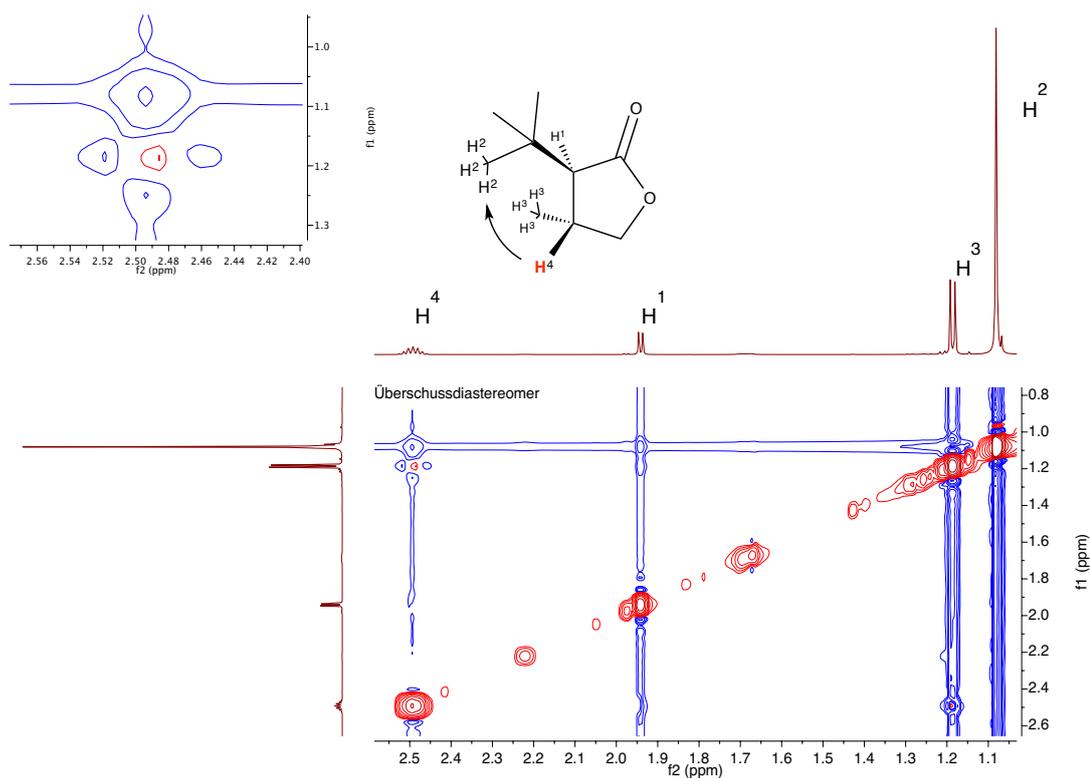


Abb. 26: NOESY-Spektrum des Überschusdiastereomers

Im H,H-NOESY des Überschusdiastereomers konnte eine deutliche Kopplung zwischen dem Wasserstoffatom H^4 (Multipllett bei 2.49 ppm) und den Wasserstoffatomen der *tert*Butylgruppe (Singulett bei 1.09) beobachtet werden. Dies deutet auf eine *syn*-Konfiguration im Lacton hin. Daraus folgt ebenfalls eine *anti*-Konfiguration im Überschusdiastereomer des Dimethylallyl-methyl-3,3-dimethylbutyrats **169**.

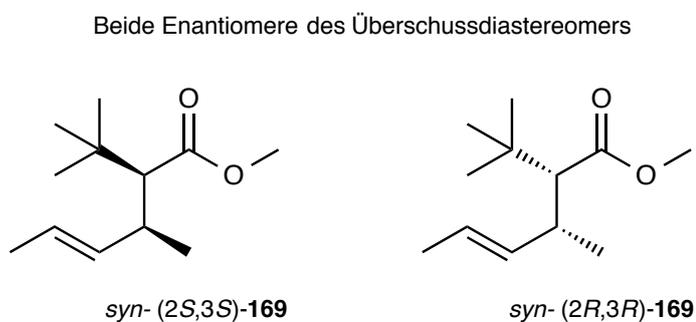
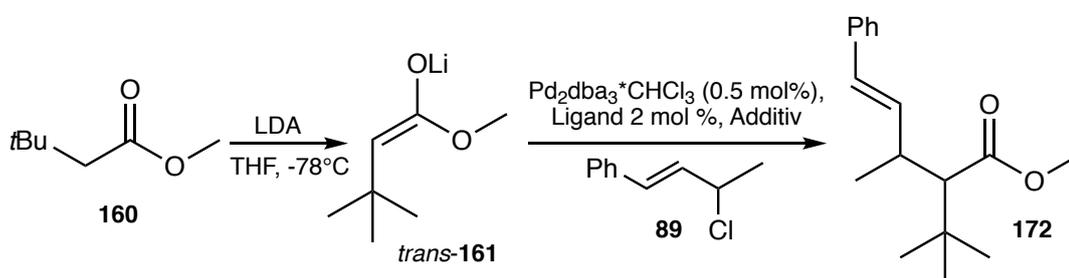


Abb. 27: *syn*-Diastereomere

3.4.4 Regioselektive und diastereoselektive Allylierung von Methyl-3,3-Dimethylbutyrat

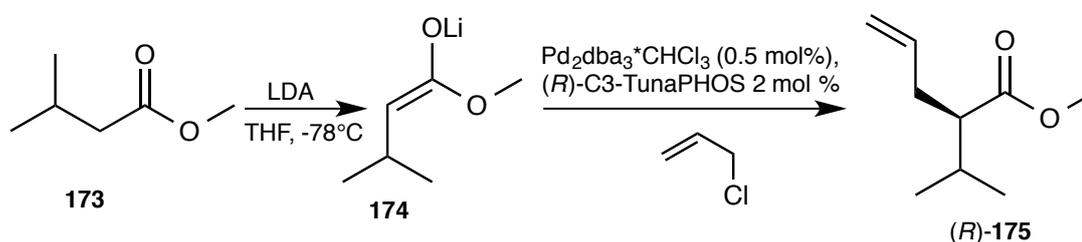
Die diastereoselektive Allylierung von Methyl-3,3-dimethylbutyrat **160** konnte ebenfalls regioselektiv durchgeführt werden. Als Allylkomponente wurde in diesem Falle das Methylzimtchlorid **89** eingesetzt. Die Reaktion wurde mit (*R*)-BINAP **25** durchgeführt. Der Angriff des Enolats verlief mit hoher Regioselektivität von 98:2 auf das methylsubstituierte Ende des Allylkomplexes. Das Methyl-2-(*tert*-butyl)-3-methyl-5-phenylpent-4-enoat **172** wurde mit einem Diastereomerenverhältnis von 72:28 *d.r.* gebildet. Der Umsatz der Reaktion lag bei 90 %, woraus deutlich wird, dass keine kinetische Racematspaltung erfolgte. Beide Enantiomere des 1-Methylzimtchlorids **89** bilden einen Palladium(II)komplex, welcher mit dem angreifenden Enolat reagiert. Der Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = -28.0$ deutet darauf hin, dass ein Enantiomer bevorzugt gebildet wird. Von dem Methyl-2-(*tert*-butyl)-3-methyl-5-phenylpent-4-enoat **172** konnte der Enantiomerenüberschuss nicht bestimmt werden, sodass es durch Ozonolyse in das 3-*tert*Butyl-4-methylbutyrolacton **171** überführt wurde. Die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler GC ergab für das *syn*-Hauptdiastereomer 30% *ee* und für das *anti*-Unterschussdiastereomer 90% *ee*.



Schema 59: Allylierung des Methyl-3,3-Dimethylbutyrat mit 1-Methylzimtchlorid

3.4.5 Allylierung des Isovaleriansäuremethylester

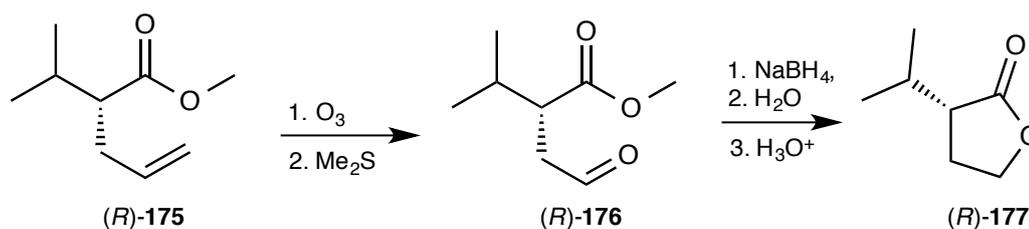
Um die Allylierung von Estern auf weitere Substrate auszuweiten wurde der Isovaleriansäuremethylester **173** in der palladiumkatalysierten enantioselektiven Allylierung untersucht. Die Isopropylgruppe des Isovaleriansäuremethylesters **173** führt bei der Deprotonierung mit Lithiumdiisopropylamid zu einem *trans/cis* Verhältnis von 90:10 des Enolats **174**.^[94] Die Allylierung wurde ebenfalls mit der „lithiumchloridfreien“ Methode unter Verwendung von Allylchlorid durchgeführt.



Schema 60: Enantioselektive Allylierung des Isovaleriansäuremethylesters

In der Synthese des Methyl-2-isopropylpent-4-enoat **175** wurde der (*R*)-C3-TunaPHOS Ligand eingesetzt. Mit einer mäßigen Ausbeute von 50 % und mit 80% *ee* wurde das gewünschte Produkt erhalten.

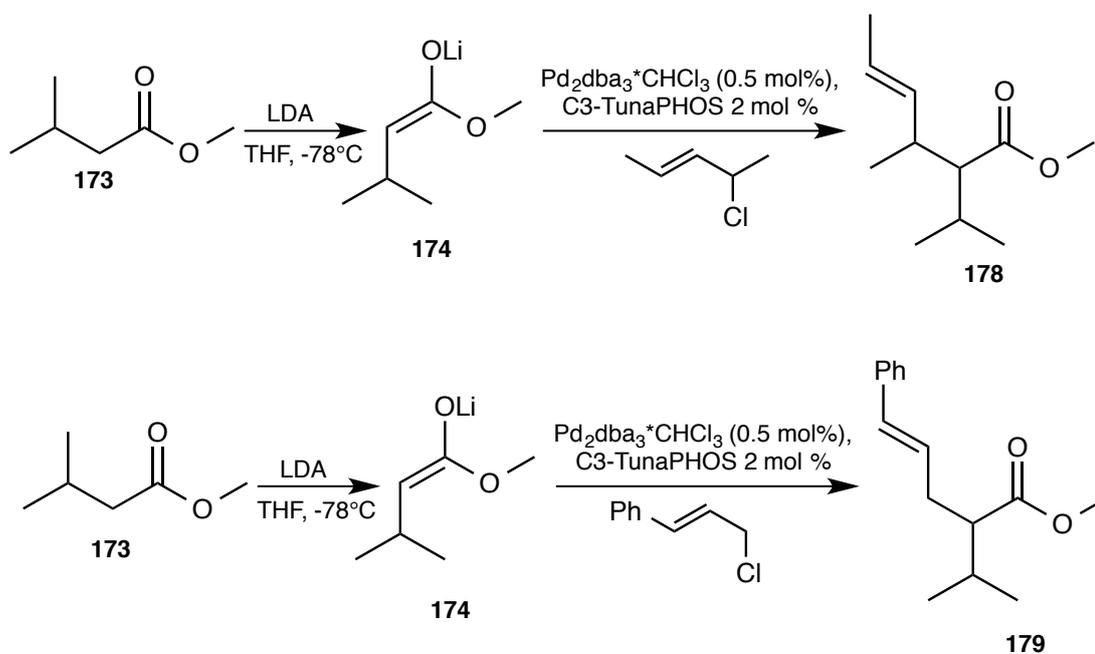
Die absolute Konfiguration wurde über den literaturbekannten Drehwert des (*S*)-(-)-2-Isopropyl- γ -butyrolacton aufgeklärt.^[97] Das unter Verwendung von (*R*)-C3-TunaPHOS dargestellte Methyl-2-isopropylpent-4-enoat **175** mit einem Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = -8.1$ (Methanol, *c*=1, 81% *ee*) wurde ozonolysiert und mit Dimethylsulfid zum Aldehyd **176** aufgearbeitet. Nach anschließender Reduktion des Aldehyds zum Alkohol und Verseifung des Esters zur Carbonsäure wurde diese im sauren Milieu lactonisiert. Das (*R*)-(+)-2-Isopropyl- γ -butyrolacton **177** wurde mit einem Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = +11.8$ (CCl₄, *c*=1, 80% *ee*) erhalten.



Schema 61: Ozonolyse des Methyl-2-isopropylpent-4-enoat

Die diastereoselektive Allylierung mit Dimethylallylchlorid und die regio- und enantioselektive Allylierung mit dem Zimtallylchlorid wurden ebenfalls analog zur Allylierung des Methyl-3,3-Dimethylbutyrat durchgeführt.

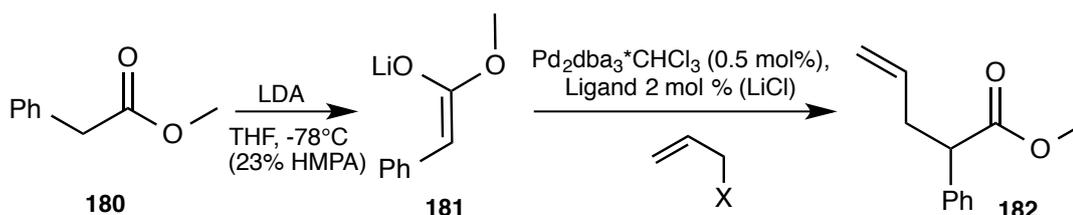
Die Synthese des Methyl-2-isopropyl-3-methylhex-4-enoat **178** verlief mit einem Diastereomerenverhältnis von 60:40 und einer niedrigen Ausbeute von 38%. Der Enantiomerenüberschuss konnte nicht bestimmt werden. Die regioselektive Allylierung mit Zimtchlorid führte selektiv zum linearen Methyl-2-(*tert*-butyl)-5-phenylpent-4-enoat **179** mit einer Ausbeute von 53 %. Der Enantiomerüberschuss konnte auch hier nicht bestimmt werden.



Schema 62: Regioselektive und diastereoselektive Allylierung des Isovaleriansäuremethylesters

3.4.6 Allylierung von Phenyllessigsäureester

Der Phenyllessigsäuremethylester **180** wurde ebenfalls in der palladiumkatalysierten Allylierung untersucht. Die Deprotonierung in Tetrahydrofuran mit Lithiumdiisopropylamid führt in diesem speziellen Fall hauptsächlich zum *cis*-Enolat. In reinem Tetrahydrofuran liegt das Isomerenverhältnis *trans/cis* bei 29:71, in 23% HMPA-THF bei 5:95.^[94] Die Allylierung des Phenyllessigsäuremethylester **180** konnte bereits Tsuji 1985 unter neutralen Bedingungen realisieren.^[12] Beide Deprotonierungsvarianten wurden durchgeführt und die entsprechenden Phenyllessigsäuremethylester-enolate **181** mit dem vorgeformten Allylpalladiumkomplex katalytisch bei -78°C umgesetzt. Der Einsatz von verschiedenen Allylkomponenten und die Variation der Bedingungen führte mit guten Ausbeuten zu moderaten Enantioselektivitäten zwischen 23% - 30% *ee*. (Tab.11) Die Deprotonierung in Anwesenheit von HMPA hatte keine signifikante Auswirkung auf die Enantioselektivität. Die absolute Konfiguration des allylierten Phenyllessigsäuremethylesters konnte über den literaturbekannten Drehwert des (*R*)-(-)-2-Phenylpent-4-ensäuremethylester **182** ermittelt werden.^[98] Mit dem (*R*)-C3-TunaPHOS Liganden wurde der (*S*)-(+)-2-Phenylpent-4-ensäuremethylester **182** [α]_D²⁰ = +29.1 (CHCl₃, c=1, 28% *ee*) erhalten. Im Gegensatz zu dem Methyl-3,3-Dimethylbutyrat **160** und dem Isovaleriansäuremethylester **173** wurde mit dem (*R*)-konfiguriertem Liganden das (*S*)-konfigurierte Produkt erhalten. Dies ist auf die gegensätzlichen *cis/trans* Verhältnisse zurückzuführen und verdeutlicht die Bedeutung der Enolatgeometrie.

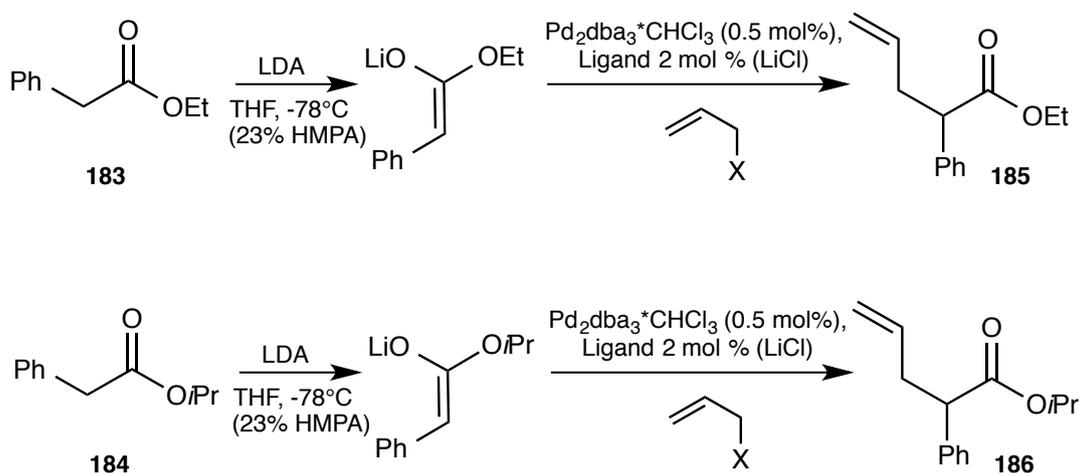


Schema 63: enantioselective Allylierung des Phenyllessigsäuremethylesters

Tabelle 11: Ergebnisse der Allylierung der Phenyllessigsäure

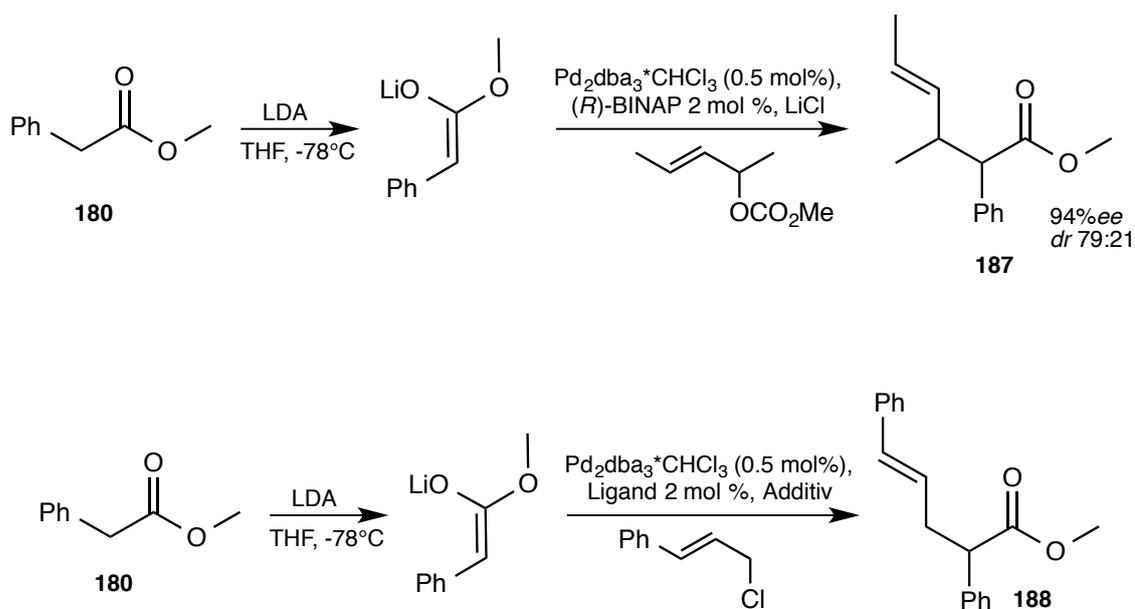
Nr.	Ligand/Additiv	Allylkomponente	Lösungsm.	Ausb.	ee
147	(<i>S</i>)-BINAP/LiCl (<i>S</i>)- 25	Carbonat	THF	78%	23%
148	(<i>R</i>)-Cl-MeO/LiCl	Carbonat	THF	79%	26%
149	(<i>S</i>)-BINAP	Carbonat	HMPA/THF	75%	27%
150	(<i>S</i>)-BINAP/LiCl	Diethylphosphat	THF	80%	26%
151	(<i>S</i>)-BINAP	Diethylphosphat	HMPA/THF	72%	30%
152	(<i>R</i>)-C ₃ -TunaPhos	Allylchlorid	THF	85%	28%

Die Allylierung des Phenyllessigsäureethylesters **183** und des Phenyllessigsäureisopropylesters **184** konnten ebenfalls mit sehr guten Ausbeuten von über 90 % durchgeführt werden. Es gelang jedoch nicht, die Enantiomerenüberschüsse der synthetisierten Ester **185**, **186** zu bestimmen, um Erkenntnisse über die Auswirkung der Estergruppe abzuleiten.



Schema 64: Allylierung verschiedener Phenyllessigsäureester

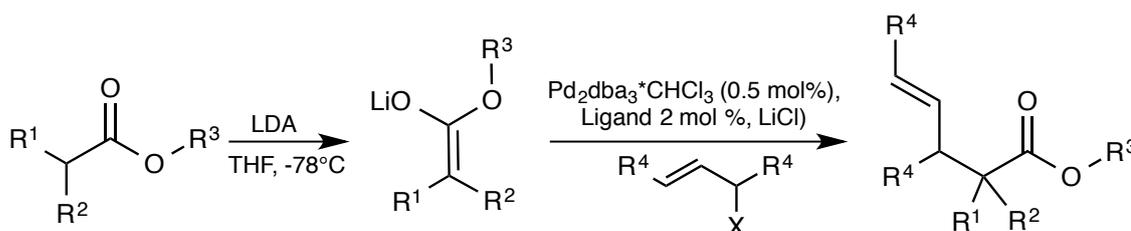
Die diastereoselektive Variante der Allylierung des Phenyllessigsäuremethylesters **180** mit Dimethylallylkomponenten wurde ebenfalls untersucht. Die „lithiumchloridfreie“ Methode führte lediglich zu einem *ee* von 80% und einem *d.r.* von 3:5. Durch den Einsatz von (*R*)-BINAP **25** und Dimethylallylcarbonat **84** konnte mit Lithiumchlorid als Additiv die Bildung des Methyl-3-methyl-2-phenylhex-4-enoat **187** mit 79:21 *d.r.* und 94% *ee* durchgeführt werden. Die Reaktionen wurden ausschließlich in Tetrahydrofuran bei -78°C durchgeführt. Die regioselektive Allylierung mit Zimtallylchlorid führte wie erwartet zu dem linearen 2,5-Diphenylpent-4-ensäuremethylester **188**. Der Enantiomerenüberschuss konnte nicht bestimmt werden.



Schema 65: diastereo- und regioselektive Allylierung des Phenyllessigsäuremethylester

3.4.7 Weitere enantioselektive Allylierungen von prochiralen Estern:

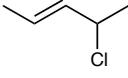
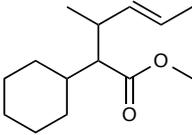
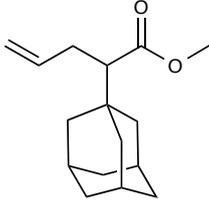
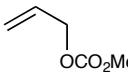
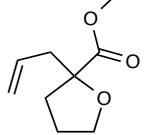
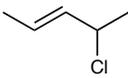
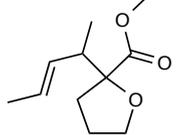
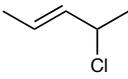
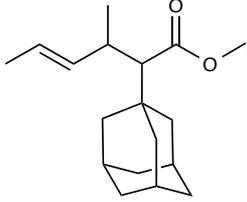
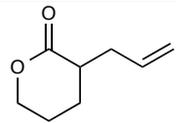
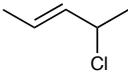
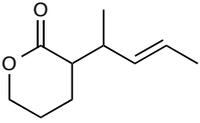
Die untersuchten Bedingungen für die enantioselektive oder diastereoselektive Allylierung mit Allylchlorid wurden auf weitere prochirale Esterenolate übertragen. Je größer der Rest am α -Kohlenstoffatom des Esters war, desto höhere Enantiomerenüberschüsse konnten beobachtet werden. Für den Cyclohexanessigsäuremethylester konnte ein Enantiomerenüberschuss von 92% *ee* beobachtet werden. Die Enantioselektivität für den Buttersäuremethylester bemaß sich auf niedrige 31% *ee*. Ebenfalls wurde das von P.Meletis in der palladiumkatalysierten Allylierung etablierte Valerolacton umgesetzt. Die sehr guten Enantioselektivitäten mit der „lithiumchloridfreien“ Variante decken sich mit der Methode, Carbonate und Lithiumchlorid als Additiv zu verwenden.



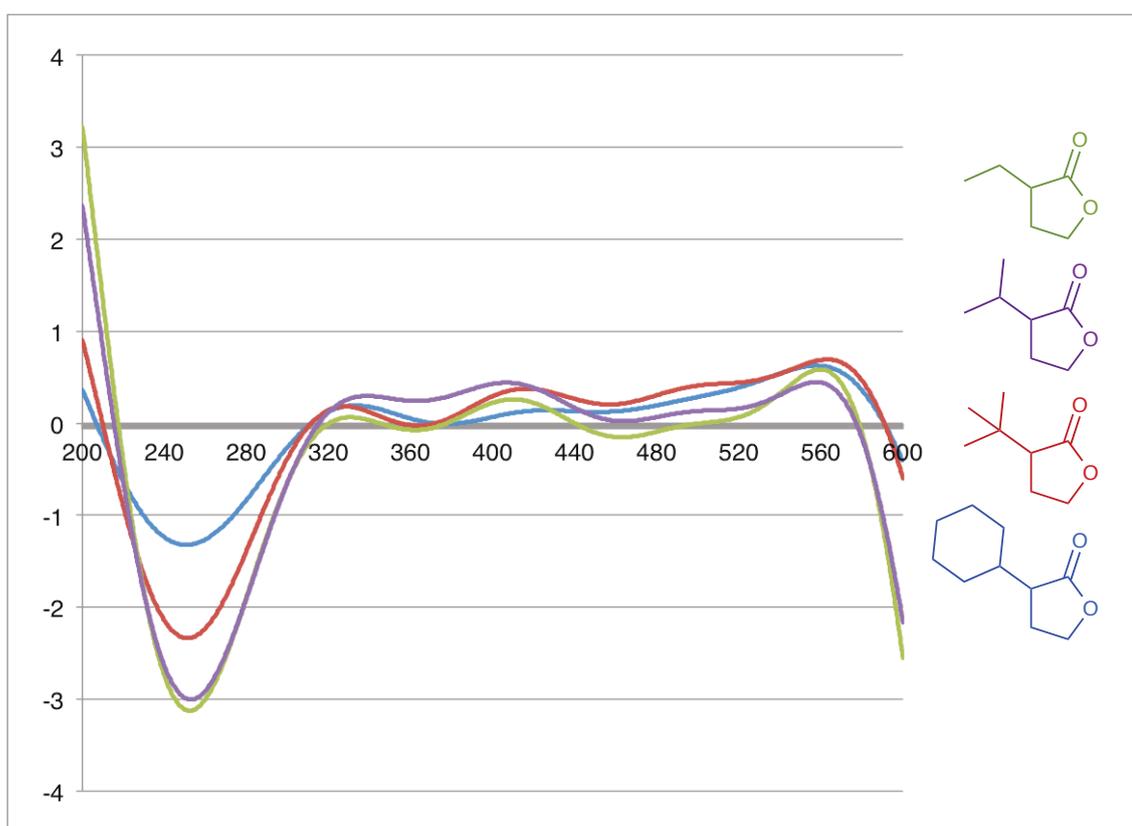
Schema 67: Allylierung von verschiedenen Esterenolaten

Tabelle 12: Ergebnisse für verschieden prochirale Ester

Nr.	Ligand/Additiv	Allyl-komponente	Produkt	Ausb.	<i>ee</i>
153	(<i>R</i>)-C3-TunaPHOS (<i>R</i>)-102			39%	n.b.
154	(<i>R</i>)-C3-TunaPHOS (<i>R</i>)-102			50%	30%
155	(<i>R</i>)-C3-TunaPHOS (<i>R</i>)-102			45%	(dr)
156	(<i>R</i>)-C3-TunaPHOS (<i>R</i>)-102			90%	91%

157	(<i>S</i>)-Xylyl-Garphos (<i>S</i>)-106			70%	80% (<i>dr</i> 92:8)
158	(<i>R</i>)-C3-TunaPHOS (<i>R</i>)-102			61%	-
159	(<i>R</i>)-BINAP (<i>R</i>)-25			81%	60%
160	(<i>S</i>)-Xylyl-Garphos (<i>S</i>)-106			69%	82% (<i>dr</i> 70:30)
161	(<i>S</i>)-Xylyl-Garphos (<i>S</i>)-106			56%	-
162	(<i>R</i>)-C3-TunaPHOS (<i>R</i>)-102			73%	83%
163	(<i>S</i>)-Xylyl-Garphos (<i>S</i>)-106			80%	98.5 % (<i>dr</i> 98:2)

Um die Enantiomerenüberschüsse des Methyl-2-cyclohexylpent-4-enoat und des Methyl-2-ethylpent-4-enoat mittels chiraler Gaschromatographie zu bestimmen, wurden diese durch Ozonolyse in die jeweiligen Lactone überführt. Die CD-Spektren der Lactone, die aus der Katalyse mit (*R*)-C3-TunaPHOS resultieren, wurden mit dem Spektrum des (*R*)-*tert*-Butyl-Butyrolacton verglichen. Der Verlauf der CD-Spektren zeigt einen ähnlichen Verlauf und legt nahe, dass generell bei (*R*)-konfigurierten Liganden das (*R*)-konfigurierte Produkt erhalten wird.



Des Weiteren wurden nicht prochirale Enolate enantioselektiv allyliert. Der Einsatz von Dimethylallylchlorid führte in diesem Fall zu hohen Ausbeuten mit guten Enantioselektivitäten.

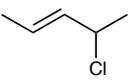
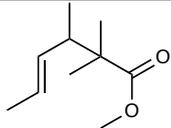
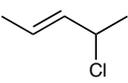
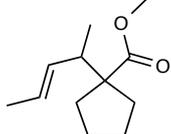
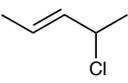
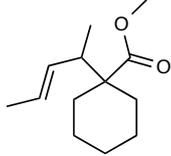
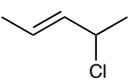
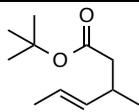
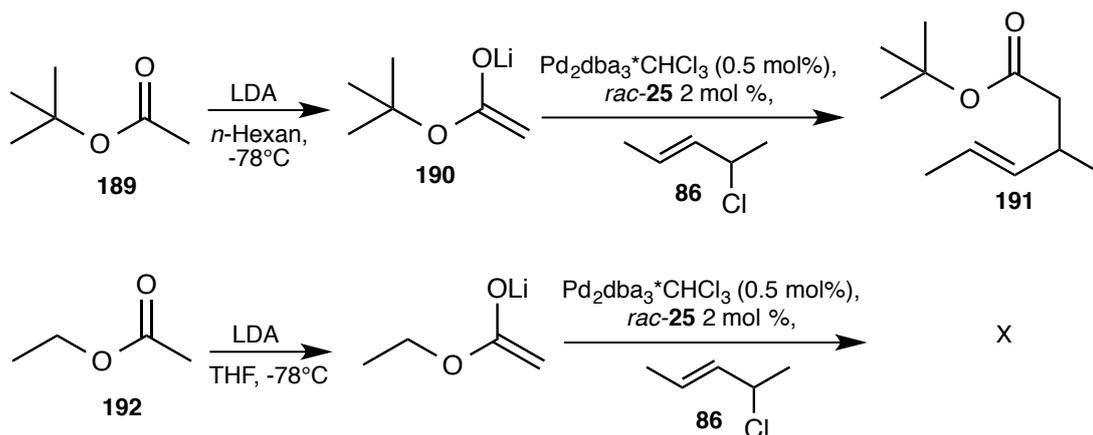
Nr.	Ligand	Allyl-komponente	Produkt	Ausb.	ee
164	(<i>S</i>)-Xylyl-Garphos(<i>S</i>)- 106			76%	88%
165	(<i>S</i>)-Xylyl-Garphos(<i>S</i>)- 106			70%	76%
166	(<i>S</i>)-Xylyl-Garphos(<i>S</i>)- 106			65%	71%
167	(<i>R</i>)-BINAP (<i>R</i>)- 25			<1%	n.b.

Tabelle 13

Bei der Allylierung des Essigsäure*tert*butylester **189** als einfachster Vertreter der Ester konnten nur Spuren des Produktes **191** detektiert werden. Das Enolat **190** wurde nach Rathke et al. in *n*-Hexan deprotoniert.^[99] In polaren Lösemitteln, wie Tetrahydrofuran, ist das Essigsäure*tert*butylesterenolat **190** nicht stabil. Ebenfalls wurde das Ethylacetat **192** deprotoniert, aber ohne Erfolg eingesetzt. In beiden Fällen ist die Stabilität des Enolats der limitierende Faktor.



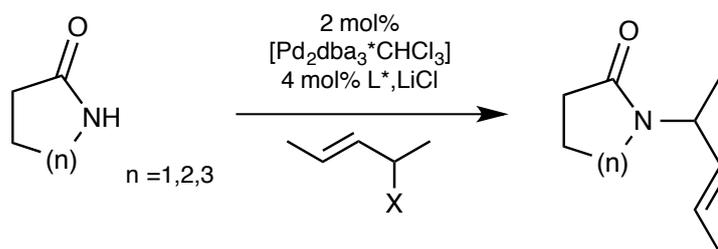
Schema 68: Versuche zur Allylierung der Essigsäureester

In der Bachelorarbeit von M. Mantel wurde als Alternative zu den Essigsäureestern das Reformatzky-Reagenz in der palladiumkatalysierten Allylierung eingesetzt.^[37] Es wurden geringe Umsätze mit niedriger Selektivität beobachtet. Insofern bleibt der Einsatz des Essigsäuredianions (s. Kap. 3.3.1) die einzige Möglichkeit, ein Acetatsynthon in der Allylierung einzusetzen.

Generell konnte gezeigt werden, dass Esterenolate wertvolle Nucleophile in der palladiumkatalysierten Allylierung sind. Vor allem Ester mit großen Substituenten in α -Position führen zu hohen Selektivitäten.

3.5 Lactame in der palladiumkatalysierten allylischen Alkylierung

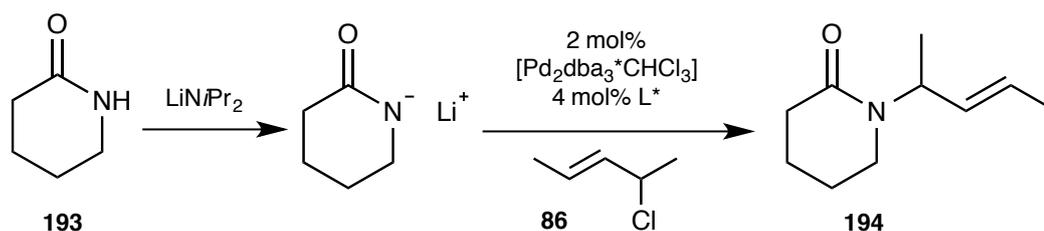
Die stereoselektive Allylierung von Lactamen und Amiden wurde bereits in der Dissertation von M. Fidan und in der Bachelorarbeit von S. Jeddi untersucht.^{[35][100]} Vor allem die cyclischen Lactame zeigten ein großes Potential in der Tsuji-Trost-Reaktion. Im Folgenden wurde die Allylierung von Lactamen, aufbauend auf den vorherigen Erkenntnissen, optimiert und erweitert.



Schema 69: Allylierung von Lactamen

3.5.1 δ -Valerolactam

Die stereoselektive Allylierung von δ -Valerolactam **193** wurde in der Dissertation von Mesut Fidan mit guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten etabliert. Das δ -Valerolactam wurde mit Lithiumdiisopropylamid deprotoniert. Das Salz des δ -Valerolactams wurde mit dem in situ erzeugten Dimethylallylkomplex zum 1-Pent-3-en-2-ylpiperidinon **194** umgesetzt. Die Reaktion verlief in Tetrahydrofuran bei 0°C mit sehr guten Ausbeuten von 81%. Beim Einsatz von Dimethylallylchlorid **86** zeigte sich, dass ein hoher Überschuss an Lithiumchlorid nicht nötig war, um gute Enantioselektivitäten zu erreichen.



Schema 70: Allylierung von δ -Valerolactam

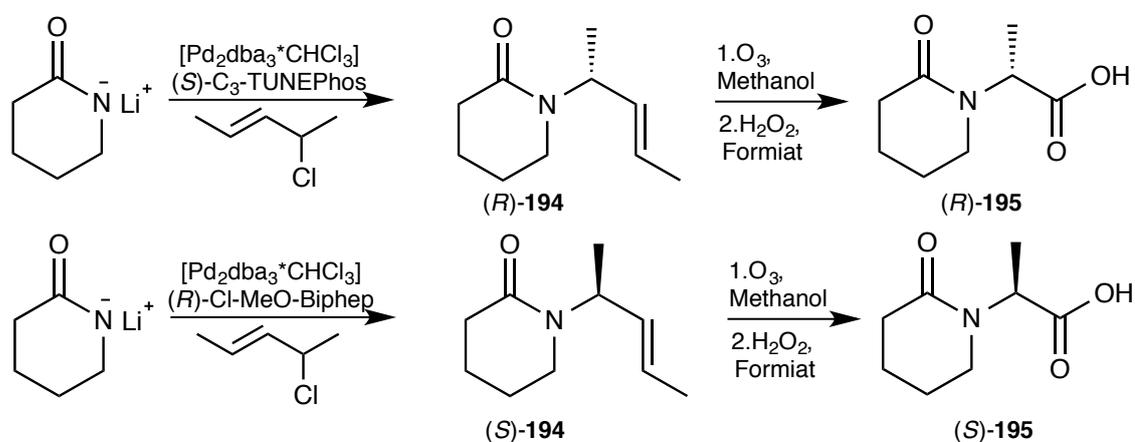
Die besten Ergebnisse mit Dimethylallylcarbonat **84** und Lithiumchlorid als Additiv konnten mit dem Biarylliganden (*S*)-Xylyl-Garphos erreicht werden. Mit dem (*S*)-C₃-TunaPHOS-Liganden und Dimethylallylchlorid **86** konnte der gute Enantiomerenüberschuss auf 97 % erhöht werden. Die Umsätze konnten ebenfalls im Vergleich zur selektivsten Variante mit (*S*)-P-Phos/Dimethylallylcarbonat **84** (Eintrag 170 Tab.14) gesteigert werden.

	Ligand/Additiv	Allylkomponente	Ausb.	ee
168 ^{*1}	(<i>S</i>)-Cl-MeO-BIPHEP/LiCl (S)-91	Dimethylallylcarbonat	91%	87%
169 ^{*2}	(<i>S</i>)-Cl-MeO-BIPHEP (S)-91	Dimethylallylchlorid	69%	86%
170 ^{*1}	(<i>S</i>)-P-Phos/LiCl (S)-94	Dimethylallylcarbonat	37%	92%
171	(<i>S</i>)-Xylyl-Garphos/LiCl (S)-106	Dimethylallylchlorid	70%	94%
172	(<i>S</i>)-Xylyl-Garphos (S)-106	Dimethylallylchlorid	74%	94%
173	Cy-Mandyphos 114	Dimethylallylchlorid	56%	70%
174	(<i>S</i>)-C ₃ -TUNEPHOS (S)-102	Dimethylallylchlorid	81%	97%

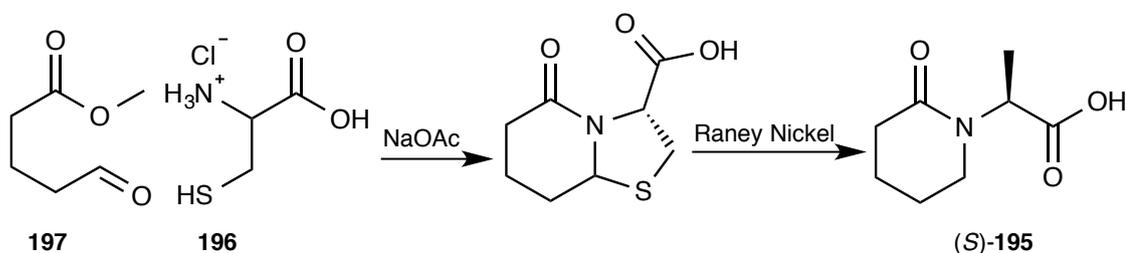
Tabelle 14 ^{*1}Dissertation Mesut Fidan ^{*2}Bachelorarbeit Samir Jeddi

Aufklärung des Stereozentrums

Die Konfiguration des Stereozentrums am Dimethylallylkohlenstoff wurde durch den Vergleich mit der literaturbekannten (*S*)-Piperidinpropionsäure **195** aufgeklärt. Das 1-Pent-3-en-2-yl-piperidinon **194** wurde durch Ozonolyse und anschließende oxidative Aufarbeitung mit Wasserstoffperoxid oder Natriumchlorat in die Piperidinpropionsäure **195** überführt. Die (*S*)-(-)-Piperidinpropionsäure (*S*)-**195** wurde bereits enantiomerenrein von D. Todd durch Kondensation von L-Cystein **196** mit γ -Formylbutylmethylester **197** und anschließender Entschwefelung synthetisiert.^[101] Durch den Vergleich der Drehwerte konnte die Konfiguration zugeordnet werden. (+)-1-Pent-3-en-2-yl-piperidinon **194** wurde in die *R*(+)-Piperidinpropionsäure (*R*)-**195** überführt. Das komplementäre Enantiomer, das (-)-1-Pent-3-en-2-yl-piperidinon **194**, wurde in die (*S*)-(-)-Piperidinpropionsäure (*S*)-**195** überführt (Schema 71) .



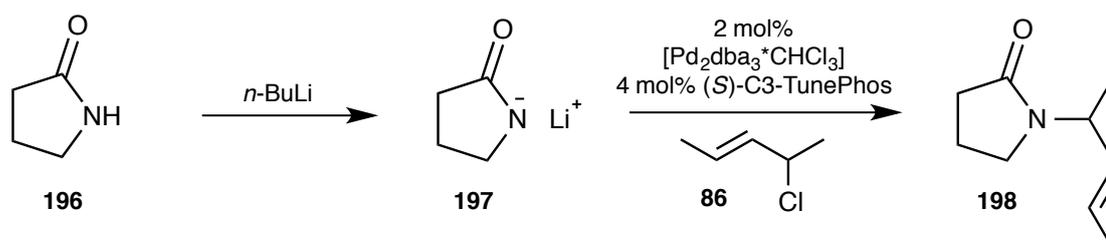
Literatur:



Schema 71: Strukturaufklärung des 1-Pent-3-en-2-yl-piperidinon

3.5.2 Pyrrolidinon

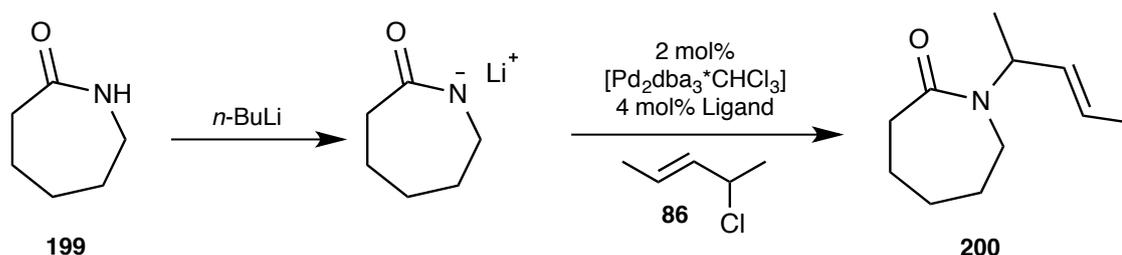
Die stereoselektive Allylierung von Pyrrolidinon **196** konnte ebenfalls bereits von M. Fidan realisiert werden.^[34] Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Darstellung des Lithiumsalzes **197** mit *n*-BuLi zu den höchsten Umsätzen in der Allylierung führt. Mit Dimethylallylchlorid **86** und (*S*)-Cl-TunaPhos (4mol%) konnte der Enantiomerenüberschuss auf 95 % *ee* gesteigert werden. Der Verzicht von Lithiumchlorid führt bei der Bildung des 1-(Pent-3-en-2-yl)pyrrolidin-2-on **198** zu keinen Einbußen der Selektivität. In Tetrahydrofuran bei 0°C konnten Ausbeuten von 60% beobachtet werden.



Schema 72: Allylierung des Pyrrolidinon

3.5.3 ϵ -Caprolactam

Die enantioselektive Allylierung von ϵ -Caprolactam **199** wurde zusammen mit S. Jeddi im Rahmen einer Bachelorarbeit untersucht.^[100] Die „lithiumchloridfreie“ Methode mit Dimethylallylchlorid **86** konnte erfolgreich eingesetzt werden. Das ϵ -Caprolactam **199** wurde mit Lithiumdiisopropylamid deprotoniert und mit dem in situ erzeugten Dimethylallylpalladiumkomplex zu 1-Pentenylazepanon **200** umgesetzt. Die Reaktion wurde bei 0°C durchgeführt und der Einfluss verschiedener Lösungsmittel untersucht.

Schema 73: Allylierung des ϵ -Caprolactams

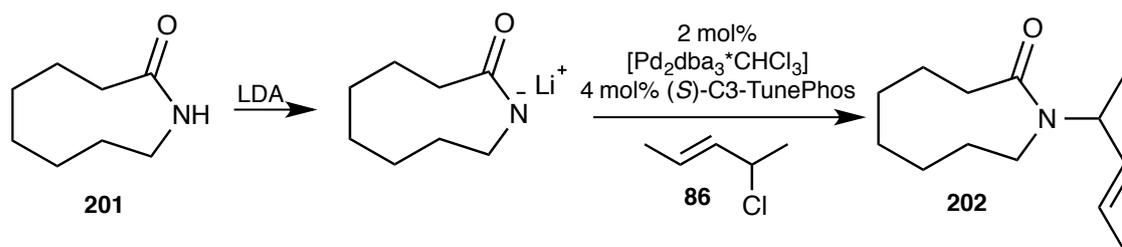
Die höchsten Enantioselektivitäten konnten mit dem bidentalen C_3 -TunaPhos-Ligand beobachtet werden. Der Vergleich der Lösungsmittel wurde mit (*S*)-Cl-MeO-Biphep durchgeführt. Die höchste Ausbeute konnte in Dioxan erreicht werden. Die Wahl des Lösungsmittels scheint kaum einen Einfluss auf die Enantioselektivitäten zu nehmen. Die höchste Enantioselektivität wurde in Tetrahydrofuran beobachtet, sodass Tetrahydrofuran für weitere Reaktionen ausgewählt wurde. Bei der Verwendung des (*S*)-Xylyl-Garphos Liganden wurde ebenfalls eine hohe Selektivität von 92% *ee* beobachtet.

Nr	Ligand	Lösemittel	T in °C	Ausbeute	<i>ee</i>
175	<i>rac</i> -BINAP 25	THF	0	79%	-
176*	(<i>S</i>)-Cl-MeO-Biphep (<i>S</i>)- 91	THF	0	77%	90%
177*	(<i>S</i>)-Cl-MeO-Biphep (<i>S</i>)- 91	Dioxan	0	95%	89%
178*	(<i>S</i>)-Cl-MeO-Biphep (<i>S</i>)- 91	Benzol	0	69%	87%
179	(<i>S</i>)- C_3 -TunaPhos (<i>S</i>)- 102	THF	0	84%	97%
180	Xylyl-Garphos (<i>S</i>)- 106	THF	0	76%	92%

Tabelle 15 *Bachelorarbeit S. Jeddi

3.5.4 2-Azacyclononanon

Das 9-Ringlactam **201** konnte ebenfalls in der enantioselektiven Allylierung eingesetzt werden. Der gute Enantiomerenüberschuss von 92% *ee* ^[100] konnte mit dem C₃-TunePhos auf 94% *ee* gesteigert werden. Dementsprechend wurde ein niedrigerer Enantiomerenüberschuss beobachtet als bei kleineren Lactamen. Das 2-Azacyclononanon **201** wurde mit Lithiumdiisopropylamid deprotoniert und bei 0°C innerhalb von 12 Stunden zum 1-Pentenylazonanon **202** umgesetzt.



Schema 74: Allylierung des 2-Azacyclononanon

3.5.5 Weitere Lactame

Zusammen mit S. Jeddi wurden weitere Lactame in der palladiumkatalysierten Allylierung untersucht. Die Katalysen wurden alle mit der „lithiumchloridfreien“ Methode durchgeführt, welche sich als selektiv und umsatzstark etabliert hat. Für Ringgrößen zwischen 5 – 9 Atomen wurden hohe Selektivitäten beobachtet.

Für das 12-Amidododecanolactam wurde mit mäßiger Ausbeute von 41% ein Enantioselektivität von 30% *ee* beobachtet (Nr 182). Ebenso wurde das β -Propiolactam umgesetzt. Trotz der guten Selektivität von 78 % *ee* konnten nur 5% Ausbeute isoliert werden (Nr 181). Dies ist auf die geringere Stabilität des Vierringlactams zurückzuführen. Das 3,4-Dihydro-2(1H)-chinolinon wurde mit einen Umsatz von 50 % und einer Enantioselektivität von 85% *ee* umgesetzt (Nr 183). Die Ergebnisse zeigen, dass Lactame erfolgreich in der palladiumkatalysierten Allylierung eingesetzt werden können.

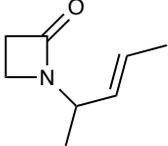
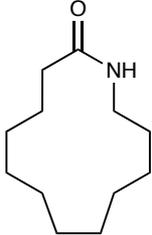
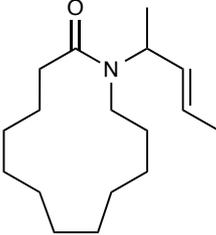
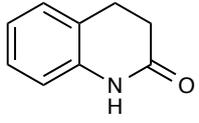
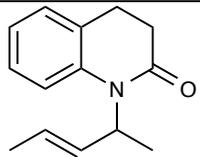
Nr.	Lactam	Ligand	Produkt	Ausb.	<i>ee</i>
181		(S)-91		5%	78%
182		(S)-91		41%	30%
183		(S)-91		50%	85%

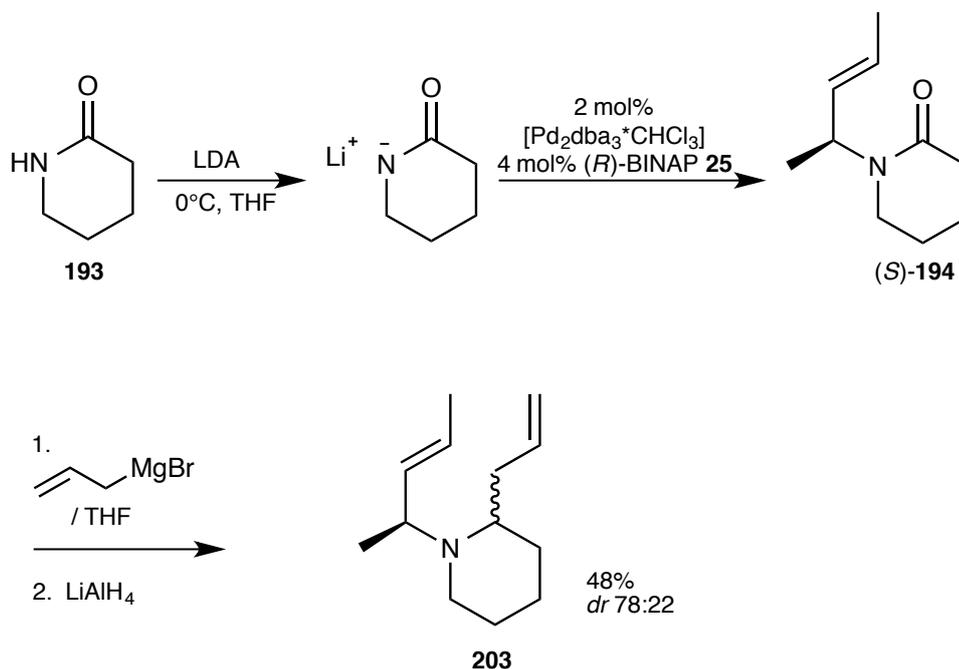
Tabelle 16

3.5.6 Anwendung der stereoselektiven Allylierung von δ -Valerolactam in der Synthese

Aufbauend auf den sehr guten Ergebnissen der enantioselectiven palladiumkatalysierten Allylierung von δ -Valerolactam **193** wurde zusammen mit A. Götzinger^[102] und A. Motzny^[103] ein Syntheseweg zum Aufbau des Chinolizidingerüsts entwickelt.

Ausgehend von der enantioselectiven Allylierung des δ -Valerolactams **193** mit Dimethylallylcarbonat und Lithiumchlorid wurde das (*S*)-1-Pent-3-en-2-ylpiperidinon **194** mit 83 % *ee* erhalten.

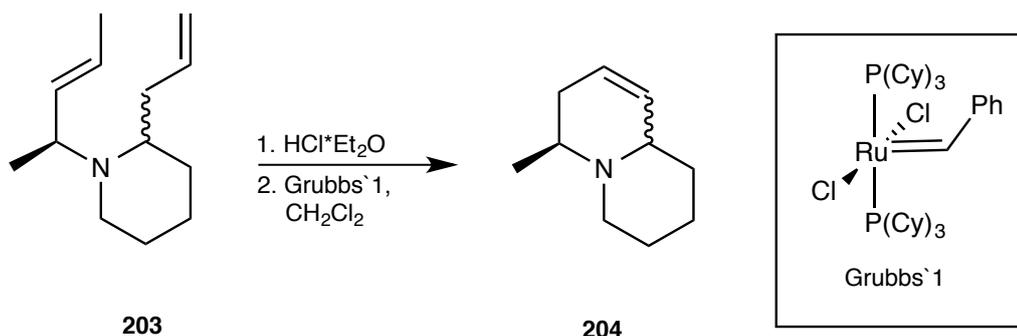
Das (*S*)-1-Pent-3-en-2-ylpiperidinon **194** wurde mit dem Grignard-Reagenz Allylmagnesiumbromid zu dem tertiären Alkohol umgesetzt. Ohne Isolierung wurde das Halbaminol mit Lithiumaluminiumhydrid zu dem Dien **203** reduziert. Das Dien **203** wurde mit einer Diastereoselektivität von 78:22 und mit einer Ausbeute von 48% erhalten.



Schema 75: Allylierung von δ -Valerolactam und anschließende Grignard-Addition

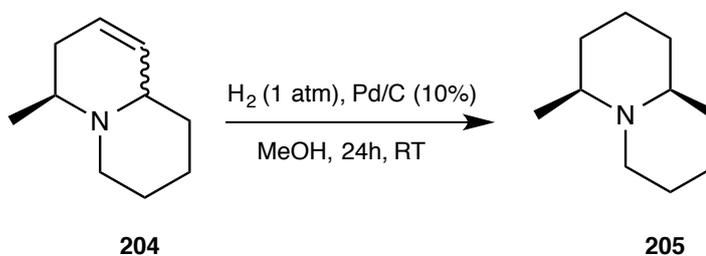
Durch eine Ringschlussmethatase sollte das bicyclische Chinolizidin-Gerüst gebildet werden. Für die Ringschlussmethatase mit ungeschützten Aminen gibt es keine Beispiele in der Literatur, lediglich für die korrespondierenden Hydrochloride.^[104]

Daher wurde das freie tertiäre Amin **203** mit etherischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt. In der Metathesereaktion wurde der Grubbs I Katalysator eingesetzt und mit einer Ausbeute von 75 % das 4-Methyloctahydro-1H-Chinolizidin **204** erhalten.



Schema 76: Metathesereaktion des Diens

Die letzte Stufe, um das 4-Methylchinolizidin **205** zu erhalten, wurde ohne Isolierung des 4-Methyloctahydro-1H-chinolizidins **204** durchgeführt. Die Hydrierung des 4-Methyloctahydro-1H-chinolizidins **204** wurde analog zum Syntheseweg von Wang et al. durchgeführt.^[104] Durch katalytische Hydrierung des Alkens **204** in Methanol, mit Palladium auf Kohle bei Normaldruck wurde das 4-Methylchinolizidin **205** mit einer Ausbeute von 60% erhalten. Durch säulenchromatographische Aufreinigung konnte das Hauptdiastereomer auf 92:8 *d.r.* angereichert werden.



Schema 77: Hydrierung zum 4-Methylchinolizidin

Die relative Konfiguration konnte über den Vergleich des literaturbekannten ^1H -NMR Spektrums dem $(4S, 9R)$ -4-Methylchinolizidin^[105] zugeordnet werden (Abb.28). Charakteristisch ist das Dublett (d, 1.15 ppm) der CH_3 -Gruppe. Des Weiteren stimmt das Dublett (d, 3.17 ppm) des verbrückten tertiären Kohlenstoffatoms mit der Literatur überein.

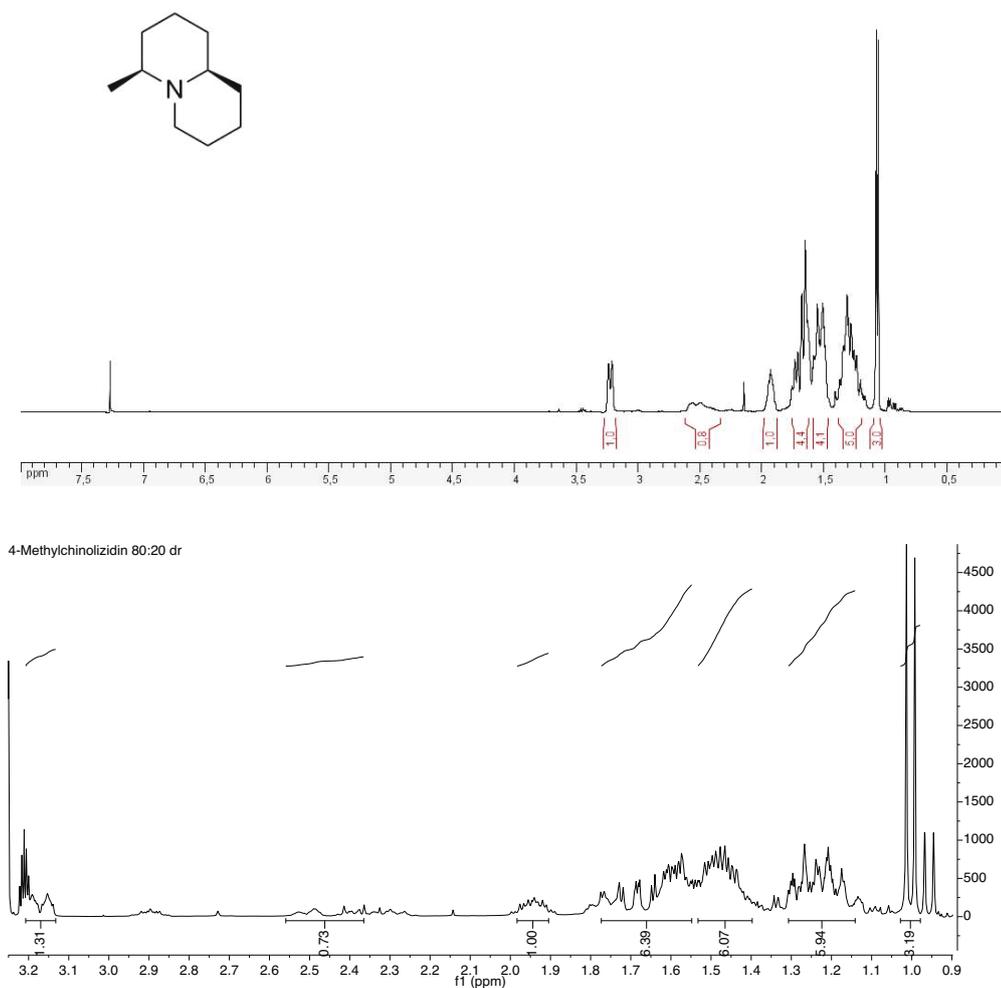
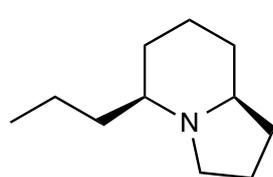
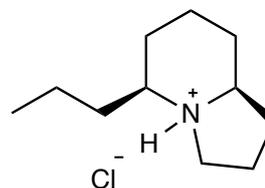


Abb. 28: ^1H -NMR Literaturvergleich

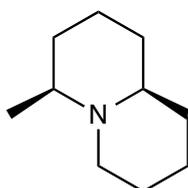
Das mit (*R*)-Binap erhaltene (4*S*, 9*aR*)-4-Methylchinolizidin mit einem *ee*-Wert von 83 % besitzt einen Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = +28.1$ und korreliert mit dem literaturbekannten negativen Drehwert des (4*R*, 9*aS*)-4-Methylchinolizidinhydrochlorids $[\alpha]_D^{20} = -23$.^[106] Dass die Drehwerte der korrespondierenden Hydrochloride vergleichbar sind, zeigt der Vergleich der literaturbekannten Drehwerte des (+)-(5*S*,8*aS*)-Indolizidin 167B^[107] und des (+)-(5*S*,8*aS*)-indolizidine 167B Hydrochlorid^[108], welche formal die gleiche stereochemische Struktur wie das synthetisierte (4*S*, 9*R*)-4-Methylchinolizidin besitzen (Abb. 29).



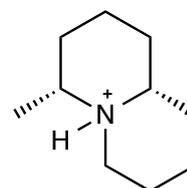
(+)-167 B
 $[\alpha]_D^{20} = +93.8$
 Chou et al



(+)-167 B·HCl
 $[\alpha]_D^{20} = +107.4$
 Gnecco et al



(4*S*,9*aR*)-4-Methylchinolizidin
 $[\alpha]_D^{20} = +28.1$
 Braun et al

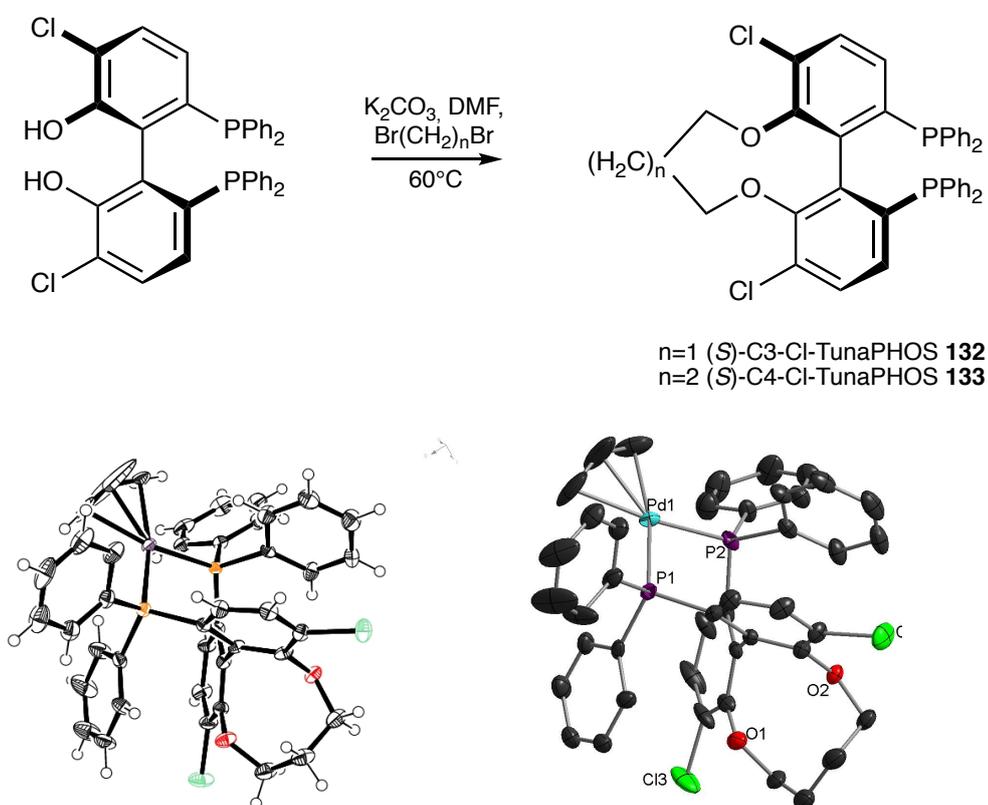


(4*R*,9*aS*)-4-Methylchinolizidin·HCl
 $[\alpha]_D^{20} = -23$
 Amat et al

Abb. 29: Korrelation der absoluten Konfiguration über den Drehwert

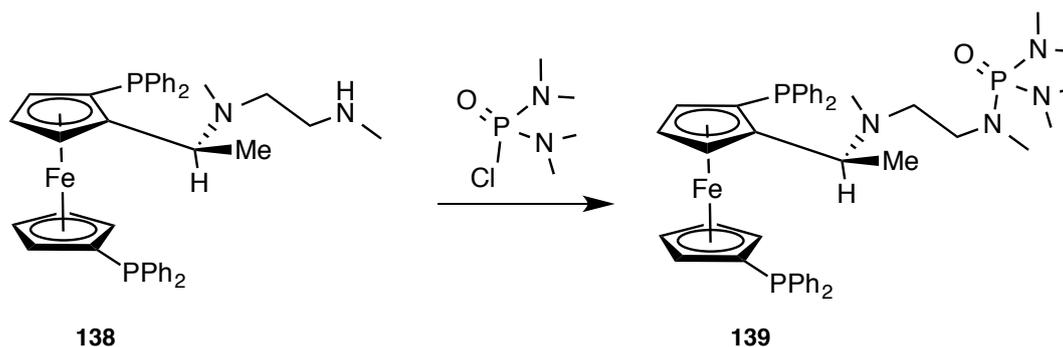
4 Zusammenfassung

Im ersten Teil dieser Arbeit wurden drei neue Liganden synthetisiert, um sie in der palladiumkatalysierten Allylierung zu untersuchen. Die C₃-Cl-TunaPHOS **132** und C₄-Cl-TunaPHOS **133** Liganden wurden analog zu den literaturbekannten C_n-TunaPHOS Liganden nach Liu et al. synthetisiert.^[68] Um einen Einblick in die Struktur der Liganden **132** und **133** zu erhalten, wurden die jeweiligen Palladiumallylkomplexe synthetisiert und Kristallstrukturen angefertigt. Der vergleichbare Bisswinkel führte in den Ligandenscreenings zu ähnlichen Ergebnissen.



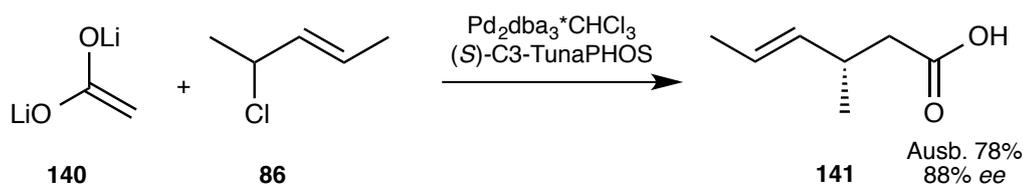
Schema 78: Synthese der C_n-Cl-TunaPHOS-Liganden und Kristallstrukturen

Das Konzept der Liganden mit präkoordinierender Seitenkette für Enolatstrukturen wurde mit der Synthese des Ferrocen-HMPA **139** Liganden aus dem literaturbekannten Liganden **138** realisiert. In der Katalyse jedoch zeigte dieser keine hohen Selektivitäten.



Schema 79: Synthese des HMPA-Ferrocen Liganden

Die stereoselektive Allylierung von Carbonsäuredianionen wurde mit dem Fokus auf dem Dianion der Essigsäure weiterentwickelt. Durch den Einsatz von Dimethylallylchlorid konnte die Katalyse ohne Zugabe von Lithiumchlorid durchgeführt werden, welches zu guten Ausbeuten und hohe Selektivitäten führte.



Schema 80: Allylierung des Essigsäuredianions

Im weiteren Verlauf der Arbeit wurde das Verhalten des Essigsäuredianions beim Einsatz von unsymmetrisch substituierten Allylkomponenten untersucht. Wie erwartet wurde hauptsächlich das niedriger substituierte Kohlenstoffatom der Allylkomponente angegriffen. Die Umsetzung weiterer Carbonsäuredianionen in der enantioselektiven palladiumkatalysierten Allylierung verdeutlicht das große Potential der Tsuji-Trost-Reaktion mit „harten“ Nucleophilen.

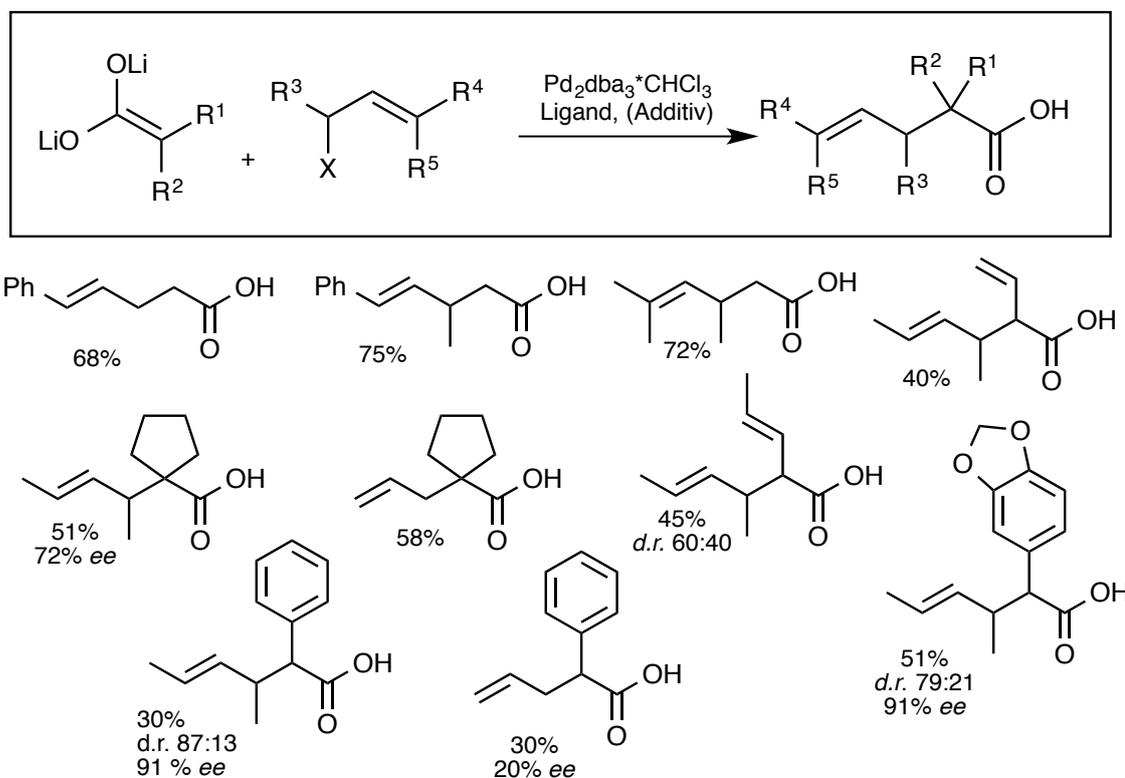


Abb. 30: Allylierung von Carbonsäuredianionen

In dieser Arbeit wurden erstmalig Esterenolate als Nucleophile in der Tsuji-Trost-Reaktion eingesetzt. Insbesondere wurde die stereo- und regioselektive Allylierung des 3,3-Dimethylbutyrats untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass Esterenolate als „harte“ Nucleophile wertvoll für die enantioselective und diastereoselektive Allylierung sind. Die absolute Konfiguration des Methyl-2-allyl-3,3-dimethylbutyrats und des Methyl-2-allyl-isopropylats konnte durch Überführung in literaturbekannte Substanzen ermittelt werden.

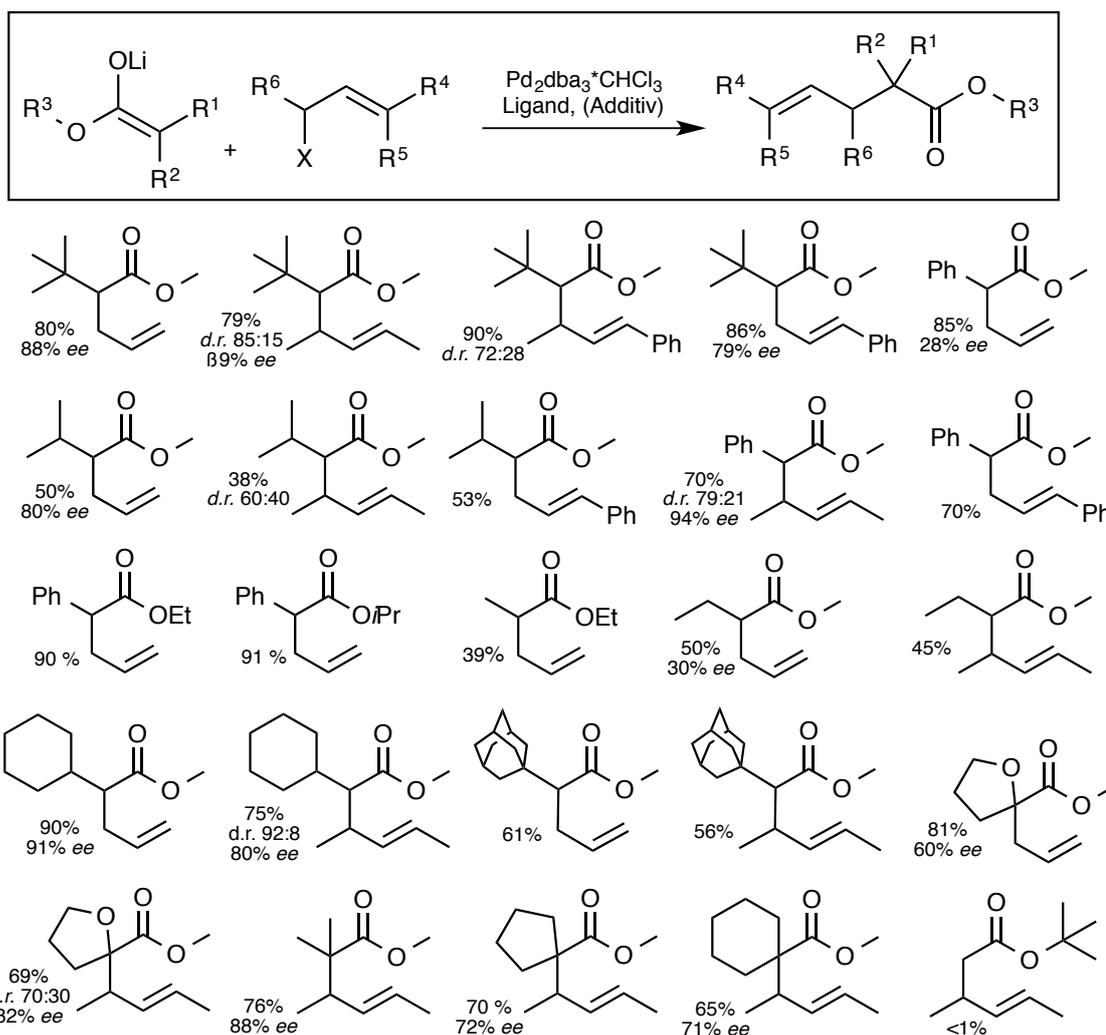


Abb. 31: Allylierung von Esterenolaten

Im letzten Teil der Arbeit wurde die enantioselektive N-Allylierung von Lactamen weiterentwickelt. Die Bildung der allylierten Produkte wurde mit hohen Enantioselektivitäten beobachtet. Die absolute Konfiguration des 1-Pentenylpiperidinon **184** wurde durch Überführung in eine literaturbekannte Verbindung aufgeklärt.

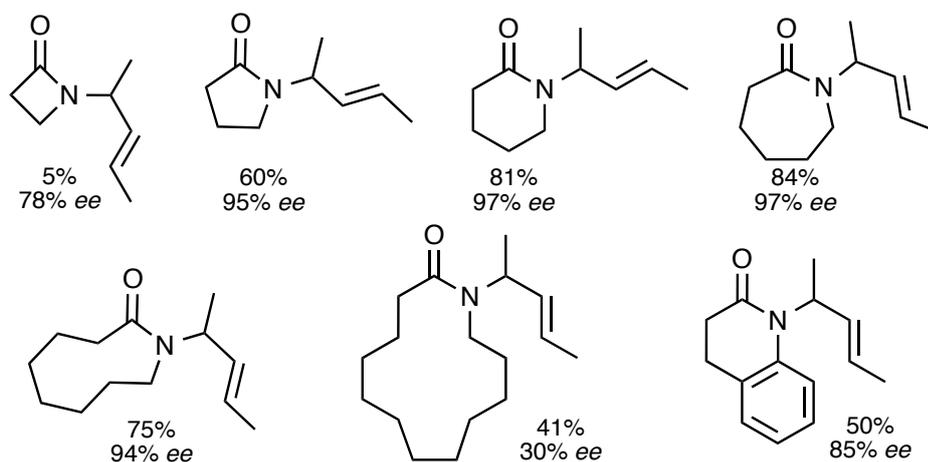
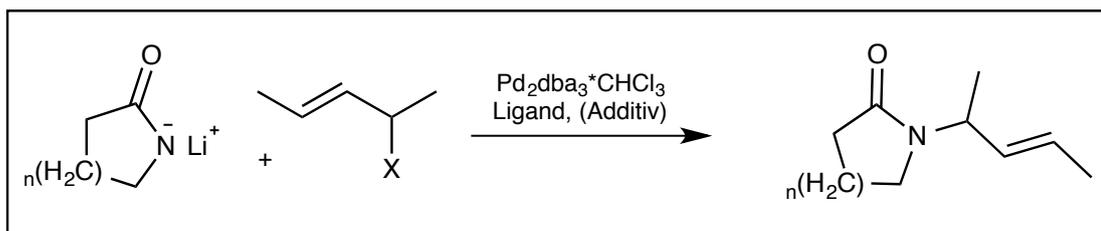
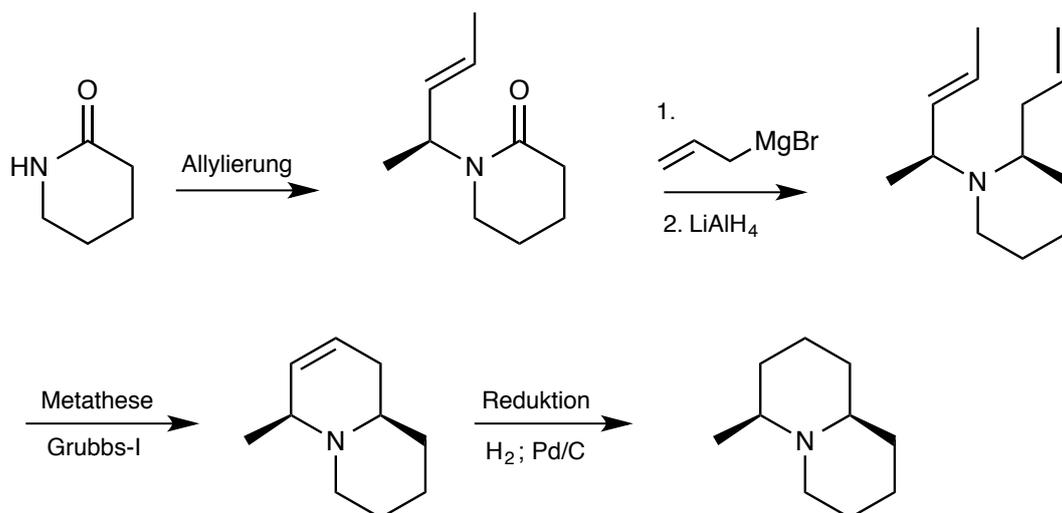


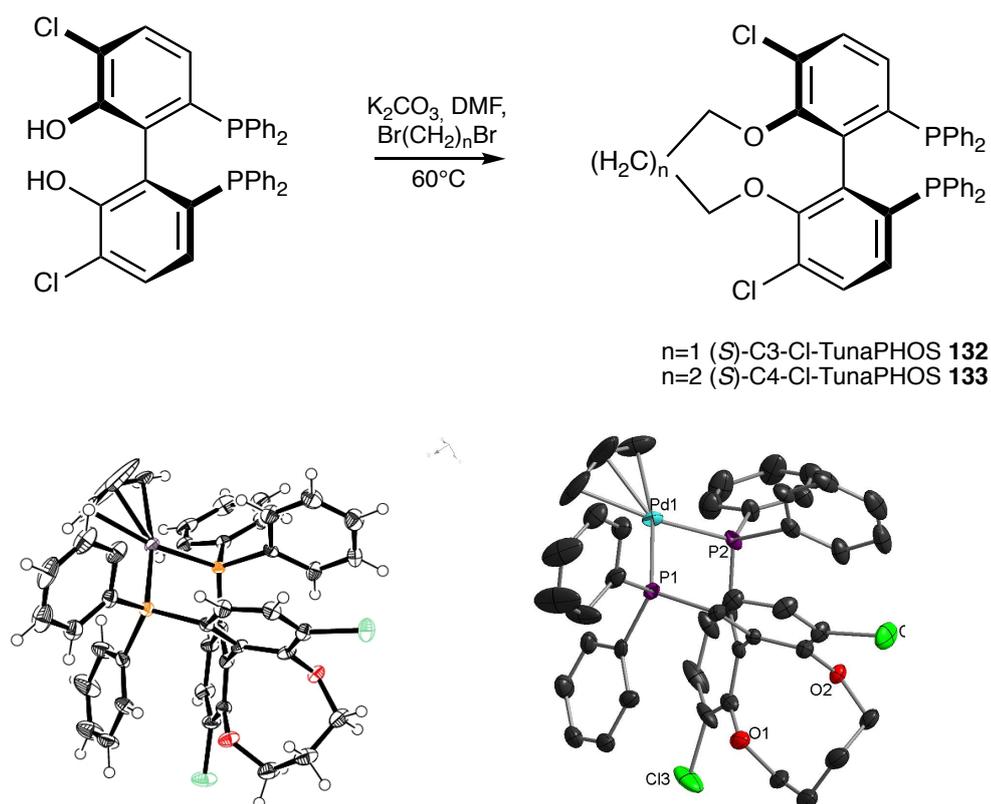
Abb.32: Allylierung von Lactamen

Auf den guten Ergebnissen der Allylierung von Valerolactam aufbauend wurde eine Synthese des 4-Methylchinolizidin entwickelt. In 4 Syntheseschritten mit einer Gesamtausbeute von 18% wurde mit einem Diastereomerenverhältnis von 98:2 *d.r.* (nach Anreicherung) das (4*S*,9*aR*)-4-Methylchinolizidin synthetisiert.

Schema 81: Syntheseweg des (4*S*,9*aR*)-4-Methylchinolizidin

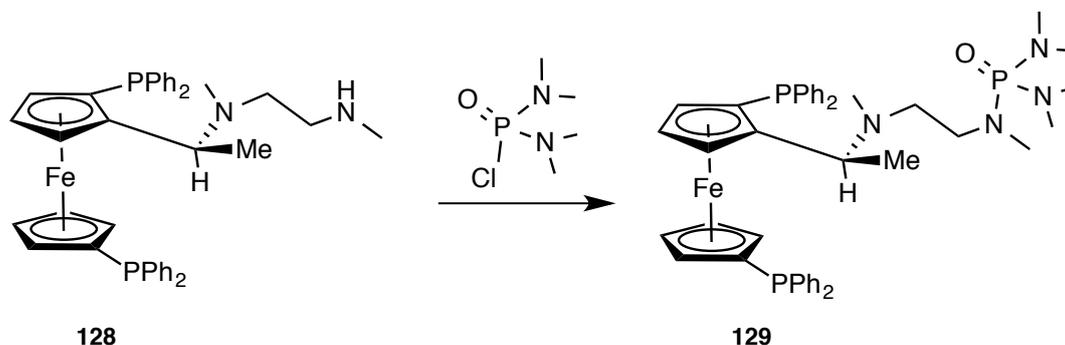
4 Summary

In the first part of this thesis, various new ligands were successfully synthesized and tested in the palladium-catalyzed allylation of “hard” nucleophiles. The synthesis of C₃-Cl-TunaPHOS **122** and C₄-Cl-TunaPHOS **123** ligands was accomplished in analogy to the synthesis of C_n-TunaPHOS ligands described by Liu et al.^[68] In order to get an insight into the structure, the palladium complexes of **122** and **123** derived from the new ligands, were synthesized and characterized by crystal structure analyses. Despite the different length of the bridge (C₄ and C₃), the bite angles in the palladium-complexes of **122** and **123** were surprisingly comparable. This corresponds to similar selectivities that were observed in the allylation reactions.



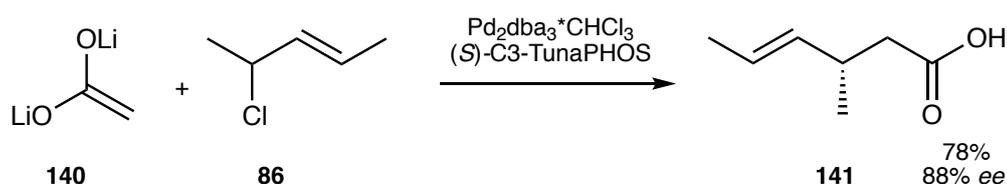
Scheme 82: Synthesis of C_n-Cl-TunaPHOS-ligands and crystal structures

The concept of chiral ferrocenylphosphine ligands including a coordinating side chain was realized with the synthesis of the ferrocenyl-HMPA ligand **129**, which was obtained from the diamine **128**. Unfortunately the new ligand **129** provided only poor selectivity in the allylation protocol.



Scheme 83: Synthesis of ferrocene-ligands

In the further course of the thesis, the asymmetric Tsuji-Trost-Reaction of doubly deprotonated carboxylic acids was extended. The enantioselective course in the allylation of doubly deprotonated acetic acid could be improved by using dimethyl-allyl-chloride as allylic compound. No additional lithium chloride was required in order to obtain 3-methylhex-4-enoic acid **131** with high enantioselectivity.



Scheme 84: Allylation of doubly-deprotonated acetic acid.

Furthermore, the influence of unsymmetric allylsubstituted compounds on the allylation of doubly deprotonated acetic acid was examined. As expected, the linear product was formed by attack to the lower substituted carbon atom. In addition, other carboxylic acid dianions were tested in the asymmetric allylic alkylation. The results show that various carboxylic-acid dianions are “hard nucleophiles” that are suitable for the Tsuji-Trost-reaction.

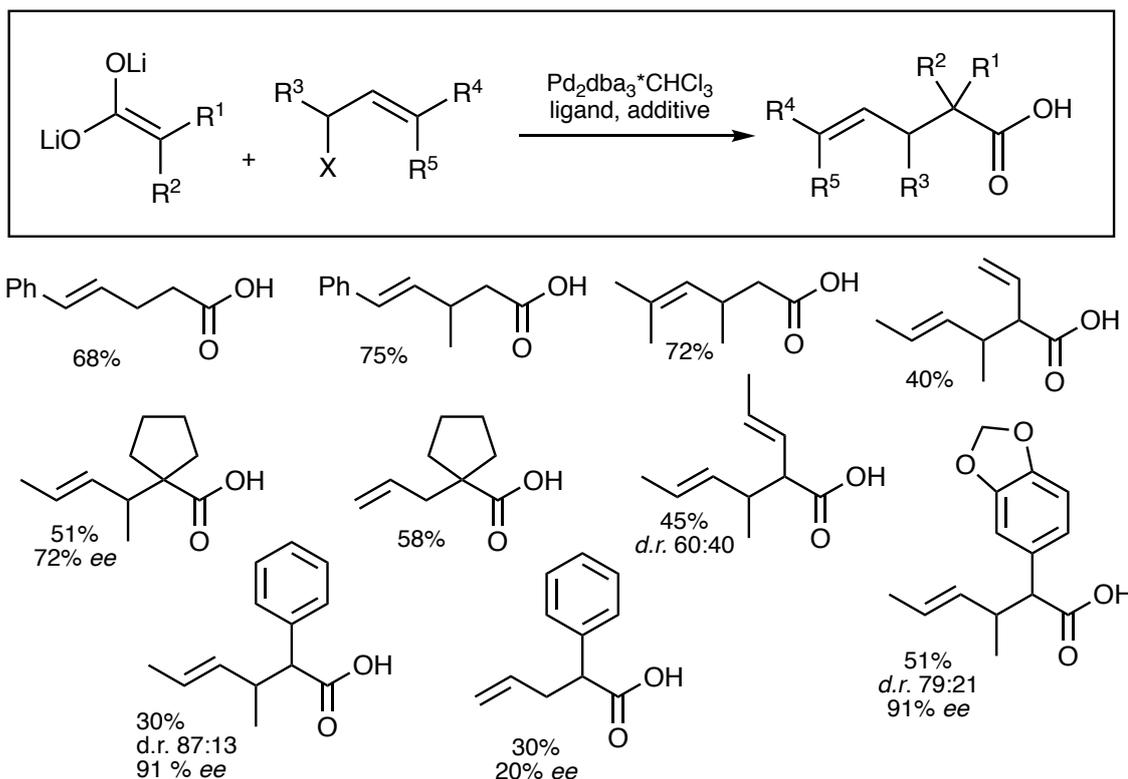


table 33: Allylation of carboxylic acids

In the third and main part of this thesis, ester enolates could be allylated, for the first time, in a diastereoselective and enantioselective manner. In particular the allylation of the lithium enolate of 3,3-dimethylbutyrate was examined. The results shown in table 34 include – at least partly – high diastereoselectivity and enantioselectivity and clearly demonstrate that the asymmetric allylic alkylation of ester enolates becomes feasible for the first time and might be established as a versatile method. The absolute configurations of methyl-2-allyl-3,3-dimethylbutyrate and methyl-2-allyl-isopropylate were elucidated by conversion into compounds described in the literature.

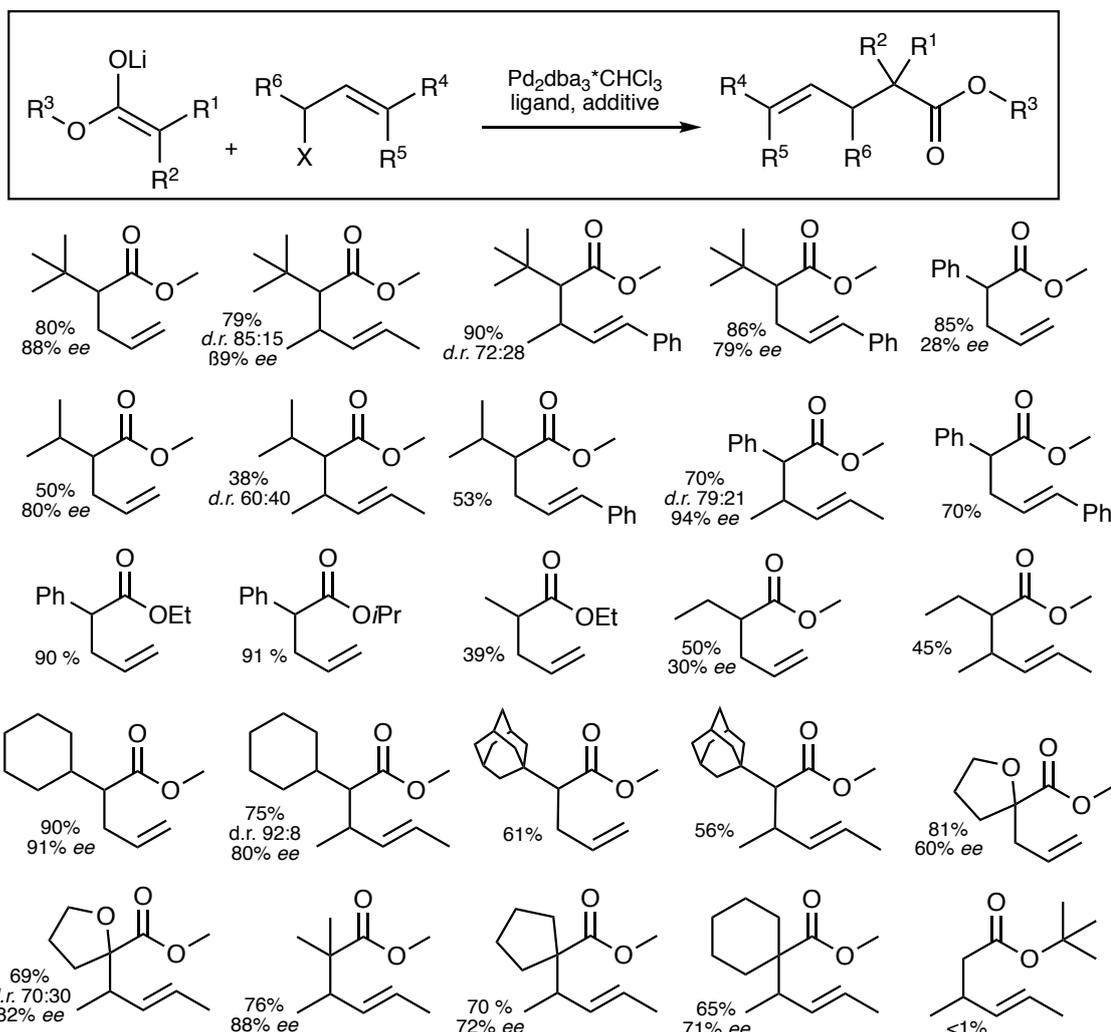


table 34: allylic alkylation of ester enolates

In the final part of the thesis the N-allylation of lactams was extended and improved. Indeed excellent, enantioselectivities were obtained for most of the allylated lactams studied. The absolute configuration of 1-(3-penten-2-yl)piperidinone was determined by transformation into substances, described in the literature.

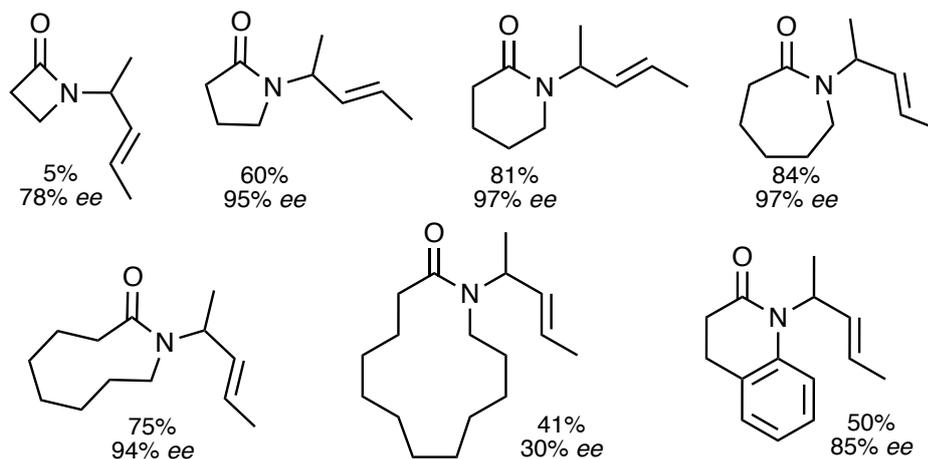
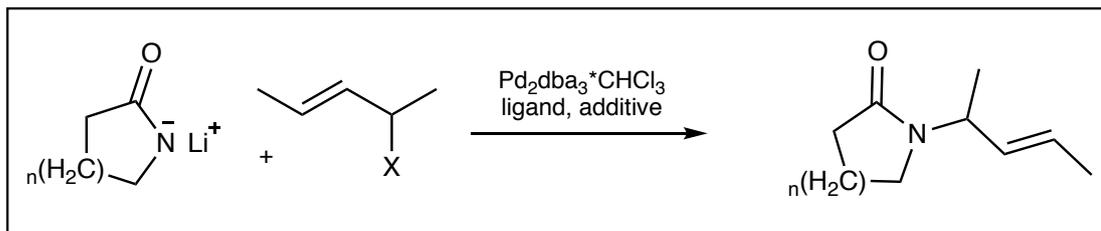
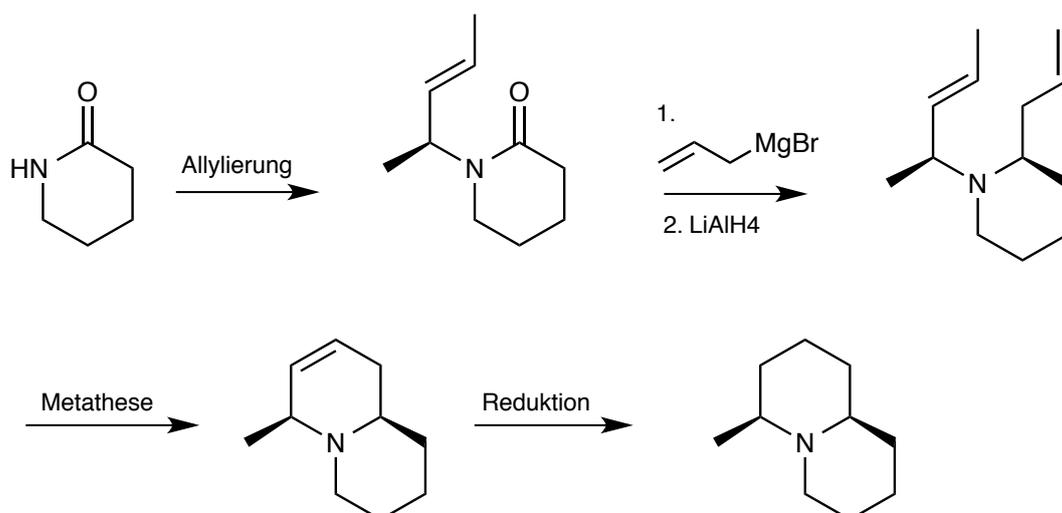


table 35: allylic alkylation of lactams

Based on the good results in the allylation of valerolactam a synthesis of 4-methylchinolizidin was developed. The total synthesis in 4 steps with an overall yield of 18% and 98:2 *d.r.* (after purification) was realized.

scheme 85: synthesis of (4*S*,9*aR*)-4-methylchinolizidin

5 Experimentalteil

5.1 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meiner gesamten Familie danken. Ein ganz großer Dank geht an Linda für ihre große Unterstützung und Geduld während der gesamten Arbeit.

Allen Mitstreitern im Arbeitskreis dank ich herzlich. Besonders danke ich Dr. Raphael Opitz und Anke Domann für die vielen fachlichen Diskussionen im Bereich der palladiumkatalysierten Reaktion.

Für die freundliche Aufnahme in den Arbeitskreis möchte ich mich bei allen Ehemaligen bedanken. Ein besonderer Dank gilt Sabine Houben für ihre Hilfsbereitschaft bei jeglichen Problemen.

Für die analytischen Messungen danke ich Peter Behm, Dr. Peter Tommes und Ralf Bürgel. Frau M. Beuer möchte ich für die Anfertigung der NMR-Spektren danken. Sebastian Appel danke ich für die Anfertigung der Kristallstrukturen.

Nochmals möchte ich Herrn Prof. Manfred Braun für die Betreuung dieser Arbeit danken.

5.2 Geräte und Analytik

NMR:

¹H-NMR: Brucker Avance (600MHz)
Brucker Avance (300MHz)
¹³C-NMR: Brucker Avance (150MHz)
Brucker Avance (75MHz)

GC/MS:

ThermoFinnigan Trace GC Ultra
ThermoFinnigan Trace DSQ (Quadrupol MS)

Chromatographie:

DC: mit Kieselgel 60 beschichtete Aluminiumfolien
Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (0.2-0.5 mm) von Fluka

Chirale GC:

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

Massenfeinbestimmung:

UHR-QTOF maXis 4G Bruker Daltonics

Polarimetrie:

Perkin Elmer 341 mit Na/Halogen-Lampe

5.3 Lösungsmittel

Tetrahydrofuran/Diethylether:

Die Ether werden unter Rückfluss mit Kaliumhydroxid vorgetrocknet und 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 Benzophenylketylradikal entsteht. Die benötigten Mengen werden frisch destilliert.

Toluol

Toluol über Natriumdraht unter Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss erhitzt. Frisch abdestillierte Mengen werden mittels sekurierter Spritze über ein Septum entnommen.

n-Hexan

Technisches Hexan wird zur Reinigung über eine 40 cm Füllkörperkolonne abdestilliert.

Methanol:

Das Methanol wurde 12 h 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. Das wird Destillat unter Stickstoffatmosphäre und über Molsieb 4 Å gelagert. Mittels einer sekurierter Spritze wird das Methanol entnommen.

Weitere Lösungsmittel wurden im techn. Reinheitsgrad eingesetzt.

5.4 Allgemeine Arbeitstechniken

Die nachfolgenden Reaktionen werden, wenn nicht anders beschrieben unter Ausschluss von Sauerstoff und Feuchtigkeit (inert) durchgeführt. Durch den Einsatz einer Vakuum-Stickstoff-Linie können diese Reaktionsbedingungen erzeugt werden. Das Vakuum wird mit einer Drehschieberpumpe mit zwei vorgeschalteten flüssigstickstoff-befüllten Kühlfallen erzeugt. Mit einem Reduzierventil konnten gewünschte Drücke eingestellt werden. Der Stickstoff wird durch Sicapent (Phosphorpentoxid mit Feuchtigkeits-indikator) geleitet. Der ständige Stickstoffstrom wird mittels eines Blasen Zählers überprüft.

Für die Reaktionen werden vorgetrocknete Kolben verwendet und diese mit Magnetrührstab versehen. Die Kolben wurden dreimal evakuiert und mit einem Heißluftfön ausgeheizt. Die Kolben werden mit Stickstoff gespült. Flüssigkeiten werden über Septen mit einer dreimal stickstoffgespülten Spritze hinzugegeben. Feststoffe werden in dem verwendeten Lösungsmittel gelöst und ebenfalls mit einer Spritze hinzugegeben.

Die Innentemperatur wird mit einem Thermometer der Firma Hanna Instruments (Model: H93530) mit Drahtfühler (Model: HI 7665 Typ F) gemessen. Für Temperaturen um 0 °C wird ein Dewar mit zerstoßenes Eis und Wasser verwendet. Bis zu -18 °C lassen sich mit einer Mischung aus zerstoßenem Eis und Viehsalz erzielen. Für Temperaturen um -78 °C wird ein Aceton-Trockeneis-Kältebad verwendet. Um diese niedrigen Temperatur über einen längeren Zeitraum beizubehalten, werden die Dewargefäße mit Isolierplatten verschlossen.

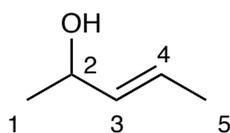
5.5 Synthesen

5.5.1 Synthese der Allylkomponenten:

5.5.1.1 (*E*)-Pent-3-en-2-ol (AAV 1)

In einem sekurierten 1000 mL Dreihalskolben mit einem Abgang zur Vakuum-Stickstoff-Linie, einem 100 mL Tropftrichter mit Druckausgleich und mechanischem Rührer werden 300 mL Methylmagnesiumchlorid-Lösung in (3M in THF) vorgelegt und mit 100mL abs. THF verdünnt. Der Tropftrichter wird mit 42 mL Crotonaldehyd (35.7 g, 0.51 mol) befüllt und die vorgelegte Lösung mit einem NaCl/Eis-Bad gekühlt. Das Crotonaldehyd wird langsam hinzugegropft, sodass die Innentemperatur nicht über 5 °C steigt. Der Tropftrichter wird mit 10 ml abs. THF gespült und die Reaktionslösung 2h bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 400 mL auf 0°C vorgekühlte gesättigte Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die wässrige Phase wird verd. Schwefelsäure angesäuert, sodass sich der Feststoff löst und erneut mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Destillation (93mbar/ 56°C) erhält man das Produkt als klare Flüssigkeit.

Ausbeute: 51.2 g (0.355mol, 70% d. Th.)



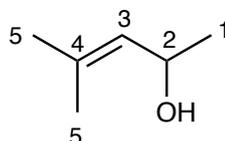
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 1.20 (d, 3J = 6.4Hz, 3H, H-5), 1.64 (d, J = 6.1Hz, 3H, H-1), 2.00 (br. s, 1H, OH), 4.15 – 4.26 (m, 1H, H-4), 5.43-5.49 (m, 1H, H-3), 5.49-5.67 (m, 1H, H-4) ppm

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[109] überein

5.5.1.2 4-Methylpent-3-en-2-ol

Das 4-Methylpent-3-en-2-ol wird mittels der AAV 1 analog zu dem (*E*)-Pent-3-en-2-ol synthetisiert. Es werden 3-Methylcrotonaldehyd (14.3 g, 0.17 mol) mit 100 mL Methylmagnesiumchlorid-Lösung in (3M in THF) umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird destilliert (59° C, 34 mbar) und als klare Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 17.1 g (0.1 mol, 60% d. Th.)



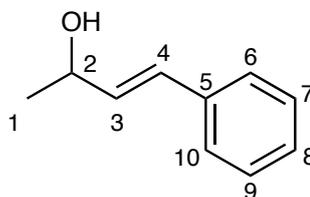
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.20 (d, 3J = 6.2 Hz, 3H, H-1), 1.55 (br. s, 1H, OH), 1.66 und 1.69 (s, 6H, H-5), 4.53 (dq, 3J = 8.8, 6.2 Hz, 1H, H-2), 5.18 (d, 3J = 8.6 Hz, 1H, H-3) ppm

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

5.5.1.3 4-Phenyl-3-buten-2-ol

In einem sekuriertem 250 mL Zweihalskolben mit Septum werden 3.00 g *trans*-Zimtaldehyd (23 mmol) in 70 mL abs. THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Zu der Reaktionslösung werden langsam 21 mL Methyllithiumlösung (1.6 M in Et_2O) hinzugetropft. Die Lösung wird auf Raumtemp. aufgetaut und weitere 2 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 50 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Hexane/ EtOAc = 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.72 g (18.4 mmol, 80% d. Th.)



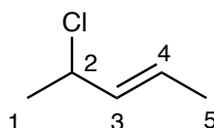
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.40$ (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3H, H-1), 4.51 (m, 1H, H-2), 6.29 (dd, $^3J = 15.9$, 6.4 Hz, 1H, H-3), 6.59 (d, $^3J = 15.9$ Hz, 1H, H-4), 7.27 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 1H, H-8), 7.34 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 2H, H-7,-9), 7.40 (d, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, H-6,-10) ppm

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[111] überein

5.5.1.4 1,3-Dimethylallylchlorid (AAV2) **86**

in einem sekuriertem 100 mL Zweihalskolben mit Septum und Abgang zur Stickstoff-Vakuumlinie werden 15 g Phosphortrichlorid auf 0°C gekühlt. Es werden 25 g (*E*)-Pent-3-en-2-ol in 5 mL abs. Pyridin gelöst und vorsichtig hinzuge tropft. Die Reaktionslösung wird bei Raumtemp. weitere 2 Stunden gerührt. Das entstandene Produkt wird über eine kurze Vigreux-Kolonnen und Kondensationsbrücke in einen, mit flüssigen Stickstoff gekühlten, Kolben kondensiert. Das Kondensat wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und fraktioniert destilliert.

Ausbeute: 23 g (0.22 mol, 75% d. Th.)



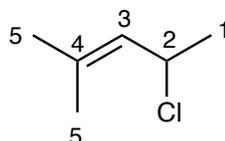
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.57$ (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, H-1), 1.70 (dd, $^3J = 6.5$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 3H, H-5), 4.52 (m, 1H, H-2), 5.60 (ddq, $^3J = 15.1$, $^3J = 8.0$, $^3J = 1.6$ Hz, 1H, H-3), 5.67 - 5.74 (dq, $^3J = 15.1$, $^3J = 6.5$, 1H, H-4) ppm

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[112] überein

5.5.1.5 4-Chlor-2-methylpent-2-en **90**

Das 4-Chlor-2-methylpent-2-en wurde nach AAV2 aus 4-Methylpent-3-en-2-ol synthetisiert. Es werden 23 g 4-Methylpent-3-en-2-ol mit 13.5 mL Phosphortrichlorid umgesetzt. Es wird eine klare Flüssigkeit mit einem Regioisomerenverhältnis von 4-Chlor-2-methylpent-2-en : 4-Chloro-4-methyl-2-penten von 10:3 erhalten.

Ausbeute: 17g (0.14 mol, 63% d. Th.)



Hauptregioisomer:

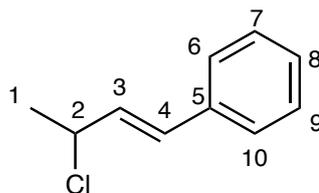
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.56$ (d, $^3J = 6.5$, 3H, H-1), 1.72 und 1.74 (d, $^4J = 1.4$ Hz, 6H, H-5), 4.84 (dq, $^3J = 9.8$, 6.5, 1H, H-2), 5.32 (dt, $^3J = 9.7$, $^4J = 2.8$, 1.4, 1H, H-3) ppm

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[113] überein

5.5.1.6 3-Chlorbut-1-en-1-ylbenzol **89**

In einem sekuriertem 100 mL Zweihalskolben mit Septum und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 2.1g 4-Phenyl-3-buten-2-ol (14 mmol) in abs. Ethanol gelöst. Es werden langsam 6.4 mL Acetylchlorid (112 mmol) hinzugegossen und die Lösung 2h bei Raumtemp. gerührt. Die flüchtigen Komponenten werden i. Vak. abkondensiert und der Rückstand durch eine kurze Kieselgelsäule gefiltert (Ether:*n*-Pentan 2:1). Nach entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt als gelbe Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 1.66 g (10 mmol, 72% d. Th.)



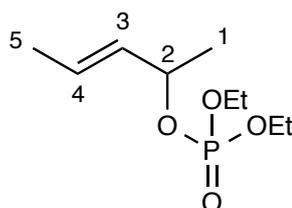
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.81$ (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3H, H-1), 4.85 (dq, $^3J = 8.0, 6.4$, 1H, H-2), 6.44 (dd, $^3J = 15.6, 8.0$ Hz, 1H, H-3), 6.71 (d, $^3J = 15.7$ Hz, 1H, H-4), 7.31 (d, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, H-6,-10), 7.40 (t, $^3J = 7.3$, 1H, H-8), 7.49 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, H-7,-9) ppm

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[111] überein

5.5.1.7 1,3-Dimethylallyldiethylphosphat **85**

in einem sekuriertem 100 mL Zweihalskolben mit Septum und Abgang zur Stickstoff-Vakuumlinie werden 18 g Diethylphosphorylchlorid auf 0°C gekühlt. Es werden 25 g (*E*)-Pent-3-en-2-ol in 5 mL abs. Pyridin gelöst und vorsichtig hinzugetropft. Die Reaktionslösung wird bei Raumtemp. weitere 2 Stunden gerührt. Das entstandene Pyridinhydrochlorid wird über eine Fritte abgetrennt und die organische Phase mit 0.3 M Salzsäure gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden dreimal mit jeweils 25 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und über eine Kondensationsbrücke in einen auf -78°C gekühlten Kolben kondensiert. Das Produkt wird als klare Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 35.5 g (0.16 mol, 55%)



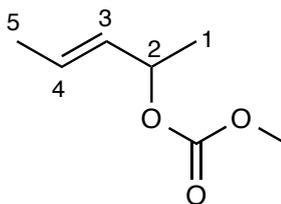
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.27 (td, 3J = 7.3 Hz, 6H, CH_3 (Et)), 1.33 (d, 3J = 6.4 Hz, 3H, H-1), 1.65 (d, 3J = 6.4 Hz, 3H, H-5), 3.91-4.14 (m, 4H, CH_2 (Et)), 4.83 (m, 1H, H-2), 5.48 (ddq, 3J = 15.3, 6.9, 4J = 1.5, 1H, H-3), 5.70 (dq, 3J = 15.0, 6.4, 1H, H-4) ppm

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[114] überein

5.5.1.8 1,3-Dimethylallylcarbonat ((*E*)-Methylpent-3-en-2-ylcarbonat) **84**

In einem sekuriertem 1000 mL Dreihalskolbern mit KPG-Rührer, Septum, Tropftrichter und Abgang zu Stickstoff-Vakuum-Linie werden 200 mL MeMgCl-Lösung (3.0 M in THF) mit 240 mL abs. THF verdünnt und mittels Kochsalz Kältebad unter 0°C gekühlt. Unter Rühren werden 42 mL (*E*)-Crotonaldehyd (36 g, 510 mmol) bei 0°C hinzugegossen. Der Tropftrichter wird mit 10 mL THF gespült und das Reaktionsgemisch 2h bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionslösung wird auf -78°C gekühlt und 48 mL Chlorameisensäuremethylester (58 g, 624 mmol) langsam, sodass die Temperatur -70°C nicht übersteigt, hinzugegossen. Nach Spülen des Tropftrichters mit 10 mL abs. THF wird die Reaktionsmischung innerhalb von 18 Stunden auf Raumtemp. erwärmt. Nach Hinzugabe von 300 mL Pufferlösung (pH = 7) wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt ist eine hellgelbe Flüssigkeit und wird durch fraktionierte Destillation (30mbar; 67°C) gereinigt.

Ausbeute: 52 g (0.36 mol, 71 %)



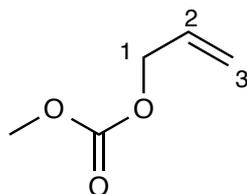
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.26$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.38$ Hz, 3H, H-5), 1.63 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.51$ Hz, 3H, H-1), 3.68 (s, 3H, CH_3 (Carbonat)), 5.07 (m, 1H, H-2), 5.42 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.14$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 15.33$ Hz, 1H, H-3), 5.70 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 6.44$, $^3J_{\text{H,H}} = 15.23$, 1H, H-4) ppm

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[116] überein

5.5.1.9 Allylcarbonat (AAV 3) 81

In einem sekuriertem 100 mL Dreihalskolben mit Innenthermometer und Tropftrichter werden 34.2 mL Allylalkohol (29 g, 0.5 mol) in 40.4 mL abs. Pyridin gelöst und mittels Eis/Kochsalz Kältebad auf -18°C gekühlt. Unter ständigem Rühren werden 39 mL Chlorameisensäuremethylester (47.3 g, 0.5 mol) langsam hinzugegeben. Nach 20 min Rühren wird das ausgeschiedene Pyridinhydrochlorid mit Wasser in Lösung gebracht. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert. Um die Pyridinreste zu entfernen werden die vereinigten organischen Phasen dreimal mit verd. Schwefelsäure versetzt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt ist eine hellgelbe Flüssigkeit und wird durch fraktionierte Destillation (30 mbar; 70°C) gereinigt. Als Produkt wird eine klare Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 42g (0.36 mol, 70 % d. Th.)



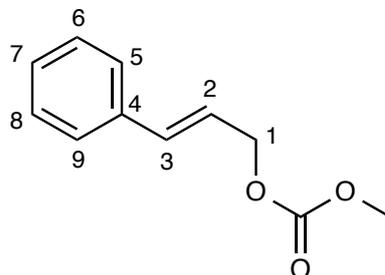
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.79$ (s 3H, CH_3), 4.64 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5.7$, 2H, H-1), 5.28 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.56$, 1H, H-3^{cis}), 5.35 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 17.4$, 1H, H-3^{trans}), 5.88 (m, 1H, H-2) ppm

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[116] überein

5.4.1.10 Zimtcarbonat **87**

Aus dem 13.4 g Zimtalkohol (0.1 mol) wird nach AAV 1 das Zimtcarbonat synthetisiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatisch (Hexan/Ethylacetat 8:2) gereinigt und als klare viskose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 11.5 g (60%, 0.06 mol)



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.69$ (s, 3H, Me), 4.68 (dd, $^3J = 6.4\text{Hz}$, $^4J = 1.3\text{Hz}$, 2H, H-1), 6.19 (dt, $^3J = 15.9\text{Hz}$, $^4J = 6.4\text{Hz}$, 1H, H-2), 6.58 (d, $^3J = 15.9\text{Hz}$, 1H, H-3), 7.10-7.35 (m, 5H, H-5, -6, -7, -8, -9) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.68$ (q C-Atom), 136.06, 134.75, 128.63, 128.20, 126.70(C3), 122.47(C2), 68.40(C1), 54.82 (Me Carbonat) ppm

GC/MS : 7.06 min, m/z (%) = 192 (30) [M^+], 133 (20), 115 (100), 105 (30), 91 (18)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[117] überein

5.5.2 Synthese von C_n-Cl-TunaPhos-Liganden und von C_n-TunaPhos-Liganden

5.5.2.1 Demethylierung der Methoxygruppen (AAV4)

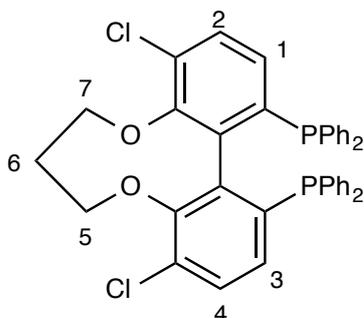
In einem 200 mL Zweihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 2.2 g (*S*)-Cl-MeO-BIPHEP (3.4 mmol) in 60 mL Dichlormethan gelöst und auf -78°C gekühlt. Nach Spülen der Reaktionslösung für 15 min mit Stickstoff, werden langsam 2.53 g Bortribromid (10.2 mmol) über 10 min. hinzuge tropft. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemp. aufgewärmt und 24h gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung auf 0°C gekühlt und mit 20 mL entgastem Wasser versetzt. Nach Abtrennen der organischen Phase wird diese mit entgastem Wasser und entgaster gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren durch Aluminiumoxid und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das Rohprodukt (1.9 g, 3.1mmol) direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

5.5.2.2 C_n-Cl-TunaPhos und C_n-TunaPhos (AAV5)

In einem 100 mL Zweihalskolben werden 1.2 g (-)-(5,5'-Dichloro-6,6'-dihydroxy-1,1'-biphenyl)-2,2'-diyl-bis(diphenylphosphine) (1.9 mmol) in 20 mL Dimethylformamid gelöst und 15 min mit Stickstoff entgast. Zu der Reaktionslösung wurden 1.31 g Kaliumcarbonat (9.5 mmol) hinzugegeben und 15 min bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 0.22 mL 1,3- Dibrompropan (2 mmol) werden weitere 24h bei Raumtemp. gerührt und anschließend die Reaktionslösung 12h auf 60 °C erhitzt. Nach Abkondensieren des Lösungsmittels wird der Rückstand in Ether aufgenommen und mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird ein weißer Feststoff erhalten. Das Rohprodukt wird säulenchromatisch (Dichlormethan:Hexan 1:1) aufgereinigt.

5.5.2.3 (*S*)-C₃-Cl-TunaPHOS **132**

Ausbeute: 949 mg (1.43 mmol, 75% d. Th)



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.68 (m, 2H, H-6), 4.05 und 4.34 (m, 4H, C-5, C-7), 6.75 (d, ³J = 8.2 Hz, 2H, H-1, H-3), 7.04-7.61 (m, 22H, H-2, H-4, 4xPh) ppm

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 30.0 (C-6), 74.3 (C-5, C-7), 117.1-159.5 (Ar-C)

³¹P-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -12.3

HRMS: 663.1194 berechnet: 663.1171

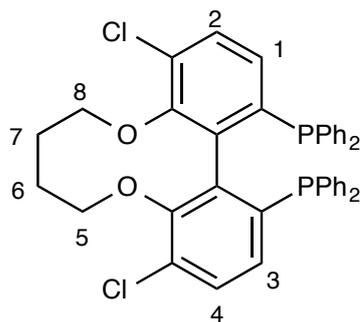
Drehwert:

[α]_D²⁴ = + 240 (c = 0.5, CHCl₃) für (*S*)-C₃-Cl-TunaPHOS

5.5.2.4 (*S*)-C₄-Cl-TunaPHOS **133**

Zur Synthese des (*S*)-C₄-Cl-TunaPHOS-Liganden werden 1.0 g (–)-(5,5′-Dichloro-6,6′-dihydroxy-1,1′-biphenyl)-2,2′-diyl-bis(diphenylphosphine) (1.6 mmol) mit 0.2 mL 1,4-Dibrombutan (1.65 mmol) nach AAV4 und AAV5 umgesetzt.

Ausbeute 758 mg (1.12 mmol, 70 % d. Th.)



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.48 (m, 4H, H-7,H-6), 3.85 (dd, $^3J = 11.7$ Hz, 8.1 Hz, 2H), 4.34 (dd, $^3J = 11.7$, 5.5, 2H), 6.77 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H, H-1,H-3), 7.04 – 7.30 (m, 22H, H-2,H-4, 4xPh) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.6$ (C-6, C-7), 71.0 (C-5, C-8), 127.5-152.5 (Ar-C) ppm

$^{31}\text{P-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = -13.4$ ppm

HRMS: 677.1364 berechnet: 677.1327

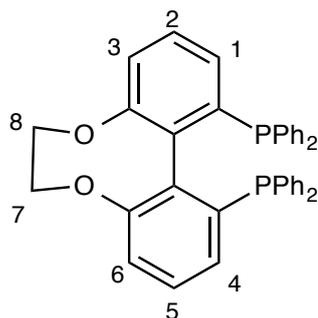
Drehwert:

$[\alpha]_D^{24} = +194$ ($c = 0.5$, CHCl_3) für (*S*)-C4-Cl-TunaPHOS

5.5.2.5 (*S*)-C₂-TunaPHOS **101**

Zur Synthese des (*S*)-C₂-TunaPHOS-Liganden werden 0.8 g (–)-(6,6'-dihydroxy-1,1'-biphenyl)-2,2'-diyl-bis(diphenylphosphine) (1.44 mmol) mit 0.16 mL 1,2-Dibromethan (1.8 mmol) nach AAV umgesetzt.

Ausbeute: 342 mg (0.59 mmol 41% d. Th.)



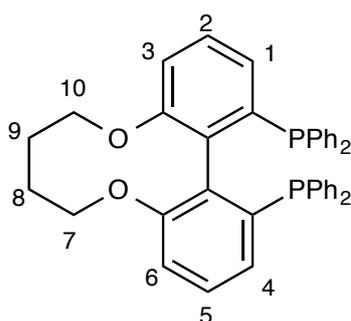
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.07 (d, 3J = 8.8 Hz, 2H), 4.35 (d, 3J = 8.8 Hz, 2H), 7.02 – 7.81 (m, 26H, H-1, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, 4xPh) ppm

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[68] überein

5.5.2.6 (S)-C₄-TunaPHOS **103**

Zur Synthese des (S)-C₄-TunaPHOS-Liganden werden 1.1 g (–)-(6,6'-dihydroxy-1,1'-biphenyl)-2,2'-diyl-bis(diphenylphosphine) (1.9 mmol) mit 0.25 mL 1,4-Dibrombutan nach AAV umgesetzt.

Ausbeute: 342 mg (0.59 mmol 41% d. Th.)



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.58 (d, 3J = 11.8 Hz, 2H), 1.70 (t, 3J = 10.5 Hz, 2H), 3.81 (d, 3J = 10.6 Hz, 2H), 4.20 (d, 3J = 10.7 Hz, 2H), 6.99 – 7.81 (m, 26H, H-1, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, 4xPh) ppm

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[68] überein

5.5.2.7 Darstellung der Allyl-Palladium- C_n -Cl-TunaPHOS-Komplexe (AAV6)

In einem 50 mL Kolben werden 18.3 mg $Pd_2Cl_2Allyl_2$ (0.05 mmol) und 0.11 mmol des jeweiligen Liganden in 10 ml Methanol gelöst und 30 min. bei Raumtemp. gerührt. Anschließend werden 24.8 mg Silberperchlorat (0.11 mmol) hinzugegeben. Nach Weiteren 30 min. Rühren wird die Suspension gefiltert und der Rückstand mit Methanol gewaschen. Das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen wird i. Vak entfernt und der Rückstand umkristallisiert (n-Hexan:CH₂Cl₂:MeOH, 3:3:1). Für die Kristallstrukturanalyse werden die passenden Kristalle unter dem Mikroskop ausgesucht.

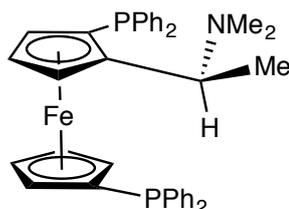
(Die kristallographischen Daten befinden sich unter 5.5.9)

5.5.3 Darstellung der Ferrocen-Liganden

5.5.3.1 (S)-N,N-Dimethyl-1-[(R)-1',2-bis(diphenylphosphino)ferrocenyl]-ethylamin **136**

In einem sekurierten 100mL Schlenkkolben werden 2.6 g (S)-N,N-Dimethyl-1-ferrocenethylamin (10 mmol) in 20 mL abs. Diethylether gelöst und 8 mL 1.6 M *n*-Butyllithium in *n*-Hexan langsam hinzugegeben. Nach 1 std. Rühren bei Raumtemp. werden 1.4 g Tetramethylethylendiamin (12 mmol) hinzugegeben und anschließend 9 mL 1.6 M *n*-Butyllithium in *n*-Hexan langsam hinzugegeben. Nach 5h Rühren bei Raumtemp. werden 6.7 g Chlordiphenylphosphin (30 mmol) langsam hinzugegeben. Nach weiteren 12 h Rühren wird die Reaktionslösung auf 20 mL gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit jeweils 15 mL Benzol gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird in Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 3.2 g (5.1 mmol, 51 % d. Th.)



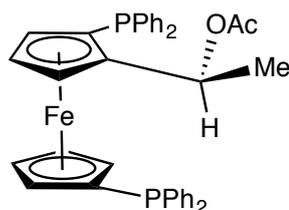
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.14$ (d, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, H-), 1.77 (s, 6H, H-), 3.41-4.45 (m, 7H, H-Cp), 6.88-7.68 (m, 20H, $(\text{PPh}_2)_2$) ppm

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[81] überein

5.5.3.2 Ferrocenacetat **137**

In einem sekuriertem Überdruckrohr werden 0.63 g (*S*)-*N,N*-Dimethyl-1-[(*R*)-1',2'-bis(diphenylphosphino)ferrocenyl]-ethylamin (1 mmol) in 3 mL Essigsäureanhydrid für 1h auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen werden orangene Kristalle erhalten. Dieser werden abfiltriert und i. Vak getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufarbeitung in der nächsten Stufe verwendet.

Ausbeute 0.57 g (0.86 mmol, 86% d. Th.)



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.17$ (s, 3H, H-), 1.51 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3H, H-), 3.50-4.56 (m, 7H, H-Cp), 6.04 (dt, $^3J = 6.5$ Hz und 3.3 Hz, 1H, H-), 7.00-7.62 (m, 20H, $(\text{PPh}_2)_2$) ppm

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[81] überein

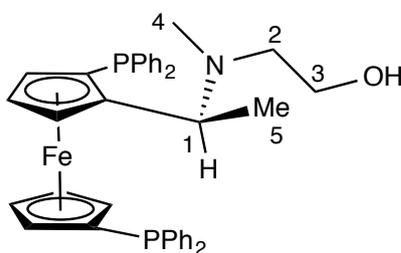
5.5.3.3 Darstellung der Seitenkettenliganden AAV7

In einem 50 mL Kolben werden 0.4 g Acetat (0.63 mmol) in 4 mL Aminkomponente und 15 mL Methanol gelöst. Die Reaktionslösung wird 8h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird abkondensiert und der Rückstand in 30 mL Benzol gelöst. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Aluminiumoxid neutral, Ether).

5.5.3.4 (*S*)-(*R*)-BDPF-2-Methylaminoalkohol **118**

Als Aminkomponente werden 4 mL 2-Methylaminoethanol eingesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wird das Rohprodukt in Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 80% (0.5 mmol)



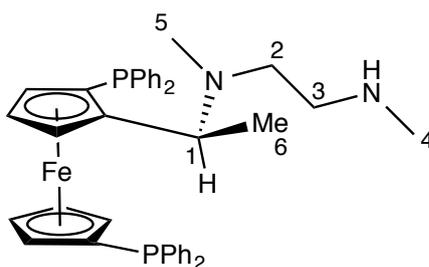
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.18$ (d, $^3J = 7.5$ Hz, 3H, H-5), 1.63 (s, 3H, H-4), 2.21-2.75 (m, 3H, H-1, H-2), 3.09-4.22 (m, 2H, H-3), 3.48-4.45 (m, 7H, Cp(Ferrocen)), 4.25 (m, 1H,), 7.11–7.40 (m, 20H, 2x PPh_2) ppm

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[81] überein

5.5.3.5 (*S*)-(*R*)-BDPF-*N,N*-dimethylethyldiamin **138**

Als Aminkomponente werden 4 mL *N,N*-Dimethylethyldiamin eingesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wird das Rohprodukt in *n*-Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 90%



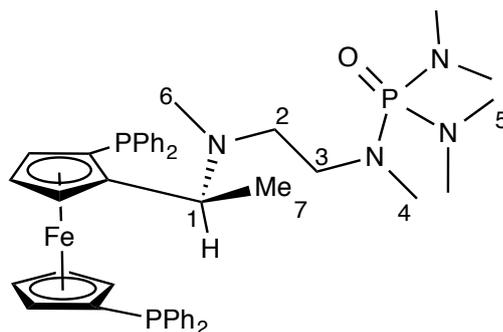
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.19$ (d, $^3J = 7.6$ Hz, 3H, H-6), 1.69 und 1.95 (s, 6H, H-5, H-4), 2.13-2.85 (m, 5H, H-1, H-2, H-3), 3.70-4.45 (m, 7H, Cp (Ferrocen)), 4.22 (m, 1H, H-), 7.10-7.38 (m, 20H, 2x PPh_2) ppm

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[81] überein

5.5.3.6 FerrocenHMPA **139**

In einem sekuriertem 25mL Zweihalskolben werden 313 mg (*S*)-(*R*)-BDPF-*N,N*-dimethylethyldiamin (4.7 mmol) eingewogen und in 15 mL abs. Pyridin gelöst. Die Reaktionslösung wird auf 0° gekühlt und langsam 84 mg *N,N,N',N'*-Tetramethylphosphordiamidchlorid (5mmol) hinzuge tropft. Nach 12h Rühren wird die Lösung auf Raumtemp. aufgetaut. Die Reaktionslösung wird vorsichtig auf Wasser gegeben und mit Benzol gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 20 mL verdünnter Schwefelsäure gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das braune Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel/ Chloroform).

Ausbeute 173 mg 45 % (2.15 mmol)



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.20 (m, 3H, H-7), 1.75 (m, 3H, H-6), 2.01-2.90 (m, 19H,), 3.41-4.80 (m, 8H,), 6.81-8.04 (m, 20H, 2xPPh₂) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): zu niedrige Intensität

$^{31}\text{P-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = -17.60 (PPh₂), 25.41 (P-HMPA) ppm

5.5.4 Allylierung von Carbonsäuredianionen

5.5.4.1 Deprotonierung mit 2 eq. Diisopropylamid AVV8

In einem sekuriertem 100 mL Schlenkkolben mit Septum, Innenthermometer und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 1,41 mL (10 mmol) Diisopropylamin in 20 mL abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C gekühlt. Zu der Reaktionslösung werden 6.25 mL *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) hinzugegeben, sodass die Innentemperatur -70°C nicht übersteigt. Nach dem Zutropfen wird die Lithiumdiisopropylamidlösung auf 0°C aufgewärmt und für 30 min gerührt. Anschließend werden 5 mmol der jeweiligen Carbonsäure in 5 mL Tetrahydrofuran gelöst und langsam, sodass die Innentemperatur $+2^\circ\text{C}$ nicht übersteigt, zu der Lithiumdiisopropylamidlösung hinzuge tropft. Die Reaktionslösung wird 1h bei Raumtemp. gerührt. Vor der Durchführung der Katalyse wird die Lösung auf die gewünschte Reaktionstemperatur gekühlt.

5.5.4.2 Deprotonierung mit 0.6 eq. Diisopropylamin nach Parra et al.

In einem sekuriertem 100 mL Schlenkkolben mit Septum, Innenthermometer und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.43 mL (3 mmol) Diisopropylamin in 10 mL abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C gekühlt. Zu der Reaktionslösung werden 6.25 mL *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) hinzugegeben, sodass die Innentemperatur -70°C nicht übersteigt. Die Lösung wird 1h bei -78°C gerührt und anschließend werden 5 mmol der jeweiligen Carbonsäure langsam hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird 1h bei 0°C gerührt und anschließend vor der Durchführung der Katalyse wird die Lösung auf die gewünschte Reaktionstemperatur gekühlt.

Darstellung verschiedener Essigsäuredianionensalze:

5.5.4.3 Deprotonierung mit Diisopropylmagnesiumchlorid

In einem sekuriertem 100 mL Schlenkkolben mit Innenthermometer und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 5 mL (10 mmol) Diisopropylmagnesiumchlorid (2 M in THF) in 30 mL Tetrahydrofuran gelöst. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt und langsam 5 mmol der Carbonsäure in 5 mL Tetrahydrofuran, sodass die Temperatur $+2^{\circ}\text{C}$ nicht übersteigt, hinzugegeben. Nach 1h Rühren bei Raumtemp. wird die Lösung auf die gewünschte Reaktionstemperatur gekühlt.

5.5.4.4 Lösemittelfreies Essigsäuredianion

In einem sekuriertem 100 mL Schlenkkolben mit Septum, Innenthermometer und Abgang über ein Kühlfalle zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 1,41 mL (10 mmol) Diisopropylamin in 20 mL abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C gekühlt. Zu der Reaktionslösung werden 6.25 mL *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) hinzugegeben, sodass die Innentemperatur -70°C nicht übersteigt. Die Reaktionslösung wird 30 min bei 0°C gerührt und anschließend werden 5 mmol

der Essigsäure hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird 1h bei Raumtemp. gerührt. Alle flüchtigen Komponenten werden bei 50 °C und 50 mbar abkondensiert. Das Carbonsäuredianionensalz wird in 30 mL THF gelöst. Vor der Durchführung der Katalyse wird die Lösung auf die gewünschte Reaktionstemperatur gekühlt.

5.5.4.5 Ummetallierung mit Magnesiumbromid

In einem Zweihalsschlenkkolben mit zwei Serumkappen und werden 100 mg Magnesiumpulver ausgeheizt und in 10 mL Tetrahydrofuran suspendiert. Durch die Serumkappe werden langsam 0.35 mL 1,2-Dibromethan hinzuge tropft. Unter Aufheizen mit der Heißluftpistole wird die Reaktion mit zunächst kleinen Teilmengen gestartet und dann durch Zutropfen in Gang gehalten. Das Magnesiumbromid fällt als weisser Feststoff aus. Die Suspension wird mit 10 mL verdünnt und auf 0°C gekühlt. Die nach AAV8 hergestellte Essigsäuredianionlösung wird langsam hinzugegeben und 1h bei Raumtemp. gerührt. Vor der Durchführung der Katalyse wird die Lösung auf die gewünschte Reaktionstemperatur gekühlt.

5.5.4.6 Ummetallierung mit Kupferiodid

Zu der durch AVV8 hergestellten Essigsäuredianionenlösung wird bei -78°C werden unter Rühren portionsweise 1.9 g Kupferiodid (10mmol) gegeben. Im Verlauf von 1h entsteht eine dunkelgefärbte homogene Lösung. Vor der Durchführung der Katalyse wird die Lösung auf die gewünschte Reaktionstemperatur gekühlt.

5.5.4.7 Ummetallierung mit Kaliumiodid

Zu der durch AVV8 hergestellten Essigsäuredianionenlösung wird bei -78°C werden unter Rühren portionsweise 1.7 g Kaliumiodid (10mmol) gegeben. Im Verlauf von 1h entsteht eine Suspension. Vor der Durchführung der Katalyse wird die Suspension auf die gewünschte Reaktionstemperatur gekühlt.

5.5.4.8 Hexamethylphosphorsäuretriamid

Um HMPA als Additiv einzusetzen wird eine 23% tige HMPA/THF Lösung hergestellt und die jeweiligen Lösemittelmengen ersetzt.

5.5.4.9 Umsetzung mit dem Palladiumallylkomplex AAV9

In einem 100 mL Schlenkkolben mit Magnetrührstab werden 0.51g (12 mmol) Lithiumchlorid eingewogen und im Vakuum getrocknet. Wird kein Lithiumchlorid eingesetzt wird der Schlenkkolben herkömmlich sekuriert. Es werden 25.9 (25 μ mol, 0.5 mol% Tris(dibenzylidenaceton)bispalladium(0)-Chloroformaddukt und 100 μ mol (2mol%) des jeweiligen Liganden eingewogen. Der Schlenkkolben mit den eingewogenen Komponenten wird weitere 4 h i. Vak. getrocknet und anschließend dreimal sekuriert. Die enthaltenen Reaktionskomponenten werden in 30 mL abs. THF gelöst und 5 mmol der Allylkomponente über das Septum hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird 1h bei Raumtemp. gerührt, wobei eine deutliche Farbveränderung auftritt. Die Lösung wird auf die gewünschte Reaktionstemperatur gekühlt.

Die Katalysatorlösung wird auf die gewünschte Reaktionstemperatur gekühlt und über eine Kanüle mit der ebenfalls gekühlten Carbonsäuredianionenlösung vereinigt. Um den Schlenkkolben längere Zeit bei -78°C zu kühlen wird dieser in ein Aceton/Trockeneisbad gefülltes Dewar-Gefäß getaucht, welches mit einem Deckel verschlossen wird. Beim Auftauen der Reaktion wird auf den Gradienten 5°C/h geachtet. Wird die Reaktion bei 0°C durchgeführt wird ein Eisbad eingesetzt.

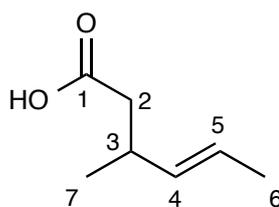
Nach einer Reaktionszeit von 20 h oder 40 h wird die gesamte Reaktionslösung auf ca. 150 mL gesättigte Ammoniumchloridlösung gegeben und 2 M Schwefelsäure angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 20%iger Kaliumcarbonatlösung extrahiert.

Die abgetrennte basische Phase wird mit Schwefelsäure angesäuert und anschließend mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

5.5.4.10 3-Methylhex-4-ensäure **141**

Es werden 0.28 mL Essigsäure (5mmol) nach Parra et al. deprotoniert und mit Dimethylallylchlorid nach AAV9 umgesteert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; *n*-Hexan:EtOAc = 8:2 + wenige Tropfen Essigsäure $R_f = 0.67$) und das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 78% 499 mg (88% ee (*S*)-Enantiomer mit (*S*)-C3-TunaPHOS)



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.98$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.77$ MHz, 3H, H-4), 1.57 (m, 3H, H-7), 2.23 (m, 2H, H-2), 2.56 (m, 1H, H-3), 5.26-5.46 (m, 2H, H-5,-6) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.84$ (C-7), 20.49 (C-4), 33.31 (C-3), 41.63 (C-2), 124.19 (C-6), 134.89 (C-5), 179.02 (C-1) ppm

GC/MS: 3.48 min, m/z (%) = 128 (25) [M^+], 82 (30) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$], 69 (100) [C_5H_9^+]

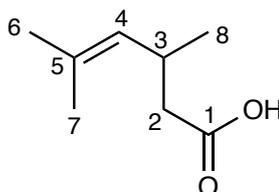
Drehwert: $[\alpha]_D^{24} = +18.2^\circ$ (EtOH, $c=1$)

Beim Einsatz von (*S*)-konfiguriertem Biarylliganden wird die (*S*)-3-Methylhex-4-ensäure erhalten.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^{87} überein.

5.5.4.11 3,4-Dimethylhex-4-ensäure **152**

Es werden 0.28 mL Essigsäure (5mmol) nach Parra et al. deprotoniert und mit 4-Chlor-2-methylpent-2-en nach AAV9 umgesteert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; *n*-hexane:EtOAc = 8:2 + wenige Tropfen Essigsäure R_f = 0.64) und das Produkt als farbloses Öl erhalten.



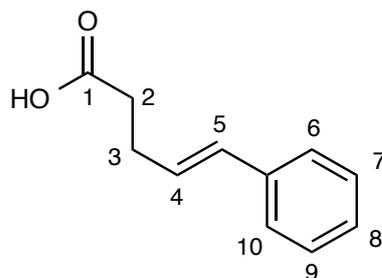
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.94 (d, 3J = 6.7 Hz, 3H, H-8), 1.56 und 1.61 (d, 4J = 1.3, 6H, H-6,-7), 2.2 (d, 3J = 7.2 Hz, 2H, H-2), 2.82 (m, 1H, H-3), 4.84 (d, 3J = 9.4Hz, 1H, H-4) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 20.92(C-8), 25.70 (C6, C7), 29.66 (C-3), 42.01 (C-2), 128.70 (C-4), 131.63 (C-5), 179.29 (C-1) ppm

GC/MS: 3.93 min, m/z (%) = 141 (27) [M^+], 127 (5), 109 (5), 85 (30), 83 (100), 67 (10), 55 (45)

5.5.4.12 (*E*)-5-Phenylpent-4-ensäure **147**

Es werden 0.28 mL Essigsäure (5mmol) nach Parra et al. deprotoniert und mit Zimtchlorid nach AAV9 umgesteert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; *n*-hexane:EtOAc = 7:3 + wenige Tropfen Essigsäure R_f = 0.51) und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

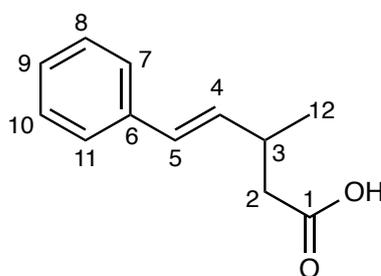


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.58-2.56 (m, 4H, H-2, H-3), 6.28-6.21 (m, 1H, H-4), 6.48 (d, 3J = 16.1 Hz, 1H, H-5), 7.38-7.23 (m, 5H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 11.33 (br, 1H, OH) ppm

GC/MS: 7.45 min, m/z (%) = 176 (50) [M^+], 130 (20), 117 (100), 91 (25),
Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[118] überein.

5.5.4.13 3-Methyl-5-phenylpent-4-ensäure **149**

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; n-hexane:EtOAc = 7:2 + wenige Tropfen Essigsäure R_f = 0.49) und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

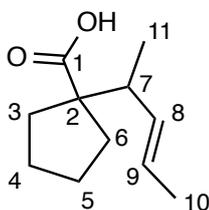


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.10 (d, 3J = 6.7 Hz, 3H, H-12), 2.36 (m, 2H, H-2), 2.78 (m, 1H, H-3), 6.07 (dd, 3J = 15.9, 7.4 Hz, 1H, H-4), 6.34 (d, 3J = 15.9 Hz, 1H, H-5), 7.01-7.34 (m, 5H, H-7,-8,-9,-10,-11) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 20.19 (C-12), 33.71 (C-3), 41.47 (C-2), 126.16 (C-4), 127.19 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 128.50 (C-5), 129.04 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 133.89 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 137.32 (C-6), 178.53 (C-1) ppm

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[119] überein.

5.5.4.14 1-Pent-3-en-2-ylcyclopentancarbonsäure



Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; n-hexane:EtOAc = 8:2 + wenige Tropfen Essigsäure $R_f = 0.64$) und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.92$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.89$ Hz, 3H, H-11), 1.42-1.51 (m, 6H, H-3, H-4, H-5, H-6), 1.60 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5.4$ Hz, 3H, H-10), 2.00 (m, 2H, H-3, H-6), 2.43 (m, 1H, H-7), 5.26-5.47 (m, 2H, H-8, H-9), 11.44 (br. s, 1H, OH) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.22$ (C-11), 18.16 (C-10), 25.46 (C-4), 25.55 (C-5), 32.19 (C-6), 34.50 (C-3), 43.59 (C-7), 57.98 (C-2), 126.33 (C-8), 132.99 (C-9), 183.54 (C-1) ppm

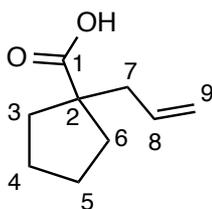
GC/MS: 6.05 min, m/z (%) = 182(1) [M^+], 114 (50) [$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2^+$], 69 (100) [C_5H_9^+];

CHN Analyse, berechnet $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$ %C 72.49, %H 9.95 gefunden %C 72.29, %H 9.75.

Drehwert: $[\alpha]_D^{24} = +12.4$ (EtOH, $c=1$) mit (S)-konfigurierten Biarylliganden

5.5.4.15 1-Allylcyclopentancarbonsäure

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; n-hexane:EtOAc = 8:2 + wenige Tropfen Essigsäure $R_f = 0.61$) und das Produkt als hellgelbes Öl erhalten.

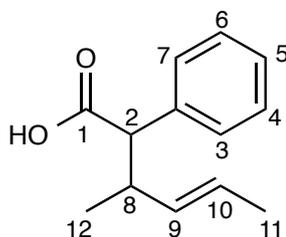


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.45 - 1.67$ (m, 6H, H-3, H-4, H-5, H-6), 2.02 (m, 2H, H-3, H-6), 2.31 (dt, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.1$ Hz, 2H, H-7), 4.96 (m, 1H, H-9 cis), 4.99-5.03 (m, 1 H, H-9 trans), 5.77 (m, 1H, H-8), 11.94 (br. s, 1H, OH) ppm

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[120] überein.

5.5.4.16 1-Pent-3-en-2-ylphenyllessigsäure

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; n-Hexane : EtOAc = 4:1 + wenige Tropfen Essigsäure $R_f = 0.58$) und das Produkt als weißer Feststoff erhalten.



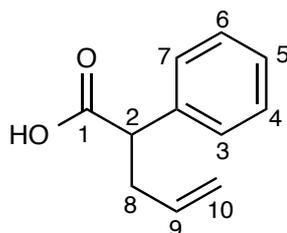
Hauptdiastereomer:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.79$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 3H, H-12), 1.63 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$ Hz, 3H, H-11), 2.77-2.87 (m, 1H, H-8), 3.28 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.7$ Hz, 1H, H-2), 5.40 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 15.1$ Hz, 1H, H-9), 5.53–5.62 (m, 1H, H-10), 7.25-7.38 (m, 5H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7) ppm

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[38] überein.

5.5.4.17 1-Allylphenyllessigsäure

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; n-Hexane : EtOAc = 3:1 + wenige Tropfen Essigsäure $R_f = 0.42$) und das Produkt als weißer Feststoff erhalten.

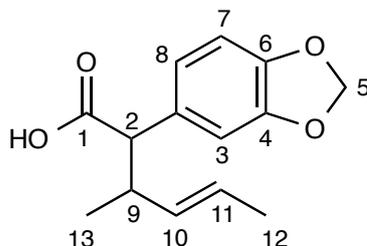


$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.42\text{-}2.52$ (m, 1H, H-8), $2.72\text{-}2.81$ (m, 1H, H-3), 3.59 (dd(t), $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, 1H, H-2), 4.95 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.4$ Hz, 1H, H-10 cis), 5.03 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 17.0$ Hz, 1H, H-10 trans), $5.61\text{-}5.71$ (m, 1H, H-9), $7.18\text{-}7.28$ (m, 5H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7) ppm

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[38] überein.

5.5.4.18 3-Methyl-2-[3,4-(methylenedioxy)phenyl]hex-4-ensäure

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; n-Hexane : EtOAc = 8:2 + wenige Tropfen Essigsäure $R_f = 0.61$) und das Produkt als weißer Feststoff erhalten.



Überschussdiastereomer:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 0.70 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.79$ Hz, 3H, H-13), 1.54 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 6.28$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.28$ Hz, 3H, H-12), 2.67 (m, 1H, H-9), 3.10 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.82$ Hz, 1H, H-2), 5.29 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 17.22$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.90$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.51$ Hz, 1H, H-10), 5.48 (m, 1H, H-11), 5.85 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 1.44$ Hz, 1H, H-5), 5.87 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 1.44$ Hz, 1H, H-5), 6.64-6.76 (m, 2H, H-3, H-8), 6.81 (m, 1H, H-7), 11.61 (br. s, 1H, OH) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 17.09 (C-12), 18.06 (C-13), 40.28 (C-9), 58.36 (C-2), 101.19 (C-5), 108.29 (C-7), 108.72 (C-3), 122.46 (C-8), 126.14 (C-11), 130.88 (C-10), 133.71 (C_{qarom}), 147.14 (C-4), 147.97 (C-6), 179.74 (C-1) ppm

GC/MS: 9.13 min, m/z (%) = 248 (25) [M+], 180 (100) [$\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4^+$], 135 (25) [$\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2^+$], 69 (6) [C_5H_9^+].

Unterschussdiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.03 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.60$ Hz, 3H, H-13), 1.42 (m, 3H, H-12), 2.59 (m, 1H, H-9), 3.15 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.5$ Hz, 1H, H-2), 5.01 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 15.38$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.56$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.54$ Hz, 1H, H-10), 5.19 (m, 1H, H-11), 5.84 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 1.44$ Hz, 1H, H-5), 5.86 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 1.44$ Hz, 1H, H-5), 6.64-6.77 (m, 2H, H-3, H-8), 6.76 (m, 1H, H-7), 11.61 (br. s, 1H, OH) ppm

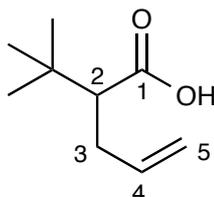
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 17.90 (C-12), 19.21 (C-13), 30.61 (C-9), 58.36 (C-2), 100.98 (C-5), 107.99 (C-7), 108.94 (C-3), 122.47 (C-8), 125.76 (C-11), 131.01 (C-10), 132.74 (C_{qarom}), 146.80 (C-4), 147.64m (C-6), 179.91 (C-1) ppm

GC/MS: 8.93 min, m/z (%) = 248 (25) [M+], 180 (100) [$\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4^+$], 135 (25) [$\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2^+$], 69 (6) [C_5H_9^+].

Elementaranalyse: berechnet %C 67.73, %H 6.50 gefunden C %67.89, %H 6.76.

5.5.4.19 2-*tert*-Butylpent-4-encarbonsäure

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; n-Hexane : EtOAc = 7:3 + wenige Tropfen Essigsäure $R_f = 0.70$) und das Produkt als klare Flüssigkeit erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.01$ (s, 9 H, H-*t*-Bu), 2.22-2.41 (m, 3H, H-2, H-3), 4.99-5.02 (d, 3 JH,H = 9.27 Hz, 1 H, cis), 5.05-5.12 (d, 3 JH,H = 17.08 Hz, 1 H, trans), 5.69-5.82 (m, 1 H) ppm

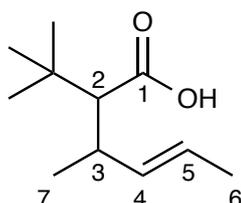
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 27.92$ (C- CH_3), 32.08 (C-3), 32.79 (C-Cq), 56.23 (C-2), 116.70 (C-5), 136.17 (C-4), 181.15 (C-1) ppm

GC/MS: 4.44 min, m/z (%) = 156 (1) [M^+], 100 (67), 99 (100) [$\text{M}^+-(t\text{Bu})$], 57 (58)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[38] überein.

5.5.4.20 2-(*tert*-Butyl)-3-methylhex-4-encarbonsäure

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; n-Hexane : EtOAc = 7:3 + wenige Tropfen Essigsäure $R_f = 0.60$) und das Produkt als klare Flüssigkeit erhalten.



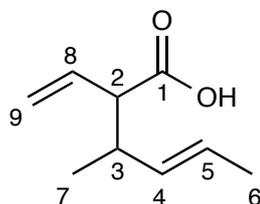
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.96$ (s, 9H, *t*-Bu), 1.00 (d, $^3J = 0.9$ Hz, 3H, H-7), 1.61 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3H, H-6), 2.12 (d, $^3J = 5.5$ Hz, 1H, H-2), 2.47 – 2.61 (m, 1H, H-3), 5.31 (dq, $^3J = 15.3, 6.3$ Hz, 1H, H-5), 5.50 (dd, $^3J = 15.2, 6.3$ Hz, 1H, H-4) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.85$ (C-7), 22.21 (C-6), 28.59 (C- CH_3 (*t*Bu)), 33.24 (Cq(*t*Bu)), 36.86 (C-3), 50.47 (C-10), 61.09 (C-2) 124.20 (C-5), 134.82 (C-4), 174.43 (C-1) ppm

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

5.5.4.21 3-Methyl-2-vinylhex-4-encarbonsäure

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; *n*-Hexane : EtOAc = 6:3 + wenige Tropfen Essigsäure $R_f = 0.61$) und das Produkt als klare Flüssigkeit erhalten.

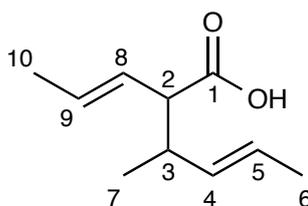


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.97$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, H-7), 1.63 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3H, H-6), 2.48 (m, 1H, H-3), 2.81 (m, 1H, H-2), 5.11-5.23 (m, 2H, H-9), 5.32 (ddq, $^3J = 14.7, 7.8$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, H-4), 5.49 (dq, $^3J = 15.2, 6.2$ Hz, $^4J = 0.7$, 1H, H-5), 5.78 (ddd, $^3J = 16.9, 10.3, 9.5$ Hz, 1H, H-8) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.93$ (C-6), 17.99 (C-7), 39.34 (C-3), 57.33 (C-2), 118.95 (C-9), 125.83 (C-5), 133.46 (C-4), 134.34 (C-8), 179.87 (C-1) ppm

5.5.4.22 (*E*)-3-methyl-2-((*E*)-prop-1-en-1-yl)hex-4-encarbonsäure

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; n-Hexane : EtOAc = 6:3 + wenige Tropfen Essigsäure $R_f = 0.61$) und das Produkt als klare Flüssigkeit erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.97$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, H-7), 1.63 (dd, $^3J = 6.7$, $^4J = 1.7$ Hz, 6H, H-6, H-10), 2.48 (dq, $^3J = 14.9$, 7.1 Hz, 1H, H-2), 3.19 (ddd, $^3J = 9.8$, 8.9 Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1H, H-3), 5.4 (m, 3H, H-4, H-5, H-9), 5.7 (m, 1H, H-8) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.23$ (C-7), 17.59 (C-6), 17.91 (C-10), 39.74 (C-3), 50.01 (C-2), 125.53 (C-8), 126.33 (C-5), 128.15 (C-9), 133.63 (C-4), 179.69 (C-1) ppm

5.5.5 Darstellung von Lithiumesterenolaten AAV10

In einem sekuriertem 100 mL Schnorchelkolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und Septum werden 5 mL abs. Tetrahydrofuran vorgelegt und 0.71 mL Diisopropylamin hinzugegeben. Zu der auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung werden über das Septum 3.125 mL n-Butyllithiumlösung (1.6 M in Hexan) getropft, sodass die Innentemperatur $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ nicht übersteigt. Die Lösung wird 30 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Lösung wird erneut auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und 5 mmol des jeweiligen Esters werden langsam hinzugetropft. Die Lösung wird eine weitere Stunde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt.

(Ansätze mit HMPA wurden mit einer 23% tige HMPA/THF Lösung durchgeführt)

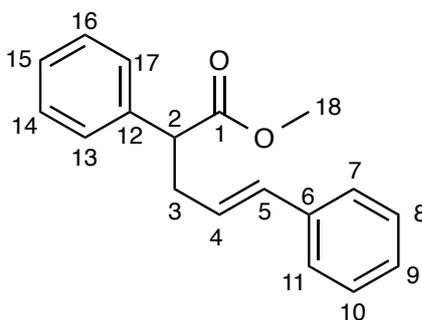
Katalysatorlösung

In einem 100 mL Schnorchelkolben mit Septum werden 12 mmol des entsprechendem Additivs (wenn eingesetzt) eingewogen, ausgeheizt und sekuriert. In den Kolben werden 12.5 mg ($12.4\text{ }\mu\text{mol}$, $0.2\text{ mol}\%$) Tris(dibenzylidenaceton)bispalladium(0)-Chloroformaddukt und $50\text{ }\mu\text{mol}$ ($1\text{ mol}\%$) des jeweiligen Liganden eingewogen. Der Kolben wird weitere 2h im Vakuum getrocknet und anschließend die Komponenten in 20 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Mit einer Spritze werden 5 mmol der Allylkomponente hinzugegeben und 1h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird die Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und über eine Doppelkanüle mit der Enolatlösung vereinigt. Die Reaktionslösung wird 12h bei der entsprechenden Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 50 mL gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt und gegebenenfalls fraktioniert destilliert.

5.5.5.1 2,5-Diphenylpent-4-ensäuremethylester **188**

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; n-Hexane : Ether = 9:1 R_f = 0.5) und das Produkt als klares Öl erhalten.

Ausbeute: 932 mg (70%)



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.78 (dt, 3J = 14.0, 6.8 Hz, 1H, H-3), 3.03 - 3.21 (m, 1H, H-3), 3.74 (s, 3H, H-18), 3.83 (dd(t), 3J = 7.7 Hz, 1H, H-2), 6.16 – 6.30 (m, 1H, H-4), 6.56 (d, 3J = 16.7 Hz, 1H, H-5), 7.25 – 7.50 (m, 10H, H-7 – H-17) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 37.14 (C-3), 51.89 (C-2), 52.07 (C-18), 126.23 (C-4), 126.89 (C-15), 127.32 (C-7, C-11), 127.51 (C-13, C-17), 128.02 (C-14, C-16), 128.58 (C-8, C-10), 128.82 (C-9), 132.39 (C-5), 137.42 (C-6), 138.68 (C-12), 173.87 (C-1) ppm

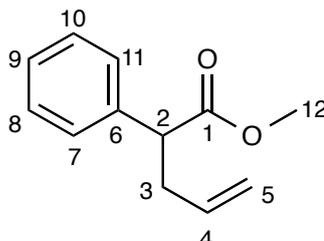
GC/MS: 10.04 min, m/z (%) = 266 (10) [M^+], 117 (100), 91 (15)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[121] überein.

5.5.5.2 2-Phenylpent-4-ensäuremethylester **182**

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; n-Hexane : Ether = 9:1; $R_f = 0.7$) und das Produkt als klares Öl erhalten.

Ausbeute: 808 mg (85%)



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.58$ (dt, $^3J = 14.2, 6.7$ Hz, 1H, H-3), 2.91 (dt, $^3J = 14.6, 7.8$ Hz, 1H, H-3), 3.67 (s, 3H, H-12), 3.72 (dd, $^3J = 8.5, 7.0$ Hz, 1H, H-2), 5.02-5.20 (m, 2H, H-5), 5.79 (ddt, $^3J = 17.0, 10.2, 6.8$ Hz, 1H, H-4), 7.24-7.42 (m, 5H, H-7 – H-11) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 37.66$ (C-3), 51.42 (C-2), 51.87 (C-12), 117.00 (C-5), 127.37 (C-9), 127.95 (C-7, C-11), 128.68 (C-8, C-10), 135.31 (C-4), 138.65 (C-6), 173.76 (C-1) ppm

GC/MS: 5.77 min, m/z (%) = 190 (1) [M^+], 149 (10), 131 (100), 121 (75), 91 (57), 77 (22)

Chirale GC (dn-gamma): $T = 75^\circ\text{C}$ (10 min), 90°C (20 min), $t_R = 46.2$ min (*R*); $t_R = 46.3$ min (*S*)

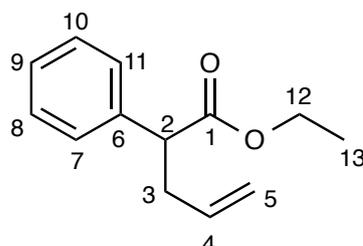
Drehwert: $[\alpha]_D^{24} = +29.1$ (CHCl_3 , $c=1$) (28% ee, (*S*)-Enantiomer erhalten mit (*R*)- C_3 -TunaPHOS)

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

5.5.5.3 2-Phenylpent-4-ensäureethylester **185**

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; n-Hexane : Ether = 9:1 $R_f = 0.7$) und das Produkt als klares Öl erhalten.

Ausbeute: 919 mg (90%)



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.23$ (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, H-13), 2.57 (dt, $^3J = 14.4$, 6.7 Hz, 1H, H-3), 2.90 (dddt, $^3J = 14.4$, 8.4, 7.1 Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, H-3), 3.69 (dd, $^3J = 8.7$, 6.8 Hz, 1H, H-2), 4.16 (m, 2H, H-12), 4.98 - 5.20 (m, 2H, H-5), 5.79 (ddt, $^3J = 17.1$, 10.2, 6.8 Hz, 1H, H-4), 7.20 - 7.47 (m, 5H, H-7 - H-11) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.07$ (C-13), 37.65 (C-3), 51.47 (C-2), 60.61 (C-12), 116.83 (C-5), 127.20 (C-9), 127.85 (C-7, C-11), 128.53 (C-8, C-10), 135.28 (C-4), 138.70 (C-6), 173.21 (C-1) ppm

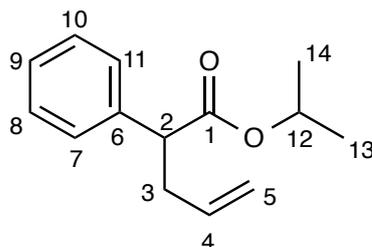
GC/MS: 6.14 min, m/z (%) = 204 (1) [M^+], 163 (15), 135 (20), 131 (100), 107 (20), 91 (62)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[122] überein.

5.5.5.4 2-Phenylpent-4-ensäureisopropylester **186**

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; n-Hexane : Ether = 9:1 $R_f = 0.7$) und das Produkt als klares Öl erhalten.

Ausbeute: 993 mg 91%



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.22 (d, 3J = 6.3 Hz, 6H, H-13, H-14), 2.55 (dt, 3J = 14.4, 6.6 Hz, 1H, H-3), 2.88 (dddt, 3J = 14.3, 8.5, 7.1 Hz, 4J = 1.2 Hz, 1H, H-3), 3.65 (dd, 3J = 8.8, 6.7 Hz, 1H, H-2), 4.95 – 5.19 (m, 2H, H-5), 5.79 (ddt, 3J = 17.1, 10.2, 6.8 Hz, 1H, H-4), 7.21 - 7.45 (m, 5H, H-7 – H-11) ppm

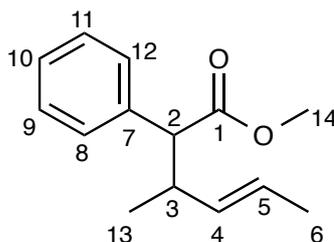
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 21.54, 21.79 (C-13, C-14), 37.70 (C-3), 51.67 (C-2), 67.95 (C-12), 116.81 (C-5), 127.16 (C-9), 127.86 (C-7, C-11), 128.52 (C-8, C-10), 135.37 (C-4), 138.85 (C-6), 172.77 (C-1) ppm

GC/MS: 6.24 min, m/z (%) = 175 (10) [M^+ - C_3H_7], 131 (100), 115 (10), 91 (40), Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[98] überein.

5.5.5.5 3-Methyl-2-phenylhex-4-ensäuremethylester **187**

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; n-Hexane : Ether = 9:1 R_f = 0.7) und das Produkt als klares Öl erhalten.

Ausbeute: 765mg 70% (*d.r.* 79:21, 94% *ee* (*S*)-Xylyl-Garphos)



Überschussdiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 0.68 (d, 3J = 6.8 Hz, 3H, H-13), 1.57 (dd, 3J = 6.3 Hz, 4J = 1.1 Hz, 3H, H-6), 2.68 – 2.86 (m, 1H, H-3), 3.20 (d, 3J = 10.4 Hz, 1H, H-2), 3.51 (s, 3H, H-14) 5.30 (ddq, 3J = 15.2, 8.0 Hz, 4J = 1.4 Hz, 1H, H-4), 5.48 (dq, 3J = 15.3, 6.3 Hz, 1H, H-3), 7.08-7.33 (m, 5H, H-8 – H-12) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 18.09 (C-6), 18.39 (C-13), 40.60 (C-3), 51.68 (C-14), 58.80 (C-2), 125.62 (C-10), 127.40 (C-5), 128.57 (C-8, C-12), 128.70 (C-9, C-11), 134.17 (C-4), 137.70 (C-7), 173.92 (C-1) ppm

GC/MS: 6.54 min, m/z (%) = 218 (1) [M^+], 158 (10), 150 (100), 118 (25), 91 (10), 69 (100)

Chirale GC (dn-gamma): T= 95°C (53 min), t_{R} =42,7 min; t_{R} =43,1 min

Unterschussdiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.01 (d, 3J = 6.6 Hz, 3H, H-13), 1.37 (ddd, 3J = 6.3 Hz, 4J = 1.4, 0.7 Hz, 3H, H-6), 2.68 - 2.85 (m, 1H, H-3), 3.25 (d, 3J = 10.4 Hz, 1H, H-2), 3.56 (s, 3H, H-14), 5.00 (ddq, 3J = 15.3, 7.6 Hz, 4J = 1.3 Hz, 1H, H-4), 5.09 – 5.23 (m, 1H, H-3), 7.08 – 7.33 (m, 5H, H-8 – H-12) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 17.94 (C-6), 19.32 (C-13), 40.15 (C-3), 51.86 (C-14), 58.50 (C-2), 125.61 (C-10), 127.17 (C-5), 128.33 (C-8, C-12), 128.86 (C-9, C-11), 133.17 (C-4), 137.94 (C-7), 174.14 (C-1) ppm

GC/MS: 6.42 min, m/z (%) = 218 (1) [M^+], 158 (10), 150 (100), 118 (25), 91 (10), 69 (100)

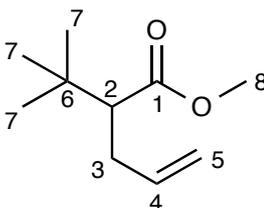
Chirale GC (dn-gamma): T= 95°C (53 min), t_{R} =49,7 min; t_{R} =50,7 min

HRMS: für $\text{M}+\text{H}^+$ gemessen: 219.1379 berechnet: 219.1380

5.5.5.6 [2-(1,1-Dimethyl)ethyl]-4-pentensäuremethylester **164**

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; n-Pentan : Ether = 9:1 R_f = 0.8) und das Produkt als klares Öl erhalten.

Ausbeute: 685 mg (80%) (88%*ee* (*R*)-Enantiomer mit (*R*)-C₃-TunaPHOS bei -100°C über das Lacton bestimmt)



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (s, 9H, H-7), 2.19 – 2.27 (m, 2H, H-3), (m, 1H, H-2), 3.63 (s, 3H, H-8), 4.96 (d, ³*J* = 10.3 Hz, 1H, H-5), 5.04 (d, ³*J* = 16.8 Hz, 1H, H-5), 5.70 (m, 1H, H-4) ppm

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 27.73 (C-7), 32.05 (C-3), 32.75 (C-6), 50.69 (C-2), 55.99 (C-8), 116.12 (C-5), 136.30 (C-4), 174.90 (C-1) ppm

GC/MS: 3.32 min, *m/z* (%) = 155 (1) [M⁺-CH₃], 139 (8), 113 (100), 95 (17), 82 (26), 57 (58)

Chirale GC (dn-gamma): T= 56°C (25 min), *t_R*=18,3 min (*R*); *t_R*=19,4 min (*S*)

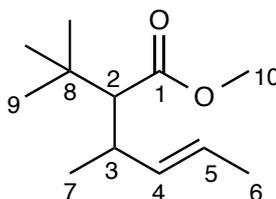
Drehwert: $[\alpha]_D^{24}$ = -16.3 (CHCl₃, c=1) (88% *ee* (*R*)-Enantiomer)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[123] überein.

5.5.5.7 [2-(1,1-Dimethyl)ethyl]-3-methyl-hexensäuremethylester **169**

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; n-Pentan : Ether = 9:1 R_f = 0.8) und das Produkt als klares Öl erhalten.

Ausbeute: 774 mg (79%) (*d.r.* 85:15, 89% *ee* mit (*S*)-Xylyl-Garphos)



Überschussdiastereomer (*syn*-**169** bestimmt über das Lacton)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (s, 9H, H-9), 1.01 (d, 3J = 0.9 Hz, 3H, H-7), 1.61 (d, 3J = 6.3 Hz, 3H, H-6), 2.15 (d, 3J = 5.5 Hz, 1H, H-2), 2.47 – 2.61 (m, 1H, H-3), 3.60 (s, 3H, H-10), 5.35 (dq, 3J = 15.3, 6.3 Hz, 1H, H-4), 5.54 (dd, 3J = 15.2, 8.9 Hz, 1H, H-5) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 17.85 (C-7), 22.21 (C-6), 28.59 (C-9), 33.24 (C-8), 36.86 (C-3), 50.47 (C-10), 61.09 (C-2), 124.20 (C-5), 134.82 (C-4), 174.43 (C-1) ppm

GC/MS: 4.42 min (HD), m/z (%) = 167 (1), 141 (24) [M^+ -(*t*Bu)], 130 (13), 127 (15), 115 (30), 69 (100)

Chirale GC (dn-gamma): T = 51°C (60 min), 55°C (20 min), t_{R} = 73,0 min; t_{R} = 74,0 min (Hauptdiastereomer)

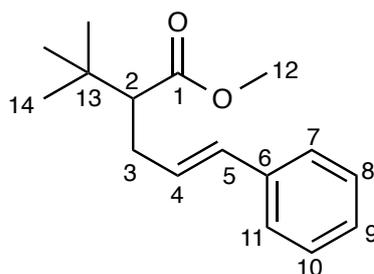
HRMS: für $\text{M}+\text{H}^+$ gemessen: 199.1693 berechnet: 199.1693

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +8.6$ (CHCl_3 , $c=1$)

5.5.5.8 2-(*tert*-Butyl)-5-phenylpentensäuremethylester **167**

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; *n*-Hexane : Ether = 9:1 R_{f} = 0.8) und das Produkt als klares Öl erhalten.

Ausbeute: 1.04 g 86% (79% *ee* (*S*)-C3-CI-TunaPHOS)



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 0.93 (s, 9H, H-14), 2.22 – 2.36 (m, 2H, H-3), 2.39 – 2.52 (m, 1H, H-2), 3.54 (s, 3H, H-12), 5.95 – 6.06 (m, 1H, H-4), 6.33 (d, 3J = 16 Hz, 1H, H-5), 7.08 – 7.26 (m, 5H, H-7 – H-11) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 27.92 (C-14), 31.45 (C-3), 33.02 (C-13), 51.00 (C-2), 56.42 (C-12), 126.15 (C-7, C-11), 127.13 (C-4), 128.12 (C-9), 128.53 (C-8, C-10), 131.63 (C-5), 137.61 (C-6), 175.14 (C-1) ppm

GC/MS: 8.24 min, m/z (%) = 246 (12) [M^+], 189 (55), 157 (90), 129 (20), 117 (100), 91 (30), 57 (15)

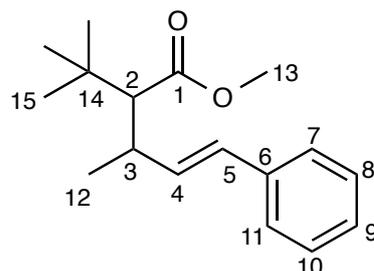
HRMS: für $\text{M}+\text{H}^+$ gemessen: 247.1693 berechnet: 247.1693

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +27.5$ (CHCl_3 , $c=1$, 75 %ee (S)-Enantiomer erhalten mit (S)- $\text{C}_3\text{-Cl-TunaPHOS}$)

5.5.5.9 2-(*tert*-Butyl)-3-methyl-5-phenylpentensäuremethylester **172**

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; $n\text{-Hexane} : \text{Ether} = 9:1$ $R_f = 0.5$) und das Produkt als klares Öl erhalten.

Ausbeute: 1.168 g (90%) (*d.r.* 72:28, 30% ee HD)



Hauptdiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 0.94 (s, 9H, H-15), 0.96 (m, 3H, H-12), 2.18 (d, 3J = 9.6 Hz, 1H, H-2), 2.71 (m, 1H, H-3), 3.59 (s, 3H, H-13), 5.97 (dd, 3J = 15.8, 9.5 Hz, 1H, H-4), 6.20 – 6.50 (m, 1H, H-5), 7.11 – 7.30 (m, 5H, H-7 – H-11) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 21.27 (C-12), 28.63 (C-15), 33.38 (C-14), 38.03 (C-3), 50.81 (C-13), 61.31 (C-2), 125.99 (C-5), 127.06 (C-7, C-11), 128.47 (C-8, C-10), 128.57 (C-9), 136.01 (C-6), 137.57 (C-4), 175.19 (C-1) ppm

GC/MS: 8.30 min, m/z (%) = 260 (5) [M^+], 203 (21) [$\text{M}^+-(t\text{Bu})$], 171 (21), 131 (100), 91 (15), 57 (5)

Unterschussdiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 0.95 (s, 9H, H-15), 1.06 (d, 3J = 6.9 Hz, 3H, H-12), 2.23 (d, 3J = 5.0 Hz, 1H, H-2), 2.71 (m, 1H, H-3), 3.55 (s, 3H, H-13), 6.20 – 6.44 (m, 2H, H-4, H-5), 7.11 – 7.30 (m, 5H, H-7 – H-11) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 22.06 (C-12), 28.63 (C-15), 33.48 (C-14), 37.24 (C-3), 50.72 (C-13), 61.14 (C-2), 126.10 (C-5), 128.24 (C-7, C-11), 128.47 (C-8, C-10), 129.08 (C-9), 136.01 (C-6), 137.17 (C-4), 175.87 (C-1) ppm

GC/MS: 8.47 min, m/z (%) = 260 (5) [M^+], 203 (21) [$\text{M}^+-(t\text{Bu})$], 171 (21), 131 (100), 91 (15), 57 (5)

HRMS: für $\text{M}+\text{H}^+$ gemessen: 261.1850 berechnet: 261.1849

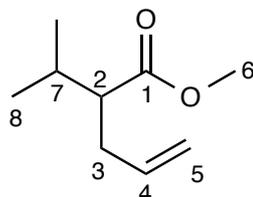
Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -28.0$ (CHCl_3 , $c=1$) (*d.r.* 72:28 HD.: 30% *ee* UD.: 90% *ee* erhalten mit (*R*)-BINAP)

5.5.5.10 2-Isopropylpent-4-ensäuremethylester **175**

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; n-Pentan : Ether = 9:1; $R_f = 0.8$) und das Produkt als klare Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 389 mg (50%)



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.85$ (dd, $^3J = 11.2, 6.8$ Hz, 6H, H-8), 1.79 (dq, $^3J = 13.6, 6.8$ Hz, 1H, H-7), 2.04 – 2.33 (m, 3H, H-2, H-3), 3.56 (s, 3H, H-6), 4.89 (d, $^3J = 10.0$ Hz, 1H, H-5), 4.96 (d, $^3J = 17.3$ Hz, 1H, H-5), 5.65 (ddt, $^3J = 17.1, 10.1, 6.7$ Hz, 1H, H-4) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.25$ (C-8), 20.34 (C-8), 30.34 (C-7), 34.05 (C-3), 50.99 (C-2), 52.49 (C-6), 116.35 (C-5), 135.97 (C-4), 175.39 (C-1) ppm

GC/MS: 2.99 min, m/z (%) = 141 (1) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 125 (10), 113 (100), 97 (12), 81 (30), 55 (40)

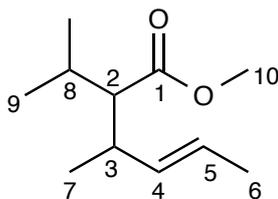
Drehwert:

$[\alpha]_D^{24} = -8.1$ (CHCl_3 , $c=1$) (80% ee (*R*)-Enantiomer erhalten mit (*R*)- C_3 -TunaPHOS (bestimmt über das Lacton))

5.5.5.11 2-Isopropyl-3-methylhexensäuremethylester **178**

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; n-Pentan : Ether = 9:1; $R_f = 0.8$) und das Produkt als klare Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 350 mg (38%)



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.72 - 0.98$ (m, 9H, H-7, H-9), 1.57 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 3H, H-6), 1.80 (m, 1H, H-8), 1.93 (m, 1H, H-2), 2.30 – 2.50 (m, 1H, H-3), 3.57 (s, 3H, H-10), 5.15 – 5.45 (m, 2H, H-4, H-5) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.84$ (C-9), 18.47 (C-6), 21.32 (C-7), 27.96 (C-8), 36.79 (C-3), 50.65 (C-10), 57.45 (C-2), 133.35 (C-5), 134.50 (C-4), 174.69 (C-1) ppm

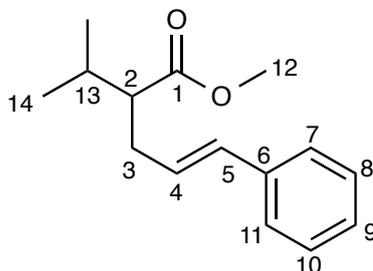
GC/MS: 4.15 min (HD), m/z (%) = 184 (1) [M^+], 141 (70), 109 (17), 101 (25), 69 (100)

HRMS: für $\text{M}+\text{H}^+$ gemessen: 185.1536 berechnet: 185.1536

5.5.5.12 2-Isopropyl-5-phenylpentensäuremethylester **179**

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; n-Pentan : Ether = 9:1; $R_f = 0.6$) und das Produkt als klare Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 615 mg (53%)



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.87$ (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, H-14), 0.91 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, H-14), 1.92 – 1.78 (m, 1H, H-13), 2.19 - 2.29 (m, 1H, H-3), 2.33-2.44 (m, 2H, H-3, H-2), 3.57 (s, 3H, H-12), 6.05 (dt, $^3J = 15.8, 7.1$ Hz, 1H, H-4), 6.33 (d, $^3J = 15.8$ Hz, 1H, H-5), 7.07 – 7.33 (m, 5H, H-7 – H-11) ppm

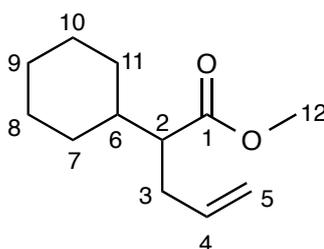
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.27$ (C-14), 20.23 (C-13), 30.34 (C-3), 33.19 (C-2), 52.71 (C-12), 126.18 (C-7, C-11), 127.18 (C-4), 127.75 (C-5), 128.56 (C-7, C-11), 131.75 (C-9), 137.59 (C-6), 175.59 (C-1) ppm

HRMS: für $\text{M}+\text{H}^+$ gemessen: 233.1536 berechnet: 233.1536

5.5.5.13 2-Cyclohexylpent-4-ensäuremethylester

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; n-Pentan : Ether = 9:1; $R_f = 0.7$) und das Produkt als klare Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 884 mg (90%) (91% ee (R)- C_3 -TunaPHOS bestimmt über das Lacton)



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.11$ (m, 4H, H-7, H-11), 1.70 (m, 7H, H-6, H-8, H-9, H-10), 2.29 (d, $^3J = 6.0$ Hz, 3H, H-2, H-3), 3.65 (s, 3H, H-12), 5.00 (m, 2H, H-5), 5.71 (m, 1H, H-4) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.27$ (C-8, C-10), 26.37 (C-9), 30.66 (C-7), 30.93 (C-11), 33.75 (C-3), 39.90 (C-6), 51.05 (C-2), 51.80 (C-12), 116.34 (C-4), 136.01 (C-5), 175.54 (C-1) ppm

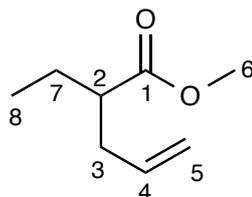
HRMS: für $\text{M}+\text{H}^+$ gemessen: 197.1538 berechnet: 197.1536

Drehwert: $[\alpha]_D^{24} = -12.6$ (CHCl_3 , $c=1$) (91% ee (R)- C_3 -TunaPHOS)

5.5.5.14 2-Ethylpent-4-ensäuremethylester

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; n-Pentan : Ether = 9:1; R_f = 0.8) und das Produkt als klare Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 354 mg (50%)



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 0.85 (t, 3J = 6.5 Hz, 3H, H-8), 1.45 – 1.63 (m, 2H, H-7), 2.15 – 2.22 (m, 1H, H-2), 2.28 – 2.40 (m, 2H, H-3), 3.62 (s, 3H, H-6), 4.94 (d, 3J = 9.9 Hz, 1H, H-5), 5.00 (d, 3J = 17.1, 1H, H-5), 5.69 (m, 1H, H-4) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 11.71 (C-8), 24.93 (C-7), 36.15 (C-3), 46.93 (C-2), 51.33 (C-6), 116.60 (C-5), 135.61 (C-4), 176.00 (C-1) ppm

GC/MS: 2.48 min, m/z (%) = 142 (1) [M^+], 127 (10), 113 (100), 83 (60), 55 (60), 41 (23)

Drehwert:

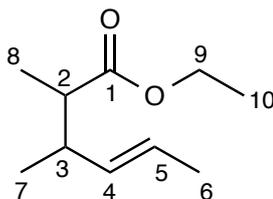
$[\alpha]_D^{24} = +0.5$ (CHCl_3 , $c=1$) (30% ee erhalten mit (*R*)- C_3 -TunaPHOS)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[125] überein.

5.5.5.15 2,3-Dimethylhex-4-ensäureethylester

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; n-Pentan : Ether = 9:1; R_f = 0.8) und das Produkt als klare Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 383 mg 45 %



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.90$ (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, H-7), 1.01 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, H-8), 1.16 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, H-10), 1.53 – 1.61 (m, 3H, H-6), 2.09 – 2.44 (m, 2H, H-2, H-3), 3.89 – 4.23 (m, 2H, H-9), 5.01 – 5.50 (m, 2H, H-4, H-5) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.66$ (C-10), 14.00 (C-8), 17.00 (C-7), 17.81 (C-6), 39.74 (C-3), 45.20 (C-2), 59.87 (C-9), 124.70 (C-5), 134.29 (C-4), 175.82 (C-1) ppm

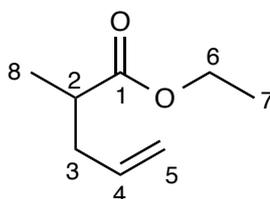
GC/MS: 3.75 min, m/z (%) = 170 (10) [M^+], 155 (10), 125 (8), 102 (40), 97 (25), 69 (100)

HRMS: für $\text{M}+\text{H}^+$ gemessen: 171.1379 berechnet: 171.1380

5.5.5.16 2-Methylpent-4-ensäureethylester

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; n-Pentan : Ether = 9:1; $R_f = 0.8$) und das Produkt als klare Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 278 mg (39%)



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.15$ (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, H-8), 1.25 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, H-7), 2.18 (dt, $^3J = 13.2, 6.4$ Hz, 1H, H-3), 2.41 (m, 1H, H-2), 2.50 (m, 1H, H-3), 4.13 (q, $^3J = 6.9$ Hz, 2H, H-6), 5.04 (m, 2H, H-4), 5.75 (m, 1H, H-5) ppm

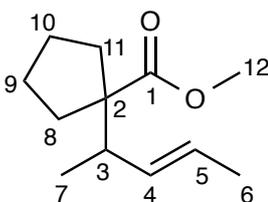
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.31$ (C-7), 16.59 (C-8), 37.91 (C-2), 39.31 (C-3), 60.22 (C-6), 116.77 (C-5), 135.57 (C-4), 176.00 (C-1) ppm

GC/MS: 2.40 min, m/z (%) = 142 (1) [M^+], 127 (20), 97 (12), 69 (100), 41 (23),
Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[126] überein.

5.5.5.17 1-(Pent-3-en-2-yl)cyclopentancarbonsäuremethylester

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; n-Pentan : Ether = 9:1; $R_f = 0.7$) und das Produkt als klare Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 687 mg (79%)



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.85$ (d, $^3J = 6.9$, 3H, H-7), 1.38 – 1.54 (m, 6H, H-8, H-9, H-10, H-11), 1.58 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3H, H-6), 1.93 – 2.04 (m, 2H, H-8, H-11), 2.39 (p, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, H-3), 3.62 (s, 3H, H-12), 5.27 (dt, $^3J = 8.6$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, H-4), 5.36 (dq, $^3J = 14.8$, 6.7 Hz, 1H, H-5) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.05$ (C-7), 17.98 (C-6), 25.21 (C-9), 25.27 (C-10), 32.07 (C-8), 34.13 (C-11), 43.57 (C-3), 51.54 (C-12), 58.13 (C-2), 125.73 (C-4), 133.13 (C-5), 178.04 (C-1) ppm

HRMS: für $\text{M}+\text{H}^+$ gemessen: 197.1538 berechnet: 197.1536

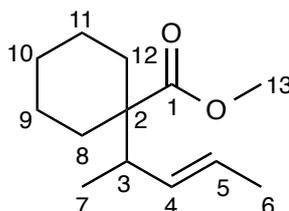
Chirale GC (dn-gamma): $T = 65^\circ\text{C}$, $t_R = 69.7$ min; $t_R = 71.3$ min

Drehwert: $[\alpha]_D^{24} = +13.4$ (CHCl_3 , $c = 1$) (72% ee) (erhalten mit (*S*)-Xylyl-Garphos)

5.5.5.18 1-(Pent-3-en-2-yl)cyclohexancarbonsäuremethylester

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; n-Pentan : Ether = 9:1; $R_f = 0.7$) und das Produkt als klare Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 736 mg (70%)



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.83$ (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, H-7), 0.98 – 1.30 (m, 5H, H-9, H-10, H-11,), 1.49 – 1.56 (m, 3H, H-12, H-8, H-9), 1.58 (d, $^3J = 5.1$ Hz, 3H, H-6), 1.96 (m, 2H, H-8, H-12), 2.1 (p, $^3J = 7.0$ Hz, 1H, H-3), 3.59 (s, 3H, H-13), 5.14 – 5.40 (m, 2H, H-4, H-5) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.80$ (C-7), 17.92 (C-6), 23.56 (C-9), 23.73 (C-11), 25.92 (C-10), 30.82 (C-8, C-11), 32.21 (C-3), 45.77 (C-2), 50.82 (C-13), 125.73 (C-5), 132.67 (C-4), 176.47 (C-1) ppm

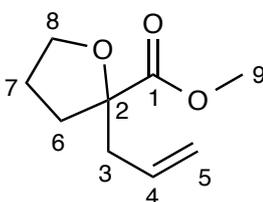
HRMS: für $\text{M}+\text{H}^+$ gemessen: 211.1695 berechnet: 211.1693

Drehwert: $[\alpha]_D^{24} = +16.2$ (CHCl_3 , $c=1$) (71% ee (*S*)-Xylyl-Garphos)

5.5.5.19 3-Allyl-3-methoxydihydrofuran-2(3*H*)-on

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; n-Pentan : Ether = 9:1; $R_f = 0.4$) und das Produkt als klare Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 686 mg (81%) (60% ee R-BINAP)



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.83$ (m, 2H, H-7), 2.48 (ddd, $^2J = 49$ Hz, $^3J = 13.9, 7.3$ Hz, 2H, H-6), 3.66 (s, 1H, H-9), 3.89 (m, 2H, H-6), 5.01 (m, 1H, H-3), 5.06 (d, $^3J = 5.6$ Hz, H-5), 5.64 – 5.88 (m, 1H, H-4) ppm

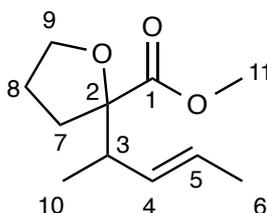
GC/MS: 4.37 min, m/z (%) = 129 (40), 111 (100) [$\text{M}^+ - \text{CO}_2$], 69 (45), 41 (35)

Chirale GC (dn-gamma): T= 66°C, $t_{\text{R}}=18,3$ min; $t_{\text{R}}=18,6$ min

5.5.5.20 2-Pent-3-en-2-yltetrahydrofuran-2-carbonsäuremethylester

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; n-Pentan : Ether = 9:1; $R_{\text{f}} = 0.4$) und das Produkt als klare Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 684 mg (69%) (*d.r.* 70:30 82% *ee* (S)-Xylyl-Garphos)



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.96$ (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, H-10), 1.62 (d, $^3J = 2.5$ Hz, 3H, H-6), 1.80 (m, 2H, H-8), 1.91 (m, 1H, H-9) 2.18 (dt, $^3J = 13.1, 6.7$ Hz, 1H, H-9), 2.58 (m, 1H, H-3), 3.69 (s, 3H, H-11) 5.25-5.55 (m, 2H, H-4, H-5) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.79$ (C-10), 18.11 (C-6), 25.68 (C-8), 32.51 (C-9), 43.54 (C-3), 52.04 (C-11), 69.31 (C-7), 89.62 (C-2), 126.34 (C-5), 132.02 (C-4), 175 (C-1) ppm

HRMS: für $\text{M}+\text{H}^+$ gemessen: 199.1329 berechnet: 199.1329

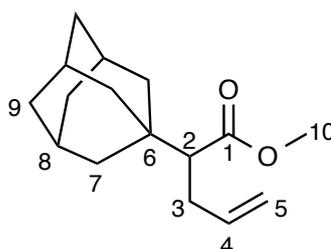
Chirale GC (dn-gamma): T= 60°C(20min); 90°C (15min), $t_{\text{R}}=58,3$ min; $t_{\text{R}}=59,0$ min; $t_{\text{R}}=60,1$ min, ; $t_{\text{R}}=60,5$ min

Drehwert: $[\alpha]_D^{24} = +9.2$ (CHCl_3 , $c=1$) (erhalten mit (S)-Xylyl-Garphos)

5.5.5.21 2-Adamantan-1-ylpent-4-encarbonsäuremethylester

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; n-Pentan : Ether = 9:1; $R_f = 0.5$) und das Produkt als klare Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 758 mg (61%)



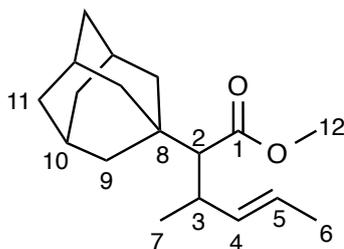
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.37$ (dq, $^3J = 12.3$ Hz, 6H, H-7), 1.50 – 1.71 (m, 9H, H-8, H-9), 2.04 (dd, $^3J = 11.7$ Hz, $^4J = 3.4$ Hz, 1H, H-2), 2.10 – 2.35 (m, 2H, H-3), 3.57 (s, 3H, H-10), 4.89 (d, $^3J = 10.1$ Hz, H-5), 4.97 (d, $^3J = 17.1$ Hz, 1H, H-5), 5.54 – 5.69 (m, 1H, H-4) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.73$ (C-8), 30.39 (C-3), 34.79 (C-6), 37.05 (C-9), 40.19 (C-7), 50.92 (C-2), 57.37 (C-10), 116.32 (C-5), 136.69 (C-4), 174.83 (C-1) ppm

5.5.5.22 Adamantan-1-yl-3-methylhex-4-encarbonsäuremethylester

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; n-Pentan : Ether = 9:1; $R_f = 0.5$) und das Produkt als klare Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 774 mg (56%)



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.01$ (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, H-7), 1.34 – 2.05 (m, 19H, H-9, H-10, H-11, H-6, H-2), 2.52 – 2.69 (m, 1H, H-3), 3.57 (s, 3H, H-12), 5.14 – 5.37 (m, 1H, H-5), 5.58 (ddd, $^3J = 15.3$, 8.8 Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, H-4) ppm

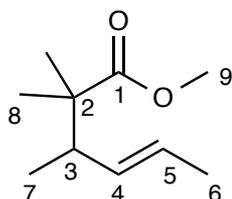
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.03$ (C-6), 22.62 (C-7), 28.84 (C-10), 35.46 (C-3), 35.47 (C-8), 37.11 (C-11), 40.52 (C-9), 50.56 (C-12), 62.59 (C-2), 124.09 (C-5), 135.18 (C-4), 174.06 (C-1) ppm

HRMS: für $\text{M}+\text{H}^+$ gemessen: 277.2162 berechnet: 277.2162

5.5.5.23 2,2,3-Trimethylhex-4-encarbonsäuremethylester

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; n-Pentan : Ether = 9:1; $R_f = 0.7$) und das Produkt als klare Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 647 mg (76%)



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.83$ (d, $^3J = 6.9$, 3H, H-7), 1.01 (d, $^3J = 3.3$ Hz, 6H, H-8), 1.58 (dd, $^3J = 6.2$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 3H, H-6), 2.28 – 2.41 (m, 1H, H-3), 3.58 (s, 3H, H-9), 5.21 (ddq, $^3J = 15.1$, 8.6 Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, H-4), 5.37, $^3J = 15.2$, 6.2 Hz, 1H, H-5) ppm

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.93$ (C-7), 18.13 (C-6), 21.07 (C-8), 23.09 (C-3), 44.31 (C-2), 51.60 (C-9), 126.31 (C-5), 132.45 (C-4), 178.53 (C-1) ppm

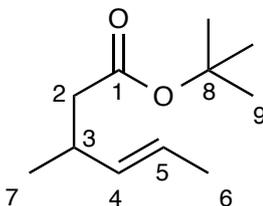
Chirale GC (dn-beta4): $T = 55^\circ\text{C}$, $t_{\text{R}} = 28,3$ min; $t_{\text{R}} = 29,4$ min

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +9.3$ (CHCl_3 , $c = 1$) (88% ee erhalten mit (S)-Xylyl-Garphos)

5.5.5.24 3-Methylhex-4-ensäure *tert*-butylester **191**

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; n-Pentan : Ether = 9:1; $R_{\text{f}} = 0.8$) und das Produkt als klare Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: <1%



^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.00$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, H-7), 1.43 (s, 9H, H-9), 1.63 (d, $^3J = 5.8$ Hz, 3H, H-6), 2.12 – 2.20 (m, 2H, H-2), 2.51 – 2.63 (m, 1H, H-3), 5.28 – 5.52 (m, 2H, H-4, H-5) ppm

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.99$ (C-6), 20.48 (C-7), 28.28 (C-9), 34.09 (C-3), 43.39 (C-2), 80.15 (C-8), 123.83 (C-5), 135.59 (C-4), 172.27 (C-1) ppm

GC/MS: 3.89 min, m/z (%) = 128 (70) [McLafferty], 111 (28), 83 (48), 69 (100), 57 (60), 41 (26)

5.5.6 Ozonolyse der allylierten Ester

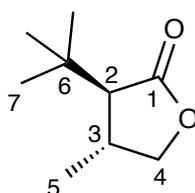
In einem Reaktionsgefäß mit Gaseinleitungsrohr wird der entsprechende Ester eingewogen und in 40 mL einer 1:1 Mischung aus Methanol und Dichlormethan gelöst. Die Reaktionslösung wird auf -78°C gekühlt und 5 min mit Stickstoff durchspült. Die Lösung wird mit Ozon durchgespült bis sich eine tiefblaue Färbung bildet. Anschließend wird bis zu Entfärbung Sauerstoff durch das Reaktionsgemisch geleitet. Nachdem Entfernen des Sauerstoffs durch das Spülen mit Stickstoff werden 2 eq. Dimethylsulfid hinzugegeben und 10 min gerührt. Die Lösung wird in einen 100 mL Kolben überführt. Die Lösung wird auf -78°C gekühlt und 1.1 eq. Natriumborhydrid hinzugegeben. Nach 30 min wird die Lösung auf Raumtemp. erwärmt und weitere 30 min gerührt. Es werden 10 mL dest. Wasser hinzugegeben und 1h unter Rückfluss erhitzt. Die abgekühlte Suspension wird mit 20 mL 0.6 M Salzsäure versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 5 %iger Natriumcarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt.

5.5.6.1 2-tert-Butyl-3-methyl-Butyrolacton **171**

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; n-Pentan : Ether = 8:2; $R_f = 0.6$) und das Produkt als klare Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 68%

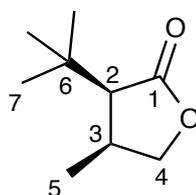
trans-Diastereomer:



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.06 (s, 9H, H-7), 1.17 (d, 3J = 6.8 Hz, 3H, H-5), 1.92 (d, 3J = 6.0 Hz, 1H, H-2), 2.42 (m, 1H, H-3), 3.73 (dd, 3J = 9.0, 5.7 Hz, 1H, H-4), 4.30 (dd 3J = 8.9, 8.1, 1H, H-4) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 21.00 (C-5), 27.81 (C-7), 32.22 (C-6), 33.55 (C-3), 57.36 (C-2), 72.88 (C-4), 178.11 (C-1) ppm

cis-Diastereomer:



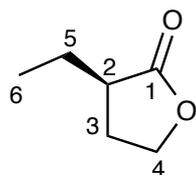
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.14 (s, 9H, H-7), 1.19 (d, 3J = 7.1 Hz, 3H, H-5), 2.41 (d, 3J = 6.7 Hz, 1H, H-2), 2.67 (m, 1H, H-3), 3.85-3.91 (m, 1H, H-4), 4.16 (dd, 3J = 8.7, 5.0 Hz, 1H, H-4) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 16.16 (C-5), 28.57 (C-7), 31.25 (C-6), 35.03 (C-3), 53.67 (C-2), 73.40 (C-4), 176.03 (C-1) ppm

HRMS: für $\text{M}+\text{H}^+$ gemessen: 156.1151 berechnet: 156.1150

Chirale GC (dn-beta4): T = 40°C (10 min), 56°C (5 min) t_{R} =21,4 min; t_{R} =21,6 min (HD); t_{R} =21,6 min; t_{R} =21,7 min (UD)

5.5.6.2 2-Ethyl-Butyrolacton



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.99$ (t, $^3J = 7.5$ Hz, 3H, H-6), 1.50 (m, 1H, H-2), 1.90 (m, 2H, H-3), 2.40 (m, 2H, H-5), 4.17 (td, $^3J = 9.3, 6.7$ Hz, 1H, H-4), 4.31 (td, $^3J = 8.7, 2.9$ Hz, 1H, H-4) ppm

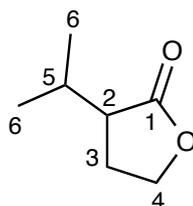
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.67$ (C-6), 23.46 (C-5), 28.11 (C-3), 40.69 (C-2), 66.59 (C-4), 179.54 (C-1) ppm

Chirale GC (dn-beta4): T= 56°C (10 min), $t_{\text{R}}=8,12$ min; $t_{\text{R}}=8,19$ min

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +3.4$ $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +20.5$ (CHCl_3 , c=1, 30% ee)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[126] überein.

5.5.6.3 2-Isopropyl-Butyrolacton **177**



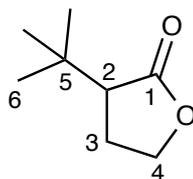
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, H-6), 1.00 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, H-6) 1,94 – 2.25 (m, 3H, H-3, H-5), 2.45 (td, $^3J = 9.6, 5.1$ Hz, 1H, H-2), 4.13 (td, $^3J = 9.0$ Hz, $^4J = 7.2$ Hz, 1H, H-4), 4.26 (td, $^3J = 8.8$ Hz, $^4J = 3.4$ Hz, 1H, H-4) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.16$ (C-6), 20.37 (C-6), 23.98 (C-3), 27.85 (C-5), 45.05 (C-2), 66.32 (C-4), 178.66 (C-1) ppm

Chirale GC (dn-gamma): T= 80°C (3 min), 90°C (8 min); $t_{\text{R}}=10,5$ min; $t_{\text{R}}=10,8$ min

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +11.8$ (CCl_4 , c=1, 80% ee)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[97] überein.

5.5.6.4 2-*tert*-Butyl-Butyrolacton **168**

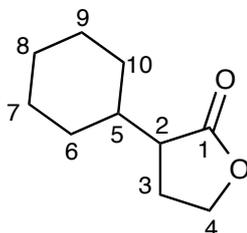
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.07 (s, 9H, H-6), 2.10 (m, 1H, H-3), 2.24 (m, 1H, H-3), 2.37 (dd, 3J = 10.5, 8.8 Hz, 1H, H-2), 4.11 (td, 2J = 9.3, 3J = 6.9 Hz, 1H, H-4), 4.26 (td, 2J = 8.8, 3J = 3.2 Hz, 1H, H-4)

Chirale GC (dn-beta4): T = 56°C, $t_{\text{R}}=8,2$ min; $t_{\text{R}}=8,3$ min

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +20.5$ (CHCl_3 , c=1, 90%ee)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[126] überein.

5.5.6.5 2-Cyclohexylbutyrolacton



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.15 (m, 4H, H-6, H-10), 1.68 (m, 7H, H-5, H-7, H-8, H-9), 2.05 (m, 1H, H-3), 2.19 (m, 1H, H-3), 2.43 (m, 1H, H-2), 4.14 (q, 3J = 8.4, 1H, H-4), 4.25 (t, 3J = 8.7 Hz, 1H, H-4) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 24.80 (C-7), 26.12 (C-9), 26.15 (C-8), 26.30 (C-6), 28.60 (C-10), 31.17 (C-3), 37.94 (C-5), 44.69 (C-2), 66.65 (C-4), 178.86 (C-1) ppm

Chirale GC (dn-beta2): T = 120°C (3 min) 140 (8 min), $t_{\text{R}}=14,8$ min; $t_{\text{R}}=14,9$ min

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +29.6$ (CHCl_3 , c=1, 90%ee)

5.5.7 Aufklärung der Struktur von (S)-Methyl-2-allyl-3,3-dimethylbutyrat **164**

5.5.7.1 Methyl-3,3-dimethyl-2-(2-oxoethyl)butanoat

In einem Reaktionsgefäß mit Gaseinleitungsrohr wird 1,73 g (10 mmol) [2-(1,1-Dimethyl)ethyl]-4-pentensäuremethylester (70 % *ee*, $[\alpha]_D^{20} = + 12.2$) eingewogen und in 40 mL einer 1:1 Mischung aus Methanol und Dichlormethan gelöst. Die Reaktionslösung wird auf -78°C gekühlt und 5 min mit Stickstoff durchspült. Die Lösung wird mit Ozon durchgespült bis sich eine tiefblaue Färbung bildet. Anschließend wird bis zu Entfärbung Sauerstoff durch das Reaktionsgemisch geleitet. Nachdem entfernen des Sauerstoffs durch das Spülen mit Stickstoff werden 2 eq. Dimethylsulfid hinzugegeben und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wird in einen 100 mL Kolben überführt und das Lösungsmittel i. Vak entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufarbeitung in der nächsten Stufe eingesetzt.

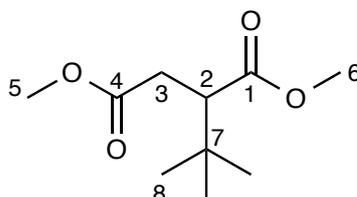
5.5.7.2 Oxidation zur Carbonsäure **166**

In einem 25 mL Kolben werden 800 mg Methyl-3,3-dimethyl-2-(2-oxoethyl)butanoat (Rohprodukt) und 2-Methyl-2-buten (12 mmol in 20 mL tert-Butanol gelöst. Nach Zugabe von Natriumchlorat (10.2 mmol) und Natriumdihydrogenphosphat (8 mmol) gelöst in 10 mL Wasser wird die Suspension bei Raumtemp. 12 h gerührt. Nach entfernen des org. Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand in 75 mL Wasser aufgenommen und mit gesättigter Natriumcarbonatlösung ein basischer pH-Wert eingestellt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat/Hexan 1:10 gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Schwefelsäure angesäuert und dreimal mit 25 mL Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und das Rohprodukt in der nächsten Stufe eingesetzt.

5.5.7.3 Dimethyl-2-tert-butylsuccinat **165**

In einem 50 mL Kolben werden 500 mg der Carbonsäure (Rohprodukt) in 20 mL Methanol gelöst. Es werden langsam 4 mL konz. Schwefelsäure hinzugegeben und die Reaktionslösung 12 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wird abgekühlt und auf 60 mL Eiswasser gegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumcarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt fraktioniert destilliert.

Ausbeute: 140 mg



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.97$ (s, 9H, H-8), 2.48 (dd, $^3J = 16.5, 11.9$ Hz, 1H- H-3), 2.65 (dd, $^3J = 11.8, 3.0$ Hz, 1H, H-3), 2.80 (dd, $^3J = 16.5, 11.8$ Hz, 1H, H-2), 3.67 (s, 3H, H-5), 3.70 (s, 3H, H-6) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.0$ (C-8), 32.9 (C-3,C-7), 51.4 (C-2), 51.6 (C-6), 52.0 (C-5), 173.3 (C-4), 175.0 (C-1) ppm

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = + 8.3$ (CHCl_3 , $c=1$)

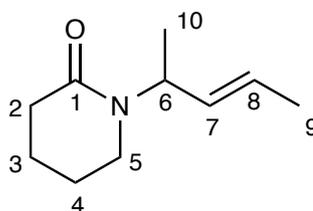
Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[126] überein.

5.5.8 Lactame

5.5.8.1 1-(Pent-3-en-2-yl)piperidinon **194**

Es werden 0.49 g Valerolactam (5 mmol) nach AAV mit LDA deprotoniert und mit 1.1 äq. Dimethylallylchlorid umgesetzt. Die Reaktion wird mit 2 mol% $[\text{Pd}_2\text{dba}_3^*\text{CHCl}_3]$ und 4 mol% (*S*)-C3-TunaPHOS bei 0°C in THF durchgeführt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel / Aceton)

Ausbeute: 81 % Enantiomerenüberschuss: 97% *ee*



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.19 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H-10), 1.70 (d, J = 6.3 Hz, 3H, H-9), 1.71–1.80 (m, 4H, H-3, H-4), 2.33–2.41 (m, 2H, H-2), 3.01–3.29 (m, 2H, H-5), 5.30–5.37 (m, 1H, H-6), 5.38–5.44 (m, 1H, H-7), 5.53–5.61 (m, 1H, H-8) ppm

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz): δ = 16.2 (C-9), 17.9 (C-10), 21.2 (C-3), 23.3 (C-4), 32.5 (C-2), 41.4 (C-5), 48.6 (C-6), 126.9 (C-8), 130.7 (C-7), 169.1 (C-1) ppm

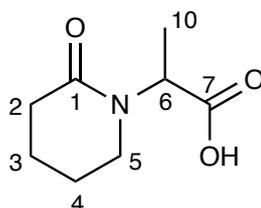
GC/MS: 6.41 min, m/z (%) = 168 (15) $[\text{M}^+]$, 152 (42), 138 (100) $[\text{M}^+$ -Dimethylallyl], 98 (10), 82 (17), 69 (17) $[\text{Dimethylallyl}^+]$, 55 (17), 41 (20)

Chirale GC (dn-gamma): T = 120°C, t_{R} = 19,85 min (*S*-Enantiomer); t_{R} = 23,23 min (*R*-Enantiomer)

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ = +89 (CHCl_3 , $c=1$) (*R*-Enantiomer erhalten mit *S*-C₃-TunePHOS)

5.5.8.2 α -Methyl-2-oxo-1-piperidinessigsäure **195**

In einem Reaktionsgefäß mit Gaseinleitungsrohr wird 5 mmol 1-(Pent-3-en-2-yl)piperidinon eingewogen und in 40 mL einer 1:1 Mischung aus Methanol und Dichlormethan gelöst. Die Reaktionslösung wird auf -78°C gekühlt und 5 min mit Stickstoff durchspült. Die Lösung wird mit Ozon durchgespült bis sich eine tiefblaue Färbung bildet. Anschließend wird bis zu Entfärbung Sauerstoff durch das Reaktionsgemisch geleitet. Nachdem entfernen des Sauerstoffs durch das Spülen mit Stickstoff werden 60 mL Ameisensäure hinzugegeben und langsam 10 mL Wasserstoffperoxid hinzuge tropft. Die Reaktionslösung wird 12 h bei Raumtemp. gerührt. Nach abkühlen wird die Lösung vorsichtig angesäuert und dreimal mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.45$ (d, $^3J = 7.3$ Hz, 3H, H-10), 1.85 (m, 4H, H-3, H-4), 2.46 (t, $^3J = 6.4$ Hz, 2H, H-2), 3.31 (m, 2H, H-5), 4.96 (q, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, H-6) ppm

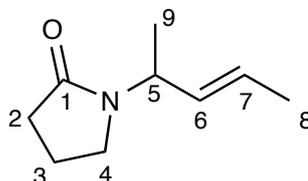
Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +34.0$ (CHCl_3 , $c=1$)

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

5.5.8.3 1-(Pent-3-en-2-yl)pyrrolidin-2-on **198**

Es werden 0.42 g Pyrrolidinon (5 mmol) nach AAV mit 5 mmol *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) deprotoniert und mit 1.1 äq. Dimethylallylchlorid umgesetzt. Die Reaktion wird mit 2 mol% [Pd₂dba₃*CHCl₃] und 4 mol% (*S*)-C3-TunaPHOS bei 0°C in THF durchgeführt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel / Aceton)

Ausbeute: 60 % Enantiomerenüberschuss: 95% *ee*



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.19 (d, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 3H, H-9), 1.70 (d, ³J_{H,H} = 6.3 Hz, 3 H, H-8), 1.94-2.01 (m, 1H, 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-5), 5.38-5.43 (m, 1 H, H-6), 5.54-5.62 (m, 1H, H-7) ppm

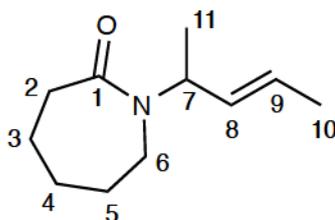
Chirale GC (dn-gamma): T= 110°C, t_R=18,49 min (*S*); t_R=21,89 min (*R*)

Drehwert: [α]_D²⁰ = +41.9 (c = 1, EtOH) (*R*-Enantiomer)

5.5.8.4 Dimethylallyl-ε-caprolactam **200**

Es werden 0.57 g ε-Caprolactam (5 mmol) nach AAV mit LDA deprotoniert und mit 1.1 äq. Dimethylallylchlorid umgesetzt. Die Reaktion wird mit 2 mol% [Pd₂dba₃*CHCl₃] und 4 mol% (*S*)-C3-TunaPHOS bei 0°C in THF durchgeführt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel / Aceton)

Ausbeute: 84 % Enantiomerenüberschuss: 97% *ee*



$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 1.15 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 3H, H-11), 1.56 – 1.79 (m, 9H, H-3, H-4, H-5, H-10), 2.46 – 2.59 (m, 2H, H-6), 3.12 – 3.24 (m, 2H, H-2), 5.25 (ttq, $J = 6.7, 4.9, 1.6$ Hz, 1H, H-7), 5.40 (ddq, $^3J_{\text{H,H}} = 15.5, 4.9$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz, 1H, H-8), 5.57 (dq, $^3J_{\text{H,H}} = 14.7, 6.5, ^4J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, 1H, H-9) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 17.25 (C-11), 18.25 (C-10), 23.88 (C-4), 30.01 (C-5), 30.43 (C-3), 37.97 (C-6), 43.55 (C-2), 49.80 (C-7), 127.12 (C-8), 131.28 (C-9), 175.67 (C-1) ppm

GC/MS: RT 6.88, m/z (%) = 182 (1) [$\text{M}^+ + 1$], 166 (33) [$\text{M}^+ - \text{Me}$], 152 (100) [$\text{M}^+ - \text{Allyl}$], 138 (11), 112 (7) [$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}^{\oplus}$], 84 (28), 69 (40) ($\text{C}_5\text{H}_9^{\oplus}$), 55 (20), 41 (25)

Chirale GC (dn-gamma): $T = 135^\circ\text{C}$, $t_{\text{R}} = 14,65$ min; $t_{\text{R}} = 15,37$ min

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +79.1$ ($c = 1$, EtOH)

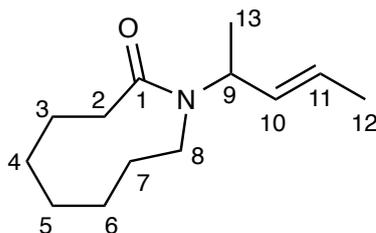
Massenfeinbestimmung (HRMS): [$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}$] $^+$

berechnet: 182.1539 gemessen: 182.1541

5.5.8.5 1-(Pent-3-en-2-yl)azonan-2-on **202**

Es werden 0.71 g 2-Azacyclononanon (5 mmol) nach AAV mit LDA deprotoniert und mit 1.1 äq. Dimethylallylchlorid umgesetzt. Die Reaktion wird mit 2 mol% [$\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$] und 4 mol% (*S*)-C3-TunaPHOS bei 0°C in THF durchgeführt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel / Aceton)

Ausbeute: 60 % Enantiomerenüberschuss: 94% *ee*



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-13), 1.73 – 1.45 (m, 11H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-12), 1.82 (ddd, J = 13.1, 8.0, 5.3 Hz, 2H, H-7), 2.51 (dddd, J = 44.0, 12.7, 8.2, 4.9 Hz, 2H, H-2), 3.28-3.39 (m, 2H, H-8), 5.19 – 5.25 (m, 1H, H-9), 5.49 (ddd, J = 15.5, 5.5, 1.5 Hz, 1H, H-10), 5.59 (ddd, J = 15.5, 6.3, 1.5 Hz, 1H, H-11) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 17.81 (C-12), 18.02 (C-13), 23.71 (C-5), 25.39 (C-6), 25.92 (C-4), 29.18 (C-7), 29.68 (C-3), 34.08 (C-8), 45.61 (C-2), 50.82 (C-9), 126.85 (C-11), 131.89 (C-10), 174.56 (C-1) ppm

GC/MS: 8.09, m/z (%) = 209 (2) [M^++1], 208 (20) [M^+], 194 (65) [M^+-Me], 180 (100) [M^++Allyl], 166 (46), 140 (17) [$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}$], 112 (52), 69 (87) [Dimethylallyl $^+$], 55 (37), 41 (42)

Massenfeinbestimmung (HRMS): [$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}$] $^+$

berechnet: 210.1852 gemessen: 210.1854

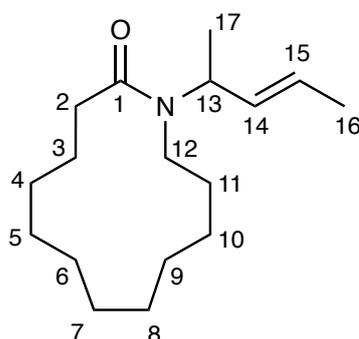
Chirale GC (dn-gamma): T = 118°C (20 min), 121 °C (85 min) t_{R} = 83,5 min;
 t_{R} = 85,4 min

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +158 (c = 1, EtOH)

5.5.8.6 1-(Pent-3-en-2-yl)azacyclotridecan-2-on

Es werden 0.986 g 2-Azacyclononanon (5 mmol) nach AAV mit LDA deprotoniert und mit 1.1 äq. Dimethylallylchlorid umgesetzt. Die Reaktion wird mit 2 mol% $[\text{Pd}_2\text{dba}_3\cdot\text{CHCl}_3]$ und 4 mol% (*S*)-Cl-MeO-Biphep bei 0°C in THF durchgeführt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel / Aceton).

Ausbeute: 41 % Enantiomerenüberschuss: 30% *ee*



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.19 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 3H, H-17), 1.23-1.51 (m, 14H, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10), 1.57-1.80 (m, 7H, H-3, H-11, H-16), 2.22 – 2.35 (m, 2H, H-12), 3.06 (qdd, $^3J_{\text{H,H}} = 15.0, 10.7, 5.9$ Hz, 2H, H-2), 5.10 (ddtt, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9, 7.3, 5.6, 1.8$ Hz, 1H, H-13), 5.43-5.48 (m, 1H, H-14), 5.56 (dq, $^3J_{\text{H,H}} = 15.5, 6.3, 1.5$ Hz, 1H, H-15) ppm

$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 17.8 (C-16), 18.0 (C-17), 23.5 (C-7), 23.6 (C-8), 23.9 (C-6), 24.0 (C-9), 24.5 (C-5), 24.6 (C-10), 26.3 (C-4), 26.5 (C-11), 27.4 (C-3), 33.0 (C-12), 42.5 (C-2), 50.14 (C-13), 126.4 (C-14), 131.8 (C-15), 173.6 (C-1) ppm

GC/MS: 9.91, m/z (%) = 266 (6) $[\text{M}^+ + 1]$, 208 (20) $[\text{M}^+]$, 250 (62), 236 (100), 222 (23), 196 (18), 166 (14), 69 (79), 55 (37), 41 (46)

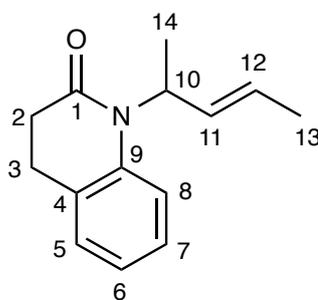
Massenfeinbestimmung (HRMS): $[\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{NO}]^+$

berechnet: 266.2478 gemessen: 266.2482

5.5.8.7 1-Pent-3-en-2-yl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on

Es werden 0.735 g 3,4-Dihydroquinolin-2(1H)-on (5 mmol) nach AAV mit LDA deprotoniert und mit 1.1 äq. Dimethylallylchlorid umgesetzt. Die Reaktion wird mit 2 mol% $[\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3]$ und 4 mol% (*S*)-Cl-MeO-Biphep bei 0°C in THF durchgeführt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel / Aceton).

Ausbeute: 50 % Enantiomerenüberschuss: 85% *ee*



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.50 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H, H-14), 1.71 (ddt, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3, 3.0, 1.7$ Hz, 3H, H-13), 2.56 – 5.65 (m, 2H, H-3), 2.78 – 2.90 (m, 2H, H-2), 5.44 – 5.51 (m, 1H, H-10), 5.61 (m, 1H, H-11), 5.77 (m, 1H, H-12), 6.98 (m, 1H, H-8), 7.16 (m, 3H, H-5, H-6, H-7) ppm

$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz): δ = 17.6 (C-13), 17.9 (C-14), 25.9 (C-3), 33.1 (C-2), 51.0 (C-10), 117.6 (C-8), 122.9 (C-12), 126.1 (C-6), 126.8 (C-7), 127.8 (C-5), 128.4 (C-4), 132.0 (C-11), 139.4 (C-9), 171.0 (C-1) ppm

GC-MS (EI) : m/z (%): 215 (45) $[\text{M}]^+$, 200 (12), 186 (26), 147 (83), 119 (100).

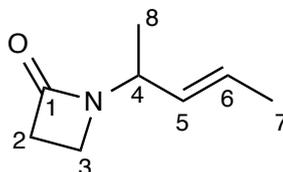
$\text{Massenfeinbestimmung (HRMS)}$: $[\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO} + \text{H}]^+$:

berechnet 216.1383; gemessen: 216.1383.

5.5.8.8 1-(Pent-3-en-2-yl)azetidinon

Es werden 0.355 g β -Propiolactam (5 mmol) nach AAV mit LDA deprotoniert und mit 1.1 äq. Dimethylallylchlorid umgesetzt. Die Reaktion wird mit 2 mol% $[\text{Pd}_2\text{dba}_3^*\text{CHCl}_3]$ und 4 mol% (*S*)-Cl-MeO-Biphep bei 0°C in THF durchgeführt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel / Aceton)

Ausbeute: 5 % Enantiomerenüberschuss: 78% *ee*



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.26 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 3H, H-8), 1.69 (dt, $^3J_{\text{H,H}} = 6.4, 1.3$ Hz, 3H, H-7), 2.85 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 4.0$ Hz, 2H, H-3), 3.17 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 4.4, 3.7$, Hz, 2H, H-2), 4.28 (m, 1H, H-4), 5.41 (ddq, $^3J_{\text{H,H}} = 15.3, 6.2$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz, 1H, H-5), 5.60 (dq, $^3J_{\text{H,H}} = 15.4, 6.4$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.2$ Hz, 1H, H-6) ppm.

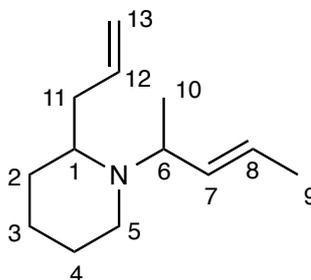
$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz): δ = 15.43 (C-7), 17.82 (C-8), 35.75 (C-3), 49.34 (C-2), 66.01 (C-4), 127.25 (C-5), 130.14 (C-6), 166.97 (C-1)

GC-MS (EI): 4.77 min, m/z (%): 139 (10) $[\text{M}^+]$, 124 (53), 111 (5), 82 (60), 69 (100)

Massenfeinbestimmung (HRMS): $[\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}]^+$:
berechnet 140.1070; gemessen: 140.1070.

5.5.8.9 2-Allyl-1-(pent-3-en-2-yl)piperidin **203**

In einem sekurierten 100 mL Schlenckkolben werden 600 mg (3.59 mmol) (E)-1-(Pent-3-en-2-yl)piperidin-2-on in 44 mL Diethylether gelöst. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt und tropfenweise mit 13.5 Allylmagnesiumbromid (1.0 M in Diethylether) versetzt und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Die graue Reaktionslösung wird 1 h unter Rückfluss erhitzt und anschliessend auf 0°C gekühlt und langsam mit 1.28g (33.7 mmol) Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Die Reaktionslösung wird 24 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend 1h unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wird vorsichtig mit hydrolisiert. Die organische Phase wird gesammelt und das ausgefallene Aluminiumhydroxid wird mit Diethylether gewaschen. Die organische Phasen werden vereint und über Natriumhydroxid getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand umkondensiert. Nach Kondensation wird eine Ausbeute von 227 mg (48 %) mit einem Diastereomerenverhältnis von erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 0.95 und 1.07 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3H, H-10 beide Diastereomere), 1.10-1.50 (m, 6H, H-2, H-3, H-4), 1.60 (m, 3H, H-9), 2.20 (m, 2H, H-5), 2.55 (m, 1H, H-1), 2.25-3.05 (m, 2H, H-11), 3.42 (m, 1H, H-6), 4.95 (m, 2H, H-13), 5.45 (m, 2H, H-7, H-8), 5.75 (m, 1H, H-12)

Hauptdiastereomer

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 12.30 (C-10), 17.87 (C-9), 23.13 (C-3), 26.06 (C-4), 30.43 (C-2), 34.33 (C-11), 45.30 (C-5), 54.65 (C-1), 56.22 (C-6), 116.24 (C-13), 125.00 (C-8), 131.07 (C-12), 136.03 (C-7)

Unterschussdiastereomer

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 12.30 (C-10), 19.84 (C-9), 23.33 (C-3), 26.21 (C-4), 30.64 (C-2), 34.84 (C-11), 44.62 (C-5), 55.12 (C-1), 57.24 (C-6), 116.15 (C-13), 126.10 (C-8), 131.07 (C-12), 135.59 (C-7)

Massenfeinbestimmung (HRMS): $[\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}]^+$:

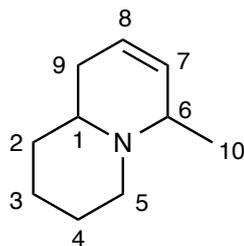
berechnet 194.1909; gemessen: 194.1902

GC/MS: 5.48 min und 5.61 min (Diastereomere), m/z (%) = 152 (36)

$[\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}^+]$, 84 (100) $[\text{C}_5\text{H}_8\text{O}^+]$

5.5.8.10 6-Methyldehydrochinolizin **204**

In einem 100 mL Schlenkkolben werden 227 mg (1.17 mmol) (E)-2-Allyl-1-(pent-3-en-2-yl)piperidin in 35 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 0.82 ml HCl (1.25 M in Diethylether) versetzt. Nach entfernen des Lösungsmittel im Vak. erhält man ein braunes Öl, welches in abs. Dichlormethan gelöst wird. Die Reaktionslösung wird 1h mit Argon entgast und anschliessend 80 mg (10 mol%) Grubbs I Katalysator hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird 24 h unter Rückfluss erhitzt und anschliessend 24 h bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wird mit 50 ml 0.1 M Natriumhydroxidlösung versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase jeweils dreimal mit 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird in Vak. entfernt. Nach Umkondensation erhält man das Produkt (86 mg, 75 %) als hellgelbe Flüssigkeit.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.05 und 1.18 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz (Diastereomere), 3H, H-10), 1.2 (m, 2H, H-4), 1.3 -1.7 (m, 6H, H-2, H-3, H-5), 1.9 (m, 2H, H-9), 2.6 (m, 1H, H-1), 3.4 (m, 1H, H-6), 5.4 (m, 1H, H-8), 5.7 (m, 1H, H-7) ppm

Hauptdiastereomer

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 20.29 (C-10), 24.62 (C-3), 26.27 (C-4), 31.06 (C-2), 33.80 (C-9), 53.09 (C-5), 57.83 (C-6), 57.97 (C-1), 123.56 (C-7), 131.33 (C-8) ppm

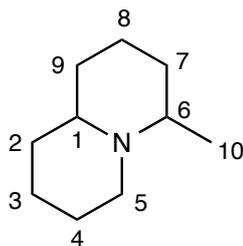
Massenfeinbestimmung (HRMS): $[\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}]^+$:

berechnet 152.1439; gemessen: 152.1437

GC/MS: 4.22 min, m/z (%) = 151 (15) $[\text{M}^+]$, 136 (100), 84 (28), 67 (20), 55 (48)

5.5.8.11 4-Methylcholinolizidin **205**

In einem 50 mL Kolben werden 80.3 mg (0.531 mmol) 6-Methyldehydrocholinolizidin in 20 mL Methanol gelöst und mit 32 mg Pd/C (10 gew. %) versetzt. Die Reaktionssuspension wird unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) 24 h gerührt. Nachdem kein Wasserstoffverbrauch mehr zu erkennen ist wird die Suspension über Celite abfiltriert. Nach entfernen des Lösungsmittels im Vak. und Umkondensation des Rohproduktes wird das Produkt als hellbraune klare Flüssigkeit (38 % Ausbeute).



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Methanol- d_4): 1.06 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.73$, 3H, H-10, *trans*), 1.11 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.24$, 3H, H-10, *cis*), 1.22-1.45 (m, 4H, H-8, H-3), 1.45-1.91 (m, 10H, H-4, H-7, H-5, H-2, H-9), 2.05 (m, 1H, H-6), 3.27 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 11.39$, 1H, H-1), 3.31 (quintett, Methanol- d_4) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, Methanol- d_4):

64.50 (C-1), 60.57 (C-6), 52.74 (C-5), 35.84 (C-7), 34.54 (C-9), 34.34 (C-2), 26.79 (C-4), 25.43 (C-8), 25.33 (C-3), 20.42 (C-10) ppm

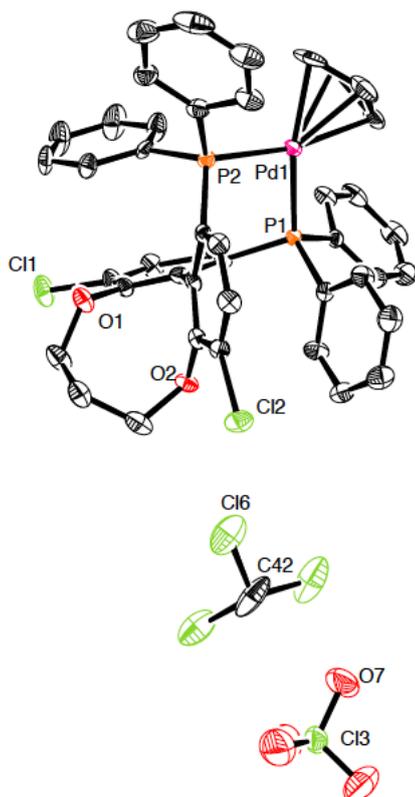
Massenfeinbestimmung (HRMS): $[\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}]^+$:

berechnet 154.1517; gemessen: 154.1591

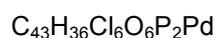
GC/MS: 4.17, m/z (%) = 152 (8) $[\text{M}^+]$, 138 (99), 110 (14)

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +28.1$ ($c = 1$, EtOH) ((*S,R*)-4-Methylchinalizidin korrespondiert mit literaturbekannten Werten ^{[106],[107],[108]} für vergleichbare Substanzen vgl. S. 105.)

5.5.9 Kristallographische Daten zu 5.5.2.7

Allyl-Palladium-C₃-Cl-TunaPHOS-Komplex

Empirische Formel

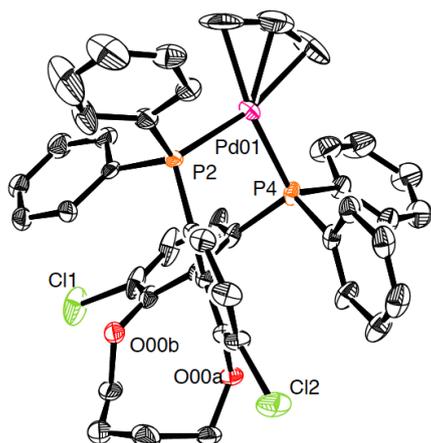


Molekulargewicht

1029.76

Kristallgröße [mm ³]	0.200 × 0.100 × 0.100		
Strahlung und Wellenlänge	Mo-K _α , 0,71073 Å		
Temperatur [K]	140(2)		
Messbereich θ [°]	2.186 bis 27.4195		
Vollständigkeit	91.3 %		
h; k; l Grenzen	-13,15; -20,20; -30,29		
Kristallsystem	Orthorhombisch		
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ ' (19)		
Gitterparameter	a [Å]	11.4755(18)	α [°] 90
	b [Å]	15.778(2)	β [°] 90
	c [Å]	23.083(4)	γ [°] 90
Volumen der Elementarzelle [Å ³]	4179.6(11)		
Z	4		
Berechnete Dichte [g cm ⁻³]	1.636		
Absorptionskoeffizient [mm ⁻¹]	0.953		
F (000)	2080		
Max./min. Transmission	0.7456 / 0.5632		
Gemessene Reflexe	27867		
Unabhängige Reflexe (R _{int})	8892 (0.1282)		

Reflexe/Einschränkungen/Parameter	8892 / 0 / 538
Max. /Min. Elektronendichte ($e\text{\AA}^{-3}$)	0.868 / -1.166
Endgültiger R-Wert ($I > 2\sigma(I)$)	$R_1 = 0.0430$ $wR_2 = 0.0743$
R-Wert (sämtliche Daten)	$R_1 = 0.0769$ $wR_2 = 0.0832$
Goodness-of-fit-on F^2	0.970

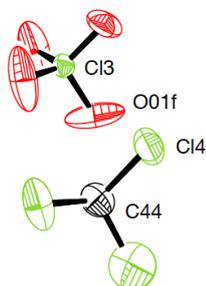
Allyl-Palladium- C_4 -Cl-TunaPHOS-Komplex

Empirische Formel



Molekulargewicht

1042.77



Kristallgröße [mm^3]	0.250 × 0.100 × 0.100			
Strahlung und Wellenlänge	Mo- K_{α} , 0,71073 Å			
Temperatur [K]	140(2)			
Messbereich θ [°]	2.222 bis 32.066			
Vollständigkeit	100 %			
h; k; l Grenzen	-19,19; -20,20; -37,37			
Kristallsystem	Orthorhombisch			
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)			
Gitterparameter	a [Å]	13.0811(10)	α [°]	90
	b [Å]	13.4251(10)	β [°]	90
	c [Å]	25.0929(18)	γ [°]	90
Volumen der Elementarzelle [\AA^3]	4406.7(6)			
Z	4			

Berechnete Dichte [g cm^{-3}]	1.572	
Absorptionskoeffizient [mm^{-1}]	0.905	
F (000)	2108	
Max./min. Transmission	0.7464 / 0.6772	
Gemessene Reflexe	109738	
Unabhängige Reflexe (R_{int})	15637 (0.0338)	
Reflexe/Einschränkungen/Parameter	15637 / 0 / 527	
Max. /Min. Elektronendichte (eA^3)	3.763 / -2.098	
Endgültiger R-Wert ($ I > 2\sigma(I) $)	$R_1 = 0.0671$	$wR_2 = 0.1766$
R-Wert (sämtliche Daten)	$R_1 = 0.0729$	$wR_2 = 0.1820$
Goodness-of-fit-on F^2	1.033	

6 Literaturverzeichnis

- [1] P. Sehnal, R. J. K. Taylor, I. J. S. Fairlamb, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 824-889.
- [2] a) W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, *224*, 2096-2107; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998-2007; b) R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108-2123; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022; c) K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2126-2135; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024-2032; d) Y. Chauvin, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3824-3831; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3740-3747; e) R. R. Schrock, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3832-3844; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748-3759; f) R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3845-3850; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760-3765; g) G. Ertl, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3578-3590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3524-3535 h) http://nobelprice.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/index.html
- [3] E. L. Eliel, S.H Wilen, *organische Stereochemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- [4] G. Wedler, *Physikalische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim **2006**.
- [5] B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachmann, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946-5952.
- [6] J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.*, **1965**, *6*, 4387-4388.
- [7] B. M. Trost, T. J. Fullerton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 292-294.
- [8] T. Graening, H.-G. Schmalz, *Angew. Chem.*, **2003**, *115*, 2684-2688 *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 2580-2584.
- [9] E.J. Bergner, G. Helmchen, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 419-422.
- [10] C. G. Frost, *Tetrahedron: Asymmetrie*, **1992**, *Vol. 3*, *9*, 1089-1122.
- [11] a) B.M. Trost, E. Keinan, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 2591-2594; b) L.S. Hegedus, W. H. Darlington, C. E. Russell, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5193-5196; c) J. C. Fiaud, J. L. Malleron, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 1159-1160; d) B. Akermark, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *217*, C41-43; e) T. Hirao, N. Yamada, Y. Ohshiro, T. Agawa, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *236*, 409-414; f) E. Negishi, R. A. John, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4098-4102.
- [12] J. Tsuji, I. Shimizu, I. Minami, Y. Ohashi, T. Sugiura, *Journal of Organic Chemistry* **1985**, *9*, 1523 – 1529.
- [13] B. Akermark, S. Hansson, B. Krakenberger, A. Vitagliano, K. Zetterberg, *Organometallics* **1984**, *3*, 679-682.
- [14] B.M. Trost, M.L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921-2943.

-
- [15] H.-J. Gais, O. Bondarev, R. Hetzer, *Tetrahedron Letters*, **2005**, *46*, 6279-6283.
- [16] E. Vedejs, M. Jure, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4040-4067, *Angew. Chem Int. Ed.* **2005**, *44*, 3974-4001.
- [17] S. R. Gilbertson, P. Lan, *Organic Letters*, **2001**, *3*, 2237-2240.
- [18] B.M. Trost, D. A. Thaisrivongs, E. J. Donckele, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1563-1566, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1523 –1526.
- [19] J. M. Howell, L. Wei, A. J. Young, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5750–5754.
- [20] B. M. Trost, E. J. Donckele, D. A. Thaisrivongs, M. Osipov, J.T. Masters, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2776–2784.
- [21] B. M. Trost, G. M. Schroeder, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6759-6760.
- [22] U. Kazmeier, F. L. Zumpe, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1572-1574; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1468-1470.
- [23] T.D Weiß, G. Helmchen, U. Kazmaier, *Chem. Commun.* **2002**, 1270-1271.
- [24] U. Kazmaier, K. Huwig, K.Schultz, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 9248-9251, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1 – 5.
- [25] M.Braun, F. Laicher, T. Meier, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3637-3640; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3494-3497.
- [26] M. Braun, T. Meier, *Synlett* **2005**, 2968-2972.
- [27] M. Braun, P. Meletis, M. Fidan, *Organic Syntheses* **2009**, *86*, 47-58.
- [28] M. Braun, T. Meier, F. Laicher, P. Meletis, M. Fidan, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 303-314.
- [29] B. M. Trost, J. Xu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 2846-2847.
- [30] B. M. Stoltz, D. C. Behenna, A.M. Harned, J. T. Mohr, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7084-7087 *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6924-6927.
- [31] Shu Li You, L. X. Dai, *Angew. Chem.*, **2006**, *118*, 5372-5347, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *2*, 258-297.
- [32] A. Y.Hong, B. M. Stoltz, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2745-2759.
- [33] B. M. Trost, C.Pissot-Soldermann, I. Chen, G.M. Schroeder, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4480-4481.

- [34] B. M. Stoltz, K. M. Korch, C. Eidamshaus, D. C. Behenna, S. Nam, D. Horne, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 181-185; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 179 – 183.
- [35] M. Fidan, Dissertation, Universität Düsseldorf **2011**.
- [36] N. Maulide, A. Misale, S. Niyomchon, M. Luparia, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7188-7193; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7068 –7073.
- [37] Marvin Mantel, Bachelorarbeit, Universität Düsseldorf **2013**.
- [38] P. Meletis, Dissertation, Universität Düsseldorf **2010**.
- [39] R. Visse, Diplomarbeit, Universität Düsseldorf **2011**.
- [40] B. Zhao, *Tetrahedron Letters* **2015**, *56*, 595–598.
- [41] B. Zhao, *Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 6501–6503.
- [42] J. A. Tunge, Y. Ariyaratna, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8386–8389.
- [43] B. M. Trost, D. J. Michaelis, J. Charpentier, J. Xu, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 208-212; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 204 –208.
- [44] B.M. Trost, K. Lehr, D. J. Michaelis, J. Xu, A. K. Buckl, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8915–8917.
- [45] M. Braun, W. Thiel, Frank W., P. Meletis, M. Patil, Frank, Walter, *Chem. - A Europ. J.* **2011**, *17*, 11243 – 11249.
- [46] B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3215-3219.
- [47] B. M. Trost, J. W. Herndon, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 6835-6838.
- [48] N. Greenspoon, E. Keinan, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 3723-3725.
- [49] L. A. Brozek, M. J. Ardolino, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16778–16781.
- [50] N. Maulide S. Niyomchon, D. Audisio, M. Luparia, *Org. Lett.*, **2013**, *9*, 2013.
- [51] N. Maulide, A. Misale, S. Niyomchon, M. Luparia, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 181-185; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7068 –7073.
- [52] N. Maulide, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12840-12844; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12631-12635.
- [53] J.C Fiaud, J. Y Legros, *J. Org Chem* **1987**, *52*, 1907-1911.
- [54] M. Braun, T. Meier, *Synlett* **2006**, 661-676.
- [55] W. Kinouchi, R. Saeki, H. Kawashima, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Letters* **2015**, *56*, 2265–2268.

- [56] B. M. Trost, J. Xu, T. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18343-18357.
- [57] J. Zeng, Y. J. Tan, J. Ma, M. L. Leow, D. Tirtorahardjo, X.-W. Liu, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 405 – 409.
- [58] Y. Liu, X. Feng, H. Du, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 125–132.
- [59] B.-S. Kim, M.H. a Mahmud , P.-O. Norrby, P. J. Walsh *Chem. Sci.*, **2014**, *5*, 1241.
- [60] G. Helmchen, G. Lipowski, N. Miller, *Angew. Chemie* **2004**, *116*, 4695-4698; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4595-4597.
- [61] U. Kazmeier, D. Stolz, *Angew. Chemie.* **2006**, *118*, 3143-3146; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3072-3075.
- [62] H.You, E. Rideau, M. Sidera, S. P. Fletcher, *Nature* **2015**, *517*, 351-355.
- [63] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K.Toriumi. T. Ito, T Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932-7934.
- [64] M. Ogasawara, H. L. Ngo, T. Sakamoto, T. Takahashi, W. Lin, *Organic Lett.* **2005**, *7*, 2881-2884.
- [65] M.-N. Birkholz, Z. Fraixa, P. W. N. M. van Leeuwen *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1099-1118.
- [66] B.M. Trost, D. J. Murphy, *Organometallics* **1985**, *4*, 1143-1145.
- [67] M. Raghunath, X. Zhang *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 8213–8216.
- [68] Z. Zhang, H. Qian, J. Longmire, X. Zhang *J. Org. Chem.* **2000**, *19*, 6223-6226.
- [69] B. M. Trost, G. M. Schroeder, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 174-184.
- [70] C. P. Butts, E. Filali, G. C. Lloyd-Jones, P.-O. Norrby, D. A. Sale, Y. Schramm, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9945-9957.
- [71] A.-p. Xinga, Z.-bo Panga, H.-f. Lia, L.-l. Wang, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8822-8828.
- [72] S. Jayakumar, M. Prakash, K. Balaraman, V. Kesavan, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 606–615.
- [73] Yu Jin, Da-Ming Du, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3633-3640.
- [74] M. Lega, J.Margalef, F. Ruffo, O.Pàmies, M. Diéguez, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 995–1000.
- [75] T. Mino, M. Asakawa, Y. Shima, H. Yamada, F. Yagishita, M. Sakamoto *Tetrahedron* **2015**, 1-9 .

- [76] I. Philipova, G. Stavrakov, V. Dimitrov, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1253–1256.
- [77] K. Zhang, Q. Peng, X.-L. Hou, Y.-D. Wu, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1765-1768; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1741-1744.
- [78] X.-H. Li, B.-H. Zheng, C.-H. Ding, X.-L. Hou, *Org. Lett.* **2013**, *23*, 6086-6089.
- [79] T. Hayashi, *Pure & Appl. Chem.* **1988**, *60*, 7-12.
- [80] M. Sawamura, H. Nagata, H. Sakamoto, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2586-2592.
- [81] T. Hayashi, T. Mise, M. Fukushima, M. Kagotani, N. Nagashima, Y. Hamada, A. Matsumoto, S. Kawakami, M. Konishi, K. Yamamoto, M. Kumada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1138-1146.
- [82] R. R. Dykstra, "Hexamethylphosphoric Triamide". *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. New York: John Wiley & Sons, **2001**.
- [83] J.P. Richard, G. Williams, A.C. O'Donoghue, T. L. Amyes, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2957-2968.
- [84] N. Petraghani, M. Yonashiro, *Synthesis* **1982**, 521-578.
- [85] J. Mulzer, G. Brüntrup, G. Hartz, U. Kühn U. Blaschek, G. Böhrer, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 3701-3724.
- [86] C.W. Downey, M. W. Johnson, D. H. Lawrence, A. S. Fleisher, K. J. Tracy, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5351-5354.
- [87] John C. McKew, Mark J. Kurth, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4589-4595.
- [88] M. Parra, E. Sotoca, S. Gil, *Eur. J. Org. Chem* **2003**, 1386-1388.
- [89] S. Mukherjee, B. List *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11336-11337.
- [90] M. Braun, *Modern Enolate Chemistry: From Preparation to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley VCH, **2016**.
- [91] R. E. Ireland, R.E Mueller *J Am. Chem Soc* **1972**, *94*, 5897-5900.
- [92] Martin-Alexander Möllemann, Bachelorarbeit, Universität Düsseldorf **2013**.
- [93] C. H. Heathcock, *Modern Synthestic Methods: Modern Enolat Chemistry* **1992**.
- [94] R. E. Ireland, A.K. Willard, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3975-3981.
- [95] M. Braun, *Helvetica Chimica Acta* **2015**, *98*, 1–31.
- [96] M. Bernasconi, M.-A. Mueller, A. Pfaltz *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014** , *53*, 5385 – 5388, *Angew. Chem* **2014**, *126*, 5489 – 5492.

- [97] M. Kendall, R. Wells, *Aust. J. Chem.* **1974**, *27*, 2293-2297.
- [98] Georgios Sarakinos and E. J. Corey, *Org. Lett.*, Vol. 1, No. 11, **1999**.
- [99] M. W. Rathke, D. F. Sullivan, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1050-1053.
- [100] S. Jeddi, Bachelorarbeit, Universität Düsseldorf, **2014**.
- [101] P. Dalla Croce, C. La Rosa, *Heterocycles* **2001**, *55*, 1843-1857.
- [102] A. Götzinger, Masterarbeit, Universität Düsseldorf, **2012**.
- [103] A. Motzny, Bachelorarbeit, Universität Düsseldorf, **2012**.
- [104] N. Wang, L. Zhang, X. Ye, *Org. Biomol. Chem* **2010**, *8*, 2639-2649.
- [105] E. Airiau, N. Girard, M. Pizzeti, J. Salvadori, M. Taddeib, A. Mann, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8670-8673.
- [106] M. Amat, N. Llor, J. Hidalgo, C. Escolano, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1919-1928.
- [107] S.-S. P. Chou, C.-J. J. Wu *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5025 – 5030.
- [108] L. F. Roa, D. Gnecco, A. Galindo, J. L. Teran, *Tetrahedron Asymmetry*, **2004**, *15*, 3393 – 3395.
- [109] T. Meier Dissertation, Universität Düsseldorf, **2006**.
- [110] A. G. Griesbeck, S. Bondock *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 6191–6192.
- [111] A. Alexakis, J.-B. Langlois *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1877 – 1881.
- [112] P. Strazzolini, A.G. Giumanini, G. Verardo, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 217-254.
- [113] R. M. Magid, S. Fruchey, W. L. Johnson, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 359-362.
- [114] U. Kazmaier, S. Ackermann, *Synlett* **2004**, *14*, 2576 – 2578.
- [115] H. J. Gais, N. Spalthoff, T. Jagusch, F. Gerhards, M. Frank, G. Rabbe, *Chem Eur. J* **2003**, *9*, 4202-4221.
- [116] J. Tsuji, I. Minami, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3903-5915.
- [117] R. Riveiros, R. Tato, S. Perez, S. Jose, A. Luis *Eur. J. of Org. Chem.* **2012**, *15*, 3018 – 3023.
- [118] C. K. Tan, L. Zhou, Y.-Y. Yeung, *Organic Letters* **2011**, *13*, 2738 – 2741.
- [119] L. Man-Bo, L. Hao, J. Wang, L. Cong-Rong, S.-K. Tian *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8190-8192.
- [120] R. Gao, D. J. Canney, *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 5914-5916.
- [121] J. L. Thompson, H. M. L. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6090–6091.
- [122] G. A. Molander, J. A. Makie, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7216-1227.

-
- [123] V. Canney, L. Holland, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1460-1467.
- [124] A. Joosten, E. Cambert, J.-L. Vasse, J. Szymoniak, *Org. Lett.* **2010**, 5128-5131.
- [125] T. Tsuda, H. Satomi, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **1984**, *52*, 439-443.
- [126] I. Teleita, I. Beita, M. Daz, A. Alonso, I. Moreno, E. Dominguez, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 8251-8255.
- [127] P. Zenk, R. Wiley, *Synthesis*, **1984**, *8*, 695 – 697.
- [128] D. J. Canney, J. A. Levine, H.-F. Lu, D. F. Covey, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2065-2073.
- [129] T. E. Lightburn, O. A. De Paolis, K. H. Cheng, *Organic Letters* **2011**, *13*, 2686 – 2689.

7 Abkürzungsverzeichnis

AAA	asymmetrische allylische Alkylierung
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
AIBN	Azo-bis-(isobutyronitril)
arom.	aromatisch
bzw.	beziehungsweise
CD	Circulardichroismus
d	Dublett oder Tag
DAAA	decarboxylative asymmetrische allylische Alkylierung
dba	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
eq.	äquivalente
et al.	et alteri
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
h	Stunde
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HR-MS	High Resolution Mass Spectrum
konz.	konzentriert
<i>J</i>	Kopplungskonstante
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
L*, Lig.*	chiraler Ligand
Lit.	Literatur
Lsg.	Lösung
m/z	Masse-über-Ladungs-Verhältnis

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