

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

***Kupferkatalysierte Stereo- und Regioselektive
Allylische Substitutionsreaktionen mit Zinkorganyle***

von

Helena B. Leuser

aus

Meersburg

München 2005

Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von §13 Abs. 3 bzw. 4 der Promotionsordnung vom 29. Januar 1998 von Prof. Dr. Paul Knochel betreut.

Ehrenwörtliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbständig, ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München,

Dissertation eingereicht am 17.01.05.

1. Gutachter: Prof. Dr. Paul Knochel
2. Gutachter: Prof. Dr. Manfred Heuschmann

Mündliche Prüfung am 28.01.05.

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Oktober 2001 bis Oktober 2004 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Paul Knochel an der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Ludwig-Maximilians-Universität München.



Herrn Prof. Dr. Paul Knochel danke ich für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit in seiner Gruppe anzufertigen, die interessante und herausfordernde Themenstellung, die Unterstützung, sowie die hervorragende fachliche Betreuung.

Herrn Prof. Dr. Manfred Heuschmann danke ich für die freundliche Bereitschaft, das Zweitgutachten zu erstellen. Priv.-Doz. Dr. K. Kharaghiosoff, Prof. Dr. R. Knorr, Prof. Dr. H. Langhals und Prof. Dr. H. R. Pfändler danke ich für die Bereitschaft, am Dissertationskolloquium teilzunehmen.

Der DFG danke ich für finanzielle Unterstützung.

Dr. Nicole Harrington-Frost, Dr. Lutz Ackermann und Dr. Frédéric Liron danke ich herzlich für das sorgfältige Korrekturlesen dieser Arbeit.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei meinen Laborkollegen Oliver Baron, Anna Gehrig, Wenwei Lin, Sylvie Perrone und Gianna Ragagnin.

Dr. Nicole Harrington-Frost, Sylvie Perrone und Dr. Frédéric Liron danke ich für die Zusammenarbeit auf dem Gebiet der allylischen Substitution.

Allen jetzigen und ehemaligen Arbeitskreismitgliedern möchte ich für die freundliche Atmosphäre, die Hilfsbereitschaft und die nützlichen Diskussionen danken.

Beatrix Cammelade danke ich für die Hilfe bei allen administrativen Aufgaben. Krystina Becker und Vladimir Malakhov danke ich für die stete Hilfsbereitschaft im Labor.

Meiner Familie danke ich für ihre Unterstützung.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

N. Harrington-Frost, H. Leuser, M. I. Calaza, F. F. Kneisel, P. Knochel, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2111-2114.

“Highly Stereoselective Anti-S_N2'-Substitutions of (Z)-Allylic Pentafluorobenzoates with Polyfunctionalized Zinc-Copper Reagents.”

Inhaltsverzeichnis

Einleitung und Aufgabenstellung

1	Einleitung	2
1.1	Kupferorganyle.....	2
1.2	Zinkorganyle	5
1.3	Allylische Substitution	7
2	Aufgabenstellung	16

Theoretischer Teil

3	Tertiäre Stereogene Kohlenstoffzentren durch Allylische Substitution	18
3.1	Einleitung	18
3.2	Vorarbeiten.....	19
3.3	Synthese von (5Z)-7-Methyl-5-dodecen (<i>rac</i> -3)	20
3.4	Allylische Substitution mit Z-Substraten	24
3.4.1	Einleitung	24
3.4.2	Substratsynthese	25
3.4.3	Allylische Substitution	26
3.5	Zusammenfassung.....	27
4	Quaternäre Stereogene Kohlenstoffzentren durch Allylische Substitution	28
4.1	Einleitung	28
4.2	Alkylsubstituierte Quaternäre Kohlenstoffzentren.....	31
4.2.1	Einleitung	31
4.2.2	Substratsynthesen	32
4.2.3	Variation der Abgangsgruppe und der Reaktionsbedingungen.....	38
4.2.3.1	Variation der Abgangsgruppe	39
4.2.3.2	Variation der Lösungsmittel und der Dialkylzinkverbindung.....	43
4.2.4	Zusammenfassung.....	45
4.3	Phenylsubstituierte Quaternäre Kohlenstoffzentren.....	45
4.3.1	Einleitung	45
4.3.2	Substratsynthese	46
4.3.3	Allylische Substitution	47
4.3.4	Zusammenfassung.....	48
4.4	Benzylethersubstituierte Quaternäre Kohlenstoffzentren	49
4.4.1	Einleitung	49
4.4.2	Substratsynthese	51
4.4.3	Allylische Substitution	53
4.4.4	Baeyer-Villiger-Oxidation und Curtius-Umlagerung	55
4.4.4.1	Darstellung eines 1,2-Diols durch Baeyer-Villiger-Oxidation	55
4.4.4.2	Darstellung eines tertiären Isocyanates durch Curtius-Umlagerung.....	57
4.4.5	Zusammenfassung.....	58
4.5	Zusammenfassung.....	59

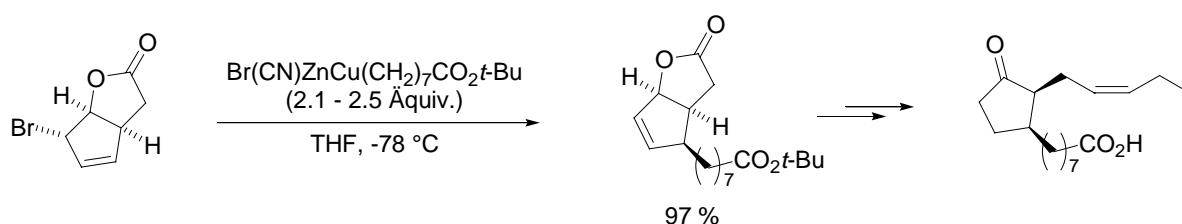
5	Funktionalisierte Diarylzinkreagenzien	60	
5.1	Einleitung	60	
5.2	Ergebnisse	63	
5.3	Zusammenfassung	64	
6	Zusammenfassung	65	
 Experimenteller Teil			
7	Vorbemerkungen zum Experimentellen Teil	70	
8	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	75	
9	Experimente zur Darstellung Tertiärer Stereogener Zentren	80	
9.1	Synthese des Nebenproduktes (5 <i>Z</i>)-7-Methyl-5-dodecen (<i>rac</i> -3)	80	
9.2	Allylische Substitution mit <i>Z</i> -Substraten	82	
9.2.1	Substratsynthese	82	
9.2.2	Allylierungsprodukt	87	
9.2.3	Ozonolyseprodukt	88	
10	Experimente zur Darstellung Quaternärer Stereogener Zentren	89	
10.1	Alkylsubstituierte Quaternäre Kohlenstoffzentren	89	
10.1.1	Substratsynthesen	89	
10.1.2	Allylierungsprodukte	101	
10.1.3	Ozonolyseprodukte	103	
10.2	Phenylsubstituierte Quaternäre Kohlenstoffzentren	107	
10.2.1	Substratsynthese	107	
10.2.2	Allylierungsprodukt	110	
10.2.3	Ozonolyseprodukt	111	
10.3	Benzylethersubstituierte Quaternäre Zentren	111	
10.3.1	Substratsynthesen	111	
10.3.2	Allylierungsprodukt	119	
10.3.3	Ozonolyse- und Umlagerungsprodukte	120	
11	Experimente zur Darstellung der funktionalisierter Diarylzinkorganyle	126	
 Abkürzungsverzeichnis			129
Lebenslauf			131

*Einleitung und
Aufgabenstellung*

1 Einleitung

1.1 Kupferorganyle

Kupferorganyle, stöchiometrisch und katalytisch eingesetzt, sind aus der organischen Synthesechemie nicht mehr wegzudenken.¹ Bedeutende Reaktionen zur C-C-Bindungsknüpfung, wie die konjugierte Addition,² die Carbocuprierung,³ die Alkylierung⁴ und die Allylierung,⁵ sind seit langem untrennbar mit Kupferorganylen verbunden. Ferner gibt es zahlreiche neuere Entwicklungen, z. B. selektive Reduktionen mit Kupferhydriden⁶ oder die kupferkatalysierte *O*-, *N*- und *S*-Arylierung,⁷ die teilweise auch industriell nutzbar gemacht werden können.⁸ Durch die hohe Selektivität von kupferorganischen Verbindungen werden sie oft in Totalsynthesen empfindlicher Naturstoffe verwendet (Schema 1).⁹



Schema 1. Verwendung eines funktionalisierten Zinkcyanocuprats in der Synthese eines enantiomerenreinen Jasmonoids nach *Helmchen*.

1941 zeigten *Kharasch* und *Tawney*, dass katalytische Mengen einer Kupferverbindung die 1,4-Addition einer Grignard-Verbindung an α,β -ungesättigte Ketone bewirken.¹⁰ Im Gegen-

¹ a) "Organocopper Reagents", R. J. K. Taylor, Ed., Oxford University Press, **1994**. b) B. H. Lipshutz, S. Sengupta, *Org. React.* **1992**, *41*, 135-631. c) "Modern Organocopper Chemistry", N. Krause, Ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2001**. d) L. S. Hegedus in "Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules", S. 57-68, University Science Books, Sausalito, California, 2. Ed. **1999**.

² a) G. H. Posner, *Org. React.* **1972**, *19*, 1-119. b) P. Perlmutter, "Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis", Pergamon, Oxford, **1992**.

³ a) J.-F. Normant, A. Alexakis, *Synthesis* **1981**, 841-870. b) J.-F. Normant, G. Cahiez, C. Chuit, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *77*, 269-279.

⁴ G. H. Posner, *Org. React.* **1975**, *22*, 253-400.

⁵ J. A. Marshall, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1503-1511.

⁶ a) W. S. Mahoney, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8818-8823. b) B. H. Lipshutz, J. F. Servosko, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4789-4792.

⁷ a) S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400-5449. Für die Arylierung von Amidinen, siehe: b) A. Klapars, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421-7428.

⁸ R. K. Dieter, *Speciality Chemicals* **2003**, *23*, 46-48.

⁹ a) M. Ernst, G. Helmchen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4054-4056. b) G. Helmchen, M. Ernst, G. Paradies, *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 495-506.

¹⁰ M. S. Kharasch, P. O. Tawney, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2308-2316.

satz hierzu findet eine 1,2-Addition ohne Zugabe des Kupferkatalysators statt. 1943 berichteten *Gilman* und *Woods* über eine Synthese von Methylkupfer,¹¹ und 1952 wurden die ersten Organocuprate von *Gilman et al.* beschrieben.¹²

Die Besonderheit von Organokupferverbindungen, welche in der Regel eine d^{10} -Konfiguration des Zentralatoms aufweisen und die Möglichkeit der Ausbildung eines Cu(I)-Cu(II)-Cu(III)-Redoxsystems besitzen, findet in einer Vielfalt an Strukturen Ausdruck.^{13,14} Es gibt verschiedene Arten von Organokupferverbindungen (Abbildung 1).^{1a,15}

Monoorganokupferverbindung	RCu
Homocuprat	R_2CuM
Heterocuprat	$RCu(Z)M$
Homocuprat höherer Ordnung	R_3Cu_2Li/R_5Cu_3Li
Heterocuprat höherer Ordnung	$R_2Cu(CN)M_2$

R = Alkyl, Aryl, Vinyl etc.; Z = SPh oder *Or*-Bu; M = Li, MgX oder ZnX.

Abbildung 1. Einteilung von Kupferorganen.

Befinden sich unterschiedliche organische Reste am Kupferatom, so liegen gemischte Cuprate vor. Durch gezielte Wahl dieser Reste kann einer selektiv transferiert werden.¹⁶ Da in Organokupferverbindungen normalerweise nur ein Substituent auf ein Elektrophil übertragen wird und die anderen Reste für die Umsetzung nicht genutzt werden können, sind Heterocuprate für die ökonomische Übertragung wertvoller Nukleophile besser geeignet als Homocuprate. In einem Heterocuprat wird ein wertvoller Rest mit einem billigen, nichttransferierbaren Rest kombiniert. Typische nichttransferierbare Substituenten sind Alkynyl-¹⁶ und Thiolatreste.¹⁷ Hochfunktionalisierte gemischte Cuprate können durch Halogen-Kupfer-Austausch unter Einsatz des Kupferreagenzes (Neopent)₂CuLi dargestellt und mit Elektrophilen zur Reaktion gebracht werden (Schema 2).¹⁸

¹¹ H. Gilman, L. A. Woods, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 435-437.

¹² H. Gilman, R. G. Jones, L. A. Woods, *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1630-1634.

¹³ a) E. Nakamura, S. Mori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3750-3771. b) N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 79-81.

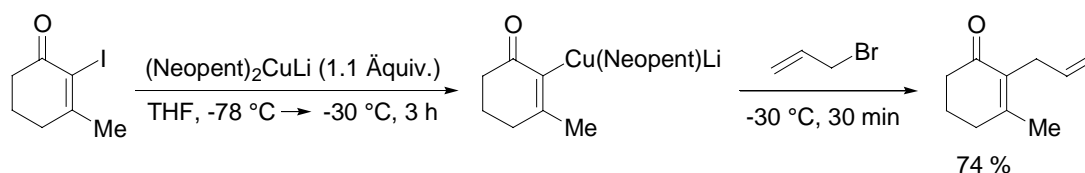
¹⁴ Für kontroverse Diskussion, siehe: a) T. Stemmler, J. E. Penner-Hahn, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 348-350. b) T. M. Barnhart, H. Huang, J. E. Penner-Hahn, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4310-4311. c) J. Snyder, S. H. Bertz, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4312-4313.

¹⁵ B. H. Lipshutz, *Organocopper Reagents and Procedures in "Organometallics in Synthesis. A Manual II"*, M. Schlosser, Ed., John Wiley and Sons, Chichester, UK, **1998**.

¹⁶ E. J. Corey, D. J. Beames, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7210-7211.

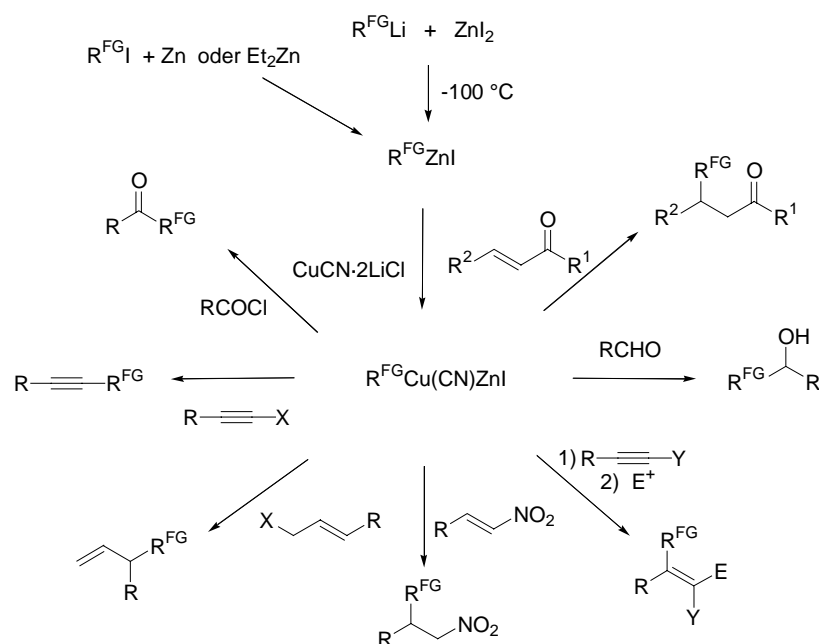
¹⁷ G. H. Posner, C. E. Whitten, J. J. Sterling, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7788-7800.

¹⁸ C. Piazza, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3263-3265.



Schema 2. Darstellung hochfunktionalisierter gemischter Cuprate durch Iod-Kupfer-Austausch.

Durch Transmetallierung ist die Darstellung von Kupferorganyleen ausgehend von sehr vielen verschiedenen metallorganischen Verbindungen möglich.¹⁹ In der Praxis werden meistens Lithium-, Magnesium- oder Zinkorganyle verwendet. Die Ummetallierung auf Kupfer eröffnet so die Möglichkeit, hochfunktionalisierte Zinkorganyle in eine Vielzahl von Reaktionen einsetzen zu können (Schema 3).²⁰ Dabei wird aufgrund der Stabilität der entstehenden Cyanocuprate oft das THF-lösliche Addukt $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ ²¹ als Kupferquelle zur Ummetallierung herangezogen.



Schema 3. Reaktionen hochfunktionalisierter Zinkorganyle durch Transmetallierung auf Kupfer (R^{FG} = funktionalisierter Rest).

¹⁹ P. Wipf, *Synthesis* **1993**, 537-557.

²⁰ a) P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2117-2188. b) P. Knochel, *Synlett* **1995**, 393-403. c) P. Knochel, S. Vettel, C. Eisenberg, *Applied Organomet. Chem.* **1995**, 9, 175-188. d) P. Knochel, F. Langer, M. Rottländer, T. Stüdemann, *Chem. Ber.* **1997**, 130, 1021-1027. e) P. Knochel, J. Almerna, P. Jones, *Tetrahedron* **1998**, 54, 8275-8319.

²¹ P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2390-2392.

1.2 Zinkorganyle

Zinkorganyle besitzen eine kovalente Kohlenstoff-Zink-Bindung²² und sind aufgrund von energetisch hochliegenden, unbesetzten *d*-Orbitalen vergleichsweise reaktionsträge. Erst durch Wechselwirkung ihrer tiefliegenden, unbesetzten *p*-Orbitale mit den *d*-Orbitalen von Übergangsmetallen entstehen reaktive Intermediate.^{19,20} Im Vergleich zu anderen Metallen gängiger metallorganischer Reagenzien, wie Lithium, Magnesium, Zinn und Bor, nimmt Zink in Bezug auf Reaktivität und Selektivität eine Mittelstellung ein (Abbildung 2).²³ Die Kombination aus großer Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und ausreichender Reaktivität in Transmetallierungen machen Zinkorganyle zu hochselektiven Reagenzien mit vielen Anwendungen in der organischen Synthesechemie.²⁴ Auch die im Vergleich zu Zinkorganylen reaktiveren Magnesiumorganyle können hochfunktionalisiert erhalten werden.²⁵

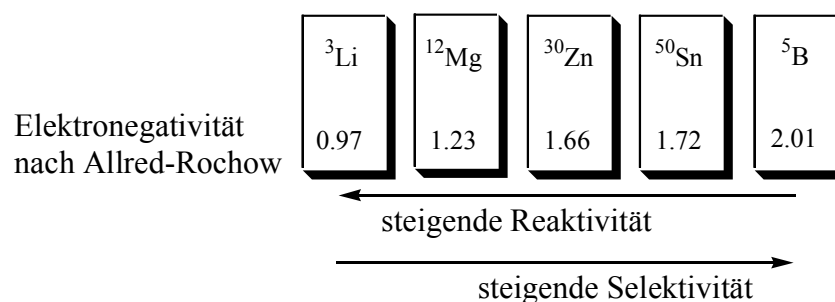


Abbildung 2. Reaktivitäts-Selektivitäts-Beziehung der am häufigsten verwendeten Metallorganyle.

Zinkorganyle können in drei Klassen eingeteilt werden, die Organozinkhalogenide, die Diorganozinkverbindungen und die Triorganozinkate (Abbildung 3). Die Diorganozinkverbindungen nehmen dabei eine mittlere Stellung in Bezug auf die Reaktivität ein. Organozinkhalogenide können durch Insertion von elementarem Zink in eine

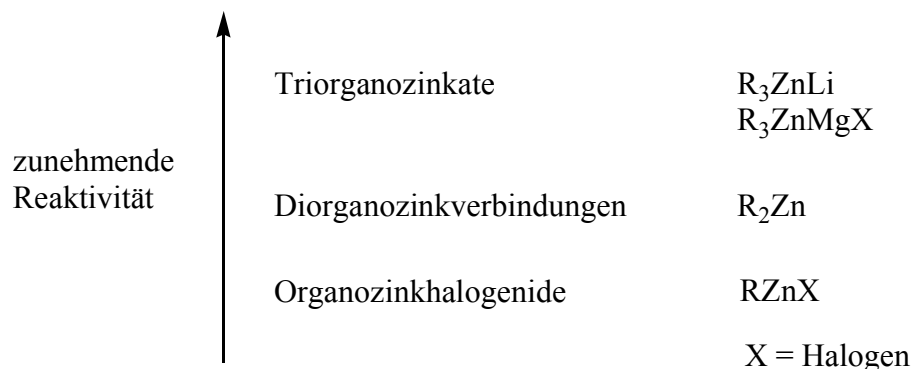
²² I. Antes, G. Frenking, *Organometallics* **1995**, *14*, 4263-4268.

²³ A. L. Allred, E. G. Rochow, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1958**, *5*, 264-268.

²⁴ a) P. Knochel, P. Jones, "Organozinc Reagents: A Practical Approach", Oxford Press, **1999**. b) P. Knochel, N. Millot, A. L. Rodriguez, C. E. Tucker, *Org. React.* **2001**, *58*, 417-731.

²⁵ a) P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302-4320. b) L. Boymond, M. Rottländer, G. Cahiez, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1701-1703. c) A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333-3336. d) I. Sapountzis, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 897-900. e) I. Sapountzis, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9390-9391. f) I. Sapountzis, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1610-1611.

Kohlenstoff-Halogenbindung, durch Halogen-Zink-Austausch oder durch Transmetallierung dargestellt werden.²⁶

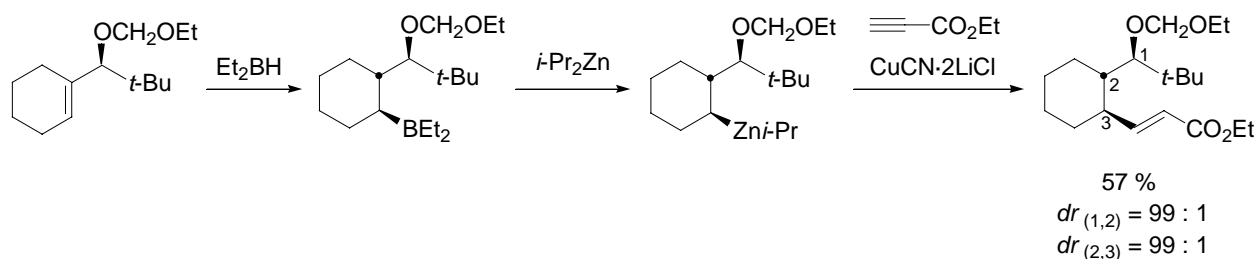


Reaktivität der Organozinkverbindung:



Abbildung 3. Verschiedene Zinkorganyle und ihre Reaktivität.

Dialkylzinkverbindungen werden durch kupferkatalysierten Halogen-Zink-Austausch²⁷ oder durch Bor-Zink-Austausch²⁸ erhalten. Wegen der konfigurativen Stabilität von Diorganozinkverbindungen²⁹ können somit funktionalisierte Zinkreagenzien in enantiomerenangereicherter Form synthetisiert werden (Schema 4).³⁰



Schema 4. Hochdiastereoselektive Synthese eines Diorganozinkreagenzes und seine Umsetzung.

²⁶ P. Knochel in „*Transition Metals for Organic Synthesis*“, M. Beller, C. Bolm, Eds., Wiley-VCH **1998**, S. 457-503.

²⁷ a) M. J. Rozema, S. A. Rao, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1956-1958. b) M. J. Rozema, C. Eisenberg, R. Ostwald, H. Lütjens, K. Belyk, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3115-3118.

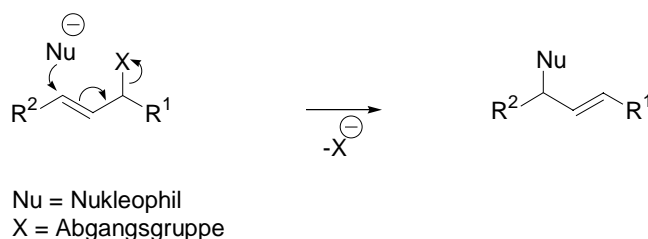
²⁸ a) W. Oppolzer, R. N. Radinov, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1593-1594. b) F. Langer, A. Devasagayaraj, P.-Y. Chavant, P. Knochel, *Synlett* **1994**, 410-412. c) L. Schwink, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9007-9010. d) F. Langer, L. Schwink, A. Devasagayaraj, P.-Y. Chavant, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8229-8243. e) L. Micouin, M. Oestreich, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1997**, *36*, 245-246.

²⁹ R. Duddu, M. Eckhart, M. Furlong, H. P. Knoess, S. Berger, P. Knochel, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2415-2432.

³⁰ A. Boudier, E. Hupe, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2294-2297.

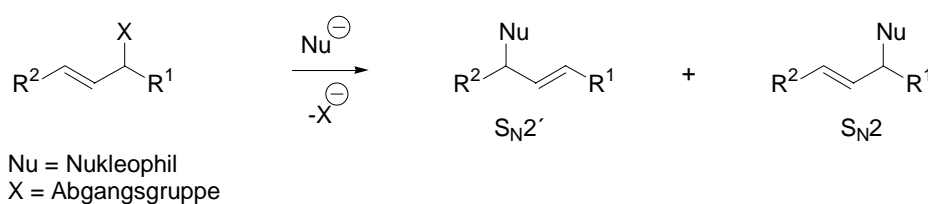
1.3 Allylische Substitution

Durch den Einsatz von Organokupferverbindungen ist die nukleophile allylische Substitution (Schema 5) mit harten Nucleophilen zu einer allgemein anwendbaren C-C-Bindungsknüpfungsreaktion geworden.³¹



Schema 5. Nukleophile allylische Substitution.

Aufgrund der Natur des Allylsystems kann die Reaktion eines Elektrophils mit allylischer Abgangsgruppe mit einem Nucleophil zu regio- und stereochemisch unterschiedlichen Produkten führen. Der Angriff des Nucleophils ist in einer intermolekularen Reaktion sowohl in γ -Position in Bezug auf die Abgangsgruppe X (S_N2' -Reaktion, allylische Substitution) als auch in α -Position (S_N2 -Reaktion) möglich (Schema 6).



Schema 6. Mögliche regiochemische Verläufe von S_N2' -Reaktionen.

Vor 1970 waren die zahlreichen Veröffentlichungen über allylische Substitutionsreaktionen aufgrund fehlender Selektivitäten und widersprüchlicher Ergebnisse eher von theoretischem als von synthetischem Interesse. Die Art der Nucleophile war entweder auf solche mit Heteroatomen, wie z.B. Amine³² oder Thiolate,³³ oder auf weiche C-Nucleophile, wie z.B.

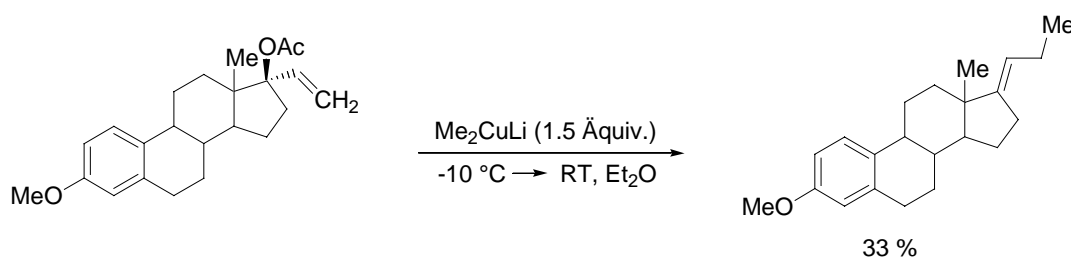
³¹ a) R. M. Magid, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1901-1930. b) Y. Yamamoto in "Methods of Organic Chemistry" (Houben-Weyl), Vol. E21, Thieme, Stuttgart, **1995**, S. 2011-2040.

³² W. G. Young, I. D. Webb, H. L. Goering, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1076-1083.

³³ G. Stork, A. F. Kreft, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3850-3851.

Malonate,³⁴ beschränkt. Einer Verallgemeinerung der Methode wirkte erschwerend entgegen, dass zyklische³⁵ Allylsysteme andere Ergebnisse als offenkettige lieferten, da hier zusätzliche „konformationelle Zwänge“^{31a} herrschen, die den Reaktionsverlauf bestimmen können. Allylische Substitutionen sind für zahlreiche Verbindungsklassen mit unterschiedlichen Abgangsgruppen bekannt, u.a. für Halogenide,³⁶ Carboxylate,³⁷ Carbamate,^{38,49} Alkohole,³⁹ Epoxide,⁴⁰ Ether,⁴¹ Phosphate,⁴² Ammoniumsalze⁴³ und Sulfoximine,⁴⁴ sowie an Propargylsystemen.⁴⁵

1969 entdeckten *Crabbé et al.*, dass ein allylisches Acetat mit Me_2CuLi regiochemisch in γ -Position zur Acetat-Abgangsgruppe unter Bildung eines *E*-Alkens reagiert (Schema 7).⁴⁶



Schema 7. Regioselektive allylische Substitution.

Diese Reaktion eines Allylacetats mit einem Cuprat stellte eine der ersten Anwendungen der allylischen Substitution auf die Synthesechemie dar. Eine weitere wichtige Entdeckung in diesem Zusammenhang wurde von *Maruyama* und *Yamamoto* 1977 berichtet.⁴⁷ Sie

³⁴ R. E. Kepner, S. Winstein, W. G. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 115-119.

³⁵ H. L. Goering, V. D. Singleton, Jr., *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1531-1533 c) H. L. Goering, V. D. Singleton, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *48*, 7854-7855.

³⁶ E. J. Corey, G. H. Posner, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3911-3912.

³⁷ a) H. L. Goering, S. S. Kantner, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 721-724. b) T. L. Underriner, H. L. Goering, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2563-2572. c) T. L. Underriner, H. L. Goering, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1140-1146. d) H. L. Goering, C. C. Tseng, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3986-3990. e) C. C. Tseng, S. J. Yen, H. L. Goering, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2892-2895.

³⁸ T. L. Underriner, H. L. Goering, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3239-3240.

³⁹ Y. Yamamoto, K. Maruyama, *J. Organomet. Chem.* **1978**, *156*, C9-C11.

⁴⁰ M. Pineschi, *New J. Chem.* **2004**, *28*, 657-665.

⁴¹ S. Valverde, M. Bernabé, S. García-Ochoa, A. M. Gómez, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2294-2298.

⁴² a) A. Yanagisawa, Y. Noritake, N. Nomura, H. Yamamoto, *Synlett* **1991**, 251-253. b) D. Soorukram, P. Knochel, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2409-2411. c) M. I. Calaza, E. Hupe, P. Knochel, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1059-1061.

⁴³ Y. Pan, D. K. Hutchinson, M. H. Nantz, P. L. Fuchs, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 467-478.

⁴⁴ H.-J. Gais, H. Müller, J. Bund, M. Scommoda, J. Brandt, G. Raabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2453-2466.

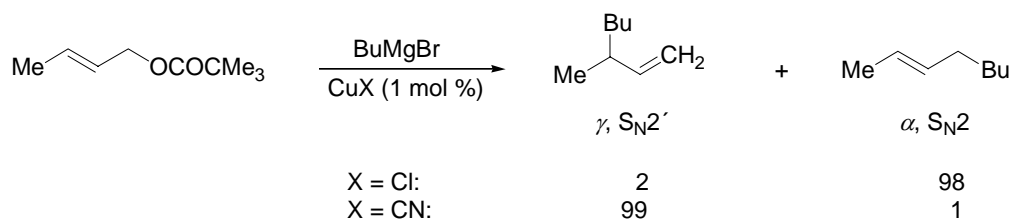
⁴⁵ A. Alexakis, I. Marek, P. Mangeney, J.-F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2387-2390.

⁴⁶ a) P. Rona, L. Tökès, J. Tremble, P. Crabbé, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 43-44. b) P. Crabbé, J.-M. Dollat, J. Gallina, J.-L. Luche, E. Velarde, M. L. Maddox, L. Tökès, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1978**, 730-734.

⁴⁷ K. Maruyama, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8068-8070.

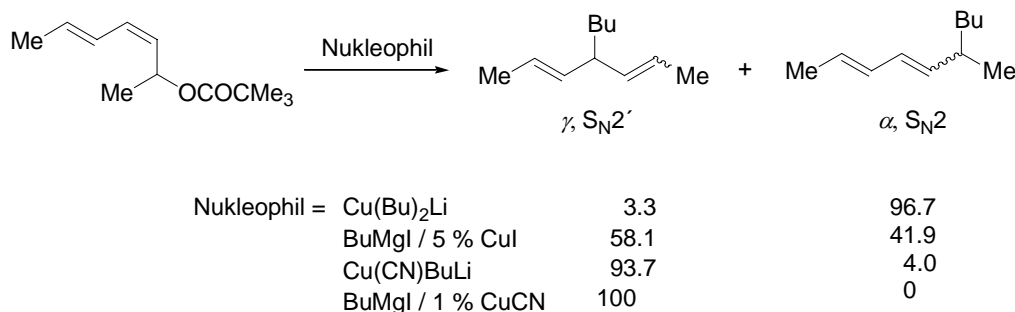
beschrieben, dass der Zusatz von BF_3 zu MeCu die Regioselektivität zugunsten des γ -Produkts drastisch erhöhen konnte.

Eine andere Möglichkeit, die Regioselektivität zu lenken, liegt in der Wahl der Kupferquelle. So reagieren ein allylisches Pivalat und BuMgBr mit CuCl als Katalysator fast ausschließlich zum α -Substitutionsprodukt, mit CuCN als Katalysator hingegen zum γ -Substitutionsprodukt (Schema 8).⁴⁸



Schema 8. Umkehrung der Regioselektivität durch Änderung des Kupferkatalysators.

Auch bei der Reaktion des Pivalats in Schema 9 werden, abhängig vom reagierenden Kupferorganyl, unterschiedliche Verhältnisse von γ - zu α -Produkt gefunden.⁴⁸



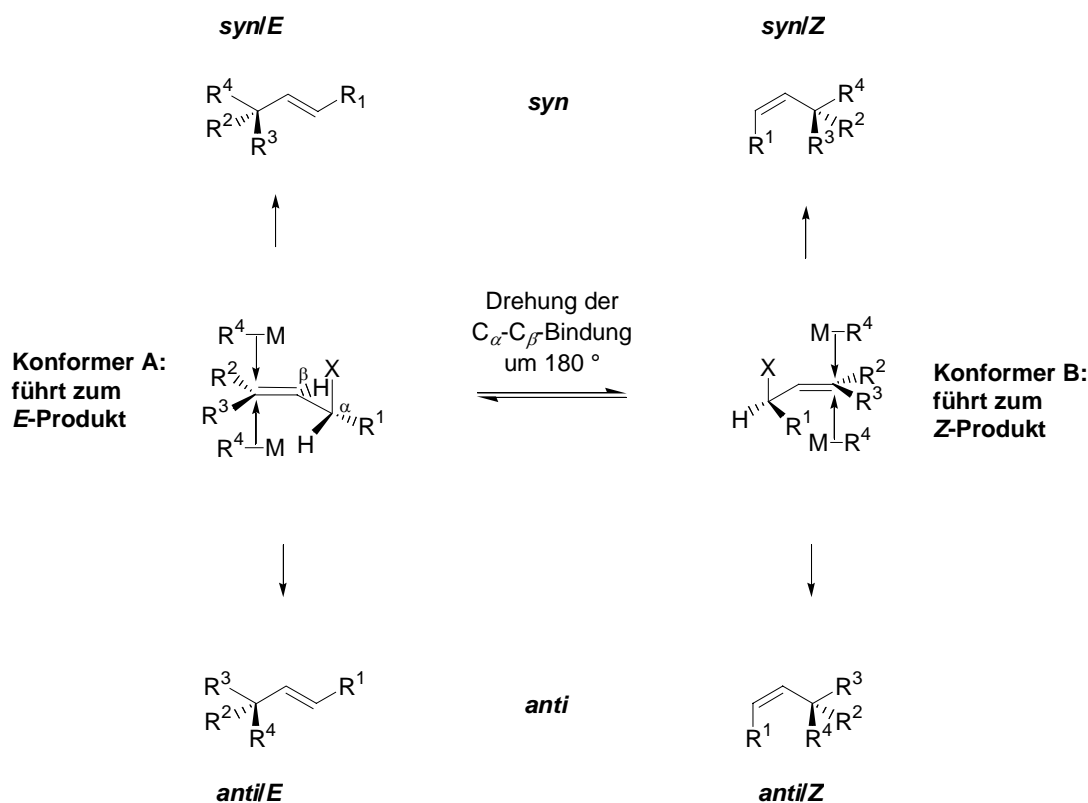
Schema 9. Umkehrung der Regioselektivität durch Änderung des Nukleophils.

Ferner kann die Regioselektivität durch sterische oder elektronische Faktoren im Substrat kontrolliert werden. Carbamate als Abgangsgruppe begünstigen den γ -Angriff durch Präkoordination an das Kupferreagenz. Dazu muss das Amidstickstoffzentrum zuerst deprotoniert werden. Die folgende Übertragung des Nukleophils auf das Substrat findet somit intramolekular statt.⁴⁹

⁴⁸ C. C. Tseng, S. D. Paisley, H. L. Goering, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2884-2891.

⁴⁹ a) C. Gallina, P. G. Ciattini, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1035-1036. b) H. L. Goering, S. S. Kantner, C. C. Tseng, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 715-721.

Bei den Reaktionen in γ -Position nach S_N2' ist stereochemisch in offenkettigen Allylsystemen prinzipiell die Reaktion *syn* zur Abgangsgruppe und *anti* zur Abgangsgruppe möglich. Dies kann jeweils aus den zwei Konformationen **A** und **B** heraus geschehen (Schema 10).⁵⁰



Schema 10. Mögliche stereochemische Verläufe von S_N2' -Reaktionen.

In diesen beiden Rotameren **A** und **B** stehen die p -Orbitale der Doppelbindung annähernd parallel zur C_α -X-Bindung. Aufgrund der 1,3-Allylspannung⁵¹ ist Konformer **A** im abgebildeten System energetisch begünstigt, da sich in der Allylposition zu R^3 annähernd ekliptisch nur ein Wasserstoffsubstituent befindet. Im Gegensatz hierzu weist Konformer **B** in Allylposition zu R^3 annähernd ekliptisch den Rest R^1 auf.

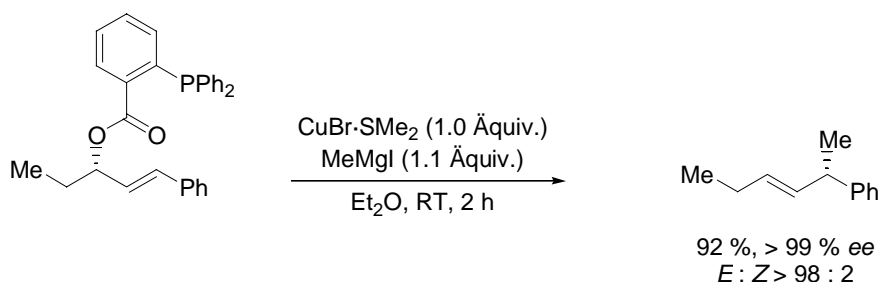
Die vier möglichen Stereoisomere sind so ähnlich, dass potentiell anfallende Produktgemische von geringem Wert sind, da eine präparative Trennung normalerweise nicht möglich ist. Die Optimierung der allylischen Substitutionsreaktion ist deshalb besonders wichtig. Der stereochemische Verlauf ist - wie auch der regiochemische - abhängig von der Substratstruktur, der Abgangsgruppe und dem Nukleophil. Drei der vier Produkttypen aus

⁵⁰ T. Ibuka, T. Taga, H. Habashita, K. Nakai, H. Tamamura, N. Fujii, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1207-1214.

⁵¹ R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841-1860.

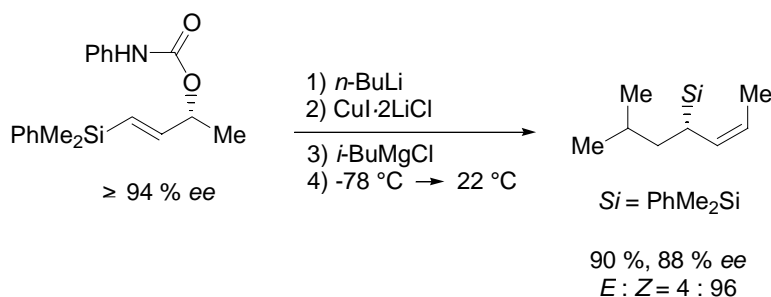
Schema 10 können mit Organokupferverbindungen als Nukleophile selektiv dargestellt werden.

Das *syn/E*-Produkt kann durch Koordination des Kupferreagenzes mittels der Abgangsgruppe, wie z.B. eines Phosphans, aus der durch die geringere 1,3-Allylspannung begünstigten Konformation **A** heraus entstehen (Schema 11).^{52,53}



Schema 11. Darstellung des *syn/E*-Produkts.

Das *syn/Z*-Produkt wird ebenfalls in Folge einer Koordination des Kupferreagenzes durch die Abgangsgruppe, hier über das deprotonierte Amid-Stickstoffatom, gebildet. Die Reaktion erfolgt aus der energetisch ungünstigeren Konformation **B**. Dieser ungewöhnliche Fall kann durch eine Aggregation der Kupferspezies erklärt werden.⁵⁴ Eine andere Erklärung für die Bildung dieses Produktes - durch *anti*-Angriff des Elektrophils auf das energetisch günstigere Konformer **A**⁵⁵ - wurde verworfen.⁵⁴



Schema 12. Darstellung des *syn/Z*-Produkts.

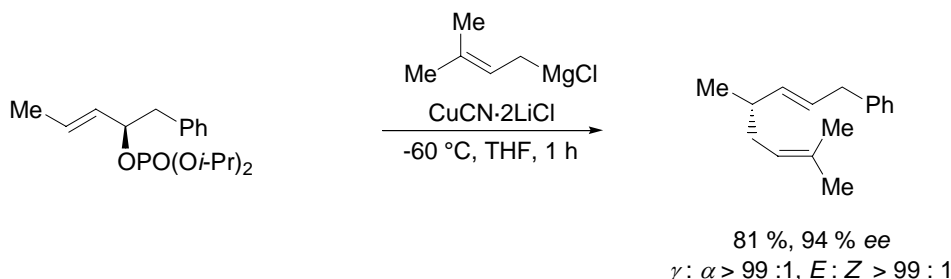
⁵² a) B. Breit, P. Demel, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 429-432.

⁵³ Für weitere Beispiele, s.: a) B. Breit, P. Demel, C. Studte, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3786-3789. b) B. Breit, P. Demel, A. Gebert, *Chem. Commun.* **2004**, 114-115. c) B. Breit, C. Herber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3790-3792. d) B. Breit, A. C. Laungani, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3823-3826. e) B. Breit, P. Demel, *Tetrahedron* **2000**, 56, 2833-2846. f) B. Breit, S. K. Zahn, *Polyhedron* **2000**, 19, 513-515.

⁵⁴ J. H. Smitrovich, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1601-1614.

⁵⁵ J. H. Smitrovich, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12998-12999.

Das *anti/E*-Produkt wird mit nicht koordinierenden Abgangsgruppen, einer Phosphatgruppe in Schema 13, aus der energetisch günstigeren Konformation **A** erhalten. Dies ist der am häufigsten vorkommende Verlauf der allylischen Substitution mit Kupferreagenzien.⁵⁶



Schema 13. Darstellung des *anti/E*-Produkts.

Abgangsgruppen, die das Kupferreagenz nicht koordinieren können, wie z.B. allylische Carboxylate, Sulfonate, Alkohole und Halogenide, ergeben *anti-S_N2'*-Produkte. Das Reagenz koordinierende, also dirigierende Abgangsgruppen, wie z.B. allylische Carbamate, Allyloxybenzothiazole oder *O*-Diphenylphosphanbenzoate, liefern *syn-S_N2'*-Produkte. In zyklischen Systemen ist der stereochemische Verlauf der Substitution auch vom Substrat und dessen Abgangsgruppe abhängig; hier kann jedoch z.B. die *anti*-Substitution trotz des Einsatzes nichtkoordinierender Abgangsgruppen aus sterischen Gründen gehindert sein.

Die für Kupferorganyle typischen, hochselektiven Reaktionen sind Folge der Wechselwirkungen der Kupferreagenzien mit Struktureinheiten der Substrate. Ihre intrinsische Neigung zur *anti-S_N2'*-Reaktion kann wie folgt erklärt werden. Die gefüllten *d*-Orbitale (*d*¹⁰) des Kupferatoms treten mit dem π^* -Orbital der C-C-Doppelbindung und dem σ^* -Orbital der C $_{\alpha}$ -X-Bindung des Substrats in Wechselwirkung und übertragen so den organischen Rest R. Dies geschieht also *anti* zur Abgangsgruppe X (Abbildung 4).⁵⁷

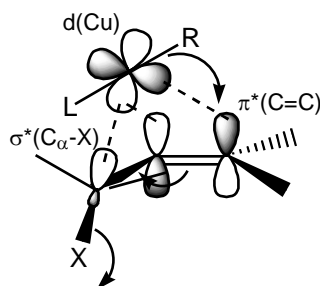


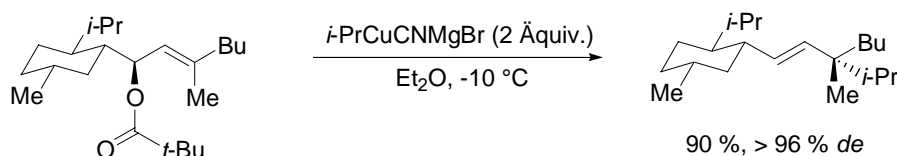
Abbildung 4. Erklärung der *anti-S_N2'*-Reaktion mit Kupferorganylen.

⁵⁶ A. Yanagisawa, N. Nomura, Y. Noritake, H. Yamamoto, *Synthesis* **1991**, 1130-1136.

⁵⁷ E. J. Corey, N. W. Boaz, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3063-3066.

Konventionelle C-Nukleophile, wie z.B. Malonate, und Heteroatomnukleophile reagieren hingegen in der allylischen Substitution mit *syn*-Selektivität.^{33,58}

Für den Aufbau quaternärer stereogener Zentren gibt mehrere mögliche Ansätze.⁵⁹ Die diastereoselektive allylische Substitution ist einer davon. Sie wurde von *Spino et. al.* genutzt, wobei eine 3-Menthylgruppe als chirales Auxiliar⁶⁰ kovalent an das offenkettige Allylsystem gebunden ist (Schema 14).^{61,62,63}



Schema 14. Aufbau eines quaternären stereogenen Zentrums durch diastereoselektive Synthese.

In Analogie zu Modellen für den diastereoselektiven Verlauf von konjugierten Additionen an α,β -ungesättigte Ketone und den daraus abgeleiteten Regeln von Cram⁶⁴ und Felkin-Anh,⁶⁵ können auch für allylische Substitutionen mit Zink- und Kupferverbindungen Gesetzmäßigkeiten abgeleitet werden.⁶⁶

⁵⁸ B. Chapleo, M. A. W. Finch, T. V. Lee, S. M. Roberts, *Chem. Commun.* **1979**, 676-677.

⁵⁹ Für Übersichtsartikel zum Aufbau quaternärer stereogener Zentren, siehe: a) J. Christoffers, A. Mann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4591-4597. b) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388-401. c) I. Denissova, L. Barriault, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10105-10146.

⁶⁰ S. E. Denmark, L. K. Marble, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1984-1986.

⁶¹ C. Spino, C. Godbout, C. Beaulieu, M. Harter T. M. Mwene-Mbeja, L. Boisvert, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13312-13319.

⁶² Für weitere diastereoselektive Synthesen aus der Gruppe von C. Spino, siehe: a) C. Spino, C. Beaulieu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1930-1932. b) C. Spino, C. Beaulieu, J. Lafrenière, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7091-7097. c) C. Spino, C. Godbout, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12106-12107.

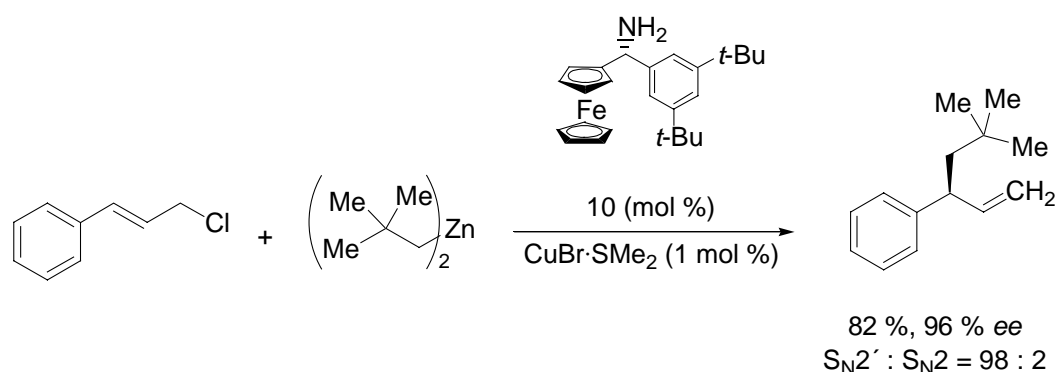
⁶³ Für weitere diastereoselektive Synthesen von stereogenen quaternären Zentren, siehe: a) G. Sklute, D. Amsallem, A. Shabil, J. P. Varghese, I. Marek, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11776-11777. b) J. M. Manthorpe, J. L. Gleason, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2338-2341.

⁶⁴ a) D. J. Cram, F. H. H. Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828-5835. b) W. C. Still, J. H. McDonald, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1031-1034. c) R. C. Corcoran, J. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4536-4542.

⁶⁵ a) M. Cherest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2199-2204. b) N. T. Anh, O. Eisenstein, *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 61-70. c) N. T. Anh, *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 145-162.

⁶⁶ a) M. Arai, T. Kawasuji, E. Nakamura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5121-5129. b) T. Ibuka, H. Habashita, A. Otaka, N. Fujii, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4370-4382. c) Y. Yamamoto, Y. Chounan, M. Tanaka, T. Ibuka, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1024-1026. Für weitere diastereoselektive Synthesen, siehe auch: d) J. L. Belelie, J. M. Chong, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3000-3006. e) E. Nakamura, K. Sekiya, M. Arai, S. Aoki, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3091-3093. f) M. Arai, T. Kawasuji, E. Nakamura, *Chem. Lett.* **1993**, 357-360. g) S. Oishi, A. Niida, T. Kamano, Y. Odagaki, H. Tamamura, A. Otaka, N. Hamanaka, N. Fujii, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1055-1058.

Die katalytische asymmetrische allylische Substitution kann nicht nur mit Palladium-⁶⁷ sondern auch mit Kupferkatalysatoren durchgeführt werden. Mit Kupferspezies ist es möglich, harte Nukleophile γ -selektiv zu übertragen. Diorganozinkverbindungen sind als Nukleophile in katalytischen Reaktionen besonders gut geeignet, da sie wenig basisch und ohne Übergangsmetall äußerst reaktionsträge sind. Hierdurch werden Nebenreaktionen minimiert. Die kupferkatalysierte allylische Substitution wird u. a. von den Arbeitsgruppen um *van Koten*,⁶⁸ *Hoveyda*,⁶⁹ *Feringa*,⁷⁰ *Bäckvall*⁷¹ und *Alexakis*⁷² untersucht. Mit dem chiralen Ferrocenylamin von *Dübner* und *Knochel*⁷³ (Schema 15) konnten mit (Neopent)₂Zn Enantiomerenüberschüsse bis zu 96 % erhalten werden.



Schema 15. Ein Ferrocenylaminligand in der kupferkatalysierten S_N2'-Reaktion.

Auch mit weniger sterisch anspruchsvollen Zinkorganyleen wie Et₂Zn können beim Aufbau von chiralen tertiären und quaternären Zentren sehr gute Enantioselektivitäten erreicht werden, wie *Hoveyda et al.*⁷⁴ mit Dipeptidliganden gezeigt haben (Schema 16).

⁶⁷ a) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921-2943. b) B. M. Trost, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422. c) G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336-345.

⁶⁸ a) M. van Klaveren, E. S. M. Persson, A. del Villar, D. M. Grove, J.-E. Bäckvall, G. van Koten, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3059-3062. b) G. J. Meuzelaar, A. S. E. Karlström, M. van Kleveren, E. S. M. Persson, A. del Villar, G. van Koten, J.-E. Bäckvall, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *56*, 2895-2903.

⁶⁹ a) A. O. Larsen, W. Leu, C. Nieto Oberhuber, J. E. Campbell, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11130-11131. b) D. M. Mampreian, A. H. Hoveyda, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2829-2832. c) A. W. Hird, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1276-1279.

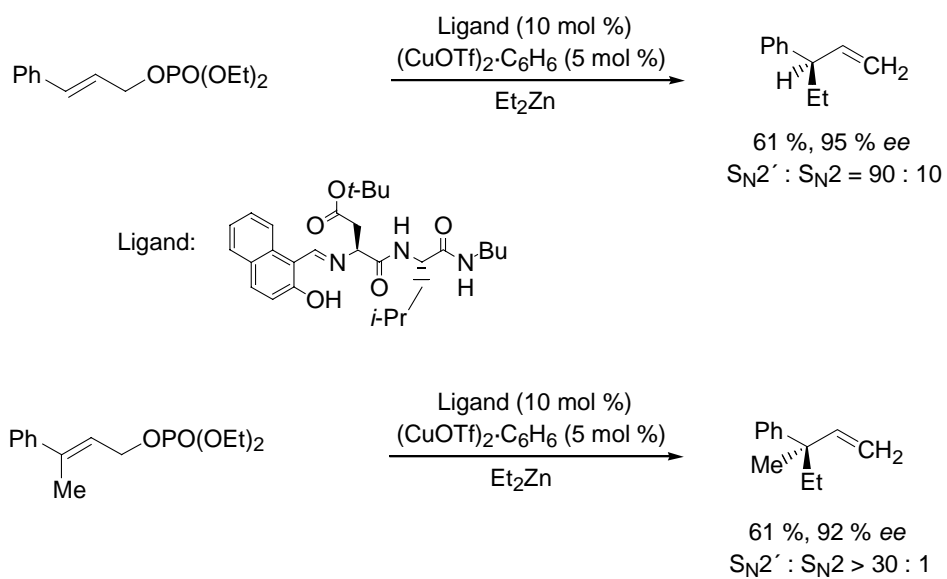
⁷⁰ H. Malda, A. W. van Zijl, L. A. Arnold, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1169-1171.

⁷¹ A. S. E. Karlström, F. F. Huerta, G. J. Meuzelaar, J.-E. Bäckvall, *Synlett* **2001**, SI, 923-926.

⁷² A. Alexakis, K. Croset, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4147-4149.

⁷³ a) F. Dübner, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9233-9237. b) F. Dübner, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 379-381.

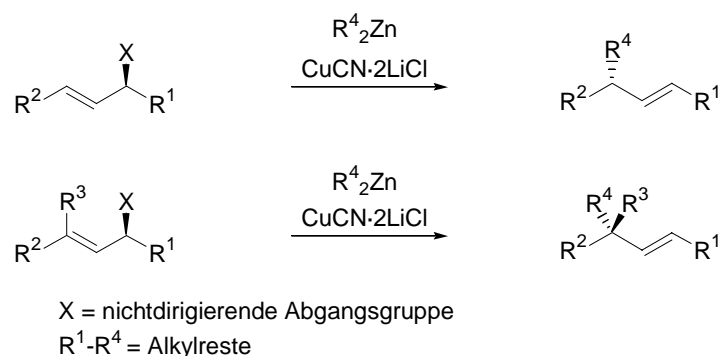
⁷⁴ a) M. A. Kacprzynski, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10676-10681. b) C. A. Luchaco-Cullis, H. Mizutani, K. E. Murphy, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1456-1460.



Schema 16. Ein Dipeptidligand in kupferkatalysierten S_N2' -Reaktionen.

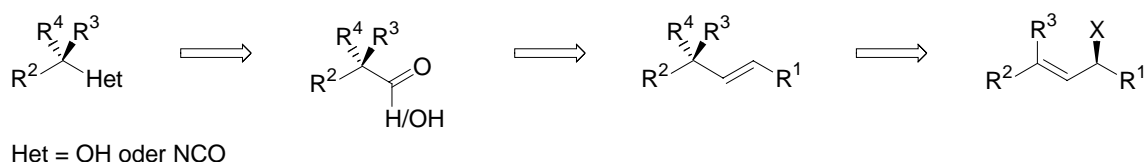
2 Aufgabenstellung

Enantioselektive allylische Substitutionsreaktionen an azyklischen Systemen ohne dirigierende Gruppen sind mit nur mäßigen Regio- und Enantioselektivitäten in der Literatur beschrieben. Ausgehend von azyklischen enantiomerenangereicherten Allylalkoholen sollten mit nichtdirigierenden Abgangsgruppen durch nukleophile Substitution mit verschiedenen Dialkylzinkverbindungen und $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ stereogene tertiäre und quaternäre Kohlenstoffzentren aufgebaut werden (Schema 17).



Schema 17. Reaktionen zum Aufbau chiraler tertiärer und quaternärer Kohlenstoffzentren.

An diesen Substraten ohne offensichtliche sterische oder elektronische Direktion sollten die Reaktionsbedingungen (Art der nichtkoordinierenden Abgangsgruppe, Temperatur, Lösungsmittel) optimiert werden, um einen selektiven 1,3-Chiralitätstransfer zu ermöglichen. Desweiteren sollten die so erhaltenen Alkene mit stereogenem Zentrum in α -Position durch Spaltung der Doppelbindung in die entsprechenden Aldehyde und Carbonsäuren überführt werden. Mit den so gewonnenen Verbindungen sollten Umlagerungsreaktionen durchgeführt werden, die zu tertiären Alkoholen und tertiären Isocyanaten führen (Schema 18).



Schema 18. Darstellung von Carbonyl- und Carboxylverbindungen und weitergehende Umlagerungsreaktionen zu tertiären Alkoholen und Isocyanaten.

Theoretischer Teil

3 Tertiäre Stereogene Kohlenstoffzentren durch Allylische Substitution

3.1 Einleitung

Die hier beschriebenen experimentellen Arbeiten wurden auf Grund des Interesses an einer allgemein anwendbaren Methode zum Aufbau enantiomerenangereicherter Kohlenstoffzentren durch enantioselektive allylische Substitution mit harten C-Nukleophilen konzipiert und durchgeführt.

Besonderer Wert wurde dabei auf folgende Aspekte gelegt:

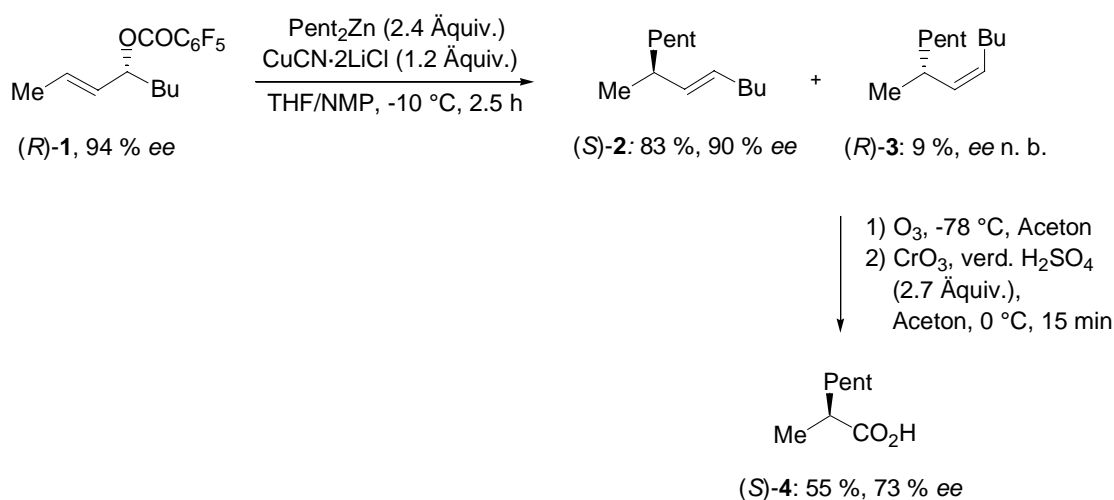
1. Als **Nukleophil** sollten Dialkylzinkorganyle eingesetzt werden, da diese viele funktionelle Gruppen tolerieren, konfigurationsstabil sind und durch Transmetallierung mit $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ als stabile Cyanocuprate leicht umgesetzt werden können. Weiterhin sind diese Zinkreagenzien derart stabil, dass Nebenreaktionen, z.B. eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion an allylischen Substraten, normalerweise nicht auftreten. Verwendet werden sollten primäre und sekundäre alkylsubstituierte Zinkorganyle, wie z.B. mit Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und Pentylresten, da die Reste sterisch wenig anspruchsvoll sind und die zu erhaltenden Ergebnisse somit eine generalisierbare Aussagekraft besitzen.
2. Die **allylischen Substrate** sollten azyklisch sein, da diese nicht die in zyklischen Systemen herrschenden konformationellen Zwänge aufweisen. Außerdem sollten auch die Substrate nur nichtdirigierende, sterisch wenig anspruchsvolle Kohlenstoffreste enthalten, sodass keine offensichtliche Prädisposition für einen α - oder γ -Angriff durch sterische oder elektronische Direktion vorliegt. Die einzige stereochemische Information sollte am die Abgangsgruppe tragenden Kohlenstoffatom vorliegen und durch die allylische Substitution vollständig auf das neu zu konfigurierende γ -Kohlenstoffatom übertragen werden.

- Die **Abgangsgruppe** sollte derart gewählt werden, dass das Substrat bereits bei tiefen Temperaturen, zwischen $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ und $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, komplett abreagiert. Bei diesen Temperaturen ist die konfigurative Stabilität von chiralen Dialkylzinkorganylen gewährleistet.
- Als **Lösungsmittel** bot sich THF an, da das eingesetzte $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ -Addukt als Lösung in THF vorlag. Durch den Zusatz von NMP könnte die Polarität des Lösungsmittels weiter erhöht werden.

Mit diesen Überlegungen wurden Substrate mit tertiären stereogenen Kohlenstoffzentren synthetisiert.

3.2 Vorarbeiten⁷⁵

Das enantiomerenangereicherte allylische *E*-Substrat (*R*)-**1** mit der nichtdirigierenden Abgangsgruppe Pentafluorbenzoat reagierte mit Pent_2Zn und $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ in THF/NMP bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu einem Produktgemisch⁷⁶ von *E*-Alken (*S*)-**2** und *Z*-Alken (*R*)-**3** in einem Verhältnis von 9 zu 1, wie von N. Harrington-Frost gezeigt wurde (Schema 19).^{75,77}



Schema 19. Allylische Substitution mit Pentafluorbenzoat (*R*)-**1**.

⁷⁵ N. Harrington-Frost, Forschungsbericht, AK Prof. Dr. P. Knochel, LMU M\u00fcnchen, **2002**.

⁷⁶ \u00c4hnliche Produktgemische wurden mit einer Reihe weiterer *E*-Allylcarboxylate als Edukte in $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reaktionen gefunden; nach der Charakterisierung durch ^1H -NMR-Spektroskopie wurden die Reaktionen mit *E*-Allylcarboxylaten nicht weiter verfolgt.

⁷⁷ N. Harrington-Frost, H. Leuser, M. I. Calaza, F. F. Kneisel, P. Knochel, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2111-2114.

Die anschließende Ozonolyse des Alkengemisches (*S*)-**2** und (*R*)-**3** mit oxidativer Aufarbeitung ergab (2*S*)-2-Methylheptansäure ((*S*)-**4**) mit 73 % *ee*. Durch Messung der optischen Drehung konnte die Konfiguration bestimmt werden.⁷⁸ Die optische Drehung deutet auf einen *anti*-Verlauf der allylischen Substitution hin. Da Produktgemische solcher isomerer Alkene präparativ nicht einfach voneinander zu trennen sind und zu einem geringen Enantiomerenüberschuss führen, sind sie von geringem Wert für die organische Synthesechemie. Folglich muss die Selektivität verbessert werden.

3.3 Synthese von (5*Z*)-7-Methyl-5-dodecen (*rac*-**3**)

Ansätze zur Verbesserung der Selektivität einer Reaktion können durch Strukturaufklärung der Nebenprodukte gefunden werden. Dadurch kann eventuell auf den Reaktionsverlauf geschlossen werden. Da theoretisch verschiedene Stereo- und Regioisomere bei einer solchen Reaktion entstehen können, sollte die genaue Struktur des Nebenproduktes (*R*)-**3** aufgeklärt werden. Es wurde angenommen, dass beide Produkte (*S*)-**2** und (*R*)-**3** durch *anti*-Substitution gebildet wurden. Somit sollte es sich um (5*Z*,7*R*)-7-Methyl-5-dodecen ((*R*)-**3**), also das Doppelbindungsisomer von (*S*)-**2** mit entgegengesetzter Konfiguration am neu entstandenen stereogenen Zentrum in Bezug auf das Hauptprodukt (*S*)-**2** handeln. Die entgegengesetzte Konfiguration würde den geringen Enantiomerenüberschuss von Carbonsäure (*S*)-**4** erklären. Das zu diesem Zeitpunkt noch nicht in der Literatur beschriebene (5*Z*)-7-Methyl-5-dodecen (*rac*-**3**) sollte auf unabhängigem Weg dargestellt und mit dem angenommenen Produktgemisch (*S*)-**2** und (*R*)-**3** verglichen werden.

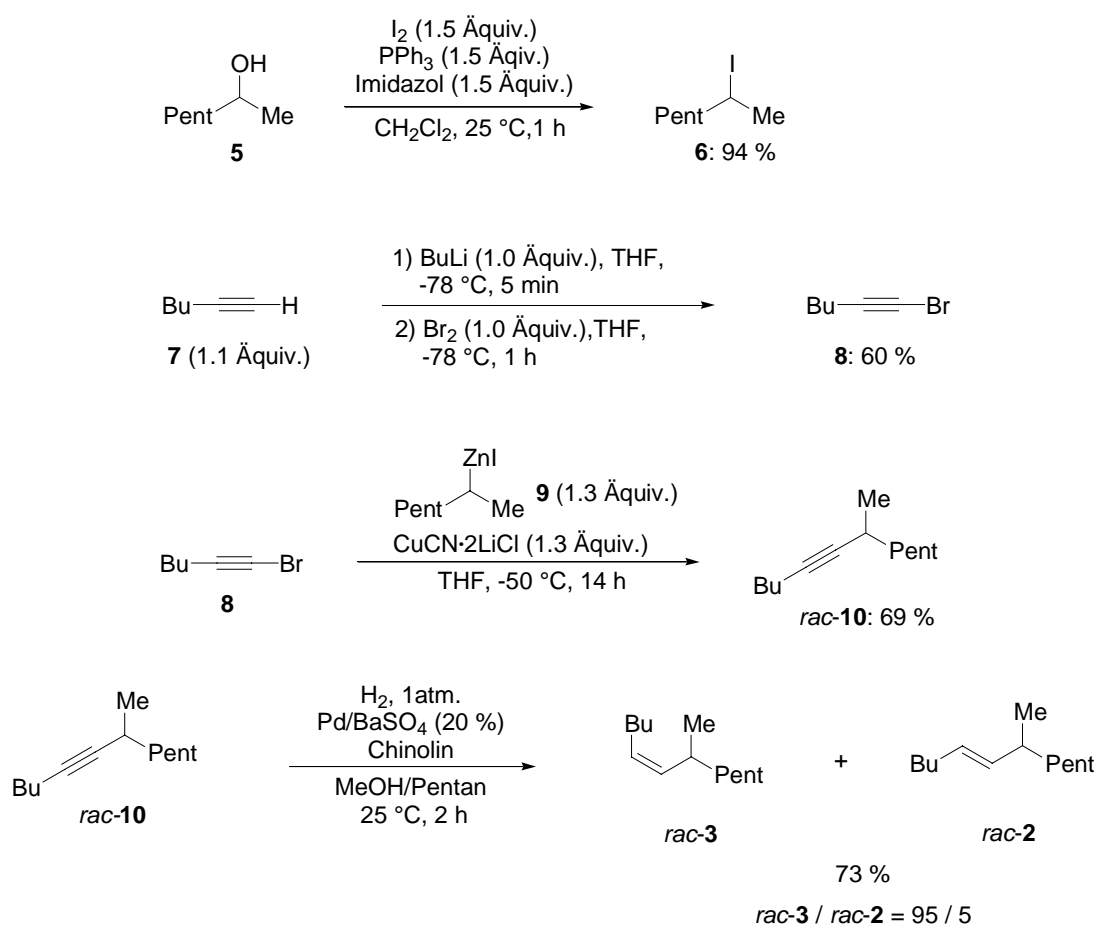
Für die Synthese von (5*Z*)-7-Methyl-5-dodecen (*rac*-**3**) wurde 7-Methyl-5-dodecin (**10**) *Z*-selektiv nach Lindlar⁷⁹ hydriert (Schema 20). 7-Methyl-5-dodecin (**10**) wurde durch kupfervermittelte Kupplung von 1-Brom-1-hexin (**8**) mit dem sekundären Alkylzinkiodid **9** erhalten. Das Zinkreagenz **9** wurde durch Insertion von zuvor aktiviertem⁸⁰ elementarem Zink in die Kohlenstoff-Iod-Bindung von 2-Iodheptan (**6**) generiert. 2-Iodheptan (**6**) konnte aus 2-

⁷⁸ W. Skuballa, E. Schillinger, C.-S. Stuerzebecher, H. Vorbrueggen, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 313-315.

⁷⁹ a) L. F. Tietze, Th. Eicher, "Reaktionen und Synthesen", 2. neubearbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag (Stuttgart, New York), **1991**, S. 36. b) E. N. Marvell, T. Li, *Synthesis* **1973**, 457-468. c) H. Lindlar, R. Dubuis, *Org. Synth. Coll.* **1973**, *5*, 880-883.

⁸⁰ a) P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, S. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2392-2394. b) E. Erdik, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2203-2212.

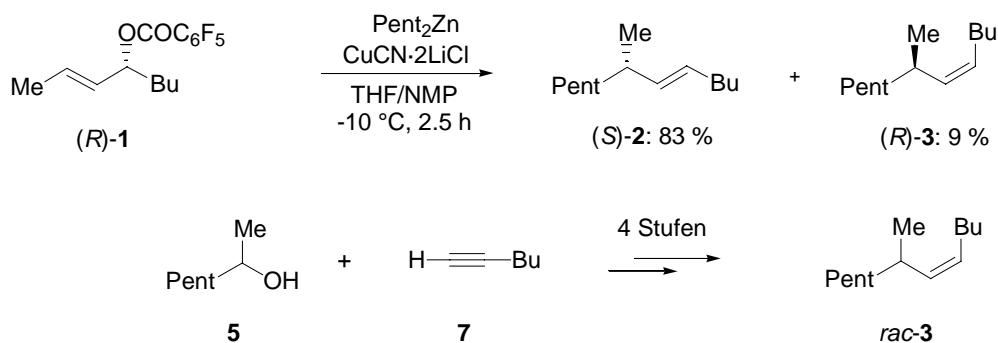
Heptanol (**5**) durch Reaktion mit I₂, PPh₃ und Imidazol⁸¹ synthetisiert werden. 1-Brom-1-hexin (**8**) wurde durch Lithiierung und Li-Br-Austausch⁸² ausgehend von 1-Hexin (**7**) erhalten. Die *Z*-selektive Hydrierung von 7-Methyl-5-dodecin (**10**) mit Wasserstoff bei Atmosphärendruck an einem mit Chinolin partiell deaktivierten Lindlar-Katalysator in einem Lösungsmittelgemisch aus Methanol und Pentan bei 25 °C ergab das Zielmolekül (*5Z*)-7-Methyl-5-dodecen (*rac*-**3**). Es wurden außerdem 5 % des *E*-Isomers (*5E*)-7-Methyl-5-dodecen (*rac*-**2**) erhalten, was in diesem Fall für den anschließenden Vergleich mit dem Produktgemisch (*S*)-**2** und (*R*)-**3** von Vorteil war.



Schema 20. Synthese von (*5Z*)-7-Methyl-5-dodecen (*rac*-**3**).

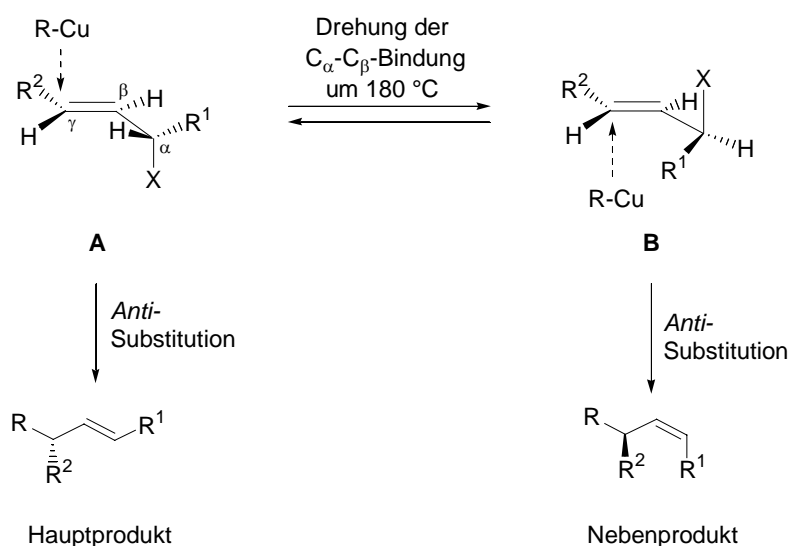
⁸¹ a) G. L. Lange, C. Gottardo, *Synthetic Commun.* **1990**, *20*, 1473-1479. Für den Mechanismus siehe: b) P. J. Garegg, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 2866-2869. c) P. J. Garegg, T. Regberg, J. Stawinski, R. Strömberg, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1987**, 271-274.

⁸² a) L. Brandsma, "Preparative Acetylenic Chemistry", Elsevier New York, **1971**, S. 25 und S. 98-99. b) E. Kloster-Jensen, *Tetrahedron* **1966**, *22*, 965-973.



Schema 21. Vergleich von Produktgemisch (*S*)-**2** und (*R*)-**3** mit (*5Z*)-7-Methyl-5-dodecen (*rac*-**3**).

Der Vergleich von 600 MHz-NMR-Spektren und GC-Chromatogrammen des Produktgemisches aus (*S*)-**2** und (*R*)-**3** der allylischen Substitution mit denen von Alken *rac*-**3** zeigt eindeutig, dass es sich bei dem Nebenprodukt **3** tatsächlich um (*5Z*)-7-Methyl-5-dodecen handelt (Schema 21), und nicht um das Produkt einer direkten nukleophilen Substitution (S_N2). Obwohl Verbindung *rac*-**3** lediglich in racemischer Form dargestellt wurde, konnte wegen des Verlustes an Enantiomerenüberschuss der Carbonsäure (*S*)-**4** (Schema 19) darauf geschlossen werden, dass das Nebenprodukt (*R*)-**3** die entgegengesetzte Konfiguration in Bezug auf Hauptprodukt (*S*)-**2** am stereogenen Zentrum aufweist. Aus den so gewonnen Informationen wurden Überlegungen zum Reaktionsverlauf angestellt (Schema 22).



Schema 22. Potentielle Bildung des Nebenproduktes.

Ein offenkettiges System mit allylischer Abgangsgruppe kann aus den zwei in Schema 22 dargestellten Konformationen **A** und **B** mit einem Nukleophil reagieren. In beiden Konformationen steht die C_{α} -X-Bindung parallel zu den p -Orbitalen der C-C-Doppelbindung und sie sind durch Rotation der C_{α} - C_{β} -Bindung um 180° ineinander überföhrbar. Von der kupferorganischen Spezies werden sie *anti* zur Abgangsgruppe angegriffen. Aufgrund der h6heren 1,3-Allylspannung⁵¹ liegt der Übergangszustand des Angriffs vom Nukleophil auf Konformer **B**, zum *Z*-Nebenprodukt föhrend, energetisch h6her. Somit entsteht das *E*-Produkt ausgehend von Konformer **A**. Die entgegengesetzte Konfiguration des Nebenproduktes (*R*)-**3** erklärt den geringeren Enantiomerenüberschuss nach Oxidation der Doppelbindung. Zur Optimierung der Reaktion sollte es nach diesen Überlegungen notwendig sein, die Konformation **B** weiter zu destabilisieren. Dies kann durch Vergr6ößerung der 1,3-Allylspannung mittels Austausch des *Z*-Wasserstoffatoms an C_{γ} durch einen sterisch anspruchsvolleren Rest geschehen, z.B. durch Verwendung des *Z*-Allylalkoholderivates. Durch diese Änderung der Doppelbindungsgeometrie liegt nun Konformer **C** vor, bei dem die 1,3-Allylspannung noch gr6ößer als bei Konformation **B** sein sollte (Abbildung 5).

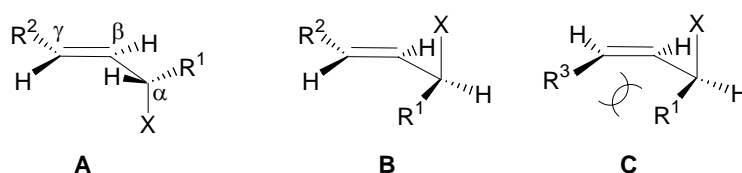
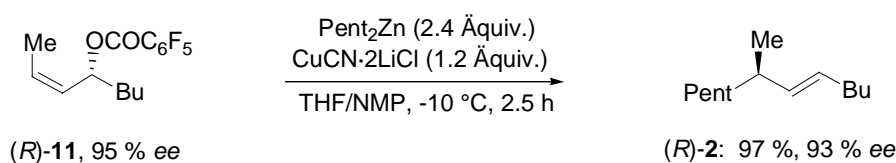


Abbildung 5. Durch Einföhrung eines *Z*-Substituenten R^3 destabilisiertes Konformer **C** im Vergleich mit den zwei m6glichen Konformationen bei Substraten mit einem *E*-Substituenten **A** und **B**.

Dies hat sich, wie von N. Harrington Frost gezeigt, in der Praxis bestätigt.^{75,77} *E*-Allylsubstrat (*R*)-**1** wurde durch *Z*-Allylsubstrat (*R*)-**11** ersetzt (Schema 23) und unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie zuvor das *E*-Allylsubstrat (*R*)-**1** (Schema 19) mit $Pent_2Zn$ und $CuCN \cdot 2LiCl$ umgesetzt.



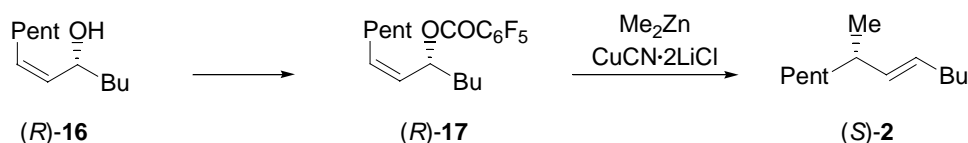
Schema 23. Allylische Substitution mit (*R*)-**11**.

Eine selektive Reaktion unter Bildung von (5*E*,7*R*)-7-Methyl-5-dodecen ((*R*)-**2**) mit 93 % *ee*, also einem vernachlässigbar geringeren Verlust an Enantiomerenüberschuss in Bezug auf das Edukt (*R*)-**11** (95 % *ee*), wurde beobachtet. Das bedeutet, dass in diesem Fall eine Methylgruppe als Rest R³ ausreichend ist, um Konformer **C** energetisch so zu benachteiligen, dass die Reaktion hochstereoselektiv verläuft (Abbildung 5).

3.4 Allylische Substitution mit *Z*-Substraten

3.4.1 Einleitung

Als weiteres Beispiel für die verbesserte Selektivität durch eine *Z*-Doppelbindungsgeometrie im Allylsubstrat sollte (5*R*,6*Z*)-6-Dodecen-5-ol ((*R*)-**16**) synthetisiert werden. Nach Derivatisierung von *Z*-Allylalkohol (*R*)-**16** zum Pentafluorbenzoyl-ester (*R*)-**17** wurde dieser mit Me₂Zn und CuCN·2LiCl zu (5*E*,7*S*)-7-Methyl-5-dodecen ((*S*)-**2**) umgesetzt (**Schema 24**).



Schema 24. Allylische Substitution an Substrat (*R*)-**17**.

Die gemäß Schema 22 potentiell zum Nebenprodukt führende Konformation von (*R*)-**17** ist in Abbildung 6 dargestellt. Sie ist durch beträchtliche 1,3-Allylspannung zwischen dem Butylrest und dem Pentylrest gekennzeichnet, so dass die Reaktion mit Substrat (*R*)-**17** mit sehr guter Selektivität verlaufen sollte.

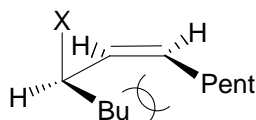
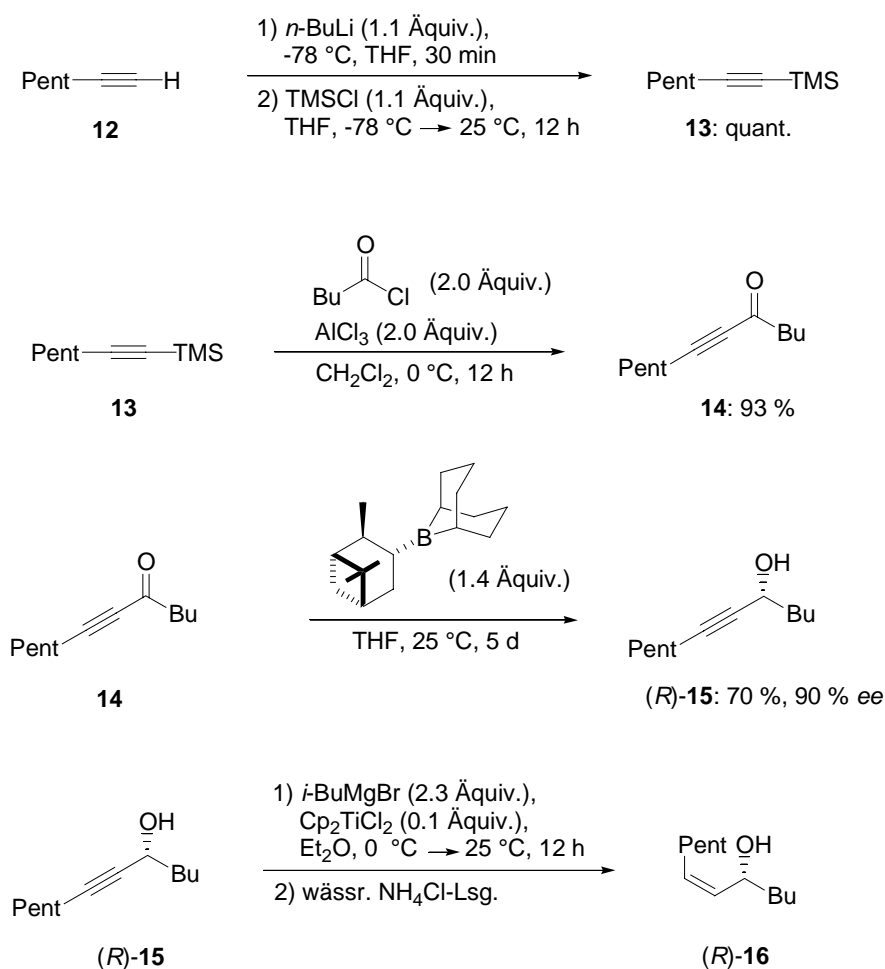


Abbildung 6. Konformation von (*R*)-**17**, die potentiell zum Nebenprodukt führt.

3.4.2 Substratsynthese

Die Synthese von (5*R*,6*Z*)-6-Dodecen-5-ol ((*R*)-**16**) mit 90 % *ee* (Schema 25) ging von 1-Heptin (**12**) aus, das lithiiert und zu 1-Trimethylsilyl-1-heptin (**13**)⁸³ umgesetzt wurde.



Schema 25. Synthese von (5*R*,6*Z*)-Dodec-6-en-5-ol ((*R*)-**16**).

1-Trimethylsilyl-1-heptin (**13**) konnte mit Valerylchlorid in Gegenwart von AlCl_3 zu 6-Dodecin-5-on⁸⁴ (**14**) gekuppelt werden. 6-Dodecin-5-on (**14**) wurde nun asymmetrisch durch (*R*)-Alpine-Boran reduziert⁸⁵ und ergab (5*R*)-6-Dodecin-5-ol ((*R*)-**15**), für das mittels Gaschromatographie ein Enantiomerenüberschuss von 90 % gefunden wurde. Die selektive *Z*-

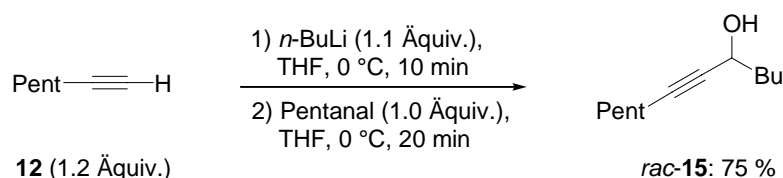
⁸³ K. Haddaway, K. Somekawa, P. Fleming, J. A. Tossell, P. S. Mariano, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4239 - 4253.

⁸⁴ analog zu: R. S. Matthews, J. D. Oliver, J. F. Ward, D. J. Eickhoff, L. C. Strickland, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1987**, 1485-1488.

⁸⁵ a) P. V. Ramachandran, A. V. Teodorovic, M. V. Rangaishenvi, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2379-2386. b) H. C. Brown, G. G. Pai, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1384-1394. c) H. C. Brown, P. V. Ramachandran, *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 307-316.

Hydrierung der Dreifachbindung von Alkin (*R*)-**15** zu Allylalkohol (*R*)-**16** gelang mit der titankatalysierten Hydromagnesierung mit *i*-BuMgBr.⁸⁶

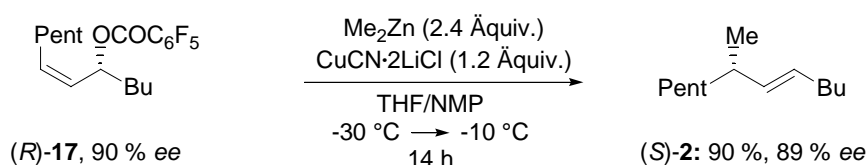
Das entsprechende racemische Alkinol 6-Dodecin-5-ol⁸⁷ (*rac*-**15**) wurde durch Lithiierung von 1-Heptin (**12**) und Addition des 1-Lithio-1-heptins an Pentanal erhalten (Schema 26).



Schema 26. Darstellung von Alkinol *rac*-**15**.

3.4.3 Allylische Substitution

(5*R*,6*Z*)-6-Dodecen-5-ol ((*R*)-**16**) wurde mit Pentafluorbenzoat als Abgangsgruppe zu ((*R*)-**17**) verestert und in der allylischen Substitution eingesetzt. Die allylische Substitution von (*R*)-**17** (90 % *ee*) wurde mit Me₂Zn und CuCN·2LiCl in THF/NMP durchgef\u00fchrt und ergab mit exzellenter Selektivit\u00e4t das Produkt (5*E*,7*S*)-7-Methyl-5-dodecen ((*S*)-**2**) in 89 % *ee* und 90 % Ausbeute (Schema 27).



Schema 27. Allylische Substitution mit (*R*)-**17**.

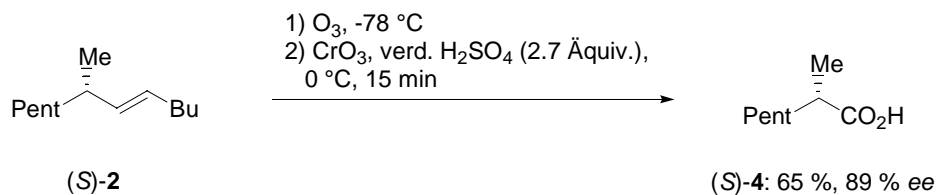
Die Bestimmung des Enantiomeren\u00fcberschusses von (*S*)-**2** gelang nach Transformation des entstandenen Alkens (*S*)-**2** durch Ozonolyse und oxidative Aufarbeitung mit Jones-Reagenz⁸⁸

⁸⁶ a) F. Sato, H. Ishikawa, H. Watanabe, T. Miyake, M. Sato, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 718-720. Zur Hydromagnesierung von Propargylalkoholen siehe auch: b) F. Sato, Y. Kobayashi, *Organic Synthesis Coll.* **1993**, 8, 507-512.

⁸⁷ R. L. Maas, C. D. Ingram, A. T. Porter, J. A. Oates, D. F. Taber, A. R. Brash, *J. Biol. Chem.* **1985**, 260, 4217-4228.

⁸⁸ J. Meinwald, J. Crandall, W. E. Hymans, *Organic Synthesis Coll.* **1973**, 5, 866-868.

zu (2*S*)-2-Methylheptansäure ((*S*)-4) (Schema 28).



Schema 28. Darstellung der Carbonsäure (*S*)-4.

Der Enantiomerenüberschuss von Carbonsäure (*S*)-4 konnte durch Gaschromatographie ermittelt werden (Abbildung 7).

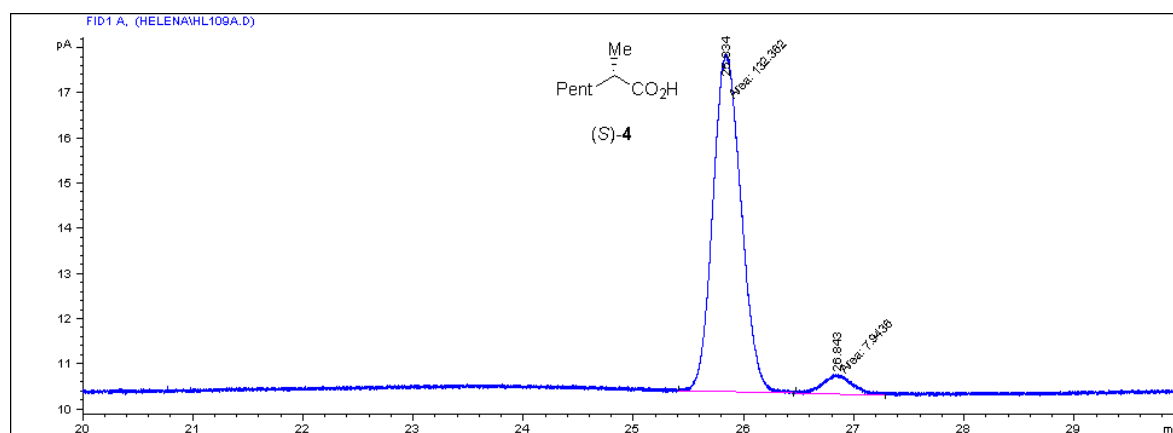


Abbildung 7. Gaschromatogramm zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von Carbonsäure (*S*)-4 (89 % *ee*) (Säule: Chirasil B-PH; 120 °C; t_R /min 25.8 (*S*), 26.9 (*R*)).

3.5 Zusammenfassung

Die kupfervermittelte S_N2' -Reaktion von Dialkylzinkverbindungen mit nichtdirigierenden Carboxylat-Allylsubstraten wurde untersucht. Die Struktur eines bei Einsatz von *E*-konfigurierten Allylsubstraten gefundenen Nebenprodukts *rac*-3 konnte eindeutig aufgeklärt werden, indem es auf unabhängigem Weg über 4 Stufen synthetisiert wurde. Die Bedeutung der *Z*-Doppelbindungs-Konfiguration des Allylsubstrats konnte experimentell aufgezeigt werden. Es wurden Substrate gefunden, bei denen der 1,3-Chiralitätstransfer praktisch verlustfrei abläuft. Die Methode hat sich im Experiment für den Aufbau von tertiären enantiomerenangereicherten Kohlenstoffzentren als geeignet herausgestellt.

4 Quaternäre Stereogene Kohlenstoffzentren durch Allylische Substitution

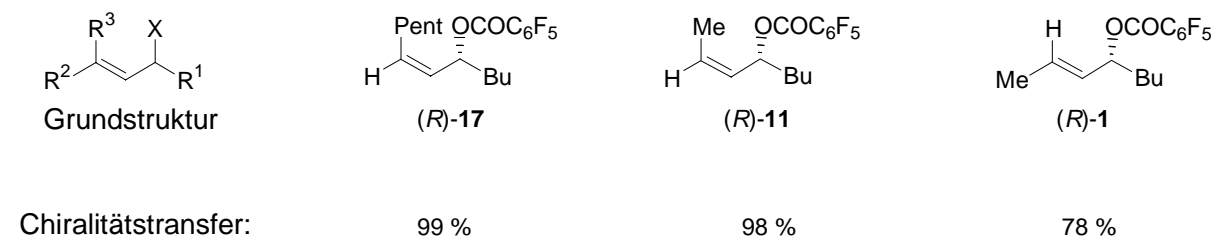
4.1 Einleitung

Durch allylische Substitution an geminal disubstituierten allylischen Systemen werden quaternäre stereogene Kohlenstoffeinheiten aufgebaut. Die unmittelbar als Substitutionsprodukte erhaltenen Alkene mit chiralen quaternären Kohlenstoffzentren können u.a. zu Carbonyl- und Carboxylverbindungen umgesetzt werden. Diese wiederum können durch Umlagerung in tertiäre Alkohole und Isocyanate umgewandelt werden (Schema 29).



Schema 29. Enantiomerenangereicherte quaternäre Kohlenstoffeinheiten ausgehend von geminal disubstituierten Allylalkoholen.

Aus den Überlegungen und Experimenten des Kapitels 3 geht hervor, dass die Größe von R^1 und R^3 für den 1,3-Chiralitätstransfer von Bedeutung sind. Je größer diese beiden Reste sind, desto höher ist der Chiralitätstransfer⁸⁹ (Schema 30).



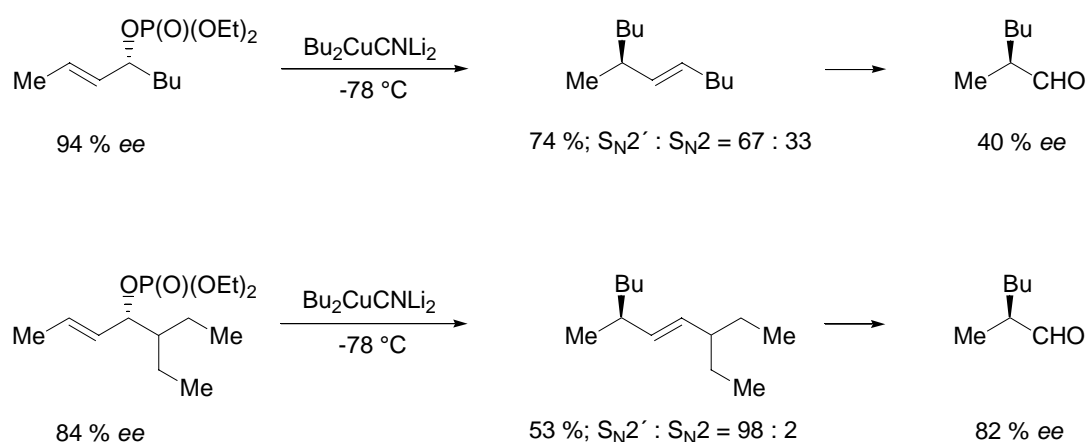
Schema 30. Chiralitätstransfer in der allylischen Substitutionsreaktion.

In ähnlichen Systemen, den offenkettigen Allylphosphaten von *Chong* (Schema 31),⁹⁰ wird eine bessere Stereoselektivität in der Reaktion mit $\text{Bu}_2\text{CuCNLi}_2$ bei größerem Rest R^1 darauf

⁸⁹ Der Chiralitätstransfer ist definiert als der Quotient aus dem Enantiomerenüberschuss des Produkts und dem Enantiomerenüberschuss des Edukts.

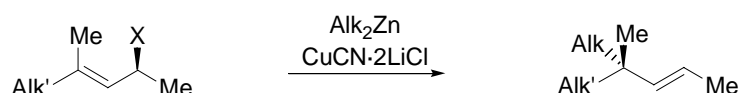
⁹⁰ J. L. Belelie, J. M. Chong, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5552-5555.

zurückgeführt, dass neben der hauptsächlich stattfindenden *anti*-Substitution in geringem Maß auch eine *syn*-Substitution stattfindet. Diese Nebenreaktion ist durch Koordination der metallorganischen Spezies durch die Phosphat-Abgangsgruppe des allylischen Substrates möglich. Mit einem größeren Rest R¹ am Carbinolkohlenstoffatom wird die Koordination behindert und somit die *syn*-Substitution unterdrückt. In den in Schema 31 gezeigten Beispielen ist der Unterschied zwischen dem sterisch weniger anspruchsvollen Butylrest in der ersten Gleichung und dem sterisch anspruchsvolleren 3-Pentylrest in der zweiten Gleichung maßgebend für den Selektivitätsunterschied. Die von *Chong* beschriebenen Reaktionen liefern kein *Z*-Alken als Produkt.



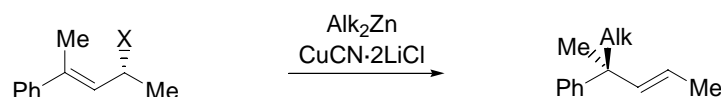
Schema 31. Allylische Substitutionen an offenkettigen Substraten nach *Chong*.

Die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Experimente zum Aufbau enantiomerenangereicherter quaternärer Kohlenstoffzentren wurden mit drei verschiedenen Gruppen von allylischen Substraten durchgeführt. In den in Abschnitt 4.2 aufgeführten Experimenten zum Aufbau alkylsubstituierter quaternärer Zentren wurden die Reste R¹ und R² sterisch so anspruchslos wie möglich gehalten, d.h. als Methylgruppe gewählt, um unabhängig von der Größe dieser Reste optimale Reaktionsbedingungen für den 1,3-Chiralitätstransfer zu finden (Schema 32).



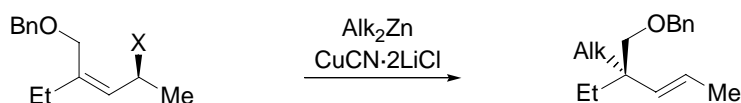
Schema 32. Aufbau alkylsubstituierter quaternärer Zentren.

Das allylische Substrat, das in Abschnitt 4.3 beschrieben ist, weist einen Phenylrest in Konjugation zur allylischen Doppelbindung auf. Im Verlauf der allylischen Substitution kommt es so zur Dekonjugation. Für derartige konjugierte Systeme, wie z.B. Zimtsäurederivate und Diene, ist die Dekonjugation als Grund für geringe Selektivitäten in S_N2' -Reaktionen bekannt.⁹¹ Um die Methode für solche Fälle zu testen, wurden die Reaktionen von Abschnitt 4.3 durchgeführt (Schema 33).



Schema 33. Aufbau eines phenylsubstituierten quaternären Zentrums.

Die Anwesenheit eines Heteroatoms im Allylsubstrat kann den Reaktionsverlauf und die Selektivität beeinflussen.⁹² Dies wurde in den Experimenten des Abschnitts 4.4 durch einen Benzylethersubstituenten getestet (Schema 34).



Schema 34. Aufbau eines benzylethersubstituierten quaternären Zentrums.

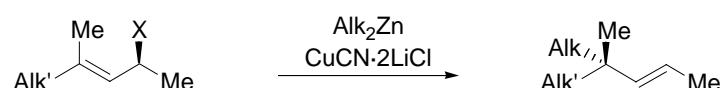
⁹¹ H. L. Goering, E. P. Seitz, C. C. Tseng, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5304-5308. b) T. L. Underriner, H. L. Goering, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2757-2761.

⁹² J. P. Hagen, J. J. Harris, D. Lakin, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 782-787.

4.2 Alkylsubstituierte Quaternäre Kohlenstoffzentren

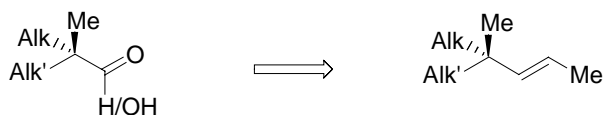
4.2.1 Einleitung

In Kapitel 4.2 werden Experimente zum Aufbau von quaternären stereogenen Kohlenstoffzentren, die ausschließlich mit kleinen Alkylresten substituiert sind, wie z. B. Methyl-, Ethyl-, *i*-Propyl-, Butyl- und Pentylresten, beschrieben (Schema 35).



Schema 35. Grundgleichung der untersuchten allylische Substitutionsreaktionen zum Aufbau alkylsubstituierter quaternärer Zentren.

Untersucht wurde, wie sich die Substratstruktur, die Art der Abgangsgruppe, die Wahl der Dialkylzinkverbindung und die Reaktionsbedingungen, wie die Temperatur und das Lösungsmittel, auf den 1,3-Chiralitätstransfer auswirken. Die erhaltenen Alkene wurden in Carbonyl- und Carboxylverbindungen transformiert (Schema 36).



Schema 36. Darstellung von Carbonyl- und Carboxylverbindungen durch Transformation von Alkenen.

Die allgemeine Struktur der eingesetzten allylischen Substrate (Abbildung 8, links) ist dadurch gekennzeichnet, dass sowohl der Substituent R^1 am Carbinol-Kohlenstoffatom als auch der Substituent R^3 in γ -Z-Position eine Methylgruppe ist.

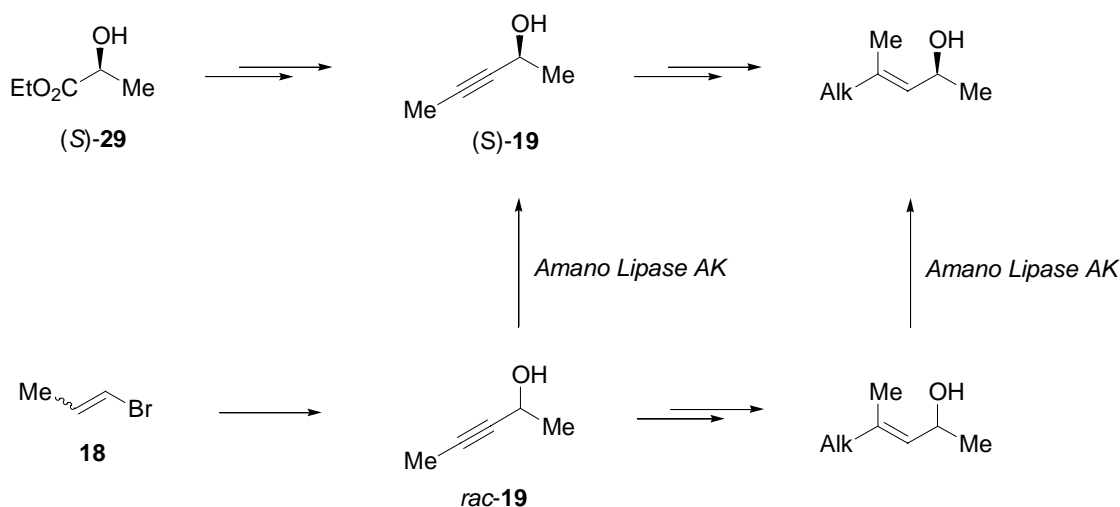


Abbildung 8. Struktur der eingesetzten allylischen Substrate (links) und die entsprechende potentiell zum Nebenprodukt führende Konformation (rechts).

Damit wird größtmögliche Generalisierbarkeit der zu erhaltenden Aussagen gewährleistet. Das gilt zum einen für die Stereochemie. Die potentiell zum Nebenprodukt führende Konformation (Abbildung 8, rechts) ist im Vergleich zu den entsprechenden Konformationen der in Kapitel 3 diskutierten Allylsubstrate (*R*)-**11** und (*R*)-**17** durch 1,3-Allylspannung energetisch weniger benachteiligt. Dies stellt höhere Ansprüche an die Wahl der Abgangsgruppe und der Reaktionsbedingungen. Zum andern trifft die Generalisierbarkeit aber auch auf den regiochemischen Verlauf zu. Mögliche S_N2-Reaktionen werden durch den geringen sterischen Anspruch am α-Kohlenstoffatom in diesen allylischen Substraten nicht von vornherein durch sterische Behinderung ausgeschlossen.

4.2.2 Substratsynthesen

Die enantiomerenangereicherten Allylalkohole mit isomerenreiner Doppelbindungsgeometrie wurden auf verschiedenen Wegen synthetisiert (Schema 37). Die Chiralität wurde dabei entweder durch enzymatische Racematspaltung mit einer Lipase^{93,94} eingeführt oder durch

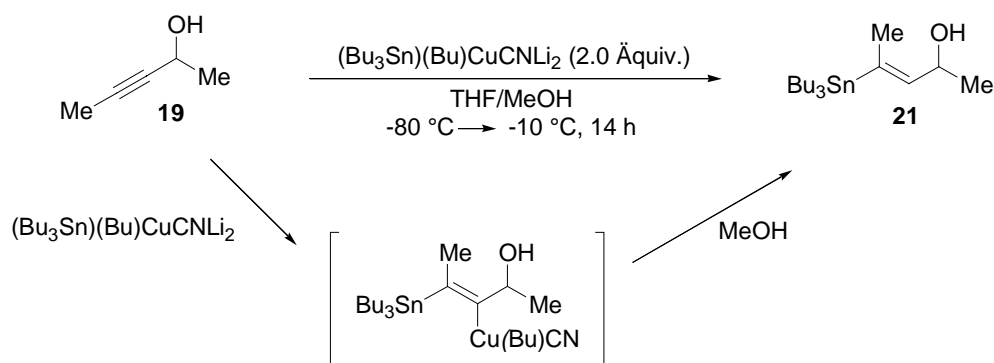


Schema 37. Syntheserouten für die in Kapitel 4.2 dargestellten Allylalkohole.

⁹³ Für Übersichtsartikel zur enzymatischen Racematspaltung, siehe: a) R. Azerad, D. Buisson, *Current Opinion in Biotechnology* **2000**, *111*, 565-571. b) R. V. Muralidhar, R. Marchant, P. Nigam, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2001**, *76*, 3-8. c) M. Ikonaka, *Catalysis Today* **2004**, *96*, 93-102.

⁹⁴ Für die enzymatische Racematspaltung von Allyl- und Propargylalkoholen, siehe: a) A. Kamal, M. Sandbhor, A. A. Shaik, V. Sravanthi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2839-2844. b) K. Burgess, L. D. Jennings, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7434-7436. c) E. Brenna, N. Caraccia, C. Fuganti, D. Fuganti, P. Grasselli, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3801-3805. d) K. Nakamura, K. Takenaka, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 415-422. e) U. Kazmaier, F. L. Zumpfe, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *21*, 4067-4076. f) A. Ghanem, V. Schurig, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 57-62. g) C. Raminelli, J. V. Comasseto, L. H. Andrade, A. L. M. Porto, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3117-3122. h) R. Kazlauskas, A. N. E. Weissfloch, A. T. Rappaport, L. A. Cuccia, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656-2665.

Verwendung des chiralen Naturstoffs (*S*)-Milchsäureethylester (*S*)-**29** als Edukt einer Chiral-Pool-Synthese.⁹⁵ Zu allen chiralen Verbindungen wurden als Vergleichssubstanzen zur Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse die entsprechenden racemischen Verbindungen dargestellt. Allen Wegen gemeinsam ist die Stannylcuprierung⁹⁶ des Propargylalkohols **19** zum Alkenylstannan **21**, durch welche die Doppelbindungskonfiguration definiert wird (Schema 38).



Schema 38. Stannylcuprierung des Pentinols **19** zu Alkenylstannan **21**.

Die Stannylcuprierung von **19** zu Alkenylstannan **21** wurde anderen Möglichkeiten der Darstellung trisubstituierter Doppelbindungen, z.B. der Carbocuprierung³ oder der Carboaluminierung,⁹⁷ aus folgenden Gründen vorgezogen:

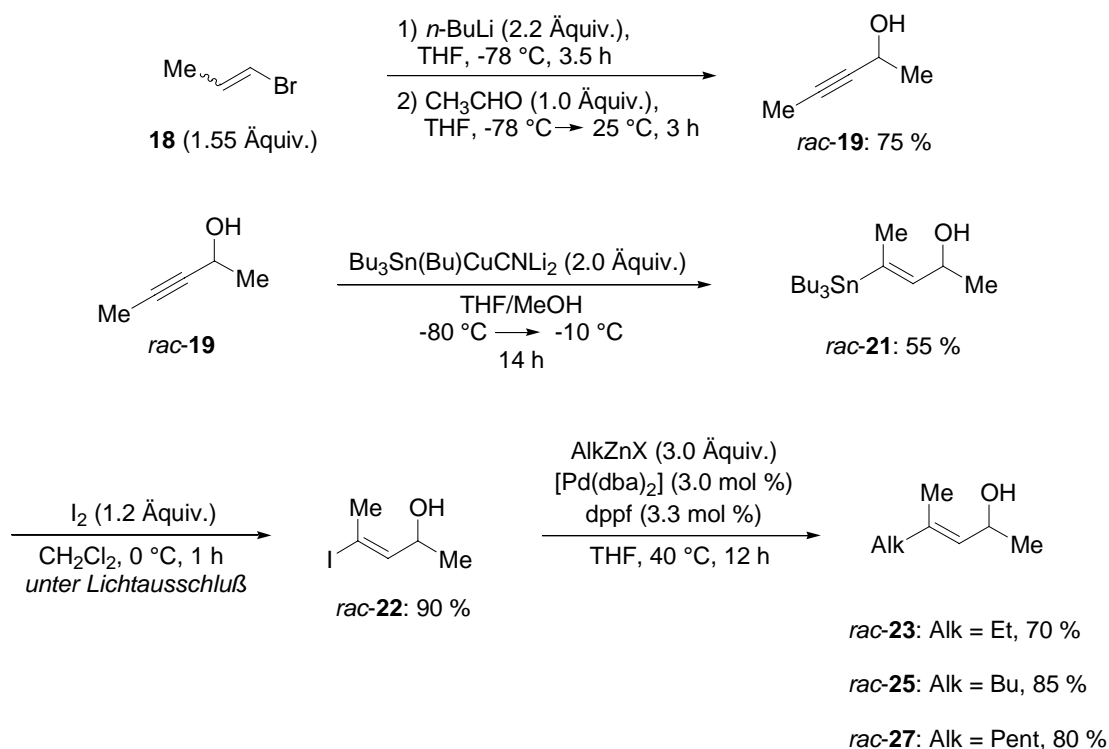
1. Die Alkenylzinnverbindung **21** ist luft- und konfigurationsstabil und kann säulenchromatographisch gereinigt werden. Eventuell vorhandene Spuren der regioisomeren Alkenylzinnverbindung können säulenchromatographisch abgetrennt werden.
2. Die Addition des Stannylcuprates an die Dreifachbindung von Alkinol **19** ist durch die Anwesenheit von MeOH *Z*-selektiv, ohne dass eine Isomerisierung stattfindet.
3. Die Tributylzinnverbindung **21** kann leicht in das Alkenyliodid **22** überführt werden, welches zahlreiche Kreuzkupplungen unter milden Bedingungen eingehen kann. Dies ermöglicht den Zugang zu vielen Verbindungen mit der selben Grundstruktur.

⁹⁵ J. A. Marshall, S. Xie, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7230-7237.

⁹⁶ J.-F. Betzer, F. Delalogue, B. Muller, A. Pancrazi, J. Prunet, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7768-7780.

⁹⁷ E. Negishi, D. E. Van Horn, A. O. King, N. Okukado, *Synthesis* **1979**, 501-502.

Die Synthese der racemischen Allylkohole *rac-23*, *rac-25* und *rac-27* (Schema 39) ging von *E/Z*-1-Brom-1-propen **18** aus, das nach Suffert⁹⁸ zu Pent-3-in-2-ol (*rac-19*) umgesetzt wurde. Dieses wurde durch Stannylcuprierung⁹⁶ in das racemische Alkenylstannan *rac-21* umgewandelt, das nach Iodolyse⁹⁹ zu Alkenyliodid *rac-22* in der Negishi-Kupplung¹⁰⁰ mit dem Katalysatorsystem Pd(dba)₂/dppf¹⁰¹ genutzt werden konnte (Schema 39).



Schema 39. Synthese der racemischen Allylkohole *rac-23*, *rac-25* und *rac-27*.

Eine enzymatische Racematspaltung auf der Stufe des Pentinols *rac-19* mit *Amano Lipase AK* von *Pseudomonas Fluorescens*¹⁰² wurde aufgrund einer geringen Ausbeute, die aus Überacylierung resultierte, nicht als Standardroute für die Gewinnung der chiralen Allylkohole gewählt (Schema 40).

⁹⁸ J. Suffert, D. Toussaint, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3550-3553.

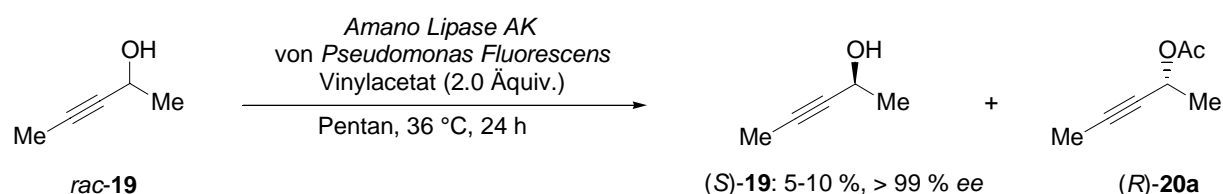
⁹⁹ F. Liron, M. Gervais, J.-F. Peyrat, M. Alami, J.-D. Brion, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2789-2794.

¹⁰⁰ a) E. Negishi, T. Takahashi, S. Baba, D. E. Van Horn, N. Okukado, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2393-2401.

b) E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340-348. c) E. Negishi, L. F. Valente, M. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3298-3299.

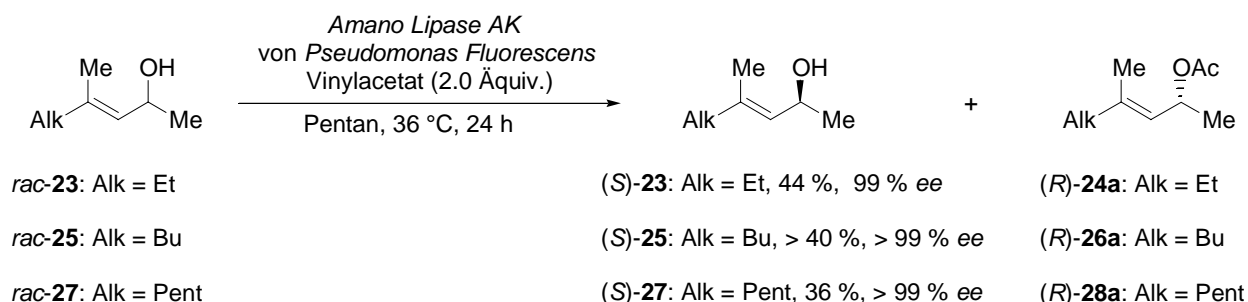
¹⁰¹ J. J. Bishop, A. Davison, M. L. Katcher, D. W. Lichtenberg, R. E. Merrill, J. C. Smart, *J. Organomet. Chem.* **1971**, *27*, 241-249.

¹⁰² Kommerziell erhältlich von Aldrich (50 g = 74.34 €).



Schema 40. Enzymatische Racematspaltung von *rac-19* mit *Amano Lipase AK* von *Pseudomonas Fluorescens*.

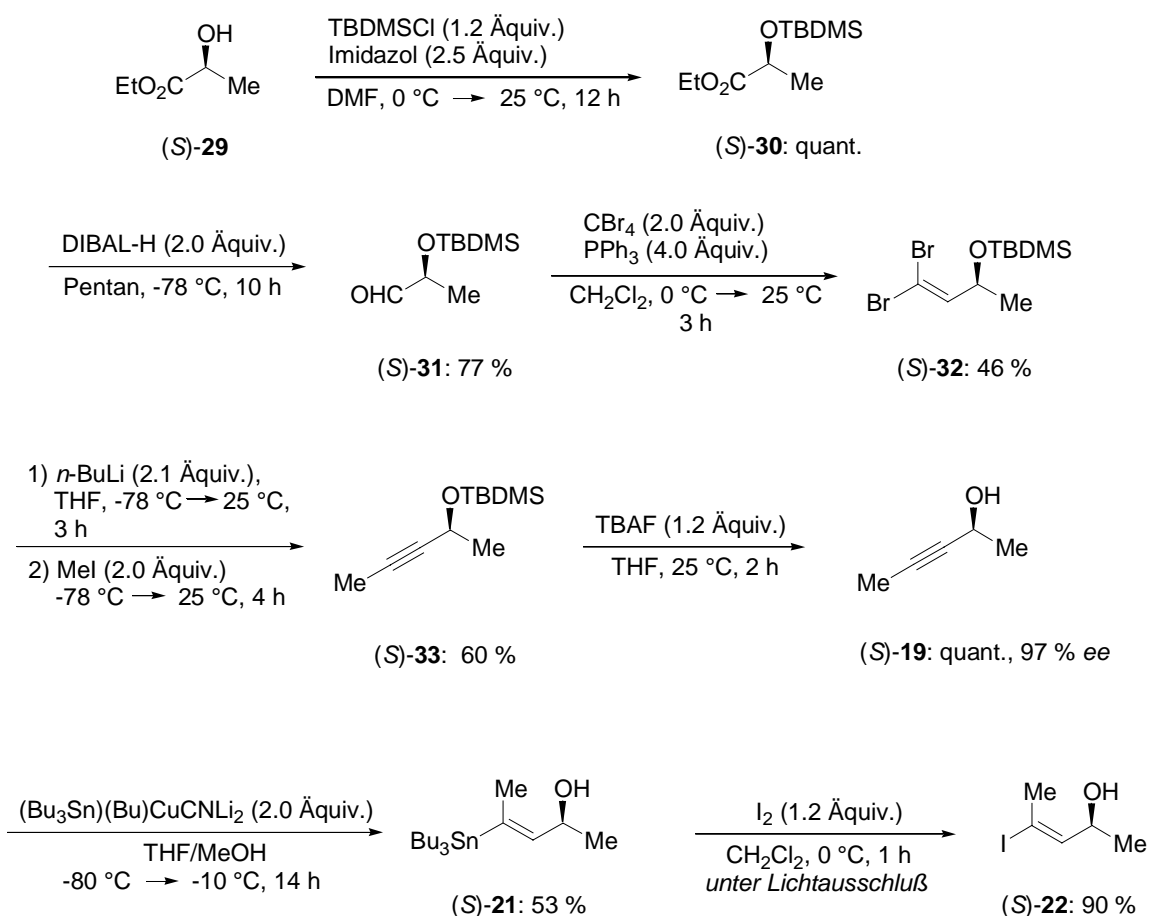
Die racemischen Allylalkohole *rac-23*, *rac-25* und *rac-27* wurden zum einen mit einer Abgangsgruppe versehen und in den allylischen Substitutionsreaktionen eingesetzt, um racemische Vergleichssubstanzen für die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse zu erhalten. Zum anderen wurden sie mit *Amano Lipase AK* von *Pseudomonas Fluorescens*¹⁰² in eine kinetische Racematspaltung eingesetzt. Die enantiomerenangereicherten Allylalkohole (*S-23*), (*S-25*) und (*S-27*) wurden mit Enantiomerenüberschüssen von $\geq 99\%$ in guten Ausbeuten erhalten (Schema 41).



Schema 41. Enzymatische Racematspaltung der Allylalkohole mit *Amano Lipase AK* von *Pseudomonas Fluorescens*.

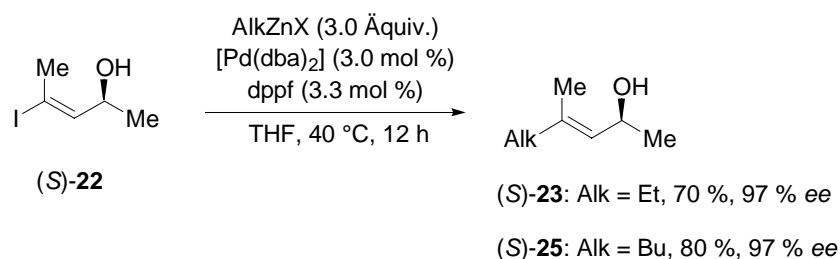
Der chirale Propargylalkohol (*2S*)-Pent-3-in-2-ol ((*S-19*)) hingegen wurde durch eine Synthesevariante ausgehend von (*S*)-Milchsäureethylester (*S-29*) synthetisiert (Schema 42). Diese Synthese über das geminalen Dibromid (*S-32*) ausgehend von Lactat (*S-29*) ist von Marshall und Xie⁹⁵ beschrieben worden und wurde leicht variiert übernommen. Dabei wurde Lactat (*S-29*) als TBDMS-Ether (*S-30*) geschützt, mit DIBAL-H zu Aldehyd (*S-31*) reduziert, und dieser mit CBr₄ und PPh₃ zu dem geminalen Dibromid (*S-32*) umgesetzt. Dibromid (*S-32*) wurde zum silylgeschützten chiralen Alkohol (*S-33*) umgesetzt, der nach Entschützung (*2S*)-Pent-3-in-2-ol ((*S-19*)) ergab, für das mittels Gaschromatographie-Analyse ein Enantiomerenüberschuss von 97 % *ee* ermittelt wurde. Die weitere Vorgehensweise, d.h. die

Bildung des Alkenylstannans (*S*)-**21** und daraus des Alkenyliodids (*S*)-**22**, entsprach der in der Synthese der racemischen Allylalkohole (Schema 39) angewandten.



Schema 42. Synthese von Alkenyliodid (*S*)-**22** ausgehend von Lactat (*S*)-**29**.

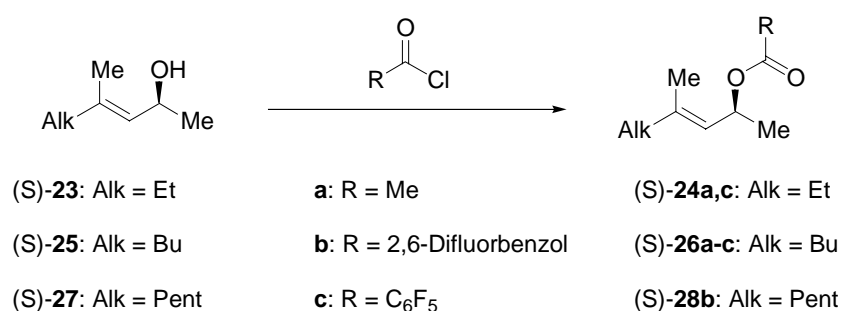
Die abschließende *Negishi*-Kreuzkupplung ergab die Allylalkohole (*S*)-**23** in 70 % Ausbeute und (*S*)-**25** in 80 % Ausbeute mit jeweils 97 % ee (Schema 43).



Schema 43: *Negishi*-Kreuzkupplung von Alkenyliodid (*S*)-**22** mit Alkylhalogeniden.

Alle Allylkohole wurden mit deaktiviertem Silicagel säulenchromatographisch gereinigt. Allylkohol **25** ist zersetzungs- und isomerisierungsstabil und mehrere Tage bei 25 °C lagerbar. Allylkohole **23** und besonders **27** dagegen sind leicht zersetzlich und müssen unverzüglich weiterverarbeitet oder lösungsmittelfrei bei tiefer Temperatur aufbewahrt werden.

Die aus den verschiedenen Syntheserouten erhaltenen enantiomerenangereicherten und racemischen Allylkohole **23**, **25** und **27** wurden anschließend mit den Carboxylat-Abgangsgruppen Acetat (**a**), 2,6-Difluorbenzoat (**b**) und Pentafluorbenzoat (**c**) versehen (Schema 44, Tabelle 1) und in den allylischen Substitutionsreaktionen eingesetzt.

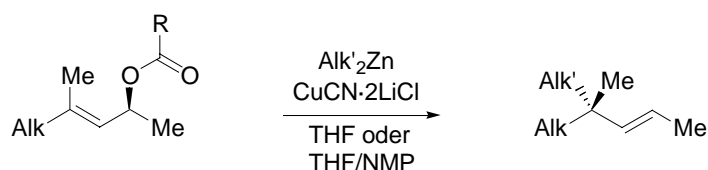


Schema 44. Veresterung der Allylkohole **23**, **25** und **27**.

Tabelle 1. Dargestellte Substrate mit Carboxylat-Abgangsgruppen.

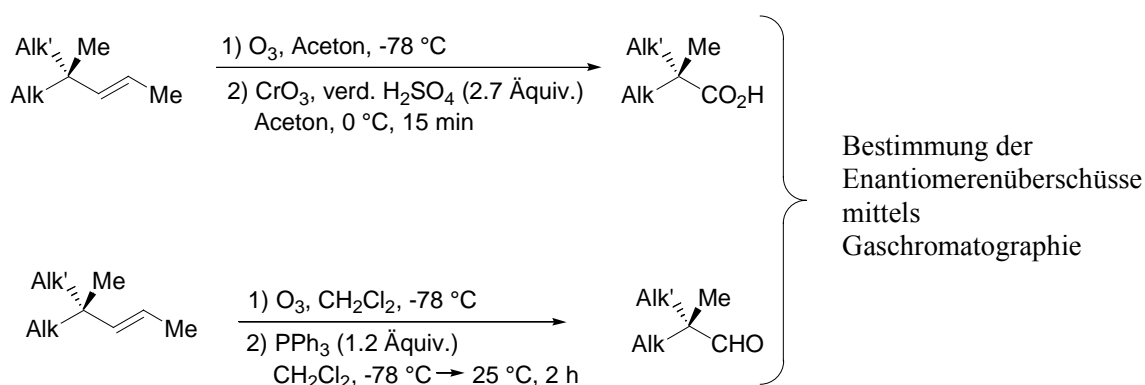
Eintrag	Substrat-Nr.	Alk	R	Ausbeute [%]
1	(S)- 24a	Et	Me	79
2	(S)- 24c	Et	C ₆ F ₅	93
3	(S)- 26a	Bu	Me	82
4	(S)- 26b	Bu	2,6-Difluorbenzol	90
5	(S)- 26c	Bu	C ₆ F ₅	87
6	(S)- 28c	Pent	2,6-Difluorbenzol	quant.

4.2.3 Variation der Abgangsgruppe und der Reaktionsbedingungen



Schema 45. Grundgleichung des untersuchten Weges zum Aufbau alkylsubstituierter quaternärer Zentren.

Die Qualität des 1,3-Chiralitätstransfers ist u.a. abhängig von der Art der Abgangsgruppe, von der Substratstruktur und von den Reaktionsbedingungen, wie der Temperatur und dem Lösungsmittel. Die Auswirkung auf den Chiralitätstransfer durch Veränderung dieser Variablen wurde untersucht. Durch eine ozonolytische Spaltung der Doppelbindung der erhaltenen Alkene wurden durch oxidative Aufarbeitung die entsprechenden Carbonsäuren und durch reduktive Aufarbeitung die Aldehyde synthetisiert (Schema 46).

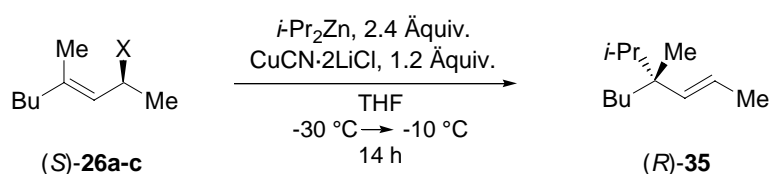


Schema 46. Derivatisierung der erhaltenen Alkene durch Ozonolyse.

Mit den Carbonyl- und Carboxylverbindungen erfolgte auch die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse durch gaschromatographische Analyse. Für die Beurteilung der Ergebnisse der S_N2' -Reaktionen wurde vorausgesetzt, dass der Enantiomerenüberschuss durch die ozonolytischen Transformationen unverändert bleibt. Um die geeigneten Bedingungen zur Trennung der Enantiomere mittels Gaschromatographie aufzufinden, wurden zu allen enantiomerenangereicherten Produkten jeweils die racemischen Produkte dargestellt.

4.2.3.1 Variation der Abgangsgruppe

Die chiralen Allylkohole wurden mit drei verschiedenen Carboxylat-Abgangsgruppen versehen – der Acetat (**a**) -, der 2,6-Difluorbenzoat (**b**) -, und der Pentafluorbenzoat (**c**) - Abgangsgruppe. Die resultierenden Substrate wurden in die S_N2' -Reaktionen eingesetzt. Die Reaktion von Substrat (*S*)-**26** mit *i*-Pr₂Zn lieferte Alken (*R*)-**35** mit 90 – 95 % *ee* in Ausbeuten zwischen 60 und 73 % (Schema 47, Tabelle 2).



Schema 47. S_N2' -Reaktion von Substrat (*S*)-**26** mit *i*-Pr₂Zn unter Variation der Abgangsgruppe.

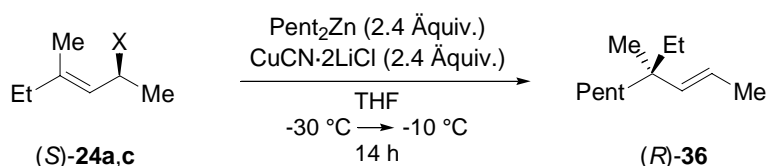
Tabelle 2. S_N2' -Reaktion von Substrat (*S*)-**26** mit *i*-Pr₂Zn unter Variation der Abgangsgruppe.

Eintrag	Substrat	(<i>R</i>)- 35 , Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
1 ¹	(<i>S</i>)- 26a (97 % <i>ee</i>)	60	92
2	(<i>S</i>)- 26b (> 99 % <i>ee</i>)	73	95
3	(<i>S</i>)- 26c (97 % <i>ee</i>)	70	90

¹ 3 d, 0 °C

Das Difluorbenzoat (*S*)-**26b** lieferte mit 95 % *ee* und 73 % Ausbeute für Alken (*R*)-**35** das beste Resultat (Tabelle 2, Eintrag 2). Die Reaktion des Acetats (*S*)-**26a** benötigte für das Ergebnis von 92 % *ee* und einer Ausbeute von 60 % 3 d bei 0 °C (Tabelle 2, Eintrag 1). Pentafluorbenzoat (*S*)-**26c** reagierte schnell und lieferte das Produkt (*R*)-**35** in 90 % *ee* mit 70 % Ausbeute (Tabelle 2, Eintrag 3).

Die S_N2' -Reaktion von Substrat (*S*)-**24** mit Pent₂Zn ergab Alken (*R*)-**36** (Schema 48, Tabelle 3). Wurde Acetat (*S*)-**24a** eingesetzt, so entstand (*R*)-**36** mit 95 % *ee*, jedoch mit einer Ausbeute von 60 % (Tabelle 3, Eintrag 1). Dieses Ergebnis wurde nach einer Reaktionszeit von 3 d bei -10 °C erhalten. Pentafluorbenzoat (*S*)-**24c** hingegen reagierte zu (*R*)-**36** mit 87 % *ee* und einer guten Ausbeute von 88 % unter Verlust von 10 %-Punkten an Enantiomerenüberschuss (Tabelle 3, Eintrag 2).



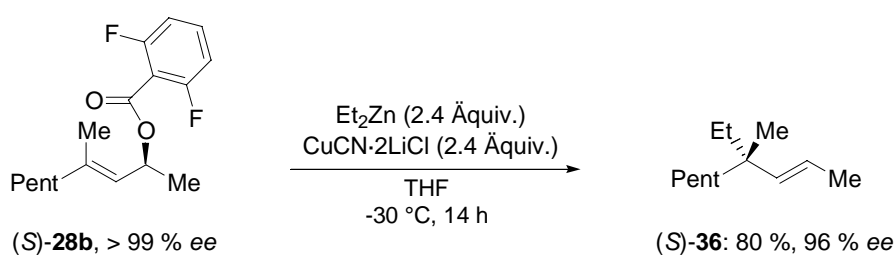
Schema 48. S_N2' -Reaktion mit Substrat (S)-24 und Pent_2Zn unter Variation der Abgangsgruppe.

Tabelle 3. S_N2' -Reaktionen mit Substrat (S)-24 und Pent_2Zn unter Variation der Abgangsgruppe.

Eintrag	Substrat	(R)-36, Ausbeute [%]	ee [%]
1 ¹	(S)-24a (97 % ee)	60	95
2	(S)-24c (97 % ee)	88	87

¹ 3 d, -10 °C

Die Ergebnisse der allylischen Substitution aus Tabelle 2 und Tabelle 3 zeigen, dass die Variation der Carboxylatabgangsgruppe einen großen Einfluss auf den Chiralitätstransfer hat. Die Acetatabgangsgruppe ist in diesen S_N2' -Reaktionen wenig geeignet, da sie zu langsam reagiert und das festgelegte Temperaturmaximum von -10 °C überschritten werden muss, um innerhalb einer angemessenen Reaktionszeit eine gute Ausbeute zu erhalten. Die besondere Eignung der 2,6-Difluorbenzoylabgangsgruppe in diesen S_N2' -Reaktionen zeigte sich auch bei Reaktion von (S)-28b mit Et_2Zn . Alken (S)-36 wurde in 96 % ee und 80 % Ausbeute nach Reaktion bei einer konstanten Temperatur von -30 °C erhalten (Schema 49).

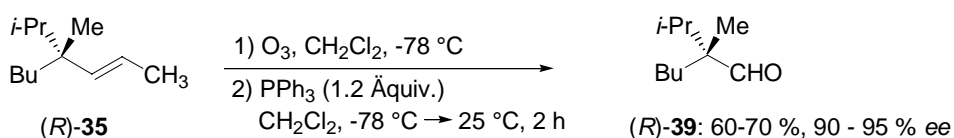


Schema 49. Darstellung von (S)-36 in hohem Enantiomerenüberschuss ausgehend von 2,6-Difluorbenzoat (S)-28b.

Dies ist das beste Ergebnis, das innerhalb der vorliegenden Arbeit für ausschließlich mit Alkylresten substituierte quaternäre stereogene Zentren erhalten wurde. Durch Erhöhung des sterischen Anspruches des Restes am Carbinol-Kohlenstoffatom von Substrat (S)-28b, z.B. durch Austausch der Methylgruppe durch eine Butylgruppe analog zu dem in Kapitel 3

besprochenen Substrat (*R*)-**17**, ließe sich dieses Ergebnis unter den selben Reaktionsbedingungen voraussichtlich noch verbessern.

Die Enantiomerenüberschüsse von den dargestellten Alkenen (*R*)-**35** wurden nach Transformation zu den entsprechenden Aldehyden (*R*)-**39** mittels Gaschromatographie bestimmt (Schema 50, Abbildung 9).



Schema 50. Transformation der Alkene (*R*)-**35** in die Aldehyde (*R*)-**39**.

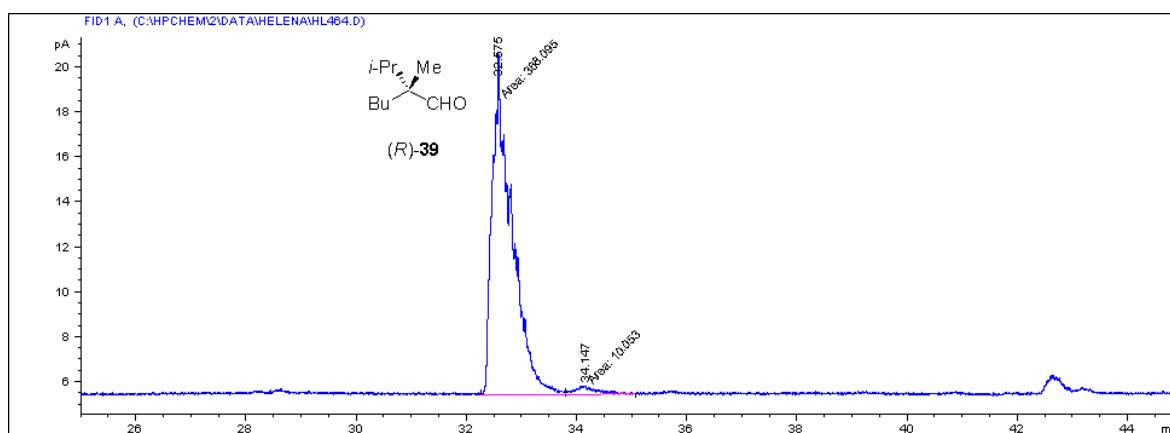
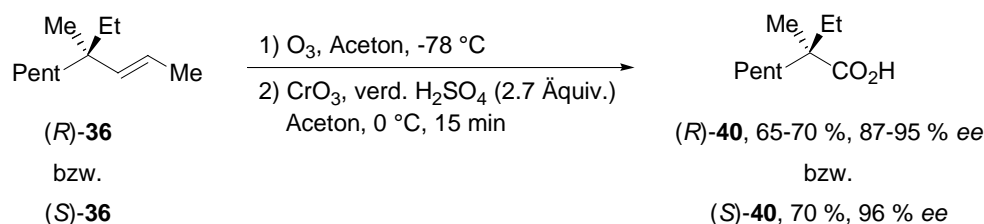


Abbildung 9. Gaschromatogramm zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von Aldehyd (*R*)-**39** (95 % ee) (Säule: TFA- γ -Cyclodextrin; 50 °C (5 min), 0.5 °/min, 140 °C (20 min); t_R /min 32.6 (*R*), 33.9 (*S*)).

Die Alkenprodukte (*R*)-**36** bzw. (*S*)-**36** wurden zu den Carbonsäuren (*R*)-**40** bzw. (*S*)-**40** transformiert (Schema 51). Die Enantiomerenüberschüsse der Carbonsäuren (*R*)-**40** bzw. (*S*)-**40** wurden durch gaschromatographische Analyse ermittelt (Abbildung 10).



Schema 51. Transformation der Alkenprodukte (*S*)-**36** in die Carbonsäuren (*S*)-**40**.

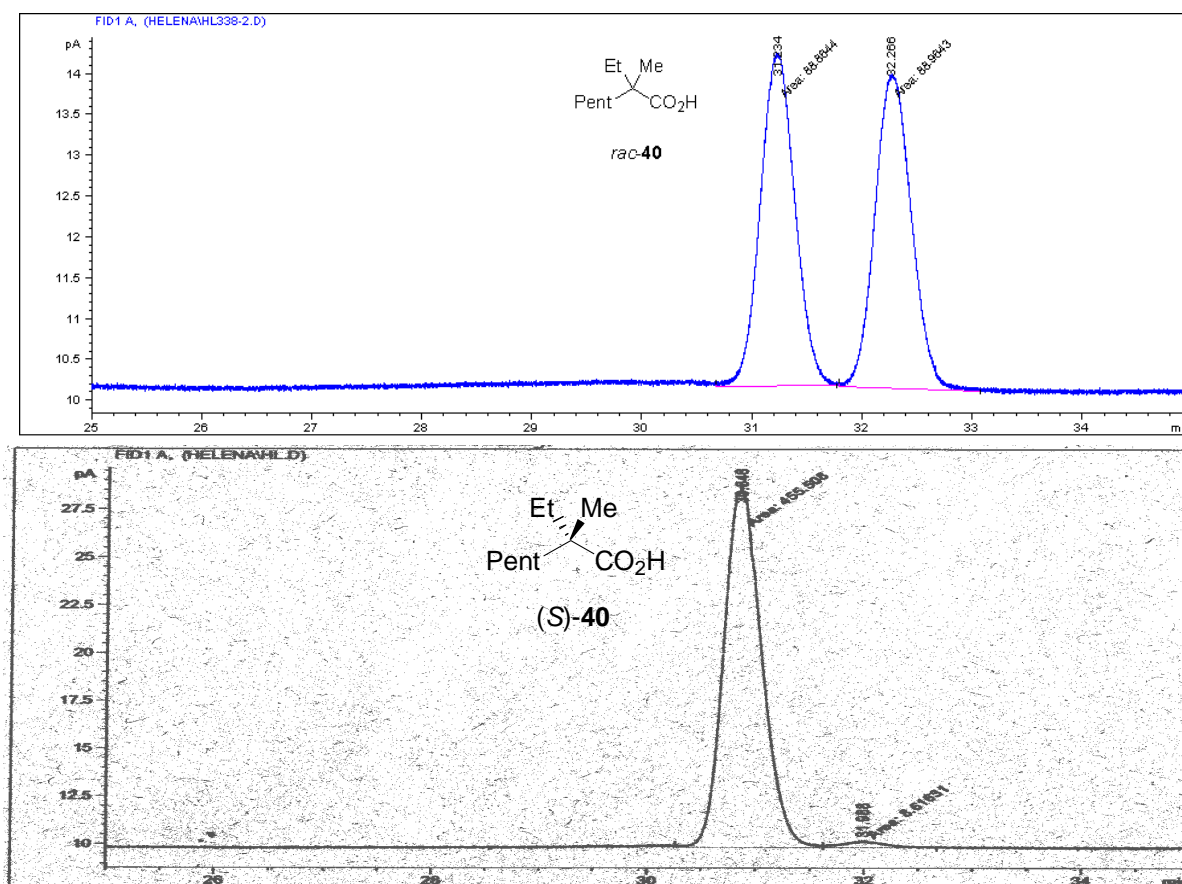


Abbildung 10. Gaschromatogramme zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von Carbonsäure (*S*)-40 (96 % *ee*) (Säule: Chiraldex B-PH; 130 °C; t_R /min 31.2 (*S*), 32.3 (*R*)).

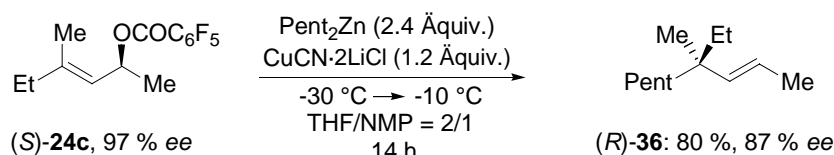
In analogen Reaktionen wurden des weiteren Aldehyd (*S*)-41 mit 96 % *ee* und Carbonsäure *rac*-38 dargestellt (Abbildung 11).



Abbildung 11. Weitere dargestellte Verbindungen mit quaternärem Zentrum (*S*)-41 und *rac*-38.

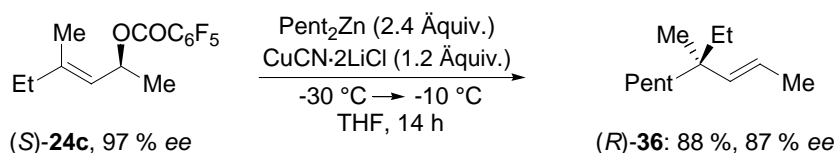
4.2.3.2 Variation der Lösungsmittel und der Dialkylzinkverbindung

Substrat (*S*)-**24c** reagierte mit Pent_2Zn in einem Lösungsmittelgemisch aus THF und NMP unter einem Verlust von 10 %-Punkten an Enantiomerenüberschuss zu Alken (*R*)-**36** mit 87 % *ee* in 80 % Ausbeute.



Schema 52. $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reaktion von (*S*)-**24c** mit Pent_2Zn in THF/NMP = 2/1.

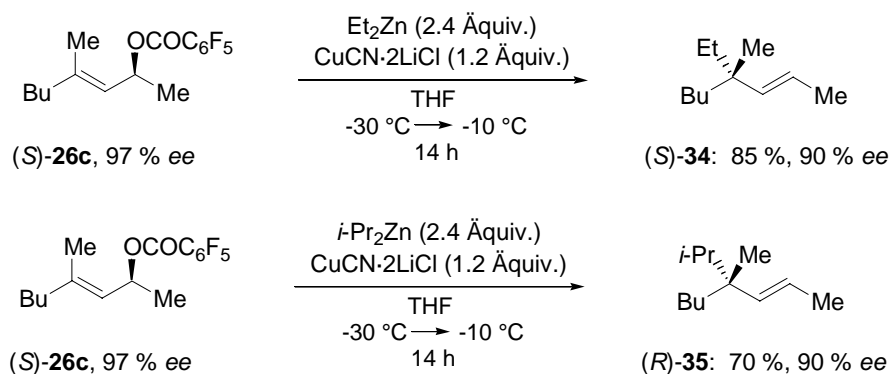
Diese m\u00e4\u00dfige Selektivit\u00e4t lie\u00df sich bei Verringerung der Polarit\u00e4t des L\u00f6sungsmittels durch Weglassen des NMP-Zusatzes nicht verbessern. Auch in THF entstand Alken (*R*)-**36** unter einem Verlust von 10 %-Punkten an Enantiomeren\u00fcberschuss mit 87 % *ee*, in diesem Fall mit einer Ausbeute von 88 % (Schema 53).



Schema 53. $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reaktion von (*S*)-**24c** mit Pent_2Zn in THF.

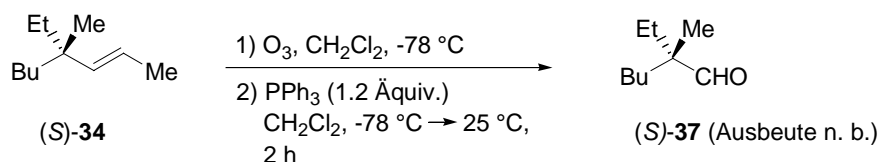
Substrat (*S*)-**26c** reagierte mit Et_2Zn in THF bei einer Temperatur von $-30\text{ }^\circ\text{C}$ bis $-10\text{ }^\circ\text{C}$ zu Alken (*S*)-**37** mit 90 % *ee* und 85 % Ausbeute. Die unter identischen Bedingungen durchgef\u00fchrte Reaktion mit *i*- Pr_2Zn resultierte in der selben Qualit\u00e4t an Chiralit\u00e4tstransfer⁸⁹ (Schema 54).

Bei den Reaktionen mit Substrat (*S*)-**24c** wurden im Vergleich zu den mit Substrat (*S*)-**26c** durchgef\u00fchrten Reaktionen etwas gr\u00f6\u00dfere Verluste an Enantiomeren\u00fcberschuss gefunden. Dies ist wahrscheinlich teilweise auf den geringeren sterischen Anspruch der Gruppen am γ -Kohlenstoffatom von Substrat (*S*)-**24c** im Vergleich zu Substrat (*S*)-**26c** zur\u00fcckzuf\u00fchren. Der in Substrat (*S*)-**24c** vorliegende Ethylrest als *E*-Substituent der allylischen Doppelbindung macht das γ -Kohlenstoffatom besser zug\u00e4nglich als der entsprechende Butylrest in Substrat (*S*)-**26c**, und es resultiert eine schnellere, weniger selektive Reaktion.



Schema 54. S_N2'-Reaktionen mit (S)-26c.

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von Alken (S)-34 erfolgte nach Transformation zu Aldehyd (S)-37 durch gaschromatographische Analyse (Schema 55, Abbildung 12).



Schema 55. Darstellung von Aldehyd (S)-37.

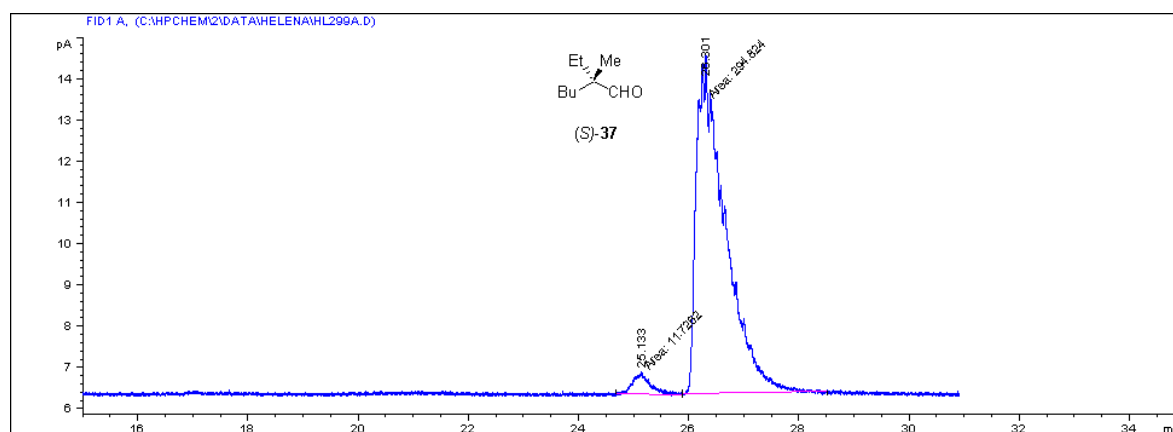


Abbildung 12. Gaschromatogramm zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von Aldehyd (S)-37 (90 % ee) (Säule: TFA- γ -Cyclodextrin; 50 °C; t_R /min 25.1 (R), 26.3 (S)).

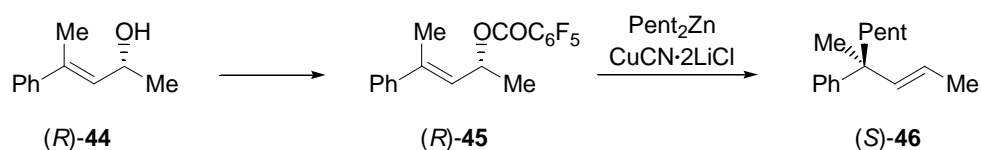
4.2.4 Zusammenfassung

Die Darstellung von quaternären stereogenen Kohlenstoffeinheiten, die ausschließlich mit sterisch wenig anspruchsvollen, nichtdirigierenden Alkylresten substituiert sind, gelang mit Enantiomerenüberschüssen bis zu 96 %. Die *E*-konfigurierten olefinischen Substitutionsprodukte konnten durch ozonolytische Spaltung der Doppelbindung in Carbonyl- und Carboxylverbindungen mit quaternärem stereogenem Zentrum mit Enantiomerenüberschüssen von bis zu 96 % erhalten werden.

4.3 Phenylsubstituierte Quaternäre Kohlenstoffzentren

4.3.1 Einleitung

Zur Darstellung von phenylsubstituierten quaternären Kohlenstoffzentren wurde der geminal disubstituierte Allylalkohol (2*R*,3*E*)-4-Phenyl-3-penten-2-ol ((*R*)-**44**) synthetisiert. Dieser sollte durch Derivatisierung zum Pentafluorbenzoyl-ester ((*R*)-**45**) und Reaktion mit Pent_2Zn und $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ zum Substitutionsprodukt Alken (*S*)-**46** mit einem phenylsubstituierten quaternären stereogenen Zentrum führen (Schema 56).



Schema 56. Allylische Substitution an (*R*)-**45**.

Phenylsubstituierte quaternäre stereogene Kohlenstoffzentren durch allylische Substitution wurden in unserer Arbeitsgruppe von *Liron*,¹⁰³ *Kneisel*¹⁰⁴ und *Perrone*¹⁰⁵ aufgebaut.

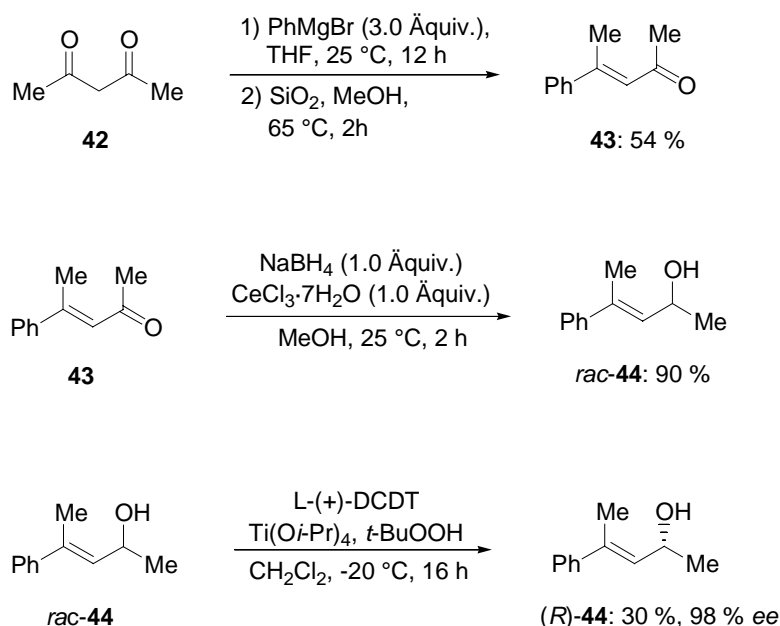
¹⁰³ F. Liron, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München, **2004**.

¹⁰⁴ F. F. Kneisel, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München, **2003**.

¹⁰⁵ S. Perrone, unveröffentlichte Ergebnisse, **2003/2004**.

4.3.2 Substratsynthese

Für die Synthese von $(2R,3E)$ -4-Phenyl-3-penten-2-ol ((R) -**44**) wurde Phenylmagnesiumbromid an 2,4-Pentandion (**42**) addiert und das Produkt anschließend zu $(3E)$ -4-Phenyl-3-penten-2-on¹⁰⁶ (**43**) dehydratisiert (Schema 57). Das Alkenon **43** wurde durch chemoselektive 1,2-Reduktion nach Luche¹⁰⁷ mit CeCl_3 und NaBH_4 zu $(3E)$ -4-Phenyl-3-penten-2-ol (rac -**44**) umgesetzt, welches zur Reinigung umkristallisiert werden konnte.



Schema 57. Synthese von $(2R, 3E)$ -4-Phenyl-3-penten-2-ol ((R) -**44**).

Der racemische Allylalkohol rac -**44** wurde einer kinetischen Resolution nach Sharpless¹⁰⁸ unterzogen. Dabei wurde Dicyclododecyltartrat als Chiralitätsquelle herangezogen, das sich gegenüber Diethyltartrat durch eine höhere Selektivität auszeichnet.¹⁰⁹ $(2R, 3E)$ -4-Phenyl-3-penten-2-ol ((R) -**44**) konnte mit 98 % *ee* erhalten werden (Schema 57). Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von $(2R,3E)$ -4-Phenyl-3-penten-2-ol ((R) -**44**) erfolgte durch gaschromatographische Analyse (Abbildung 13).

¹⁰⁶ J. P. Guthrie, X.-P. Wang, *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1055-1068.

¹⁰⁷ J.-L. Luche, L. Rodriguez-Hahn, P. Crabbé, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, *14*, 601-602.

¹⁰⁸ T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976.

¹⁰⁹ a) Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780. b) P. R. Carlier, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2978-2979.

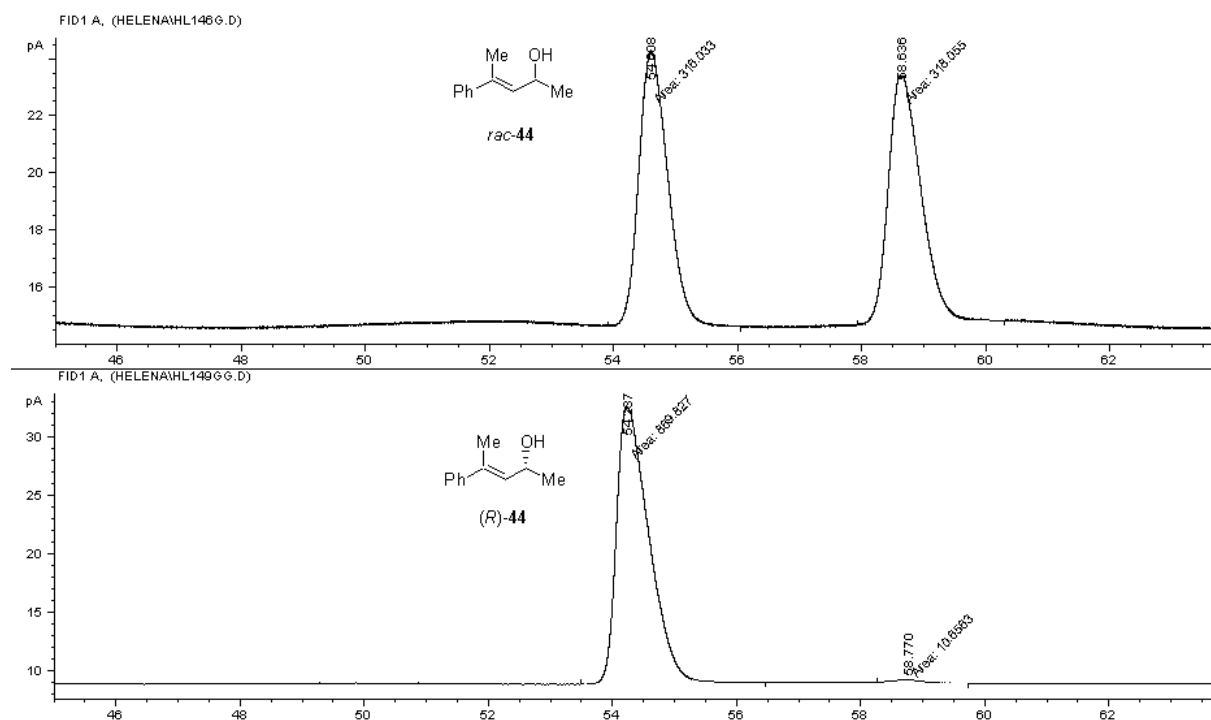
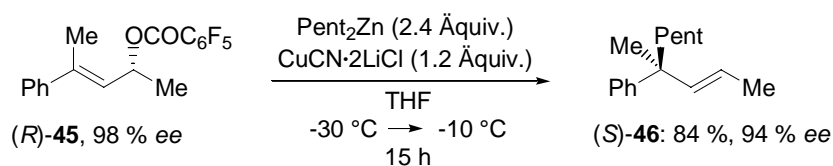


Abbildung 13. Gaschromatogramme für die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von Allylalkohol (*R*)-44 (98 % *ee*) (Säule: Chiraldex B-PH; 120 °C; t_R /min 54.6 (*R*), 58.6 (*S*)).

4.3.3 Allylische Substitution

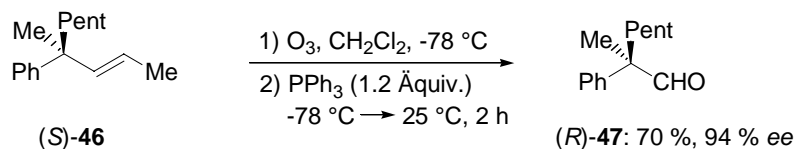
Die Allylierung von $\text{Pent}_2\text{Zn}^{110}$ mit dem allylischen Pentafluorbenzoat (*R*)-45 verlief ohne den Zusatz von NMP in reinem THF zu Alken (*S*)-46 mit einem quaternären chiralen Kohlenstoffzentrum mit 84 % Ausbeute und 94 % *ee* (Schema 58).



Schema 58. Allylische Substitution von Pent_2Zn mit Pentafluorbenzoat (*R*)-45.

¹¹⁰ Unter identischen Bedingungen durchgeführte Reaktionen von (*R*)-45 mit *i*-Pr₂Zn verliefen unter Bildung eines Produktgemisches und wurden nach erfolglosen Optimierungsversuchen nicht weiter untersucht.

Die ozonolytische Spaltung der Doppelbindung von (*S*)-**46** mit reduktiver Aufarbeitung ergab Aldehyd (*R*)-**47** (Schema 59). Mit (*R*)-**47** wurde durch Gaschromatographie ein Enantiomerenüberschuss von 94 % gefunden (Abbildung 14).



Schema 59. Darstellung des Aldehyds (*R*)-**47** durch Ozonolyse.

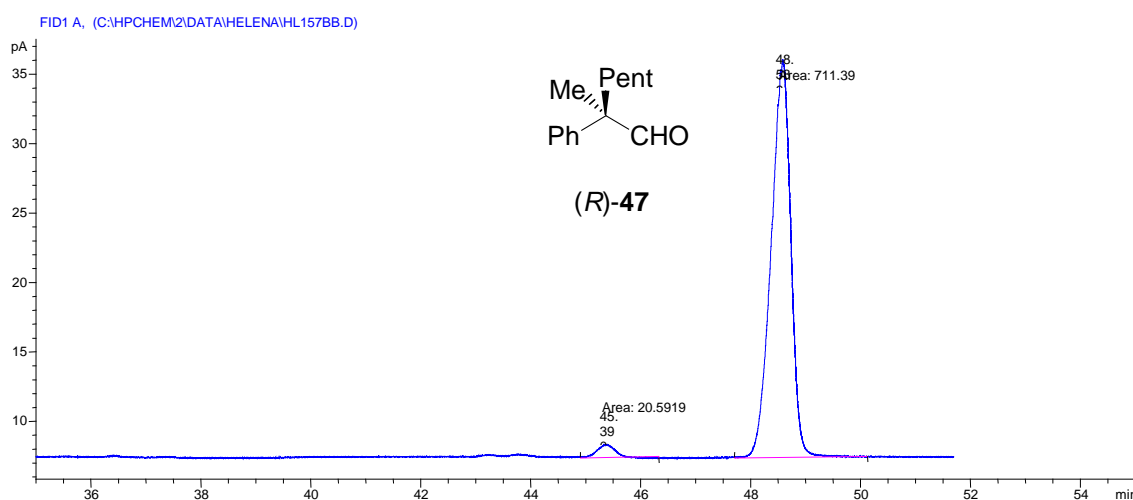


Abbildung 14. Gaschromatogramm für die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von Aldehyd (*R*)-**47** (94 % *ee*) (Säule: TFA- γ -Cyclodextrin; 100 °C; t_R /min 45.4 (*S*), 48.6 (*R*)).

Die im Vergleich zu den in Kapitel 3 beschriebenen Substitutionsreaktionen etwas geringere Selektivität kann mit dem nun kleineren Methylrest am Carbinol-Kohlenstoff von (*R*)-**45** im Gegensatz zum Butylrest in den Substraten (*R*)-**11** und (*R*)-**17** erklärt werden. Dennoch ist der 1,3-Chiralitätstransfer gut.

4.3.4 Zusammenfassung

Die S_N2' -Reaktion unter den hier aufgeführten Bedingungen ist auch für die Synthese quaternärer stereogener Zentren mit einem Phenylsubstituenten geeignet. [(1*S*, 2*E*)-1-Methyl-1-pentyl-2-butenyl]benzol ((*S*)-**46**) und Aldehyd (2*R*)-2-Methyl-2-phenylheptanal ((*R*)-**47**) konnten mit jeweils 94 % *ee* dargestellt werden.

4.4 Benzylethersubstituierte Quaternäre Kohlenstoffzentren

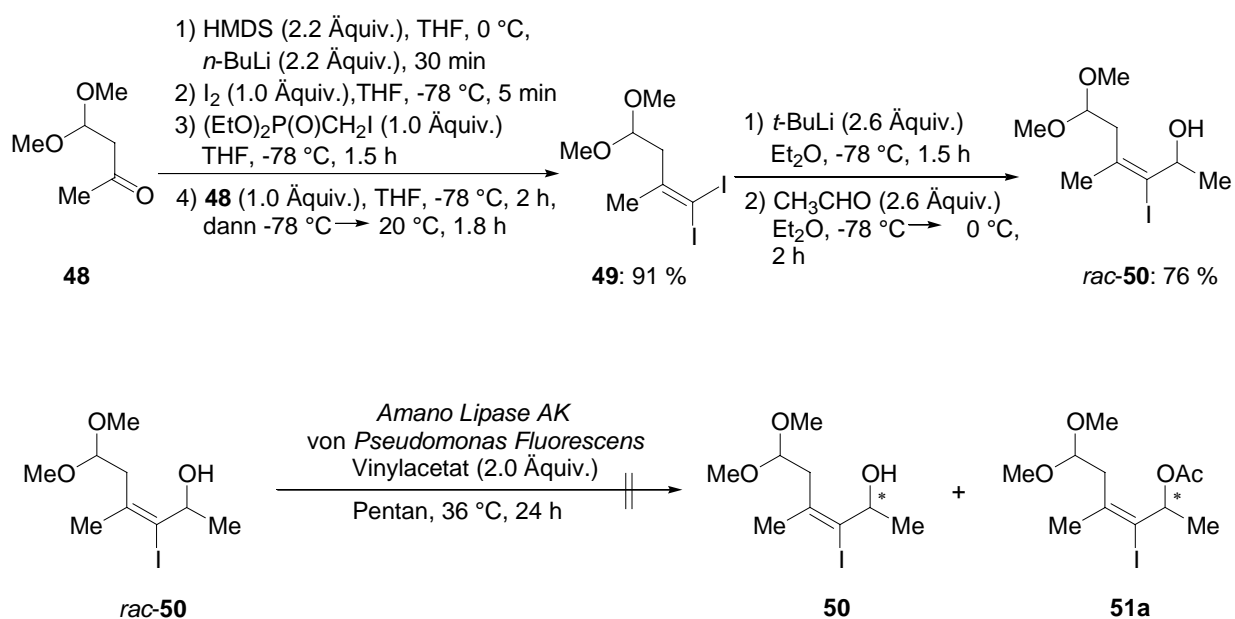
4.4.1 Einleitung

Als Ausgangsmaterialien für heteroatomsubstituierte Substrate wurden die Allylkohole **50** und **58** in Betracht gezogen (Schema 60).



Schema 60. Heteroatomsubstituierte Allylkohole.

Verbindung **50** ist wegen der zwei im Molekül enthaltenen funktionellen Gruppen, d. h. der Vollacetalgruppe und dem Iodsubstituenten, interessant und wurde in racemischer Form synthetisiert (Schema 61). Dazu wurde zunächst aus Keton **48** die geminale Diiodverbindung **49**¹¹¹ dargestellt.



Schema 61. Synthese und versuchte enzymatische Racematspaltung von *rac*-**50**.

¹¹¹ B. Bonnet, Y. Le Gallic, G. Plé, L. Duhamel, *Synthesis* **1993**, 1071-1073.

Durch selektiven Iod-Lithium-Austausch an Diiodid **49** mit $t\text{-BuLi}$ ¹¹² und Reaktion der *Z*-Alkenyllithiumverbindung mit Acetaldehyd konnte *rac*-**50** isomerenrein erhalten und mittels Gaschromatographie in die Enantiomere getrennt werden. Die versuchte enzymatische Racematspaltung blieb allerdings erfolglos (Schema 61). Der benzylethersubstituierte Allylkohol (*S*)-**58** hingegen konnte enantiomerenrein synthetisiert werden. Nach Derivatisierung zum Pentafluorbenzoat (*S*)-**59b** wurde er in eine S_N2' -Reaktion mit $i\text{-Pr}_2\text{Zn}$ eingesetzt. Unter Verwendung von Substrat (*S*)-**59b** könnte die Selektivität in der allylischen Substitutionsreaktion aufgrund der 1,3-Allylspannung in der zum *anti-Z*-Nebenprodukt führenden Konformation hoch sein (Abbildung 15).

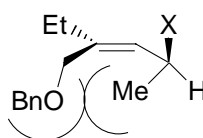
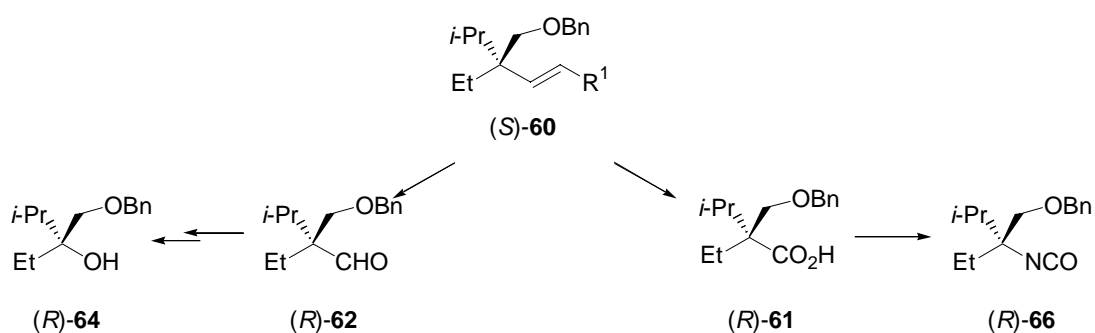


Abbildung 15. Konformation von (*S*)-**59**, die potentiell zum Nebenprodukt führt.

Das Produkt der S_N2' -Reaktion mit $i\text{-Pr}_2\text{Zn}$, (*S*)-**60**, wurde in die Carbonsäure (*R*)-**61** transformiert. Diese wurde durch eine Curtius-Umlagerung in das tertiäre Isocyanat (*R*)-**66** überführt (Schema 62, rechts). Des weiteren wurde Alken (*S*)-**60** in den Aldehyd (*R*)-**62** transformiert. (*R*)-**62** wurde einer Baeyer-Villiger-Oxidation unterzogen, und ergab nach Hydrolyse des resultierenden Formiats (*R*)-**63** den tertiären Alkohol (*R*)-**64** (Schema 62, links).

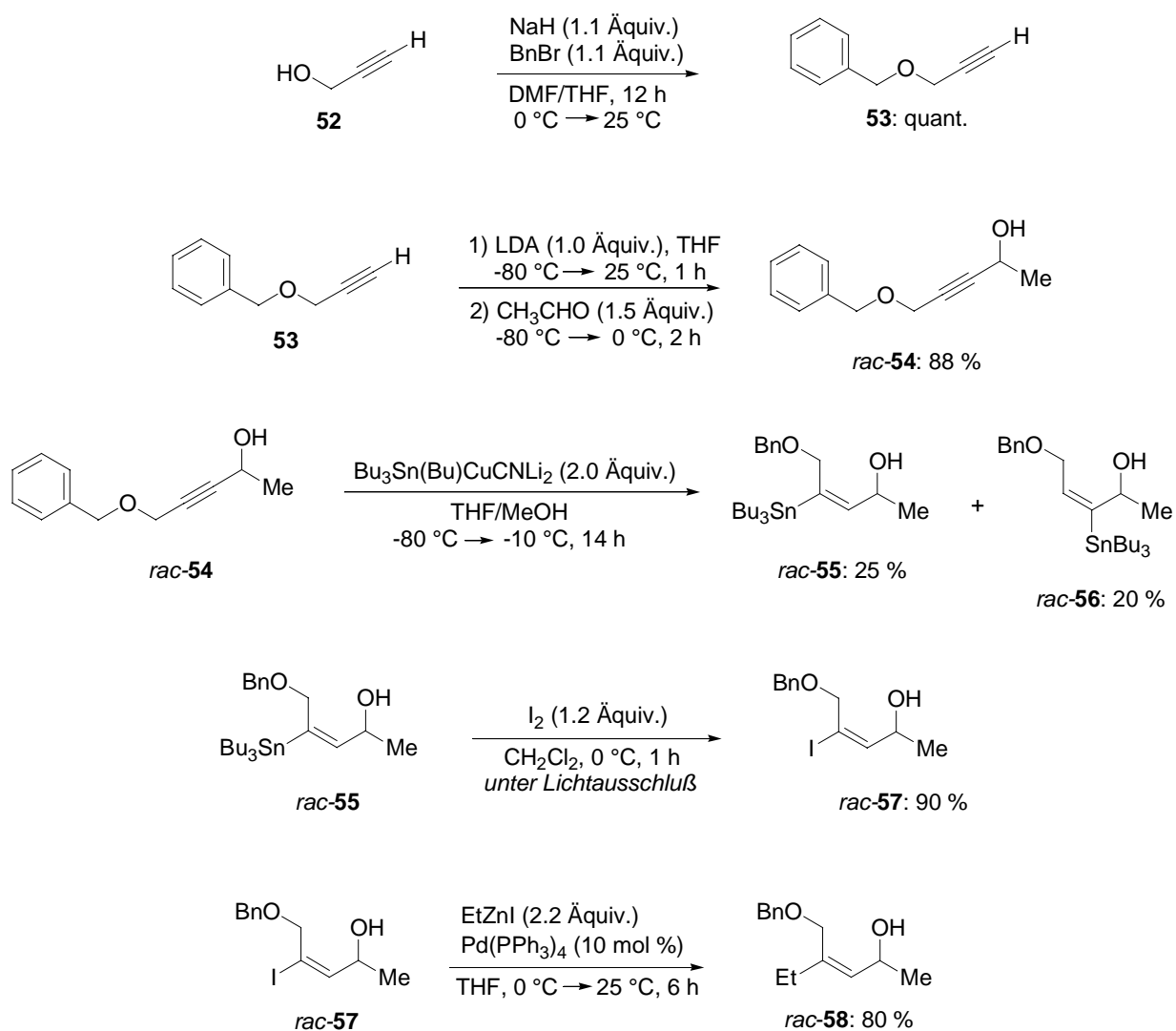


Schema 62. Mit Alken (*S*)-**60** durchgeführte Reaktionen.

¹¹² Analog zu B. Bonnet, G. Plé, L. Duhamel, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2743-2752.

4.4.2 Substratsynthese

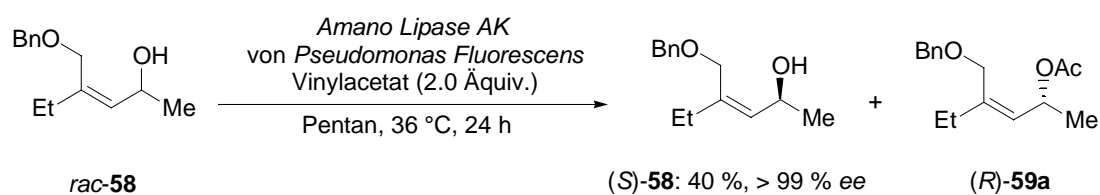
Für die Synthese von *rac*-**58** wurde Propargylalkohol (**52**) als Benzylether **53**¹¹³ geschützt, mit LDA lithiiert und mit Acetaldehyd zum racemischen Alkinol *rac*-**54** umgesetzt (Schema 63).



Schema 63. Synthese von Allylalkohol *rac*-**58**.

¹¹³ T. Ishikawa, T. Mizuta, K. Hagiwara, T. Aikawa, T. Kudo, S. Saito, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3702-3705.

Alkinol *rac*-**54** wurde durch Stannylcuprierung⁹⁶ in die Alkenylzinnverbindung *rac*-**55** überführt, wobei diese Reaktion aufgrund der ähnlichen Substituenten an der C-C-Dreifachbindung des Alkinols *rac*-**54** im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2. beschriebenen Stannylcuprierungen nicht regioselektiv verlief. Die gewünschte distale Alkenylzinnverbindung *rac*-**55** wurde zusammen mit der proximalen Alkenylzinnverbindung *rac*-**56** als Produktgemisch erhalten. Das Produktgemisch konnte jedoch chromatographisch vollständig aufgetrennt werden. Alkenylzinnverbindung *rac*-**55** wurde durch Iodolyse⁹⁹ zu Alkenyliodid *rac*-**57** umgesetzt, das in einer *Negishi*-Kupplung mit EtZnI zu *rac*-**58** reagierte. Dabei wurde im Gegensatz zu den in Kapitel 4.2 beschriebenen *Negishi*-Kupplungen nicht auf 40 °C erwärmt, da bei Erwärmen Zersetzung stattfand, wobei Benzylalkohol in großer Menge anfiel. Auch wurde der Katalysator hier als Pd(PPh₃)₄ gewählt, im Gegensatz zum Katalysatorsystem Pd(dba)₂/dppf bei den in Kapitel 4.2 durchgeführten *Negishi*-Kreuzkupplungen (Schema 39, Schema 43), da mit letzterem nur ein langsamer Umsatz zu beobachten war. Der racemische Allylalkohol *rac*-**58** konnte auf diese Weise in 80 % Ausbeute isoliert werden. Ein Teil davon wurde einer enzymatischen Racematspaltung mit *Amano Lipase AK* von *Pseudomonas Fluorescens*¹⁰² unterworfen und (*S*)-**58** konnte daraufhin mit > 99 % *ee* erhalten werden (Schema 64).¹¹⁴ Die Verfolgung der Reaktion und die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgten durch gaschromatographische Analyse (Abbildung 16).



Schema 64. Enzymatische Racematspaltung von *rac*-**58**.

Der so erhaltene enantiomerenreine Allylalkohol (*S*)-**58** und der racemische Allylalkohol *rac*-**58** wurden mit der Pentafluorbezoyl-Abgangsgruppe versehen und in die S_N2'-Reaktionen mit *i*-Pr₂Zn eingesetzt.

¹¹⁴ Es wird angenommen, dass der Allylalkohol (*S*)-Konfiguration besitzt, da gesicherte Ergebnisse mit dem selben Enzym *Amano Lipase AK* und literaturbekanntem Allylsubstraten vorliegen; für die Analogiebeziehung, siehe: R. J. Kazlauskas, A. N. E. Weissfloch, A. T. Rappaport, L. A. Cuccia, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656-2665.

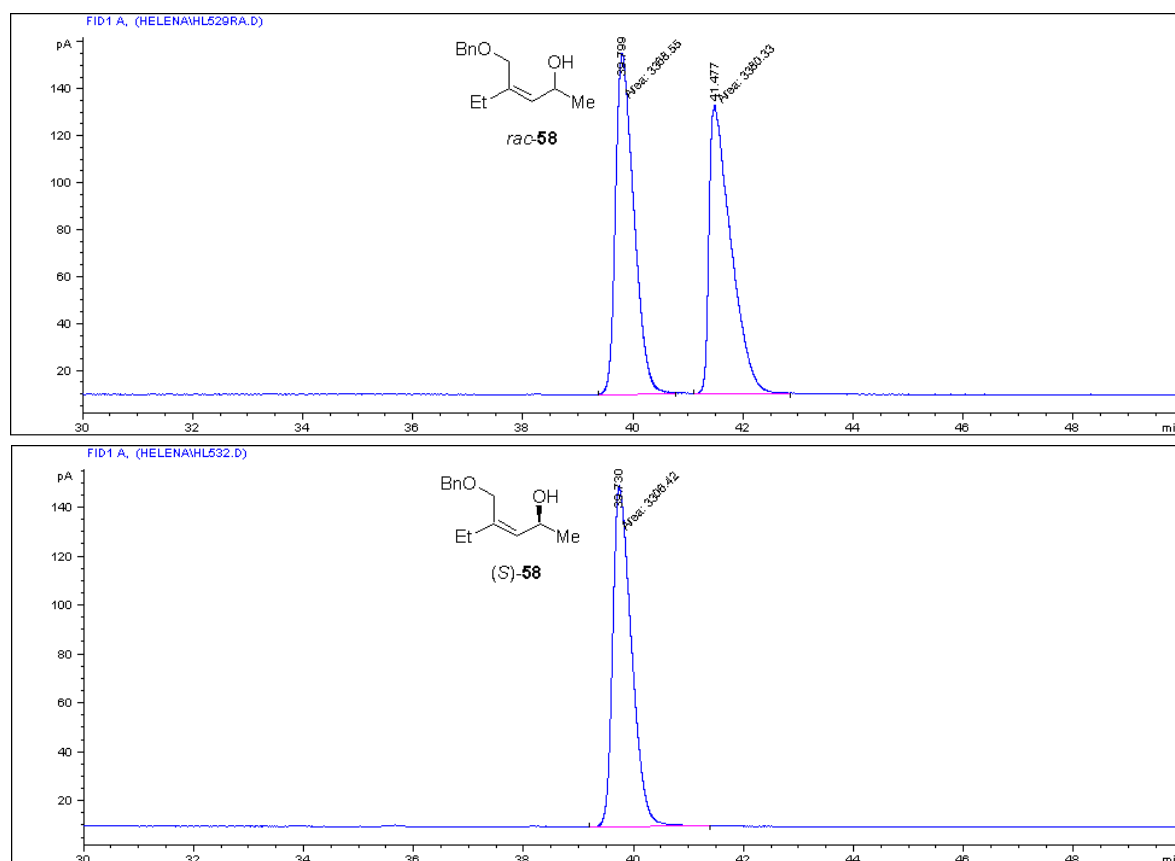
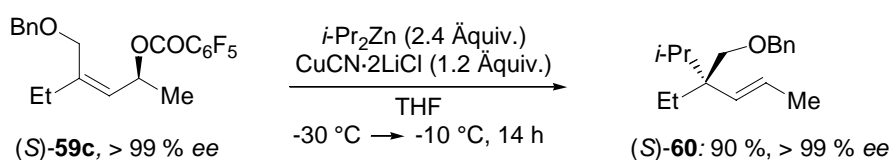


Abbildung 16. Gaschromatogramme zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von Allylalkohol **(S)-58** (> 99 % *ee*) nach enzymatischer Racematspaltung (Säule: Chiraldex B-PH; 150 °C; t_R /min 39.8 (*S*), 41.5 (*R*)).

4.4.3 Allylische Substitution

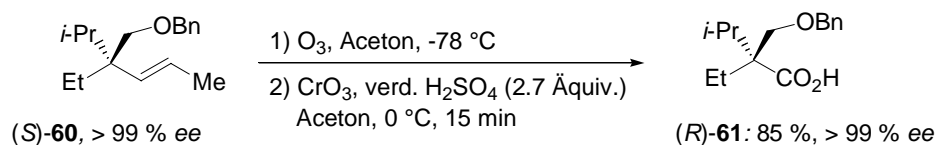
Die allylische Substitutionsreaktion mit Pentafluorbenzoat **(S)-59c** führte bei -10 °C innerhalb von 14 h zu Alken **(S)-60** mit 90 % Ausbeute und > 99 % *ee*. (Schema 65).¹¹⁵



Schema 65. Allylische Substitution mit **(S)-59c**.

¹¹⁵ Die entsprechende Reaktion mit der 2,6-Difluorbenzoylabgangsgruppe führte unter den selben Bedingungen nur zu ca. 50 % Umsatz und wurde nicht weiter verfolgt.

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von (*S*)-**60** wurde möglich, nachdem es durch ozonolytische Spaltung und Jones-Oxidation in die Carbonsäure (*R*)-**61** überführt worden war (Schema 66). Carbonsäure (*R*)-**61** konnte mittels HPLC in die Enantiomere getrennt werden (Abbildung 17).



Schema 66. Darstellung der Carbonsäure (*R*)-**61**.

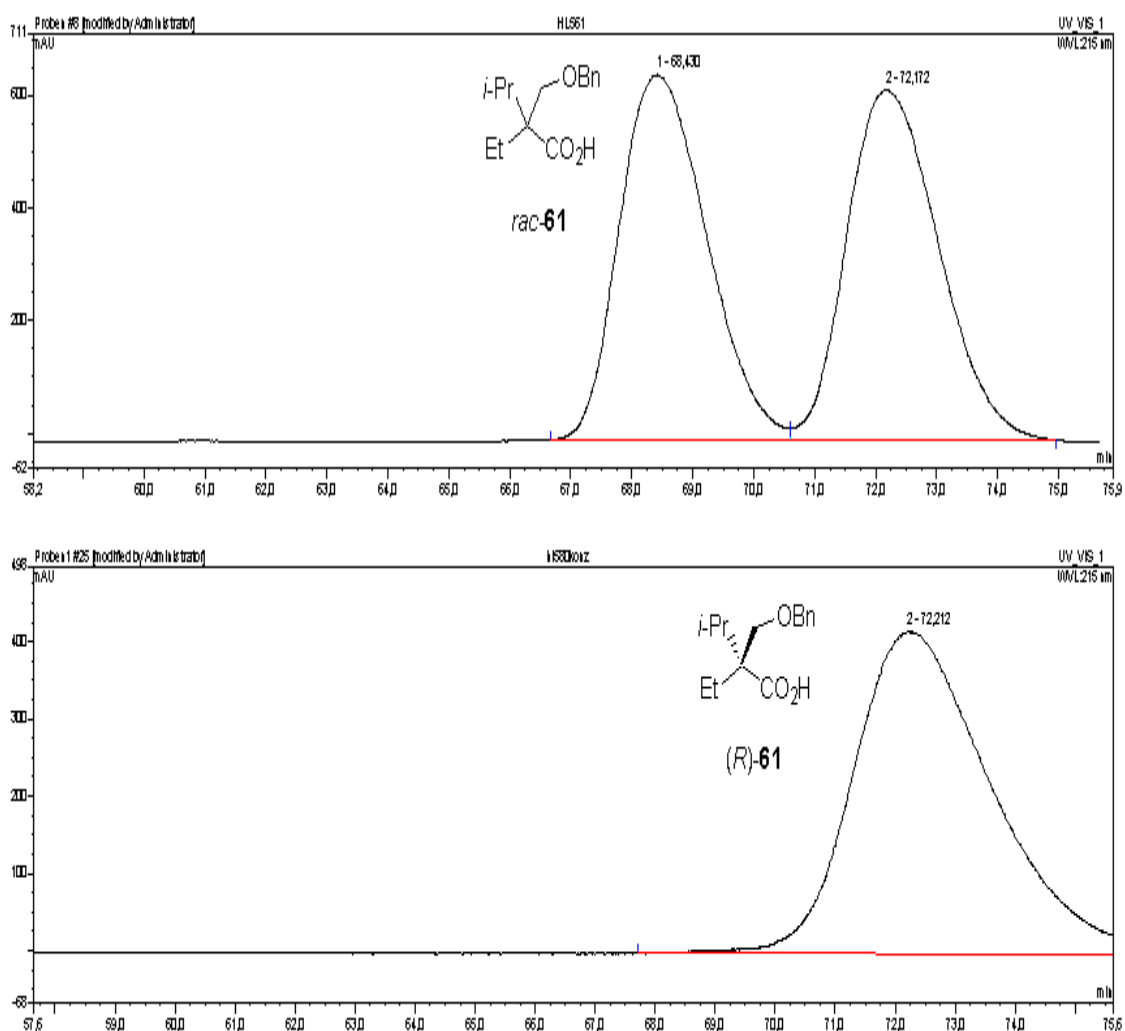
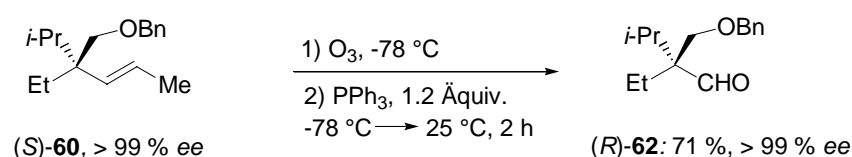


Abbildung 17. HPLC-Analyse zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von (*R*)-**61** (> 99 % *ee*) (Säule: Chiracel OD-H; *n*-Heptan/*i*-PrOH = 99/1, 0.2 mL/min; t_R /min 68.4 (*S*), 72.2 (*R*)).

4.4.4 Baeyer-Villiger-Oxidation und Curtius-Umlagerung

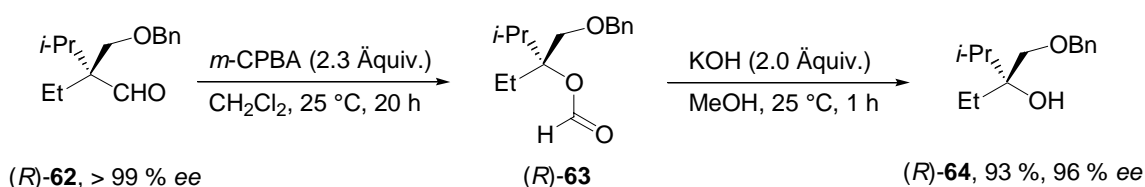
4.4.4.1 Darstellung eines 1,2-Diols durch Baeyer-Villiger-Oxidation

Die Alkene mit quaternärem stereogenem Zentrum können nach Transformation in den entsprechenden Aldehyd in einer Baeyer-Villiger-Oxidation¹¹⁶ umgelagert werden.^{105,103} Alken (*S*)-**60** (> 99 % *ee*) wurde durch ozonolytische Spaltung der Doppelbindung und reduktive Aufarbeitung mit PPh₃ in Aldehyd (*R*)-**62** transformiert (Schema 67).



Schema 67. Darstellung von (*R*)-**62**.

Aldehyd (*R*)-**62** wurde zunächst mit *m*-CPBA unter Bildung von Formiat (*R*)-**63** oxidiert.¹¹⁷ Durch Verseifung von (*R*)-**63** wurde der tertiäre enantiomerenangereicherte Alkohol¹¹⁸ (*1R*)-2-Ethyl-3-methylbenzyletherbutan-1,2-diol (*R*)-**64** in 93 % Ausbeute und 96 % *ee* erhalten (Schema 68).



Schema 68. Baeyer-Villiger-Oxidation von Aldehyd (*R*)-**62** und Bildung des tertiären Alkohols (*R*)-**64**.

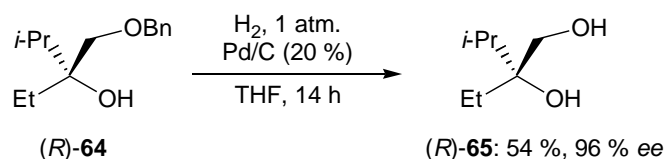
Die Darstellung des freien 1,2-Diols (*R*)-**65** gelang durch Spaltung der benzyliischen Etherbindung in (*R*)-**64**. Dazu wurde (*R*)-**64** katalytisch an einem Pd-Katalysator auf

¹¹⁶ Für einen Übersichtsartikel zur Baeyer-Villiger-Oxidation, siehe: M. Renz, B. Meunier, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 737-750.

¹¹⁷ I. M. Godfrey, M. V. Sargent, J. A. Elix, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1974**, 1353.

¹¹⁸ Für Darstellungsmöglichkeiten von chiralen tertiären Alkoholen, siehe: a) D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 284-287. b) H. Arasaki, M. Iwata, D. Nishimura, A. Itoh, Y. Masaki, *Synlett* **2004**, 546-548. c) C. García, P. J. Walsh, *Organic Letters* **2003**, *5*, 3641-3644.

Aktivkohle mit Wasserstoff¹¹⁹ unter Atmosphärendruck reduziert, und (2*R*)-2-Ethyl-3-methylbutan-1,2-diol ((*R*)-**65**) wurde in 54 % Ausbeute isoliert (Schema 69).



Schema 69. Darstellung des chiralen 1,2-Diols (*R*)-**65**.

Auf dieser Stufe wurde der Enantiomerenüberschuss von 96 % für Diol (*R*)-**65** mittels Gaschromatographie bestimmt (Abbildung 18).¹²⁰

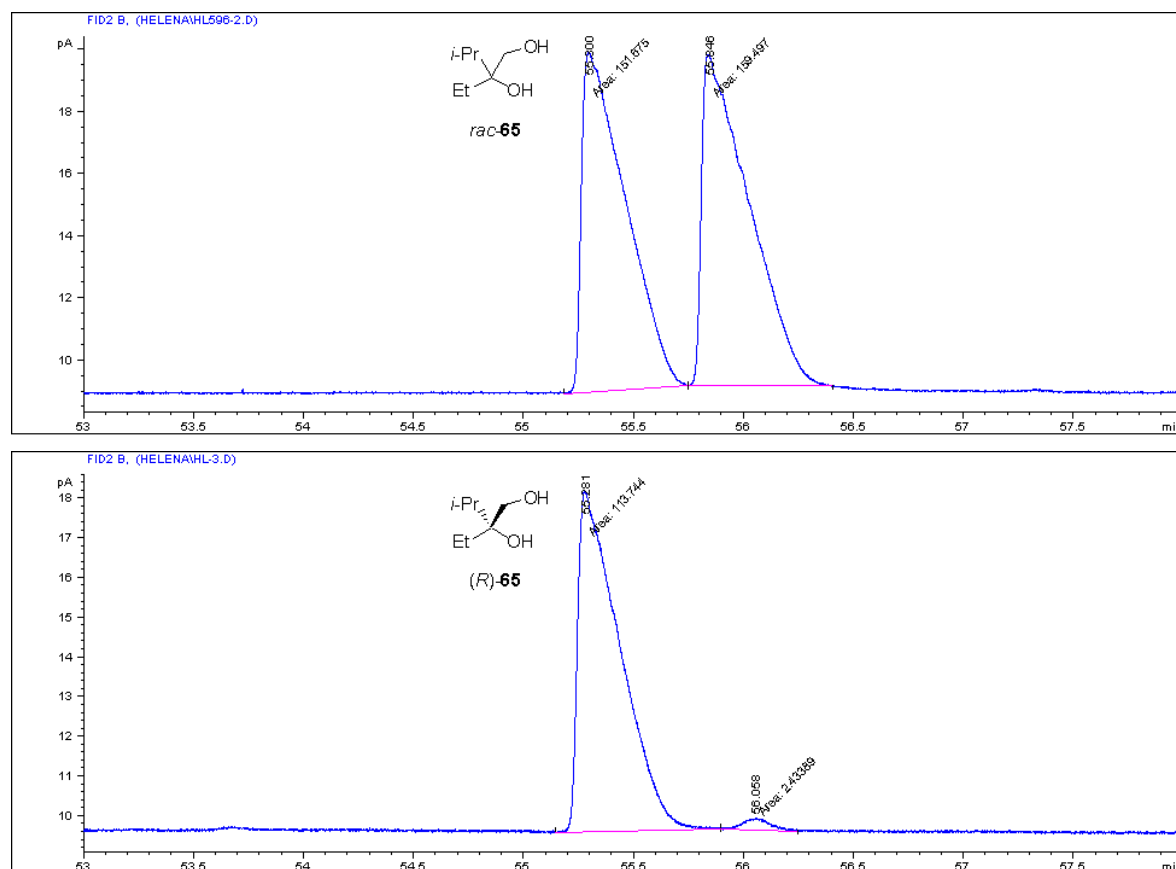


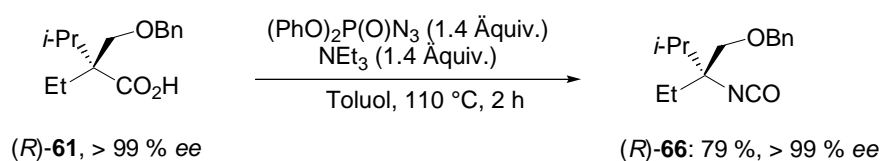
Abbildung 18. Gaschromatogramme zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von Diol (*R*)-**65** (96 % ee) (Säule: Chirasil-Dex CB; 60 °C (5 min), 1°/min, 140 °C (20 min); t_R /min 55.3 (*R*), 55.8 (*S*)).

¹¹⁹ T. W. Greene, P. G. M. Wuts: "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley **1999**, S. 79-80.

¹²⁰ Für enantiomerenangereicherte vicinale 1,2-Diole und deren Drehwerte, siehe: a) M. Mischitz, W. Kroutil, U. Wandel, K. Faber, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1261-1272. b) P. Moussou, A. Archelas, R. Furstoss, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1563-1572.

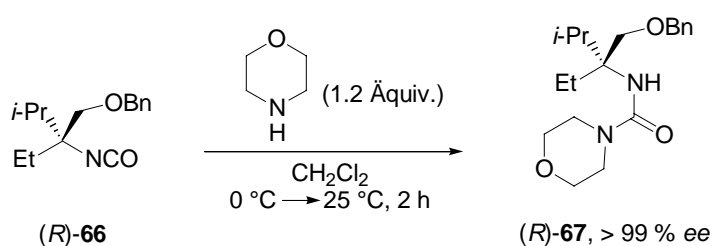
4.4.4.2 Darstellung eines tertiären Isocyanates durch Curtius-Umlagerung

Carbonsäuren mit benachbartem stereogenem Zentrum können selektive Curtius-Umlagerungen eingehen.^{105,103,121} Carbonsäure (*R*)-**61** (> 99 % *ee*) wurde einer Curtius-Umlagerung unterworfen. Dazu wurde sie mit Diphenylazidophosphat und NEt_3 2 h lang bei 110 °C erhitzt. Isocyanat (*R*)-**66** konnte mit 79 % Ausbeute und > 99 % *ee* isoliert werden (Schema 70).¹²²



Schema 70. Curtius-Umlagerung von Carbons\u00e4ure (*R*)-**61** zu Isocyanat (*R*)-**66**.

Die Curtius-Umlagerung verlief demnach vollst\u00e4ndig selektiv. F\u00fcr die Bestimmung des Enantiomeren\u00fcberschusses von Isocyanat (*R*)-**66** wurde das Harnstoffderivat (*R*)-**67** durch Addition von Morpholin gebildet (Schema 71).¹²³ (*R*)-**67** konnte mittels HPLC in seine Enantiomere getrennt werden, wobei ein Enantiomeren\u00fcberschuss von > 99 % ermittelt wurde (Abbildung 19).



Schema 71: Bildung des Harnstoffderivates (*R*)-**67** f\u00fcr die Analyse mittels HPLC.

¹²¹ F\u00fcr einen \u00dcbersichtsartikel zur Curtius-Umlagerung, siehe: Banthorpe, in Patai „*The Chemistry of the Azido Group*“, Wiley, New York, **1971**, S. 397-405.

¹²² S. Gemma, S. Butini, C. Fattorusso, I. Fiorini, V. Nacci, K. Bellebaum, D. McKissic, A. Safena, G. Campiani, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 87-93.

¹²³ E. H. White, T. J. Ryan, B. S. Hahn, R. H. Erickson, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4860-4866.

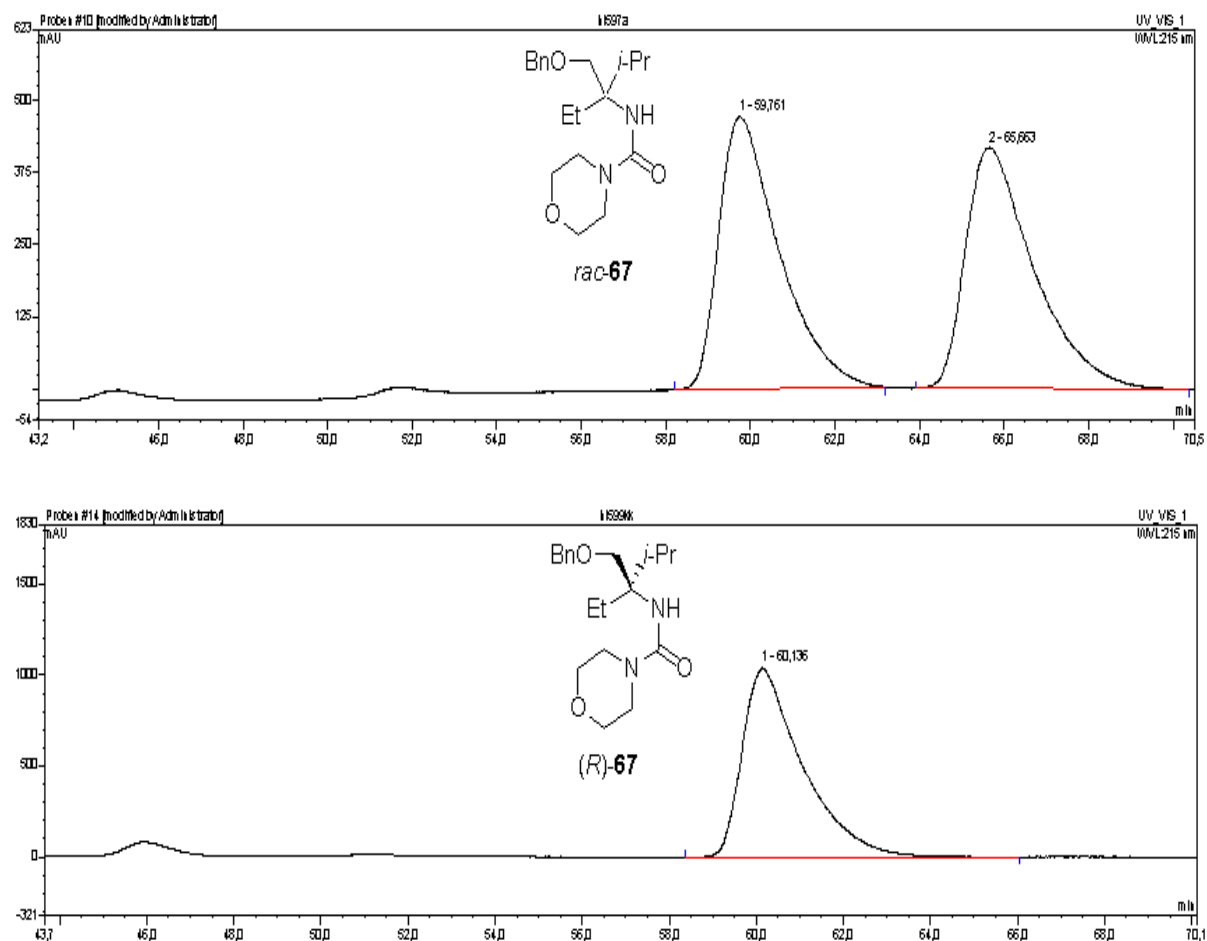


Abbildung 19. HPLC-Analyse zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von Harnstoffderivat (*R*)-**67** (> 99 % *ee*) (Säule: Chiralcel OD; *n*-Heptan/*i*-PrOH = 95/5, 0.2 mL/min; t_R /min 59.8 (*R*), 65.7 (*S*)).

4.4.5 Zusammenfassung

Die S_N2' -Reaktion an dem benzylethersubstituierten Allylsystem (*R*)-**59c** mit $i\text{-Pr}_2\text{Zn}$ ergab selektiv Alken (*S*)-**60**. Daraus wurde die Carbonsäure (*R*)-**61** und der Aldehyd (*R*)-**62** synthetisiert. Diese konnten in eine Baeyer-Villiger-Oxidation bzw. eine Curtius-Umlagerung eingesetzt werden. Auf diesen Wegen wurden das 1,2-Diol (*R*)-**65** in 96 % *ee* und das enantiomerenreine tertiäre Isocyanat (*R*)-**66** dargestellt.

4.5 Zusammenfassung

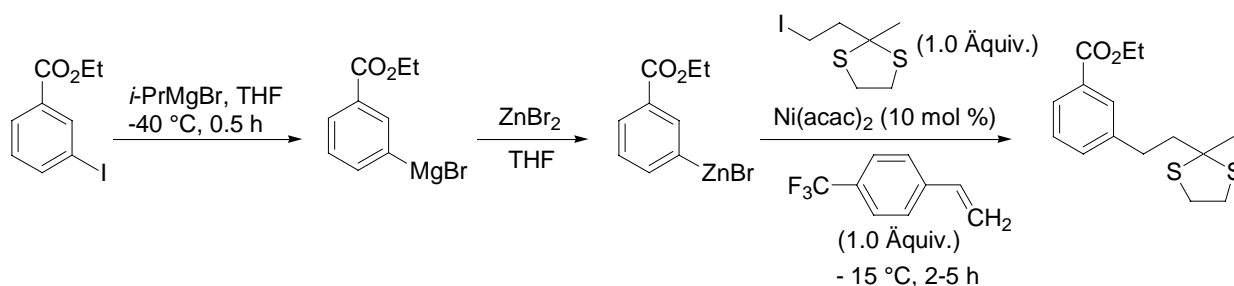
Die Darstellung einer Reihe von den auf andere Weise selektiv nur schwer darstellbaren, ausschließlich mit sterisch wenig anspruchsvollen Alkylresten substituierten Alkene mit quaternären, enantiomerenangereicherten Kohlenstoffzentren mit bis zu 99 % *ee* gelang durch kupfervermittelte allylische Substitution mit Zinkorganyle.

Alkylsubstituierte, arylsubstituierte und benzylethersubstituierte Substrate kamen zum Einsatz. Es zeigte sich, dass in allen Fällen guter bis sehr guter Chiralitätstransfer erzielt werden kann. Im Fall der ausschließlich mit Alkylresten substituierten stereogenen Zentren konnten Enantiomerenüberschüsse bis zu 96 % erreicht werden. Aus den Alkenen konnten die Carbonyl- und Carboxylverbindungen mit benachbartem stereogenem Zentrum mit bis zu 96 % *ee* dargestellt werden. Im Fall eines Arylsubstituenten verlief der Chiralitätstransfer auch gut, und es wurde ein Enantiomerenüberschuss von 94 % erhalten. Bei dem benzylethersubstituierten Substrat verlief der Chiralitätstransfer zum Alken vollständig. Aus dem enantiomerenreinen Alken konnte über die Bildung der Carbonsäure ein tertiäres 1,2-Diol mit 96 % *ee* auf dem Weg einer Baeyer-Villiger-Oxidation dargestellt werden. Außerdem war mit dem entsprechenden Aldehyd eine Curtius-Umlagerung zu einem enantiomerenreinen tertiären Isocyanat möglich.

5 Funktionalisierte Diarylzinkreagenzien

5.1 Einleitung

Diorganozinkverbindungen sind in der Regel reaktiver als die entsprechenden Organozinkhalogenide. Deshalb ist ihre Synthese wichtig, wenngleich Organozinkhalogenide einfacher darstellbar sind. Die Darstellung der Diorganozinkreagenzien durch Halogen-Zink-Austausch ohne Katalysator gelingt nur im Fall von primären und sekundären Dialkylzinkverbindungen,¹²⁴ nicht jedoch zur Darstellung von Diarylzinkverbindungen. Dialkylzinkverbindungen können kupferkatalysiert unter milden Bedingungen dargestellt werden.¹²⁵ Arylzinkhalogenide werden meistens durch Ummetallierung aus den Lithium¹²⁶- oder Magnesiumarylen dargestellt (Schema 72).¹²⁷



Schema 72. Darstellung eines Arylzinkhalogenids durch Transmetallierung der magnesiumorganischen Verbindung mit ZnBr_2 und anschließende nickelkatalysierte Kreuzkupplung.

Diarylzinkverbindungen können durch Zugabe katalytischer Mengen an $\text{Li}(\text{acac})$ in einem Lösungsmittelgemisch aus Diethylether und NMP bei 25 °C dargestellt werden.¹²⁸ Unter diesen milden Bedingungen ist die Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen groß, und eine Reihe von hochfunktionalisierten Diarylzinkverbindungen wurde auf diese Weise zugänglich (Schema 73).

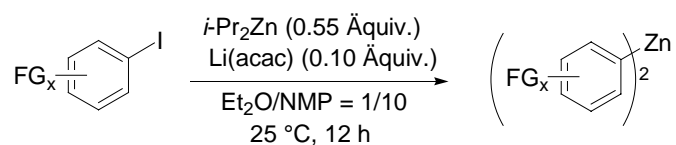
¹²⁴ a) J. Furukawa, N. Kawabata, J. Nishimura, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 3353-3354. b) J. Furukawa, N. Kawabata, *Adv. Organomet. Chem.* **1974**, 12, 83-134.

¹²⁵ a) M. J. Rozema, A. Sidduri, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1956-1958. b) M. J. Rozema, C. Eisenberg, H. Lütjens, R. Ostwald, K. Belyk, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3115-3118.

¹²⁶ C. E. Tucker, T. N. Majid, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3983-3985.

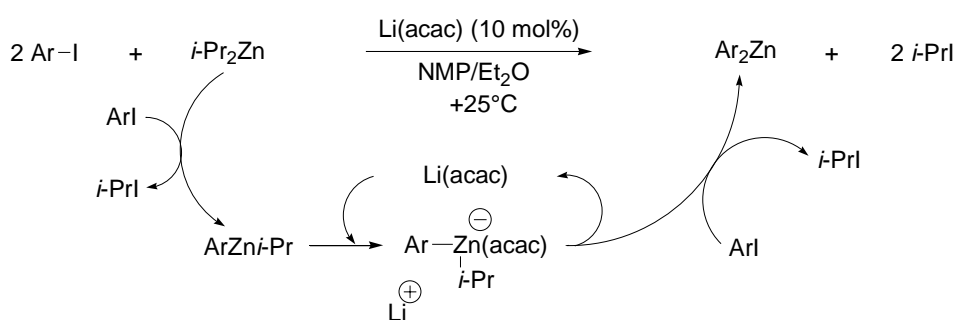
¹²⁷ R. Giovannini, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11186-11187.

¹²⁸ F. F. Kneisel, M. Dochnahl, P. Knochel, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2004**, 43, 1017-1021.



Schema 73. Darstellung hochfunktionalisierter Diarylzinkverbindungen durch I-Zn-Austausch (FG = Funktionelle Gruppe).

Der erste Schritt der Austauschreaktion, die Bildung der gemischten Alkyl-Aryl-Zinkverbindung, verläuft unkatalysiert. Im sich anschließenden Katalysezyklus bilden diese gemischte Diorganozinkverbindung und das in katalytischer Menge vorhandene Acetylacetonat ein Zinkat. Dadurch ist die Nucleophilie der Reste am Zinkatom erhöht, und es gelingt nun der Austausch des zweiten Isopropylrestes am Zinkatom durch einen zweiten Arylrest unter Bildung der Diarylzinkverbindung (Schema 74).



Schema 74. Katalysezyklus des I-Zn-Austausches.

Die so dargestellten Diarylzinkverbindungen können durch zahlreiche Elektrophile abgefangen werden. Auf diese Weise wurden hochfunktionalisierte Monoaryle und gemischte Biaryle dargestellt (Schema 75).¹²⁸

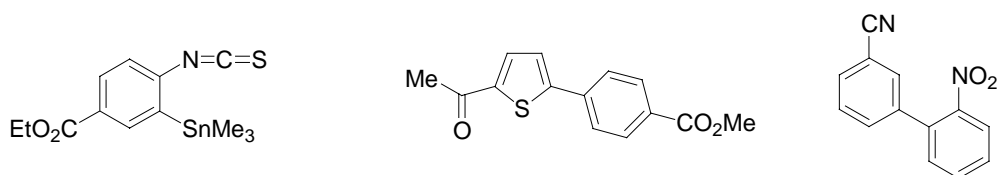
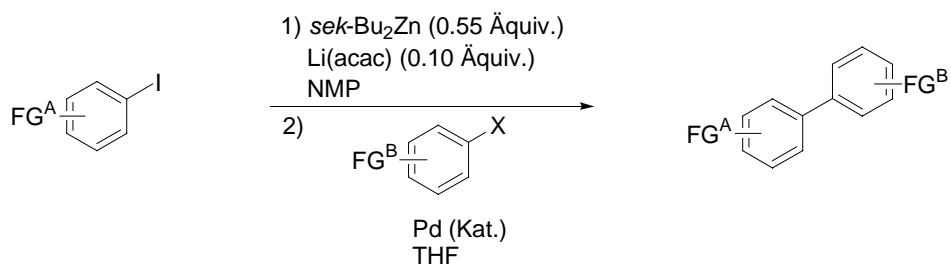


Abbildung 20. Durch I-Zn-Austausch und Reaktion mit Elektrophilen dargestellte funktionalisierte Mono- und gemischte Biaryle.

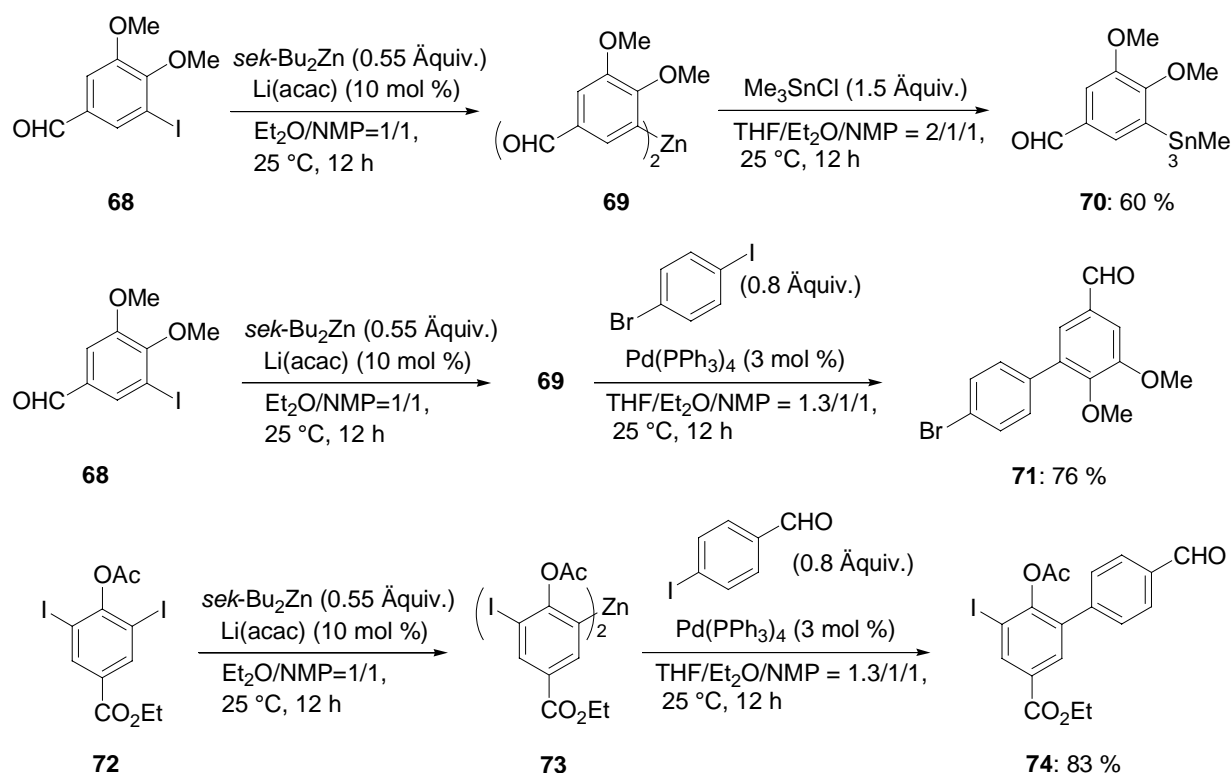
Mit dieser Methode sollten weitere hochfunktionalisierte Diarylzinkverbindungen dargestellt werden. Das Austauschreagenz $i\text{-Pr}_2\text{Zn}$ kann durch das weniger flüchtige $\text{sek-Bu}_2\text{Zn}$ ersetzt werden,¹²⁸ was in den durchgeführten Reaktionen genutzt wurde (Schema 75).



Schema 75. Reaktionsgleichung für die durchgeführten Reaktionen.

5.2 Ergebnisse

Die Aldehyd- und Esterfunktionen tragenden Aryliodide **68** und **72** wurden Li(acac)-katalysiert durch I-Zn-Austausch mit *sek*-Bu₂Zn in die hochfunktionalisierten Diarylzinkspezies **69** und **73** transformiert. Die Diarylzinkspezies **69** konnte zum einen in 60 % zur Trimethylzinnverbindung **70** abgefangen werden; zum anderen wurde sie in einer *Negishi*-Kreuzkupplung mit *p*-Bromiodbenzol zu dem gemischten Biaryl **71** eingesetzt, welches in 76 % Ausbeute isoliert werden konnte (Schema 76).



Schema 76. Durchgef\u00fchrte Synthesen von funktionalisierten Mono- und Biarylen.

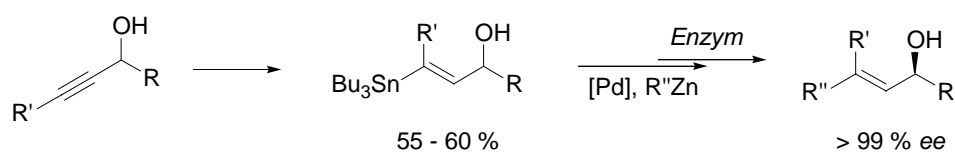
Auch an dem funktionalisierten Diiodbenzol **72** gelang die Austauschreaktion mit *sek*-Bu₂Zn. In einer *Negishi*-Kreuzkupplung von Diarylzinkverbindung **73** mit *p*-Iodobenzaldehyd konnte die hochfunktionalisierte Verbindung **74** mit 83 % Ausbeute synthetisiert werden (Schema 77). Damit wurde erstmalig ein die Aldehydfunktion tragender Kupplungspartner mit einem durch die I-Zn-Austauschreaktion dargestellten Diarylzinkreagenz in einer *Negishi*-Kreuzkupplung eingesetzt.

5.3 Zusammenfassung

Aryliodide mit empfindlichen Funktionen wie der Aldehydgruppe konnten durch den Li(acac)-katalysierten Iod-Zink-Austausch mit *sek*-Bu₂Zn zu Diarylzinkreagenzien umgesetzt werden. Diese hochfunktionalisierten metallorganischen Verbindungen wurden mit verschiedenen Elektrophilen abgefangen, darunter auch mit einem die Aldehydfunktion tragenden Kupplungspartner in einer *Negishi*-Kreuzkupplung. Auf diesem Weg war die Synthese von neuen hochfunktionalisierten Biarylen möglich.

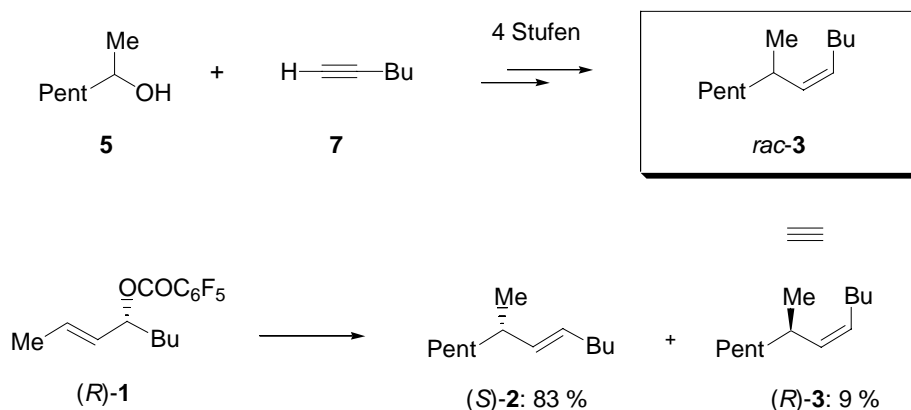
6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die allylische Substitution, eine effiziente Reaktion zum Aufbau stereogener Zentren, untersucht. Besondere Bedeutung hat dabei die Synthese enantiomerenreiner quaternärer Kohlenstoffzentren, da es vergleichsweise wenige allgemein anwendbare Alternativen für deren Darstellung gibt. Die dafür eingesetzten, geminal disubstituierten allylischen Alkohole wurden mit exzellenter Selektivität durch eine Syntheseabfolge bestehend aus Stannylcuprierung, übergangsmetallkatalysierter Kreuzkupplung und enzymatischer Racematspaltung zugänglich (Schema 77).



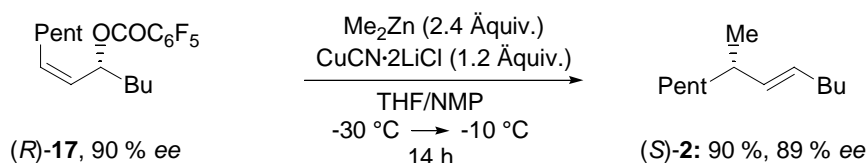
Schema 77. Synthese geminal disubstituierter Allylalkohole.

Bei Studien zur S_N2' -Reaktion an *E*-Allylsubstraten mit Zinkdiorganylen zeigte sich, dass ein Nebenprodukt gebildet wurde, weshalb der synthetische Wert der Methode gering war. In einem ersten Projekt konnte die Struktur dieses Nebenproduktes eindeutig aufgeklärt werden. Dies erfolgte durch eine unabhängige Synthese über 4 Stufen (Schema 78). Durch diese Erkenntnis war es möglich, gewinnbringende Hypothesen zum Mechanismus der Reaktion anzustellen.



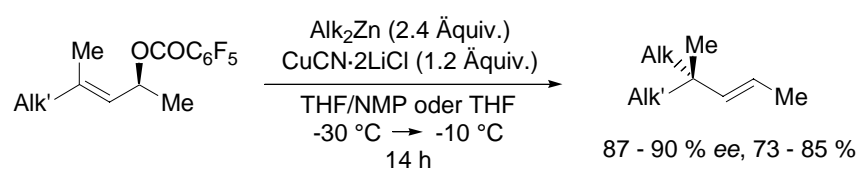
Schema 78. Nachweis des Nebenproduktes 3 durch eine vierstufige Synthese.

Dabei wurde deutlich, dass einer *Z*-Konfiguration der Doppelbindung in den Substraten eine entscheidende Rolle zukommt. Eine erhöhte 1,3-Allylspannung in ihren potentiell zum Nebenprodukt führenden Konformationen hat eine drastische Selektivitätssteigerung zur Folge. Experimentell konnte die verbesserte Selektivität klar demonstriert werden (Schema 79).



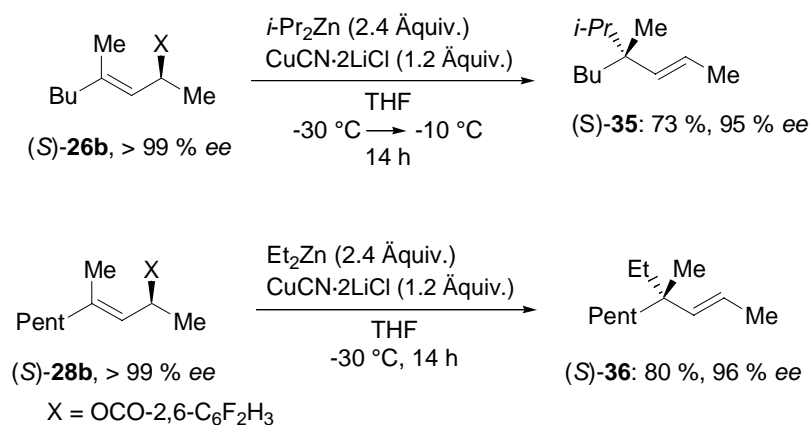
Schema 79. Vollst\u00e4ndiger Chiralit\u00e4tstransfer durch Verwendung von *Z*-Substrat (*R*)-17.

Hierauf aufbauend wurde die Synthese der anspruchsvolleren quatern\u00e4ren Kohlenstoffzentren studiert (Schema 80). Um eine m\u00f6glichst allgemein anwendbare Methodik zu entwickeln, wurden die Substrate derart gew\u00e4hlt, dass offensichtlich beg\u00fcnstigende sterische oder elektronische Effekte vermieden wurden. Die Substrate besa\u00dfen ausschlie\u00dflich sterisch wenig anspruchsvolle Alkylreste. Als Abgangsgruppen kamen verschiedene nichtdirigierende Carboxylate zum Einsatz. Desweiteren erlaubt die Methode durch den Einsatz von Diorganozinkorganyle und durch die milden Reaktionsbedingungen eine einfache Einf\u00fchrung funktioneller Gruppen und chiraler Reagenzien.



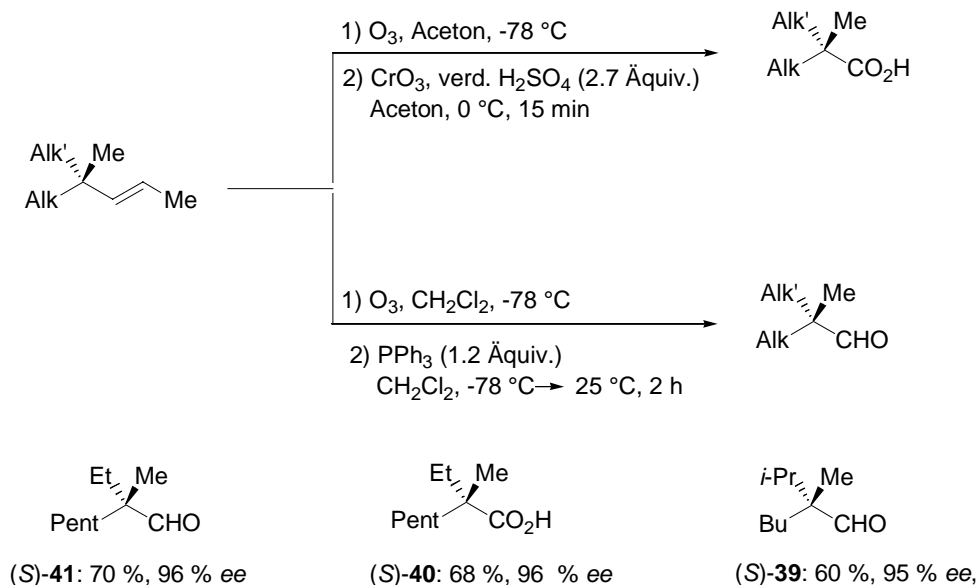
Schema 80. Aufbau quatern\u00e4rer stereogener Zentren durch S_N2' -Reaktionen.

Durch Variation der Abgangsgruppe von Pentafluorbenzoat zu 2,6-Difluorbenzoat und durch Variation der Reaktionstemperatur konnte eine erheblich verbesserte Selektivit\u00e4t erzielt werden. Der Enantiomeren\u00fcberschuss konnte so von 90 % auf 96 % erh\u00f6ht werden (Schema 81).



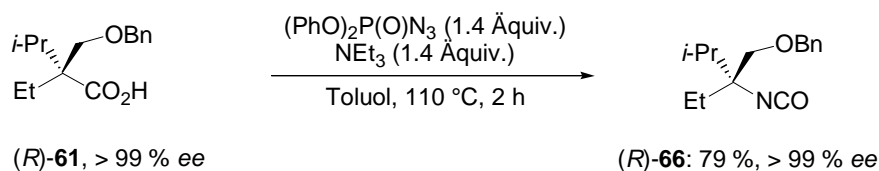
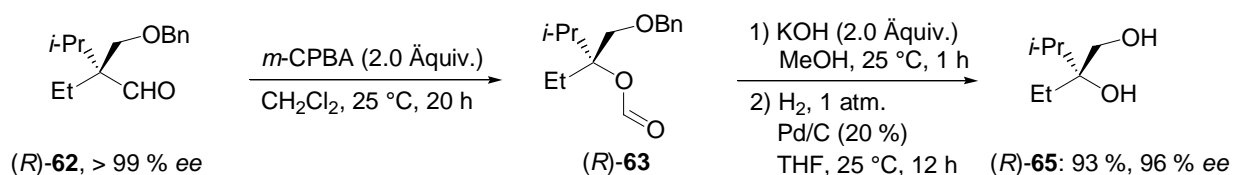
Schema 81. Optimierte S_N2'-Reaktionen.

Die so gewonnenen enantiomerenangereicherten Alkene konnten durch ozonolytische Spaltung der Doppelbindung in Carbonyl- und Carboxylverbindungen mit stereogenem Zentrum in α -Position umgewandelt werden. Diese wurden mit sehr guten Enantiomerenübersch\u00fcssen von bis zu 96 % erhalten (Schema 82).



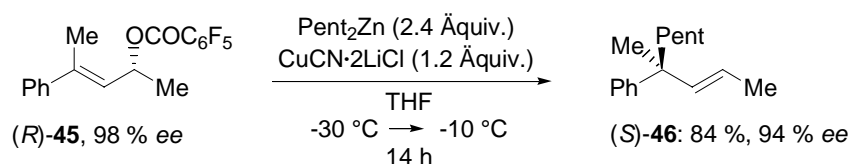
Schema 82. Darstellung von Carboxyl- und Carbonylverbindungen mit stereogenem Kohlenstoffzentrum.

Die Carbonyl- und Carboxylverbindungen wurden f\u00fcr weitere hochselektive Umlagerungsreaktionen verwendet. An den benzylethersubstituierten Verbindungen (*R*)-**61** und (*R*)-**62** wurde eine Curtius-Umlagerung bzw. eine Baeyer-Villiger-Oxidation durchgef\u00fchrt (Schema 83).



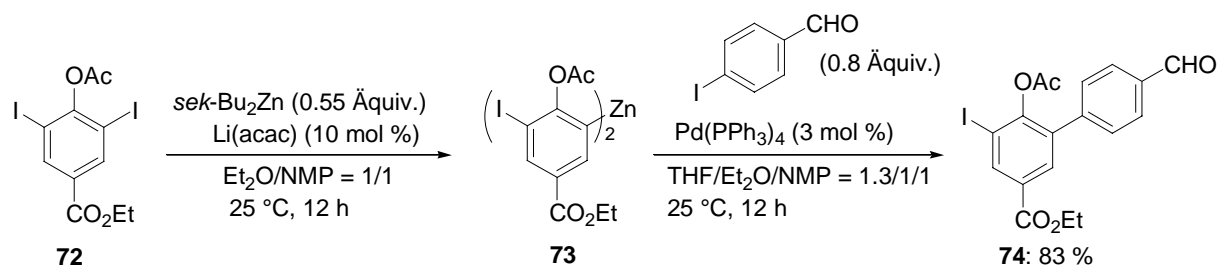
Schema 83. Baeyer-Villiger-Oxidation mit Aldehyd $(R)\text{-62}$ und Curtius-Umlagerung mit Carbons\u00e4ure $(R)\text{-61}$.

Die vorliegende Methode der allylischen Substitution ist auch auf phenylsubstituierte Systeme problemlos anwendbar. Auch hierbei wurde ein sehr guter Chiralit\u00e4tstransfer beobachtet (Schema 84).



Schema 84. $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reaktion an Substrat $(R)\text{-45}$

In einem weiteren Projekt wurden durch eine in unserer Arbeitsgruppe entwickelte I-Zn-Austauschreaktion funktionalisierte Diarylzinkreagenzien dargestellt und mit Elektrophilen abgefangen. Auf diesem Weg wurden neue hochfunktionalisierte gemischte Biaryle synthetisiert, wobei eine Aldehydfunktion nicht nur im metallorganischen Reagenz, sondern auch im Kupplungspartner in einer *Negishi*-Kreuzkupplung anwesend sein kann, wie in der vorliegenden Arbeit erstmals gezeigt werden konnte (Schema 85).



Schema 85. Darstellung eines hochfunktionalisierten Bisarylzinkorganyls durch I-Zn-Austausch mit anschließender *Negishi*-Kreuzkupplung

Experimenteller Teil

7 Vorbemerkungen zum Experimentellen Teil

Allgemeines

Reaktionen mit hydrolyse- oder sauerstoffempfindlichen Edukten oder Produkten wurden in Glasapparaturen durchgeführt, die zuvor im Ölpumpenvakuum mit dem Heißluftfön bei 600 °C ausgeheizt und nach Abkühlen mit Argon befüllt wurden. Dies wurde in der Regel drei Mal durchgeführt. Spritzen und Kanülen wurden vor Verwendung mehrmals mit Argon gespült.

Vakuum

- Membranpumpenvakuum des Rotationsverdampfers: 1013 mbar - 1 mbar.
- Hochvakuum der Ölpumpe (HV): ca. 0.1 mbar

Reagenzien

Handelsübliche Chemikalien wurden bei einer Reinheit > 97 % ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Folgende Reagenzien wurden nach Literaturvorschrift hergestellt:

- Bu₃SnH,¹²⁹
- Pd(PPh₃)₄,¹³¹
- TBDMSCl,¹³⁰
- Pd(dba)₂,¹³¹
- Jones-Reagenz.⁸⁸

Lithiumorganische Verbindungen:

n-Butyllithium wurde als 1.5 M Lösung in Hexan der Fa. Chemetall eingesetzt.

t-Butyllithium wurde als 1.5 M Lösung in Pentan der Fa. Chemetall eingesetzt.

Zinkorganische Verbindungen:

Me₂Zn wurde unverdünnt nach Vorkühlen aus Sicherheitsflaschen der Fa. Witco entnommen oder als Lösung (2 M in Toluol) der Fa. Aldrich eingesetzt.

Et₂Zn wurde unverdünnt aus Sicherheitsflaschen der Fa. Witco entnommen.

¹²⁹ K. Hayashi, J. Iyoda, I. Shiihara, *J. Organomet. Chem.* **1967**, *10*, 81-94.

¹³⁰ E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-6191.

¹³¹ E.-I. Negishi, "Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis", Wiley, New York, **2002**.

- $i\text{-Pr}_2\text{Zn}^{132}$ AK-interne Darstellung durch Mg-Zn-Austausch aus $i\text{-PrMgBr}$ und ZnBr_2 ; Lösung in Et_2O oder THF, 5-7 M.
- $\text{Pent}_2\text{Zn}^{133}$ AK-interne Darstellung durch Mg-Zn-Austausch ausgehend von PentMgBr und ZnBr_2 , pur, 4.8 M.
- $\text{sek-Bu}_2\text{Zn}^{128}$ AK-interne Darstellung ausgehend von sek-BuLi und ZnCl_2 .

Aluminiumorganische Verbindungen:

DIBAL-H wurde unverdünnt aus Sicherheitsflaschen der Fa. Witco entnommen.

Gehaltsbestimmung metallorganischer Reagenzien:

Die Molarität **lithium- und magnesiumorganischer Lösungen** wurde nach der von *Paquette* beschriebenen Titrationsmethode bestimmt.¹³⁴

Die Molarität von **Organozinkverbindungen** wurde unter Schutzgasbedingungen durch Zugabe eines definierten Überschusses an Iod bei 0 °C und Titration mit einer wässr. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Maßlösung bestimmt.

Lösungsmittel

Trockene Lösungsmittel wurden wie folgt erhalten:

- Dichlormethan: Vortrocknung mit CaH_2 und nach Zusatz von frischem CaH_2 Destillation.
- Diethylether: Vortrocknung zuerst mit CaH_2 und anschließend mit Na, dann erfolgen in einer Umlaufapparatur über Na/Benzophenon Trocknung und Destillation.
- Dimethylformamid: 14 h lang Erhitzen mit CaH_2 zum Rückfluß, anschließend Destillation im Membranpumpenvakuum.
- Ethanol: Trocknung durch 6-stündiges Erhitzen mit Natrium und Phthalsäurediethylester (27 g/l), anschließend Destillation.
- Methanol: mit Mg-Spänen (20 g/l) 6-stündiges Erhitzen zum Rückfluss, anschließend Destillation.
- Pentan: 12-stündiges Rühren mit CaH_2 , anschließend Destillation bei Atmosphärendruck.

¹³² A. Boudier, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München, **2001**.

¹³³ Analog zu: F. Dübner, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München, **2000**.

¹³⁴ H.-S. Lin, L. Paquette, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2503-2506.

- Tetrahydrofuran: Vortrocknung zuerst mit CaH_2 und anschließend mit Na, dann erfolgen in einer Umlaufapparatur Trocknung über Na/Benzophenon und Destillation.
- tert.*-Butanol: 4-stündiges Erhitzen zum Rückfluss über Natrium, anschließend Destillation über eine ungekühlte Destillationsbrücke.
- Toluol: Vortrocknung zuerst mit CaH_2 und anschließend mit Na, dann in einer Umlaufapparatur über Na / Benzophenon Trocknung und Destillation.

Eluierungsmittel für säulenchromatographische Trennungen (Pentan, Et_2O , CH_2Cl_2) wurden nach Destillation am Rotationsverdampfer verwendet.

Analytik

Optische Drehwerte wurden mit einem Perkin-Elmer 241 Polarimeter gemessen.

(Küvette: Länge = 0.5 dm, Durchmesser = 6 mm, Volumen = 1.5 mL)

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse:

- 1) Gaschromatographie** wurde mit folgenden Chromatographiesäulen durchgeführt:
Chiraldex B-PH, astec, G 0112-18 (30.0 m x 250 μm x 0.00 μm),
Chirasil-L-val, Varian, CP7495 (25.0 m x 250 μm x 0.12 μm),
Chirasil-Dex CB, Varian, CP7502 (25.0 m x 0.25 μm x 0.25 μm),
12.10 psi, 2.8 mL/min, H_2 -Strom.
TFA- γ -Cyclodextrin, astec, G 9105-18 (30.0 m x 250 μm x 0.00 μm),
10.86 psi, 2.1 mL/min, H_2 -Strom.
 - 2) HPLC-Analysen** wurde mit Geräten der Fa. Dionex mit automatischem Probennehmer und UV/vis-Diodenarraydetektor durchgeführt. Folgende Chromatographiesäulen des Herstellers Daicel wurden verwendet:
Chiralcel OD-H
Chiralcel OD
- Eluierungsmittel waren isokratische Gemische aus *n*-Heptan und *i*-PrOH.

Für alle enantiomerenangereicherten Substanzen wurden die entsprechenden racemischen Substanzen hergestellt. Mit diesen wurden die Trennungsbedingungen optimiert.

Kernresonanzspektroskopie wurde an folgenden Geräten der Firmen Varian (Darmstadt) und Bruker-Physik-AG (Karlsruhe) durchgeführt:

- | | |
|----------------------|------------------|
| - VARIAN MERCURY 200 | - BRUKER ARX 300 |
| - VARIAN VXR 400S | - BRUKER AMX 600 |

Die chemischen Verschiebungen sind in ppm bezogen auf das Lösungsmittel als internem Standard angegeben.

- $^1\text{H-NMR}$: $\text{CDCl}_3 = 7.26$

- $^{13}\text{C-NMR}$: $\text{CDCl}_3 = 77.0$

Signalmultiplizitäten werden wie folgt beschrieben:

- | | |
|---------------------|-------------------------|
| s = Singulett | m = Multiplett |
| d = Dublett | dd = doppeltes Dublett |
| t = Triplet | dt = doppeltes Triplet |
| q = Quartett | dq = doppeltes Quartett |
| quint = Quintett | |
| sept = Septett | |
| br = breites Signal | |

Infrarotspektroskopie wurden an einem FT-IR Spectrum-1000 der Firma Perkin-Elmer (Worwork, USA) durchgeführt. Die Substanzen wurden als KBr-Pressling oder als Film zwischen KBr-Platten gemessen. Die Wellenzahlen ν sind in cm^{-1} angegeben.

Schmelzpunkte wurden auf dem Gerät Büchi B-540 gemessen und sind nicht korrigiert.

Massenspektrometrie wurde mit einem FINNIGAN MAT 90 Sektorfeldgerät mit kombinierter EI/FAB-Quelle und einem FINNIGAN MAT 95Q Sektorfeld-Quadrupol-Hybridgerät mit kombinierter EI/CI-Quelle der Firma Thermo Finnigan (Bremen) durchgeführt. Angegeben werden die Ionisationsmethode, die Massenzahlen m/z mit den dazugehörigen Fragmentierungen und den relativen Intensitäten in %.

- EI:** EI-Proben wurden auf einem Platinfaden aufgetragen. Die Quelltemperatur betrug 200 °C, die Ionisierungsenergie 70 eV.
- FAB:** FAB-Proben wurden auf einem Stahl-Target in einer *o*-Nitrosobenzylalkohol-, Glycerin- oder Thioglycerinmatrix gelöst und mit einem Cs⁺-Ionenstrahl der Energie 20 kV ionisiert.

Elementaranalysen

Verbrennungsanalysen wurden mit einem CHN-Rapid Elementaranalysator der Fa. Heraeus von der Service-Abteilung der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt.

Chromatographie

Dünnschichtchromatographie wurde auf mit SiO₂ beschichteten Aluminiumplatten (Merck60, F-254) der Fa. Merck durchgeführt. Die Substanzen wurden durch UV-Licht und/oder Behandlung der Platten durch kurzes Eintauchen in den folgenden Reagenzien und anschließendes Erwärmen detektiert.

Folgende Reagenzien kamen zum Einsatz:

- 2,4-Dinitrophenylhydrazin (12 g), konz. H₂SO₄ (60 mL), H₂O (80 mL), Ethanol (200 mL)¹³⁵
- KMnO₄ (3g), K₂CO₃ (20g), KOH (0.3g), H₂O (300 mL)¹³⁵
- Phosphormolybdänsäure (5g), Ce(SO₄)₂ (2g), konz. H₂SO₄ (12 mL), Wasser (230 mL).¹³⁶

Präparative Säulenchromatographie wurde mit 30 – 60 g SiO₂ (0.040-0.063 mm Korngröße für die Flash-Säulenchromatographie) pro Gramm Rohprodukt durchgeführt. Teilweise wurde das Silicagel durch vorheriges Behandeln mit NEt₃-haltigem (1 Vol-%) Lösungsmittel deaktiviert und anschließend mit oder ohne NEt₃-haltigem (1 Vol-%) Lösungsmittel säulenchromatographisch gereinigt.

¹³⁵ J. Leonard, B. Lygo, G. Procter: "Praxis der Organischen Chemie", VCH Weinheim, 1996, S. 144.

¹³⁶ AK-internes Protokoll.

8 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

AAV1 Cu(I)-vermittelte allylische Substitution mit Diorganozinkverbindungen an Allylcarboxylaten¹³³

Die Diorganozinkverbindung (2.4 mmol, 2.4 Äquiv.) wird zu einer bei -30 °C unter Schutzgas in einem ausgeheizten 25 mL-Stickstoffkolben vorgelegten CuCN·2LiCl-Lsg. (1.2 mL, 0.5 Äquiv., 1 M in THF) gegeben und die Lösung wird 30 min bei -30 °C gerührt. Dann wird das Allylcarboxylat (1.0 mmol, 1.0 Äquiv.), gelöst in THF (1.5 mL), bei -30 °C zügig zugetropft. Die Reaktionsmischung wird innerhalb von 1.5 h von -30 °C auf -10 °C erwärmt und dann bei -10 °C gehalten. Nach beendeter Reaktion (GC/MS-Kontrolle) wird bei -10 °C mit wässr. ges. NH₄Cl-Lsg. (5 mL) versetzt. Zum Abtrennen der Kupferverbindungen wird der Kolbeninhalt in einen Erlenmeierkolben mit Magnetrührer, wässr. ges. NH₄Cl-Lsg. (100 mL), konz. Ammoniak (1.5 mL) und Et₂O (100 mL) gegeben. Nach mehreren Minuten Rühren färbt sich die wässr. Phase leuchtend blau. Die abgetrennte wässr. Phase wird mit Et₂O (3 x 80 mL) extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden mit wässr. ges. NaCl-Lsg. (100 mL) vorgetrocknet. Nach Phasentrennung wird die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Wegen der leichten Flüchtigkeit der dargestellten Produkte wird die Wasserbadtemperatur nicht höher als 40 °C und das Vakuum nicht tiefer als 200 mbar gewählt. Nachdem die Lösungsmittel fast vollständig entfernt sind, wird das restliche Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei 200 mbar und 25 °C evaporiert. Das so erhaltene Rohprodukt ist meistens ausreichend rein, kann aber säulenchromatographisch (Flash-Silicagel, Pentan) gereinigt werden.

AAV2 Stannylcuprierung von Propargylalkoholen⁹⁶

In einem ausgeheizten 1L-Dreihalskolben mit Magnetrührer, Tropftrichter, Septum und Ar-Einlaß wird CuCN (14.3 g, 160 mmol, 2.0 Äquiv.) in THF (150 mL) vorgelegt und auf -80 °C gekühlt (Kryostat). Daraufhin wird bei -80 °C unter gutem Rühren über den Tropftrichter *n*-BuLi (200 mL, 320 mmol, 1.6 M in *n*-Hexan, 4.0 Äquiv.) gegeben. Es wird 10 min bei -80 °C und weitere 10 min bei -50 °C gerührt, wobei eine goldene Lösung entsteht. Diese wird auf -80 °C gekühlt und dazu frisch destilliertes Bu₃SnH (85 mL, 320 mmol, 4.0 Äquiv.) gegeben. Es wird 10 min bei -80 °C und weitere 10 min bei -50 °C gerührt. Bei -80 °C wird MeOH (80 mL) zugegeben, wobei sich die Lösung rot färbt. Zu dieser Lösung wird nach 15 min Rühren bei -80 °C das Alkinol (80 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (40 mL) gegeben. Die Lösung wird innerhalb von 3 h auf -10 °C erwärmt und 11 h bei -10 °C gerührt. Dann wird der

Kolbeninhalt mit H₂O (150 mL) und Et₂O (150 mL) versetzt. Es wird 30 min bei 25 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Celite filtriert, und die Phasen des erhaltenen Filtrats werden im Scheidetrichter getrennt. Nach Extraktion der wässr. Phase mit Et₂O (3 x 200 mL) werden die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das resultierende gelbliche Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Flash-Silicagel, Pentan/Et₂O = 9/1) gereinigt.

AAV3 Darstellung von Alkenyliodiden durch Iodolyse einer Alkenylzinnverbindung⁹⁹

Unter Lichtausschluß und in Argonatmosphäre wird in einem ausgeheizten 250 mL-Stickstoffkolben mit Magnetrührer und Septum die Alkenylzinnverbindung (15 mmol, 1.0 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (50 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Hierzu wird Iod (4.6 g, 18 mmol, 1.2 Äquiv.) in einer Portion über einen Pulvertrichter gegeben und 1 h bei 0 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird bei 0 °C eine wässr. ges. KF-Lsg. (30 mL) zugesetzt und 30 min bei 0 °C gerührt. Die Mischung wird mit CH₂Cl₂ (80 mL) verdünnt und mit wässr. ges. Na₂S₂O₃-Lsg. (80 mL) versetzt. Die abgetrennte wässr. Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 x 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet und die Lösungsmittel unter Lichtausschluß am Rotationsverdampfer bei 40 °C im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie mit deaktiviertem Silicagel (Flash-Silicagel, Pentan/Et₂O = 9/1 + 1 Vol.-% NEt₃) gereinigt und das Alkenyliodid kann als farblose Flüssigkeit isoliert werden. Es zersetzt sich schnell unter roter Färbung, wenn es dem Licht ausgesetzt wird.

AAV4 Darstellung von primären Organozinkhalogeniden

AAV4A Insertion von Zink in eine Alkyl-Iod-Bindung²⁴

In einem ausgeheizten 100 mL-Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Ar-Einlaß, Magnetrührer und Septum wird unter Schutzgas Zn (2.719 g, 41.60 mmol, 1.040 Äquiv.) in THF (5 mL) vorgelegt. Dazu wird 1,2-Dibromethan (0.301 g, 138 mL, 1.60 mmol, 0.040 Äquiv.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird durch leichtes Erwärmen mit dem Heißluftföhn und Abkühlen unter Argon drei Mal bis zur Siedetemperatur erhitzt. Dann wird mit TMSCl (0.139 g, 162 µL, 1.28 mmol, 0.032 Äquiv.) versetzt und 10 min bei 25 °C gerührt. Zum so aktivierten Zink wird nun bei 25 °C das primäre Alkylidodid (40.00 mmol, 1.000 Äquiv.) gegeben, und die Reaktionsmischung wird 2 h auf 40 °C erhitzt. Die Molarität der so gebildeten Alkylzinklösung wird iodometrisch bestimmt.

AAV4B Transmetallierung von lithiumorganischen Verbindungen auf Zn¹³⁷

Eine Lösung von ZnCl_2 in THF (1 M, 1.1 Äquiv.) wird in einem ausgeheizten Stickstoffkolben bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ vorgelegt und mit einer Lösung der lithiumorganischen Verbindung (1.0 Äquiv.) versetzt. Dann wird der Reaktionskolben auf $25\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und es wird noch 10 min bei $25\text{ }^\circ\text{C}$ nachgerührt.

AAV5 Negishi-Kreuzkupplung von Alkenyliodiden mit Alkylzinkhalogeniden⁹⁷

In einem ausgeheizten Dreihalskolben mit Ar-Einlaß, Rückflusskühler, Septum und Magnetrührer wird unter Schutzgas das Alkenyliodid (10.0 mmol, 1.0 Äquiv.) bei $25\text{ }^\circ\text{C}$ zu in THF gelöstem, vorgelegtem $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{dppf}$ (3 mol %) gegeben und 15 min gerührt. Dann wird auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und die Alkylzinkhalogenid-Lösung (1 M in THF, 3 Äquiv.) langsam zugegeben. Nach mehreren Stunden Rühren bei $40\text{ }^\circ\text{C}$ (vollständiger Umsatz, GC-Kontrolle) wird auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und mit wässr. ges. NH_4Cl -Lsg. (80 mL) und Et_2O (100 mL) versetzt. H_2O (100 mL) wird zugesetzt und evtl. über eine Fritte filtriert. Die wässr. Phase wird mehrere Male mit Et_2O (5 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird zügig mit deaktiviertem Flash-Silicagel (deaktiviert durch mehrminütiges Rühren mit 1 Vol.-%- NEt_3 -haltigem Lösungsmittel) (Pentan/ Et_2O = 7/3 oder 8/2) chromatographisch gereinigt. Das reine Produkt wird im Tiefkühlschrank gelagert.

AAV6 Enzymatische Racematspaltung¹³⁸

Der racemische Allylalkohol (10.0 mmol, 1.0 Äquiv.) wird in Pentan (50 mL) zusammen mit Vinylacetat (1.84 mL, 20 mmol, 2.0 Äquiv.) und dem Enzym *Amano Lipase AK* von *Pseudomonas Fluorescens*¹⁰² (1.0 g) in einem Rundkolben mit Rückflusskühler ohne Schutzgas unter vorsichtigem Rühren bei $36\text{ }^\circ\text{C}$ zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktion wird unter optimierten Bedingungen für die Enantiomerentrennung mittels Gaschromatographie oder mittels HPLC-Analyse verfolgt. Die Isolierung des chiralen Allylalkohols erfolgt durch chromatographische Reinigung mit deaktiviertem Silicagel (deaktiviert durch mehrminütiges Rühren mit 1 Vol.-%- NEt_3 -haltigem Lösungsmittel).

¹³⁷ H. Matsushita, E. Negishi, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4161-4165.

¹³⁸ Protokoll mit Variationen, die sich nach eigenen Experimenten als vorteilhaft erwiesen haben, übernommen von: K. Burgess, L. D. Jennings, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 6129-6139.

AAV7 Veresterung der Allylkohole mit Carboxylatgruppen**AAV7A NEt₃ als Base¹³⁹**

Der Allylkohol (10.0 mmol, 1.0 Äquiv.) wird in CH₂Cl₂ (50 mL) zusammen mit NEt₃ (2.1 mL, 15.0 mmol, 1.5 Äquiv.) unter Schutzgasbedingungen bei 0 °C vorgelegt. Das Säurechlorid (12.0 mmol, 1.2 Äquiv.), gelöst in CH₂Cl₂ (5 mL), wird bei 0 °C tropfenweise zugegeben. Nach Ende der Reaktion wird mit wässr. ges. NH₄Cl-Lsg. (20 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 x 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer bei 40 °C entfernt. Das erhaltene Rohprodukt kann mit deaktiviertem Silicagel (deaktiviert durch mehrminütiges Rühren mit 1 Vol.-%-NEt₃-haltigem Lösungsmittel) säulenchromatographisch gereinigt werden.

AAV7B DMAP/Pyridin als Basen¹⁴⁰

Das Säurechlorid (16.00 mmol, 1.6 Äquiv.) wird unter Schutzgasbedingungen bei -50 °C zu einer Lösung von Allylkohol (10.00 mmol, 1.0 Äquiv.), Pyridin (0.15 mL, 1.9 mmol, 0.2 Äquiv.) und DMAP (9 mg, 0.07 mmol, 0.1 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (30 mL) gegeben und mehrere h bei -10 °C gerührt. Nach Reaktionsende (vollständiger Umsatz, GC-Kontrolle) wird bei 0 °C mit H₂O (20 mL) versetzt und mit Et₂O (3 x 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingengt, in Pentan (100 mL) aufgenommen und mit ges. wässr. NaHCO₃-Lsg. (3 x 80 mL) gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase (Na₂SO₄) und Entfernen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt erhalten, das ohne weitere Reinigung in die allylischen Substitutionen eingesetzt werden kann.

AAV8 Darstellung von Aldehyden aus Alkenen durch Ozonolyse¹⁴¹

Unter Schutzgas wird das Alken (1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) in einem ausgeheizten 50 mL-Stickstoffkolben in CH₂Cl₂ (30 mL) unter Rühren vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Dann wird bei -78 °C über eine mit Quickfit angeschlossene, in die Lösung eintauchende Glaspipette Ozon, generiert aus O₂-Gas in einem Ozonolysator, durchgeleitet, bis die Lösung eine deutlich erkennbare himmelblaue Farbe angenommen hat (wenige Minuten). Überschüssiges Ozon wird durch Einleiten von Schutzgas über eine Kanüle bei -78 °C

¹³⁹ J. A. Nieman, B. A. Keay, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 3521-3526.

¹⁴⁰ G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 602-615.

¹⁴¹ a) O. Lorenz, C. R. Parks, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1976-1981. b) D. P. Higley, R. W. Murray, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 4526-4533.

entfernt, so dass die Lösung wieder vollständig entfärbt ist (mehrere min). Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird PPh_3 (314 mg, 1.20 mmol, 1.2 Äquiv.) in einer Portion zugegeben und innerhalb von 1 h auf $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach Reaktionsende (vollständiger Umsatz, GC/MS-Kontrolle) wird zur Aufarbeitung mit H_2O (50 mL) versetzt und mit CH_2Cl_2 (3 x 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch aufgereinigt.

AAV9 Darstellung von Carbonsäuren aus Alkenen durch Ozonolyse⁹⁰

Unter Schutzgas wird das Alken (1.0 mmol) in einem ausgeheizten 50 mL-Kolben in Aceton (30 mL) unter Rühren vorgelegt und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dann wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ über eine mit Quickfit angeschlossene, in die Lösung eintauchende Glaspipette unter Rühren Ozon, generiert aus O_2 -Gas in einem Ozonolysator, eingeleitet, bis die Lösung eine deutlich erkennbare himmelblaue Farbe angenommen hat (wenige Minuten). Überschüssiges Ozon wird durch Einleiten von Schutzgas über eine Kanüle bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ entfernt, bis die Lösung vollständig entfärbt ist (mehrere min). Anschließend erfolgt bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ die Zugabe von Jones-Reagenz (CrO_3 , verd. H_2SO_4) (1.0 mL, 2.7 M, 2.7 Äquiv.), und es wird 15 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Dann wird mit *i*-PrOH (3 mL) versetzt. Die Lösungsmittel werden weitestgehend am Rotationsverdampfer entfernt. Der feste Rückstand wird in $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O} = 4/1$ aufgenommen. Das Zweiphasengemisch wird mit wässr. 1 N HCl-Lsg. (3 x 30 mL) gewaschen. Die organische Phase wird mit wässr. 1 N NaOH-Lsg. (3 x 30 mL) extrahiert. Die wässr. alkalische Phase wird auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und mit Et_2O (100 mL) versetzt. Dann wird unter Rühren langsam wässr. HCl-Lsg. (ca. 70 mL, 6 M) zugegeben, bis der pH-Wert der wässr. Phase > 8 ist. Die daraufhin abgetrennte wässr. Phase wird mit Et_2O (3 x 80 mL) extrahiert, und nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen (MgSO_4) und Entfernen der Lösungsmittel wird das Rohprodukt erhalten, das meistens rein ist, jedoch säulenchromatographisch weiter aufgereinigt werden kann.

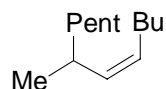
AAV10 Darstellung einer $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ -Lsg. (1 M in THF)²¹

In einem ausgeheizten 25 mL-Schlenkkolben mit Magnetrührer und Septum werden CuCN (896 mg, 1.0 Äquiv.) und LiCl (846 mg, 2.0 Äquiv.) vorgelegt und 3 h lang im HV bei $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter heftigem Rühren getrocknet. Danach werden die Salze unter Argon auf $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und unter heftigem Rühren mit THF (10 mL) versetzt. Innerhalb von 10 – 15 min bildet sich eine klare, goldgelbe Lösung, die, falls sie nicht sofort eingesetzt wird, mit gefettetem Glasstopfen versehen und unter ständigem Rühren aufbewahrt werden sollte.

9 Experimente zur Darstellung Tertiärer Stereogener Zentren

9.1 Synthese des Nebenproduktes (5Z)-7-Methyl-5-dodecen (*rac*-3)

Darstellung von (5Z)-7-Methyl-5-dodecen (*rac*-3)



Unter Schutzgas wurden in einen ausgeheizten 50 mL-Kolben mit Magnetrührer und Septum 7-Methyldodec-5-in (*rac*-10) (179 mg, 1.00 mmol), Pd/BaSO₄ (40 mg, 20 %), frisch destilliertes Chinolin (0.1 mL), Methanol (15 mL) und Pentan (20 mL) gegeben. Die Atmosphäre wurde durch mehrmaliges kurzes Evakuieren und Befüllen mit Wasserstoff ausgetauscht und es wurde mit Verbindung zum Wasserstoffballon gerührt. Nach 1 h 50 min (GC-Kontrolle) war das Edukt 7-Methyldodec-5-in (*rac*-10) vollständig umgesetzt. Der Katalysator wurde durch Filtration über Celite abgetrennt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Flash-Silicagel, Pentan) ergab das Produkt (5Z)-7-Methyl-5-dodecen (*rac*-3) (102 mg, 0.73 mmol, 73 %) als farblose Flüssigkeit, 5 % des *E*-Isomers (5*E*)-7-Methyl-5-dodecen (*rac*-2) enthaltend.

¹H-NMR (δ/ppm, 600 MHz, CDCl₃): 5.27-5.32 (m, 1H), 5.12 (t, ³J_{H-H} = 10.3Hz, 1H), 2.38-2.48 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 2H), 1.22-1.41 (m, 12H), 0.87-0.94 (m, 9H).

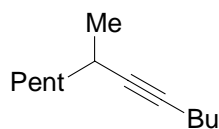
¹³C-NMR (δ/ppm, 125 MHz, CDCl₃): 136.5, 128.3, 37.6, 32.2, 32.1, 31.7, 27.2, 27.2, 22.7, 22.4, 21.4, 14.1, 14.0.

IR (Film) (ν/cm⁻¹): 2999, 2958, 2926, 2873, 2857, 1458, 1378, 728.

EA für C ₁₃ H ₂₆ (182.35):	ber.:	C	85.63	H	14.37
	gef.:	C	85.29	H	14.85

HR-MS für C ₁₃ H ₂₆ (M ⁺):	ber.:	182.2035
	gef.:	182.2024

MS (EI): 182 (M⁺, 21), 126 (20), 111 (100).

Darstellung von 7-Methyl-5-dodecin (*rac*-10)

Unter Schutzgas wurde in einem ausgeheizten 50mL-Kolben mit Ar-Einlaß und Magnetrührer nach **AAV10** CuCN·2LiCl-Lösung (10.0 mmol, 1M in THF, 1.3 Äquiv.) hergestellt. Danach wurde der Kolben mit einem Innenthermometer versehen und auf -50 °C gekühlt. Bei -30 °C wurde eine frisch hergestellte 2-Heptylzinkiodidlösung (**9**) (10.0 mmol, 1 M, 1.3 Äquiv.) zugegeben und 10 min ohne Kältebad gerührt, wobei die Temperatur des Innenthermometers bis auf 0 °C anstieg. Es wurde wieder auf -50 °C gekühlt und 1-Brom-1-hexin (**8**) (7.5 mmol, 1.21 g, 1.0 Äquiv.), gelöst in THF (2 mL), über eine Spritze innerhalb von 30 min zugetropft. Nach 15 h Rühren bei -50 °C war das Edukt vollständig konsumiert (GC/MS-Kontrolle) und der Reaktionskolben wurde bei 0 °C mit wässr. ges. NH₄Cl-Lsg. (20 mL) versetzt. Bei 25 °C wurde mit Et₂O (200 mL) und mit weiterer wässr. ges. NH₄Cl-Lsg. (100 mL) versetzt und nach 15 min Rühren über Celite filtriert. Auf die Phasentrennung und die Extraktion der wässr. Phase mit Et₂O (3 x 50 mL) folgte die Trocknung der vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ und das Entfernen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Die säulenchromatographische Reinigung (Flash-Silicagel, Pentan) des Rohproduktes ergab 7-Methyl-5-dodecin (*rac*-**10**) (933 mg, 5.2 mmol, 69 %) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (δ/ppm, 300 MHz, CDCl₃): 2.27-2.44 (m, 1H), 2.04-2.18 (m, 2H), 1.17-1.53 (m, 12H), 1.10 (d, ³J_{H-H} = 6.86 Hz, 3H), 0.86-0.93 (m, 6H).

¹³C-NMR (δ/ppm, 75 MHz, CDCl₃): 84.9, 80.1, 37.4, 31.7, 31.4, 27.1, 26.0, 22.6, 21.9, 21.5, 18.4, 14.0, 13.6.

IR (Film) (ν/cm⁻¹): 2960, 2930, 2860, 1460, 1378, 1335.

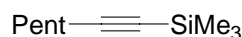
HR-MS für C₁₃H₂₄ (M⁺):
ber.: 180.1878
gef.: 180.1882

MS (EI): 180 (M⁺, <1), 165 (2), 151 (8), 137 (5), 123 (28), 109 (28), 95 (64), 81 (100).

9.2 Allylische Substitution mit Z-Substraten

9.2.1 Substratsynthese

Darstellung von 1-Trimethylsilyl-1-heptin (**13**)⁸³



Unter Schutzgas wurden in einem ausgeheizten 250mL-Kolben mit Magnetrührer und Septum 1-Heptin (**12**) (3.3 mL, 25.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (35 mL) vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Dazu wurde über eine Spritze *n*-BuLi (18.3 mL, 27.5 mmol, 1.1 Äquiv., 1.5M in Hexan) gegeben und 30 min bei -78 °C gerührt. Danach erfolgte die Zugabe von TMSCl bei -78 °C und der Kolben wurde innerhalb von 2 h auf 25 °C erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde der Reaktionskolben mit wässr. 5 %-iger NaHCO₃-Lsg. (100 mL) versetzt. Nach Extraktion mit Pentan (3 x 80 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (80 mL) gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet, und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Flash-Silicagel, Pentan/Et₂O = 9/1) ergab das Produkt 1-Trimethylsilyl-1-heptin (**13**) quantitativ als Flüssigkeit.

¹H-NMR (δ/ppm, 300 MHz, CDCl₃): 2.20 (t, ³J_{H-H} = 7.19 Hz, 2H), 1.45-1.63 (m, 2H), 1.23-1.45 (m, 4H), 0.84-0.92 (m, 3H), 0.13 (s, 9H).

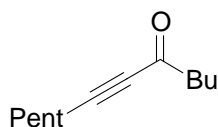
¹³C-NMR (δ/ppm, 75 MHz, CDCl₃): 107.7, 84.2, 31.0, 28.4, 22.2, 19.8, 13.9, 0.1 (3C).

IR (Film) (ν/cm⁻¹): 2960, 2176, 1250, 842, 760.

HR-MS für C₁₀H₂₀Si (M⁺): ber.: 168,1334

gef.: 168.1331

MS (EI): 168 (M⁺, <1), 153 (100), 125 (2), 109 (3), 97 (4), 83 (8), 73 (20), 59 (10), 43 (2).

Darstellung von 6-Dodecin-5-on (14)⁸⁴

Unter Schutzgas wurden in einem ausgeheizten 500mL-Kolben mit Magnetrührer und Septum AlCl_3 (4.0 g, 30 mmol, 2.0 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (150 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Dazu wurde Pentanoylchlorid (3.62 g, 30.3 mL, 30.0 mmol, 2.0 Äquiv.) gegeben und 10 min bei 0 °C gerührt. 1-Trimethylsilyl-1-heptin (**13**) (2.56 g, 15.0 mmol, 1.0 Äquiv.) gelöst in CH_2Cl_2 (50 mL) wurde zugegeben und auf 20 °C erwärmt. Nach 12 h Rühren bei 20 °C war eine orangefarbene klare Lösung entstanden und das Edukt vollständig umgesetzt (GC/MS-Kontrolle). Zur Aufarbeitung wurde mit CH_2Cl_2 (50 mL) versetzt und die organische Phase nacheinander mit folgenden Lösungen gewaschen: wässr. 1N HCl-Lsg. (100 mL), wässr. ges. NaHCO_3 -Lsg. (100 mL) und wässr. ges. NaCl-Lsg. (100 mL). Dann wurde die organische Phase mit MgSO_4 getrocknet das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das orangefarbene Rohprodukt wurde im HV destilliert (0.1 mbar, 60 °C) und 6-Dodecin-5-on (**14**) (2.5 g, 14.0 mmol, 93 %) fiel als farblose Flüssigkeit an.

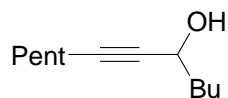
$^1\text{H-NMR}$ (δ /ppm, 300 MHz, CDCl_3): 2.50 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.52$ Hz, 2H), 2.34 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.08$ Hz, 2H), 1.52-1.70 (m, 4H), 1.24-1.44 (m, 6H), 0.84-0.95 (m, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ /ppm, 75 MHz, CDCl_3): 188.5, 94.2, 80.9, 45.2, 30.9, 27.4, 26.2, 22.1, 22.0, 18.8, 13.8, 13.7.

IR (Film) (ν/cm^{-1}): 2959, 2934, 2873, 2213, 1675, 1466, 1169.

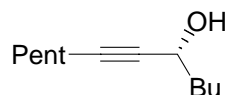
HR-MS für $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$):
ber.: 181.1592
gef.: 181.1594

MS (EI): 181 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 7), 165 (4), 151 (3), 138 (8), 123 (100), 109 (4), 95 (16), 80 (6), 67 (18), 55 (12), 41 (9).

Darstellung von 6-Dodecin-5-ol (*rac*-15**)**⁸⁷

In einem ausgeheizten 250 mL-Kolben mit Magnetrührer und Septum wurde unter Schutzgas 1-Heptin (**12**) (2.308 g, 3.16 mL, 24 mmol, 1.2 Äquiv.) in THF (50 mL) bei 0 °C vorgelegt. Dazu wurde bei 0 °C *n*-BuLi (14.7 mL, 22 mmol, 1.5M in Hexan, 1.1 Äquiv.) gegeben, 10 min gerührt, dann Pentanal (1.723 g, 2.135 mL, 20 mmol, 1.0 Äquiv.) zugegeben, 20 min bei 0 °C gerührt und mit wässr. HCl-Lsg. (85 mL, 0.04 M) versetzt. Zur Aufarbeitung wurde mit Wasser (100 mL) versetzt, mit wässr. HCl-Lsg. (2 M) neutralisiert, und mit Et₂O (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässr. ges. NaCl-Lsg. (100 mL) gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Das gelbe Rohprodukt wurde im HV (1 mbar, 35 °C) destilliert, und 6-Dodecin-5-ol (*rac*-**15**) (2.722 g, 15.0 mmol, 75 %) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Analytische Daten s. (*R*)-**15**.

Darstellung von (*5R*)-6-Dodecin-5-ol ((*R*)-15**)**

In einem ausgeheizten 250 mL-Kolben wurden unter Schutzgas bei 25 °C eine (*R*)-Alpine-Boran-Lsg. (0.5 M in THF, Aldrich, 84 mL, 1.4 Äquiv.) vorgelegt, 6-Dodecin-5-on (**14**) (5.41 g, 30 mmol, 1.0 Äquiv.) zugegeben und 5 d gerührt. Dann wurde auf 0 °C gekühlt, mit Acetaldehyd (0.9 mL) versetzt und 30 min bei 0 °C gerührt. Das entstandene α -Pinen wurde im HV (25 °C, 0.1 mbar, 6 h) unter Rühren entfernt. Danach wurden Ethylacetat (60 mL) und Ethanolamin (2.5 mL) zugegeben und gerührt, und das entstandene Präzipitat wurde durch Filtration entfernt. Das Rohprodukt wurde im HV destilliert (1 mbar, 35 °C) und es resultierte das Produkt (*5R*)-6-Dodecin-5-ol ((*R*)-**15**) (3.8 g, 21 mmol, 70 %, 90 % *ee*). Die Bestimmung des *ee* erfolgte mittels GC-Analyse.

$[\alpha]_D^{29} = +4.5^\circ$ (c = 0.75, EtOH)

GC (Säule: Chiraldex B-PH; 90 °C (3 min), 0.3 °C/min, 140 °C (20 min)): t_R /min 86.6 (*R*), 87.4 (*S*).

¹H-NMR (δ /ppm, 300 MHz, CDCl₃): 4.28-4.38 (m, 1H), 2.14-2.23 (m, 2H), 1.76-1.87 (m, 1H), 1.59-1.74 (m, 2H), 1.22-1.56 (m, 10H), 0.82-0.96 (m, 6H).

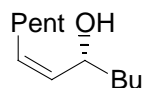
¹³C-NMR (δ /ppm, 75 MHz, CDCl₃): 85.5, 81.3, 62.7, 37.9, 31.0, 28.3, 27.4, 22.4, 22.1, 18.6, 14.0, 13.9.

IR (Film) (ν /cm⁻¹): 3369, 2957, 2957, 2931, 2861, 2231, 1468-1298, 1037.

HR-MS für C₁₂H₂₁O ([M-H]⁺):
ber.: 181.1587
gef.: 181.1594

MS (EI): 181 ([M-H]⁺, 1), 153 (5), 139 (9), 125 (100), 107 (28), 91 (25), 81 (96), 107 (28), 91 (25), 81 (96), 67 (27), 55 (91), 41 (69).

Darstellung von (*5R*, *6Z*)-6-Dodecen-5-ol ((*R*)-**16**)⁸⁶



Unter Schutzgas wurden in einem ausgeheizten 250 mL-Stickstoffkolben mit Magnetrührer und Septum *i*-BuMgBr (23.0 mmol, 2.3 Äquiv., 11.5 mL, 2 M in Et₂O) vorgelegt, mit Et₂O (14 mL) verdünnt und auf 0 °C gekühlt. Dann wurde bei 0 °C der Katalysator Cp₂TiCl₂ (0.25 g, 1.0 mmol, 0.1 Äquiv.) zugegeben, und es entstand eine weinrote Lösung. Nach 10 min Rühren bei 0 °C wurde (*5R*)-6-Dodecin-5-ol ((*R*)-**15**) (1.82 g, 10.0 mmol, 1.0 Äquiv.) zugegeben. Nach 2 h Rühren bei 25 °C war die Reaktion beendet (vollständiger Umsatz laut GC/MS-Kontrolle) und es wurde bei 0 °C mit wässr. ges. NH₄Cl-Lsg. (5 mL) versetzt. Zur Aufarbeitung wurde mit wässr. ges. NH₄Cl-Lsg. (140 mL) versetzt und mit Et₂O (4 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Flash-Silicagel, Pentan/Et₂O = 9/1 + 1 Vol.-% NEt₃) gereinigt und Dodec-6-en-5-ol ((*R*)-**16**) (1.66 g, 9 mmol, 90 %, 90 % *ee*) als farblose Flüssigkeit erhalten. Der *ee* wurde als der des Alkinols (*R*)-**15** angenommen.

$[\alpha]_D^{29} = +3.2^\circ$ ($c = 0.75$, EtOH)

¹H-NMR (δ /ppm, 600 MHz, CDCl₃): 5.28-5.50 (m, 1H), 5.34-5.44 (m, 1H), 4.35-4.42 (m, 2H), 1.99-2.11 (m, 2H), 1.71 (s, 1H), 1.53-1.61 (m, 1H), 1.21-1.43 (m, 12H), 0.82-0.92 (m, 6H).

¹³C-NMR (δ /ppm, 125 MHz, CDCl₃): 132.7, 132.1, 67.6, 37.2, 31.4, 29.3, 27.6, 27.5, 22.6, 22.4, 14.0, 13.9.

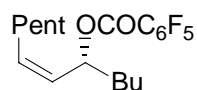
IR (Film) (ν /cm⁻¹): 3338, 3958, 2929, 2859, 1657, 1467, 1379, 1007, 730.

EA für C ₁₂ H ₂₄ O (184.32):	ber.:	C	78.20	H	13.12
	gef.:	C	77.81	H	13.41

HR-MS für C ₁₂ H ₂₄ O (M ⁺):	ber.:	184.1827
	gef.:	184.1829

MS (EI): 184 (M⁺), 166 (2), 155 (4), 142 (8), 127 (66), 113 (42), 109 (97), 95 (12), 81 (13), 71 (15), 67 (41), 57 (100), 55 (20), 41 (33).

Darstellung von (5*R*, 6*Z*)-Dodec-6-en-5-ylpentafluorbenzoyl ester ((*R*)-17)



In einem ausbeheizten 100 mL-Kolben wurden nach **AAV7B** (5*R*, 6*Z*)-6-dodecen-5-ol (1.84 g, 10 mmol, 1.0 Äquiv.) und NEt₃ (2.1 mL, 15 mmol, 1.5 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (100 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Dazu wurde bei 0 °C Pentafluorobenzoylchlorid (1.7 mL, 12 mmol, 1.2 Äquiv.), gelöst in CH₂Cl₂ (4 mL) tropfenweise zugegeben. Nach 12 h Rühren, wobei die Temperatur des Kältebades von 0 °C auf 25 °C anstieg, wurde der Kolbeninhalt bei 0 °C mit wässr. ges. NH₄Cl-Lsg. (20 mL) versetzt. Nach Phasentrennung und Extraktion der wässrigen Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Chromatographische Reinigung mit deaktivierten Silicagel (deaktiviert durch mehrminütiges Rühren mit 1 Vol.-%-haltigem Lösungsmittel) ergab das Produkt (5*R*, 6*Z*)-Dodec-6-en-5-ylpentafluorbenzoyl ester ((*R*)-17) (322 mg, 85 %, 90 % *ee*) als farblose Flüssigkeit. Der *ee* wurde als der des Allylalkohols (*R*)-16 angenommen.

$[\alpha]_D^{23} = -53.0^\circ$ ($c = 1.20$, EtOH)

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , 300 MHz, CDCl_3): 5.82 (dt, $^3J_{\text{H,H}} = 9.4, 6.8$ Hz, 1H), 5.64 (dt, $^3J_{\text{H,H}} = 10.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Hz, 1H), 5.35-5.42 (m, 2H), 2.08-2.32 (m, 2H), 1.72-1.88 (m, 1H), 1.55-1.70 (m, 1H), 1.22-1.47 (m, 10H), 0.85-0.95 (m, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , 125 MHz, CDCl_3): 158.3, 145.2 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 257$ Hz, 2C), 142.9 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 258$ Hz, 1C), 137.7 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 253$ Hz, 2C), 135.6, 126.9, 109.0, 73.7, 34.3, 31.4, 29.1, 27.9, 27.1, 22.5, 22.4, 13.9, 13.9.

IR (Film) ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3018, 2961, 2933, 2862, 1739, 1652, 1524, 1504, 1468, 1424, 1342, 1330, 1230, 1104, 1000, 937, 766.

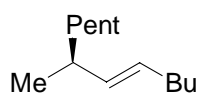
EA für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_5\text{O}_2$ (378.38):	ber.:	C	60.31	H	6.13
	gef.:	C	60.11	H	6.20

HR-MS für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_5\text{O}_2$ (M^+):	ber.:	378.1618
	gef.:	378.1648

MS (EI): 378 (M^+ , < 1), 321 (1), 307 (1), 211 (4), 196 (6), 194 (100), 183 (3), 168 (8), 166 (7), 148 (1), 137 (1), 124 (2), 123 (2), 118 (1), 117 (2), 111 (1), 110 (4), 109 (5).

9.2.2 Allylierungsprodukt

Darstellung von (5*E*, 7*S*)-7-Methyl-5-dodecen ((*S*)-2)



Nach **AA1** wurde (*R*)-**17** (378 mg, 1.00 mmol, 90 % *ee*) mit Me_2Zn (0.5 mL, 2.4 Äquiv., 4M in THF) in THF/NMP = 2.3/1 bei einer Anfangstemperatur von -30 °C umgesetzt und nach 10 h Rühren bei -10 °C aufgearbeitet. (*S*)-**2** (164 mg, 90 %, 89 % *ee*) fiel als farblose Flüssigkeit an. Der Enantiomerenüberschuss wurde nach Transformation in Carbonsäure (*S*)-**4** (s.u.) mittels Gaschromatographie bestimmt.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +18.5^\circ$ ($c = 0.65$, EtOH).

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , 400 MHz, CDCl_3): 5.34 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 15.2, 6.3$ Hz, 1H), 5.24 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 15.2$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, 1H), 1.93-2.08 (m, 3H), 1.16-1.40 (m, 12H), 0.94 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.8$ Hz, 3H), 0.85-0.92 (m, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , 100 MHz, CDCl_3): 136.5, 128.4, 37.2, 36.7, 31.2, 32.0, 31.9, 27.0, 22.7, 22.2, 20.9, 14.1, 13.9.

IR (Film) ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2930, 2960, 2860, 1450.

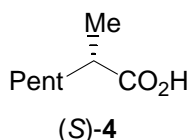
HR-MS für $\text{C}_{13}\text{H}_{26}$ ($[\text{M}]^+$): ber.: 182.2035

gef.: 182.2044

MS (EI): 182 (M^+ , 3), 126 (2), 111 (18), 97 (7), 83 (19), 69 (100), 55 (91), 41 (63).

9.2.3 Ozonolyseprodukt

Darstellung von (2*S*)-2-Methylheptansäure ((*S*)-4)



Nach **AAA8** wurde (5*E*, 7*S*)-7-methyl-5-dodecen ((*S*)-2) (135 mg, 0.74 mmol) durch Ozonolyse in (2*S*)-2-Methylheptansäure (69 mg, 0.48 mmol, 65 %, 89 % *ee*) transformiert, das als farblose Flüssigkeit anfiel. Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels GC-Analyse bestimmt.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +14.0^\circ$ ($c = 0.70$, EtOH).

GC (Säule: Chiraldex B-PH; 120 °C konst.): t_{R}/min : 25.8 (*S*), 26.9 (*R*).

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , 300 MHz, CDCl_3): 2.46 (qt, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$, $^3J_{\text{H-H}} = 6.9$ Hz, 1H), 1.62-1.75 (m, 1H), 1.20-1.50 (m, 7H), 1.18 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, 3H), 0.84-0.93 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , 75 MHz, CDCl_3): 183.0, 39.3, 33.5, 31.7, 26.8, 26.8, 22.5, 16.8, 14.0.

EA für $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2$ (144.21): ber.: C 66.63 H 11.18

gef.: C 66.21 H 10.81

IR (Film) (ν/cm^{-1}): 3600-2200, 1710, 1467, 1243.

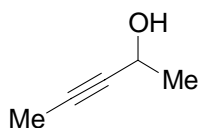
MS (EI): 144 (M^+ , <1), 101 (10), 87 (29), 74 (100), 57(10).

10 Experimente zur Darstellung Quaternärer Stereogener Zentren

10.1 Alkylsubstituierte Quaternäre Kohlenstoffzentren

10.1.1 Substratsynthesen

Darstellung von Pent-3-in-2-ol (*rac*-**19**)⁹⁸



In einem ausgeheizten 1L-Kolben mit Ar-Einlaß, Tropftrichter, Septum und Magnetrührer wurden unter Schutzgas 1-Brom-1-propen (**18**) (28.2 g, 19.9 mL, 233 mmol, 1.55 Äquiv.) in THF (200 mL) vorgelegt. Bei -78 °C wurde *n*-BuLi (206 mL, 330 mmol, 1.6 M in Hexan, 2.20 Äquiv.) über den Tropftrichter innerhalb von 1.5 h zugetropft und nach weiteren 2 h Rühren bei -78 °C wurde über den Tropftrichter innerhalb von 30 min eine Lösung von Acetaldehyd (6.6 g, 8.4 mL, 150 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (50 mL) zugegeben. Nach einer weiteren Stunde Rühren bei -78 °C wurde der Kolben auf 25 °C erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde wässr. ges. NH₄Cl-Lsg. (150 mL) zugegeben und mit Et₂O (6 x 150 mL) extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ wurden die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das orangefarbene flüssige Rohprodukt im HV destilliert (0.1 mbar, 30 °C). Pent-3-in-2-ol (*rac*-**19**) (9.4 g, 112 mmol, 75 %) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

GC (Säule: TFA- γ -Cyclodextrin; 40 °C (5 min), 1°/min, 120 °C (10 min)): t_R /min 10.4 (*S*), 12.4 (*R*).

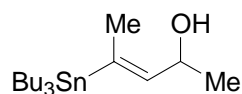
¹H-NMR (δ /ppm, 300 MHz, CDCl₃): 4.40-4.50 (m, 1H), 2.29 (br, 1H), 1.80 (d, ³ J_{H-H} = 2.10Hz, 3H), 1.38 (d, ³ J_{H-H} = 6.52 Hz, 3H).

¹³C-NMR (δ /ppm, 75 MHz, CDCl₃): 81.4, 79.9, 58.4, 24.5, 3.4.

IR (Film) (v/cm⁻¹): 3351, 2982, 2922, 1448, 1370, 1160, 1079, 1000, 887.

MS (EI): 83 ([M-H]⁺, 3), 69 (100), 51 (4).

Darstellung von (3E)-4-(Tributylstannyl)pent-3-en-2-ol (*rac*-21)¹⁴²



Pent-3-en-2-ol (*rac*-19) (3.4 g, 40 mmol) wurde nach **AAV2** zu (3E)-4-(Tributylstannyl)pent-3-en-2-ol (*rac*-21) (8.3 g, 22 mmol, 55 %) transformiert, welches nach säulenchromatographischer Reinigung als viskose, farblose Flüssigkeit anfiel.

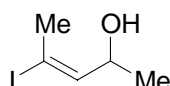
¹H-NMR (δ/ppm, 300 MHz, CDCl₃): 5.35-5.65 (m, 1H), 4.60-4.75 (m, 1H), 1.73-1.93 (m, 3H), 1.32-1.53 (m, 6H), 1.13-1.65 (m, 7H), 1.17 (d, ³J_{H-H} = 6.30 Hz, 3H), 0.69-0.96 (m, 15H).

¹³C-NMR (δ/ppm, 75 MHz, CDCl₃): 144.6, 140.4, 63.6, 29.1 (3C), 27.3 (3C), 19.4, 13.7 (3C), 9.1 (3C).

IR (Film) (ν_{max}/cm⁻¹): 3326, 2926, 1464, 1050.

MS (EI): 319 ([M-Bu]⁺, 40), 301 (53), 263 (31), 245 (35), 207 (39), 189 (45), 177 (100), 121 (64).

Darstellung von (3E)-4-Iodpent-3-en-2-ol (*rac*-22)



Nach **AAV3** wurde (3E)-4-(Tributylstannyl)pent-3-en-2-ol (*rac*-21) (3.74 g, 10.0 mmol, 1 Äquiv.) mit I₂ (3.05 g, 12.0 mmol, 1.2 Äquiv.) zu (3E)-4-Iodpent-3-en-2-ol (*rac*-22) (1.91 g, 9.0 mmol, 90 %) transformiert, welches nach chromatographischer Reinigung mit deaktiviertem Silicagel (deaktiviert durch mehrminütiges Rühren mit 1 Vol.-% NEt₃-haltigem Lösungsmittel) als farblose Flüssigkeit anfiel.

¹H-NMR (δ/ppm, 300 MHz, CDCl₃): 6.21 (dq, ³J_{H-H} = 8.51, 1.44 Hz, 1H), 4.51 (dq, ³J_{H-H} = 8.51, ³J_{H-H} = 6.30 Hz, 1H), 2.44 (d, ³J_{H-H} = 1.44 Hz, 1H), 1.91 (br, 1H), 1.24 (d, ³J_{H-H} = 6.30 Hz, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, 75 MHz, CDCl₃): 144.8, 96.9, 65.6, 28.1, 22.9.

¹⁴² W. Adam, P. Klug, *Synthesis* **1994**, 567-572.

IR (Film) (v/cm⁻¹): 3326, 2972, 2920, 1638, 1428, 1375, 1138, 1061, 1043, 856, 644.

EA für C₅H₉IO (212.03): ber.: C 28.32 H 4.28

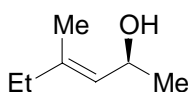
gef.: C 28.47 H 4.29

HR-MS für C₅H₉IO (M⁺): ber.: 211,9698

gef.: 211.9672

MS (EI): 212 (M⁺, 2), 197 (12), 170 (2), 127 (9), 85 (28), 69 (18), 57 (7), 43 (100).

Darstellung von (2*S*,3*E*)-4-Methyl-3-hexen-2-ol ((*S*)-**23**)



Nach **AAV5** wurde (3*E*)-4-Iodpent-3-en-2-ol (*rac*-**22**) (3.48 g, 16.4 mmol) in einer *Negishi*-Kreuzkupplung mit EtZnI-Lsg. (10 mL, 5 Äquiv., 5 M in THF), dargestellt nach **AAV4A**, umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte nach 14 h Reaktionszeit bei 40 °C. Das Rohprodukt wurde chromatographisch mit deaktiviertem Silicagel (deaktiviert durch mehrminütiges Rühren mit 1 Vol.-% NEt₃-haltigem Lösungsmittel) aufgereinigt und (3*E*)-4-Methyl-3-hexen-2-ol (*rac*-**23**) (1.31 g, 11.5 mmol, 70 %) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Zur Enantiomerenanreicherung durch enzymatische Racematspaltung wurde ein Teil des racemischen (3*E*)-4-Methyl-3-hexen-2-ol (*rac*-**23**) (0.97 g, 8.5 mmol, 1.0 Äquiv.) nach **AAV5** mit Vinylacetat (1.57 mL, 17.0 mmol, 2.0 Äquiv.) und *Amano-Lipase AK* (1.2 g) in Pentan (10 mL) bei 36 °C langsam gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels Gaschromatographie. Nach säulenchromatographischer Reinigung mit deaktiviertem Flash-Silicagel (deaktiviert durch mehrminütiges Rühren mit 1 Vol.-% NEt₃-haltigem Lösungsmittel) wurde (2*S*,3*E*)-4-Methyl-3-hexen-2-ol ((*S*)-**23**) (0.42 g, 3.7 mmol, 44 %, 99 % *ee*) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$[\alpha]_D^{25} = -26.3^\circ$ (c = 1.47, CDCl₃) (99 % *ee*)

GC (Säule: Chiraldex B-PH; 100 °C konst.): *t_R*/min 3.9 (*R*), 4.4 (*S*).

¹H-NMR (δ/ppm, 600 MHz, CDCl₃): 5.20 (d, ³J_{H-H} = 8.34 Hz, ³J_{H-H} = 1.00 Hz, 1H), 4.54-4.62 (m, 1H), 1.96-2.05 (m, 2H), 1.6 (s, 3H), 1.38 (br, 1H), 1.23 (d, ³J_{H-H} = 6.10 Hz, 3H), 1.00 (t, ³J_{H-H} = 7.08 Hz, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, 125 MHz, CDCl₃): 139.5, 127.7, 64.8, 32.1, 23.6, 16.3, 12.3.

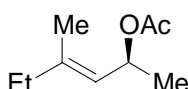
IR (Film) (ν/cm^{-1}): 3350, 2967, 1454, 1056.

HR-MS für $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}$ (M^+): ber.: 114.1045

gef.: 114.1035

MS (EI): 114 (M^+ , 2), 99 (11), 85 (100), 67 (20), 55 (14).

Darstellung von (2*S*,3*E*)-4-Methyl-3-hexen-2-ylacetat ((*S*)-**24a**)



Nach **AAV7A** wurde (2*S*,3*E*)-4-Methyl-3-hexen-2-ol ((*S*)-**25**) (114 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (15 mL) bei 0 °C vorgelegt und mit NEt_3 (106 mg, 81 μl , 1.50 mmol, 1.5 Äquiv.) und Acetylchlorid (94 mg, 86 μl , 1.20 mmol, 1.2 Äquiv.) versetzt. Nach 1.3 h Reaktionszeit wurde aufgearbeitet und chromatographisch mit deaktiviertem Flash-Silicagel (deaktiviert durch mehrminütiges Rühren mit 1 Vol.-% NEt_3 -haltigem Lösungsmittel) aufgereinigt. (2*S*,3*E*)-4-Methyl-3-hexen-2-ylacetat ((*S*)-**24a**) (125 mg, 0.80 mmol, 79 %, 97 % *ee*) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten. Die Bestimmung des *ee* erfolgte in diesem Fall auf der Stufe des Alkinols (*S*)-**19**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -30.2^\circ$ ($c = 2.47$, CDCl_3) (97 % *ee*)

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , 600 MHz, CDCl_3) : 5.52-5.66 (m, 1H), 5.09-5.19 (m, 1H), 1.93-2.08 (m, 5H), 1.68 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 1.33$ Hz, 3H), 1.24 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.41$ Hz, 3H), 0.99 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.52$, 3H).

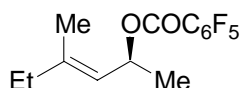
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , 125 MHz, CDCl_3) : 170.4, 141.3, 123.2, 68.2, 32.0, 21.4, 20.9, 16.5, 12.2.

IR (Film) (ν/cm^{-1}): 2968, 1736, 1370, 1243, 1042.

HR-MS für $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}$ (M^+): ber.: 156.1150

gef.: 156.1163

MS (EI): 156 (M^+ , <1), 141 (1), 127 (2), 114 (19), 99 (23), 96 (53), 85 (45), 81 (100), 67 (10), 55 (25), 43 (42).

Darstellung von (2*S*,3*E*)-4-Methyl-3-hexen-2-ylpentafluorbenzoat ((*S*)-24c)

Nach **AAV7A** wurde (2*S*,3*E*)-4-Methyl-3-hexen-2-ol ((*S*)-**23**) (343 mg, 3.00 mmol, 1.0 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (8 mL) bei 0 °C vorgelegt und mit NEt₃ (455mg, 624 µl, 4.50 mmol, 1.5 Äquiv.) versetzt. Danach erfolgte die Zugabe von Pentafluorbenzoylchlorid (3.60 mmol, 830 mg, 497 µl, 1.2 Äquiv.). Nach 2 h Reaktionszeit wurde aufgearbeitet und chromatographisch mit deaktiviertem Flash-Silicagel (deaktiviert durch mehrminütiges Rühren mit 1 Vol.-% NEt₃-haltigem Lösungsmittel) aufgereinigt. (*S*)-**26a** (860 mg, 2.79 mmol, 93 %, 97 % *ee*) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten. Die Bestimmung des *ee* erfolgte in diesem Fall auf der Stufe des Alkinols (*S*)-**19**.

$[\alpha]_D^{29} = +45.8^\circ$ ($c = 3.73$, CDCl₃) (97 % *ee*)

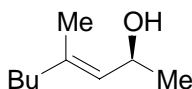
¹H-NMR (δ/ppm, 300 MHz, CDCl₃): 5.81-5.98 (m, 1H), 5.18-5.29 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 2H), 1.77 (d, ³J_{H-H} = 1.22 Hz, 3H), 1.41 (d, ³J_{H-H} = 6.41 Hz, 3H), 1.01 (t, ³J_{H-H} = 7.52 Hz, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, 75 MHz, CDCl₃): 158.4, 143.3, 122.1, 71.7, 32.1, 20.8, 16.7, 12.2.

IR (Film) (ν_{max}/cm⁻¹): 2971, 1737, 1653, 1503, 1342, 1235, 997, 940.

HR-MS für C₁₂H₈F₅O₂ ([M-Et]⁺):
ber.: 279.0445
gef.: 279.0463

MS (EI): 308 (M⁺, <1), 279 (3), 212 (2), 195 (100), 167 (28), 117 (17), 96 (69), 81 (92), 69 (15), 55 (46).

Darstellung von (2*S*,3*E*)-4-Methyl-3-octen-2-ol ((*S*)-25)

Nach **AAV5** wurde (3*E*)-4-Iodpent-3-en-2-ol ((*S*)-**22**) (3.50 g, 16.5 mmol, 1.0 Äquiv., > 99 % *ee*) in einer *Negishi*-Kreuzkupplung mit BuZnCl (10 mL, 50 mmol, 3 Äquiv., 5 M in THF), dargestellt nach **AAV4B**, umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte nach 14 h Rühren bei 40 °C. Das Rohprodukt wurde chromatographisch mit deaktiviertem Flash-Silicagel (deaktiviert

durch mehrminütiges Rühren mit 1 Vol.-% NEt₃-haltigem Lösungsmittel) aufgereinigt, und (2*S*,3*E*)-4-methyl-3-octen-2-ol ((*S*)-**25**) (1.99 g, 14.0 mmol, 85 %, > 99 % *ee*) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten. Die Bestimmung des *ee* erfolgte in diesem Fall auf der Stufe des Alkinols (*S*)-**19**.

$[\alpha]_D^{24} = -23.4^\circ$ ($c = 2.27$, CDCl₃)

GC (Säule: Chiraldex B-PH; 40 °C (5 min), 1°/min, 140 °C (20 min)) t_R /min 33.9 (*R*), 35.7 (*S*).

¹H-NMR (δ/ppm, 300 MHz, CDCl₃): 5.19 (dd, ³*J*_{H-H} = 8.40 Hz, ³*J*_{H-H} = 1.00 Hz, 1H), 4.56 (dq, ³*J*_{H-H} = 8.29 Hz, ³*J*_{H-H} = 6.30 Hz, 1H), 1.96 (t, ³*J*_{H-H} = 7.85 Hz, 2H), 1.66 (d, ³*J*_{H-H} = 0.89 Hz, 3H), 1.45 (br, 1H), 1.20-1.45 (m, 6H), 1.22 (d, ³*J*_{H-H} = 6.19 Hz, 3H), 0.89 (t, ³*J*_{H-H} = 7.08 Hz, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, 300 MHz, CDCl₃): 137.9, 128.9, 64.7, 39.1, 29.8, 23.6, 22.3, 16.3, 13.9.

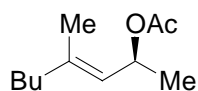
IR (Film) (ν_{max}/cm⁻¹): 3340, 2929, 1455, 1380, 1100, 1058.

EA für C ₉ H ₁₈ O (142.24):	ber.:	C	76.00	H	12.76
	gef.:	C	75.64	H	12.22

HR-MS für C ₉ H ₁₈ O:	ber.:	142.1358
	gef.:	142.1358

MS (EI): 142 (M⁺, <1), 127 (4), 109 (2), 95 (6), 85 (100), 71 (23), 67 (21), 55(11), 43 (25), 41 (19).

Darstellung von (2*S*,3*E*)-4-Methyl-3-octen-2-ylacetat ((*S*)-**26a**)



Nach **AAV7A** wurde (2*S*,3*E*)-4-Methyl-3-octen-2-ol ((*S*)-**25**) (900 mg, 6.34 mmol, 1.0 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (20 mL) bei 0 °C vorgelegt und mit NEt₃ (962 mg, 9.5 mmol, 1.5 Äquiv.) und Acetylchlorid (587 mg, 7.61 mmol, 1.2 Äquiv.) versetzt. Nach 2 h Rühren bei 0 °C wurde aufgearbeitet und chromatographisch mit deaktiviertem Flash-Silicagel (deaktiviert durch mehrminütiges Rühren mit 1 Vol.-% NEt₃-haltigem Lösungsmittel) aufgereinigt. (2*S*,3*E*)-4-methyl-3-octen-2-ylacetat ((*S*)-**26a**) (951 mg, 5.16 mmol, 82 %, 97 % *ee*) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten. Die Bestimmung des *ee* zu 97 % erfolgte auf der Stufe des Alkinols (*S*)-**19**.

$[\alpha]_D^{24} = -36.8^\circ$ ($c = 3.27$, CDCl_3) (97 % *ee*)

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , 300 MHz, CDCl_3): 5.58 (dq, $^3J_{\text{H-H}} = 8.85$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 6.41$ Hz, 1H), 5.14 (dq, $^3J_{\text{H-H}} = 8.74$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 1.22$ Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.68 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 1.33$ Hz, 3H), 1.19-1.44 (m, 4H), 1.24 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.41$ Hz, 3H), 0.88 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.19$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , 75 MHz, CDCl_3): 170.4, 139.8, 124.4, 68.2, 39.1, 29.7, 22.3, 21.4, 20.9, 16.5, 13.9.

IR (Film) (v/cm^{-1}): 2931, 1737, 1370, 1243, 1042, 1042.

EA für $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (184.28):

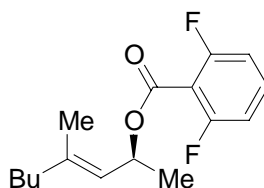
ber.:	C	71.70	H	10.94
gef.:	C	71.28	H	10.96

HR-MS für $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (M^+):

ber.:	184.1463
gef.:	184.1472

MS (EI): 184 (M^+ , 3), 142 (17), 124 (66), 109 (47), 95 (100), 85 (93), 82 (90), 67 (40), 55 (23), 43 (60).

Darstellung von (2*S*,3*E*)-4-Methyl-3-octen-2-yl-2,6-difluorbenzoat ((*S*)-**26b**)



Nach **AAV7A** wurde (2*S*,3*E*)-4-methyl-3-octen-2-ol ((*S*)-**25**) (252 mg, 1.77 mmol, 1.0 Äquiv., > 99 % *ee*) in CH_2Cl_2 (15 mL) bei 0 °C vorgelegt und mit NEt_3 (273 mg, 374 μl , 2.70 mmol, 1.5 Äquiv.) und 2,6-Difluorbenzoylchlorid (388 mg, 2.2 mmol, 1.2 Äquiv.) versetzt. Nach 12 h Rühren bei 0 °C wurde aufgearbeitet und chromatographisch mit deaktiviertem Flash-Silicagel (deaktiviert durch mehrminütiges Rühren mit 1 Vol.-% NEt_3 -haltigem Lösungsmittel) aufgereinigt. (2*S*,3*E*)-4-Methyl-3-octen-2-yl-2,6-difluorbenzoat ((*S*)-**26b**) (452 mg, 1.60 mmol, 90 %, > 99 % *ee*) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten. Die Bestimmung des *ee* erfolgte in diesem Fall auf der Stufe des Alkinols (*S*)-**19** mittels GC-Analyse.

$[\alpha]_D^{25} = +19.3^\circ$ ($c = 0.85$, CDCl_3) (> 99 % *ee*)

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , 600 MHz, CDCl_3): 7.33-7.40 (m, 1H), 6.89-6.95 (m, 2H), 5.84-5.93 (m, 1H), 5.22-5.29 (m, 1H), 2.02 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.53$ Hz, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.41 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.31$ Hz, 3H), 1.23-1.32 (m, 4H), 0.89 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.32$ Hz, 3H).

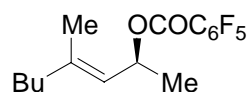
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , 125 MHz, CDCl_3): 161.0, 160.6 (2C), 141.1, 132.1, 123.8, 112.2 111.9 (2C), 70.4, 39.1, 29.7, 22.2, 20.9, 16.6, 13.9.

IR (Film) (v/cm^{-1}): 3401, 2961, 2931, 2861, 1733, 1626, 1470, 1289, 1265, 1120, 1014, 795.

HR-MS für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{O}_2$ (M^+):
ber.: 282.1431
gef.: 282.0382

MS (EI): 282 (M^+ , <1), 225 (1), 158 (8), 141 (100), 124 (11), 109 (7), 95 (14), 82 (12), 69 (6).

Darstellung von (2*S*,3*E*)-4-methyloct-3-en-2-ylpentafluorbenzoat ((*S*)-**26c**)



Nach **AAV7A** wurde (2*S*,3*E*)-4-Methyl-3-octen-2-ol ((*S*)-**25**) (281 mg, 1.98 mmol, 1.0 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (15 mL) bei 0 °C vorgelegt und mit NEt_3 (301 mg, 2.97 mmol, 1.5 Äquiv.) und Pentafluorbenzoylchlorid (549 mg, 2.38 mmol, 1.2 Äquiv.) versetzt. Nach 3.5 h Reaktionszeit bei 0 °C wurde aufgearbeitet und chromatographisch mit deaktiviertem Flash-Silicagel (deaktiviert durch mehrminütiges Rühren mit 1 Vol.-% NEt_3 -haltigem Lösungsmittel) aufgereinigt. (2*S*,3*E*)-4-Methyl-3-octen-2-yl-2,6-pentafluorbenzoat ((*S*)-**26b**) (572 mg, 1.70 mmol, 87 %, 97 % *ee*) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten. Die Bestimmung des *ee* erfolgte auf der Stufe des Alkinols (*S*)-**19** mittels GC-Analyse.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +40.2^\circ$ ($c = 1.75$, CDCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , 300 MHz, CDCl_3): 5.87 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.96$ Hz, 6.41 Hz, 1H), 5.22 (dq, $^3J_{\text{H-H}} = 8.96$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 1.33$ Hz, 1H), 1.99-2.06 (m, 2H), 1.76 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 1.33$ Hz, 3H), 1.41 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.30$ Hz, 3H), 1.21-1.45 (m, 4H), 0.893 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.19$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , 75 MHz, CDCl_3): 158.4, 141.9, 123.2, 71.7, 39.1, 22.2, 20.8, 16.6, 13.9. (+6C)

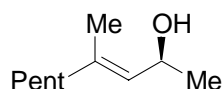
IR (Film) (v/cm^{-1}): 2870, 1736, 1503, 1342, 1236, 1034.

HR-MS für C₁₆H₁₇F₅O₂ (M⁺): ber.: 336.1149

gef.: 336.1143

MS (EI): 336 (M⁺, <1), 195 (100), 167 (6), 125 (6).

Darstellung von (2*S*,3*E*)-4-Methyl-3-nonen-2-ol ((*S*)-**27**)



Nach **AAV5** wurde (3*E*)-4-Iodpent-3-en-2-ol (*rac*-**22**) (5.09 g, 24.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in einer *Negishi*-Kreuzkupplung mit PentZnI-Lsg. (15 mL, 72 mmol, 3 Äquiv., 5 M in THF), dargestellt nach **AAV4A**, umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte nach 14 h Reaktionszeit bei 40 °C. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit deaktiviertem Flash-Silicagel (deaktiviert durch mehrminütiges Rühren mit 1 Vol.-% NEt₃-haltigem Lösungsmittel) aufgereinigt, und (3*E*)-4-Methyl-3-nonen-2-ol (*rac*-**27**) (3.00 g, 19.2 mmol, 80 %) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

Zur Enantiomerenanreicherung durch enzymatische Racematspaltung wurde ein Teil des racemischen (3*E*)-4-Methylhex-3-en-2-ol (*rac*-**27**) (2.81 g, 18.0 mmol, 1.0 Äquiv.) nach **AAV6** mit Vinylacetat (3.7 mL, 40.0 mmol, 2.2 Äquiv.) und *Amano-Lipase AK* (3.0 g) in Pentan (50 mL) bei 40 °C langsam gerührt. Nach 20 h Reaktionszeit bei 45 °C wurde mittels Gaschromatographie die vollständige Konsumtion des *R*-Enantiomers angezeigt, und die Reaktion abgebrochen. Zur Aufarbeitung wurde wie in **AAV6** beschrieben fortgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung mit deaktiviertem Flash-Silicagel (deaktiviert durch mehrminütiges Rühren mit 1 Vol.-% NEt₃-haltigem Lösungsmittel) wurde (2*S*,3*E*)-4-Methyl-3-nonen-2-ol ((*S*)-**27**) (1.01 g, 6.4 mmol, 36 % > 99 % *ee*) als farblose Flüssigkeit erhalten. Die Bestimmung des *ee* erfolgte mittels GC-Analyse.

$[\alpha]_D^{25} = -30.9^\circ$ (c = 2.07, CDCl₃)

GC (Säule: Chiraldex B-PH; 100 °C): *t*_R/min 15.1(*R*), 17.3(*S*).

¹H-NMR (δ/ppm, 300 MHz, CDCl₃): 5.14-5.24 (m, 1H), 4.55 (dq, ³*J*_{H-H} = 8.40 Hz, ³*J*_{H-H} = 6.19 Hz, 1H), 1.95 (t, ³*J*_{H-H} = 7.74 Hz, 2H), 1.64 (d, ³*J*_{H-H} = 1.33 Hz, 3H), 1.61 (br, 1H), 1.17-1.43 (m, 6H), 1.21 (d, ³*J*_{H-H} = 6.19 Hz, 3H), 0.87 (t, ³*J*_{H-H} = 7.19 Hz, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, 75 MHz, CDCl₃): 137.8, 128.9, 64.7, 39.4, 31.4, 27.3, 23.6, 22.5, 16.2, 14.0.

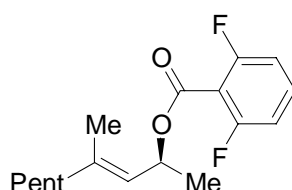
IR (Film) (v/cm^{-1}): 3341, 2929, 1455, 1380, 1103, 1058, 866.

EA für $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}$ (156.27): ber.: C 76.86 H 12.90
gef.: C 76.44 H 12.46

HR-MS für $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}$ (M^+): ber.: 156.1514
gef.: 156.1509

MS (EI): 156 (M^+ , 1), 141(5), 95 (6), 85 (100), 82 (6), 71 (11).

Darstellung von (2*S*,3*E*)-4-Methyl-3-nonen-2-yl-2,6-difluorbenzoat ((*S*)-**28b**)



Nach **AAV7B** wurde (2*S*,3*E*)-4-Methyl-3-nonen-2-ol ((*S*)-**27**) (654 mg, 4.19 mmol, 1.0 Äquiv., > 99 % *ee*) bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ zusammen mit Pyridin (541 μL , 6.70 mmol, 1.6 Äquiv.) und DMAP (159 mg, 1.3 mmol, 0.3 Äquiv.) in CH_2Cl_2 vorgelgt. Dazu wurde bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 2,6-Difluorbenzoylchlorid (1.183 g, 841 μL , 6.70 mmol, 1.6 Äquiv.) gegeben und innerhalb von 1.5 h von $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach 10 h Reaktionszeit bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde aufgearbeitet und (2*S*, 3*E*)-4-Methyl-3-nonen-2-yl-2,6-difluorbenzoat ((*S*)-**28b**) (> 1.242 g, 4.19 mmol, quant.) als farblose Flüssigkeit unverzüglich in die allylische Substitution eingesetzt.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +21.7^{\circ}$ ($c = 3.15$, CDCl_3) (> 99 % *ee*)

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , 300 MHz, CDCl_3): 7.30-7.43 (m, 1H), 6.86-6.99 (m, 2H), 5.88 (dq, $^3J_{\text{H-H}} = 8.74\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 6.41\text{ Hz}$, 1H), 5.25 (dq, $^3J_{\text{H-H}} = 8.85\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 1.33\text{ Hz}$, 1H), 2.01 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 7.74\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 0.66\text{ Hz}$, 2H), 1.76 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 1.33\text{ Hz}$, 3H), 1.41 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.41\text{ Hz}$, 3H), 1.18-1.48 (m, 6H), 0.88 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.08\text{ Hz}$, 3H).

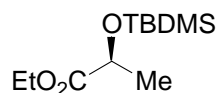
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , 75 MHz, CDCl_3): 160.5 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 255.6\text{ Hz}$, $^1J_{\text{C-F}} = 6.5\text{ Hz}$, 2C), 161.0, 141.1, 132.1 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 10.27\text{ Hz}$, 1C), 123.8, 111.5-112.2 (m, 2C), 70.4, 39.3, 31.3, 27.2, 22.5, 20.9, 16.6, 14.0.

IR (Film) (v/cm^{-1}): 2932, 1732, 1625, 1593, 1470, 1289, 1120, 1037, 795.

HR-MS für $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{O}_2$ (M^+): ber.: 296.1588
gef.: 296.1562

MS (EI): 296 (<1, M⁺), 225 (1), 158 (18), 141 (100), 95 (34), 82 (43), 67 (27), 55 (11).

Darstellung von (S)-(-)-Milchsäureethylester-*tert.*-butyldimethylsilylether ((S)-30)⁹⁵



In einem ausgeheizten 1l-Kolben mit Magnetrührer und Septum wurden unter Schutzgas Imidazol (44.7 g, 656 mmol, 2.5 Äquiv.) und TBSCl (54.3 g, 360 mmol, 1.2 Äquiv.) in DMF (40 mL) vorgelegt. Bei 0 °C wurde L-(-)-Milchsäureethylester ((S)-**29**) (38.8 g, 38 mL, 328 mmol, 1.0 Äquiv.) zugegeben und anschließend 10 h bei 25 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde Et₂O (200 mL) zugegeben und mit H₂O (3 x 200 mL) gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. (S)-(-)-Milchsäureethylester-*tert.*-butyldimethylsilylether ((S)-**30**) (ca. 75 g) wurde quantitativ als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (δ/ppm, 300 MHz, CDCl₃): 4.29 (q, ³J_{H-H} = 6.75 Hz, 1H), 4.08-4.25 (m, 2H), 1.38 (d, ³J_{H-H} = 6.75 Hz, 3H), 1.26 (t, ³J_{H-H} = 7.08 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (d, ³J_{H-H} = 8.74 Hz, 6H).

¹³C-NMR (δ/ppm, 75 MHz, CDCl₃): 174.1, 68.4, 60.7, 25.7 (3C), 21.3, 18.3, 14.1, -5.0, -5.3.

IR (Film) (ν_{max}/cm⁻¹): 2932, 1754, 1258, 1147, 833, 779.

EA für C₁₁H₂₄O₃Si (232.39):

ber.:	C	56.85	H	10.41
-------	---	-------	---	-------

gef.:	C	56.54	H	10.40
-------	---	-------	---	-------

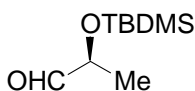
HR-MS für C₁₀H₂₁O₃Si ([M-CH₃]⁺):

ber.:	217.1260
-------	----------

gef.:	217.1270
-------	----------

MS (EI): 231 (1), 189 (23), 147 (100), 133 (5), 177 (5), 73 (10).

Darstellung von (S)-2-[(*tert.*-Butyldimethylsilyl)oxy]propanal ((S)-31)⁹⁵



In einem ausgeheizten 500 mL-Stickstoff-Kolben mit Magnetrührer und Septum wurde unter Schutzgas (*S*)-(-)-Milchsäureethylester-*tert.*-butyldimethylsilylether ((*S*)-**30**) (26.1 g, 112 mmol, 1.0 Äquiv.) in Pentan (200 mL) vorgelegt und bei -80 °C mit DIBAL-H (40 mL, 224 mmol, 2.0 Äquiv.) versetzt. Nach 10 h Rühren bei -80 °C war die Reaktion beendet (GC/MS-Kontrolle). Zur Aufarbeitung wurde H₂O (80 mL) zugegeben. Die entstandenen Al-Salze wurden über eine Fritte abgetrennt, die Phasen getrennt, und die wässr. Phase mit Pentan (3 x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt destilliert (0.1 mbar, 30 °C). (*S*)-**31** (17.9 g, 95 mmol, 85 %) fiel als farblose, leicht flüchtige Flüssigkeit an.

¹H-NMR (δ/ppm, 300 MHz, CDCl₃): 9.60 (d, ³J_{H-H} = 1.22 Hz, 1H), 4.09 (dq, ³J_{H-H} = 6.86 Hz, ³J_{H-H} = 1.33 Hz, 1H), 1.27 (d, ³J_{H-H} = 6.86 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, 75 MHz, CDCl₃): 204.1, 73.8, 25.7 (3C), 18.5, 18.2, -4.8 (2C).

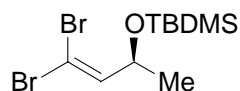
IR (Film) (ν_{max}/cm⁻¹): 2956, 1740, 1473, 1256, 1106, 836, 778.

EA für C ₉ H ₂₀ O ₂ Si (188.34):	ber.:	C	57.39	H	10.70
	gef.:	C	57.13	H	10.65

HR-MS für C ₈ H ₁₇ O ₂ Si ([M-CH ₃] ⁺):	ber.:	173.0998
	gef.:	173.1005

MS (EI): 173 ([M-CH₃]⁺, 2), 159 (20), 115 (5), 103 (19), 73 (22), 59 (7), 41 (2).

Darstellung von (*S*)-3-[(*tert.*-Butyldimethylsilyl)oxy]-1,1-dibrom-1-buten ((*S*)-**32**)⁹⁵



Eine Lösung von PPh₃ (38.1 g, 145 mmol, 4 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (100 mL) wurde in einem 11-Stickstoffkolben unter Schutzgasatmosphäre vorgelegt. Dazu wurde bei 0 °C innerhalb von 30 min eine Lösung von CBr₄ (24.1 g, 72.7 mmol, 2.0 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (50 mL) gegeben, und eine rote Suspension entstand. Diese Suspension wurde anschließend bei 25 °C 30 min gerührt und anschließend bei 0 °C mit (*S*)-2-[(*tert.*-Butyldimethylsilyl)oxy]propanal ((*S*)-**31**) (6.8 g, 36.3 mmol, 1.0 Äquiv.), gelöst in CH₂Cl₂ (10 mL), versetzt. Der Kolbeninhalt wurde 3 h bei 25 °C gerührt. Danach wurde unter Rühren langsam mit Hexan (400 mL) versetzt, wobei PPh₃O als weißer Feststoff ausfiel. Der Feststoff wurde durch Filtration abgetrennt,

und nach Entfernen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Flash-Silicagel, Pentan/Et₂O = 9/1) gereinigt. (*S*)-3-[(*tert.*-Butyldimethylsilyl)oxy]-1,1-dibrom-1-buten ((*S*)-**32**) (5.80 g, 16.8 mmol, 46 %) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (δ/ppm, 300 MHz, CDCl₃): 6.62 (d, ³J_{H-H} = 9.95 Hz, 1H), 4.77 (dq, ³J_{H-H} = 9.95 Hz, ³J_{H-H} = 6.75 Hz, 1H), 1.79 (d, ³J_{H-H} = 6.63 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

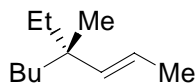
¹³C-NMR (δ/ppm, 75 MHz, CDCl₃): 139.7, 93.3, 45.8, 25.7 (3C), 25.2, 18.1, -3.0 (2C).

HR-MS für C₁₀H₂₁Br₂OSi ([M+H]⁺):
ber.: 342.9728
gef.: 342.9725

MS (EI): 342 ([M+H]⁺, <1), 329 (1), 287 (4), 223 (3), 183 (100), 139 (13), 75 (39), 43 (3).

10.1.2 Allylierungsprodukte

Darstellung von (*2E,4S*)-4-Ethyl-4-methyl-2-octen ((*S*)-**34**)



Nach **AAV1** wurde (*S*)-**26c** (151 mg, 0.45 mmol, 97 % *ee*) mit Et₂Zn (113 μL, 1.08 mmol, 2.4 Äquiv.) und CuCN·2LiCl-Lsg. (540 μL, 1.2 Äquiv., 1 M in THF) in einem Lösungsmittelgemisch aus THF/NMP (2/1) bei -30 °C bis -10 °C umgesetzt. Nach 14 h Reaktionszeit wurde aufgearbeitet. (*2E,4S*)-4-Ethyl-4-methyl-2-octen ((*S*)-**34**) (59 mg, 0.38 mmol, 85 %, 90 % *ee*) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten. Der *ee* von (*S*)-**34** wurde nach Transformation zu Aldehyd (*S*)-**37** (s.u.) mittels GC-Analyse bestimmt.

[α]_D²⁵ = -4.6° (c = 1.67, CDCl₃) (90 % *ee*)

¹H-NMR (δ/ppm, 300 MHz, CDCl₃): 5.17-5.44 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 3H), 1.07-1.35 (m, 8H), 0.87-0.94 (m, 6H), 0.74-0.81 (m, 3H).

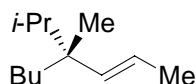
¹³C-NMR (δ/ppm, 125 MHz, CDCl₃): 140.3, 121.3, 40.7, 38.6, 33.5, 26.4, 23.6, 22.9, 18.2, 14.2, 8.4.

IR (Film) (ν/cm⁻¹): 2925, 1459, 1378, 968.

HR-MS für C₁₁H₂₂ (M⁺): ber.: 154.1721
gef.: 154.1717

MS (EI): 154 (M⁺, 2), 125 (20), 97 (78), 83 (24), 69 (98), 55(100), 41 (44).

Darstellung von (2*E*,4*R*)-4-Isopropyl-4-methyl-2-octen ((*R*)-35)



Nach **AAV1** wurde (*S*)-**26b** (150 mg, 0.53 mmol, > 99 % *ee*) mit *i*-Pr₂Zn (219 µl, 1.27 mmol, 2.4 Äquiv., 5.8 M in THF) und CuCN·2LiCl (636 µl, 0.64 mmol, 1.2 Äquiv., 1 M in THF) in THF bei -30 °C bis -10 °C umgesetzt. Nach 14 h Reaktionszeit wurde aufgearbeitet, und (2*E*)-4-Isopropyl-4-methyloct-2-en ((*R*)-**35**) (65 mg, 0.39 mmol, 73 %, 95 % *ee*) als farblose Flüssigkeit erhalten. Der *ee* wurde nach Transformation von (*R*)-**35** in Aldehyd (*R*)-**39** mittels GC-Analyse bestimmt.

[α]_D²⁵ = -10.3° (c = 1.47, CDCl₃) (95 % *ee*)

¹H-NMR (δ/ppm, 600 MHz, CDCl₃): 5.24-5.32 (m, 2H), 1.69 (d, ³J_{H-H} 4.9 Hz, 3H), 1.49 (sept, ³J_{H-H} = 6.9 Hz, 1H), 1.20-1.33 (m, 4H), 1.12-1.20 (m, 2H), 0.89 (t, ³J_{H-H} = 7.3 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.82 (d, ³J_{H-H} = 6.9 Hz, 3H), 0.79 (d, ³J_{H-H} = 6.9 Hz, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, 125 MHz, CDCl₃): 139.0, 121.9, 41.1, 39.3, 35.8, 26.4, 23.7, 19.1, 18.3, 17.8, 17.2, 14.2.

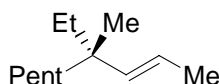
IR (Film) (ν/cm⁻¹): 2930, 1467, 1382, 1261, 1099, 1026, 976, 805.

EA für C₁₂H₂₄ (168.32): ber.: C 85.63 H 14.37
gef.: C 85.21 H 14.68

HR-MS für C₁₂H₂₄ (M⁺): ber.: 168.1878
gef.: 168.1884

MS (EI): 168 (M⁺, <1), 125 (28), 111 (9), 95 (3), 83 (23), 69 (100), 55 (33), 41 (22).

Darstellung von (2*E*,4*S*)-4-Ethyl-4-methyl-2-nonen ((*S*)-36)



Nach **AAV1** wurde (*S*)-**28b** (1.052 g, 3.55 mmol, > 99 % *ee*) mit Et₂Zn (892 µl, 8.52 mmol, 2.4 Äquiv.) und CuCN·2LiCl (4.260 mL, 4.26 mmol, 1.2 Äquiv.) in THF bei einer konstanten Temperatur von -30 °C umgesetzt. Nach 14 h Reaktionszeit wurde aufgearbeitet und chromatographisch gereinigt (Flash-Silicagel, Pentan). (2*E*,4*S*)-4-Ethyl-4-methyl-2-nonen ((*S*)-**36**) (478 mg, 2.84 mmol, 80 %, 96 % *ee*) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten. Der *ee* wurde nach Transformation von (*S*)-**36** in Carbonsäure (*S*)-**40** (s.u.) mittels Gaschromatographie bestimmt.

$[\alpha]_D^{24} = -6.5^\circ$ ($c = 1.45$, CDCl₃) (96 % *ee*)

¹H-NMR (δ/ppm, 600 MHz, CDCl₃): 5.23-5.31 (m, 2H), 1.65-1.72 (m, 3H), 1.12-1.32 (m, 10H), 0.83-0.91 (m, 6H), 0.76 (t, ³J_{H-H} = 7.4 Hz, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, 125 MHz, CDCl₃): 140.2, 121.3, 40.9, 38.6, 33.5, 32.8, 23.7, 22.9, 22.7, 18.2, 14.1, 8.5.

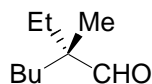
IR (Film) (ν_{max}/cm⁻¹): 2930, 1462, 1378, 973.

HR-MS für C₁₂H₂₄ (M⁺):
ber.: 168.1878
gef.: 168.1891

MS (EI): 168 (M⁺, 3), 139 (19), 97 (100), 83 (29), 69 (66), 55 (78), 41(35).

10.1.3 Ozonolyseprodukte

Darstellung von (2*S*)-2-Ethyl-2-methylhexanal ((*S*)-**37**)



Nach **AAV9** wurde (2*S*,2*E*)-4-Ethyl-4-methyloct-2-en ((*S*)-**34**) (38 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) in CH₂Cl₂ bei -78 °C ozonolysiert und reaktiv mit PPh₃ (78 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) zum Aldehyd (2*S*)-2-Ethyl-2-methylhexanal ((*R*)-**37**) transformiert. Das Produkt ((*R*)-**37**) wurde mittels GC/MS und GC analysiert. Ein *ee* von 90 % wurde ermittelt. ((*R*)-**37** konnte

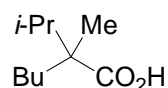
aufgrund des kleinen Ansatzes und der Flüchtigkeit des Produktes nicht isoliert werden, es ist jedoch literaturbekannt.¹⁴³

GC (Säule: TFA- γ -Cyclodextrin; 50 °C konst.): t_R /min 25.1 (*S*), 26.3 (*R*).

HR-MS für C₈H₁₇ ([M-CHO]⁺): ber.: 113.1331
gef.: 113.1341

MS (EI): 142 (M⁺, <1), 113 (15), 86 (42), 71 (100), 57 (94).

Darstellung von 2-Isopropyl-2-methylhexansäure (*rac*-38)



Nach **AAV8** wurde Alken *rac*-35 (175 mg, 1.04 mmol) in Aceton (15 mL) bei -78 °C ozonolysiert und bei 0 °C oxidativ mit Jones-Reagenz (CrO₃, H₂SO₄) (2.8 mL, 2.7 M, 2.7 Äquiv.) aufgearbeitet. 2-Isopropyl-2-methylhexansäure (*rac*-38) (109 mg, 0.63 mmol, 63 %) fiel als farblose Flüssigkeit an.

¹H-NMR (δ /ppm, 400 MHz, CDCl₃): 11.37 (br), 2.00 (sept, ³J_{H-H} = 6.84 Hz, 1H), 1.56-1.67 (m, 1H), 1.39-1.48 (m, 1H), 1.09-1.35 (m, 4H), 1.00 (s, 3H), 0.84-0.92 (m, 9H).

¹³C-NMR (δ /ppm, 100 MHz, CDCl₃): 184.2, 49.5, 37.5, 34.8, 27.1, 23.3, 18.4, 16.8, 15.2, 13.9.

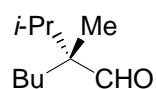
IR (Film) (v/cm⁻¹): 2963, 2876, 1698, 1468, 1281, 937.

EA für C₁₀H₂₀O₂ (168.32): ber.: C 69.72 H 11.70
gef.: C 69.28 H 11.68

HR-MS für C₁₀H₂₁O₂ ([M+H]⁺): ber.: 173.1541
gef.: 173.1528

MS (EI): 173 ([M+H]⁺, <1), 130 (46), 116 (5), 101 (13), 87 (100), 71 (9), 57 (7), 43 (12).

Darstellung von (2*R*)-2-Isopropyl-2-methylhexanal ((*R*)-39)



¹⁴³ I. Artaud, G. Torossian, P. Viout, *Tetrahedron* **1985**, 41, 5031-5037.

Nach **AAV9** wurde (2*E*,4*R*)-4-Isopropyl-4-methyl-2-octen ((*R*)-**35**) (70 mg, 0.42 mmol) ozonolysiert und reaktiv mit PPh₃ (132 mg, 0.50 mmol, 1.2 Äquiv.) zum Aldehyd (*R*)-**39** transformiert. Nach chromatographischer Reinigung (Flash-Silicagel, Pentan/Et₂O = 98/2) wurde (2*R*)-2-Isopropyl-2-methylhexanal ((*R*)-**39**) (39 mg, 0.25 mmol, 60 %, 95 % *ee*) als farblose Flüssigkeit erhalten. Der *ee* wurde mittels Gaschromatographie bestimmt (für Chromatogramm siehe Theoretischer Teil, S. 41).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -1.8^{\circ}$ (*c* = 1.51, CDCl₃)

GC (Säule: TFA- γ -Cyclodextrin; 50 °C (5 min), 0.5 °/min, 140 °C (20 min)): *t*_R/min 32.6 (*R*), 33.9 (*S*).

¹H-NMR (δ /ppm, 600 MHz, CDCl₃): 9.45 (s, 1H), 1.92 (sept, ³*J*_{H-H} = 6.88 Hz, 1H), 1.01-1.70 (m, 6H), 0.82-0.96 (m, 12H).

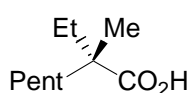
¹³C-NMR (δ /ppm, 125 MHz, CDCl₃): 207.7, 51.9, 34.0, 31.6, 29.5, 23.3, 17.8, 16.4, 13.7, 12.9.

IR (Film) (ν /cm⁻¹): 3389, 2932, 1701, 1463, 1380, 1157.

HR-MS für C₁₀H₂₁O ([M+H]⁺): ber.: 157.1592
gef.: 157.1548

MS (EI): 156 (M⁺, <1), 127 (11), 114 (4), 100 (29), 85 (49), 71 (100), 57 (56).

Darstellung von (2*S*)-2-Ethyl-2-methylheptansäure ((*S*)-**40**)



Nach **AAV8** wurde (2*E*,4*S*)-4-Ethyl-4-methyl-2-nonen ((*S*)-**36**) (84 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äquiv.) in Aceton (20 mL) bei -78 °C ozonolysiert und bei 0 °C oxidativ mit Jones-Reagenz (CrO₃, H₂SO₄) (1.4 mL, 2.7 M, 2.7 Äquiv.) aufgearbeitet. (2*S*)-2-Ethyl-2-methylheptansäure ((*S*)-**40**) (63 mg, 0.37 mmol, 73 %, 96 % *ee*) fiel als farblose Flüssigkeit an. Die Analyse mittels Gaschromatographie ergab einen *ee* von 96 % (Chromatogramme s. Theoretischer Teil, S. 42).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -4.8^{\circ}$ (*c* = 1.67, CDCl₃)

GC (Säule: Chiraldex B-PH; 130 °C konst.): *t*_R/min 31.2 (*S*), 32.3 (*R*).

¹H-NMR (δ /ppm, 300 MHz, CDCl₃): 9.98-10.62 (br, 1H), 1.55-1.77 (m, 2H), 1.37-1.55 (m, 2H), 1.16-1.37 (m, 6H), 1.12 (s, 3H), 0.79-0.96 (m, 6H).

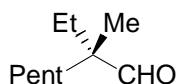
¹³C-NMR (δ /ppm, 75 MHz, CDCl₃): 184.3, 46.1, 38.7, 32.3, 31.7, 24.1, 22.5, 20.5, 14.0, 8.8.

IR (Film) (ν /cm⁻¹): 2936, 1699, 1464, 1262.

HR-MS für C₁₀H₂₁O₂ ([M+H]⁺): ber.: 173.1541
gef.: 173.1547

MS (EI): 173 ([M+H]⁺, 2), 144 (3), 127 (18), 115 (5), 102 (62), 87 (61), 85 (40), 71 (84), 57 (74), 43 (100), 41 (72).

Darstellung von (2*S*)-2-Ethyl-2-methylheptanal ((*S*)-**41**)



Nach **AAV9** wurde (4*R*, 2*E*)-4-Ethyl-4-methyl-2-nonen ((*S*)-**36**) (84 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äquiv.) ozonolysiert und reaktiv mit PPh₃ (315 mg, 1.20 mmol, 1.2 Äquiv.) zum Aldehyd 2-Ethyl-2-methylhexanal ((*S*)-**41**) transformiert. Nach chromatographischer Reinigung wurde ((*S*)-**41**) (50 mg, 0.32 mmol, 63 %) als farblose Flüssigkeit erhalten. Der *ee* wurde als der der Carbonsäure ((*S*)-**40**) angenommen.

$[\alpha]_D^{25} = -2.4^\circ$ ($c = 2.43$, CH₂Cl₂) (96 % *ee*)

¹H-NMR (δ /ppm, 300 MHz, CDCl₃): 9.42 (s, 1H), 1.38-1.63 (m, 4H), 1.07-1.36 (m, 6H), 0.99 (s, 6H), 0.76-0.92 (m, 6H).

¹³C-NMR (δ /ppm, 75 MHz, CDCl₃): 207.1, 49.3, 35.1, 32.5, 27.9, 23.6, 22.5, 17.6, 14.0, 8.3.

IR (Film) (ν_{\max} /cm⁻¹): 2932, 1728, 1462, 1384.

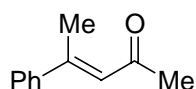
HR-MS für C₁₂H₂₅ ([M+H]⁺): ber.: 157.1592
gef.: 157.1574

MS (EI): 157 ([M+H]⁺, 2), 127 (26), 86 (56), 85 (73), 71 (100), 57 (56), 55 (13), 42 (46), 39 (24).

10.2 Phenylsubstituierte Quaternäre Kohlenstoffzentren

10.2.1 Substratsynthese

Darstellung von (3*E*)-4-Phenyl-3-penten-2-on (**43**)¹⁰⁶



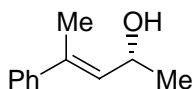
Eine Lösung von Brombenzen (7.9 mL, 75 mmol) in THF (30 mL) wurde unter Schutzgas tropfenweise innerhalb von 40 min zu einer gerührten Suspension von Magnesium (1.81 g, 74.0 mmol) in THF (20 mL) gegeben, wobei das Lösungsmittel siedete. Die dunkelgraue Lösung wurde 40 min bei 25 °C nachgerührt. Dann wurde innerhalb von 20 min tropfenweise eine Lösung von Acetylaceton (2.5 mL, 24 mmol) in THF (25 mL) zugegeben und die Mischung 22 h bei 25 °C gerührt. Der Kolbeninhalt wurde unter Rühren in eiskalte wässr. ges. NH₄Cl-Lsg. (100 mL) und Et₂O (100 mL) gegeben. Nach Phasentrennung und Extraktion der wässr. Phase mit Et₂O (3 x 100 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet. Nach Abziehen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erhielt man als Rohprodukt eine Mischung aus (3*E*)-4-Phenyl-3-penten-2-on (**43**) und noch nicht dehydratisierter Additionsverbindung. Zur vollständigen Dehydratisierung wurde das Rohprodukt in MeOH (10 mL) aufgenommen und mit Silicagel (620 mg) und HCl (1.5 mL, 6M) 2 h unter Rühren bei 90 °C erhitzt. Danach wurde der rote flüssige Kolbeninhalt auf 25 °C abgekühlt, der Feststoff durch Filtration abgetrennt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde im HV destilliert (1.2 mbar, 75 °C) und das α,β -ungesättigte Keton (3*E*)-4-Phenyl-3-penten-2-on (**43**) (2.1 g, 13 mmol, 54 %) als hellgelbe Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (δ /ppm, 300 MHz, CDCl₃): 2.30 (s, 3H), 2.54 (d, ³J_{H-H} = 1.5 Hz, 3H), 6.49-6.53 (m, 1H), 7.30-7.43 (m, 3H), 7.44-7.52 (m, 2H).

¹³C-NMR (δ /ppm, 75 MHz, CDCl₃): 18.3, 32.2, 124.5, 126.5 (2C), 128.5 (2C), 129.1, 142.5, 153.9, 198.9.

IR (Film) (ν_{\max} /cm⁻¹): 1960, 1890, 1680, 1600, 1570.

MS (EI): 159 ([M-H]⁺, 100), 145 (71), 115 (83), 102 (7), 91 (27), 77 (7), 63 (6), 51 (8).

Darstellung von (2*R*, 3*E*)-4-Phenyl-3-penten-2-ol ((*R*)-44**)**

(3*E*)-4-Phenyl-3-penten-2-on (**43**) (1.60 g, 10.0 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in MeOH (25 mL) vorgelegt und mit $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (3.73 g, 10.0 mmol, 1.0 Äquiv.) versetzt. Nach 10 min Rühren wurde NaBH_4 (378 mg, 10 mmol, 1.0 Äquiv.) zugegeben. Nach 1 h Rühren erfolgte die Aufarbeitung. Dazu wurde mit verdünnter HCl-Lsg. neutralisiert und danach mit Et_2O (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach chromatographischer Reinigung des Rohproduktes wurde der racemische Allylkohol (3*E*)-4-Phenyl-3-penten-2-ol (*rac*-**44**) (1.46 g, 9.0 mmol, 90 %) als farbloses Öl erhalten, in dem sich bald Kristalle bildeten. Der so erhaltene racemische Allylkohol (3*E*)-4-Phenyl-3-penten-2-ol (*rac*-**44**) wurde wie folgt beschrieben nach Sharpless¹⁰⁹ durch selektive Epoxidbildung enantiomerenangereichert. Eine Mischung von (3*E*)-4-Phenyl-3-penten-2-ol (*rac*-**23**) (360 mg, 2.22 mmol, 1.0 Äquiv.), L-(+)-Dicyclododecyltartrat (159 mg, 0.33 mmol, 0.15 Äquiv.), *n*-Dekan (0.2 mL) als GC-Standard, und ausgeheiztem Molsieb (4Å, 202 mg) wurden in CH_2Cl_2 (15 mL) 20 min lang bei 25 °C gerührt. Bei -20 °C wurde dazu $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$ (65 μL , 0.22 mmol, 0.1 Äquiv.) gegeben und 1 h 10 min bei -20 °C gerührt. Davon wurde eine GC-Probe (T_0) genommen, und dann *t*-BuOOH (282 μL , 1.55 mmol, 5.5 M in Nonan, 0.7 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) (Lösung zuvor 20 min lang mit Molsieb 4Å (185 mg) bei 0 °C gerührt) bei -20 °C zugegeben. Nach 16 h Rühren bei -20 °C waren mehr als 50 % des Allylkohols konsumiert (GC-Probe, T_x), und die Reaktion wurde durch Zugabe von einer FeSO_4 -Citronensäurelösung (1.4 g $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ + 0.5 g Citronensäure·H₂O + Wasser (6 mL)) abgebrochen. Nach Extraktion mit CH_2Cl_2 (3 x 50 mL), Phasentrennung, Trocknung (MgSO_4) und Entfernen der Lösungsmittel wurde das Rohprodukt erhalten, das säulenchromatographisch (Flash-Silicagel, Pentan/ Et_2O = 9/1) gereinigt wurde. (2*R*, 3*E*)-4-Phenyl-3-penten-2-ol ((*R*)-**44**) (65 mg, 0.40 mmol, 18 %, 98 % *ee*) fiel als leicht gelbliches Öl an. Die Bestimmung des *ee* erfolgte mittels GC-Analyse.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +30.6^\circ$ ($c = 1.9$, EtOH).

GC (Säule: Chiraldex B-PH; 120 °C): t_{R}/min 54.6 (*R*), 58.6 (*S*).

¹H-NMR (δ/ppm , 300 MHz, CDCl_3): 1.35 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.1$ Hz, 3H), 1.65-1.70 (m, 1H), 2.11 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 1.2$ Hz, 3H), 4.76 (dq, $^3J_{\text{H-H}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 6.1$ Hz, 1H), 5.81 (dq, $^3J_{\text{H-H}} = 8.4$, $^3J_{\text{H-H}} = 1.2$ Hz, 1H), 7.22-7.44 (m, 5H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , 75 MHz, CDCl_3): 16.1, 23.5, 65.2, 125.8, 127.2, 128.3, 131.9, 136.2, 142.9.

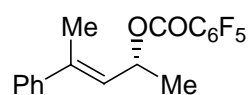
IR (KBr-Pressling) (v/cm^{-1}): 3290, 1950, 1890, 1760, 1640, 1600, 1580.

EA für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$ (162.23):
ber.: C 81.44 H 8.70
gef.: C 81.33 H 8.38

HR-MS für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$ (M^+):
ber.: 162.1045
gef.: 162.1056

MS (EI): 162 (M^+ , 2), 147 (20), 129 (9), 115 (16), 105 (47), 91 (31), 77 (17), 69 (14), 43 (21).

Darstellung von (2*R*,3*E*)-4-Phenyl-3-penten-2-ylpentafluorbenzoat ((*R*)-45)



Nach **AAV7B** wurde Pentafluorbenzoylchlorid (0.31 mL, 2.15 mmol, 1.4 Äquiv.) tropfenweise zu einer unter Schutzgas bei $-60\text{ }^\circ\text{C}$ vorgelegten Lösung aus (1*R*, 2*E*)-4-phenyl-3-penten-2-ol (250 mg, 1.54 mmol, 1.0 Äquiv.), trockenem Pyridin (0.2 mL, 2.47 mmol, 1.6 Äquiv.) und DMAP (19 mg, 0.16 mmol, 0.3 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (13 mL) gegeben. Die resultierende Lösung wurde unter Rühren innerhalb von 3 h auf $25\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und nach 1 h Rühren bei $25\text{ }^\circ\text{C}$ mit H_2O (10 mL) versetzt. Dann wurde mit Et_2O (3 x 80 mL) extrahiert und die Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde in Pentan (80 mL) aufgenommen und nacheinander mit wässr. ges. NaHCO_3 -Lsg. (2 x 50 mL) und wässr. ges. NaCl -Lsg. (50 mL) gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO_4 und Entfernen der LM am Rotationsverdampfer wurde das Produkt (*R*)-45 (545 mg, 99 %, 98 % *ee*) als hellgelbes Öl erhalten. Der *ee* wurde auf der Stufe des Allylkohols (*R*)-44 mittels GC-Analyse bestimmt.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +9.3^\circ$ ($c = 3.50$, CH_2Cl_2).

HPLC (Säule: Chiralcel OD-H; *n*-Heptan/*i*-PrOH = 99/1, 0.2 mL/min): t_{R}/min 38.9 (*S*), 46.8 (*R*).

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , 600 MHz, CDCl_3): 1.53 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.0\text{ Hz}$, 3H), 2.20 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 1.2\text{ Hz}$, 3H), 5.79 (dm, $^3J_{\text{H-H}} = 8.7\text{ Hz}$, 1H), 6.05 (dq, $^3J_{\text{H-H}} = 8.7, 6.0\text{ Hz}$, 1H), 7.26-7.36 (m, 3H), 7.39-7.43 (m, 2H).

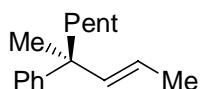
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , 150 MHz, CDCl_3): 16.5, 20.7, 71.6, 108.9 (m), 125.9 (2C), 126.0, 127.7, 128.3 (2), 137.6 ($^1J_{\text{C,F}} = 253$ Hz, 2C), 139.7, 142.4, 143.0 ($^1J_{\text{C,F}} = 258$ Hz, C), 145.2 ($^1J_{\text{C,F}} = 251$ Hz, 2C), 158.4.

IR (Film) (v/cm^{-1}): 1740, 1650, 1600, 1580, 1520, 1500.

EA für $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{O}_2$ (356.29):	ber.:	C	60.68	H	3.68
	gef.:	C	60.38	H	3.42

10.2.2 Allylierungsprodukt

Darstellung von [(1*S*,2*E*)-1-Methyl-1-pentyl-2-butenyl]benzol ((*S*)-**46**)



Nach **AAV1** wurde (*R*)-**45** (177 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Pent_2Zn (250 μl , 1.20 mmol, 4.8 M in Et_2O) und $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ -Lsg. (0.65 mL, 0.65 mmol, 1 M in THF) in THF bei -30 °C umgesetzt. Die Temperatur wurde innerhalb von 1.5 h von -30 °C auf -10 °C erhöht. Nach 10 h Reaktionszeit bei -10 °C wurde aufgearbeitet und chromatographisch gereinigt. [(1*S*, 2*E*)-1-Methyl-1-pentyl-2-butenyl]benzol ((*S*)-**46**) (96 mg, 89 %, 94 % *ee*) wurde als farbloses Öl erhalten. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte nach Transformation von ((*S*)-**46** in Aldehyd (*R*)-**47** und GC-Analyse.

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 0.76-0.85 (m, 3H), 0.96-1.34 (m, 6H), 1.30 (s, 3H), 1.56-1.77 (m, 2H), 1.68 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 6.3$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 1.8$ Hz, 3H), 5.38 (dq, $^3J_{\text{H-H}} = 15.3$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 6.3$ Hz, 1H), 5.61 (dq, $^3J_{\text{H-H}} = 15.3$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 1.8$ Hz, 1H), 7.09-7.16 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz) 14.1, 18.2, 22.6, 24.2, 25.6, 32.6 41.8, 43.5, 121.7, 125.4, 126.6, 127.9, 140.2, 148.6.

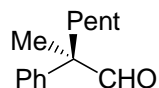
IR (Film) (v/cm^{-1}): 2960, 1494, 1445, 699.

HR-MS für $\text{C}_{17}\text{H}_{26}$ (M^+):	ber.:	216.1878
	gef.:	216.1863

MS (EI): 216 (M^+ , <1), 145 (100), 117 (8), 91 (5).

10.2.3 Ozonolyseprodukt

Darstellung von (2*R*)-2-Methyl-2-phenylheptanal ((*R*)-**47**)



Nach **AAV9** wurde [(1*S*, 2*E*)-1-Methyl-1-pentyl-2-butenyl]benzol ((*S*)-**46**) (50 mg, 0.23 mmol, 1.0 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (10 mL) mit PPh₃ (80 mg, 0.31 mmol, 1.2 Äquiv.) in (2*R*)-2-Methyl-2-phenylheptanal (*R*)-**47** (38 mg, 81 %, 94 % *ee*) transformiert, welches als farblose Flüssigkeit anfiel. Die Bestimmung des *ee* erfolgte mittels Gaschromatographie (Chromatogramm s. Theoretischer Teil, S. 48).

GC (Säule: TFA- γ -Cyclodextrin; 100 °C konst.): t_R /min 45.1 (*S*), 48.0 (*R*).

¹H-NMR (δ /ppm, CDCl₃, 300 MHz): 0.80-0.88 (m, 3H), 1.00-1.34 (m, 6H), 1.43 (s, 3H), 1.76-1.98 (m, 2H), 7.21-7.41 (m, 5H), 9.50 (s, 1H).

¹³C-NMR (δ /ppm, CDCl₃, 75 MHz): 14.0, 18.9, 22.4, 23.6, 32.4, 35.9, 54.0, 127.1, 128.8, 140.2, 202.6.

IR (Film) (ν /cm⁻¹): 1950, 1730, 1600, 1580, 1500.

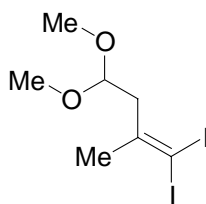
HR-MS für C₁₇H₂₆ ([M+H]⁺):
ber.: 205.1592
gef.: 205.1596

MS (EI): 205 ([M+H]⁺, 1), 175 (41), 119 (14), 105 (100), 91 (50).

10.3 Benzylethersubstituierte Quaternäre Zentren

10.3.1 Substratsynthesen

Darstellung von 1,1-Diod-4,4-dimethoxy-2-methyl-1-buten (**49**)



In einem ausgeheizten 500 mL-Stickstoffkolben unter Schutzgas mit Magnetrührer und Septum wurde HMDS (6.36 g, 39.4 mmol, 2.2 Äquiv.) in THF (60 mL) bei 0 °C vorgelegt. Dazu wurde *n*-BuLi (24.6 mL, 39.4 mmol, 1.6 M in Hexan, 2.2 Äquiv.) gegeben, und die Reaktionsmischung wurde 0.5 h bei 0 °C gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung auf -78 °C gekühlt, und I₂ (4.54 g, 17.9 mmol, 1.0 Äquiv.), gelöst in THF (20 mL), bei -78 °C zugegeben. Nach 5 min wurde, ebenfalls bei -78 °C, (EtO)₂P(O)CH₂I (4.980 g, 17.9 mmol, 1.0 Äquiv.), gelöst in THF (20 mL), zugegeben. Nach 1.5 h Rühren bei -78 °C erfolgte die Zugabe von Acetaldehyddimethylacetal (**48**) (2.37 g, 17.9 mmol, 1.0 Äquiv.), gelöst in THF (15 mL), innerhalb von 5 min bei -78 °C. Nach weiteren 2.3 h Rühren bei -78 °C wurde der Reaktionskolben aus dem Kältebad genommen und mit H₂O (100 mL) versetzt. Zur Aufarbeitung wurde mit Et₂O (3 x 100 mL) extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet. Die chromatographische Reinigung (Pentan/Et₂O = 3/1) ergab das gewünschte Produkt 1,1-Diod-4,4-dimethoxy-2-methylbut-1-en (**49**) (5.92 g, 15.5 mmol, 91 %) als leicht gelbliche Flüssigkeit.

¹H-NMR (δ/ppm, 400 MHz, CDCl₃): 4.50 (t, ³J_{H-H} = 5.50 Hz, 1H), 3.36 (s, 6H), 2.64 (d, ³J_{H-H} = 5.80 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, 100 MHz, CDCl₃): 148.3, 103.1, 53.7 (2C), 45.2, 28.5, 13.6.

IR (Film): 2932, 1436, 1361, 1119, 1077, 750.

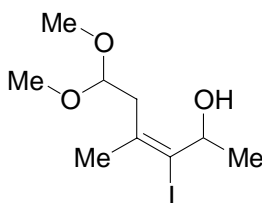
EA für C₇H₁₂I₂O₂ (381.98):

ber.:	C	22.01	H	3.17	I	66.45
gef.:	C	22.44	H	2.94	I	66.42

HR-MS für C₇H₁₁I₂O₂ ([M-H]⁺): ber.: 380.8849

gef.: 380.8850

MS (EI): 381 ([M-H]⁺, 1), 351 (23), 307 (1), 254 (1), 224 (19), 165 (2), 127 (2), 97 (5), 75 (100), 47 (7).

Darstellung von (2E)-2-Iod-5,5-dimethoxy-1,3-dimethylpent-2-en-1-ol (rac-50)

In einem ausgeheizten 250 mL-Stickstoffkolben mit Magnetrührer und Septum wurde das geminale Diiodid **49** (2.18 g, 5.7 mmol, 1.0 Äquiv.) in Et₂O (50 mL) bei -78 °C vorgelegt. Es erfolgte Zugabe von *t*-BuLi (9.9 mL, 14.8 mmol, 1.5 M in Pentan, 2.6 Äquiv.), und anschließend wurde 1.5 h bei -78 °C gerührt. Danach wurde Acetaldehyd (831 µL, 14.8 mmol, 2.6 Äquiv.) bei -78 °C zugegeben und der Reaktionskolben auf 0 °C erwärmt. Nach 1 h Rühren bei 0 °C wurde der Reaktionskolben mit 5 %-iger wässr. Na₂CO₃-Lsg. (10 mL) versetzt. Zur Aufarbeitung wurden mit H₂O (50 mL) versetzt und mit Et₂O (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet, und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das hellgelbe, viskose Rohprodukt wurde chromatographisch aufgereinigt (deaktiviertes Flash-Silicagel). (2E)-2-Iod-5,5-dimethoxy-1,3-dimethylpent-2-en-1-ol (*rac*-**50**) (1.32 g, 11.2 mmol, 76 %) fiel als hellgelbes Öl an.

GC (Säule: Chirasil L-Val; 90 °C konst.): *t_R*/min 38.9, 41.3. (*R/S* Zuordnung nicht möglich)

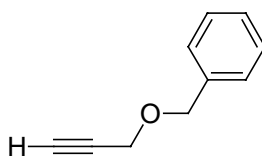
¹H-NMR (δ/ppm, 300 MHz, CDCl₃): 4.35-4.44 (m, 1H), 4.09-4.21 (m, 1H), 3.36 (d, ³*J*_{H-H} = 2.99 Hz, 6H), 2.54-2.82 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.57 (br, 1H), 1.25 (d, ³*J*_{H-H} = 6.08 Hz, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, 125 MHz): 136.5, 118.0, 103.0, 67.8, 54.4, 53.7, 38.9, 31.2, 24.9.

IR (Film) (ν_{max}/cm⁻¹): 3436, 2931, 1446, 1367, 1119, 1072.

HR-MS für C₉H₁₇IO₃ (M⁺):
ber.: 300.0222
gef.: 300.0247

MS (EI): 300 (M⁺, <1), 237 (2), 209 (4), 109 (3), 81 (5), 75 (100), 43 (6).

Darstellung von 1-Propin-1-ylbenzylether (53)

In einem ausgeheizten 1l-Stickstoffkolben mit Magnetrührer und Septum wurde Propargylalkohol (**52**) (11.2 g, 11.8L, 200 mmol, 1.0 Äquiv.) in DMF (100 mL) und THF (100 mL) vorgelegt. Zu dieser Lösung wurde bei 0 °C NaH (8.8 g, 55-65 %, 1.1 Äquiv.) portionsweise schnell zugegeben, wobei eine gelborangefarbene Suspension entstand. Nach 30 min Rühren bei 0 °C wurde innerhalb von 10 min bei 0 °C Benzylbromid (26.1 mL, 220 mmol, 1.1 Äquiv.) portionsweise zugegeben, und im auftauenden Eisbad mehrere Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Kolbeninhalt bei 25 °C mit wässr. ges. NH₄Cl-Lsg. (100 mL) versetzt. Nach Waschen mit Wasser (3 x 100 mL), Trocknen der organischen Phase mit MgSO₄ und Entfernen der LM am Rotationsverdampfer wurde das so erhaltene Rohprodukt **53** direkt in die nächste Stufe eingesetzt.

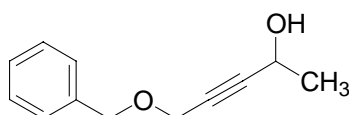
¹H-NMR (δ/ppm, 300 MHz, CDCl₃): 7.28-7.43 (m, 5H), 4.64 (s, 2H), 4.20 (d, ³J_{H-H} = 2.32 Hz, 2H), 2.21 (t, ³J_{H-H} = 2.43 Hz, 1H).

¹³C-NMR (δ/ppm, 75 MHz, CDCl₃): 137.2, 128.4 (2C), 128.0 (2C), 127.8, 79.6, 74.6, 71.5, 57.0.

IR (Film) (v/cm⁻¹): 3291, 2858, 1674, 1387, 1092, 699.

MS (EI): 145 ([M-H]⁺, 18), 116 (66), 105 (50), 91 (100), 79 (56), 65 (22), 51 (18).

Darstellung von 5-(Benzyloxy)pent-3-in-2-ol (*rac*-**54**)



In einem ausgeheizten 1l-Stickstoff-Kolben mit Magnetrührer und Septum wurde unter Schutzgasbedingungen HN(*i*-Pr)₂ (14.1 mL, 100 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (50 mL) vorgelegt. Dazu wurde bei -75 °C *n*-BuLi (66.7 mL, 100 mmol, 1.5M in Hexan, 1.0 Äquiv.) gegeben und 45 min bei 25 °C gerührt. Dann wurde bei -80 °C 1-Propin-1-ylbenzylether (*rac*-**54**) (14.6 g, 100 mmol, 1.0 Äquiv.) in einer Portion zugegeben. Es entstand eine weinrotviolette Lösung, die 20 min bei 25 °C gerührt wurde. Bei -80 °C erfolgte die Zugabe von Acetaldehyd, worauf sich die Reaktionslösung sofort entfärbte. Nach 12 h Rühren wurde zur Aufarbeitung Wasser (150 mL) zugegeben und mit Et₂O (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Kugelrordestillation (0.1 mbar,

200 °C) gereinigt und 5-(Benzyloxy)pent-3-in-2-ol (*rac*-**54**) (25.1 g, 132 mmol, 88 %) fiel als leicht gelbliche Flüssigkeit.

¹H-NMR (δ/ppm, 300 MHz, CDCl₃): 7.24-7.40 (m, 5H), 4.59 (s, 2H), 4.53-4.65 (m, 1H), 4.20 (d, ³J_{H-H} = 1.66 Hz, 2H), 2.06 (br, 1H), 1.47 (d, ³J_{H-H} = 6.52 Hz, 3H).

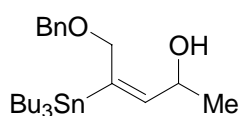
¹³C-NMR (δ/ppm, 75 MHz, CDCl₃): 137.3, 128.4 (2C), 128.0 (2C), 127.9, 88.5, 79.8, 71.7, 58.3, 57.4, 24.2.

IR (Film) (ν/cm⁻¹): 3392, 2860, 1454, 1357, 1148, 1071, 1028, 997, 742, 699.

HR-MS für C₁₂H₁₃O₂ ([M-H]⁺):
ber.: 189.0916
gef.: 189.0903

MS (EI): 189 ([M-H]⁺, < 1), 159 (8), 145 (64), 129 (12), 117 (20), 107 (28), 91 (100), 79 (27).

Darstellung von (3*E*)-5-(Benzyloxy)-4-(tributylstannyl)-3-penten-2-ol (*rac*-**55**)



In einem ausgeheizten 1l-Dreihals-Kolben mit großem Magnetrührer, Tropftrichter, Septum und Ar-Einlaß wurde CuCN (14.330 g, 160 mmol, 2.0 Äquiv.) in THF (150 mL) vorgelegt und auf -80 °C gekühlt. Dazu wurde unter kräftigem Rühren *n*-BuLi (200 mL, 320 mmol, 4.0 Äquiv.) gegeben und nach 10 min Rühren bei -80 °C weitere 10 min bei -50 °C gerührt, wobei eine goldfarbene Lösung entstand. Zu dieser wurde bei -80 °C frisch destilliertes Tributylzinnhydrid (85 mL, 320 mmol, 4.0 Äquiv.) gegeben; nach 10 min Rühren bei -80 °C wurde weitere 10 min bei -50 °C gerührt. Die Zugabe von MeOH (80 mL) bei -80 °C ergab eine rote Lösung. Zu dieser wurde nach 15 min Rühren bei -80 °C 5-(Benzyloxy)pent-3-in-2-ol (*rac*-**54**) (15.200 g, 80 mmol, 1.0 Äquiv.), gelöst in THF (40 mL) gegeben, und es wurde innerhalb von 3 h auf -10 °C erwärmt. Nach 12 h Rühren bei -10 °C wurde der Reaktionskolben mit Wasser (100 mL) versetzt. Nach Filtration über Celite wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gelbliche Rohprodukt wurde chromatographisch (Flash-Silicagel, Pentan/Et₂O = 9/1) gereinigt. Als Produkte wurden die beiden isomerenreinen

Vervindungen (3*E*)-5-(Benzyloxy)-4-(tributylstannyl)pent-3-en-2-ol (*rac*-**55**) (9.64 g, 20.0 mmol, 25 %) und (3*E*)-5-(Benzyloxy)-3-(tributylstannyl)pent-3-en-2-ol (*rac*-**56**) (16 mmol, 7.71 g, 20 %) erhalten.

¹H-NMR (δ/ppm, 300 MHz, CDCl₃): 7.24-7.41 (m, 5H), 5.55-5.69 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.48-4.60 (m, 1H), 4.28-4.40 (m, 1H), 4.10-4.21 (m, 1H), 1.67 (br, 1H), 1.37-1.56 (m, 6H), 1.25-1.36 (m, 6H), 1.23 (d, ³J_{H-H} = 6.31 Hz, 3H), 0.82-0.95 (m, 15H).

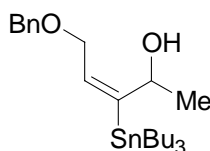
¹³C-NMR (δ/ppm, 150 MHz, CDCl₃): 145.3, 143.2, 138.1, 128.3 (2C), 127.8 (2C), 127.6, 72.8, 71.3, 65.0, 29.1 (3C), 27.3 (3C), 23.2, 13.7 (3C), 10.1 (3C).

IR (Film) (ν/cm⁻¹): 3339, 2871, 1455, 1090, 698.

HR-MS für C₂₄H₄₂O₂Sn ([M+H]⁺):
ber.: 483.2285
gef.: 483.2360

MS (EI): 425 ([M-Bu]⁺, 37), 341 (32), 317 (48), 273 (96), 235 (46), 179 (79), 121 (18), 91 (100).

(3*Z*)-5-(Benzyloxy)-3-(tributylstannyl)-3-penten-2-ol (*rac*-56**)**



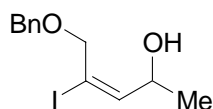
¹H-NMR (δ/ppm, 300 MHz, CDCl₃): 7.28-7.37 (m, 5H), 5.61-5.77 (m, 1H), 4.72-4.88 (m, 1H), 4.55 (d, ³J_{H-H} = 11.8 Hz, 1H), 4.50 (d, ³J_{H-H} = 11.8 Hz, 1H), 4.10-4.21 (m, 1H), 3.96-4.07 (m, 1H), 1.67 (d, ³J_{H-H} = 2.65 Hz, 1H), 1.43-1.58 (m, 6H), 1.30-1.36 (m, 6H), 1.17 (d, ³J_{H-H} = 6.31 Hz, 3H), 0.83-1.02 (m, 15H).

¹³C-NMR (δ/ppm, 150 MHz, CDCl₃): 155.4, 138.1, 134.5, 128.4 (2C), 127.7 (2C), 72.3, 68.7, 66.7, 29.1 (3C), 27.4 (3C), 24.0, 13.7 (3C), 10.6 (3C).

IR (Film) (ν/cm⁻¹): 3459, 2956, 1455, 1071, 697.

HR-MS für C₂₄H₄₂O₂Sn ([M+H]⁺):
ber.: 483.2285
gef.: 483.2922

MS (EI): 425 ([M-Bu]⁺, 47), 341 (38), 317 (57), 273 (100), 235 (45), 179 (72), 91 (82).

Darstellung von (3E)-5-(Benzyloxy)-4-iod-3-penten-2-ol (*rac*-57)

Nach **AAV3** wurde (3E)-5-(Benzyloxy)-4-(tributylstannyl)pent-3-en-2-ol (*rac*-55) (7.07 g, 14.7 mmol, 1.0 Äquiv.) mit I₂ (4.47 g, 17.6 mmol, 1.2 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (40 mL) zu (3E)-5-(Benzyloxy)-4-iod-3-penten-2-ol (*rac*-57) (4.209 g, 13.2 mmol, 90 %) transformiert, welches als leicht gelbliche Flüssigkeit anfiel.

¹H-NMR (δ/ppm, 300 MHz, CDCl₃): 7.27-7.43 (m, 5H), 6.47 (d, ³J_{H-H} = 8.29 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.49-4.60 (m, 1H), 4.24 (dq, ³J_{H-H} = 13.71 Hz, 1.00 Hz, 2H), 2.21 (br, 1H), 1.23 (d, ³J_{H-H} = 6.41 Hz, 3H).

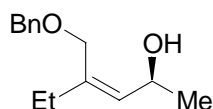
¹³C-NMR (δ/ppm, 75 MHz, CDCl₃): 148.6, 137.2, 128.5 (2C), 128.0 (3C), 100.1, 72.3, 71.9, 65.9, 22.9.

IR (Film) (ν/cm⁻¹): 3400, 2972, 1454, 1355, 1072, 739, 698.

EA für C ₁₂ H ₁₅ IO ₂ (318.15):	ber.:	C	45.30	H	4.75
	gef.:	C	45.14	H	4.60

HR-MS für C ₁₂ H ₁₃ IO ([M-H ₂ O] ⁺):	ber.:	300.0011
	gef.:	299.9985

MS (EI): 300 (M⁺, <1), 210 (15), 194 (1), 108 (16), 91 (100), 83 (9).

Darstellung von (2S,3Z)-4-[(Benzyloxy)methyl]-3-hexen-2-ol ((S)-58)¹¹⁴

In einem ausgeheizten 500 mL-Einhalskolben mit Rührfisch und Septum wurden unter Schutzgas der Katalysator Pd(PPh₃)₄ (1.73 g, 1.5 mmol, 10 mol %) in trockenem THF (30 mL) vorgelegt und das Vinyljodid (3E)-5-(benzyloxy)-4-iodpent-3-en-2-ol (*rac*-57) (3.270 g, 15 mmol, 1.0 Äquiv.) zugegeben. Dann wurde bei 0 °C eine nach **AAV4A** dargestellte Lösung von EtZnI (15 mL, 2.2 M in THF, 2.2 Äquiv.) zugegeben. Nach der Zugabe wurde 10 h bei 25 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Reaktionskolben bei 0 °C mit wässr. ges.

NH₄Cl-Lsg (100 mL) versetzt, und die ausgefallenen Salze mittels einer Fritte entfernt. Danach wurden die Phasen getrennt und die wässr. Phase mit Et₂O (3 x 100 mL) extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit NaSO₄ und Entfernen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt chromatographisch mit deaktiviertem Silicagel gereinigt. *Rac-58* (2.64 g, 12.0 mmol, 80 %) wurde als leicht gelbliche Flüssigkeit erhalten.

Zur enzymatischen Racematspaltung nach **AAV6** wurde ein Teil von *rac-58* (1.76 g, 8.0 mmol, 1.0 Äquiv.) mit *Amano Lipase AK*¹⁰² (1.0 g) und Vinylacetat (1.38 g, 1.48 mL, 16.0 mmol, 2.0 Äquiv.) in Pentan 26 h bei 36 °C gerührt. Das Produktgemisch wurde chromatographisch mit deaktiviertem Flash-Silicagel (deaktiviert durch mehrminütiges Rühren mit 1 Vol.-% NEt₃-haltigem Lösungsmittel) aufgereinigt. (2*S*,3*Z*)-4-[(Benzyloxy)methyl]-3-hexen-2-ol ((*S*)-**58**) (0.71 g, 3.2 mmol, 40 %, > 99 % *ee*) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

$[\alpha]_D^{24} = -6.6^\circ$ (c = 2.05, CH₂Cl₂)

GC (Säule: Chiraldex B-PH; 150 °C konst.): *t*_R/min 39.8 (*S*), 41.5 (*R*).

¹H-NMR (δ/ppm, 300 MHz, CDCl₃): 7.24-7.42 (m, 5H), 5.45 (dd, ³J_{H-H} = 8.40 Hz, 1.00 Hz, 1H), 4.51-4.65 (m, 1H), 4.50-4.51 (m, 2H), 4.11-4.17 (m, 1H), 3.93-3.98 (m, 1H), 2.14 (dq, ³J_{H-H} = 7.41 Hz, 1.33 Hz), 2H), 1.96-2.08 (br, 1H), 1.24 (d, ³J_{H-H} = 6.30 Hz, 3H), 1.03 (t, ³J_{H-H} = 7.41 Hz, 3H).

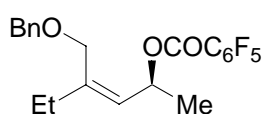
¹³C-NMR (δ/ppm, 75 MHz, CDCl₃): 140.0, 138.0, 132.5, 128.4, 127.8, 127.7, 72.5, 68.1, 63.9, 28.5, 23.4, 12.3.

IR (Film) (ν_{max}/cm⁻¹): 3400, 2967, 1367, 1454, 1071, 737, 698.

HR-MS für C₁₄H₁₉O ([M-H₂O+H]⁺):
ber.: 203.1463
gef.: 203.1415

MS (EI): 203 ([M-H₂O+H]⁺, 12), 133 (11), 91 (100).

Darstellung von (2*S*,3*Z*)-4-[(Benzyloxy)methyl]-3-hexen-2-ylpentafluorbenzoat ((*S*)-**59c**)



Nach **AAV7B** wurde (2*S*,3*Z*)-4-[(Benzyloxy)methyl]hex-3-en-2-ol (*rac*-**58**) (124 mg, 0.56 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Pentafluorbenzoylchlorid (207 mg, 124 μ l, 0.90 mmol, 1.6 Äquiv.), Pyridin (71 mg, 0.90 mmol, 1.6 Äquiv.) und DMAP (22 mg, 0.17 mmol, 0.3 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (10 mL) quantitativ zu (2*S*,3*Z*)-4-[(Benzyloxy)methyl]-3-hexen-2-ylpentafluorbenzoat ((*S*)-**60c**) (> 232 mg, 0.56 mmol, quant., > 99 % *ee*) umgesetzt. Die Bestimmung des *ee* erfolgte auf der Stufe des Allylkohols (*S*)-**58** mittels GC-Analyse.

$[\alpha]_D^{24} = +64.7^\circ$ ($c = 2.55$, CDCl₃) (> 99 % *ee*)

¹H-NMR (δ /ppm, 300 MHz, CDCl₃): 7.24-7.42 (m, 5H), 5.97 (dd, ³*J*_{H-H} = 9.18 Hz, ³*J*_{H-H} = 6.30 Hz, 1H), 5.42 (d, ³*J*_{H-H} = 9.07 Hz, 1H), 4.49-4.51 (m, 1H), 4.23-4.29 (m, 1H), 4.07 (d, ³*J*_{H-H} = 11.61 Hz, 1H), 2.14-2.23 (m, 2H), 1.43 (d, ³*J*_{H-H} = 6.41 Hz, 3H), 1.05 (t, ³*J*_{H-H} = 7.41 Hz, 3H).

¹³C-NMR (δ /ppm, 75 MHz, CDCl₃): 158.3, 143.1, 138.2, 128.4 (2C), 127.7 (2C), 127.6, 125.9, 72.5, 70.7, 67.9, 27.9, 21.0, 12.1. (+ 6C)

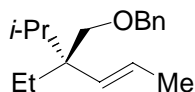
IR (Film) (ν_{\max} /cm⁻¹): 2970, 1738, 1652, 1504, 1340, 1234, 1031.

HR-MS für C₂₁H₁₈F₅O₃ ([M-H]⁺):
ber.: 413.1176
gef.: 413.1216

MS (EI): 413 ([M-H]⁺, 5), 307 (18), 195 (53), 91 (100), 55 (19).

10.3.2 Allylierungsprodukt

Darstellung (2*E*,4*S*)-4-[(Benzyloxy)methyl]-4-ethyl-5-methyl-2-hexen (*S*)-**60**



Nach **AAV1** wurde (*S*)-**60b** (779 mg, 1.88 mmol, 1.0 Äquiv.) mit *i*-Pr₂Zn (940 μ l, 4.51 mmol, 2.4 Äquiv.) und CuCN·2LiCl-Lsg. (2.260 ml, 2.26 mmol, 1.2 Äquiv., 1 M in THF) bei -30 °C versetzt. Nach 14 h Reaktionszeit bei -10 °C und Aufarbeitung wurde das Rohprodukt chromatographisch gereinigt und (*S*)-**60** (366 mg, 1.49 mmol, 90 %, > 99 % *ee*) erhalten. Die

Bestimmung des *ee* zu > 99 % erfolgte nach Transformation von (*S*)-**60** zur Carbonsäure (*R*)-**61** und HPLC-Analyse (siehe Theoretischer Teil, S. 54).

$[\alpha]_D^{25} = +15.2^\circ$ ($c = 2.00$, CDCl_3) (> 99 % *ee*)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.24-7.39 (m, 5H), 5.19-5.39 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.33-3.42 (m, 2H), 1.84 (sept, $^3J_{\text{H-H}} = 6.97$ Hz, 1H), 1.70 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.0$ Hz, 3H), 1.53 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 7.52$ Hz, 2H), 0.75-0.84 (m, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , 75 MHz, CDCl_3): 139.0, 133.6, 128.2 (2C), 127.4 (2C), 127.3, 123.9, 73.3, 72.3, 44.9, 31.8, 26.0, 18.7, 17.6, 17.3, 8.3.

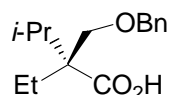
IR (Film) (v/cm^{-1}): 2963, 1454, 1098, 697.

HR-MS für $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}$ (M^+):
ber.: 246.1984
gef.: 246.1975

MS (EI): 246 (M^+ , <1), 203 (1), 148 (6), 125 (15), 91 (100), 83 (13), 69 (25), 41 (6).

10.3.3 Ozonolyse- und Umlagerungsprodukte

Darstellung von (*2R*)-2-[(Benzyloxy)methyl]-2-ethyl-3-methylbutansäure ((*R*)-**61**)



Nach **AAV8** wurde Alken (*S*)-**61** (549 mg, 2.23 mmol, 1.0 Äquiv.) in Aceton (30 mL) bei -78°C ozonolysiert und oxidativ mit Jones-Reagenz (CrO_3 , verd. H_2SO_4) (3.0 mL, 8.0 mmol, 3.6 Äquiv., 2.7 M) aufgearbeitet. (*2R*)-2-[(Benzyloxy)methyl]-2-ethyl-3-methylbutansäure ((*R*)-**61**) (475 mg, 1.90 mmol, 85 %) wurde als farbloses Kristalle erhalten. Die Bestimmung des *ee* erfolgte durch HPLC-Analyse (Chromatogramme s. Theoretischer Teil, S. 54).

$[\alpha]_D^{25} = +1.4^\circ$ ($c = 0.7$, CDCl_3)

HPLC (Säule: Chiracel OD-H; *n*-Heptan/*i*-PrOH = 99/1, 0.2 mL/min): t_R/min 68.4 (*S*), 72.2 (*R*).

¹H-NMR (δ/ppm, 300 MHz, CDCl₃): 8.75 (br, 1H), 7.24-7.42 (m, 5H), 4.55 (s, 2H), 3.67 (d, ³J_{H-H} = 9.61 Hz, 1H), 3.61 (d, ³J_{H-H} = 9.61 Hz, 1H), 2.12 (sept, ³J_{H-H} = 6.97 Hz, 1H), 1.59-1.91 (m, 2H), 0.96 (t, ³J_{H-H} = 7.16 Hz, 3H), 0.85-1.10 (m, 6H).

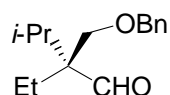
¹³C-NMR (δ/ppm, 75 MHz, CDCl₃): 180.2, 137.9, 128.4 (2C), 127.7, 126.6 (2C), 73.6, 69.6, 63.4 (C_q), 31.5, 24.0, 18.1, 17.8, 8.9.

IR (Film) (v/cm⁻¹): 2968, 1694, 1261, 1099, 712.

HR-MS für C₁₄H₁₉O₂ (M⁺): ber.: 250.1569
gef.: 250.1583

MS (EI): 250 (M⁺, <1), 141 (2), 107 (22), 91 (100).

Darstellung von (2*R*)-2-[(Benzyloxy)methyl]-2-ethyl-3-methylbutanal ((*R*)-**62**)



Nach **AAV9** wurde Alken (*S*)-**61** (493 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äquiv.) ozonolysiert und reduktiv mit PPh₃ (787 mg, 3.0 mmol, 1.5 Äquiv.) zu Aldehyd (*R*)-**62** transformiert. Nach chromatographischer Reinigung mit Flash-Silicagel wurde (2*R*)-2-[(Benzyloxy)methyl]-2-ethyl-3-methylbutanal ((*R*)-**62**) (332 mg, 1.42 mmol, 71 %, > 99 % *ee*) als farblose Flüssigkeit erhalten. Der *ee* wurde als der der Carbonsäure (*R*)-**61** angenommen.

[α]_D²⁷ = +0.8° (c = 0.75, CDCl₃) (> 99 % *ee*)

¹H-NMR (δ/ppm, 600 MHz, CDCl₃): 9.51 (s, 1H), 7.18-7.32 (m, 5H), 4.42 (s, 2H), 3.58 (d, ³J_{H-H} 9.77 Hz, 2H), 3.50 (d, ³J_{H-H} 9.77 Hz, 2H), 2.00 (sept, ³J_{H-H} 7.12 Hz, 1H), 1.60-1.69 (m, 2H), 0.75 (t, ³J_{H-H} 7.53 Hz, 3H).

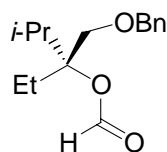
¹³C-NMR (δ/ppm, 125 MHz, CDCl₃): 206.5, 138.3, 128.3, 127.5, 127.4, 73.5, 69.3, 55.4, 29.7, 21.6, 17.8, 17.6, 8.3.

IR (v/cm⁻¹): 2967, 2932, 2879, 1725, 1498, 1103, 698.

HR-MS für C₁₅H₂₀O₂ ([M-2H]⁺): ber.: 232.1464
gef.: 232.1455

MS (EI): 232 (M-2H, <1), 141 (2), 107 (23), 105 (3), 101 (4), 98 (9), 92 (11), 91 (100).

Darstellung von (1*S*)-1-[(Benzyloxy)methyl]-1-ethyl-isobut-3-yl-formiat ((*S*)-**63**)



2-[(Benzyloxy)methyl]-2-ethyl-3-methylbutanal ((*R*)-**62**) (287 mg, 1.22 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in CH₂Cl₂ (10 mL) vorgelegt und mit MCPBA (431 mg, 2.8 mmol, 2.3 Äquiv.) behandelt. Nach 24 h Rühren bei 25 °C wurde aufgearbeitet. Dazu wurde mit wässr. ges. NaHCO₃-Lsg. versetzt und mit CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) extrahiert. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): 8.44 (s, 1H), 7.26-7.39 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.34 (sept, ³J_{H-H} = 6.92 Hz, 1H), 1.81-2.00 (m, 2H), 0.83-1.03 (m, 9H).

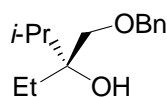
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 162.1, 137.7, 128.4 (2C), 127.8 (2C), 127.6, 88.4, 73.5, 71.7, 32.2, 24.9, 17.1, 16.8, 7.6.

IR (KBr-Pressling) (ν_{max}/cm⁻¹): 2870, 1698, 1575, 1418, 1305, 1264, 750, 720.

HR-MS für C₁₄H₂₀O ([M-CH₂O₂]⁺):
ber.: 204.1514
gef.: 204.1511

MS (EI): 204 ([M-CH₂O₂]⁺, 2), 139 (2), 107 (3), 101 (10), 98 (13), 92 (14), 91 (100), 83 (4), 69 (5), 65 (5), 57 (7), 43(8).

Darstellung von (1*R*)-1-[(Benzyloxy)methyl]-1-ethyl-2-methylpropanol ((*R*)-**64**)



Das Rohprodukt (1*S*)-1-[(Benzyloxy)methyl]-1-ethyl-isobut-3-yl-formiat ((*S*)-**63**) (1.10 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in MeOH (10 mL) mit KOH (168 mg, 3.00 mmol, 2.7 Äquiv.) versetzt und 12 h bei 25 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit H₂O (50 mL) versetzt und mit Et₂O (3 x 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässr. ges. NaHCO₃-Lsg. (100 mL) gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Nachdem die Lösungsmittel

am Rotationsverdampfer entfernt worden waren, wurde nach chromatographischer Reinigung (3*R*)-3-[(Benzyloxy)methyl]-2-methylpentan-3-ol ((*R*)-**64**) (225 mg, 1.01 mmol, 93 %, 96 % *ee*) als farblose Flüssigkeit erhalten. Der *ee* wurde nach Transformation zum freien 1,2-Diol (*R*)-**65** mittels Gaschromatographie bestimmt.

$[\alpha]_D^{25} = +0.5^\circ$ ($c = 2.30$, CDCl_3) (96 % *ee*)

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , 300 MHz, CDCl_3): 7.27-7.40 (m, 5H), 4.55 (s, 2H), 3.46 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ 9.07 Hz, 1H), 3.37 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ 9.07 Hz, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.92 (sept, $^3J_{\text{H-H}}$ 6.97 Hz, 1H), 1.47-1.69 (m, 2H), 0.84-0.95 (m, 9H).

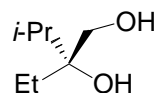
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , 75 MHz, CDCl_3): 138.3, 128.4, 127.6, 127.5, 75.4, 73.5, 73.4, 32.8, 26.8, 17.0, 16.9, 7.7.

IR (Film) (v/cm^{-1}): 3469, 2964, 1454, 1100, 1028, 698.

HR-MS für $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_2$ ($[\text{M}-3\text{H}]^+$):
ber.: 219.1386
gef.: 219.1355

MS (EI): 219 ($[\text{M}-3\text{H}]^+$, <1), 204 (1), 179 (3), 122 (6), 101 (64), 91 (100), 65 (1).

Darstellung von (2*R*)-2-Ethyl-3-methylbuta-1,2-diol ((*R*)-**65**)



(3*R*)-3-[(Benzyloxy)methyl]-2-methylpentan-3-ol ((*R*)-**64**) (0.84 mmol, 187 mg, 1.0 Äquiv.) wurde in einem ausgeheizten 100 mL-Stickstoffkolben unter Schutzgas mit Pd/C (100 mg) in THF (30 mL) vorgelegt. Die Schutzgasatmosphäre wurde durch H_2 ausgetauscht und es wurde 14 h mit Anschluß an einen Wasserstoffballon gerührt. Der Katalysator wurde durch Filtration über Celite abgetrennt. Nach vorsichtiger Evaporation des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde (2*R*)-2-Ethyl-3-methylbutan-1,2-diol ((*R*)-**65**) (54 %, 96 % *ee*) als farblose Flüssigkeit erhalten. Die Enantiomere wurden auf dem GC getrennt (Chromatogramme s. Theoretischer Teil, S. 56).

$[\alpha]_D^{25} = +1.5^\circ$ ($c = 0.65$, CDCl_3)

GC (Säule: TFA- γ -Cyclodextrin, 50 °C (5 min), 0.5 °/min, 140 °C (20 min)) : t_R/min 32.6 (*R*), 33.9 (*S*).

¹H-NMR (δ /ppm, 600 MHz, CDCl₃): 3.60 (d, ³J_{H-H} 10.99 Hz, 1H), 3.49 (d, ³J_{H-H} 11.19 Hz, 1H), 2.11 (s, 2H), 1.88 (sept, ³J_{H-H} 7.12 Hz, 1H), 1.46-1.63 (m, 2H), 0.82-0.98 (m, 9H).

¹³C-NMR (δ /ppm, 125 MHz, CDCl₃): 76.1, 65.4, 32.2, 26.2, 17.0, 16.7, 7.7.

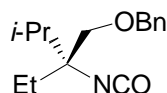
IR (Film) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3401, 2966, 1463, 1044.

HR-MS für C₇H₁₅O₂ ([M-H]⁺): ber.: 131.1150

gef.: 131.0717

MS (EI): 131 ([M-H]⁺, <1), 101 (100), 89 (94), 85 (25), 71 (72), 59 (65), 57 (51), 55 (34).

Darstellung von (1*R*)-1-Isocyanato-1-[(benzyloxy)methyl]-1-ethyl-2-methyl-propan ((*R*)-**66**)



(2*R*)-2-[(Benzyloxy)methyl]-2-ethyl-3-methylbutansäure ((*R*)-**62**) (206 mg, 0.82 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in Toluol (7 mL) vorgelegt und mit Diphenylazidophosphat (305 mg, 238 μ L, 1.11 mmol, 1.4 Äquiv.) und NEt₃ (138 μ L, 0.98 mmol, 1.4 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde nun 2.5 h auf 110 °C erhitzt. Danach war die Reaktion beendet (GC/MS-Kontrolle), und es wurde nach Abkühlen mit Et₂O (80 mL) versetzt. Die organische Phase wurde mit H₂O (3 x 80 mL) gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt chromatographisch (Flash-Silicagel) gereinigt. (1*R*)-1-Isocyanato-1-[(benzyloxy)methyl]-1-ethyl-2-methyl-propan ((*R*)-**66**) (162 mg, 0.65 mmol, 79 %, > 99 % *ee*) wurde als farbloses Öl erhalten. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte nach Transformation von ((*R*)-**66**) in das Harnstoffderivat ((*R*)-**67**) und HPLC-Analyse.

$[\alpha]_D^{27} = +0.7^\circ$ ($c = 0.78$, CDCl₃)

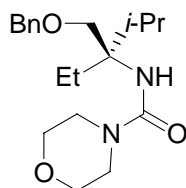
¹H-NMR (δ /ppm, 300 MHz, CDCl₃): 7.23-7.45 (m, 5H), 4.48-4.65 (m, 2H), 3.36-3.55 (m, 2H), 1.97 (sept, ³J_{H-H} = 6.86 Hz, 1H), 1.57-1.83 (m, 2H), 0.85-0.96 (m, 9H).

¹³C-NMR (δ /ppm, 75 MHz, CDCl₃): 138.0, 128.4, 127.7, 127.5, 124.3, 73.4, 72.3, 67.1, 32.7, 27.5, 17.3, 17.2, 8.3.

IR (Film) (ν /cm⁻¹): 2964, 2252, 1261, 1096, 1020, 800.

HR-MS für C₁₃H₁₆NO₂ ([M-C₂H₅]⁺): ber.: 218.1181

gef.: 218.1152

MS (EI): 218 ($[M-C_2H_5]^+$, 3), 204 (39), 176 (4), 126 (56), 91 (100), 70 (17), 41 (5).**Darstellung von (1*R*)-*N*-{1-[(Benzyloxy)methyl]-1-ethyl-2-methylpropyl}morpholin-4-carboxamid ((*R*)-67)**

(1*R*)-1-Isocyanato-1-[(benzyloxy)methyl]-1-ethyl-2-methyl-propan ((*R*)-66) (82 mg, 0.33 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in einem ausheizten 25mL-Stickstoffkolben in CH₂Cl₂ (4 mL) bei 0 °C vorgelegt und mit Morpholin (31 mL, 0.36 mmol, 1.2 Äquiv.), gelöst in CH₂Cl₂ (0.5 mL), versetzt. Dann wurde 5 h bei 25 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit wässr. HCl-Lsg. (2 x 20 mL, 10 Vol.-%) und H₂O (2 x 20 mL) gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit NaSO₄ getrocknet. Das so erhaltene Rohprodukt (*R*)-67 (80 mg) konnte mittels HPLC in seine Enantiomere getrennt werden (Chromatogramme s. Theoretischer Teil, S. 58).

HPLC (Säule: Chiracel OD; *n*-Heptan/*i*-PrOH = 95/5, 0.2mL/min): t_R /min 59.8 (*R*), 65.7 (*S*).

¹H-NMR (δ/ppm, 300 MHz, CDCl₃): 7.18-7.30 (m, 5H), 4.90 (br, 1H), 4.42 (s, 2H), 53.56 (t, ³*J*_{H-H} = 5.09 Hz, 4H), 3.52 (d, ³*J*_{H-H} = 9.29 Hz, 1H), 3.40 (d, ³*J*_{H-H} = 9.19 Hz, 1H), 3.19 (t, ³*J*_{H-H} = 5.08 Hz, 4H), 2.34-2.52 (m, 1H), 1.88-2.09 (m, 1H), 1.43-1.60 (m, 1H), 0.77-0.88 (m, 9H).

¹³C-NMR (δ/ppm, 75 MHz, CDCl₃): 157.1, 138.1, 128.3 (2C), 127.6, 127.3 (2C), 73.3, 72.0, 66.5 (2C), 60.2, 44.1 (2C), 33.5, 26.8, 18.2, 17.4, 8.7.

IR (Film) (ν/cm⁻¹): 2963, 2921, 2855, 1644, 1515, 1454, 1386, 1368, 1256, 1119, 1020, 802, 738, 699.

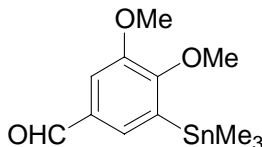
HR-MS für C₁₉H₃₁N₂O₃ ($[M+H]^+$): ber.: 335.2334

gef.: 335.2308

MS (EI): 335 ($[M+H]^+$, <1), 319 (3), 291 (49), 213 (84), 183 (34), 114 (100), 91 (91), 70 (44).

11 Experimente zu Funktionalisierten Diarylzinkorganen

Darstellung von 3,4-Dimethoxy-5-(trimethylstannyl)benzaldehyd (70)



4,5-Dimethoxy-3-iodbenzaldehyd (584 mg, 2.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und Li(acac) (21 mg, 0.20 mmol, 0.10 Äquiv.) wurden in einem ausgeheizten 25 mL-Stickstoffkolben unter Schutzgas in NMP (1.5 mL) bei 0 °C vorgelegt. Dazu wurde bei 0 °C *sek*-Bu₂Zn (1.8 mL, 1.1 mmol, 0.6 M in Et₂O) gegeben. Nach 10 h war der Austausch vollständig (GC/MS-Kontrolle). Dazu wurde bei 25 °C ClSnMe₃ (3.00 mL, 3.00 mmol, 1 M in THF, 1.5 Äquiv.) gegeben und 12 h bei 25 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit wässr. ges. NH₄Cl-Lsg. (5 mL) versetzt und nach Zugabe von H₂O (80 mL) mit Et₂O (3 x 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄). Nach Entfernen der Lösungsmittel wurde das Rohprodukt chromatographisch aufgereinigt. 3,4-Dimethoxy-5-(trimethylstannyl)benzaldehyd (**70**) (199 mg, 1.20 mmol, 60 %) fiel als leicht gelbliche, viskose Flüssigkeit an.

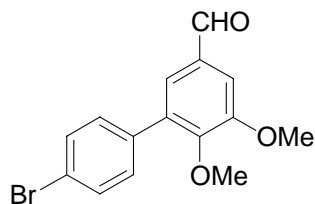
¹H-NMR (δ/ppm, 300 MHz, CDCl₃): 9.91 (s, 1H), 7.39-7.55 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 0.33 (s, 9H).

¹³C-NMR (δ/ppm, 75 MHz, CDCl₃): 191.6, 158.5, 151.9, 136.2, 133.1, 132.6, 111.7, 60.8, 55.6, -8.9.

IR (Film) (ν_{max}/cm⁻¹): 2919, 1691, 1582, 1460, 1411 1381, 1270, 1137, 1049, 1005, 774.

HR-MS für C₁₂H₁₈O₃Sn (M⁺): ber.: 330.0278
gef.: 330.0281

MS (EI): 330 (M⁺, <1), 315 (100), 300 (28), 285 (10), 270 (7), 225 (3), 157 (4), 135 (4).

Darstellung von 4'-Brom-5,6-methoxybiphenyl-3-carbaldehyd (71)

4,5-Dimethoxy-3-iodbenzaldehyd (584 mg, 2.00 mmol, 1.00 Äquiv) und Li(acac) (21 mg, 0.20 mmol, 0.10 Äquiv.) wurden in einem ausgeheizten 25 mL-Stickstoffkolben unter Schutzgas in NMP (1.5 mL) bei 0 °C vorgelegt. Dazu wurde bei 0 °C *sek*-Bu₂Zn (1.8 mL, 1.1 mmol, 0.6 M in Et₂O) gegeben. Nach 10 h war der Austausch vollständig (GC/MS-Kontrolle). Für die Kreuzkupplung wurde in einem zweiten ausgeheizten 25 mL-Stickstoffkolben Pd(PPh₃)₄ (55 mg, 0.05 mmol, 3 mol %) in THF (2 mL) vorgelegt und 1-Brom-4-iodbenzol (453 mg, 1.60 mmol, 0.80 Äquiv.) zugegeben. Die frisch dargestellte Diarylzinklösung wurde bei 0 °C zugegeben. Anschließend folgte 12-stündiges Rühren bei 25 °C. Zur Aufarbeitung wurde mit wässr. ges. NH₄Cl-Lsg. (5 mL) versetzt und nach Zugabe von H₂O (80 mL) mit Et₂O (3 x 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄). Nach Entfernen der Lösungsmittel wurde das Rohprodukt chromatographisch aufgereinigt. 4'-Brom-5,6-methoxybiphenyl-3-carbaldehyd (**71**) (393 mg, 1.22 mmol, 76 %) wurde als farblose Kristalle erhalten.

Smp.: 111.8-112.3 °C.

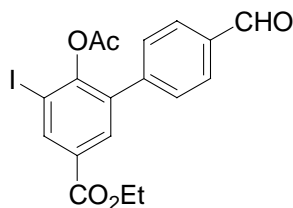
¹H-NMR (δ/ppm, 300 MHz, CDCl₃): 9.93 (s, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.39-7.46 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, 75 MHz, CDCl₃): 191.0, 153.8, 151.8, 135.9, 134.9, 132.5, 131.5 (2C), 130.8 (2C), 126.7, 122.1, 110.0, 60.8, 56.1.

IR (Film) (ν_{max}/cm⁻¹): 3436, 1701, 1582, 1345, 1258, 1136, 1001, 822.

HR-MS für C₁₅H₁₃O₃ (M⁺):
ber.: 320.0048
gef.: 320.0049

MS (EI): 320 (65, M⁺), 226 (100), 198 (20), 183 (8), 155 (18), 126 (34).

Darstellung von Ethyl-6-(Acetyloxy)-4'-formyl-5-iodbiphenyl-3-carboxylat (74)

Ethyl 4-(acetyloxy)-3,5-diiodobenzoat (920 mg, 2.00 mmol, 1.00 Äquiv) und Li(acac) (21 mg, 0.20 mmol, 0.10 Äquiv.) wurden in einem ausgeheizten 25 mL-Stickstoffkolben unter Schutzgas in NMP (1.5 mL) bei 0 °C vorgelegt. Dazu wurde bei 0 °C *sek*-Bu₂Zn (1.8 mL, 1.1 mmol, 0.6 M in Et₂O) gegeben. Nach 10 h war der Austausch vollständig (GC/MS-Kontrolle). Für die Kreuzkupplung wurde in einem zweiten ausgeheizten 25 mL-Stickstoffkolben Pd(PPh₃)₄ (55 mg, 0.05 mmol, 3 mol %) in THF (2 mL) vorgelegt und 4-Iodobenzaldehyd (371 mg, 1.60 mmol, 0.80 Äquiv.) zugegeben. Dazu wurde die frisch dargestellte Diarylzinklösung bei 0 °C gegeben. Anschließend folgte 12-stündiges Rühren bei 25 °C. Zur Aufarbeitung wurde mit wässr. ges. NH₄Cl-Lsg. (5 mL) versetzt, nach Zugabe von H₂O (80 mL) mit Et₂O (3 x 80 mL) extrahiert, und die vereinigten Phasen wurden getrocknet (MgSO₄). Nach Entfernen der Lösungsmittel wurde das Rohprodukt chromatographisch aufgereinigt. Ethyl-6-(Acetyloxy)-4'-formyl-5-iodbiphenyl-3-carboxylat (74) (583 mg, 1.33 mmol, 83 %) wurde als farblose Kristalle erhalten.

Smp.: 124.9-126.0 °C

¹H-NMR (δ/ppm, 600 MHz, CDCl₃): 10.07 (s, 1H), 8.53 (d, ³J_{H-H} = 1.72 Hz, 1H), 8.05 (d, ³J_{H-H} = 1.72 Hz, 1H), 7.95 (d, ³J_{H-H} = 8.17 Hz, 2H), 7.59 (d, ³J_{H-H} = 7.95 Hz, 2H), 4.40 (q, ³J_{H-H} = 7.09 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.40 (t, ³J_{H-H} = 7.09 Hz, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, 150 MHz, CDCl₃): 191.7, 167.4, 164.2, 151.9, 142.7, 140.5, 135.9, 135.3, 132.0, 130.3, 129.8 (2C), 129.5 (2C), 92.3, 61.7, 21.0, 14.3.

IR (Film) (ν_{max}/cm⁻¹): 1768, 1721, 1698, 1606, 1367, 1301, 1241, 1171, 1048, 841, 766.

HR-MS für C₁₈H₁₅IO₅ (M⁺):
ber.: 437.9964
gef.: 437.9968

MS (EI): 30 (M⁺, <1), 315 (100), 300 (28), 285 (10), 270 (7), 225 (3)

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac	Acetyl
Äquiv.	Äquivalente
atm.	Atmosphäre
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Bu	<i>n</i> -Butyl
<i>t</i> -BuOOH	<i>t</i> -Butylhydroperoxid
c	Konzentration
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
d	Tag
dba	Dibenzylidenaceton
DC	Dünnschichtchromatographie
<i>de</i>	Diastereomerenüberschuss
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMF	Dimethylformamid
dppf	1,1'-Bisdiphenylphosphinferrocen
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis (diastereomeric ratio)
EA	Elementaranalyse
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess)
EI	Elektronenstoßionisation
Et	Ethyl
FAB	Fast-Atom Bombardment
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
gef.	gefunden
h	Stunde
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
<i>i</i> -	iso-
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
konst.	konstant

LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lsg.	Lösung
M	molar (Konzentrationsangabe)
m	milli
<i>m-</i>	meta
μ	mikro (10 ⁻⁶)
Me	Methyl
MeOH	Methanol
min	Minute
MS	Massenspektroskopie
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidon
NMR	Kernresonanzspektroskopie (nuclear magnetic resonance)
N	normal (Konzentrationsangabe)
<i>n-</i>	normal (unverzweigte Kohlenstoffkette)
Neopent	Neopentylrest
n. b.	nicht bestimmt
Ph	Phenyl
Pr	Propyl
PrOH	Propanol
R	organischer Rest
S.	Seite
Sdp.	Siedepunkt
<i>sek-</i>	sekundär
Smp.	Schmelzpunkt
<i>t-</i>	tertiär
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	<i>t</i> -Butyldimethylsilylgruppe
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
THF	Tetrahydrofuran
<i>t_R</i>	Retentionszeit
verd.	verdünnt
wässr.	wässrig

Lebenslauf

Name: Helena B. Leuser
Geburtsdatum: 15. Mai 1975
Geburtsort: Meersburg / Bodenseekreis
Staatsangehörigkeit: deutsch

Ausbildung:

- seit **10/2001** Promotion unter der Anleitung von Prof. Dr. P. Knochel am Organisch-Chem. Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München, Thema:
„Kupferkatalysierte Stereo- und Regioselektive Allylische Substitutionsreaktionen mit Zinkorganen.“
- 10/1994 – 01/2001** Studium der Chemie an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Abschluss: Diplom-Chemiker.
- 12/2000** Dr. Sophie-Bernthsen-Stipendium (Dr. Sophie-Bernthsen-Stiftung, Heidelberg).
- 04/2000 - 01/2001** Diplomarbeit unter der Anleitung von Prof. Dr. G. Huttner am Anorgan.-Chem. Institut der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Thema:
„Festphasensynthese von Rhodium-Terpyridin-Komplexen.“
- 11/1997 – 03/1998** Forschungsaufenthalt am "Centre National de la Recherche Scientifique" (CNRS) in Toulouse, Frankreich, in der Arbeitsgruppe von Dr. S. Sabo-Etienne und Dr. B. Chaudret, Thema:
„Bis-(η^2 -Si-H)-Ru-Disilan-Komplexe – Synthese und Katalyt. Studien.“ mit einem Stipendium des EU-Sokrates-Programmes.
- 06/1994** Allgemeine Hochschulreife, Graf-Zeppelin-Gymnasium, Friedrichshafen (Baden-Württemberg).

Publikationen:

- 1) N. Harrington-Frost, H. Leuser, M. I. Calaza, F. F. Kneisel, P. Knochel, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2111-2114.
“Highly Stereoselective Anti-S_N2' Substitutions of (Z)-Allylic Pentafluorobenzoates with Polyfunctionalized Zinc-Copper Reagents.”
- 2) F. Delpech, J. Mansas, H. Leuser, S. Sabo-Etienne, B. Chaudret, *Organometallics* **2000**, *19*, 5750-5757.
“Ruthenium-Catalyzed Silylation of Ethylene by Disilanes.”

Buchbeiträge/Reviews:

- 1) Paul Knochel, Helena Leuser, Liu-Zhu Gong, Sylvie Perrone, Florian F. Kneisel, "Polyfunctional Zinc Organometallics for Organic Synthesis", in "Functionalized Organometallics. Applications in Synthesis." P. Knochel, Ed., Wiley-VCH, **2005**, im Druck.

Posterbeiträge:

- 1) H. Leuser, F. Liron, F. F. Kneisel, Jahrestagung der GDCh, München **2003**, Poster ORG-ALL 137: "Enantioselective Copper-Mediated Allylic Substitutions: An Efficient Method for the Preparation of Enantiomerically Enriched Quaternary Centers."

Tätigkeiten/Praktika:

Mehrfache Betreuung des chemischen Praktikums für Mediziner an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg und an der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Sprachkenntnisse:

Deutsch	Muttersprache
Englisch	Fließend in Wort und Schrift.
Französisch	Fließend in Wort und Schrift.
Latein	Latinum

München, 17. Januar 2005.