

**Palladium-katalysierte enantioselektive Synthese  
allylischer Thiocarboxylate und Palladium-katalysierte  
Deracemisierung allylischer Carbonate**

Von der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften der Rheinisch-  
Westfälischen Technischen Hochschule Aachen zur Erlangung des akademischen  
Grades eines Doktors der Naturwissenschaften genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Diplom-Chemiker  
Bernhard Johannes Lüssem

aus Düren

Berichter: Universitätsprofessor Dr. H.-J. Gais  
Universitätsprofessor Dr. D. Enders

Tag der mündlichen Prüfung: 16. März 2004



Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 1999 bis März 2004 am Institut für Organische Chemie der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. H.-J. Gais durchgeführt.



## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PROF. DR. H.-J. GAIS für die zahlreichen anregenden Diskussionen, die Unterstützung bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit und für die Bereitstellung von Laboratorium und optimaler Arbeitsbedingungen.

Herrn PROF. DR. D. ENDERS danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Allen Mitgliedern des Instituts für Organische Chemie danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre. Besonders hilfreich waren die vielen Vorschläge und kritischen Anmerkungen der „Palladium-Untergruppe“.

Frau CORNELIA VERMEEREN danke ich für ihren großen Einsatz bei zahlreichen gaschromatographischen Trennungen und die präparativen HPLC Trennungen. Besonderer Dank gilt auch Frau URSULA RIPKENS und Frau MAGDALENA GROSCH für die durchgeführten HPLC-Trennungen. Vielen Dank auch an Herrn DR. J. RUNSINK, Frau ANNETTE MÜLLER, Frau CLAUDIA DITTRICH, Frau KERSTIN GLENSK, Frau SILKE KÜPPER und Frau FATMA VURAL für die Durchführung, sowie Herrn DR. W. BETTRAY und Herrn DR. G. GEIBEL für die Bereitstellung der analytischen Methoden.

Frau EVELYN KÜPPER danke ich für die tatkräftige präparative Unterstützung im Rahmen ihrer Ausbildung zur Chemielaborantin.

Für die kritische Durchsicht des Manuskripts danke ich Frau SABINE ENGELS, Herrn DIPL.-CHEM. THOMAS JAGUSCH, Herrn DIPL.-CHEM GUIDO KRAMP, Herrn DIPL.-CHEM. KARSTEN LÜTTGEN und Herrn DIPL.-CHEM. MARC VAN DE SANDE.

Nicht zuletzt danken möchte ich auch meiner Familie und meinen Freunden, die mir während meines Studiums und bei der Durchführung dieser Arbeit immer mit Rat und Tat zur Seite standen.



Teile dieser Arbeit wurden bereits auszugsweise veröffentlicht:

Palladium-Catalyzed Deracemization of Allylic Carbonates in Water with Formation of Allylic Alcohols: Hydrogen Carbonate Ion as Nucleophile in the Palladium-Catalyzed Allylic Substitution and Kinetic Resolution, B. J. Lüssem, H.-J. Gais, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6066-6067.

Study of the Palladium-Catalyzed Enantioselective Allylic Alkylation of Thiocarboxylate Ions: Asymmetric Synthesis of Allylic Thioesters, and Memory Effect/Dynamic Kinetic Resolution of Allylic Esters, B. J. Lüssem, H.-J. Gais, *J. Org. Chem.* **2004**, im Druck.



Meinem Vater



|            |                                                                                                                                                                |           |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b>   | <b>EINLEITUNG</b>                                                                                                                                              | <b>1</b>  |
| <b>2</b>   | <b>AUFGABENSTELLUNG</b>                                                                                                                                        | <b>7</b>  |
| <b>3</b>   | <b>HAUPTTEIL</b>                                                                                                                                               | <b>9</b>  |
| <b>3.1</b> | <b>Synthese des Liganden und des Präkatalysators</b>                                                                                                           | <b>9</b>  |
| 3.1.1      | Synthese von (+)-1,2-Bis- <i>N</i> -(2-diphenylphosphinobenzoyl)-<br>(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-diaminocyclohexan ( <b>12</b> )                                 | 9         |
| 3.1.2      | Synthese von (–)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-Diaminocyclohexan ( <b>17</b> )                                                                                     | 10        |
| 3.1.3      | Synthese von 2-Diphenylphosphinobenzoessäure ( <b>16</b> )                                                                                                     | 11        |
| 3.1.4      | Synthese von Dibenzylidenaceton ( <b>21</b> )                                                                                                                  | 11        |
| 3.1.5      | Synthese von Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium·CHCl <sub>3</sub> (PDA)                                                                                       | 12        |
| <b>3.2</b> | <b>Synthese der allylischen Alkohole</b>                                                                                                                       | <b>13</b> |
| 3.2.1      | Synthese der acyclischen allylischen Alkohole                                                                                                                  | 13        |
| 3.2.2      | Synthese der cyclischen allylischen Alkohole                                                                                                                   | 14        |
| <b>3.3</b> | <b>Synthese der allylischen Carbonate</b>                                                                                                                      | <b>17</b> |
| <b>3.4</b> | <b>Synthese der allylischen Ester</b>                                                                                                                          | <b>18</b> |
| 3.4.1      | Synthese der allylischen Acetate                                                                                                                               | 18        |
| 3.4.2      | Synthese diverser allylischer 2-Cyclopentenylester                                                                                                             | 19        |
| <b>3.5</b> | <b>Synthese der Nukleophile</b>                                                                                                                                | <b>21</b> |
| 3.5.1      | Synthese der Thiocarboxylate                                                                                                                                   | 21        |
| 3.5.2      | Synthese von 2-Thiopyrrolidon ( <b>61</b> )                                                                                                                    | 22        |
| <b>3.6</b> | <b>Pd-katalysierte Substitution allylischer Carbonate mit<br/>Kaliumthioacetat (<b>57</b>)</b>                                                                 | <b>23</b> |
| 3.6.1      | Pd-katalysierte Substitution cyclischer allylischer Carbonate mit<br>Kaliumthioacetat ( <b>57</b> )                                                            | 23        |
| 3.6.2      | Pd-katalysierte Substitution acyclischer allylischer Carbonate mit<br>Kaliumthioacetat ( <b>57</b> )                                                           | 27        |
| 3.6.3      | Versuche zur Modifizierung der Pd-katalysierten Substitution<br>von 2-Cyclohexenylmethylcarbonat ( <i>rac</i> - <b>42</b> ) mit Kaliumthioacetat ( <b>57</b> ) | 32        |

|             |                                                                                                                                                       |           |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.6.4       | Bestimmung der absoluten Konfiguration                                                                                                                | 33        |
| <b>3.7</b>  | <b>Pd-katalysierte Substitution allylischer Carbonate mit Kaliumthiobenzoat (58)</b>                                                                  | <b>36</b> |
| 3.7.1       | Pd-katalysierte Substitution cyclischer allylischer Carbonate mit Kaliumthiobenzoat (58)                                                              | 37        |
| 3.7.2       | Pd-katalysierte Substitution acyclischer allylischer Carbonate mit Kaliumthiobenzoat (58)                                                             | 41        |
| 3.7.3       | Bestimmung der absoluten Konfiguration                                                                                                                | 44        |
| <b>3.8</b>  | <b>Das Modell der Pd-katalysierten enantioselektiven Substitution mit Ligand 12</b>                                                                   | <b>46</b> |
| <b>3.9</b>  | <b>Allylalkohol als Nebenprodukt bei der Pd-katalysierten Substitution allylischer Carbonate mit Kaliumthioacetat (57) und Kaliumthiobenzoat (58)</b> | <b>50</b> |
| 3.9.1       | Bestimmung der absoluten Konfiguration der allylischen Alkohole                                                                                       | 53        |
| <b>3.10</b> | <b>Pd-katalysierte kinetische Racematspaltung allylischer Acetate und Carbonate</b>                                                                   | <b>54</b> |
| 3.10.1      | Einleitung                                                                                                                                            | 54        |
| 3.10.2      | Pd-katalysierte kinetische Racematspaltung allylischer Carbonate                                                                                      | 61        |
| 3.10.3      | Pd-katalysierte kinetische Racematspaltung cyclischer allylischer Acetate                                                                             | 62        |
| 3.10.4      | Pd-katalysierte kinetische Racematspaltung acyclischer allylischer Acetate                                                                            | 66        |
| 3.10.5      | Bestimmung der absoluten Konfiguration                                                                                                                | 67        |
| <b>3.11</b> | <b>Memory Effect</b>                                                                                                                                  | <b>69</b> |
| 3.11.1      | Untersuchungen zum Memory Effect anhand der Pd-katalysierten Substitution von Cyclopentenylacetat <i>rac</i> -47 mit 57                               | 75        |
| 3.11.2      | Synthese der enantiomerenreinen ( <i>R</i> )- und ( <i>S</i> )-2-Cyclopentenylacetate (47)                                                            | 78        |
| 3.11.3      | Untersuchungen des Memory Effects anhand der Pd-katalysierten Substitution der enantiomerenreinen Acetate ( <i>R</i> )- und ( <i>S</i> )-47 mit 57    | 80        |

|             |                                                                                                                                                                        |            |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3.11.4      | Untersuchung von Abgangsgruppeneffekten bei der Pd-katalysierten Substitution von Cyclopentenylderivaten mit Kaliumthioacetat ( <b>57</b> )                            | 82         |
| 3.11.5      | Bestimmung der absoluten Konfigurationen                                                                                                                               | 83         |
| <b>3.12</b> | <b>Pd-katalysierte Substitution von 2-Cyclohexenylmethylcarbonat (<i>rac</i>-<b>42</b>) mit Thiopyrrolidon</b>                                                         | <b>84</b>  |
| <b>3.13</b> | <b>Pd-katalysierte Deracemisierung allylischer Carbonate und Acetate</b>                                                                                               | <b>86</b>  |
| 3.13.1      | Überlegungen zum Mechanismus der Pd-katalysierten Deracemisierung allylischer Carbonate                                                                                | 92         |
| 3.13.2      | Pd-katalysierte Deracemisierung allylischer Carbonate                                                                                                                  | 92         |
| 3.13.3      | Pd-katalysierte Deracemisierung allylischer Acetate in Gegenwart von $\text{KHCO}_3$                                                                                   | 95         |
| 3.13.4      | Bestimmung der absoluten Konfiguration                                                                                                                                 | 100        |
| <b>4</b>    | <b>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK</b>                                                                                                                                    | <b>103</b> |
| <b>5</b>    | <b>EXPERIMENTELLER TEIL</b>                                                                                                                                            | <b>111</b> |
| <b>5.1</b>  | <b>Allgemeines</b>                                                                                                                                                     | <b>111</b> |
| 5.1.1       | Analytik und Arbeitsweise                                                                                                                                              | 111        |
| 5.1.2       | Lösungsmittel und Reagenzien                                                                                                                                           | 115        |
| 5.1.3       | Arbeitstechnik für metallorganische Reaktionen                                                                                                                         | 116        |
| <b>5.2</b>  | <b>Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)</b>                                                                                                                            | <b>117</b> |
| 5.2.1       | Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese allylischer Carbonate (AAV 1)                                                                                                | 117        |
| 5.2.2       | Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Pd-katalysierten Substitution allylischer Carbonate mit Kaliumthioacetat ( <b>57</b> ) (AAV 2)                                        | 117        |
| 5.2.3       | Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Pd-katalysierten Substitution allylischer Carbonate mit Kaliumthiobenzoat ( <b>58</b> ) (AAV 3)                                       | 118        |
| 5.2.4       | Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Pd-katalysierten Substitution von allylischen Acetaten mit Kaliumthioacetat ( <b>57</b> ) und Kaliumthiobenzoat ( <b>58</b> ) (AAV 4) | 119        |

|            |                                                                                                                                                  |            |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 5.2.5      | Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Pd-katalysierten Deracemisierung allylischer Alkohole ausgehend von allylischen Carbonaten und Acetaten (AAV 5) | 120        |
| <b>5.3</b> | <b>Synthese des Liganden (+)-1,2-Bis-N-(2-diphenylphosphino-benzoyl)-(1R,2R)-diamino-cyclohexan (12)</b>                                         | <b>121</b> |
| 5.3.1      | Synthese von (–)-(1R,2R)-Diamino-cyclohexan-tartrat ( <b>18</b> )                                                                                | 121        |
| 5.3.2      | Spaltung des Tartrats <b>18</b> zum (1R,2R)-1,2-Diamino-cyclohexan ((1R,2R)- <b>17</b> )                                                         | 121        |
| 5.3.3      | Synthese von (1R,2R)-Di(trifluoressigsäure)cyclohexylamid ((1R,2R)- <b>19</b> )                                                                  | 122        |
| 5.3.4      | Synthese von 2-Diphenylphosphinobenzoessäure ( <b>16</b> )                                                                                       | 122        |
| 5.3.5      | Synthese von (+)-1,2-Bis-N-(2-diphenylphosphinobenzoyl)-(1R,2R)-diamino-cyclohexan ( <b>12</b> )                                                 | 124        |
| <b>5.4</b> | <b>Synthese von Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium·CHCl<sub>3</sub></b>                                                                        | <b>126</b> |
| 5.4.1      | Synthese von Dibenzylidenacetone ( <b>21</b> )                                                                                                   | 126        |
| 5.4.2      | Synthese von Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium·CHCl <sub>3</sub>                                                                              | 127        |
| <b>5.5</b> | <b>Synthese der allylischen Alkohole</b>                                                                                                         | <b>128</b> |
| 5.5.1      | Synthese von (±)-(E)-3-Penten-2-ol ( <i>rac</i> - <b>23</b> )                                                                                    | 128        |
| 5.5.2      | Synthese von (±)-(E)-4-Hepten-3-ol ( <i>rac</i> - <b>25</b> )                                                                                    | 129        |
| 5.5.3      | Synthese von (±)-2-Cyclopentenol ( <i>rac</i> - <b>28</b> )                                                                                      | 130        |
| 5.5.4      | Synthese von (±)-2-Cyclohexenol ( <i>rac</i> - <b>29</b> )                                                                                       | 131        |
| 5.5.5      | Synthese von (±)-2-Cycloheptenol ( <i>rac</i> - <b>36</b> )                                                                                      | 133        |
| 5.5.6      | Synthese von (±)-2-Cyclooctenol ( <i>rac</i> - <b>37</b> )                                                                                       | 135        |
| <b>5.6</b> | <b>Synthese der allylischen Carbonate</b>                                                                                                        | <b>138</b> |
| 5.6.1      | Synthese von (±)-(E)-2-Pent-3-enylmethylcarbonat ( <i>rac</i> - <b>39</b> )                                                                      | 138        |
| 5.6.2      | Synthese von (±)-(E)-3-Hept-4-enylmethylcarbonat ( <i>rac</i> - <b>40</b> )                                                                      | 138        |
| 5.6.3      | Synthese von (±)-2-Cyclopentenylmethylcarbonat ( <i>rac</i> - <b>41</b> )                                                                        | 139        |
| 5.6.4      | Synthese von (±)-2-Cyclohexenylmethylcarbonat ( <i>rac</i> - <b>42</b> )                                                                         | 140        |
| 5.6.5      | Synthese von (±)-2-Cycloheptenylmethylcarbonat ( <i>rac</i> - <b>43</b> )                                                                        | 141        |
| 5.6.6      | Synthese von (±)-2-Cyclooctenylmethylcarbonat ( <i>rac</i> - <b>44</b> )                                                                         | 142        |

|             |                                                                                                              |            |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>5.7</b>  | <b>Synthese der allylischen Acetate</b>                                                                      | <b>143</b> |
| 5.7.1       | Synthese von ( $\pm$ )-( <i>E</i> )-2-Pent-3-enylacetat ( <i>rac</i> - <b>46</b> )                           | 143        |
| 5.7.2       | Synthese von ( $\pm$ )-2-Cyclopentenylacetat ( <i>rac</i> - <b>47</b> )                                      | 144        |
| 5.7.3       | Synthese von ( $\pm$ )-2-Cyclohexenylacetat ( <i>rac</i> - <b>48</b> )                                       | 145        |
| 5.7.4       | Synthese von ( $\pm$ )-2-Cycloheptenylacetat ( <i>rac</i> - <b>49</b> )                                      | 147        |
| <b>5.8</b>  | <b>Synthese diverser 2-Cyclopentenyllderivate</b>                                                            | <b>149</b> |
| 5.8.1       | Synthese von ( $\pm$ )-Benzoessäurecyclopent-2-enylester ( <i>rac</i> - <b>50</b> )                          | 149        |
| 5.8.2       | Synthese von ( $\pm$ )-1-Naphthoesäurecyclopent-2-enylester ( <i>rac</i> - <b>52</b> )                       | 150        |
| 5.8.3       | Synthese von ( <i>S</i> )-Boc-Phenylalanin-( <i>rac</i> )-cyclopent-2-enylester ( <b>51</b> )                | 151        |
| <b>5.9</b>  | <b>Synthese der Nukleophile</b>                                                                              | <b>153</b> |
| 5.9.1       | Kaliumthioacetat ( <b>57</b> )                                                                               | 153        |
| 5.9.2       | Synthese von Kaliumthiobenzoat ( <b>58</b> ) und Caesiumthiobenzoat ( <b>59</b> )                            | 153        |
| 5.9.3       | Synthese von 2-Thiopyrrolidon ( <b>61</b> )                                                                  | 154        |
| <b>5.10</b> | <b>Pd-katalysierte Substitution allylischer Carbonate mit Kaliumthioacetat (<b>57</b>)</b>                   | <b>156</b> |
| 5.10.1      | Synthese von ( <i>S</i> )-Thioessigsäure- <i>S</i> -cyclopent-2-enylester ( <b>62</b> )                      | 156        |
| 5.10.2      | Synthese von ( <i>S</i> )-Thioessigsäure- <i>S</i> -cyclohex-2-enylester ( <b>63</b> )                       | 159        |
| 5.10.3      | Synthese von ( <i>S</i> )-Thioessigsäure- <i>S</i> -cyclohept-2-enylester ( <b>64</b> )                      | 163        |
| 5.10.4      | Synthese von ( <i>S</i> )-Thioessigsäure- <i>S</i> -cyclooct-2-enylester ( <b>65</b> )                       | 165        |
| 5.10.5      | Synthese von ( <i>R</i> )-( <i>E</i> )-Thioessigsäure- <i>S</i> -(1-methyl-but-2-enyl)-ester ( <b>66</b> )   | 168        |
| 5.10.6      | Synthese von ( <i>R</i> )-( <i>E</i> )-Thioessigsäure- <i>S</i> -(1-ethyl-pent-2-enyl)-ester ( <b>70</b> )   | 170        |
| <b>5.11</b> | <b>Pd-katalysierte Substitutionen allylischer Carbonate mit Kaliumthiobenzoat (<b>58</b>)</b>                | <b>173</b> |
| 5.11.1      | Synthese von ( <i>S</i> )-Thiobenzoessäure- <i>S</i> -cyclopent-2-enylester ( <b>71</b> )                    | 173        |
| 5.11.2      | Synthese von ( <i>S</i> )-Thiobenzoessäure- <i>S</i> -cyclohex-2-enylester ( <b>72</b> )                     | 176        |
| 5.11.3      | Synthese von ( <i>S</i> )-Thiobenzoessäure- <i>S</i> -cyclohept-2-enylester ( <b>73</b> )                    | 178        |
| 5.11.4      | Synthese von ( <i>S</i> )-Thiobenzoessäure- <i>S</i> -cyclooct-2-enylester ( <b>76</b> )                     | 181        |
| 5.11.5      | Synthese von ( <i>R</i> )-( <i>E</i> )-Thiobenzoessäure- <i>S</i> -(1-methyl-but-2-enyl)-ester ( <b>77</b> ) | 184        |

|             |                                                                                                                                                                                             |            |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 5.11.6      | Synthese von ( <i>R</i> )-( <i>E</i> )-Thiobenzoessäure- <i>S</i> -(1-ethyl-pent-2-enyl)-ester ( <b>78</b> )                                                                                | 187        |
| <b>5.12</b> | <b>Pd-katalysierte Kinetische Racematspaltung allylischer Acetate mit Kaliumthioacetat (<b>57</b>) und Kaliumthiobenzoat (<b>58</b>)</b>                                                    | <b>191</b> |
| 5.12.1      | Kinetische Racematspaltung von 2-Cyclopentenylacetat ( <i>rac</i> - <b>47</b> ) mit Kaliumthioacetat ( <b>57</b> )                                                                          | 191        |
| 5.12.2      | Kinetische Racematspaltung von 2-Cyclohexenylacetat ( <i>rac</i> - <b>48</b> ) mit Kaliumthioacetat ( <b>57</b> )                                                                           | 193        |
| 5.12.3      | Kinetische Racematspaltung von 2-Cycloheptenylacetat ( <i>rac</i> - <b>49</b> ) mit Kaliumthioacetat ( <b>57</b> )                                                                          | 194        |
| 5.12.4      | Kinetische Racematspaltung von ( $\pm$ )-( <i>E</i> )-2-Pent-3-enylacetat ( <i>rac</i> - <b>46</b> ) mit Kaliumthioacetat ( <b>57</b> )                                                     | 195        |
| 5.12.5      | Kinetische Racematspaltung von ( $\pm$ )-( <i>E</i> )-2-Pent-3-enylacetat ( <i>rac</i> - <b>46</b> ) mit Kaliumthiobenzoat ( <b>58</b> )                                                    | 197        |
| <b>5.13</b> | <b>Pd-katalysierte Synthese von (<i>S</i>)-Thioessigsäure-<i>S</i>-cyclopent-2-enylester (<b>62</b>) ausgehend von 1-Naphthoesäurecyclopent-2-enylester (<i>rac</i>-<b>52</b>)</b>          | <b>199</b> |
| <b>5.14</b> | <b>Synthese der enantiomerenreinen (2)-Cyclopentenylacetate (<i>S</i>)- und (<i>R</i>)-<b>47</b></b>                                                                                        | <b>200</b> |
| 5.14.1      | Racematspaltung von ( $\pm$ )-1-Naphthoesäurecyclopent-2-enylester ( <i>rac</i> - <b>52</b> ) durch präparative HPLC                                                                        | 200        |
| 5.14.2      | Spaltung der enantiomerenreinen 1-Naphthoesäurecyclopent-2-enylester ( <i>R</i> )- und ( <i>S</i> )- <b>52</b> in die enantiomerenreinen Alkohole ( <i>R</i> )- und ( <i>S</i> )- <b>28</b> | 200        |
| 5.14.3      | Synthese der enantiomerenreinen 2-Cyclopentenylacetate ( <i>R</i> )- und ( <i>S</i> )- <b>47</b>                                                                                            | 201        |
| <b>5.15</b> | <b>Pd-katalysierte Substitution mit Thiopyrrolidon (<b>60</b>)</b>                                                                                                                          | <b>203</b> |
| 5.15.1      | Substitution von 2-Cyclohexenylmethylcarbonat ( <i>rac</i> - <b>42</b> ) mit Thiopyrrolidon ( <b>61</b> ) in Gegenwart von PPh <sub>3</sub>                                                 | 203        |
| 5.15.2      | Substitution von 2-Cyclohexenylmethylcarbonat ( <i>rac</i> - <b>42</b> ) mit Thiopyrrolidon ( <b>61</b> ) in Gegenwart von Ligand <b>12</b>                                                 | 205        |

|                  |                                                                                                                                                 |            |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>5.16</b>      | <b>Pd-katalysierte Deracemisierung allylischer Carbonate und Acetate</b>                                                                        | <b>207</b> |
| 5.16.1           | Pd-katalysierte Deracemisierung von 2-Cyclopentenyl-<br>methylcarbonat ( <i>rac</i> - <b>41</b> )                                               | 207        |
| 5.16.2           | Pd-katalysierte Synthese von 2-Cyclohexenol ( <i>rac</i> - <b>29</b> )<br>ausgehend von 2-Cyclohexenylmethylcarbonat ( <i>rac</i> - <b>42</b> ) | 208        |
| 5.16.3           | Pd-katalysierte Deracemisierung von 2-Cyclohexenyl-<br>methylcarbonat ( <i>rac</i> - <b>42</b> )                                                | 208        |
| 5.16.4           | Pd-katalysierte Deracemisierung von 2-Cycloheptenyl-<br>methylcarbonat ( <i>rac</i> - <b>43</b> )                                               | 209        |
| 5.16.5           | Pd-katalysierte Deracemisierung von (E)-2-Pent-3-enyl-<br>methylcarbonat ( <i>rac</i> - <b>39</b> )                                             | 210        |
| 5.16.6           | Pd-katalysierte Deracemisierung von (E)-3-Hept-4-enyl-<br>methylcarbonat ( <i>rac</i> - <b>40</b> )                                             | 210        |
| 5.16.7           | Pd-katalysierte Deracemisierung von 2-Cyclopentenyl-<br>acetat ( <i>rac</i> - <b>47</b> )                                                       | 211        |
| 5.16.8           | Pd-katalysierte Deracemisierung von (2)-Cyclohexenyl-<br>acetat ( <i>rac</i> - <b>48</b> )                                                      | 213        |
| 5.16.9           | Pd-katalysierte Deracemisierung von (2)-Cycloheptenyl-<br>acetat ( <i>rac</i> - <b>49</b> )                                                     | 213        |
| <b>5.17</b>      | <b>Reaktionen zur Bestimmung der absoluten Konfiguration</b>                                                                                    | <b>215</b> |
| 5.17.1           | Spaltung von Thioacetat ( <i>S</i> )- <b>63</b> in 2-Cyclohexenylthiol ( <i>S</i> )- <b>80</b>                                                  | 215        |
| 5.17.2           | Überführung von Thioacetat ( <i>R</i> )- <b>66</b> in (E)-( <i>R</i> )-4-Pent 2-enyl-<br>(2-pyrimidyl)-sulfid (( <i>R</i> )- <b>79</b> )        | 216        |
| 5.17.3           | Überführung von Thiobenzoat ( <i>S</i> )- <b>72</b> in ( <i>S</i> )-Cyclohexenyl-<br>(2-pyrimidyl)-sulfid (( <i>S</i> )- <b>81</b> )            | 217        |
| 5.17.4           | Hydrierung von Alkohol ( <i>R</i> )- <b>25</b> zu ( <i>R</i> )-3-Heptanol (( <i>R</i> )- <b>90</b> )                                            | 218        |
| <b>LITERATUR</b> |                                                                                                                                                 | <b>219</b> |



**Abkürzungsverzeichnis**

|        |                                      |
|--------|--------------------------------------|
| AAV    | Allgemeine Arbeitsvorschrift         |
| Abb.   | Abbildung                            |
| abs.   | absolut                              |
| AIBN   | 2,2'-Azobisisobutyronitril           |
| Boc    | tert-Butoxycarbonyl                  |
| ber.   | Berechnet                            |
| BSA    | N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid      |
| d      | Tag(e)                               |
| DC     | Dünnschichtchromatographie           |
| DCC    | Dicyclohexylcarbodiimid              |
| 4-DMAP | 4-Dimethylaminopyridin               |
| ee     | Enantiomerenüberschuß                |
| EE     | Essigsäureethylester                 |
| Ether  | Diethylether                         |
| EtOH   | Ethanol                              |
| GC     | Gaschromatographie                   |
| gef.   | gefunden                             |
| h      | Stunde(n)                            |
| HPLC   | Hochdruckflüssigkeitschromatographie |
| IR     | Infrarotspektroskopie                |
| J      | Kopplungskonstante                   |
| KSAc   | Kaliumthioacetat                     |
| KSBz   | Kaliumthiobenzoat                    |
| L      | Ligand                               |
| L*     | chiraler Ligand                      |
| LDA    | Lithiumdiisopropylamid               |
| Lsm.   | Lösungsmittel                        |
| MeOH   | Methanol                             |
| Me     | Methyl                               |
| min    | Minute(n)                            |
| MS     | Massenspektroskopie                  |
| NBS    | N-Bromsuccinimid                     |
| NMR    | kernmagnetische Resonanz             |

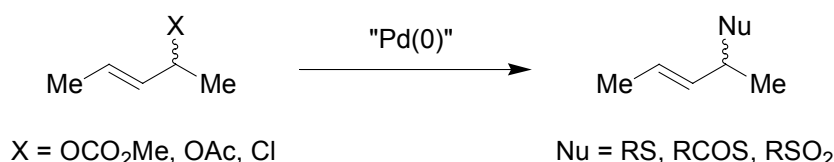
## Abkürzungsverzeichnis

---

|                |                              |
|----------------|------------------------------|
| Nukl.          | Nukleophil                   |
| PDA            | Palladiumdibenzylidenacetone |
| rac            | racemisch                    |
| R <sub>f</sub> | Retentionsfaktor             |
| RT             | Raumtemperatur               |
| THAB           | Tetrahexylammoniumbromid     |
| THF            | Tetrahydrofuran              |
| TMS            | Tetramethylsilan             |
| t <sub>R</sub> | Retentionszeit               |

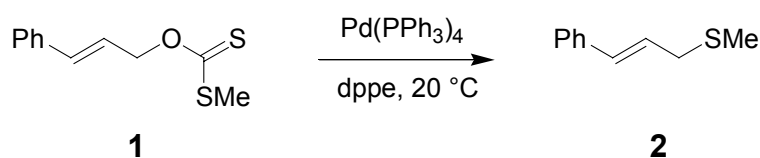
# 1 Einleitung

Seit der Entdeckung der Pd-katalysierten allylischen Substitution durch TSUJI ET AL.<sup>1</sup> und TROST ET AL.<sup>2</sup> hat sich diese in den letzten Jahren zu einer etablierten Methode auf dem Gebiet der asymmetrischen Synthese entwickelt. Dabei kamen verschiedenste Liganden und eine noch größere Anzahl von Nukleophilen zum Einsatz.<sup>3</sup> Bei den Nukleophilen dominieren C-Nukleophile, jedoch werden auch O- und N-Nukleophile verwendet. Allerdings gibt es nur sehr wenige Beispiele für den Einsatz von S-Nukleophilen.<sup>3</sup>



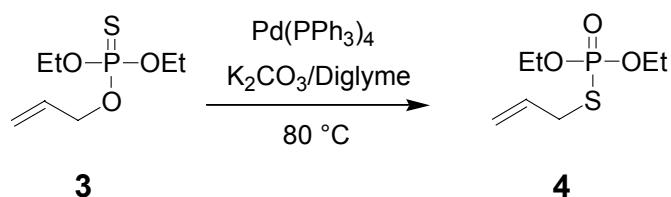
**Schema 1:** Pd-katalysierte Substitutionen mit S-Nukleophilen.

Durch Verwendung von Alkyl- und Arylthiolen<sup>4,5,6,7,8,9,18</sup> lassen sich allylische Sulfide gewinnen. Natrium- und Lithiumsulfinate<sup>8,10,11,12,13,14,15,16,17,18</sup> liefern die entsprechenden allylischen Sulfone, und mittels Thioacetat-Ionen<sup>19,20</sup> können allylische Thioester synthetisiert werden (Schema 1). Darüber hinaus läßt sich O-Allyl-S-methyldithiocarbonat (**1**) Pd-katalysiert in das allylische Sulfid **2** überführen.<sup>21</sup> Bei der oxidativen Addition des Palladiums an die Allylfunktion wird intermediär das S-Methyldithiocarbonat Ion gebildet, welches in Kohlenstoff-Oxid-Sulfid (COS) und  $\text{MeS}^-$  zerfällt, wobei das Thiolat Anion als Nukleophil fungiert (Schema 2).



**Schema 2:** Pd-katalysierte Reaktion von O-Allyl-S-methyldithiocarbonat (**1**).

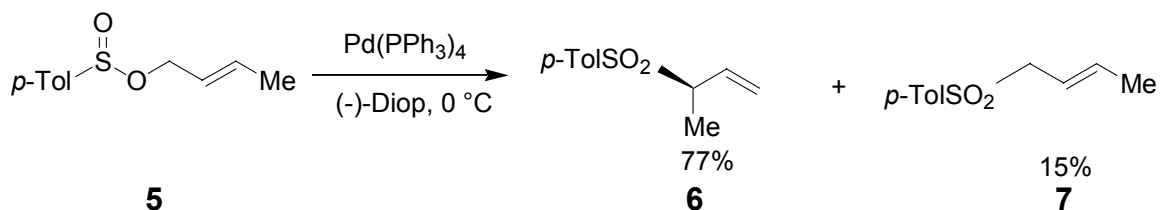
Eine weitere Möglichkeit zur Synthese allylischer S-Verbindungen stellt die Pd-katalysierte Umlagerung von O-Allyl-phosphorothionaten (**3**) dar, die in die entsprechenden S-Allylphosphorothiolate (**4**) umgesetzt werden (Schema 3).<sup>22</sup>



**Schema 3:** Umlagerung von O-Allyl-phosphorothionaten (**3**).

Durch die Pd-katalysierte Umlagerung allylischer Sulfinat sind ebenfalls allylische Sulfone zugänglich.<sup>23,24,25</sup> Ein großes Problem bei der Verwendung von S-Nukleophilen besteht in der scheinbar zu geringen Reaktivität dieser Nukleophile, da es durch den Schwefel zu einer „Vergiftung des Katalysators“ kommt. So ermöglichte der Einsatz einer Vielzahl von Thiolen nur unbefriedigende Ergebnisse.<sup>5</sup> TROST ET AL. versuchten diese Deaktivierung des Katalysators durch Verwendung von silylierten Thiolen zu umgehen.<sup>4</sup> Daneben wurde eine Vielzahl heterocyclischer S-Nukleophile eingesetzt.<sup>5,6,9,26,27</sup>

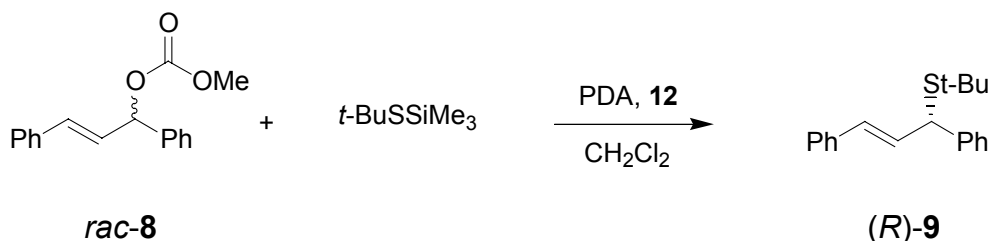
Ein Forschungsschwerpunkt liegt heute in der Suche nach geeigneten chiralen Liganden, die es ermöglichen, die Pd-katalysierte Substitution enantioselektiv durchzuführen. Jedoch ist bis zum heutigen Zeitpunkt die Anzahl der Reaktionen für die enantioselektive Pd-katalysierte Substitution mit S-Nukleophilen auf wenige Beispiele begrenzt.<sup>3</sup>



**Schema 4:** Pd-katalysierte Sulfinat-Sulfon-Umlagerung.

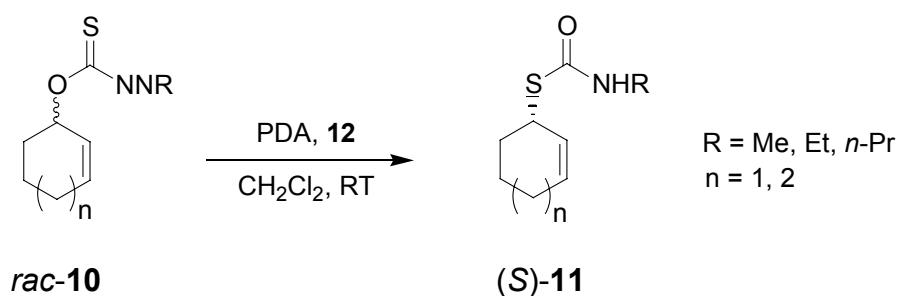
Die erste Pd-katalysierte asymmetrische Synthese eines Sulfons gelang 1986 HIROI ET AL.<sup>24,28</sup> durch Umlagerung von Sulfinat **5** in Gegenwart von DIOP, wobei die beiden Regioisomere **6** und **7** gebildet wurden. Sulfon **6** wies dabei laut Autoren 87% ee auf (Schema 4). Der ee-Wert wurde durch optische Drehung bestimmt und erwies sich als nicht reproduzierbar.<sup>29</sup> GAIS und EICHELMANN konnten bei Wiederholung der gleichen Reaktion zeigen, daß die von HIROI ET AL. publizierte Höhe des

Enantiomerenüberschusses von **6** mit 87% nicht erzielbar ist, sondern nur 15% ee erreicht wurden.<sup>30</sup> Weitere Beispiele wurden von GAIS ET AL.<sup>8,18</sup> und TROST ET AL.<sup>11,13</sup> beschrieben. SINOUE ET AL. zeigten ein erstes Beispiel für die Verwendung von Kaliumthioacetat als Nukleophil.<sup>20</sup>



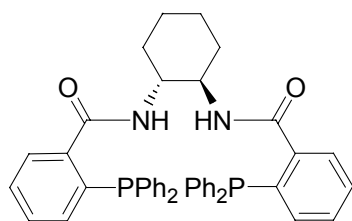
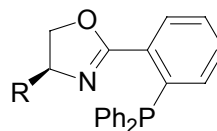
**Schema 5:** Pd-katalysierte enantioselektive Synthese von Allylsulfid (*R*)-**9**.

GAIS und FRANK<sup>8,9</sup> führten die erste enantioselektive Pd-katalysierte Synthese eines allylischen Sulfids durch und konnten durch Verwendung des chiralen Phosphin-oxazolin-Liganden **14** das Sulfid (*R*)-**9** mit 92% ee synthetisieren (Schema 5). GAIS und BÖHME<sup>31,32</sup> beobachteten die Pd-katalysierte Umlagerung von O-allylischen Thiocarbamaten *rac*-**10** in die S-allylischen Thiocarbamate (*S*)-**11** und erhielten dabei Enantiomerenüberschüsse bis zu 97% ee bei sehr guten Ausbeuten (Schema 6).

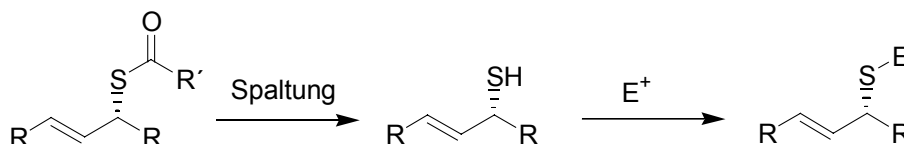


**Schema 6:** Pd-katalysierte Umlagerungen von O-allylischen Thiocarbamaten *rac*-**10** in die S-allylischen Thiocarbamate (*S*)-**11**.

Bei der Pd-katalysierten Substitution mit S-Nukleophilen zeigte der von TROST ET AL. entwickelte Bisphosphan-Ligand **12** sehr gute Ergebnisse.<sup>18,31</sup> Bei Verwendung von acyclischen allylischen Substraten wie z. B. Diphenylallylsubstraten konnten zudem mit den von HELMCHEM, PFALTZ und WILLIAMS entwickelten Liganden **13**, **14** und **15** sehr gute Resultate erreicht werden (Abb. 1).<sup>8</sup>

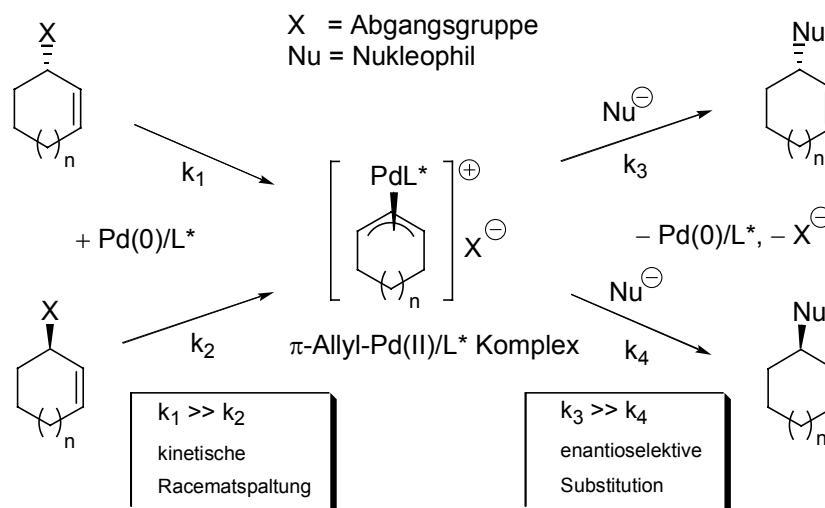
**12**R = *i*-Pr: **13**, R = Ph: **14**, R = *t*-Bu: **15****Abb. 1:** Liganden für die Pd-katalysierte Substitution.

Allylische Thiole sind wichtige Bausteine in der organischen Chemie.<sup>33,34</sup> Durch ihre Überführung in die entsprechenden Allylsulfide erschließt sich aufgrund der beiden funktionellen Gruppen des Thioethers und der C-C-Doppelbindung eine mannigfaltige Folgechemie. Die Überführung erfolgt dabei in der Regel durch die Deprotonierung der Thiole und anschließender Reaktion mit den entsprechenden Elektrophilen. Daher besteht ein großes Interesse an chiralen allylischen Schwefelverbindungen, die einen Zugang zu allylischen Thiolen ermöglichen. Allylische Thioester sollten diesen Anforderungen genügen, da sie sich leicht mit Basen in die entsprechenden Thiole spalten lassen (Schema 7).

**Schema 7:** Spaltung von allylischen Thioestern und deren anschließende Überführung mit Elektrophilen.

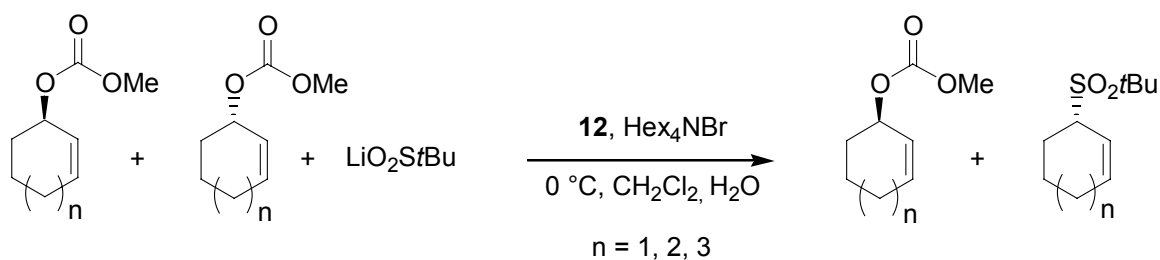
Das allgemeine Schema einer Pd-katalysierten Substitution lässt sich in zwei enantioselective Teilschritte gliedern (Schema 8).<sup>18</sup> Auf der ersten Ebene erfolgt die Umsetzung des racemischen Substrats unter oxidativer Addition der Pd(0)-Spezies und Bildung des Pd(II)-Allyl-Ligand-Komplexes. Bei Verwendung eines geeigneten chiralen Liganden wird im zweiten Schritt das Produkt mit hoher Enantioselectivität gebildet ( $k_3 \gg k_4$ ). Für die enantioselective Synthese ist also die zweite Ebene ausschlaggebend. Wird nun auf der ersten Ebene der Pd(II)-Allyl-Ligand-Komplex mit einem Enantiomer deutlich schneller gebildet als mit dem anderen ( $k_1 \gg k_2$ ), und

dieser Komplex auf der zweiten Ebene mit hoher Enantioselektivität in das Produkt überführt, so wird eine kinetische Racematspaltung beobachtet. Im Falle einer idealen kinetischen Racematspaltung ist es somit möglich, bei einem 50%igen Umsatz sowohl Edukt als auch Produkt enantiomerenrein zu isolieren.



**Schema 8:** Vereinfachtes Schema einer Pd-katalysierten kinetischen Racematspaltung.<sup>18</sup>

Werden bei einer solchen kinetischen Racematspaltung allylische Carbonate mit S-Nukleophilen umgesetzt, so ermöglicht diese Reaktionsvariante einen gleichzeitigen Zugang zu hoch enantiomerenangereicherten allylischen S-Verbindungen und allylischen Carbonaten.



**Schema 9:** Kinetische Racematspaltung von allylischen Carbonaten mit Lithium-Sulfinaten.

GAIS ET AL.<sup>8,35</sup> beobachteten bei der Pd-katalysierten Substitution von allylischen Carbonaten mit Lithiumsulfinaten in Gegenwart von Ligand **12** eine höchst effiziente kinetische Racematspaltung, die es erlaubt, sowohl die eingesetzten Carbonate, als auch die synthetisierten Sulfide nahezu enantiomerenrein in sehr guten Ausbeuten

zu gewinnen (Schema 9). Vergleichbare Ergebnisse konnten bei der Pd-katalysierten Substitution von allylischen Carbonaten mit Pyrimidinthiol erreicht werden.<sup>18</sup> Die so gewonnenen enantiomerenangereicherten allylischen Carbonate lassen sich zudem in die äußerst wichtigen allylischen Alkohole überführen.<sup>36</sup>

## 2 Aufgabenstellung

Das Hauptziel dieser Arbeit bestand in der Pd-katalysierten enantioselektiven Synthese von allylischen Thioestern. Bereits im Zuge meiner Diplomarbeit<sup>37</sup> konnte gezeigt werden, daß die enantioselektive Pd-katalysierte Umlagerung von O-allylischen Thioestern in die S-allylischen Thioester nur bedingt möglich ist, da die O-allylischen Thioester bereits bei RT in Abwesenheit von Katalysatoren umlagern. Im Gegensatz dazu wurde während der Diplomarbeit gezeigt, daß die Verwendung von Kaliumthioacetat (**57**) und Kaliumthiobenzoat (**58**) als Nukleophile eine enantioselektive Synthese von chiralen allylischen S-Thioestern ermöglicht. Aufbauend auf diesen ersten Ergebnissen sollten die Untersuchungen auf diesem Gebiet weitergeführt werden. Dabei sollten sowohl acyclische, als auch cyclische allylische Carbonate als Substrate untersucht werden. Durch Variation von Temperatur, Katalysatorkonzentration, Lösungsmittel und Gegenion sollte eine Reaktionsoptimierung erreicht werden.

Ein weiteres Ziel bestand in der Pd-katalysierten Substitution der allylischen Acetate, da diese eine im Vergleich zu den allylischen Carbonaten verringerte Reaktivität aufweisen und eine damit einhergehende gesteigerte Enantioselektivität bei der Pd-katalysierten Substitution erhofft wurde. Ferner sollten die Absolutkonfigurationen der so hergestellten Thioester bestimmt werden. Aufgrund der bisherigen Erfahrungen sollte  $\text{Pd}_2\text{dba}_3\cdot\text{CHCl}_3$  und Ligand **12** als Standardkatalysatorsystem eingesetzt werden.

GAIS ET AL.<sup>8,18,35</sup> konnten bei der enantioselektiven Pd-katalysierten Substitution allylischer Carbonate mit Natriumsulfinat sowie mit Pyrimidinthiol zwei erstklassige Beispiele für die Pd-katalysierte kinetische Racematspaltung beobachten, die den Zugang zu hoch enantiomerenangereicherten allylischen Sulfiden, Sulfonen und Carbonaten ermöglicht. Daher bestand ein großes Interesse zu untersuchen, ob bei der Pd-katalysierten Substitution mit Kaliumthioacetat (**57**) und Kaliumthiobenzoat (**58**) als Nukleophile ebenfalls eine kinetische Racematspaltung auftritt

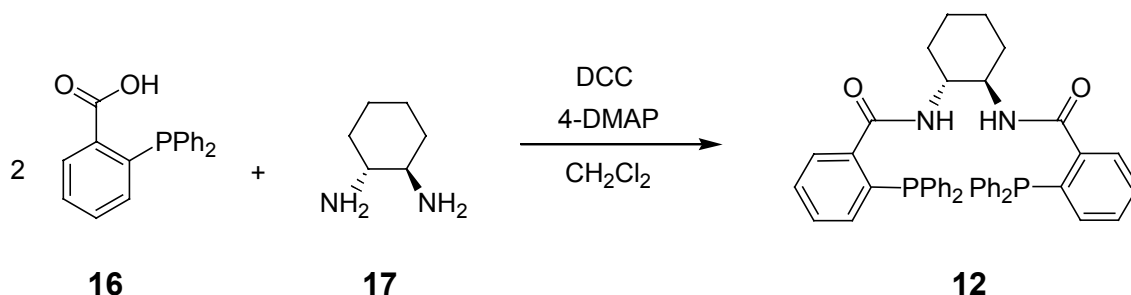


### 3 Hauptteil

#### 3.1 Synthese des Liganden und des Präkatalysators

##### 3.1.1 Synthese von (+)-1,2-Bis-*N*-(2-diphenylphosphinobenzoyl)-(1*R*,2*R*)-diaminocyclohexan (**12**)

Die Synthese des Bisamid-Liganden **12** erfolgte nach einer Vorschrift von TROST ET AL.<sup>38</sup> durch Amidierung von (–)-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan (**17**) mit zwei Äquivalenten 2-Diphenylphosphinobenzoessäure (**16**) in Gegenwart katalytischer Mengen von 4-DMAP und Dicyclohexylcarbodiimid als Kopplungsreagenz (Schema 10). Nach Entfernen des bei der Reaktion entstandenen Dicyclohexylharnstoffs wurde Ligand **12** säulenchromatographisch aufgereinigt, wobei durch Anlegen eines Lösungsmittel-Gradienten zunächst Verunreinigungen entfernt wurden, und **12** anschließend in einer Ausbeute von 96% isoliert werden konnte.

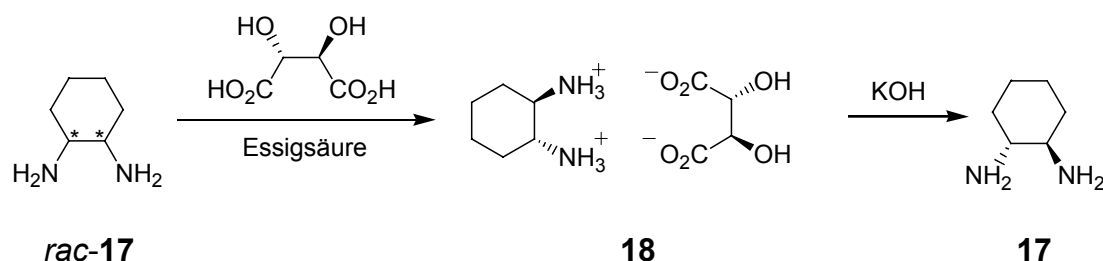


**Schema 10:** Synthese des Liganden **12**.

Bei der chromatographischen Aufreinigung von **12** bestand das Problem, daß das Rohprodukt nur sehr schlecht in dem Laufmittel löslich war, wodurch jeweils nur kleine Mengen der Verbindung auf die Säule gegeben werden konnten. Daher wurde das Rohprodukt in viel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst, mit Kieselgel versetzt, und das Lösungsmittel wieder entfernt. Dieses so mit dem Rohprodukt „beladene“ Kieselgel wurde dann in dem Lösungsmittel, welches zur Chromatographie verwendet wurde, aufgeschlemmt und auf eine bis zur halben Höhe gepackten Säule aufgetragen. Durch diese Vorgehensweise konnte unter Verwendung der gleichen Säule die fünffache Menge an **12** isoliert werden. Auf eine weitere Aufreinigung durch Umkristallisation konnte bei der Anwendung dieser Methode verzichtet werden.

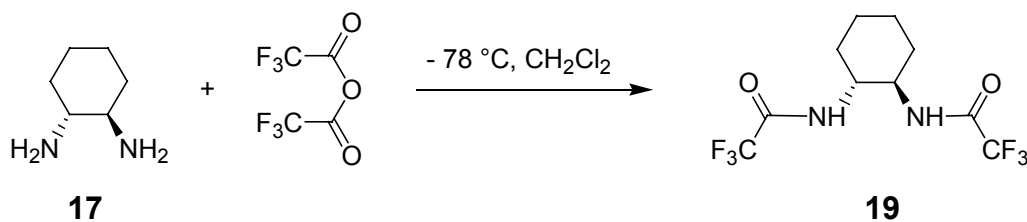
### 3.1.2 Synthese von (–)-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan (**17**)

Enantiomerenreines (–)-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan (**17**) wurde durch Racematspaltung von *trans*-Diaminocyclohexan (*rac*-**17**) erhalten.<sup>39</sup> Hierzu wurde das racemische Diamin *rac*-**17** mit einem halben Äquivalent L-(+)-Weinsäure und Essigsäure versetzt, wobei Diamin **17** in Form des Tartratsalzes **18** ausfiel (Schema 11). Nach zweimaliger Umkristallisation konnte das farblose Salz **18** in 84% Ausbeute erhalten werden. Das Diamin **17** wurde anschließend durch Spaltung mit KOH als gelbes Öl freigesetzt und im Hockvakuum getrocknet, wobei es zu einem Feststoff erstarrte. Durch anschließende Sublimation wurde das Rohproduktes **17** als farbloser Feststoff in 86% Ausbeute erhalten.



**Schema 11:** Racematspaltung von *trans*-Diaminocyclohexan (**17**).

Da eine direkte Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von Diamin **17** mittels GC an einer chiralen Phase nicht möglich war, wurde **17** mit Trifluoressigsäureanhydrid in das Amid **19** überführt, welches eine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses mittels GC an der chiralen Lipodex-E-Phase ermöglichte (Schema 12).

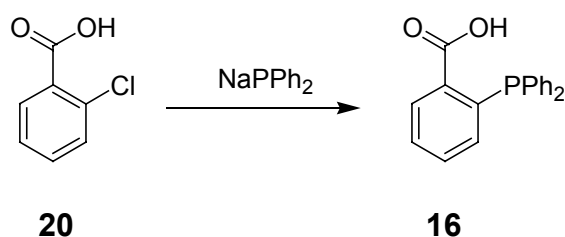


**Schema 12:** Darstellung von Acetamid **19**.

Nach Umsetzung von Diamin **17** mit Trifluoressigsäureanhydrid konnte Amid **19** in 89% Ausbeute in Form faserartiger Kristalle isoliert werden. Laut GC an der Lipodex-E-Phase wies **19** einen ee-Wert von >99% auf.

### 3.1.3 Synthese von 2-Diphenylphosphinobenzoessäure (**16**)

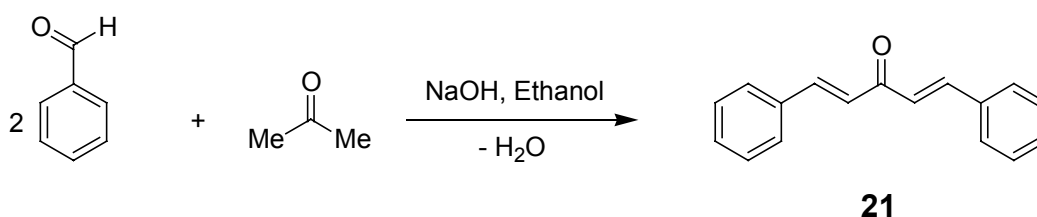
Die Synthese von 2-Diphenylphosphinobenzoessäure (**16**) erfolgte nach einer Vorschrift von RAUCHFUSS ET AL.<sup>40</sup> durch nukleophile aromatische Substitution von 2-Chlorbenzoessäure (**20**) mit Natriumdiphenylphosphin in flüssigem Ammoniak (Schema 13). Natriumdiphenylphosphin wurde *in situ* durch Reduktion von Triphenylphosphin mit festem Natrium erhalten. Nach Umkristallisation aus Methanol konnte Säure **16** als hellgelbe Nadeln erhalten werden. Da durch Trocknen im Hochvakuum das enthaltene Methanol nicht vollständig entfernt werden konnte, und dieses bei der anschließenden Kopplung mit Diamin **17** stören würde, wurde kristallines **16** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und die entstandene Lösung eingeeengt. Diese Vorgehensweise wurde dreimal wiederholt, wobei das Methanol vollständig entfernt und Säure **16** als gelber Feststoff in 54% Ausbeute erhalten wurde.



**Schema 13:** Darstellung von Säure **16**.

### 3.1.4 Synthese von Dibenzylidenaceton (**21**)

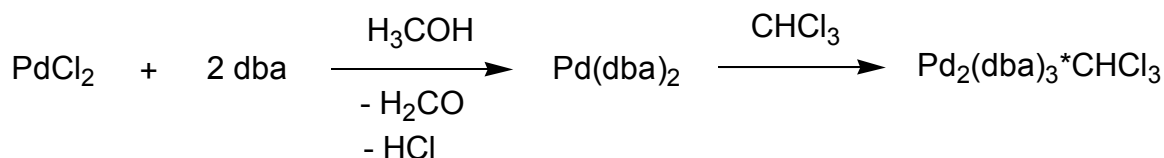
Das für die Synthese des Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> (PDA) benötigte Dibenzylidenaceton **21** lässt sich leicht durch eine Aldolkondensation ausgehend von zwei Äquivalenten Benzaldehyd und Aceton in 79% Ausbeute als gelber kristalliner Feststoff gewinnen (Schema 14).<sup>41</sup>



**Schema 14:** Darstellung von Dibenzylidenaceton (**21**).

### 3.1.5 Synthese von Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium·CHCl<sub>3</sub> (PDA)

Als Präkatalysator bei der Pd(0)-katalysierten allylischen Substitution wurde Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium·CHCl<sub>3</sub> verwendet. Die Verbindung ist synthetisch leicht zugänglich und weist gegenüber alternativen Verbindungen wie Tetrakis(triphenyl)palladium und Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium den großen Vorteil auf, luftstabil zu sein. Bei der Synthese wurde Pd(II)Cl<sub>2</sub> mit Dibenzylidenaceton in Methanol umgesetzt (Schema 15).<sup>42</sup> Methanol fungierte als Lösungsmittel und gleichzeitig als Reduktionsmittel. Bei der Reaktion entstand zunächst unter Reduktion des Palladiums und Anlagerung von Dibenzylidenaceton **21** braun kristallines Pd(dba)<sub>2</sub>. Danach wurde dieses in warmem Chloroform unter Bildung von dunkelviolettem Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> gelöst und nach Umkristallisation in einer Ausbeute von 67% isoliert. Bei der Kristallisation aus Chloroform mußte genaustens darauf geachtet werden, daß eine Temperatur von 40 °C nicht überschritten wurde und die Verbindung auch nur für 2-3 Minuten auf diese Temperatur erhitzt wurde, da es sonst zur Bildung eines Pd-Spiegels kam.



**Schema 15:** Darstellung von Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> (PDA).

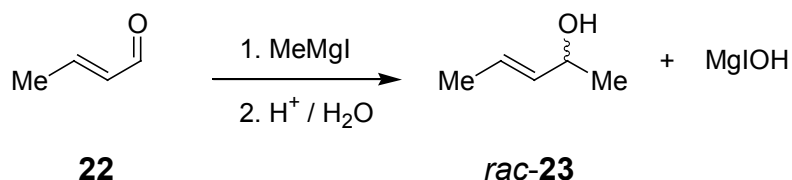
## 3.2 Synthese der allylischen Alkohole

Als Substrate für die Pd-katalysierte allylische Substitution wurden symmetrische cyclische und acyclische allylische Carbonate und Acetate synthetisiert. Diese weisen den Vorteil auf, daß bei der Pd-katalysierten Substitution keine Regioisomere gebildet werden können. Die Darstellung verlief über die allylischen Alkohole, wobei sich deren Synthese bei den cyclischen und acyclischen Verbindungen unterschied.

### 3.2.1 Synthese der acyclischen allylischen Alkohole

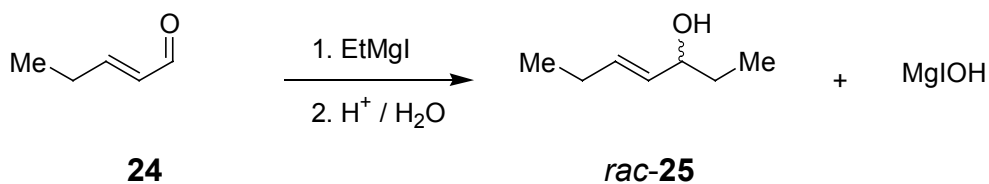
#### Darstellung von 2-Pentenol *rac*-23 und 3-Heptenol *rac*-25

Die Darstellung des racemischen acyclischen Alkohols *rac*-23 erfolgte nach einer Vorschrift von COBURN ET AL. durch eine Grignard-Reaktion von Methylmagnesiumiodid mit Crotonaldehyd **22** (Schema 16).<sup>43</sup> Nach Aufarbeitung und Destillation konnte Alkohol *rac*-23 in einer Ausbeute von 59% als farblose Flüssigkeit erhalten werden.



**Schema 16:** Darstellung von Alkohol *rac*-23.

In Analogie zu dieser Vorschrift wurde Alkohol *rac*-25 ausgehend von Ethylmagnesiumiodid und Aldehyd **24** mittels Grignard-Reaktion in 72% Ausbeute gewonnen (Schema 17).



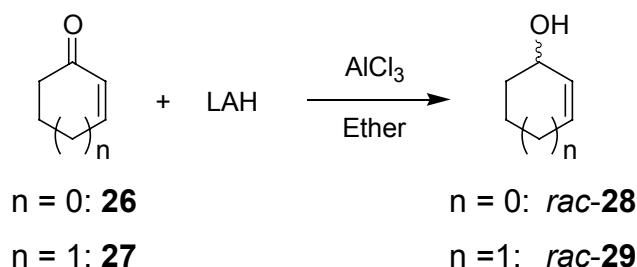
**Schema 17:** Darstellung von Alkohol *rac*-25.

### 3.2.2 Synthese der cyclischen allylischen Alkohole

Die cyclischen allylischen Alkohole wurden entweder durch Reduktion der cyclischen allylischen Ketone oder ausgehend von den cyclischen Olefinen über eine Ziegler-Wohl-Bromierung zunächst in das Allylbromid überführt und anschließend zum allylischen Alkohol hydrolysiert.

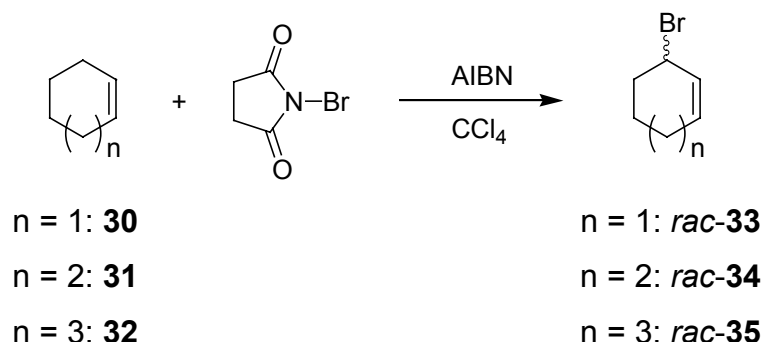
#### Darstellung von 2-Cyclopentenol (*rac*-28) und 2-Cyclohexenol (*rac*-29)

Racemisches 2-Cyclopentenol (*rac*-28) wurde durch Reduktion von Keton **26** mit  $\text{LiAlH}_4$  in Gegenwart von  $\text{AlCl}_3$  in 71% Ausbeute nach Destillation als farbloses Öl erhalten (Schema 18).<sup>44</sup> Nach der gleichen Methode wurde 2-Cyclohexenol (*rac*-29) in 73% Ausbeute ausgehend von Keton **27** als farbloses Öl isoliert.



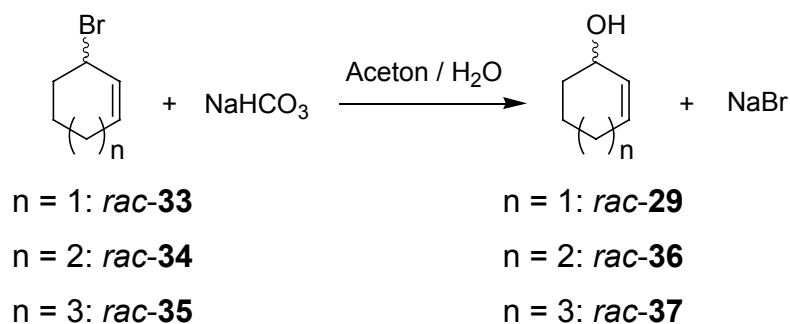
**Schema 18:** Synthese der allylischen Alkohole *rac*-28 und *rac*-29 durch Reduktion.

Alternativ wurde *rac*-29 ausgehend von Cyclohexen **30** durch Ziegler-Wohl-Bromierung<sup>45</sup> und anschließende Hydrolyse<sup>46</sup> synthetisiert (Schema 19). Bei der Bromierung wurde Cyclohexen (**30**) mit NBS und AIBN als Radikalstarter in Tetrachlorkohlenstoff umgesetzt. Nach Entfernen des bei der Reaktion entstandenen Succinimids und Destillation des Rohproduktes konnte Bromid **33** in 54% Ausbeute als farbloses Öl isoliert werden.



**Schema 19:** Synthese der allylischen Bromide *rac-33*, *rac-34* und *rac-35*.

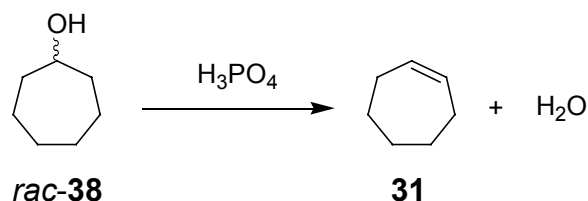
Anschließend wurde Bromid *rac-33* mit  $\text{NaHCO}_3$  in einer Aceton/ Wasser-Mischung substituiert und Alkohol *rac-29* in 82% Ausbeute nach Destillation isoliert (Schema 20).



**Schema 20:** Darstellung der allylischen Alkohole *rac-29*, *rac-36* und *rac-37* durch Hydrolyse der allylischen Bromide.

#### Darstellung von Cycloheptenol (*rac-36*) und Cyclooctenol (*rac-37*)

2-Cycloheptenol (*rac-36*) wurde ebenfalls mittels Ziegler-Wohl-Bromierung synthetisiert. Jedoch wurde das hierfür benötigte Cyclohepten (**31**) zunächst ausgehend von Cycloheptanol (*rac-38*) hergestellt (Schema 21). Bei dieser säurekatalysierten Eliminierung<sup>47</sup> wurde Cycloheptanol *rac-38* mit Phosphorsäure versetzt und das entstandene Wasser/ Cyclohepten-Azeotrop aus der Reaktionsmischung abdestilliert.



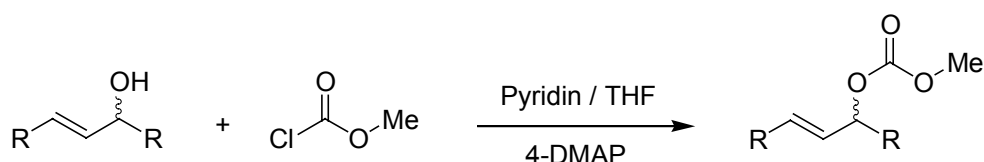
**Schema 21:** Darstellung von Cyclohepten durch säurekatalysierte Eliminierung.

Nach Entfernen des Wassers und Redestillation konnte Olefin **31** als farbloses Öl in 76% Ausbeute isoliert werden. Bei der nun folgenden Ziegler-Wohl-Bromierung<sup>45</sup> wurde das entstandene Bromid *rac-34* sofort als Rohprodukt der Hydrolyse mit  $\text{NaHCO}_3$  in Aceton /  $\text{H}_2\text{O}$  unterworfen<sup>46</sup> (Schema 20). Nach der Aufarbeitung wurde Alkohol *rac-36* in einer Ausbeute von 61%, bezogen auf eingesetztes Olefin, erhalten.

2-Cyclooctenol (*rac-37*) wurde in analoger Weise ausgehend von Cycloocten durch eine Ziegler-Wohl-Bromierung zunächst in das Bromid (*rac-35*) überführt (Schema 19). Das so in 64% Ausbeute erhaltene Bromid wurde anschließend mit  $\text{KHCO}_3$  hydrolysiert und Alkohol *rac-37* als farbloses Öl in 84% Ausbeute erhalten (Schema 20).

### 3.3 Synthese der allylischen Carbonate

Die Synthese der allylischen Carbonate erfolgte durch Umsetzung der allylischen Alkohole mit Chlorameisensäuremethylester in Gegenwart von Pyridin als HCl-Fänger und 4-DMAP als Katalysator in THF bei 0 °C (Schema 22).<sup>48</sup>



**Schema 22:** Allgemeines Schema für die Synthese der allylischen Carbonate.

Dabei mußte darauf geachtet werden, daß die Zugabe des Chlorameisensäuremethylesters sehr langsam und unter ausreichender Kühlung erfolgte, da der Ester bei zu schneller Zugabe zu einer explosionsartigen Zersetzung neigt. Die Aufarbeitung der Rohprodukte erfolgte durch Destillation im Vakuum, wobei die Carbonate in Ausbeuten von 82% bis 91% als farblose Öle erhalten wurden (Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Übersicht über die synthetisierten allylischen Carbonate.

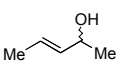
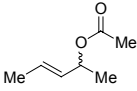
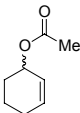
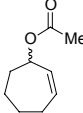
| Alkohol      |               |               |               |               |               |               |
|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|              | <i>rac-23</i> | <i>rac-25</i> | <i>rac-28</i> | <i>rac-29</i> | <i>rac-36</i> | <i>rac-37</i> |
| Carbonat     |               |               |               |               |               |               |
|              | <i>rac-39</i> | <i>rac-40</i> | <i>rac-41</i> | <i>rac-42</i> | <i>rac-43</i> | <i>rac-44</i> |
| Ausbeute [%] | 82            | 91            | 83            | 88            | 84            | 91            |

### 3.4 Synthese der allylischen Ester

#### 3.4.1 Synthese der allylischen Acetate

Bei der Synthese der allylischen Acetate wurden verschiedene Acylierungsmethoden angewendet, die jedoch zu vergleichbaren Ausbeuten führten (Tabelle 2). Lediglich bei der Umsetzung von Alkohol *rac*-**28** zu Acetat *rac*-**47** mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von Natriumacetat unter Rückfluß wurde die Bildung von Nebenprodukten beobachtet.<sup>50</sup> Die Acetate *rac*-**46** und *rac*-**47** konnten ausgehend von den Alkoholen *rac*-**23** bzw. *rac*-**28** mit Essigsäureanhydrid und Pyridin<sup>49</sup> bei Raumtemperatur in 74% und 81% Ausbeute isoliert werden.

**Tabelle 2:** Übersicht über die synthetisierten allylischen Acetate.

| Alkohol                                                                                                       | Acetat                                                                                                        | Reaktionsbedingung                                           | Ausbeute |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------|
| <br><i>rac</i> - <b>23</b>  | <br><i>rac</i> - <b>46</b>  | Essigsäureanhydrid,<br>Pyridin, RT <sup>49</sup>             | 74%      |
| <br><i>rac</i> - <b>28</b> | <br><i>rac</i> - <b>47</b> | Essigsäureanhydrid,<br>Pyridin, RT <sup>49</sup>             | 81%      |
| <br><i>rac</i> - <b>29</b> | <br><i>rac</i> - <b>48</b> | Essigsäureanhydrid,<br>Natriumacetat, Rückfluß <sup>50</sup> | 90%      |
|                                                                                                               |                                                                                                               | Acetylchlorid, Triethylamin,<br>0 °C → RT <sup>51</sup>      | 83%      |
| <br><i>rac</i> - <b>36</b> | <br><i>rac</i> - <b>49</b> | Essigsäureanhydrid,<br>Natriumacetat, Rückfluß <sup>50</sup> | 85%      |

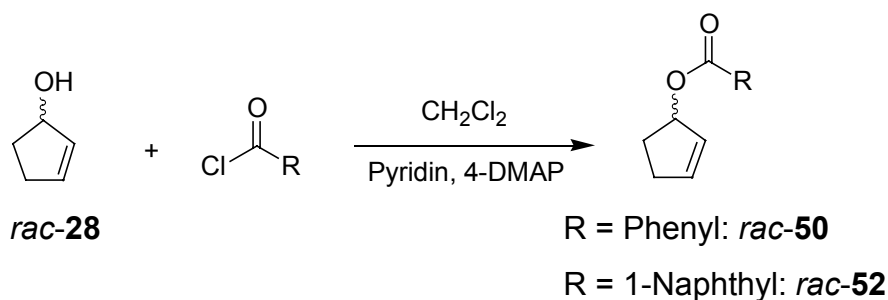
Die Acetate *rac*-**48** und *rac*-**49** wurden hingegen aus den Alkoholen *rac*-**29** bzw. *rac*-**36** durch Refluxierung in Essigsäureanhydrid unter Zugabe von Natriumacetat hergestellt<sup>50</sup> und so in 90% bzw. 85% Ausbeute erhalten. Acetat *rac*-**48** wurde alternativ aus Alkohol *rac*-**29** mit Acetylchlorid als Acylierungsreagenz und Triethylamin

als HCl-Fänger synthetisiert<sup>51</sup> und erbrachte Acetat *rac*-**48** in 83% Ausbeute. Die Aufarbeitung der allylischen Acetate erfolgte in allen Fällen durch Destillation.

Neben den bereits oben beschriebenen allylischen Acetaten und Carbonaten wurde eine Reihe allylischer Ester hergestellt.

### 3.4.2 Synthese diverser allylischer 2-Cyclopentenylester

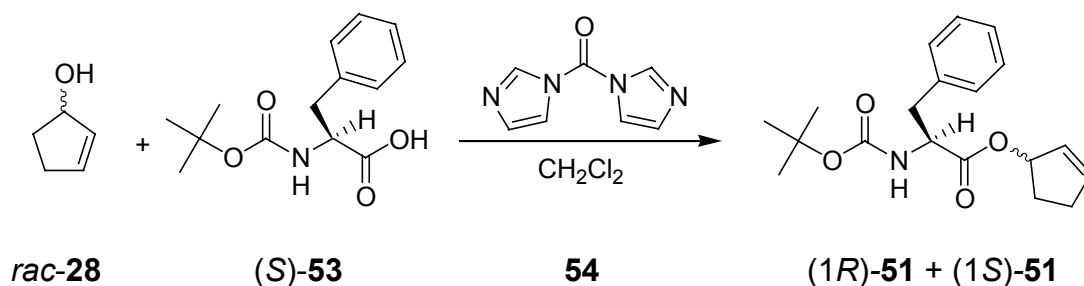
Die Synthesen des Benzoats *rac*-**50** und des Naphthoats *rac*-**52** wurden ausgehend von Alkohol *rac*-**28** mit Benzoylchlorid bzw. Naphthoylchlorid in Gegenwart von Pyridin als HCl-Fänger und einer katalytischen Menge 4-DMAP durchgeführt (Schema 23).<sup>49</sup>



**Schema 23:** Synthese der Ester *rac*-**50** und *rac*-**52**.

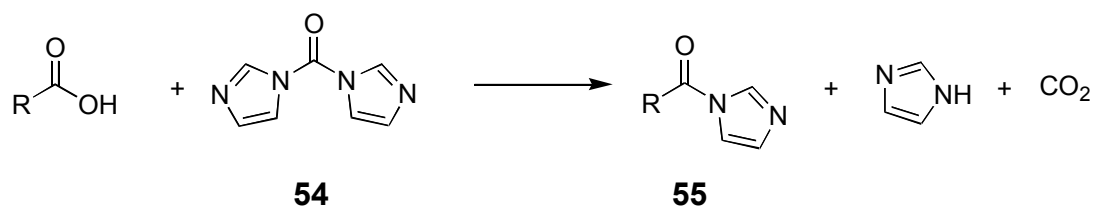
Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnten beide Verbindungen als Öle in jeweils 99% Ausbeute erhalten werden.

Zur Synthese der diastereomeren Ester **51** wurde Alkohol *rac*-**28** mit (S)-Boc-Phenylalanin (*S*)-**53** mittels Carbonyldiimidazol **54** gekoppelt (Schema 24).<sup>52</sup>



**Schema 24:** Synthese von Ester **51**.

Die Säure (S)-**53** bildet dabei mit dem Carbonyldiimidazol (**54**) das reaktive Carbonsäureimidazolid (**55**), welches anschließend leicht mit dem Alkohol reagiert.

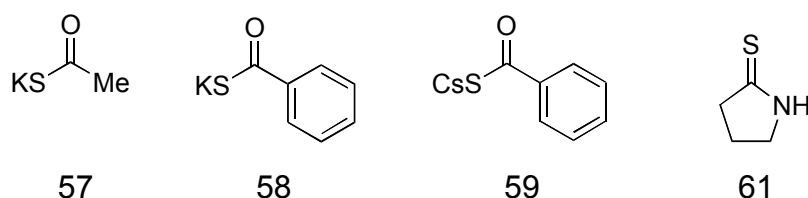


**Schema 25:** Aktivierung der Säure.

Nach chromatographischer Aufarbeitung konnten die diastereomeren Ester **51** in 84% Ausbeute als honigfarbenes Öl isoliert werden.

### 3.5 Synthese der Nukleophile

Zur Pd-katalysierten Substitution der allylischen Acetate und Carbonate wurden Kaliumthioacetat (**57**), Kaliumthiobenzoat (**58**), Caesiumthioacetat (**59**) und Thiopyrrolidon (**61**) als Nukleophile eingesetzt (Abb. 2).

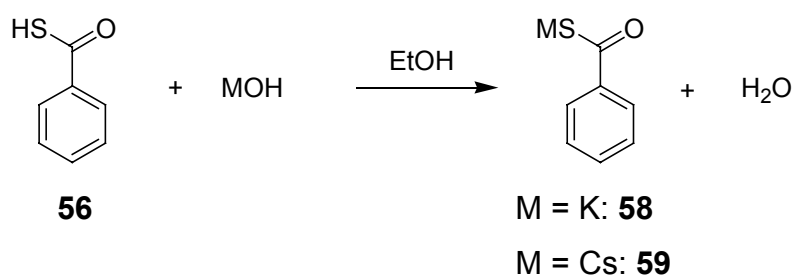


**Abb. 2:** Nukleophile für die Pd-katalysierte asymmetrische Substitution.

#### 3.5.1 Synthese der Thiocarboxylate

Kaliumthioacetat (**57**) wurde käuflich erworben. Kaliumthiobenzoat (**58**) wurde aus kommerziell erhältlicher Thiobenzoesäure (**56**) durch Umsetzung mit äquimolaren Mengen an Kaliumhydroxid in Ethanol erhalten (Schema 26). Die Reinigung des Salzes erfolgte durch Umkristallisation aus Ethanol / Pentan oder aus heißem Essigsäureethylester. Im ersten Fall resultierte das Salz als hellgelbe kristalline Blättchen in 84% Ausbeute. Bei der Umkristallisation aus heißem Essigsäureethylester wurde ein kristallines Pulver in 73% Ausbeute erhalten. Laut NMR-Spektroskopie waren beide Präparationen rein.

Caesiumthiobenzoat (**59**) wurde in analoger Weise aus Thiobenzoesäure (**56**) durch Neutralisation mit Caesiumhydroxid und anschließender Umkristallisation aus Essigsäureethylester in 75% Ausbeute gewonnen.

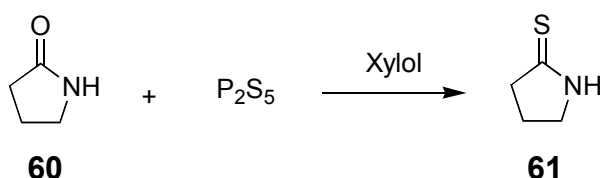


**Schema 26:** Synthese der Thiobenzoate.

KATO ET AL.<sup>53</sup> synthetisierten diese Salze durch Umsetzung von Thiobenzoessäure (**56**) mit Alkalihydriden. Sie berichteten, daß aufgrund der Hygroskopie der Thiobenzoate ein Arbeiten unter wasserfreien Bedingungen notwendig sei. Dabei stellte sich die Frage, ob sich diese Hygroskopie auf eine Anlagerung von Kristallwasser oder auf die Bildung von Kaliumbenzoat oder Caesiumbenzoat bzw. der freien Säure bezieht. Da die allylischen Substitutionen, bei denen diese Salze als Nukleophile eingesetzt werden sollten, in Gegenwart von Wasser durchgeführt werden mußten, hätte dies im Falle der Katalyse den möglichen Effekt gehabt, daß außer den gewünschten Produkten allylische Benzoate als Nebenprodukte entstehen könnten. Daher wurde untersucht, ob und inwieweit die Salze mit Wasser zu Benzoessäure bzw. Kaliumbenzoat reagieren. Da bei der Synthese der Alkalithiobenzoate ausgehend von der freien Säure und den Alkalihydroxiden zwangsläufig Wasser entsteht, sollte dieser Effekt bereits in diesem Stadium auftreten. Durch Vergleich der NMR-Spektren des so hergestellten Kaliumthiobenzoats (**58**) mit den NMR-Spektren von Benzoessäure und Kaliumbenzoat konnte die Bildung der freien Säure und von Kaliumbenzoat unter diesen Bedingungen ausgeschlossen werden.

### 3.5.2 Synthese von 2-Thiopyrrolidon (**61**)

Die Synthese von Thiopyrrolidon (**61**) erfolgte durch Umsetzung von 2-Pyrrolidon mit Phosphorpentasulfid in Xylol.<sup>54</sup> Nach Umkristallisation aus Xylol wurde 2-Thiopyrrolidon (**61**) in Form von kristallinen hellgelben Nadeln in 67% Ausbeute erhalten (Schema 27).



**Schema 27:** Synthese von 2-Thiopyrrolidon (**61**).

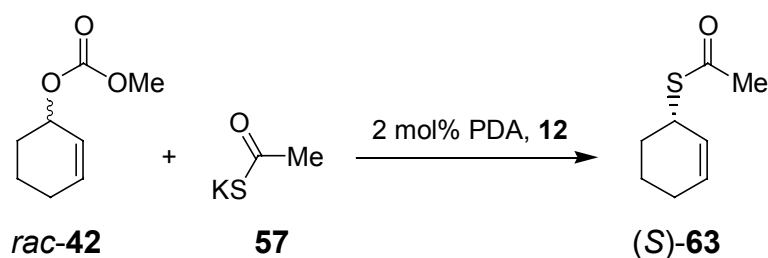
### 3.6 Pd-katalysierte Substitution allylischer Carbonate mit Kaliumthioacetat (**57**)

#### 3.6.1 Pd-katalysierte Substitution cyclischer allylischer Carbonate mit Kaliumthioacetat (**57**)

In einem ersten Experiment wurde Carbonat *rac*-**42** mit 1.4 Äquivalenten Kaliumthioacetat (**57**) in Gegenwart von 2 mol%  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  und 16 mol% Triphenylphosphin umgesetzt (Tabelle 3, Nr. 1). Als Lösungsmittel diente eine Mischung aus THF /  $\text{H}_2\text{O}$  im Verhältnis von 9 : 1, wobei ein Einphasensystem entstand. Das Wasser hatte die Aufgabe, das enthaltene Kaliumthioacetat (**57**) zu lösen.

Nach einer Reaktionszeit von 44 h konnte ein vollständiger Umsatz mittels GC ermittelt werden. Der Katalysator wurde durch Filtration über Kieselgel entfernt und Thioacetat *rac*-**63** nach Säulenchromatographie in 92% Ausbeute als farbloses Öl erhalten. Als Laufmittel wurde Pentan / Ether (20 : 1) verwendet. Unter diesen Bedingungen weist das Thioacetat *rac*-**63** einen größeren  $R_f$ -Wert auf als das ebenfalls enthaltene Dibenzylidenaceton **21**, welches bei der Synthese des Katalysators freigesetzt wird und bei der Aufarbeitung in breiter Front auf der Säule läuft.

**Tabelle 3:** Pd-katalysierte Substitution von Carbonat *rac*-**42** mit **57**.

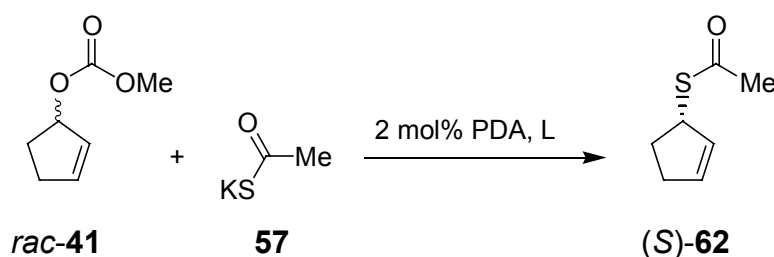


| Nr. | Lösungsmittel                                   | Ligand         | t<br>(h) | Umsatz<br>(%) | Produkt                 | Ausbeute<br>(%) | ee<br>(%)  |
|-----|-------------------------------------------------|----------------|----------|---------------|-------------------------|-----------------|------------|
| 1   | THF / $\text{H}_2\text{O}$                      | $\text{PPh}_3$ | 44       | 100           | <i>rac</i> - <b>63</b>  | 92              | <i>rac</i> |
| 2   | THF / $\text{H}_2\text{O}$                      | <b>12</b>      | 17       | 100           | ( <i>S</i> )- <b>63</b> | 67              | 73         |
| 3   | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / $\text{H}_2\text{O}$ | <b>12</b>      | 5.25     | 100           | ( <i>S</i> )- <b>63</b> | 51              | 94         |

Anschließend wurde die Reaktion unter Verwendung von 8 mol% des chiralen zweizähnigen Liganden **12** in THF / H<sub>2</sub>O (9:1) wiederholt, um zu untersuchen, ob es ebenfalls möglich ist, die Reaktion enantioselektiv durchzuführen (Nr. 2). Nach einer Reaktionszeit von 17 h wurde vollständiger Umsatz beobachtet und es konnte Thioacetat (*S*)-**63** in 67% Ausbeute bei einem ee-Wert von 73% isoliert werden. TROST ET AL. setzten allylische Acetate mit Malonsäureestern unter Zugabe von Base in Gegenwart des Liganden **12** in THF und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> um und erreichten in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> als Lösungsmittel deutlich bessere Enantiomerenüberschüsse als in THF.<sup>55</sup> Daher wurde die Umsetzung von Carbonat *rac*-**42** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O als Lösungsmittel wiederholt, wobei ein Zweiphasensystem resultierte. Dabei konnte der Enantiomerenüberschuß von (*S*)-**63** auf 94% erhöht werden, während die Ausbeute auf 51% absank (Nr. 3). Als Grund für die geringe Ausbeute konnte die Bildung von Cyclohexenol **29** als Nebenprodukt ausgemacht werden (*vide infra*).

Als zweites Substrat wurde das fünfgliedrige Carbonat *rac*-**41** untersucht. Die Pd-katalysierte Substitution von *rac*-**41** in Gegenwart von Triphenylphosphin als Ligand in THF / H<sub>2</sub>O als Lösungsmittel ergab das racemische Thioacetat *rac*-**62** in 95% Ausbeute (Tabelle 4, Nr. 1)

**Tabelle 4:** Pd-katalysierte Substitution von Carbonat *rac*-**41** mit **57**.

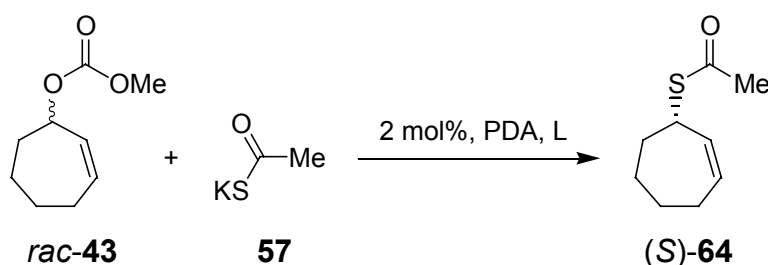


| Nr. | Lösungsmittel                                      | Ligand           | t<br>(h) | Umsatz<br>(%) | Produkt                 | Ausbeute<br>(%) | ee<br>(%)  |
|-----|----------------------------------------------------|------------------|----------|---------------|-------------------------|-----------------|------------|
| 1   | THF / H <sub>2</sub> O                             | PPh <sub>3</sub> | 24       | 100           | <i>rac</i> - <b>62</b>  | 95              | <i>rac</i> |
| 2   | THF / H <sub>2</sub> O                             | <b>12</b>        | 24       | 100           | ( <i>S</i> )- <b>62</b> | 72              | 46         |
| 3   | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / H <sub>2</sub> O | <b>12</b>        | 24       | 100           | ( <i>S</i> )- <b>62</b> | 62              | 73         |

Bei Wiederholung dieser Reaktion in Gegenwart von Ligand **12** in THF / H<sub>2</sub>O wurden 72% des Thioacetats (S)-**62** mit einem moderaten ee-Wert von 46% erhalten (Nr. 2). Die Reaktionsführung in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O in Gegenwart von Ligand **12** ermöglichte die Synthese von (S)-**62** bei einem verbesserten ee-Wert von 73% ee und 62% Ausbeute (Nr. 3). Auch hier trat wieder die Bildung von Allylalkohol (S)-**28** als Nebenreaktion auf.

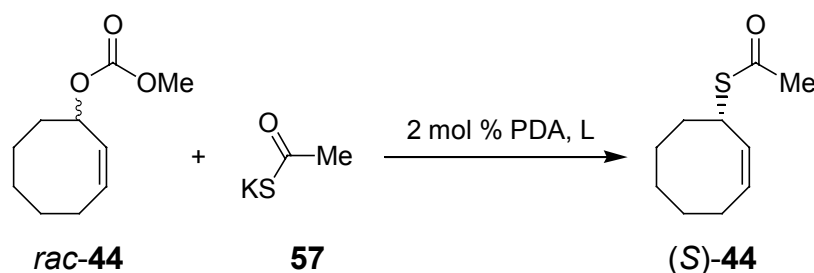
Das siebengliedrige Carbonat *rac*-**43** wies gegenüber dem sechsgliedrigen Carbonat *rac*-**42** eine deutlich geringere Reaktivität auf. Lediglich in THF / H<sub>2</sub>O als Lösungsmittel in Gegenwart von Triphenylphosphin konnte ein vollständiger Umsatz erreicht und das racemische Thioacetat *rac*-**64** in 70% Ausbeute isoliert werden (Tabelle 5, Nr. 1). Bei der Umsetzung von *rac*-**43** in Gegenwart des Liganden **12** in THF / H<sub>2</sub>O wurde ein 96%iger Umsatz erreicht. Nach der Aufarbeitung wurde das Thioacetat (S)-**64** in 76% Ausbeute bei 67% ee isoliert (Nr. 2). Auf eine Umsetzung in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O wurde verzichtet, da ein vollständiger Umsatz unwahrscheinlich erschien und mit Hilfe der kinetischen Racematspaltung ein effizienterer Weg gefunden werden konnte, um Thioacetat (S)-**64** zu synthetisieren (*vide infra*).

**Tabelle 5:** Pd-katalysierte Substitution von Carbonat *rac*-**43** mit **57**.



| Nr. | Lösungsmittel          | Ligand           | t<br>(h) | Umsatz<br>(%) | Produkt                | Ausbeute<br>(%) | ee<br>(%)  |
|-----|------------------------|------------------|----------|---------------|------------------------|-----------------|------------|
| 1   | THF / H <sub>2</sub> O | PPh <sub>3</sub> | 48       | 100           | <i>rac</i> - <b>64</b> | 70              | <i>rac</i> |
| 2   | THF / H <sub>2</sub> O | <b>12</b>        | 43       | 96            | (S)- <b>64</b>         | 76              | 67         |

Bei Verwendung des Cyclooctenylcarbonats (*rac*-**44**) setzte sich der Trend der sinkenden Reaktivität mit steigender Größe des Kohlenstoffgerüsts fort. In Gegenwart von Triphenylphosphin als Ligand in THF / H<sub>2</sub>O bei 45 °C wurde lediglich ein Umsatz von 5% erzielt (Tabelle 6, Nr. 1).

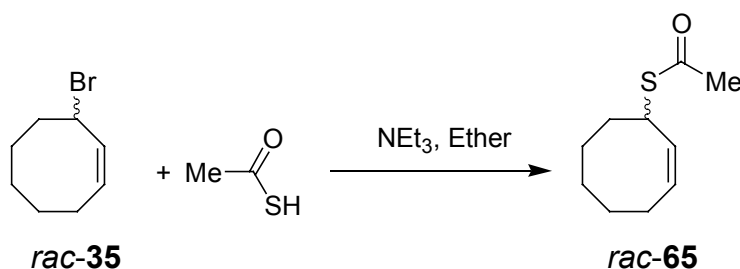
**Tabelle 6:** Pd-katalysierte Substitution von Carbonat *rac*-**44** mit **57**.

| Nr. | Lsm.                              | Ligand           | t<br>(h) | Umsatz<br>(%) | Produkt                 | Ausbeute<br>(%) | ee<br>(%)           |
|-----|-----------------------------------|------------------|----------|---------------|-------------------------|-----------------|---------------------|
| 1   | THF/H <sub>2</sub> O <sup>a</sup> | PPh <sub>3</sub> | 72       | 5             | <i>rac</i> - <b>65</b>  | -               | <i>rac</i>          |
| 2   | THF/H <sub>2</sub> O <sup>a</sup> | <b>12</b>        | 48       | 53            | ( <i>S</i> )- <b>65</b> | 91 <sup>b</sup> | 84, 72 <sup>c</sup> |
| 3   | THF/H <sub>2</sub> O              | <b>13</b>        | 72       | 9             | ( <i>S</i> )- <b>65</b> | -               | -                   |

<sup>a</sup>45 °C. <sup>b</sup>91% einer Mischung aus Carbonat (*R*)-**44** und Thioacetat (*S*)-**65** im Verhältnis 53:47 (GC).

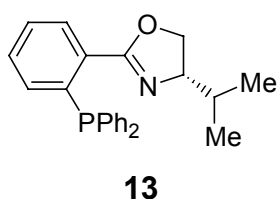
<sup>c</sup>ee-Wert Thioacetat (*S*)-**65** und Carbonat (*R*)-**44**.

Daher wurde das racemische Thioacetat *rac*-**65**, welches für die Koinjektion zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses mittels GC benötigt wurde, durch Substitution des allylischen Bromids *rac*-**35** mit Thioessigsäure in Anwesenheit von Triethylamin synthetisiert und nach Aufarbeitung in 84% Ausbeute als farbloses Öl erhalten (Schema 28).<sup>56</sup>

**Schema 28:** Synthese des racemischen Thioacetats *rac*-**65**.

Die Umsetzung von Carbonat *rac*-**44** in Gegenwart des Liganden **12** ermöglichte in THF / H<sub>2</sub>O bei 45 °C einen maximalen Umsatz von 53% nach 48 h Reaktionszeit (Tabelle 6, Nr. 2). Nach Aufarbeitung konnten 91% einer Mischung aus Carbonat (*R*)-**44** und Thioacetat (*S*)-**65** im Verhältnis 53:47 isoliert werden, wobei für das Thioacetat (*S*)-**65** 84% ee und für das Carbonat (*R*)-**44** 72% ee ermittelt wurden. Dies zeigte, daß bei der Pd-katalysierten Substitution der Carbonate zudem eine kinetische Racematspaltung auftritt, die von JAGUSCH und SPALTHOFF bereits bei der

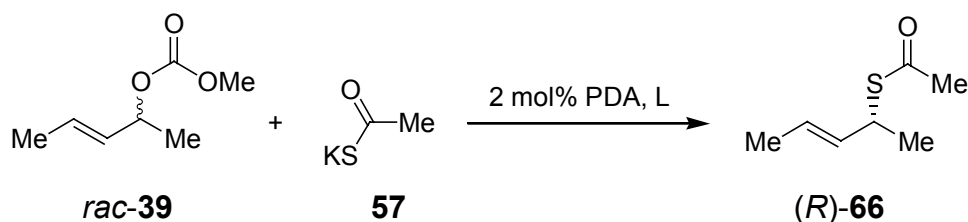
Substitution allylischer Carbonate mit 2-Pyrimidinthiol und Lithiumsulfinat beobachtet wurde.<sup>8,18</sup> Eine Auftrennung dieser Mischung mittels Säulenchromatographie war aufgrund der sehr ähnlichen  $R_F$ -Werte nicht möglich. In einem weiteren Experiment wurde die Umsetzung von Carbonat *rac*-**44** in Gegenwart des HELMCHEN-PFALTZ-WILLIAMS-Liganden **13** bei RT untersucht, jedoch wurde unter diesen Bedingungen lediglich ein Umsatz von 9% erreicht (Nr. 3).<sup>57</sup> Auf eine Umsetzung in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{H}_2\text{O}$  wurde aufgrund der geringen Reaktivität verzichtet.



**Abb. 3:** HELMCHEN-PFALTZ-WILLIAMS-LIGAND **13**.

### 3.6.2 Pd-katalysierte Substitution acyclischer allylischer Carbonate mit Kaliumthioacetat (**57**)

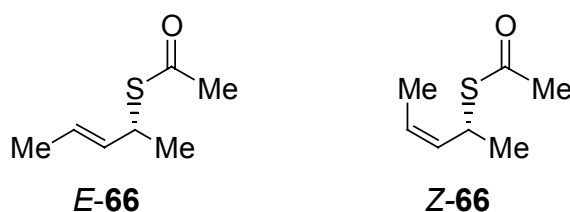
Die Pd-katalysierte Substitution der allylischen Carbonate konnte auch bei den acyclischen Substraten angewendet werden. Die Synthese des racemischen Thioacetats *rac*-**66** ausgehend von Carbonat *rac*-**39** wurde in Gegenwart von Triphenylphosphin in THF /  $\text{H}_2\text{O}$  bei 45 °C durchgeführt. Nach 24 h Reaktionszeit konnte kein Edukt mehr nachgewiesen werden und das Thioacetat *rac*-**66** in 82% Ausbeute isoliert werden (Tabelle 7, Nr. 1).

**Tabelle 7:** Pd-katalysierte Substitution von Carbonat *rac*-**39** mit **57**.

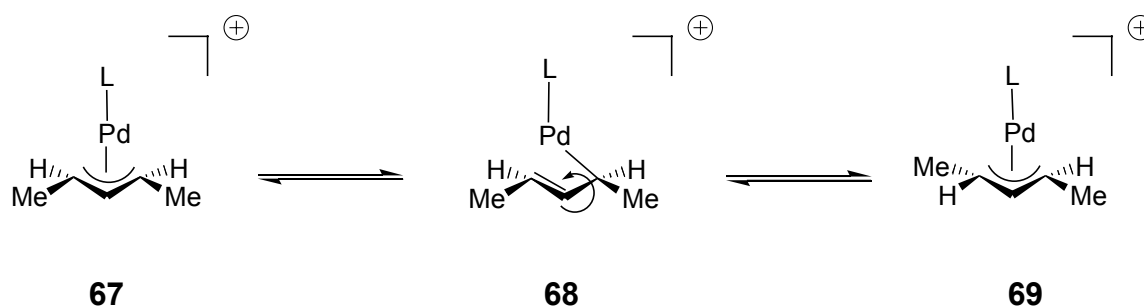
| Nr. | Lsm.                                              | Ligand           | t<br>(h)        | Umsatz<br>(%) | Produkt                 | Ausbeute<br>(%)         | ee<br>(%)           |
|-----|---------------------------------------------------|------------------|-----------------|---------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|
| 1   | THF/H <sub>2</sub> O                              | PPh <sub>3</sub> | 24 <sup>a</sup> | 100           | <i>rac</i> - <b>66</b>  | 82 (83:17) <sup>b</sup> | <i>rac</i>          |
| 2   | THF/H <sub>2</sub> O                              | <b>12</b>        | 72              | 100           | ( <i>R</i> )- <b>66</b> | 71 (91:9) <sup>b</sup>  | 73, 71 <sup>b</sup> |
| 3   | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O | <b>12</b>        | 6 d             | 100           | ( <i>R</i> )- <b>66</b> | 76 (91:9)               | 84, 92 <sup>b</sup> |

<sup>a</sup>45 °C. <sup>b</sup>*E* : *Z* (GC).

Interessanter Weise wurde das Thioacetat *rac*-**66** bei dieser Reaktion als *E*/*Z*-Isomerenmischung im Verhältnis von 83:17 erhalten, eine Beobachtung, die bereits von FRANK beschrieben wurde (Abb. 4).<sup>39</sup> Die Identifizierung der *E*/*Z*-Isomere erfolgte mittels NMR-Spektroskopie.

**Abb. 4:** *E*- und *Z*-Isomere des Thioacetats *rac*-**66**.

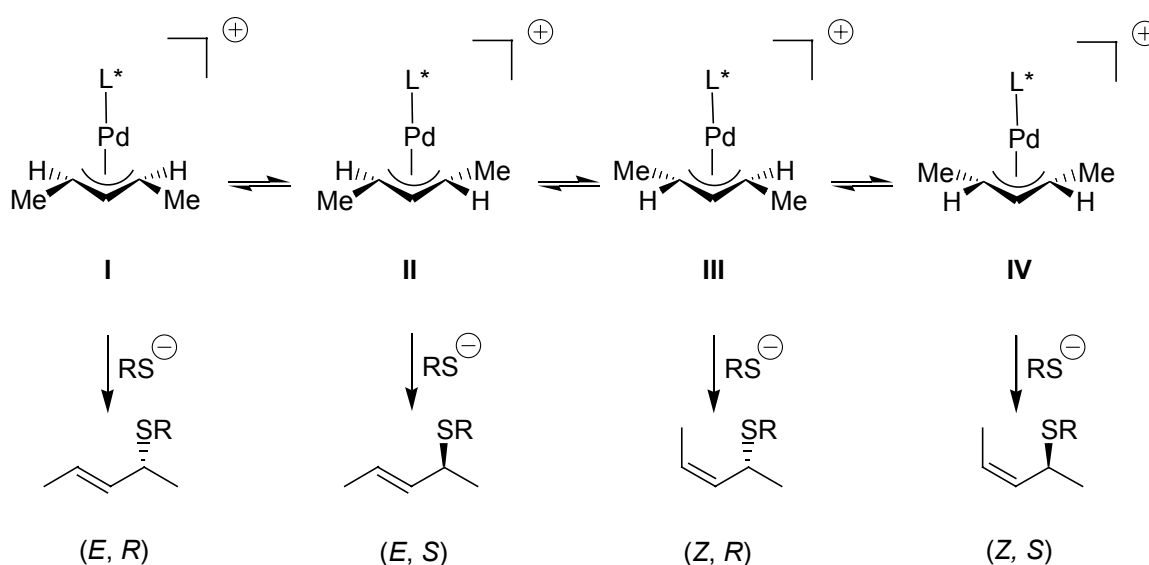
Mechanistisch lässt sich die Bildung des *Z*-Isomers *Z*-**66** nur durch einen  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ -Koordinationswechsel des primär bei der Substitution gebildeten Pd(II)-Allyl-Komplexes **67** erklären.<sup>58</sup> Unter der Annahme, daß der Angriff des Nukleophils von der Pd-abgewandten Seite erfolgt, würde der Angriff an dem Pd(II)-Allyl-Komplex **67** in  $\alpha$ - als auch in  $\gamma$ -Stellung das thermodynamisch stabilere *E*-Isomer ergeben. Durch  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ -Umlagerung und Drehung um die C-C-Einfachbindung des Komplexes **68** bildet sich der Pd(II)-Allyl-Komplex **69**, dessen Reaktion mit dem Nukleophil in  $\alpha$ -Stellung das *Z*-Isomer sowie in  $\gamma$ -Stellung das *E*-Isomer *E*-**66** ergeben würde (Abb. 5).



**Abb. 5:**  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ -Koordinationswechsel des Pd-Komplexes.

Warum es zur Bildung des thermodynamisch instabileren *Z*-Isomers **Z-66** kam, konnte nicht geklärt werden. Ausnahmen für die bevorzugte Bildung des *E*-Isomers findet man lediglich, wenn sterische Wechselwirkungen entweder zwischen Substituenten im Allylsubstrat<sup>59</sup> oder zwischen dem Allylfragment und Liganden am Palladium zu einer Destabilisierung des syn-Komplexes **67** führen. KAZMAIER beschrieb kürzlich zum ersten mal ein Beispiel für eine Pd-katalysierte Substitution, bei der es gelang, durch Reaktion bei tiefen Temperaturen die  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ -Umlagerung zu unterdrücken und somit ausgehend von allylischen *Z*-Substraten ausschließlich die allylischen *Z*-Produkte zu erhalten.<sup>60</sup>

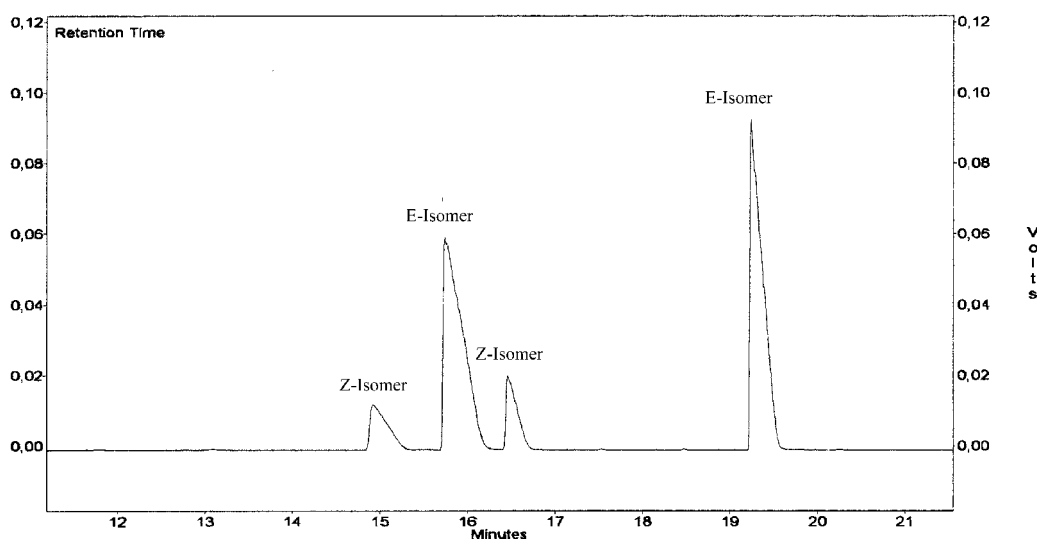
Durch  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ -Koordinationswechsel können theoretisch vier verschiedene Pd(II)-Allyl-Komplexe gebildet werden (Abb. 6). Unter Berücksichtigung des Arbeitsmodells von Trost erfolgt der Angriff des Nukleophils im Falle des (*R,R*)-Liganden **12** von rechts vorne (vgl. Kapitel 3.8).



**Abb. 6:** Reaktionsmöglichkeiten der verschiedenen Pd-Komplexe, die durch  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ -Koordinationswechsel im Gleichgewicht stehen.

Der Angriff des Nukleophils auf die beiden möglichen Komplexe **I** und **II** führt zu *E*-Produkten. Bei der Reaktion der Komplexe **III** und **IV** entstehen im Gegensatz dazu *Z*-Produkte. Dabei resultiert beim Angriff auf Komplex **III** die *R*- und beim Angriff auf Komplex **IV** die *S*-Absolutkonfiguration. Welche Absolutkonfiguration im Falle der *Z*-Isomere bei der Pd-katalysierten Substitution der acyclischen allylischen Carbonate mit Kaliumthioacet **57** gebildet wurde, konnte nicht abschließend geklärt werden.

Mittels analytischer GC an einer chiralen Lipodex- $\gamma$ -Phase konnten die beiden Enantiomerenpaare *E*-**66** und *Z*-**66** aufgetrennt werden (Abb. 7). Die Vermessung erfolgte bereits bei der racemischen Verbindung, um mit Hilfe der Peakintensitäten eine eindeutige Zuordnung der Enantiomere zu ermöglichen.

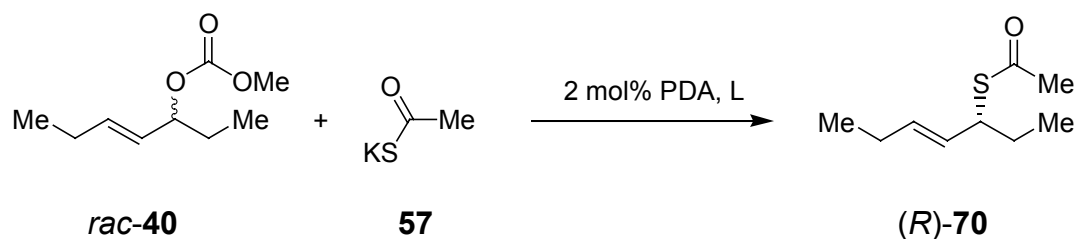


**Abb. 7:** Gaschromatographische Trennung von *rac*-**E-66** und *rac*-**Z-66** (Lipodex- $\gamma$ ).

Die Reaktion von Carbonat *rac*-**39** in THF / H<sub>2</sub>O in Gegenwart von Ligand **12** ergab Thioacetat (*S*)-**66** in 71% Ausbeute als *E/Z*-Isomerenmischung im Verhältnis von 91:9. Die ee-Werte betrugen 73% für *E*-**66** und 71% für *Z*-**66** (Tabelle 7, Nr. 2). Die analoge Reaktion in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O erbrachte Thioacetat (*S*)-**66** als *E*- und *Z*-Isomerenmischung im Verhältnis 91:9 in 76% Ausbeute (Nr. 3). Hierbei stellte sich in zu erwartender Weise eine Verbesserung des ee-Werts auf 84% ee für *E*-**66** und 92% ee für *Z*-**66** ein.

Als zweite acyclische Verbindung wurde Carbonat *rac*-**40** mit Kaliumthioacetat (**57**) substituiert, jedoch wies diese Verbindung ähnlich wie Carbonat *rac*-**44** eine sehr geringe Reaktivität auf. Dieser Befund verwundert, da SPALTHOFF und GAIS bei der Umsetzung von *rac*-**44** mit Lithiumsulfonat einen vollständigen Umsatz unter vergleichbaren Bedingungen erreichen konnten.<sup>18</sup>

**Tabelle 8:** Pd-katalysierte Substitution von Carbonat *rac*-**40** mit **57**.



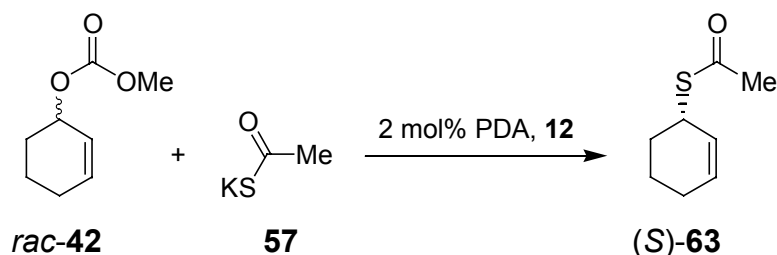
| Nr. | Lösungsmittel                                      | Ligand           | Temperatur (°C) | t (d) | Umsatz (%) | Produkt                 |
|-----|----------------------------------------------------|------------------|-----------------|-------|------------|-------------------------|
| 1   | THF / H <sub>2</sub> O                             | PPh <sub>3</sub> | 45              | 5     | 16         | <i>rac</i> - <b>70</b>  |
| 2   | THF / H <sub>2</sub> O                             | DPPE             | 45              | 3     | 15         | ( <i>R</i> )- <b>70</b> |
| 3   | THF / H <sub>2</sub> O                             | <b>12</b>        | 45              | 4     | 13         | ( <i>R</i> )- <b>70</b> |
| 4   | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / H <sub>2</sub> O | <b>13</b>        | RT              | 3     | 14         | ( <i>R</i> )- <b>70</b> |
| 5   | THF / H <sub>2</sub> O                             | <b>13</b>        | 45              | 3     | -          | ( <i>R</i> )- <b>70</b> |

Es wurden sowohl Ligand, Temperatur und Lösungsmittel variiert, um optimale Bedingungen zu ermitteln. Das racemische Carbonat *rac*-**40** wurde zunächst mit Triphenylphosphin unter Standardbedingungen in THF / H<sub>2</sub>O als Lösungsmittel bei 45 °C umgesetzt, woraus jedoch nur ein Umsatz von 16% resultierte (Tabelle 1, Nr. 1). Das eingesetzte Carbonat *rac*-**40** konnte in 83% Ausbeute zurückgewonnen werden. Auch ein Wechsel des Liganden zu DPPE ermöglichte nur 15% Umsatz (Nr. 2). Die Synthese von Thioacetat (*R*)-**70** in THF / H<sub>2</sub>O als Lösungsmittel und Gegenwart von Ligand **12** bei 45 °C erbrachte 13% Umsatz (Nr. 3). Die Umsetzung in Gegenwart des HELMCHEN-PFALTZ-WILLIAMS-Liganden **13** bei RT in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O ermöglichte ebenfalls lediglich 14% Umsatz (Nr. 4). Die Reaktion mit Ligand **13** wurde in THF / H<sub>2</sub>O bei 45 °C wiederholt, wobei aber keine Umsetzung resultierte (Nr. 5). Da Katalysen in Gegenwart des Liganden **12** bei anderen Substraten bei 45 °C mehrfach erfolgreich durchgeführt wurden und die Umsetzung mit Ligand **13** bei Raumtemperatur in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O zumindest 14% Umsatz ermöglichte, liegt die

Vermutung nahe, daß der Pd(II)-Allyl-Ligand-Komplex, der ausgehend von Carbonat *rac*-**40** und Ligand **13** entsteht, nicht ausreichend thermisch stabil ist und somit das Scheitern der Reaktion unter diesen Bedingungen erklärt. Auf eine Isolierung des Produktes (*R*)-**70** sowie die Bestimmung des ee-Werts wurde verzichtet.

### 3.6.3 Versuche zur Modifizierung der Pd-katalysierten Substitution von 2-Cyclohexenylmethylcarbonat (*rac*-**42**) mit Kaliumthioacetat (**57**)

Die Pd-katalysierte Substitution von Carbonat *rac*-**42** in Gegenwart des Liganden **12** wurde als Standardreaktion verwendet, um die Auswirkungen einer Änderung der Temperatur oder Katalysatorkonzentration zu untersuchen (Tabelle 9). Den Versuchen 1 und 2 entsprechen die bereits im Kapitel 3.6.1 beschriebenen Experimente unter Standardbedingungen. Sie zeigen die Abhängigkeit der Enantioselektivität vom Lösungsmittel, wobei bei Verwendung von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O das Thioacetat (*S*)-**63** mit 94% ee (Nr. 1) einen deutlich höheren ee-Wert als in THF / H<sub>2</sub>O (73% ee) aufwies (Nr. 2). Eine Erhöhung der Temperatur auf 45 °C bei der Reaktion in THF / H<sub>2</sub>O führte zu keiner signifikanten Veränderung in Bezug auf ee-Wert und Ausbeute (Nr. 3), jedoch ermöglichte die erhöhte Reaktionstemperatur im Falle anderer reaktionsträger Substrate, wie z. B. Carbonat *rac*-**40**, erst eine vollständige Umsetzung. In Experiment Nr. 4 wurde die Katalysatorkonzentration von 2 mol% Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> auf 1 mol% gesenkt. Unter diesen Reaktionsbedingungen verlangsamte sich die Reaktion sehr stark und es war kein vollständiger Umsatz von *rac*-**42** mehr möglich. Der so erreichte ee-Wert war zudem mit 67% leicht geringer. In einem abschließenden Experiment wurde die Katalysatorkonzentration auf 5 mol% erhöht. Es wurde ein vollständiger Umsatz erzielt, jedoch sank der erreichte ee-Wert auf 33% ab (Nr. 5).

**Tabelle 9:** Pd-katalysierte Substitution von Carbonat *rac*-**42** mit **57**.

| Nr. | Lösungsmittel                                     | Kat<br>(%) | Temperatur<br>(°C) | t<br>(h) <sup>a</sup> | Umsatz<br>(%) | Ausbeute<br>(%) | ee<br>(%) |
|-----|---------------------------------------------------|------------|--------------------|-----------------------|---------------|-----------------|-----------|
| 1   | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O | 2          | RT                 | 5.25                  | 100           | 51              | 94        |
| 2   | THF/H <sub>2</sub> O                              | 2          | RT                 | 17                    | 100           | 67              | 73        |
| 3   | THF/H <sub>2</sub> O                              | 2          | 45 °C              | 17                    | 100           | 67              | 74        |
| 4   | THF/H <sub>2</sub> O                              | 1          | RT                 | 48                    | 74            | 65              | 67        |
| 5   | THF/H <sub>2</sub> O                              | 5          | RT                 | 24                    | 100           | 64              | 33        |

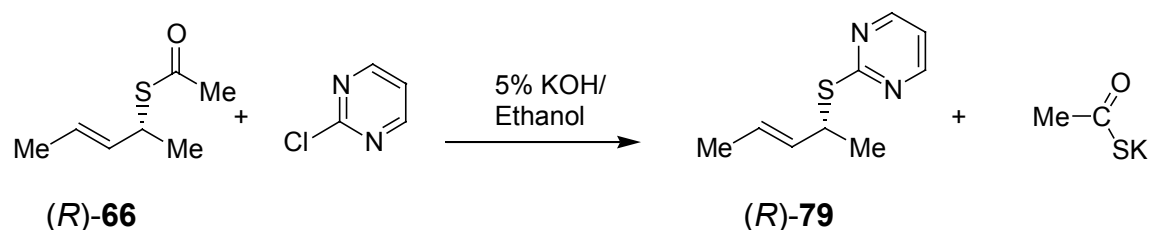
<sup>a</sup>Abbruchzeit.

LLOYD-JONES ET AL. beobachteten bei der Pd-katalysierten Substitution von allylischen Carbonaten mit Nitroethan den gleichen Effekt, ein sinkender ee-Wert mit steigender Katalysatorkonzentration.<sup>61</sup> Sie begründeten dies damit, daß bei der Katalyse eine monomere Pd(II)-Allyl-Spezies im Gleichgewicht mit oligomeren Pd(II)-Allyl-Spezies steht. Die monomere Pd(II)-Allyl-Spezies bildet dabei das Produkt enantioselektiv, die oligomere Pd(II)-Allyl-Spezies bildet dagegen das Produkt nahezu racemisch. Durch Erhöhung der Katalysatorkonzentration wird das Gleichgewicht zugunsten der oligomeren Pd(II)-Allyl-Spezies verschoben und ein Abfall des ee-Werts beim Produkt bewirkt (*vide infra*).

### 3.6.4 Bestimmung der absoluten Konfiguration

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration von Thioacetat (*R*)-**66** erfolgte durch chemische Korrelation mit Sulfid (*R*)-**79**,<sup>32</sup> von dem bekannt ist, daß es die (*R*)-Konfiguration besitzt (Schema 29). Aus diesem Grund wurde das acyclische Thioacetat (*R*)-**66** mit einer 5%igen ethanolischen KOH Lösung bei RT unter Bildung des entsprechenden Thiols gespalten und dieses ohne Aufarbeitung direkt mit

2-Chlorpyrimidin in das Sulfid (*R*)-**79** überführt, welches in 47% Ausbeute isoliert wurde.



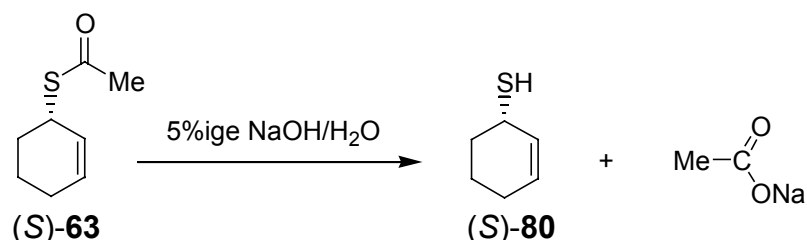
**Schema 29:** Bestimmung der absoluten Konfiguration von Thioacetat (*R*)-**66**.

Durch Drehwertvergleich konnte (*R*)-**79** die (*R*)-Absolutkonfiguration zugeordnet werden (Tabelle 10).

**Tabelle 10:** Bestimmung der absoluten Konfiguration von (*R*)-**66**.

| Verbindung              | Drehwert                                           | ee (%)                                                            | Literatur                                                     |
|-------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| ( <i>R</i> )- <b>66</b> | + 144.5 (c 1.01, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | <i>E</i> / <i>Z</i> (91:9),<br>84% ( <i>E</i> ), 92% ( <i>Z</i> ) | -                                                             |
| ( <i>R</i> )- <b>79</b> | + 151.7 (c 1.04, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | <i>E</i> / <i>Z</i> (92:8),<br>84% ( <i>E</i> ), 92% ( <i>Z</i> ) | + 124.3 (c 12.4,<br>CHCl <sub>3</sub> , 91% ee) <sup>32</sup> |

Die Absolutkonfiguration des cyclischen Thioesters (*S*)-**63** konnte durch Vergleich mit Literaturdaten<sup>56</sup> ermittelt werden. Zudem wurde (*S*)-**63** in das allylische Thiol (*S*)-**80** gespalten, dessen Absolutkonfiguration ebenfalls literaturbekannt ist<sup>56</sup> (Schema 30). Das cyclische Thioacetat (*S*)-**63** wurde bei RT mit 5%iger wäßriger NaOH-Lösung gespalten, wobei Thiol (*S*)-**80** nach Aufarbeitung in 46% Ausbeute als farbloses Öl isoliert werden konnte.



**Schema 30:** Bestimmung der absoluten Konfiguration von Thioacetat (*S*)-**63**.

Da die cyclischen Thioacetate (*S*)-**62**, (*S*)-**64** ebenfalls das gleiche Vorzeichen beim Drehwert aufwiesen, wurde ihnen auch die (*S*)-Konfiguration zugewiesen (Tabelle

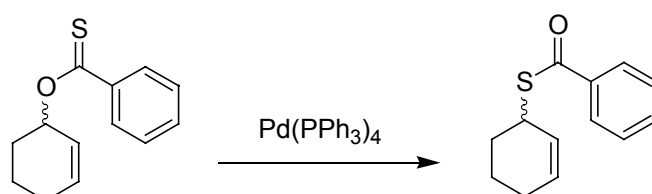
11). Thioacetat (S)-**65** konnte nicht isoliert werden, aber aus Plausibilitätsgründen ist für diese Verbindung ebenfalls eine (S)-Konfiguration anzunehmen (vgl. Kapitel 3.8).

**Tabelle 11:** Bestimmung der absoluten Konfigurationen der cyclischen Thioacetate.

| Verbindung     | Drehwert                                           | ee (%) | Literatur                                                 |
|----------------|----------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------------------------|
| (S)- <b>62</b> | – 156.2 (c 1.03, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | 73     | -                                                         |
| (S)- <b>80</b> | – 226.7 (c 1.02, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | 64     | – 315.6 (c 0.7, CHCl <sub>3</sub> , 96% ee) <sup>56</sup> |
| (S)- <b>63</b> | – 244.4 (c 0.99, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | 94     | – 267.5 (c 0.5, CHCl <sub>3</sub> , 96% ee) <sup>56</sup> |
| (S)- <b>64</b> | – 207.6 (c 1.01, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | 67     | -                                                         |

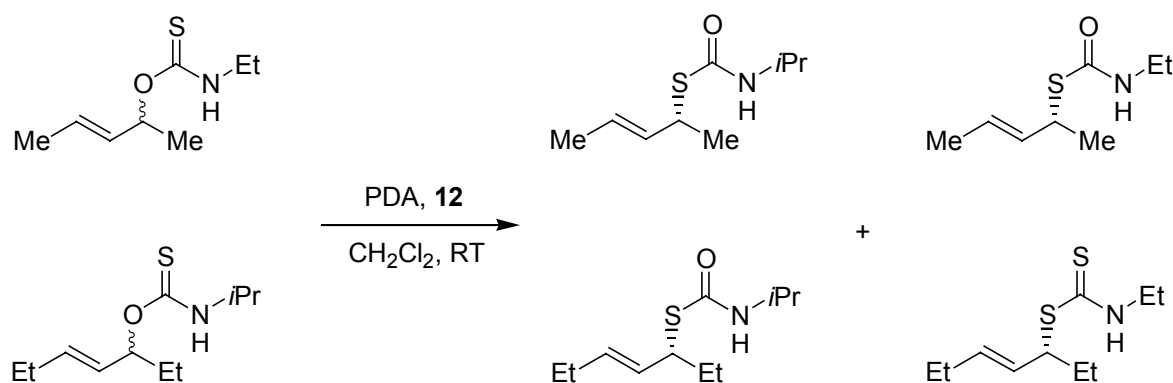
### 3.7 Pd-katalysierte Substitution allylischer Carbonate mit Kaliumthiobenzoat (58)

BOSNICH ET AL. beschrieben die Pd-katalysierte Darstellung allylischer Thiobenzoate ausgehend von allylischen Thionobenzoaten durch Umlagerung (Schema 31).<sup>62</sup>



**Schema 31:** Pd-katalysierte Umlagerung von Thionobenzoaten zu Thiobenzoaten.

Im Zuge meiner Diplomarbeit wurde untersucht, ob es möglich ist, diese Reaktion unter Verwendung chiraler Liganden enantioselektiv durchzuführen.<sup>37</sup> Jedoch zeigte sich, daß sich die allylischen Thionobenzoate auch in Abwesenheit eines Katalysators bereits bei der Aufreinigung auf der Säule teilweise umlagern. Somit war dieser Syntheseweg unter Gesichtspunkten der enantioselektiven Synthese zum Scheitern verurteilt. BÖHME führte die Pd-katalysierte Umlagerung O-allylischer Thiocarbamate in S-allylische Thiocarbamate durch (Schema 32).<sup>63</sup>



**Schema 32:** Simultane Pd-katalysierte Umlagerung von 2 verschiedenen O-allylischen Thiocarbamaten.

Bei gleichzeitigem Umsatz zweier verschiedener O-allylischer Thiocarbamate beobachtete er die Bildung von vier Produkten und konnte somit nachweisen, daß es sich hierbei um eine intermolekulare Reaktion handelt, d. h. daß das als Abgangsgruppe dienende Thiocarbamat beide allylischen Fragmente angreifen kann. Dies

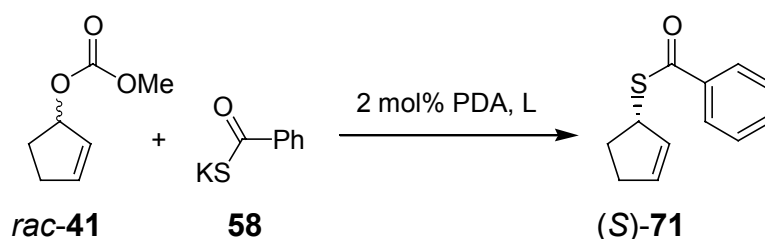
stellt den Beweis dafür dar, daß diese Umlagerung letztendlich einer Substitution entspricht. Das Nukleophil sollte somit auch extern hinzufügar sein.

Da vermutet wurde, daß bei Umlagerung der allylischen Thionobenzoate nach einem vergleichbaren Mechanismus verläuft, wurde der Einsatz von Kaliumthiobenzoat (**58**) als externes Nukleophil bei der Pd-katalysierten Substitution von allylischen Carbonaten untersucht. Durch diese Vorgehensweise sollte eine Alternative zu der Pd-katalysierten Umlagerung der allylischen Thionobenzoaten zu den allylischen Thionobenzoaten mittels einer direkten Einführung des Nukleophils gefunden werden.

### 3.7.1 Pd-katalysierte Substitution cyclischer allylischer Carbonate mit Kaliumthiobenzoat (**58**)

Carbonat *rac*-**41** wurde in Gegenwart von 2 mol%  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  und 16 mol% Triphenylphosphin unter Zugabe von 2 Äquivalenten Kaliumthiobenzoat (**58**) bei RT in THF/H<sub>2</sub>O gerührt (Tabelle 12, Nr. 1).

**Tabelle 12:** Pd-katalysierte Substitution von Carbonat *rac*-**41** mit **58**.

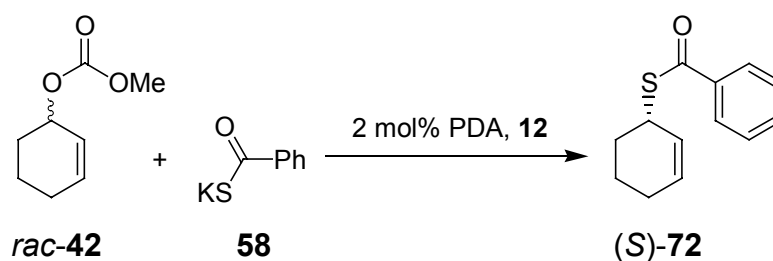


| Nr. | Lsm.                                              | Ligand           | t<br>(h) | Umsatz<br>(%) | Produkt                | Ausbeute<br>(%) | ee<br>(%)  |
|-----|---------------------------------------------------|------------------|----------|---------------|------------------------|-----------------|------------|
| 1   | THF/H <sub>2</sub> O                              | PPh <sub>3</sub> | 24       | 100           | <i>rac</i> - <b>71</b> | 95              | <i>rac</i> |
| 2   | THF/H <sub>2</sub> O                              | <b>12</b>        | 24       | 100           | (S)- <b>71</b>         | 97              | 47         |
| 3   | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O | <b>12</b>        | 24       | 100           | (S)- <b>71</b>         | 68              | 59         |

Nach 24 h konnte kein Edukt mehr nachgewiesen werden. Der Katalysator wurde durch Quenchen der Reaktionslösung mit Pentan/Ether (20:1) und anschließender Filtration über eine 1 cm dicke Schicht aus Kieselgel entfernt. Das Thiobenzoat *rac*-**71** wurde durch Säulenchromatographie in 97% Ausbeute als farbloses Öl

isoliert. Bei Wiederholung dieser Umsetzung unter Verwendung von 8 mol% des Liganden **12** konnte das Thiobenzoat (S)-**71** in nahezu quantitativer Ausbeute von 97% bei 47% ee erhalten werden (Nr. 2). Bei Reaktionsführung in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O in Gegenwart des Liganden **12** konnte in Analogie zu den Synthesen der allylischen Thioacetate die Enantioselektivität auf 59% ee verbessert werden, jedoch wurde gegenüber den ersten beiden Experimenten in THF / H<sub>2</sub>O mit 68% ee eine deutlich geringere Ausbeute erhalten (Nr. 3). Als Nebenprodukt konnte die Bildung des Allylalkohols **28** beobachtet werden (*vide infra*).

**Tabelle 13:** Pd-katalysierte Substitution von Carbonat *rac*-**42** mit **58**.



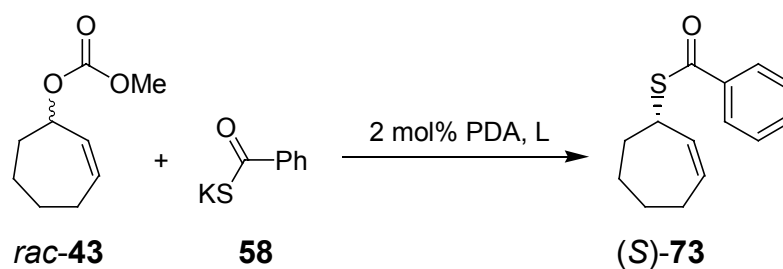
| Nr. | Lsm.                                                            | Ligand    | t<br>(h) | Umsatz<br>(%) | Produkt        | Ausbeute<br>(%) | ee<br>(%) |
|-----|-----------------------------------------------------------------|-----------|----------|---------------|----------------|-----------------|-----------|
| 1   | THF / H <sub>2</sub> O                                          | <b>12</b> | 15       | 100           | (S)- <b>72</b> | 89              | 72        |
| 2   | THF / H <sub>2</sub> O <sup>a</sup>                             | <b>12</b> | 24       | 100           | (S)- <b>72</b> | 96              | 70        |
| 3   | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / H <sub>2</sub> O              | <b>12</b> | 24       | 100           | (S)- <b>72</b> | 92              | 89        |
| 4   | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / H <sub>2</sub> O <sup>b</sup> | <b>12</b> | 24       | 100           | (S)- <b>72</b> | 91              | 68        |

<sup>a</sup>45 °C. <sup>b</sup>CsSBz.

Carbonat *rac*-**42** wurde unter Standardbedingungen bei RT in THF / H<sub>2</sub>O in Gegenwart des Liganden **12** substituiert (Tabelle 13, Nr. 1). Nach Aufarbeitung konnte Thiobenzoat (S)-**72** als farbloses Öl in 89% Ausbeute mit 72% ee gewonnen werden. Bei Wiederholung dieser Reaktion bei 45 °C wurden keine signifikanten Verbesserungen erreicht (Nr. 2). Die Durchführung der Reaktion in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O bei RT ermöglichte eine Erhöhung des ee-Werts auf 89% ee bei etwas verminderter Ausbeute (Nr. 3). Auf die Synthese des racemischen Thiobenzoats *rac*-**72** wurde verzichtet, da im Zuge der Diplomarbeit racemisches *rac*-**72** durch Pd-katalysierte Umlagerung des entsprechenden Thionobenzoats hergestellt worden war, und dieses für die Koinjektion bei der HPLC an einer chiralen Phase verwendet werden konnte.<sup>62</sup>

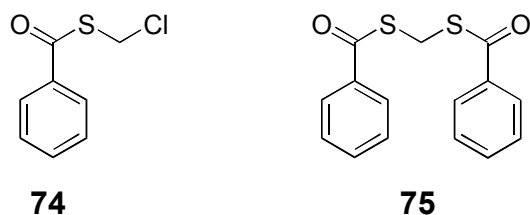
TROST ET AL. führten Pd-katalysierte Substitutionen allylischer Carbonate mit Malonsäureestern als Nukleophile durch. Als Base zur Deprotonierung der Ester wurde NaH und CsCO<sub>3</sub> eingesetzt, wobei in Gegenwart von CsCO<sub>3</sub> deutlich höhere Enantiomerenüberschüsse erhalten wurden, als bei Verwendung von NaH.<sup>55</sup> Aufbauend auf diese Beobachtung sollte untersucht werden, ob dieser Kationen-Effekt auch bei der Substitution mit Thiobenzoat-Ionen auftritt und somit die Enantioselectivität verbessert werden kann. Aus diesem Grund wurde die Substitution von Carbonat *rac*-**42** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O in Gegenwart des Liganden **12** wiederholt, aber diesmal unter Verwendung von Caesiumthiobenzoat (**59**) anstelle von Kaliumthiobenzoat (**58**) als Nukleophil (Nr. 4). Die Umsetzung verlief vollständig und es konnte mit 91% eine zu der Umsetzung mit **58** vergleichbare Ausbeute erreicht werden. Der ee-Wert sank aber von 89% bei der Umsetzung mit **58** auf 68% ee bei der Umsetzung mit **59** ab. Somit konnte bewiesen werden, daß auch bei dieser Substitution das Kation einen Einfluß auf die Enantioselectivität hat, der Effekt in diesem Fall jedoch zu einer Minderung der Enantioselectivität führte. Eine mögliche Erklärung ist, daß das Kation bei der Substitution über ionische Wechselwirkungen an den Pd(II)-Allyl-**12**-Komplex gebunden ist und somit einen gewissen Einfluß auf die Enantioselectivität ausübt.

**Tabelle 14:** Pd-katalysierte Substitution von Carbonat *rac*-**43** mit **58**.



| Nr. | Lsm.                                               | Ligand           | t<br>(h) | Umsatz<br>(%) | Produkt                 | Ausbeute<br>(%) | ee<br>(%) |
|-----|----------------------------------------------------|------------------|----------|---------------|-------------------------|-----------------|-----------|
| 1   | THF / H <sub>2</sub> O                             | PPh <sub>3</sub> | 39       | 100           | <i>rac</i> - <b>73</b>  | 94              | rac       |
| 2   | THF / H <sub>2</sub> O                             | <b>12</b>        | 48       | 100           | ( <i>S</i> )- <b>73</b> | 97              | 68        |
| 3   | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / H <sub>2</sub> O | <b>12</b>        | 48       | 73            | ( <i>S</i> )- <b>73</b> | 69              | 86        |

Ähnlich wie bei der Substitution der allylischen Carbonate mit Kaliumthioacetat (**57**) zeigte sich auch bei der Substitution mit Kaliumthiobenzoat (**58**) mit zunehmender Größe des Kohlenstoffgerüsts der Carbonate eine geringere Reaktivität. Das Carbonat *rac*-**43** erreichte bei der Umsetzung mit Triphenylphosphin erst nach 39 h einen vollständigen Umsatz und lieferte 94% eines farblosen Öls (Tabelle 14, Nr. 1). Die Umsetzung des siebengliedrigen Carbonats *rac*-**43** in Gegenwart des Liganden **12** bei RT benötigte 48 h für einen vollständigen Umsatz, wobei das Thioacetat in 97% Ausbeute und 68% ee isoliert werden konnte (Nr. 2). Bei der Reaktionsführung in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O in Gegenwart des Liganden **12** konnte trotz mehrfacher Wiederholung kein vollständiger Umsatz von *rac*-**43** erreicht werden (Nr. 3). Es wurde ein maximaler Umsatz von 73% nach 48 h erzielt und das Thioacetat (*S*)-**73** nach Aufarbeitung in 69% Ausbeute bei einem verbesserten ee-Wert von 86% isoliert. Bei längeren Reaktionszeiten wurde die Bildung von Nebenprodukten beobachtet (Abb. 8). Bei der Isolierung der beiden Nebenprodukte **74** und **75** stellte sich heraus, daß es sich um Kopplungsprodukte aus dem Lösungsmittel und Kaliumthiobenzoat (**58**) handelte.



**Abb. 8:** Bei der Substitution aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und KSBz entstandene Nebenprodukte **74** und **75**.

Jedoch schien diese Nebenreaktion nicht für den unvollständigen Umsatz verantwortlich zu sein, da auch eine nachträgliche Zugabe von **58** bei der Reaktion keinen vollständigen Umsatz ermöglichte.

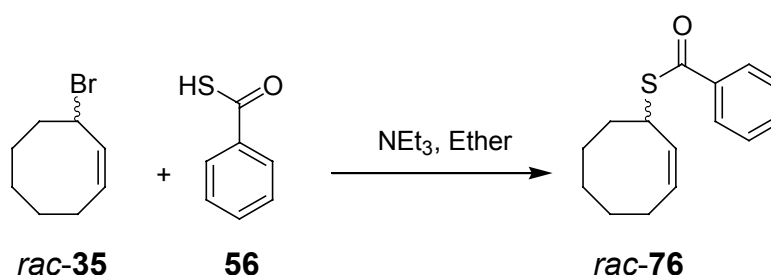
Carbonat *rac*-**44** wies eine noch geringere Reaktivität als *rac*-**43** auf. Ein Umsatz in THF/H<sub>2</sub>O bei 45 °C in Gegenwart von Triphenylphosphin fand nicht statt (Tabelle 15, Nr. 1). Bei der Reaktion von Carbonat *rac*-**44** in THF/H<sub>2</sub>O unter Verwendung von Ligand **12** bei 45 °C konnte ein Umsatz von 67% erreicht werden (Nr. 2). Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurden 28% des eingesetzten Carbonats (*R*)-**44** mit 94% ee, sowie 56% des gebildeten Produktes (*S*)-**76** mit einem Enantiomerenüberschuß von 73% isoliert. Die Enantiomerenanreicherung des Carbonats (*R*)-**44** wies auf eine kinetische Racematspaltung hin.

**Tabelle 15:** Pd-katalysierte Substitution von Carbonat *rac*-**44** mit **58**.

| Nr. | Lsm.                                | Ligand           | t<br>(h) | Umsatz<br>(%) | Produkt                 | Ausbeute<br>(%) | ee<br>(%) |
|-----|-------------------------------------|------------------|----------|---------------|-------------------------|-----------------|-----------|
| 1   | THF / H <sub>2</sub> O <sup>a</sup> | PPh <sub>3</sub> | 48       | -             | <i>rac</i> - <b>76</b>  | -               | -         |
| 2   | THF / H <sub>2</sub> O <sup>a</sup> | <b>12</b>        | 48       | 67            | ( <i>R</i> )- <b>44</b> | 28              | 94        |
|     |                                     |                  |          |               | ( <i>S</i> )- <b>76</b> | 56              | 73        |

<sup>a</sup>45 °C.

Das racemische Thiobenzoat *rac*-**76**, welches für die Koinjektion bei der HPLC an einer chiralen Phase benötigt wurde, konnte durch Substitution von Cyclooctenylbromid (*rac*-**35**) mit Thiobenzoessäure (**56**) in Gegenwart von Triethylamin synthetisiert werden. Die Aufarbeitung ergab *rac*-**76** in 88% Ausbeute als farblosen Feststoff.

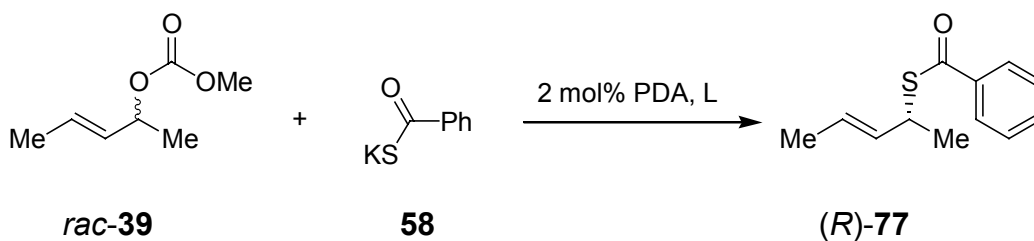
**Schema 33:** Synthese des racemischen Thiobenzoats *rac*-**76**.

### 3.7.2 Pd-katalysierte Substitution acyclischer allylischer Carbonate mit Kaliumthiobenzoat (**58**)

Ähnlich wie bei der Substitution der Carbonate *rac*-**39** und *rac*-**40** mit **57** wurde auch bei der Substitution mit **58** die Bildung von *E*/*Z*-Isomeren beobachtet. Aufgrund der geringen Reaktivität wurde die Umsetzung von Carbonat *rac*-**39** mit Kaliumthioben-

zoat (**58**) in Gegenwart von Triphenylphosphin in THF / H<sub>2</sub>O bei 45 °C durchgeführt (Tabelle 16, Nr. 1).

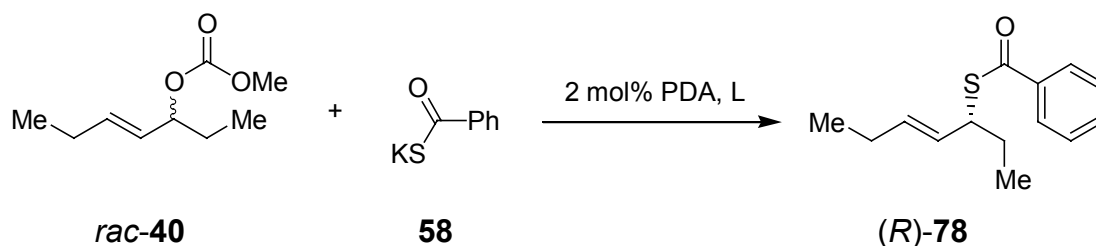
**Tabelle 16:** Pd-katalysierte Substitution des acyclischen Carbonats *rac*-**39** mit **58**.



| Nr. | Lsm.                                               | Ligand           | t<br>(h) | Umsatz<br>(%) | Produkt                 | Ausbeute<br>(%)           | ee<br>(%)           |
|-----|----------------------------------------------------|------------------|----------|---------------|-------------------------|---------------------------|---------------------|
| 1   | THF / H <sub>2</sub> O <sup>a</sup>                | PPh <sub>3</sub> | 48       | 100           | <i>rac</i> - <b>77</b>  | 93 (82 : 18) <sup>b</sup> | <i>rac</i>          |
| 2   | THF / H <sub>2</sub> O <sup>a</sup>                | <b>12</b>        | 72       | 100           | ( <i>R</i> )- <b>77</b> | 93 (86 : 14) <sup>b</sup> | 66, 56 <sup>b</sup> |
| 3   | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / H <sub>2</sub> O | <b>12</b>        | 96       | 92            | ( <i>R</i> )- <b>77</b> | 85 (91 : 9)               | 87, 92              |

<sup>a</sup>45 °C. <sup>b</sup>*E*/*Z*.

Nach 48 h wurde ein vollständiger Umsatz beobachtet und das racemische Produkt *rac*-**77** in 93% Ausbeute als *E*/*Z*-Mischung im Verhältnis von 82 : 18 als farbloses Öl gewonnen. Die Identifizierung der *E*/*Z*-Isomere erfolgte mittels NMR-Spektroskopie. Die Wiederholung dieser Umsetzung in Gegenwart des Liganden **12** bei 45 °C in THF / H<sub>2</sub>O erbrachte (*R*)-**77** in 93% Ausbeute als *E*/*Z*-Isomerenmischung im Verhältnis von 86 : 14 (Nr. 2). Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte mittels HPLC an der Chiralcel-OD-H Phase. Für das *E*-Isomer *E*-(*R*)-**77** konnte ein ee-Wert von 66%, für das *Z*-Isomer *Z*-**77** ein ee-Wert von 56% bestimmt werden. Die Absolutkonfiguration des *Z*-Isomers *Z*-**77** konnte nicht ermittelt werden (vgl. Kapitel 3.6.2). Bei Reaktionsführung in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O bei RT wurde lediglich ein 92%iger Umsatz erreicht und das Produkt in 85%iger Ausbeute als *E*/*Z*-Isomerenmischung im Verhältnis von 91 : 9 isoliert. Das *E*-Isomer *E*-(*R*)-**77** wies 87% ee und das *Z*-Isomer *Z*-**77** 92% ee auf (Nr. 3).

**Tabelle 17:** Pd-katalysierte Substitution des acyclischen Carbonats *rac*-**40** mit **58**.

| Nr. | Lsm.                                                            | Ligand           | t<br>(h) | Umsatz<br>(%) | Produkt                                            | Ausbeute<br>(%)              | ee<br>(%)                |
|-----|-----------------------------------------------------------------|------------------|----------|---------------|----------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| 1   | THF / H <sub>2</sub> O <sup>a</sup>                             | PPh <sub>3</sub> | 24       | 100           | <i>rac</i> - <b>78</b>                             | 89 (76:24) <sup>b</sup>      | <i>rac</i>               |
| 2   | THF / H <sub>2</sub> O <sup>a</sup>                             | <b>12</b>        | 72       | 78            | ( <i>R</i> )- <b>78</b>                            | 78 (89:11) <sup>b</sup>      | 29, 42 <sup>b</sup>      |
| 3   | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / H <sub>2</sub> O <sup>c</sup> | <b>12</b>        | 28       | 100           | ( <i>R</i> )- <b>78</b>                            | 97 (96:4) <sup>b</sup>       | 90, 49 <sup>b</sup>      |
| 4   | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / H <sub>2</sub> O <sup>c</sup> | <b>12</b>        | 3.5      | 48            | ( <i>R</i> )- <b>78</b><br>( <i>S</i> )- <b>40</b> | 46 (97:3) <sup>b</sup><br>47 | 93,63 <sup>b</sup><br>57 |

<sup>a</sup>45 °C. <sup>b</sup>E/Z. <sup>c</sup>Rückfluß.

Die Substitution des acyclischen Carbonats *rac*-**40** in THF / H<sub>2</sub>O unter Verwendung von Triphenylphosphin als Ligand bei 45 °C ergab Thiobenzoat *rac*-**78** in 89% Ausbeute als *E* / *Z*-Isomerenmischung im Verhältnis von 76:24 (Tabelle 17, Nr. 1). Wiederholung der Umsetzung in THF / H<sub>2</sub>O als Lösungsmittel bei 45 °C unter Verwendung des Liganden **12** ermöglichte 78% Umsatz und ergab 78% des Thiobenzoats (*R*)-**78** als *E*/*Z*-Isomerenmischung im Verhältnis von 89:11 (Nr. 2). Für *E*-(*R*)-**78** wurde ein ee-Wert von 29%, für *Z*-**78** ein ee-Wert von 42% ermittelt. Bei der Reaktionsführung in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O unter Rückfluß konnte nach 28 h ein vollständiger Umsatz erreicht werden und (*R*)-**78** in 97% Ausbeute als *E* / *Z*-Isomerenmischung im Verhältnis von 96:4 isoliert werden (Nr.3). Die Bestimmung des ee-Werts ergab für *E*-(*R*)-**78** 90% und für *Z*-**78** 49%. Warum durch Änderung des Lösungsmittels von THF / H<sub>2</sub>O zu CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O nun das *E*-Isomer einen höheren ee-Wert aufwies, konnte nicht geklärt werden. Anschließend wurde die Reaktion in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O unter Rückfluß wiederholt, jedoch bei einem Umsatz von 48% abgebrochen, um neben Thiobenzoat (*R*)-**78** ebenfalls Carbonat (*S*)-**40** zu isolieren. Nach Aufarbeitung wurde Thiobenzoat (*R*)-**78** in 46% Ausbeute bei 93% ee (*E*-(*R*)-**78**) und 63% ee (*Z*-**78**) isoliert. Daneben wurde Carbonat (*S*)-**40** in 47% Ausbeute bei einem ee-Wert von 57% erhalten und somit eine kinetische Racematspaltung nachgewiesen.

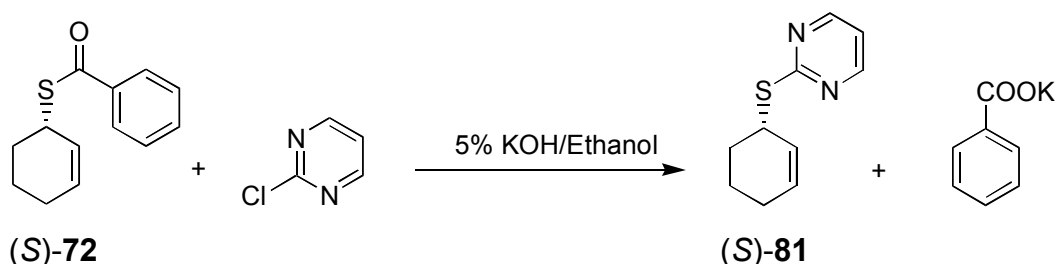
### 3.7.3 Bestimmung der absoluten Konfiguration

Für das acyclische Thioacetat (*R*)-**66** wurde die Absolutkonfiguration durch chemische Korrelation mit Sulfid (*R*)-**79** ermittelt. (vgl. Kapitel 3.6.4). Da die acyclischen Thiobenzoate (*R*)-**77** und (*R*)-**78** ebenfalls das gleiche Vorzeichen aufweisen wie Thioacetat (*R*)-**66**, wurde auch ihnen die (*R*)-Konfiguration zugewiesen (Tabelle 18).

**Tabelle 18:** Bestimmung der absoluten Konfiguration der acyclischen Thiobenzoate.

| Verbindung              | Drehwert                                          | ee                                                               | Literatur |
|-------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------|
| ( <i>R</i> )- <b>77</b> | + 90.9 (c 0.99, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | <i>E</i> / <i>Z</i> (91 : 9), 87% ( <i>E</i> ), 92% ( <i>Z</i> ) | -         |
| ( <i>R</i> )- <b>78</b> | + 98.1 (c 1.01, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | <i>E</i> / <i>Z</i> (93 : 7), 83% ( <i>E</i> ), 63% ( <i>Z</i> ) | -         |

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration von Thiobenzoat (*S*)-**72** erfolgte durch Überführung in das Sulfid (*S*)-**81**, welches die bekannte (*S*)-Konfiguration aufweist, und Vergleich der Drehwerte (Schema 34).<sup>32</sup>



**Schema 34:** Bestimmung der absoluten Konfiguration von Thiobenzoat (*S*)-**72**.

Das Thiobenzoat (*S*)-**72** wurde mit 5%iger ethanolischer KOH-Lösung zum Thiol (*S*)-**80** gespalten, welches anschließend ohne Aufarbeitung mit 2-Chlorpyrimidin in Sulfid (*S*)-**81** überführt wurde, das in 75% Ausbeute isoliert werden konnte. Durch Drehwertvergleich konnte für Thiobenzoat (*S*)-**72** die angenommene (*S*)-Konfiguration bestätigt werden (Tabelle 19).<sup>32</sup> (*S*)-**72** war im Gegensatz zu (*S*)-**63** so stabil, daß eine Spaltung in 5%iger ethanolischer NaOH-Lösung nicht möglich war.

Den cyclischen Thiobenzoaten (*S*)-**71** und (*S*)-**73** wurde ebenfalls die (*S*)-Absolutkonfiguration zugeordnet, da auch sie das gleiche Vorzeichen des Drehwerts wie Thiobenzoat (*S*)-**72** sowie die cyclischen Thioacetate (*S*)-**62**, (*S*)-**63** und (*S*)-**64** aufwiesen (vgl. Kapitel 3.6.4). Beim Übergang zum achthgliedrigen Thiobenzoat (*S*)-**76** trat ein Vorzeichenwechsel auf. Da jedoch einerseits bei den cyclischen Carbonaten auch ein Vorzeichenwechsel zwischen dem siebengliedrigen Carbonat (*R*)-**43** und

dem achtgliedrigen Carbonat (*R*)-**44**<sup>64</sup> auftrat, und zudem das sogenannte „Arbeitsmodell von TROST“<sup>65</sup> (vgl. Kapitel 3.8) die Synthese einer (*S*)-Konfiguration bei Verwendung von Ligand **12** vorhersagt, wurde Thiobenzoat (*S*)-**76** ebenfalls die (*S*)-Konfiguration zugeordnet.

**Tabelle 19:** Bestimmung der Absolutkonfiguration der cyclischen Thioester.

| Verbindung              | Drehwert                                                   | ee  | Literatur                                                          |
|-------------------------|------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------|
| ( <i>S</i> )- <b>71</b> | – 155.3 ( <i>c</i> 1.02, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | 59% | -                                                                  |
| ( <i>S</i> )- <b>72</b> | – 243.9 ( <i>c</i> 1.02, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | 89% | -                                                                  |
| ( <i>S</i> )- <b>73</b> | – 275.0 ( <i>c</i> 1.01, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | 86% | -                                                                  |
| ( <i>S</i> )- <b>76</b> | + 122.7 ( <i>c</i> 0.98, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | 73% | -                                                                  |
| ( <i>S</i> )- <b>81</b> | – 103.2 ( <i>c</i> 1.00, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | 72% | – 124.8 ( <i>c</i> 1.14, CHCl <sub>3</sub> , 84% ee) <sup>32</sup> |

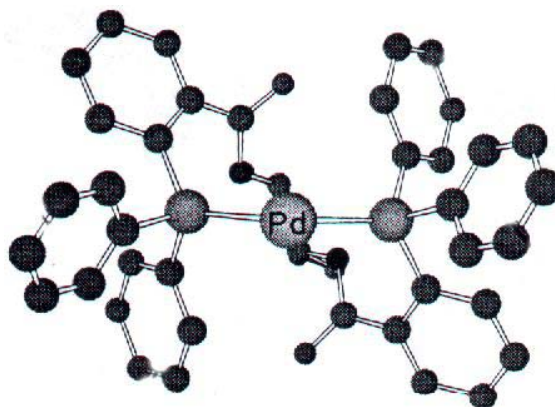
Die Absolutkonfiguration des achtgliedrigen Carbonats (*R*)-**44** konnte von SPALTHOFF durch Spaltung zum 2-Cyclooctenol (*R*)-**37**, dessen Absolutkonfiguration bekannt ist, bestimmt werden (Tabelle 20).<sup>64</sup> Die Zuordnung der Absolutkonfiguration des acyclischen Carbonats (*S*)-**40** erfolgte ebenfalls durch Vergleich mit Literaturdaten.<sup>64</sup>

**Tabelle 20:** Bestimmung der Absolutkonfiguration der allylischen Carbonate.

| Verbindung              | Drehwert                                                  | ee  | Literatur                                                                        |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------|
| ( <i>R</i> )- <b>44</b> | – 50.1 ( <i>c</i> 1.02, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | 94% | – 78.4 ( <i>c</i> 1.02, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , >99% ee) <sup>64</sup> |
| ( <i>S</i> )- <b>40</b> | – 31.2 ( <i>c</i> 1.02, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | 57% | – 60.2 ( <i>c</i> 1.31, CHCl <sub>3</sub> , >99% ee) <sup>64</sup>               |

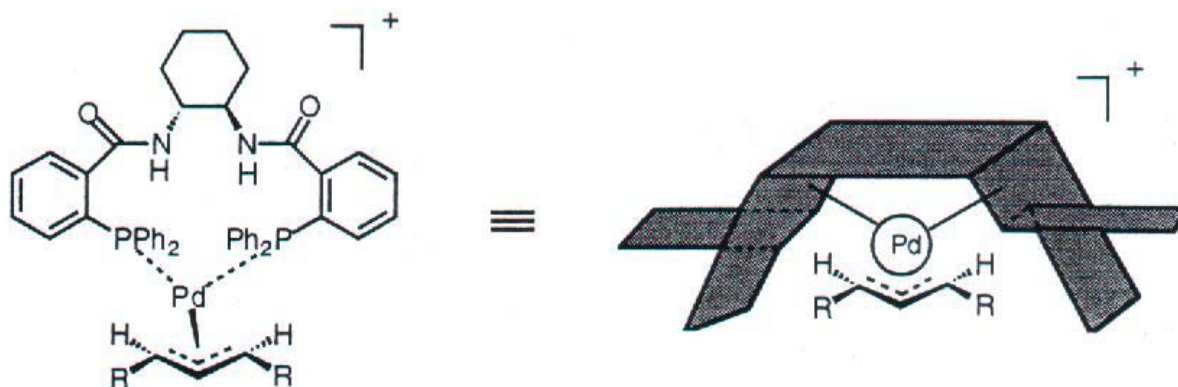
### 3.8 Das Modell der Pd-katalysierten enantioselektiven Substitution mit Ligand 12

Bis heute ist es nicht gelungen, eine Kristallstruktur des Pd(II)-Allyl-**12**-Komplexes zu erhalten. Jedoch konnte TROST ein Arbeitsmodell entwickeln, mit dem es möglich ist, die Absolutkonfigurationen der bei der Pd-katalysierten Substitution unter Verwendung des Liganden **12** erhaltenen Produkte vorherzusagen.<sup>65</sup> Dieses sogenannte „Cartoon Modell“ wurde aufbauend auf Molekül-Modellierungs-Studien für den Grundzustand des Pd(II)-Allyl-**12**-Komplexes entwickelt. Der Ligand soll dabei  $C_2$ -Symmetrie aufweisen. Abb. 9 zeigt die so ermittelte Struktur des Pd(II)-Allyl-**12**-Fragments, wobei sich die Phenylringe ähnlich wie Propeller anordnen.



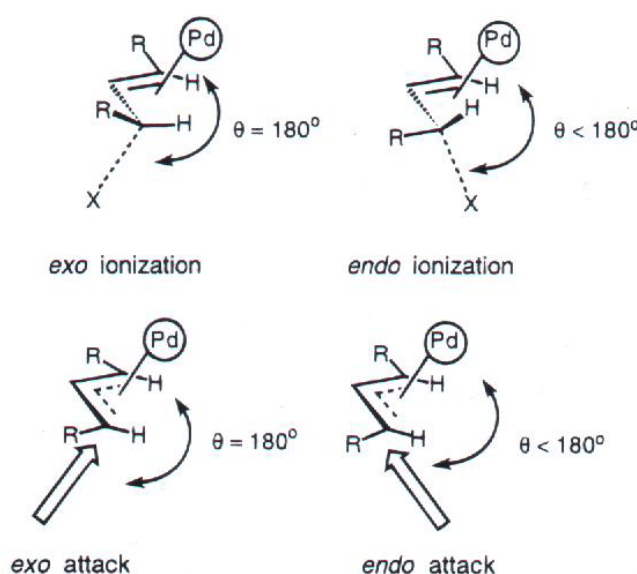
**Abb. 9:** Struktur des Pd(II)-Ligand-Fragments.

Dabei liegt ein Phenylring in etwa in der Ebene der Allyleinheit und der andere senkrecht zu dieser. Eine schematische Darstellung dieser Struktur stellt das „Cartoon Modell“ dar (Abb. 10).



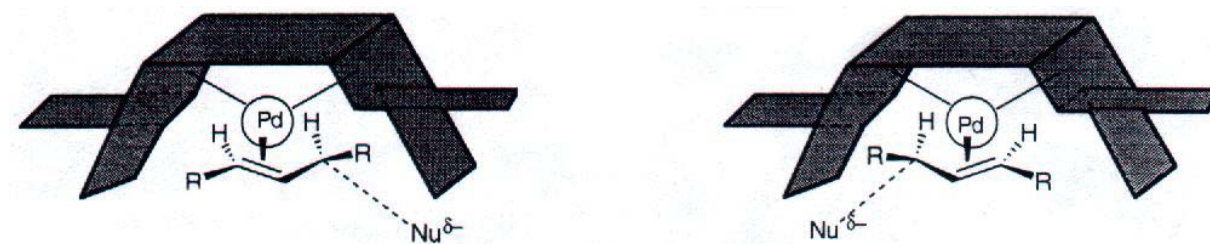
**Abb. 10:** Darstellung des Pd(II)-Allyl-**12**-Komplexes als Cartoon Modell.

Die hochgezogenen Klappen entsprechen den beiden Phenylringen in der Ebene der Allyleinheit und die heruntergezogenen Klappen den senkrecht dazu stehenden Phenylringen. Als Grundlage für die Entwicklung des Arbeitsmodells wurde nun einerseits die geometrische Anordnung der Abgangsgruppe bei der Ionisierungsreaktion und andererseits die Trajektorie des angreifenden Nukleophils betrachtet. Hierbei muß berücksichtigt werden, daß sich das Pd-Atom nicht direkt über der Allyleinheit befindet, sondern um 5-15% zu den anti-Substituenten verschoben ist, wodurch eine bessere Überlappung der  $d_{xy}$ -Orbitale ermöglicht wird.<sup>66</sup> Bei Verwendung eines achiralen Liganden sind nun zwei Trajektorien möglich (Abb. 11).



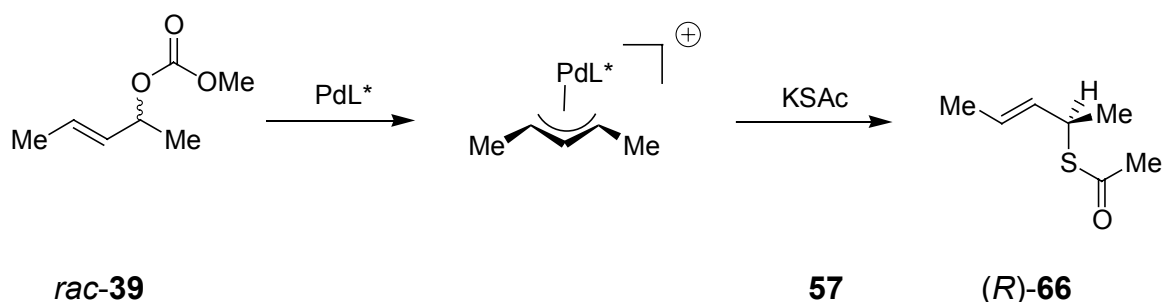
**Abb. 11:** Trajektorien des Nukleophils beim exo- und beim endo-Angriff.

Bei dem exo-Angriff kommt das Nukleophil von der Seite der syn-Substituenten des Allylfragments. Das Pd-Atom und das angreifende Nukleophil bilden einen Winkel von  $180^\circ$ . Die zweite Möglichkeit ist der Angriff des Nukleophils von der Seite der anti-Substituenten. Bei diesem endo-Angriff ist der Winkel zwischen Palladium und angreifendem Nukleophil kleiner als  $180^\circ$ . Da die Pd-katalysierte Substitution zu einem gewissen Maße im Sinne einer  $S_N2$ -Reaktion betrachtet werden kann, ist ein Winkel zwischen dem Pd-Fragment und dem angreifenden Nukleophil von  $180^\circ$  optimal, wodurch der exo-Angriff bevorzugt wird. In Abb. 12 sind die beiden möglichen Übergangszustände für einen Angriff auf ein symmetrisches Allylfragment in Gegenwart des  $C_2$ -symmetrischen Liganden **12** aufgezeichnet.



**Abb. 12:** Cartoon Modell mit den beiden exo-Angriffsmöglichkeiten eines Nukleophils.

Durch den bevorzugten exo-Angriff des Nukleophils kann dieser nur von dem vorderen linken oder dem vorderen rechten Quadranten erfolgen. Da die Anordnung der Phenylringe von Ligand **12** einen Angriff über den vorderen linken Quadranten behindert (im Modell durch die heruntergezogene Klappe verdeutlicht), erfolgt die Annäherung des Nukleophils bevorzugt über den rechten vorderen Quadranten (im Modell durch die hochgezogene Klappe verdeutlicht).



**Schema 35:** Pd-katalysierte Substitution von Carbonat *rac*-**39** mit Kaliumthioacetat (**57**).

Somit lässt sich z. B. für die Pd-katalysierte Substitution des acyclischen allylischen Carbonats *rac*-**39** unter Verwendung des Liganden **12** mit Kaliumthioacetat (**57**) die erhaltene (*R*)-Konfiguration vorhersagen (Schema 35). In analoger Weise kann somit die bei der Substitution von cyclischen Substraten beobachtete (*S*)-Konfiguration bestätigt werden.

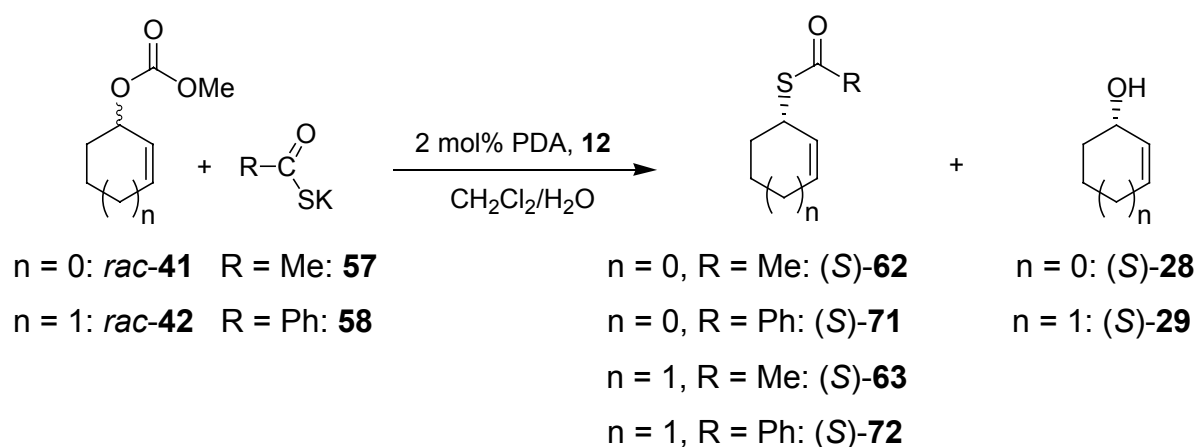
Kürzlich konnten von LLOYD-JONES ET AL. mit Hilfe von NMR-Untersuchungen ein modifiziertes Modell entwickeln (vgl. Kapitel 3.11). So konnte sie zeigen, daß bei der Katalyse nicht nur ein monomerer Pd(II)-Allyl-**12**-Komplex vorliegt, sondern auch eine Reihe von oligomeren Pd(II)-Allyl-**12**-Komplexen. Auch konnte die von TROST ET AL. postulierte  $C_2$ -symmetrische Anordnung des Liganden im Falle des monomeren Pd(II)-Allyl-**12**-Komplexes widerlegt werden. Jedoch weist das von TROST ET AL. ent-

---

wickelte „Cartoon Modell“ den Vorteil auf, daß sich mit ihm die Absolutkonfigurationen der Produkte vorhersagen lassen.

### 3.9 Allylalkohol als Nebenprodukt bei der Pd-katalysierten Substitution allylischer Carbonate mit Kaliumthioacetat (57) und Kaliumthiobenzoat (58)

Bei der Pd-katalysierten allylischen Substitution der cyclischen fünfgliedrigen und sechsgliedrigen Carbonate *rac*-**41** bzw. *rac*-**42** mit Kaliumthioacetat (**57**) und Kaliumthiobenzoat (**58**) fielen trotz vollständiger Umsetzungen die geringen Ausbeuten auf (Schema 36). So wurde bei der Umsetzung von Carbonat *rac*-**42** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O lediglich eine Ausbeute von 51% an Thioacetat (S)-**63** erhalten (Tabelle 21, Nr. 5). Mittels GC konnte als Grund für die geringen Ausbeuten die Bildung der entsprechenden Allylalkohole, also in diesem Fall von (S)-**29**, ermittelt werden. Zunächst wurde eine Hydrolyse der eingesetzten Carbonate angenommen. Die ee-Bestimmung von Alkohol (S)-**29** ergab erstaunlicherweise einen Wert von 82%. Durch Drehwertbestimmung konnte festgestellt werden, daß Alkohol (S)-**29** die gleiche (S)-Konfiguration wie das gebildete Thioacetat (S)-**63** aufwies. Somit konnte die Hydrolyse der eingesetzten Carbonate ausgeschlossen werden. Der Allylalkohol konnte auch nicht durch Substitution des gebildeten Thioesters (S)-**63** mit Wasser entstanden sein, da während eines Vergleichsexperiments, bei dem isoliertes Cyclohexenylthioacetat (S)-**63** in Gegenwart des Standardkatalysatorsystems gerührt wurde, die Bildung des Allylalkohols ausblieb. Letztendlich zeigte sich, daß der Allylalkohol durch eine Pd-katalysierte Substitution des Hydrogencarbonat entsteht (*vide infra*).



**Schema 36:** Bildung der Allylalkohole (S)-**28** und (S)-**29** bei der Substitution der racemischen allylischen Carbonate *rac*-**41** und *rac*-**42** mit **57** und **58**.

In Tabelle 21 sind die Reaktionen der Carbonate *rac*-**41** und *rac*-**42** mit **57** und **58** in Gegenwart von Ligand **12** mit dem jeweiligen Anteil an gebildetem Allylalkohol zusammengefaßt. Dabei kam es bei Wiederholungen der Versuche immer wieder zu Schwankungen im Ausmaß der Bildung des jeweiligen Allylalkohols. Bei der Substitution der sieben- und achtgliedrigen Carbonate *rac*-**43** und *rac*-**44**, sowie bei den acyclischen Carbonaten *rac*-**39** und *rac*-**40**, wurde die Bildung der entsprechenden Allylalkohole gar nicht oder nur in geringem Ausmaße beobachtet.

**Tabelle 21:** Bildung von Allylalkohol bei der Substitution der Carbonate *rac*-**41** und *rac*-**42** mit Kaliumthioacetat (**57**) und Kaliumthiobenzoat (**58**).

| Nr. | Sub-<br>strat          | Lösungs-<br>mittel                                | Zeit<br>(h) <sup>a</sup> | Salz | Verhält-<br>nis <sup>b</sup> | Produkte                         | Ausbeu-<br>te (%) | ee<br>(%) <sup>c</sup> |
|-----|------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------|------|------------------------------|----------------------------------|-------------------|------------------------|
| 1   | <i>rac</i> - <b>41</b> | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O | 24                       | KSAc | 68:32                        | (S)- <b>62</b><br>(S)- <b>28</b> | 62<br>22          | 73<br>57               |
| 2   | <i>rac</i> - <b>41</b> | THF/H <sub>2</sub> O                              | 24                       | KSAc | 80:20                        | (S)- <b>62</b><br>(S)- <b>28</b> | 72<br>n. b.       | 46<br>n. b.            |
| 3   | <i>rac</i> - <b>41</b> | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O | 24                       | KSBz | 70:30                        | (S)- <b>71</b><br>(S)- <b>28</b> | 68<br>20          | 59<br>55               |
| 4   | <i>rac</i> - <b>41</b> | THF/H <sub>2</sub> O                              | 24                       | KSBz | -                            | (S)- <b>71</b><br>(S)- <b>28</b> | 97<br>-           | 47<br>-                |
| 5   | <i>rac</i> - <b>42</b> | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O | 5.25                     | KSAc | 62:38                        | (S)- <b>63</b><br>(S)- <b>29</b> | 51<br>35          | 94<br>82               |
| 6   | <i>rac</i> - <b>42</b> | THF/H <sub>2</sub> O                              | 17                       | KSAc | -                            | (S)- <b>63</b><br>(S)- <b>29</b> | 67<br>-           | 73<br>-                |
| 7   | <i>rac</i> - <b>42</b> | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O | 24                       | KSBz | 88:12                        | (S)- <b>72</b><br>(S)- <b>29</b> | 92<br>n. b.       | 89<br>n. b.            |
| 8   | <i>rac</i> - <b>42</b> | THF/H <sub>2</sub> O                              | 15                       | KSBz | -                            | (S)- <b>72</b><br>(S)- <b>29</b> | 89<br>-           | 72<br>-                |

<sup>a</sup>Abbruchzeit. <sup>b</sup>Verhältnis Thioester:Allylalkohol in der Rohmischung (GC). <sup>c</sup>mittels GC an einer chiralen Phase (Thioacetate), bzw. mittels HPLC an einer chiralen Phase (Thiobenzoate) bestimmt.

Es lassen sich folgende Trends feststellen: Bei Verwendung des gleichen Substrats und Variation des Lösungsmittels wurde stets bei Reaktionsführung in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O in einem höheren Maße die Bildung des Allylalkohols beobachtet als bei Reaktion in THF/H<sub>2</sub>O. So wurde bei der Reaktion von Carbonat *rac*-**41** mit Kaliumthioacetat (**57**) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O in der Rohmischung ein Anteil von 32% Alkohol (S)-**28** beobachtet

(Nr. 1), bei Reaktion in THF / H<sub>2</sub>O aber nur ein Anteil von 20% (Nr. 2). Bei der Substitution von Carbonat *rac*-**41** mit Kaliumthiobenzoat (**58**) fällt dieser Lösungsmittelleffekt noch stärker auf. Bei Umsetzung von *rac*-**41** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O wurde die Bildung von 30% Alkohol (S)-**28** beobachtet (Nr. 3), in THF / H<sub>2</sub>O trat dagegen keine Bildung von (S)-**28** auf (Nr. 4). Bei Verwendung von THF / H<sub>2</sub>O als Lösungsmittel resultierte ein Einphasensystem, bei Reaktion in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O dagegen ein Zweiphasensystem. Da bei der Umsetzung in THF / H<sub>2</sub>O eine höhere Konzentration an Thiocarboxylat-Ionen in der organischen Phase vorliegt als bei der Reaktion in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O, ist vermutlich unter diesen Bedingungen die Bildung des Thioesters gegenüber dem Allylalkohol begünstigt. Somit resultiert das Problem, daß aus synthetischer Sicht bei Reaktion in THF / H<sub>2</sub>O weniger Alkoholbildung als in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O beobachtet wird, aber gleichzeitig die Enantioselektivität bei der Bildung der Thioesters geringer ist als bei Reaktion in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O.

Als zweiter Effekt fiel auf, daß bei gleichem Substrat und gleichem Nukleophil der gebildete Alkohol einen höheren ee-Wert bei der Reaktion in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O als in THF / H<sub>2</sub>O als Lösungsmittel aufwies. So zeigte Alkohol (S)-**28**, der bei der Substitution von Carbonat *rac*-**41** mit **57** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O entstanden war, einen ee-Wert von 73% auf (Nr. 1), dagegen wurden bei der analogen Reaktion in THF / H<sub>2</sub>O nur 46% ee für den Alkohol (S)-**28** erreicht (Nr. 2). Der gleiche Lösungsmittelleffekt wurde schon bei der Bildung der Thioester beobachtet.

Bei einem Quervergleich von gleichem Substrat und gleichem Lösungsmittel wurde zudem stets ein geringerer Anteil an Allylalkohol beobachtet, wenn Kaliumthiobenzoat (**58**) anstelle von Kaliumthioacetat (**57**) als Nukleophil verwendet wurde. Ein charakteristisches Beispiel stellt die Substitution von Carbonat *rac*-**42** mit **57** und **58** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O dar. Bei Umsetzung mit **57** wurde die Bildung von 38% Alkohol (S)-**29** beobachtet (Nr. 5), bei der entsprechenden Umsetzung mit **58** konnte aber lediglich die Bildung des Alkohols (S)-**29** in einem Anteil von 12% bestimmt werden (Nr. 7). Vermutlich stellt **58** ein besseres Nukleophil als **57** dar, so daß es besser mit dem in der Lösung enthaltenen Hydrogencarbonat bei der Substitution konkurrieren kann und somit auch weniger Alkohol als bei Substitution mit **57** gebildet wird. Aufgrund des elektronenschiebenden Effekts der Phenylgruppe sollte **58** elektronenreicher und somit auch nukleophiler sein als **57** sein. Zudem wird durch den Phenylring eine bessere Löslichkeit in der organischen Phase ermöglicht, andererseits ist **58** aber sterisch anspruchsvoller als **57**.

Steht bei einer Synthese eines allylischen Thiocarboxylats die Enantioselektivität im Vordergrund, so sollte  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  als Lösungsmittel verwendet werden, auch wenn unter diesen Bedingungen die Ausbeute bei der Umsetzung der fünf- und sechsgliedrigen Carbonate *rac*-**41** und *rac*-**42** durch die Bildung der Allylalkohole (S)-**28** und (S)-**29** gemindert wurde. Die Enantioselektivitäten, die mit Kaliumthioacetat **57** und Kaliumthiobenzoat (**58**) erreicht wurden, waren in der Regel vergleichbar. Aufgrund der höheren Reaktivität von **58** weist dieses Nukleophil aber verschiedene Vorteile auf. Die Verwendung von **58** ermöglichte bei reaktionsträgen Substraten einen guten Umsatz in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ , der mit **57** nur in THF/ $\text{H}_2\text{O}$  möglich war, d. h. es konnten bessere Enantiomerenüberschüsse erhalten werden. In bestimmten Fällen war das Substrat so reaktionsträge, daß nur mit **58** ein akzeptabler Umsatz erreicht werden konnte. Zudem weist **58** gegenüber **57** den Nutzen auf, daß bei seiner Verwendung zu einem geringeren Maße die Bildung von Allylalkohol beobachtet wurde.

Eine Alternative für die enantioselektive Synthese allylischer Thioester mit **57** stellt die kinetische Racematspaltung dar (*vide infra*).

### 3.9.1 Bestimmung der absoluten Konfiguration der allylischen Alkohole

Den als Nebenprodukten entstandenen allylischen Alkoholen (S)-**28**<sup>67</sup> und (S)-**29**<sup>68</sup> konnte durch Literaturvergleich die (S)-Konfiguration zugeordnet werden (Tabelle 22).

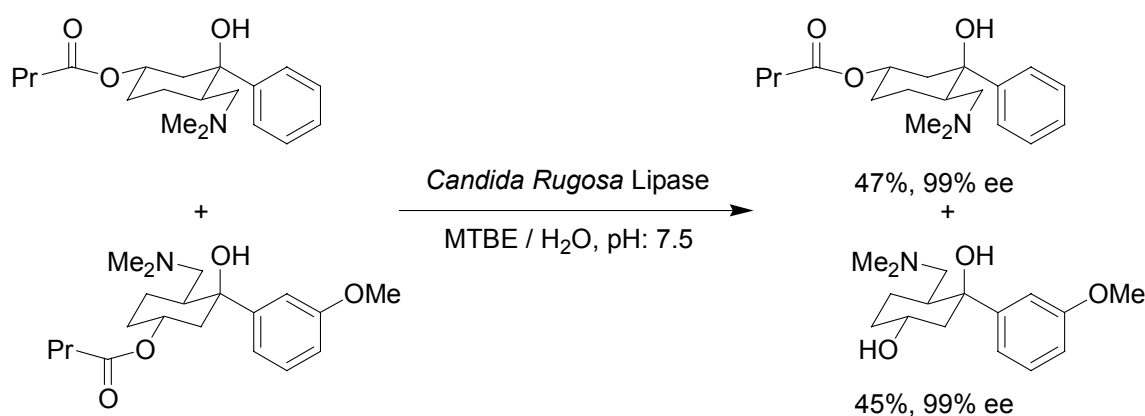
**Tabelle 22:** Bestimmung der absoluten Konfiguration der allylischen Alkohole.

| Verbindung     | Drehwert                                   | ee  | Literatur                                                |
|----------------|--------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------|
| (S)- <b>28</b> | – 82.7 (c 1.01, $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) | 57% | – 137.9 (c 1.1, $\text{CHCl}_3$ , >99% ee) <sup>67</sup> |
| (S)- <b>29</b> | – 92.9 (c 0.98, $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) | 82% | – 100.8 (c 0.65, $\text{CHCl}_3$ , 90% ee) <sup>68</sup> |

### 3.10 Pd-katalysierte kinetische Racematspaltung allylischer Acetate und Carbonate

#### 3.10.1 Einleitung

Die kinetische Racematspaltung stellt eine effiziente Methode zur Gewinnung enantiomerenreiner Verbindungen ausgehend von racemischen Substraten dar.<sup>69</sup> Kinetische Racematspaltungen werden sowohl im Labor als auch im industriellen Maßstab durchgeführt und führen oftmals zu Produkten mit sehr hohen Enantiomenüberschüssen. Jedoch werden industriell hauptsächlich Enzym-katalysierte kinetische Racematspaltungen eingesetzt. GAIS und GRIEBEL konnten in Kooperation mit GRÜNENTHAL ein interessantes Beispiel einer Enzym-katalysierten kinetischen Racematspaltung von Tramadolderivaten, die in der Schmerztherapie verwendet werden, realisieren (Schema 37).<sup>70</sup>

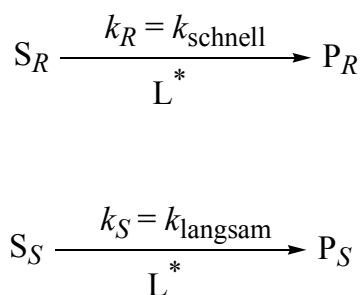


**Schema 37:** Enzym-katalysierte kinetische Racematspaltung eines Tramadol Derivats.

Im Vergleich zu den Enzym-katalysierten kinetischen Racematspaltungen gibt es relativ wenige Beispiele für den Einsatz von abiotischen Katalysatoren. Aufgrund der aktuellen Anforderungen besteht ein großes Interesse an der kinetischen Racematspaltung mit abiotischen Katalysatoren.<sup>71</sup> 1991 setzten SHARPLESS ET AL. auf diesem Gebiet einen Meilenstein mit der kinetischen Racematspaltung von allylischen Alkoholen mittels Titan-katalysierter Epoxidierung.<sup>72</sup> Seitdem hat eine rasche Entwicklung auf dem Gebiet der Übergangsmetall-katalysierten kinetischen Racematspaltung stattgefunden.<sup>73</sup>

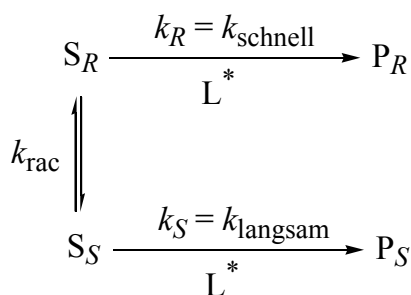
Das Prinzip der kinetischen Racematspaltung besteht darin, daß ein Enantiomer eines Racemats deutlich schneller reagiert, als das andere (Schema 38 links). Das bedeutet, daß bei einer optimalen kinetischen Racematspaltung nach 50% Umsatz sowohl das langsamer reagierende Enantiomer des Substrats als auch das gebildete Produkt mit hohem Enantiomerenüberschuß vorliegen. Die Güte einer kinetischen Racematspaltung läßt sich durch den Stereoselektivitätsfaktor  $S$  beschreiben, der dem Quotienten der Geschwindigkeitskonstanten  $k_R/k_S$  entspricht.<sup>74</sup>

### Kinetische Racematspaltung



Produkt: 50% P und 50% S

### Dynamische kinetische Racematspaltung



Produkt: 100% P

$S_R, S_S$  = Enantiomere des Substrates

$P_R, P_S$  = Enantiomere des Produktes

$k_R, k_S$  = Geschwindigkeitskonstanten der Enantiomere ( $k_R \gg k_S$ )

$k_{\text{rac}}$  = Racemisierungskonstante ( $k_{\text{rac}} > k_R$ )

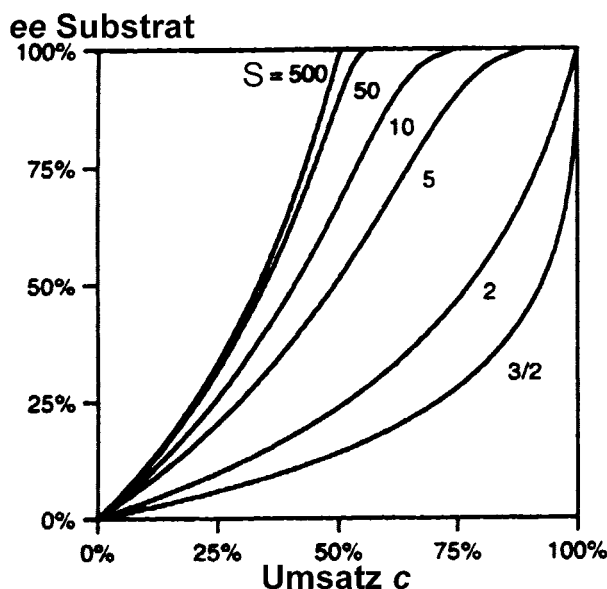
### Schema 38: Kinetische und dynamische kinetische Racematspaltung.

Mathematisch läßt sich der Stereoselektivitätsfaktor  $S$  bei einer bekannter Reaktionsordnung aus dem Umsatz  $c$  und dem ee-Wert des langsamer reagierenden Enantiomers berechnen. Für eine Reaktion 1. Ordnung besteht für  $S$  folgender Zusammenhang:

$$S = \frac{\ln[(1-c)(1-ee_S)]}{\ln[(1-c)(1+ee_S)]} \quad (0 < c < 1, 0 < ee_S < 1)$$

Diagramm 1 zeigt eine graphische Auftragung der ee-Werte des Substrats gegen den Umsatz für verschiedene  $S$ -Werte. Es wird deutlich, daß mit sinkendem  $S$ -Wert ein größerer Umsatz erreicht werden muß, um das Substrat mit hohem ee-Wert zu

erhalten. Da mit steigendem Umsatz aber die isolierbare Menge an enantiomerenangereichertem Substrat deutlich sinkt, sollte eine präparativ nutzbare kinetische Racematspaltung einen S-Wert von  $\geq 50$  aufweisen.



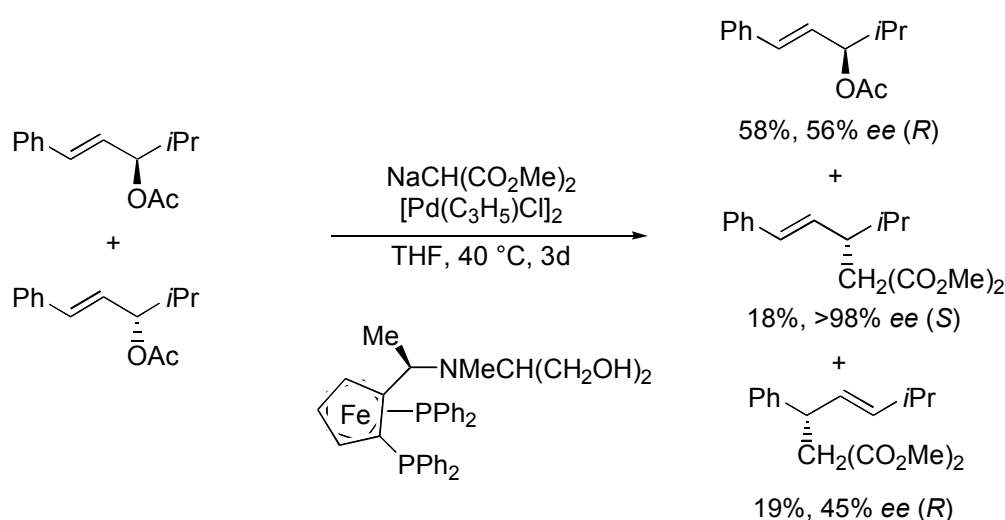
**Diagramm 1:** Zusammenhang zwischen Umsatz  $c$  und ee-Wert des Substrats.

Im Gegensatz zu enzymatischen kinetischen Racematspaltungen, bei denen der Enantiomerenüberschuß des gebildeten Produktes mit steigendem Umsatz abnimmt,<sup>75</sup> bleibt bei der Pd-katalysierten kinetischen Racematspaltung der Enantiomerenüberschuß des Substitutionsproduktes unabhängig vom Umsatz nahezu konstant, soweit keine anderen Effekte einen Abfall des ee-Werts bewirken. Dies begründet sich damit, daß bei der Letztgenannten zwei Selektivitätsebenen vorliegen und im Unterschied zur enzymatischen kinetischen Racematspaltung die Enantioselektivität der Produktbildung erst auf der zweiten Ebene festgelegt wird (vgl. Schema 8). Das Problem der kinetischen Racematspaltung liegt darin, daß stets eine Mischung aus enantiomerenangereichertem Produkt und Edukt erhalten wird. Findet sich nur für eine der beiden Verbindungen eine Anwendung, so besteht der Nachteil, daß nur eine maximale Ausbeute von 50% erhalten werden kann.

Eine Weiterentwicklung auf diesem Gebiet stellt die dynamische kinetische Racematspaltung dar (Schema 38 rechts). Bei dieser Methode wird gleichzeitig eine kinetische Racematspaltung und eine Racemisierung des zurückbleibenden Enantiomers durchgeführt, so daß es im Idealfall möglich ist, das Produkt enantioselektiv mit quantitativer Ausbeute zu erhalten.<sup>76,77</sup> Die Schwierigkeit bei dieser Reaktions-

variante besteht in der Suche nach einem geeigneten Racemisierungskatalysator, der zwar das Substrat, aber nicht das gebildete Produkt racemisiert. KIM ET AL. führten die dynamische kinetische Racematspaltung von allylischen Acetaten durch.<sup>78</sup> Durch Zugabe eines Pd-Katalysators wurde die Racemisierung des langsamer reagierenden Enantiomers des Substrats bewirkt. Letztendlich konnte so der gewünschte allylische Alkohol in 83% Ausbeute mit einem ee-Wert von >98% erhalten werden.

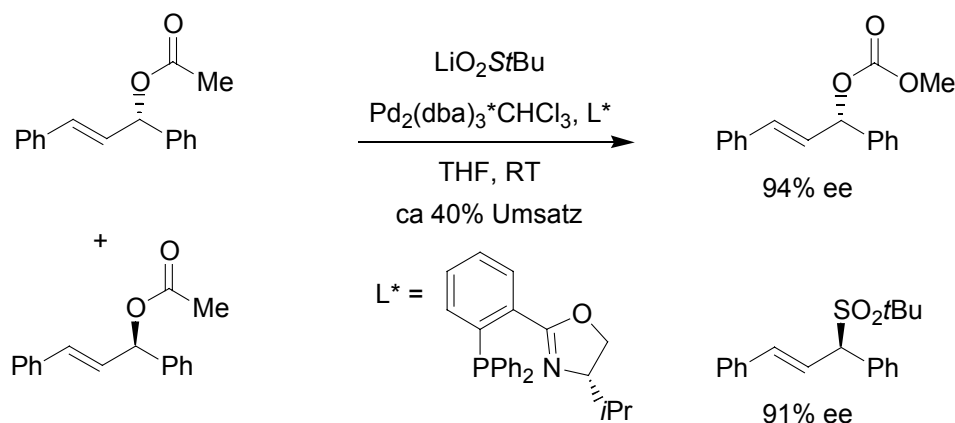
Eine elegante Methode der kinetischen Racematspaltung, die es ermöglicht, allylische Verbindungen enantioselektiv zu synthetisieren, stellt die Pd-katalysierte kinetische Racematspaltung dar. Das erste Beispiel für eine solche Reaktion wurde 1986 von HAYASHI ET AL. publiziert.<sup>79</sup> Sie führten die kinetische Racematspaltung von allylischen Acetaten in Gegenwart eines Ferrocenyl-Liganden mit Natriummalonat durch und konnten neben den beiden enantiomerenangereicherten regioisomeren Produkten das eingesetzte Substrat mit einem ee-Wert von 56% zurückgewinnen (Schema 39). Die Angabe der absoluten Konfiguration der beiden gebildeten isomeren Produkte beruhte jedoch nur auf mechanistischen Überlegungen und wurde nicht bestimmt.



**Schema 39:** Pd-katalysierte kinetische Racematspaltung von allylischen Acetaten.

Das zweite Beispiel wurde von GAIS und EICHELMANN vorgestellt.<sup>8,30</sup> Sie führten die Pd-katalysierte kinetische Racematspaltung von allylischen Acetaten mit *tert*-Butylsulfonat in Gegenwart des HELMCHEN-PFALTZ-WILLIAMS-Liganden **13** durch und

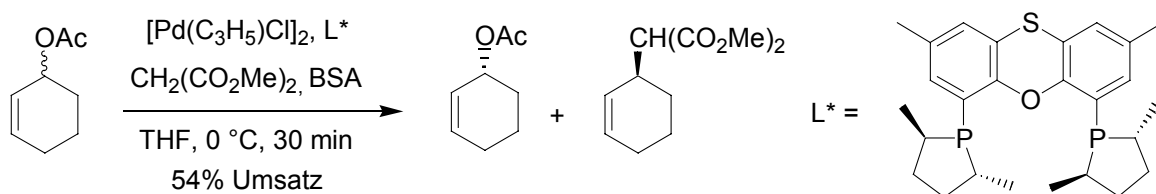
konnten die Bildung des Sulfons mit 91% ee und des eingesetzten Acetats mit 94% ee beobachten (Schema 40).



**Schema 40:** Kinetische Racematspaltung von allylischen Acetaten mit *t*-Butylsulfinat.

Im Gegensatz zu HAYASHI ET AL. war es EICHELMANN und GAIS möglich, die absolute Konfiguration der enantiomerenangereicherten Substrate und Produkte zu bestimmen.

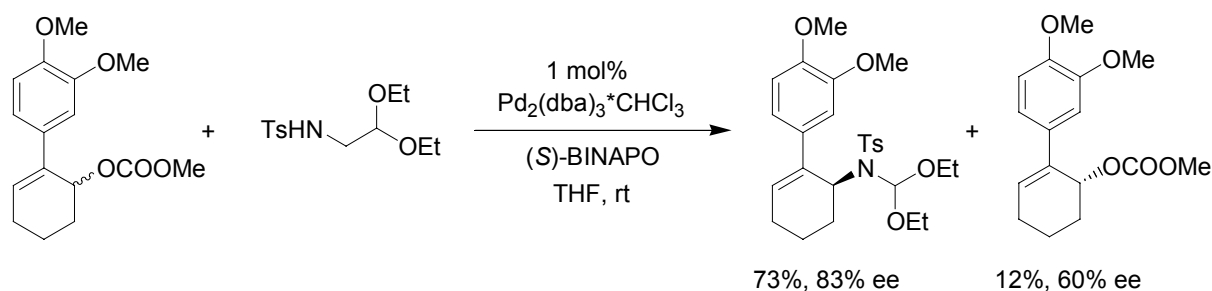
OSBURN ET AL.<sup>80</sup> beschrieben die Pd-katalysierte Substitution von Cyclohexenylacetat mit Dimethylmalonat in Gegenwart des (*R,R*)-Duxantphospholan-Liganden und konnten dabei eine kinetische Racematspaltung beobachten (Schema 41). Sie gaben für diese Reaktion einen moderaten Selektivitätsfaktor von 8.1 an.



**Schema 41:** Pd-katalysierte kinetische Racematspaltung von allylischen Acetaten in Gegenwart des (*R,R*)-Duxantphospholan-Liganden.

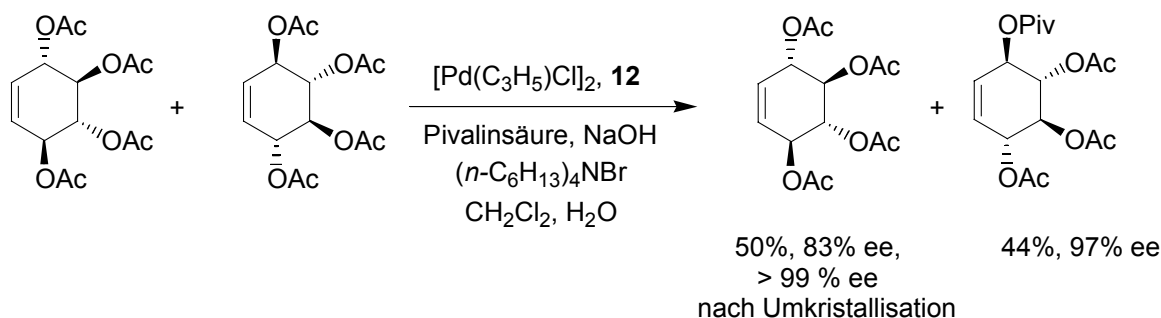
Die Arbeitsgruppe von LLOYD-JONES ET AL. untersuchte NMR-spektroskopisch die Pd-katalysierte Substitution von Cyclopentenylpivaloat mit Dimethylmalonat in Gegenwart des TROST-Liganden **12** und berichtete ebenfalls von einer kinetischen Racematspaltung.<sup>81</sup> Zur gleichen Zeit publizierten WIDHALM ET AL. zwei neue Aminophosphin-Liganden.<sup>82</sup> Als Testsystem für diese Liganden wurde die Pd-katalysierte Substitution von Diphenylallylacetat mit Dimethylmalonat durchgeführt, bei der es zu einer Enantiomerenanreicherung des Substrats kam. BRUNNER ET AL. synthetisierten die Isomere von Methohexital durch Pd-katalysierte Allylierung und beobachteten

dabei ebenfalls das Auftreten einer kinetischen Racematspaltung.<sup>83</sup> MORI ET AL. berichteten von der Pd-katalysierten enantioselektiven Substitution von Cyclohexenylderivaten mit Tosylamid in Gegenwart des (S)-BINAPO-Liganden und konnten dabei das Substrat neben dem enantiomerenangereicherten Produkt in 60% ee isolieren (Schema 42).<sup>84</sup>



**Schema 42:** Pd-katalysierte kinetische Racematspaltung mit Tosylamid in Gegenwart von (S)-BINAPO.

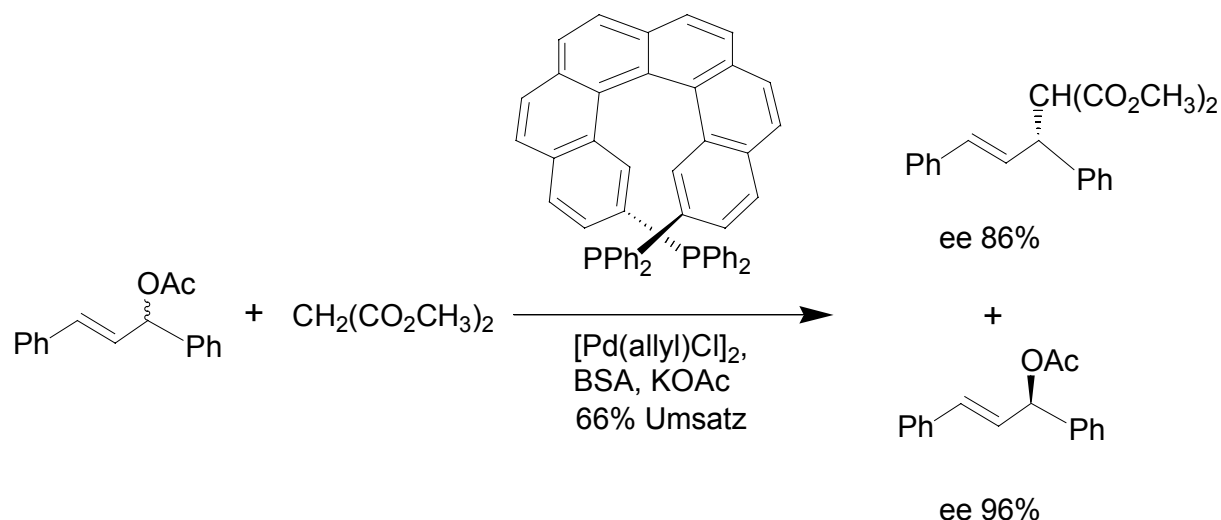
TROST und HEMBRE verwendeten das Reaktionsprinzip der Pd-katalysierten kinetischen Racematspaltung bei der Synthese von (+)-Cyclophellitol.<sup>85</sup> Als Zwischenprodukt bei dieser Synthese tritt racemisches Conduritol B auf, welches Pd-katalysiert mit Natriumpivaloat in Gegenwart von Ligand **12** umgesetzt wurde. Nach einem Umsatz von 50% konnte sowohl das Produkt als auch das Substrat mit hohem ee-Wert isoliert werden (Schema 43).



**Schema 43:** Pd-katalysierte kinetische Racematspaltung von Conduritol B in Gegenwart von Ligand **12**.

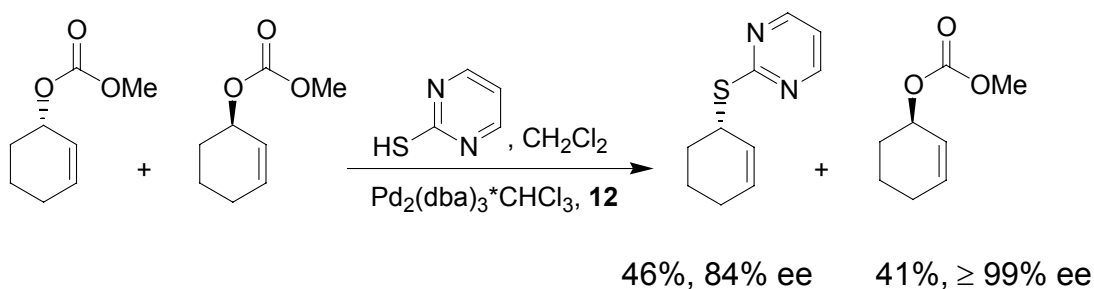
Zudem wurden von TROST ET AL. mit Hilfe der Pd-katalysierten kinetischen Racematspaltung die Synthese von (–)-Aflatoxin B Lacton<sup>86</sup> sowie von Hydromycin A<sup>87</sup> durchgeführt. MINAMI ET AL. untersuchten die Pd-katalysierte Substitution von allylischen Diolen in Gegenwart von Alkylphosphinliganden.<sup>88</sup> REETZ ET AL. setzten Diphenylallyl-

acetat bei der Pd-katalysierten Substitution mit Dimethylmalonat unter Verwendung eines helical-chiralen Diphosphin-Liganden ein (Schema 44).<sup>89</sup>



**Schema 44:** Pd-katalysierte kinetische Racematspaltung allylischer Acetate in Gegenwart eines helical-chiralen Diphosphin-Liganden.

GILBERTSON ET AL. synthetisierten mehrere neue P,O-Liganden.<sup>90</sup> Als Testsystem benutzten sie ebenfalls die Pd-katalysierte Substitution von Diphenylallylacetaten mit Dimethylmalonat in Gegenwart dieser P,O-Liganden. Für den Stereoselektivitätsfaktor wurde für diese Reaktion ein Wert von 44 angegeben. ZHANG ET AL. entwickelten einen Ferrocenyl-Liganden, der auf der Struktur des TROST-Liganden **12** aufbaut.<sup>91</sup> Bei der Substitution von Cyclohexenylacetat mit Dimethylmalonat in Gegenwart dieses Liganden wurde ein S-Wert von 61 erhalten. GAIS ET AL. untersuchten intensiv die Pd-katalysierte kinetische Racematspaltung mit S-Nukleophilen. Sie konnten mehrere effiziente Beispiele vorstellen, die aufgrund der hohen Enantioselektivitäten und Ausbeuten hochwertige Synthesemethoden auf dem Gebiet der asymmetrischen Synthese darstellen.<sup>18</sup> Die Pd-katalysierte Substitution von cyclischen und acyclischen allylischen Carbonaten mit Lithiumsulfonaten (Schema 9) wurde in Gegenwart des Liganden **12** durchgeführt und ermöglichte die Isolierung der Carbonate und gebildeten Sulfone mit exzellenten ee-Werten und guten Ausbeuten.<sup>8,35</sup> Die Pd-katalysierte kinetische Racematspaltung wurde von GAIS ET AL. ebenfalls mit 2-Pyrimidinthiol als Nukleophil in Gegenwart des Liganden **12** durchgeführt, wobei hohe Enantioselektivitäten und Ausbeuten für die Substrate und die gewonnenen Sulfide resultierten (Schema 45).<sup>18</sup>



**Schema 45:** Pd-katalysierte kinetische Racematspaltung allylischer Carbonate mit 2-Pyrimidinthiol in Gegenwart von Ligand **12**.

### 3.10.2 Pd-katalysierte kinetische Racematspaltung allylischer Carbonate

Bei den oben beschriebenen Substitutionen der allylischen Carbonate wurden bereits anhand der Substitutionen des Cyclooctenylcarbonats (*rac*-**44**) mit Kaliumthioacetat (**57**) und Kaliumthiobenzoat (**58**), sowie bei der Substitution von Diethylallylcarbonat (*rac*-**40**) mit **57**, die kinetische Racematspaltung beobachtet. So konnten in diesen drei genannten Fällen die eingesetzten Carbonate nach Reaktionsabbruch mit ee-Werten von bis zu 94% zurückgewonnen werden (Tabelle 23, Nr. 1-3).

**Tabelle 23:** Pd-katalysierte kinetische Racematspaltungen allylischer Carbonate mit **57** und **58**.

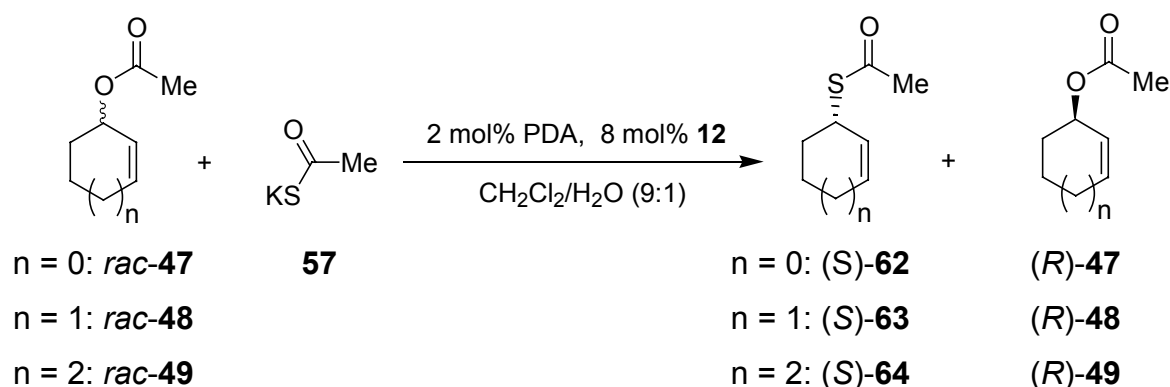
| Nr. | Substrat/<br>Lsm.                                 | Zeit<br>(h)      | Nukl. | Produkte                | Umsatz<br>(%) <sup>a</sup> | Ausbeute<br>(%)        | ee<br>(%) <sup>b</sup> |
|-----|---------------------------------------------------|------------------|-------|-------------------------|----------------------------|------------------------|------------------------|
| 1   | <i>rac</i> - <b>44</b>                            | 48 <sup>c</sup>  | KSAc  | ( <i>R</i> )- <b>44</b> | 47                         | <sup>d</sup>           | 84                     |
|     | THF/H <sub>2</sub> O                              |                  |       | ( <i>S</i> )- <b>65</b> |                            |                        | 72                     |
| 2   | <i>rac</i> - <b>44</b>                            | 48 <sup>c</sup>  | KSBz  | ( <i>R</i> )- <b>44</b> | 67                         | 28                     | 94                     |
|     | THF/H <sub>2</sub> O                              |                  |       | ( <i>S</i> )- <b>76</b> |                            | 56                     | 73                     |
| 3   | <i>rac</i> - <b>40</b>                            | 3.5 <sup>e</sup> | KSBz  | ( <i>S</i> )- <b>40</b> | 49                         | 46                     | 57                     |
|     | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O |                  |       | ( <i>R</i> )- <b>78</b> |                            | 47 (97:3) <sup>f</sup> | 93, 63 <sup>f</sup>    |

<sup>a</sup>Mittels GC bestimmt. <sup>b</sup>Bestimmt durch GC oder HPLC an einer chiralen Phase. <sup>c</sup>45 °C. <sup>d</sup>91% einer Mischung aus Edukt und Produkt (53:47, GC) wurden nach Säulenchromatographie isoliert. <sup>e</sup>Rückfluß. <sup>f</sup>E/Z.

### 3.10.3 Pd-katalysierte kinetische Racematspaltung cyclischer allylischer Acetate

In einer zweiten Versuchsreihe wurde die Pd-katalysierte allylische Substitution von allylischen Acetaten mit Kaliumthioacetat (**57**) und Kaliumthiobenzoat (**58**) anstelle der bisher beschriebenen allylischen Carbonate untersucht. Die allylischen Acetate wiesen den Vorteil auf, daß hier die Bildung der allylischen Alkohole als Nebenprodukte nicht auftrat. Zunächst wurde 2-Cyclopentenylacetat (*rac*-**47**) untersucht, welches von allen untersuchten Acetaten die größte Reaktivität zeigte. Dabei wurde *rac*-**47** mit 1.4 Äquivalenten Kaliumthioacetat (**57**) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O (9:1) in Gegenwart von 2 mol% Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 8 mol% des Liganden **12** umgesetzt (Tabelle 24, Nr. 1). Nach 22 h konnte ein vollständiger Umsatz mittels GC beobachtet werden. Das Thioacetat (*S*)-**62** wurde in 99% Ausbeute mit einem Enantiomerenüberschuß von 58% isoliert. Um diese Reaktion auf eine kinetische Racematspaltung hin zu untersuchen, wurde der Versuch wiederholt, aber nach einer Reaktionszeit von 100 min, bei der ein Umsatz von 62% vorlag, abgebrochen (Nr. 2). Nach der Aufarbeitung wurde Thioacetat (*S*)-**62** in 52% Ausbeute mit 92% ee isoliert. Daneben wurde das eingesetzte Acetat (*R*)-**47** in 40% Ausbeute mit 62% ee erhalten. Beim Vergleich der beiden Ansätze fiel besonders die Diskrepanz der ee-Werte des gebildeten Thioacetats (*S*)-**62** auf. Bei der Reaktion, die nach 100 min abgebrochen wurde, konnte ein relativ hoher ee-Wert des Thioacetats (*S*)-**62** mit 92% ee erhalten werden, dagegen betrug der ee-Wert von (*S*)-**62** nach vollständigem Umsatz nur noch 58%. Diese Unterschiede beim ee-Wert weisen auf einen sogenannten *Memory Effect* hin (vide infra).

**Tabelle 24:** Kinetische Racematspaltung der cyclischen Acetate *rac*-**48** und *rac*-**49** mit **57** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O.

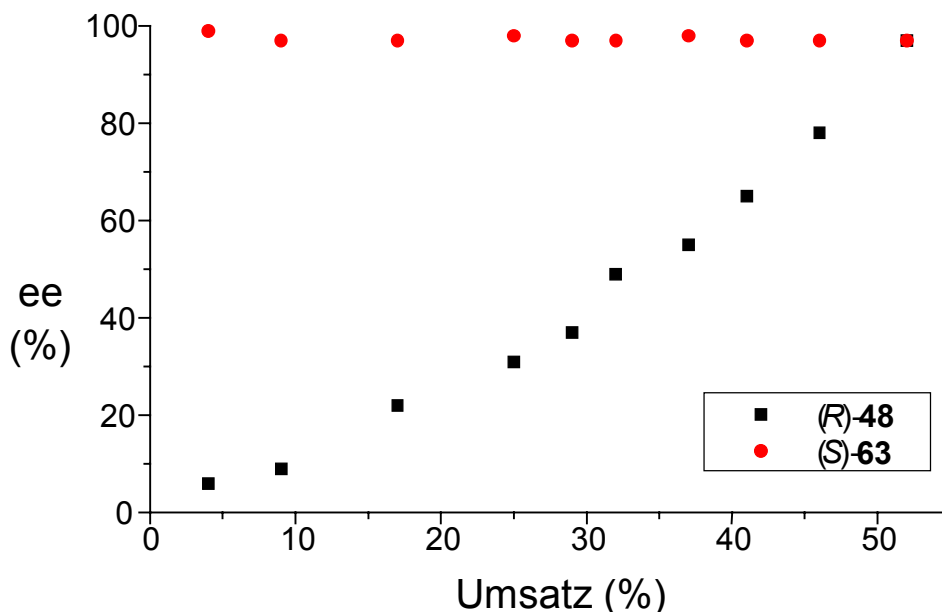


| Nr.            | Substrat               | Zeit    | Produkte       | Umsatz<br>(%) <sup>a</sup> | Ausbeute<br>(%) | ee<br>(%) <sup>b</sup> |
|----------------|------------------------|---------|----------------|----------------------------|-----------------|------------------------|
| 1              | <i>rac</i> - <b>47</b> | 22 h    | (S)- <b>62</b> | 100                        | 99              | 58                     |
| 2              | <i>rac</i> - <b>47</b> | 100 min | (S)- <b>62</b> | 62                         | 52              | 92                     |
|                |                        |         | (R)- <b>47</b> |                            | 40              | 62                     |
| 3              | <i>rac</i> - <b>48</b> | 12 h    | (S)- <b>63</b> | 51                         | 48              | 97                     |
|                |                        |         | (R)- <b>48</b> |                            | 43              | >99                    |
| 4 <sup>c</sup> | <i>rac</i> - <b>48</b> | 12 h    | (S)- <b>63</b> | 51                         | 48              | 97                     |
|                |                        |         | (R)- <b>48</b> |                            | 44              | >99                    |
| 5              | <i>rac</i> - <b>49</b> | 43 h    | (S)- <b>64</b> | 51                         | 50              | 98                     |
|                |                        |         | (R)- <b>49</b> |                            | 48              | >99                    |

<sup>a</sup>mittels GC bestimmt. <sup>b</sup>mittels GC an einer chiralen Phase bestimmt. <sup>c</sup>10 mmol Ansatz.

Bei der Reaktion von Acetat *rac*-**48** trat eine nahezu ideale kinetische Racematspaltung auf. Bei der Umsetzung mit Salz **57** war die Enantiodifferenzierung der beiden Enantiomere so stark ausgeprägt, daß die Reaktion nach 50% Umsatz fast vollständig zum Erliegen kam, und nahezu kein Umsatz mehr beobachtet wurde.

In Diagramm 2 sind die ee-Werte des eingesetzten Acetats (R)-**48** und des gebildeten Thioacetats (S)-**63** gegen den Umsatz aufgetragen. Während der Reaktion wurde Thioacetat (S)-**63** mit einem nahezu konstanten ee-Wert gebildet, der minimal von >99% zu Beginn der Reaktion bis auf 97% ee nach 50% Umsatz absank. Der ee-Wert des Substrats *rac*-**48** stieg während der Reaktion kontinuierlich bis zu >99% an. Dies bedeutet, daß nahezu nur das (S)-Enantiomer des eingesetzten Acetats **48** reagierte.



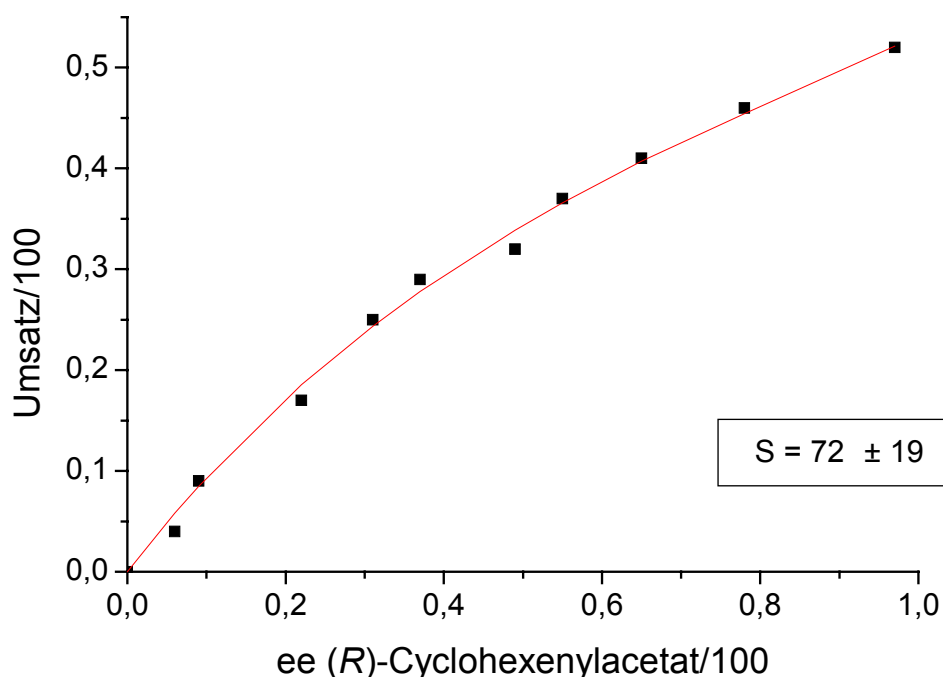
**Diagramm 2:** Abhängigkeit des ee-Werts des gebildeten Thioacetats (S)-**63** und des eingesetzten Acetats (R)-**48** vom Umsatz.

Die Umsetzung von *rac*-**48** wurde nach 12 h bei einem Umsatz von 51% abgebrochen (Nr. 3). Die Aufarbeitung ergab Thioacetat (S)-**63** in 48% Ausbeute mit 97% ee. Daneben konnte das Acetat (R)-**48** in 43% Ausbeute mit einem ee-Wert von >99% erhalten.

Bei gegebenem Umsatz  $c$  und ee-Wert des Substrats ( $ee_S$ ) lässt sich der Selektivitätsfaktor  $S$  berechnen. Da es bei dieser Berechnung aus messtechnischen Gründen aber zu Ungenauigkeiten der Ergebnisse kommt, wurde eine nichtlineare Regression nach der Formel

$$c = 1 - e^{\frac{\ln(1-ee_S) - S \cdot \ln(1+ee_S)}{(S-1)}}$$

für alle Wertepaare von Umsatz und ee-Wert durchgeführt, wobei sich  $S = 77 \pm 19$  ergab (Diagramm 3).<sup>92</sup> Für die Pd-katalysierte kinetische Racematspaltung von Cyclohexenylcarbonat (*rac*-**42**) konnten GAIS ET AL. bei Verwendung von Lithiumsulfonat als Nukleophil einen  $S$  Wert von  $S = 74 \pm 7$  durch nichtlineare Regression ermitteln.<sup>18</sup> Mit Hilfe der gleichen Methode bestimmten sie für die kinetische Racematspaltung von Carbonat *rac*-**42** mit 2-Pyrimidinthiol einen  $S$ -Wert von  $S = 77 \pm 11$ .



**Diagramm 3:** Auftragung des Umsatzes von Acetat **48** bei der Pd-katalysierten Substitution mit Kaliumthioacetat (**57**) gegen den ee-Wert dieser Verbindung.

In einem weiteren Versuch wurde diese Reaktion abweichend von der üblichen Ansatzgröße (2.5 mmol) in einem 10 mmol Ansatz durchgeführt. Die erreichten Ergebnisse waren bezüglich Ausbeute und Enantioselektivität nahezu identisch (Nr. 4).

Bei der Umsetzung des siebengliedrigen Acetats *rac*-**49** mit **57** war die Enantiodifferenzierung noch stärker ausgeprägt. Nach 50%igem Umsatz kam die Reaktion vollständig zum Erliegen und es konnte kein weiterer Umsatz mehr beobachtet werden. Dies weist den erheblichen Vorteil auf, daß auf eine kontinuierliche Reaktionskontrolle mittels GC weitgehend verzichtet werden kann. Das gebildete Thioacetat (S)-**64** wurde nach 43 h in 50% Ausbeute mit 98% ee erhalten (Nr. 5). Zusätzlich konnte Acetat (*R*)-**49** in 48% Ausbeute bei >99% ee isoliert werden.



86% ee für *E*-(*R*)-**66** und 99% ee für *Z*-**66** ermittelt werden. Neben dem Thioacetat (*R*)-**66** wurde zudem das eingesetzte Acetat (*S*)-**46** mit 60% ee isoliert. Bei Wiederholung dieser Reaktion unter Rückfluß konnte die Ausbeute nur unwesentlich gesteigert werden, wobei minimal geringere Enantioselektivitäten resultierten (Nr. 2).

Die analoge Umsetzung von Acetat *rac*-**46** mit Kaliumthiobenzoat (**58**) wurde nach einem Umsatz von 56% abgebrochen (Nr. 3). In vorausgehenden Experimenten hatte sich gezeigt, daß bei dieser Reaktion selbst bei deutlich längeren Reaktionszeiten kein vollständiger Umsatz erreicht werden konnte. Die Aufarbeitung erbrachte Thiobenzoat (*R*)-**77** in 53% Ausbeute als *E/Z*-Isomerenmischung im Verhältnis von 85:15. Mittels HPLC an der Chiralcel-OD-H Phase konnte für *E*-(*R*)-**77** 83% ee und für *Z*-(*R*)-**77** 95% ee ermittelt werden. Daneben wurde das eingesetzte Acetat (*S*)-**46** in 22% Ausbeute mit 99% ee isoliert.

### 3.10.5 Bestimmung der absoluten Konfiguration

In Kapitel 3.6.4 wurde bereits die Bestimmung der absoluten Konfiguration der allylischen Thioacetate (*S*)-**62**, (*S*)-**63**, (*S*)-**64** und (*R*)-**66** beschrieben. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration des allylischen Thiobenzoats (*R*)-**72** wurde in Kapitel 3.7.3 beschrieben. In Tabelle 26 sind die Drehwerte und Absolutkonfigurationen der mittels Pd-katalysierter kinetischer Racematspaltung hergestellten Thioacetate und Thiobenzoate aufgeführt.

**Tabelle 26:** Drehwerte der allylischen Thioester.

| Verb.                                | Drehwert                                                   | ee (%)                 | Literatur                                                         |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| ( <i>S</i> )- <b>62</b>              | – 204.6 ( <i>c</i> 1.02, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | 92%                    | –                                                                 |
| ( <i>S</i> )- <b>63</b>              | – 265.9 ( <i>c</i> 1.00, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | 97%                    | – 267.5 ( <i>c</i> 0.5, CHCl <sub>3</sub> , 96% ee) <sup>56</sup> |
| ( <i>S</i> )- <b>64</b>              | – 312.7 ( <i>c</i> 1.01, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | 98%                    | –                                                                 |
| ( <i>R</i> )- <b>66</b> <sup>a</sup> | + 149.5 ( <i>c</i> 1.01, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | 86%, 99% <sup>a</sup>  | –                                                                 |
| ( <i>R</i> )- <b>77</b> <sup>b</sup> | + 100.4 ( <i>c</i> 1.01, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | 83% , 95% <sup>b</sup> | –                                                                 |

<sup>a</sup>*E/Z* (91:9), 86% ee (*E*), 99% ee (*Z*). <sup>b</sup>*E/Z* (85:15), 83% ee (*E*), 95% ee (*Z*).

Die absoluten Konfigurationen der cyclischen allylischen Acetate (*R*)-**47**<sup>68</sup>, (*R*)-**48**<sup>93</sup> und (*R*)-**49**<sup>94</sup> sind literaturbekannt, so daß ihnen die (*R*)-Konfiguration durch Dreh-

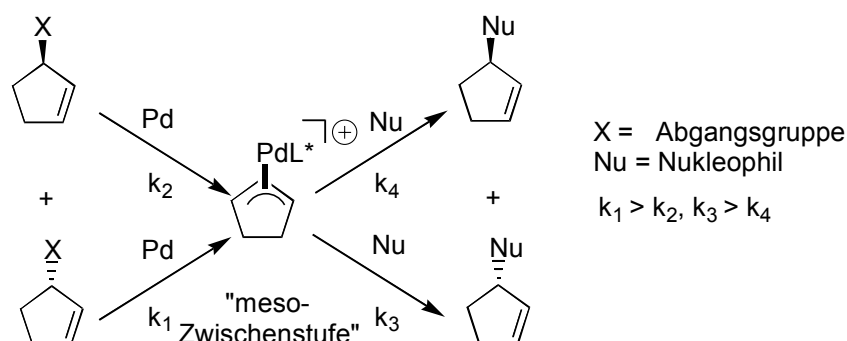
wertvergleich zugeordnet wurde. Ebenfalls durch Literaturvergleich konnte die Absolutkonfiguration des acyclischen Acetats (*S*)-**46**<sup>95</sup> bestimmt werden. (Tabelle 27).

**Tabelle 27:** Absolutkonfigurationen der allylischen Acetate.

| Verb.                   | Drehwert                                                   | ee   | Literatur                                                                                     |
|-------------------------|------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| ( <i>R</i> )- <b>47</b> | + 122.3 ( <i>c</i> 1.03, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | 62%  | – 83.8 ( <i>c</i> 1.09, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 41% ee, ( <i>S</i> )) <sup>68</sup> |
| ( <i>R</i> )- <b>48</b> | + 216.9 ( <i>c</i> 0.99, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | >99% | + 199.0 ( <i>c</i> 2.4, CHCl <sub>3</sub> , >99% ee) <sup>93</sup>                            |
| ( <i>R</i> )- <b>49</b> | + 36.6 ( <i>c</i> 1.01, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )  | >99% | + 7.9 (CHCl <sub>3</sub> , 25% ee) <sup>94</sup>                                              |
| ( <i>S</i> )- <b>46</b> | – 76.6 ( <i>c</i> 0.99, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )  | 99%  | – 65.5 ( <i>c</i> 1.2, EtOH, 99% ee) <sup>95</sup>                                            |

### 3.11 Memory Effect

Bei der Pd-katalysierten allylischen Substitution wird das racemische, symmetrische Substrat unter oxidativer Addition der Pd(0)-Spezies in einen Pd(II)-Allyl-Ligand-Komplex überführt (Schema 46). In bestimmten Fällen wird dabei ein Enantiomer des Substrats langsamer in den Pd(II)-Allyl-Ligand-Komplex überführt, als das andere, d. h. es wird eine kinetische Racematspaltung beobachtet. Dies hat zur Folge, daß sich ein Enantiomer des Substrats anreichert. Entscheidend aber ist die Beobachtung, daß beide Enantiomere den gleichen Pd(II)-Allyl-Ligand-Komplex, die sogenannte „meso-Zwischenstufe“ bilden, d. h. sobald sich dieser Komplex gebildet hat, ist keine Unterscheidung mehr möglich, ob die enthaltene Allyleinheit aus dem (*S*)- oder (*R*)-Enantiomer entstammt. Aufgrund der Geometrie des chiralen Liganden wird anschließend unter Angriff des Nukleophils das Produkt mit konstant hoher Enantioselektivität gebildet. Umgekehrt bedeutet dies, daß egal ob racemisches oder enantiomerenreines Substrat eingesetzt wird, theoretisch immer das Produkt mit gleicher Enantioselektivität gebildet wird.

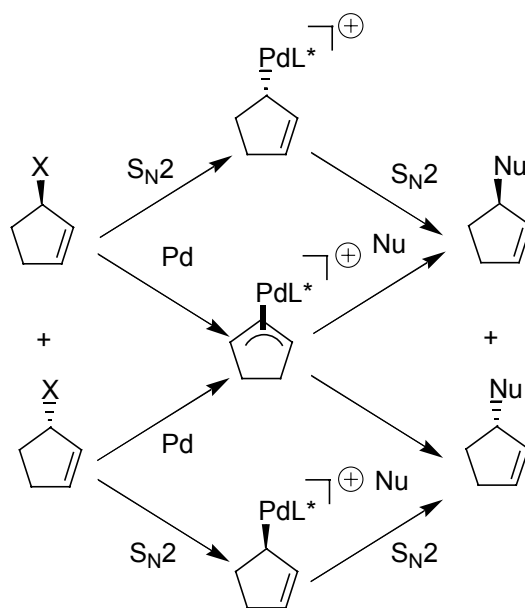


**Schema 46:** Mechanismus der Pd-katalysierten Substitution.

In der Praxis ist dies aber nicht immer der Fall. FIAUD und MALLERON beschrieben 1981 erstmals eine Abhängigkeit der Enantioselektivität der Produktbildung von dem ee-Wert des eingesetzten Substrats bei der Pd-katalysierten Substitution.<sup>96</sup> Darüber hinaus konnten sie bei der Umsetzung enantiomerenangereicherter allylischer Acetate mit Natriumdimethylmalonat in Gegenwart von Triphenylphosphin als Ligand die Bildung nicht racemischer Produkte beobachten, was im direktem Widerspruch

zu der oben aufgeführten Theorie steht. Diese Abhängigkeit der Enantioselektivität von der Konfiguration des Substrats wird als Memory Effect bezeichnet.

Sie mutmaßten, daß es bei der Pd-katalysierten Substitution nur teilweise zur Bildung eines „meso-Allylkomplexes“ kommt (Schema 47). Daneben soll in einer  $S_N2$ -artigen Substitution die Abgangsgruppe des Substrats gegen das Pd(II)-Ligand-Fragment unter Bildung einer Pd-C- $\sigma$ -Bindung substituiert werden. Anschließend verläuft der Angriff des Nukleophils ebenfalls  $S_N2$ -artig und führt somit insgesamt zu einer Retention der Konfiguration.

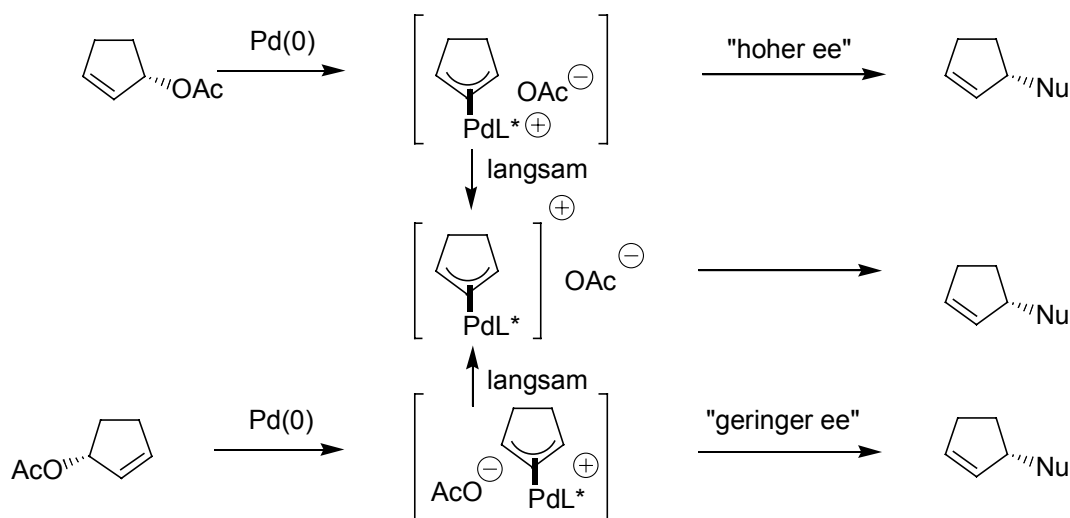


**Schema 47:** Modell zur Erklärung des Memory Effects nach FIAUD und MALLERON.

ZHANG ET AL. führten die Pd-katalysierte Substitution allylischer Carbonate mit Dimethylmalonsäurester unter Verwendung chiraler Ferrocenyl-Komplexe durch. Mit steigendem Umsatz sank der ee-Wert des gebildeten Produktes. Dies wurde mit der Existenz eines Memory Effects erklärt.<sup>91</sup>

TROST ET AL. machten ähnliche Beobachtungen bei der Pd-katalysierten Substitution von enantiomerenangereicherten allylischen Carbonaten mit Dimethylmalonsäurester in Gegenwart von Ligand **12**, jedoch bezweifelten sie die Richtigkeit der Theorie von FIAUD und MALLERON.<sup>97</sup> TROST ET AL. postulierten, daß bei der Substitution zwar ein Pd(II)-Allyl-Ligand-Komplex gebildet wird, dieser aber ein Kontaktpaar mit der Abgangsgruppe bildet, womit eine gewisse Information über die Stereochemie des Edukts erhalten bleibt (Schema 48). Das Nukleophil, also Natriummalonat, greift in anti-Stellung den Pd(II)-Allyl-Ligand-Komplex an und erfährt durch Coulombsche

Wechselwirkungen zwischen dem Natrium-Kation und der negativ geladenen Abgangsgruppe, die noch an den Allylkomplex gebunden ist, eine gewisse dirigierende Wirkung.



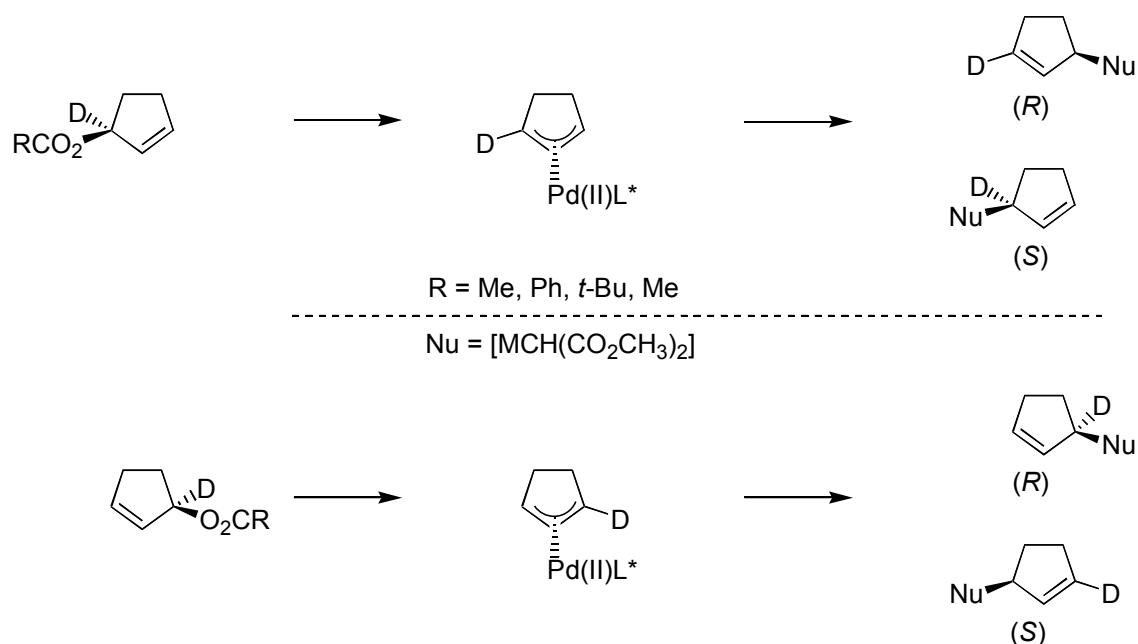
**Schema 48:** Theorie des Memory Effects nach TROST ET AL.

Bis heute sind die Ursachen für solche Memory Effects oftmals noch ungeklärt, zudem ist eine genaue Betrachtung des jeweiligen Systems notwendig, da Memory Effects durch unterschiedliche Faktoren bewirkt werden können. Neben der von TROST<sup>97</sup> postulierten Bildung von Ionenpaaren wurden Faktoren wie eine langsame Gleichgewichtseinstellung der Diastereomere<sup>98</sup> und unterschiedliche Koordinationsmodelle<sup>99</sup> des Liganden am Pd-Atom beschrieben.

LLOYD-JONES ET AL. führten intensive Untersuchungen zum Memory Effect anhand der Pd-katalysierten Substitution von Cyclopentenylderivaten mit Malonsäureestern in Gegenwart des Liganden **12** durch. Mittels Deuterierung der Substrate war es möglich, durch NMR-spektroskopische Untersuchungen das Ausmaß des Memory Effects bei Einsatz der racemischen Substrate zu beobachten.<sup>81,100</sup> Unter Annahme, daß die Pd-katalysierte Substitution unter Retention, also zweimaliger Inversion verläuft, läßt sich vorhersagen, welches Enantiomer des Substrats das Produkt mit welchem ee-Wert bildet (Schema 49).

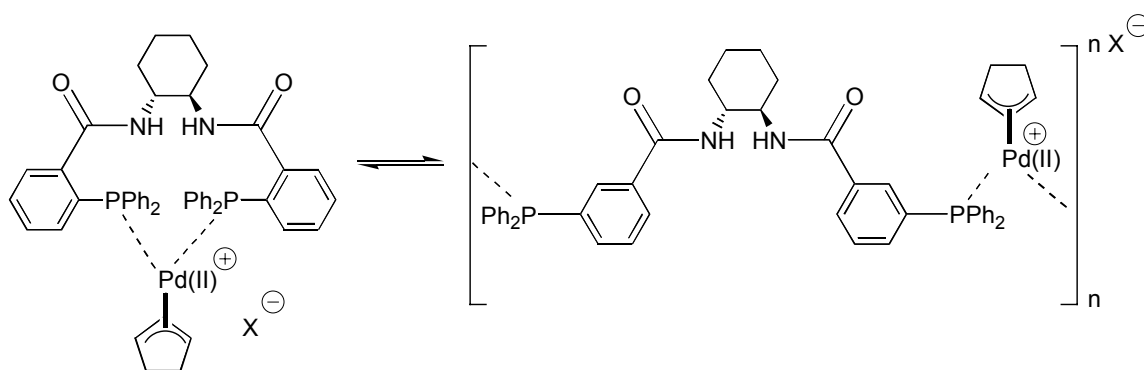
Es wurden dabei folgende Beobachtungen gemacht: In Gegenwart von Halogenid-Ionen, also bei Verwendung von [Pd( $\pi$ -Allyl)Cl]<sub>2</sub> als Präkatalysator, kam es zu einer kinetischen Racematspaltung und das „matched Enantiomer“ bildete das Produkt mit einem konstant hohen ee-Wert unabhängig von der Abgangsgruppe. Das „mismatched Enantiomer“ reagierte deutlich langsamer und bildete das Produkt mit

einem niedrigeren ee-Wert in Abhängigkeit von der Abgangsgruppe. Fand die Reaktion unter halogenidfreien Bedingungen statt, so hatte dies auf das „matched Enantiomer“ keine Auswirkung, jedoch sank die Reaktivität des „mismatched Enantiomers“ extrem ab. Unter diesen Bedingungen bildete das „mismatched Enantiomer“ das Produkt mit entgegengesetzter Absolutkonfiguration.



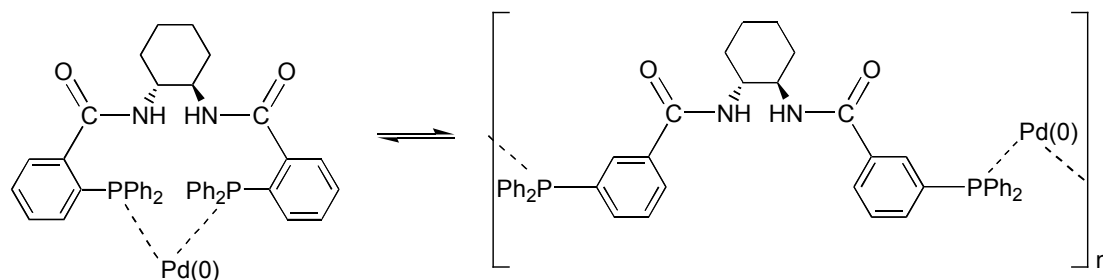
**Schema 49:** Pd-katalysierte Substitution isotopenmarkierter Substrate nach LLOYD-JONES ET AL.

Mittels <sup>31</sup>P-NMR Untersuchungen konnten LLOYD-JONES ET AL. nachweisen, daß bei der Pd-katalysierten Substitution von Cyclopentenylderivaten in Gegenwart von Ligand **12** neben dem monomeren Pd(II)-Allyl-**12**-Komplex auch cyclische und acyclische oligomere Pd(II)-Allyl-**12**-Komplexe vorliegen (Schema 49).<sup>61,101</sup>



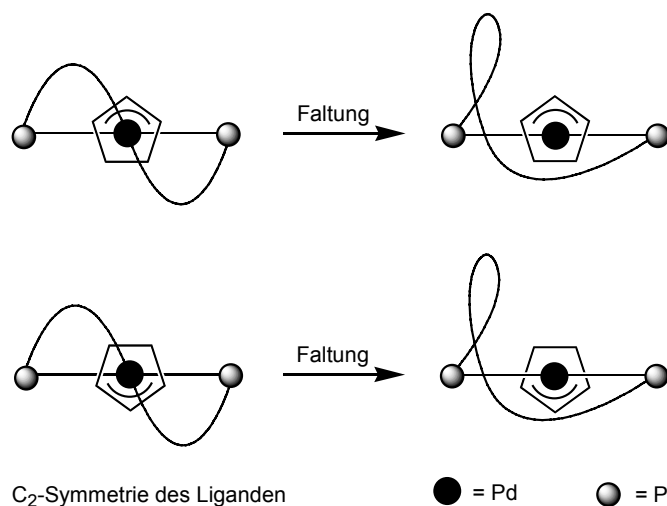
**Schema 50:** Gleichgewicht zwischen monomeren und oligomeren Pd(II)-Allyl-**12**-Komplexen.

In analoger Weise liegt bei dem Pd(0)-Ligand-Komplex ebenfalls ein Gleichgewicht aus monomeren und oligomeren Spezies vor (Schema 51).



**Schema 51:** Gleichgewicht zwischen dem monomeren und oligomeren Pd(0)-Ligand-Komplexen.

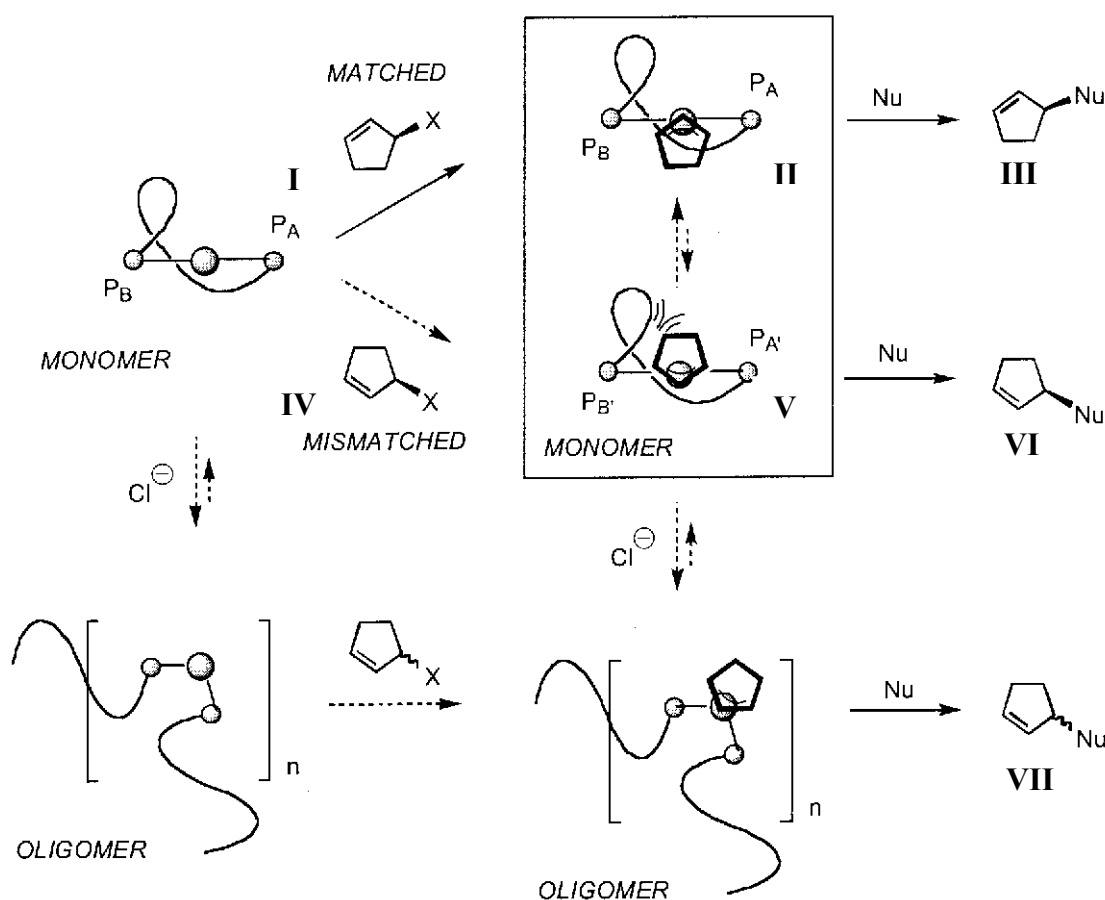
In weiteren Untersuchungen zeigten LLOYD-JONES ET AL. mittels  $^{31}\text{P}$ -NMR, Kalorimetrie und Polarimetrie, daß mit steigender Konzentration und in Gegenwart von koordinierenden Ionen das Gleichgewicht bei den Pd(II)-Allyl-**12**-Komplexen von den monomeren hin zu den oligomeren Komplexen verschoben wird. In Vergleichsexperimenten zeigte sich, daß diese oligomeren Spezies katalytisch zwar sehr aktiv sind, aber im Vergleich zu der monomeren Spezies das Produkt mit sehr geringer Enantioselektivität erzeugen. Zudem konnten sie beweisen, daß bei der 13-gliedrigen monomeren Spezies der Ligand seine  $C_2$ -Symmetrie verliert und der Komplex gefaltet vorliegt. Abb. 13 zeigt die beiden möglichen Isomere des monomeren Pd(II)-Allyl-**12**-Komplexes. Der enthaltene Ligand ist dabei als Kurve skizziert.



**Abb. 13:** Schematische Darstellung der beiden Isomere des Pd(II)-Allyl-**12**-Komplexes.

Durch die Untersuchungen von LLOYD-JONES ET AL. konnte bewiesen werden, daß die bisher allgemein akzeptierte Zwischenstufe eines „meso Komplexes“, der eine  $C_2$ -Symmetrie aufweist, nicht der Realität entspricht (vgl. Kapitel 3.8).<sup>65</sup> Die Aufhebung der  $C_2$ -Symmetrie erfolgt durch partielle Faltung der 13-gliedrigen monomeren Spezies. Durch ein Gleichgewicht zwischen den beiden Isomeren kann auch mit dieser Betrachtung eine enantioselective Substitution erklärt werden.

Aufbauend auf diese Grundlagen entwickelten LLOYD-JONES ET AL. folgendes Modell:



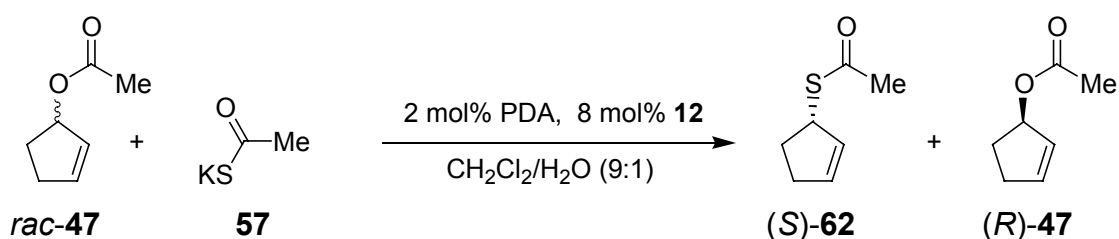
**Schema 52:** Modell des Memory-Effects nach LLOYD-JONES ET AL.

Bei der Pd-katalysierten Substitution in Gegenwart des Liganden **12** liegen zwei konkurrierende Katalysezyklen vor, die entweder über den monomeren oder über oligomere Pd(II)-Allyl-**12**-Komplexe verlaufen. Das schneller reagierende „matched Enantiomer“ **I** bildet mit dem monomeren Pd(0)-Ligand-Komplex einen monomeren Pd(II)-Allyl-**12**-Komplex **II** und ermöglicht die Bildung des Produktes **III** mit hoher Enantioselectivität. Das langsamer reagierende „mismatched Enantiomer“ **IV** ist in der Bildung des monomeren Pd(II)-**12**-Ligand-Komplexes **V** aufgrund der Abstoßung

zwischen dem Allylfragment und dem Liganden behindert. Die Reaktion über die monomere Spezies verläuft sehr langsam und bildet das Produkt **VI** aufgrund der dirigierenden Wirkung des Liganden mit zum „matched Enantiomer“ entgegengesetzter Absolutkonfiguration. Daher wird das „mismatched Enantiomer“ bevorzugt mit den oligomeren Pd(II)-Allyl-**12**-Komplexen das Produkt **VII** bilden. Da diese oligomeren Komplexe das Produkt mit einer sehr geringen Enantioselektivität bilden, führt die Reaktion des „mismatched Enantiomers“ zu einem nahezu racemischen Produkt. Dabei ist die Gleichgewichtslage zwischen monomeren und oligomeren Komplexen des Katalysators hauptsächlich von der Konzentration des Katalysators und von der Art der Gegenionen abhängig. Gegenionen, die eine gute Komplexbildung ermöglichen, wie Halogenid-Ionen oder bestimmte Abgangsgruppen unterstützen die Bildung der oligomeren Pd(II)-**12**-Ligand-Komplexe. Somit läßt sich der Effect der Chlorid-Ionen begründen. Im Idealfall kann das „mismatched Enantiomer“ mit dem oligomeren Pd(0)-Komplex reagieren und dann über eine Gleichgewichtsverschiebung in den monomeren Pd(II)-Allyl-**12**-Komplex übergehen und so das Produkt mit hoher Enantioselektivität bilden. Dieser sogenannte „Ladungsmechanismus“ ist wieder stark abhängig von der Art und somit der Komplexbildungsfähigkeit der Gegenionen. Somit kann erklärt werden, daß in Abhängigkeit von den eingesetzten Abgangsgruppen der Memory Effect unterschiedlich stark auftritt.

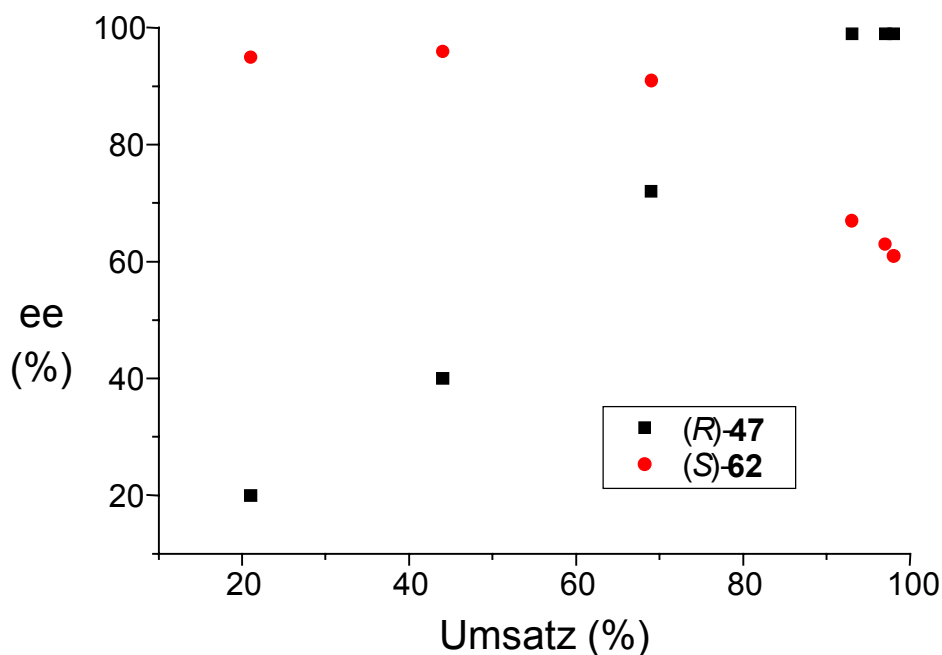
### 3.11.1 Untersuchungen zum Memory Effect anhand der Pd-katalysierten Substitution von Cyclopentenylacetat *rac*-**47** mit **57**

Bei der Pd-katalysierten Substitution des fünfgliedrigen Acetats *rac*-**47** mit Kaliumthioacetat (**57**) konnte bei vollständigem Umsatz das Thioacetat (S)-**62** in 99% Ausbeute mit 58% ee erhalten werden (Schema 53).



**Schema 53:** Pd-katalysierte kinetische Racematspaltung von Acetat *rac*-**47** mit Kaliumthioacetat (**57**).

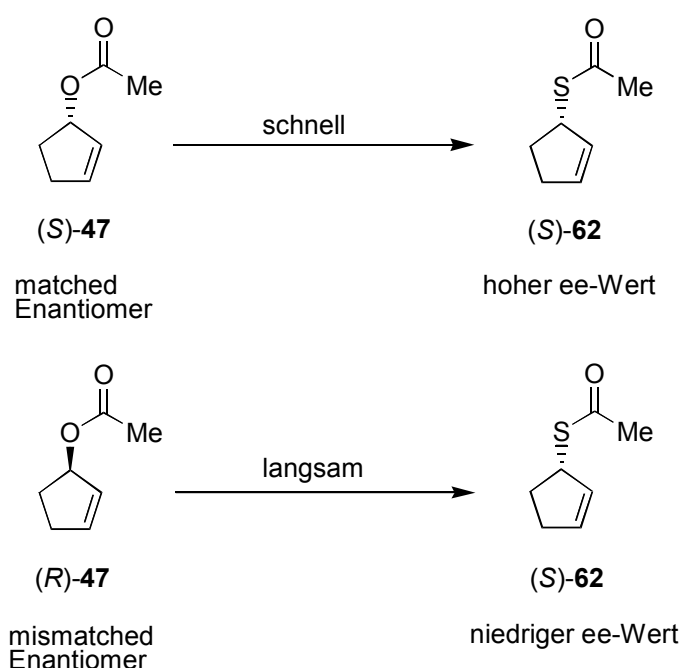
Wurde hingegen die Reaktion nach 62% Umsatz abgebrochen, so konnte (S)-**62** in 52% Ausbeute mit einem deutlich gesteigerten ee-Wert von 92% isoliert werden. Daneben wurde das eingesetzte Acetat (R)-**47** in 40% Ausbeute mit 62% ee isoliert (vgl. Kapitel 3.10.3). Zur weiteren Klärung dieser Abhängigkeit der Enantioselektivitäten vom Umsatz bei der Bildung von (S)-**62** wurden die ee-Werte des gebildeten Thioacetats (S)-**62** während der Reaktion verfolgt.



**Diagramm 4:** Abhängigkeit der ee-Werte von Acetat (R)-**47** und Thioacetat (S)-**62** vom Umsatz.

In Diagramm 4 ist der ee-Wert von (S)-**62** gegen den Umsatz aufgetragen. Zu Beginn der Reaktion wurde das Thioacetat mit einem ee-Wert von 95% gebildet. Nach einem Umsatz von >50% sank der ee-Wert des Thioacetats deutlich ab und erreichte bei vollständigem Umsatz einen ee-Wert von 58%. Für diesen Befund könnte neben einem Memory Effect auch eine Racemisierung des Thioacetats (S)-**62** verantwortlich sein. Gegen diese Racemisierung sprechen jedoch zwei Beobachtungen. Bei der Umsetzung von Acetat *rac*-**47** mit Kaliumthioacetat (**57**) wurde nach 22 h eine vollständige Umsetzung beobachtet, wobei (S)-**62** einen ee-Wert von 58% aufwies. Die Reaktionsmischung wurde für weitere 26 h gerührt, wobei der ee-Wert von (S)-**62** aber konstant blieb. In einem zweiten Vergleichsexperiment wurde Thioacetat (S)-**62** mit 89% ee isoliert und erneut mit dem Standardkatalysatorsystem bestehend aus PDA, Ligand **12**, gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O, in der Gegenwart von Kaliumthioacetat (**57**)

gerührt. Unter diesen Bedingungen blieb der ee-Wert des eingesetzten Thioacetats (S)-**62** nach einer Reaktionszeit von 24 h nahezu konstant, was eine Racemisierung von (S)-**62** ausschließt. Somit liegt die Vermutung nahe, daß für den Abfall des ee-Werts bei der Bildung des Thioacetats (S)-**62** ausgehend von Acetat *rac*-**47** ein Memory Effect verantwortlich ist. Der Memory Effect in Gegenwart von Ligand **12** wurde durch die Modelle von TROST ET AL.<sup>97</sup> und LLOYD-JONES ET AL.<sup>61,101</sup> beschrieben. TROST ET AL. begründeten bei ihrem Modell das Auftreten des Memory Effects durch das Vorhandensein von Kontaktionenpaaren zwischen dem positiv geladen Pd(II)-Allyl-**12**-Komplex und der negativ geladenen Abgangsgruppe. Die Variante von LLOYD-JONES ET AL. erscheint dabei attraktiver, da bei diesem Modell im Gegensatz zu dem Erklärungsansatz von TROST ET AL. oligomere Komplexe berücksichtigt werden. Um diese Theorie zu überprüfen, sollte die Pd-katalysierte Substitution der enantiomerenreinen Substrate (*R*)-**47** und (*S*)-**47** durchgeführt werden.

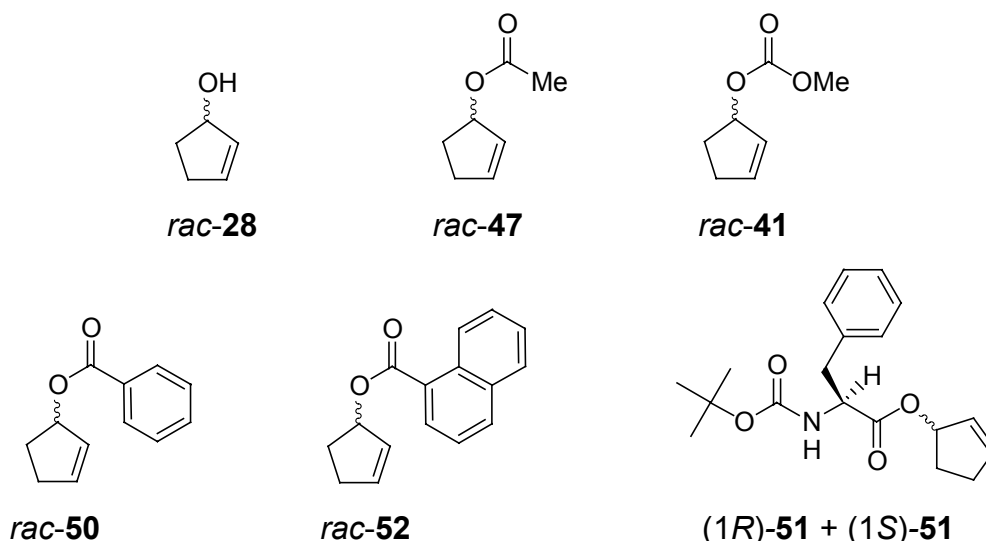


**Schema 54:** Unterschiedliche Selektivität der beiden Enantiomere (*R*)- und (*S*)-**47** bei der Pd-katalysierten Substitution mit **57**.

Dabei wurde in Analogie zu dem Modell von LLOYD-JONES ET AL. erwartet, daß das „matched Enantiomer“ das Produkt schnell mit einem konstant hohen Enantiomerenüberschuß bildet. Im Gegensatz dazu sollte das „mismatched Enantiomer“ das Produkt mit einem konstant geringen ee-Wert bilden (Schema 54).

### 3.11.2 Synthese der enantiomerenreinen (*R*)- und (*S*)-2-Cyclopentenylacetate (47)

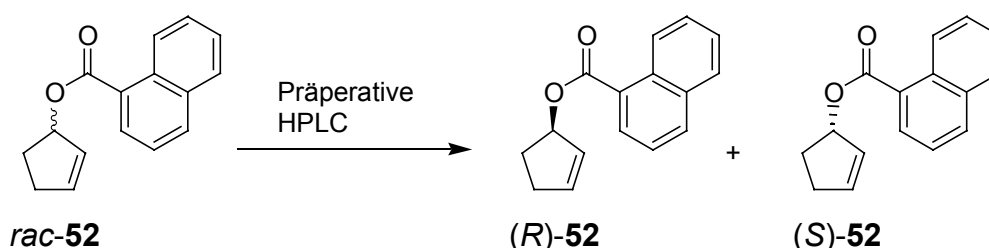
Es wurde untersucht, ob eine präparative Racematspaltung von *rac*-**47** oder eines Derivats, welches später in (*R*)-**47** und (*S*)-**47** überführt werden kann, mittels präparativer HPLC an einer chiralen Phase möglich ist (Abb. 14). Als chirale Säulen standen eine Chiralpack-AD-Säule und eine Chiralcel-OD-Säule der Firma Daicel zur Verfügung. Zunächst wurden die Trennungen des Acetats *rac*-**47**, des entsprechenden Alkohols *rac*-**28** und des Carbonats *rac*-**41** untersucht, wobei jedoch keine Trennung erzielt werden konnte. Daher wurden die drei Cyclopentenylderivate *rac*-**50**, *rac*-**52** und *rac*-**51** synthetisiert.



**Abb. 14:** Testverbindungen für die präparative HPLC an einer chiralen Phase.

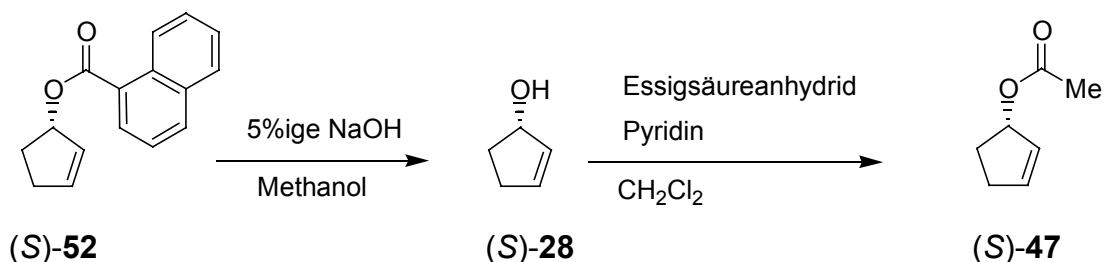
Die beiden aromatischen Ester *rac*-**50** und *rac*-**52** wurden hergestellt, da sie präparativ leicht zugänglich sind und durch die großen Phenyl- bzw. Naphthylreste eine bessere Trennung an der chiralen Phase erhofft wurde. Als drittes Cyclopentenylderivat wurde (*1R*)-**51** + (*1S*)-**51** synthetisiert. Durch den Aufbau eines zweiten Stereozentrums, also der Bildung von Diastereomeren, wurde eine gute Trennbarkeit bei der präparativen HPLC erhofft. Hierzu wurde die Boc-geschützte Aminosäure (*S*)-Phenylalanin (*S*)-**53** gewählt, da sie einerseits durch die Phenylgruppe einen großen sterisch anspruchsvollen Rest aufweist und daneben leicht und kostengünstig in enantiomerenreiner Form erhältlich ist (vgl. Kapitel 3.4.2).

Das Benzoat *rac*-**50** konnte auf keiner der beiden Säulen aufgetrennt werden. Dagegen ermöglichte die Chiralcel-OD-Säule eine Trennung des Naphthoats *rac*-**52** und der diastereomeren Ester (*1R*)-**51** + (*1S*)-**51**. Da bei der präparativen HPLC pro Injektion etwa gleiche Mengen von Ester *rac*-**52** und (*1R*)-**51** + (*1S*)-**51** getrennt werden konnten, wurde für die präparative Trennung Ester *rac*-**52** verwendet, da er eine geringere molare Masse als **51** aufweist, und daher größere Mengen an Ester *rac*-**52** und somit an Alkohol *rac*-**28** getrennt werden konnten (Schema 55). Die Trennung ermöglichte die Isolation von jeweils 46% der beiden enantiomerenreinen Verbindungen (*R*)-**52** und (*S*)-**52**.<sup>102</sup>



**Schema 55:** Trennung von Ester *rac*-**52** durch präparative HPLC.

Die beiden so getrennten Enantiomere des Esters *rac*-**52** wurden mit einer 5%igen wässrigen Natriumhydroxidlösung gespalten und ergaben die Alkohole (*S*)-**28** und (*R*)-**28** in 79% bzw. 80% Ausbeute.<sup>36</sup> Anschließend wurden die beiden Alkohole (*S*)-**28** und (*R*)-**28** mit Essigsäureanhydrid in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in die Acetate (*S*)-**47** und (*R*)-**47** in 80% bzw. 82% Ausbeute überführt (Schema 56).<sup>49</sup>

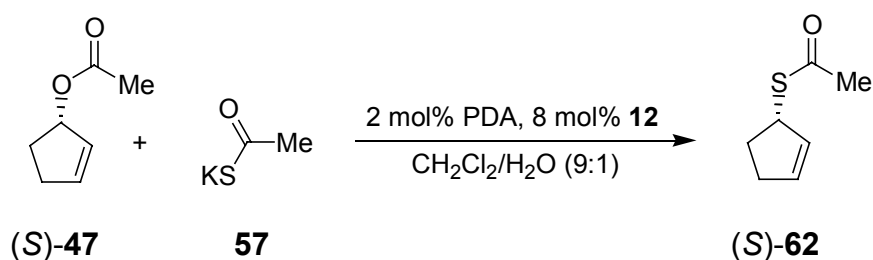


**Schema 56:** Überführung von Ester (*S*)-**52** in Acetat (*S*)-**47**.

### 3.11.3 Untersuchungen des Memory Effects anhand der Pd-katalysierten Substitution der enantiomerenreinen Acetate (*R*)- und (*S*)-**47** mit **57**

Das enantiomerenreine Acetat (*S*)-**47** wurde in Gegenwart des Standardkatalysatorsystems mit Kaliumthioacetat (**57**) umgesetzt. Da es sich um das „matched Enantiomer“ handelt, wurde erwartet, daß das Produkt mit einem konstant hohen Enantiomerenüberschuß gebildet würde. In Tabelle 28 sind die Umsätze und ee-Werte des Produktes aufgeführt. Die Ergebnisse zeigen, daß zwar ein Memory Effect auftrat, dieser aber von einer anfänglichen Racemisierung von (*S*)-**47** überlagert wurde. Bereits nach 15 min lag das ursprünglich enantiomerenreine Acetat (*S*)-**47** nur noch in einem *S* : *R*-Verhältnis von 64:36 vor. Folgend reagierte aufgrund der kinetischen Racematspaltung das (*S*)-Enantiomer bevorzugt ab, wobei gleichzeitig eine Racemisierung des Substrats stattfand. Das Thioacetat wurde dabei mit ee-Werten von ca. 94% gebildet. Mit zunehmender Reaktion kam die Racemisierung scheinbar zum Erliegen, so daß aufgrund der bevorzugten Reaktion des (*S*)-Enantiomers nach 60 min nur noch das (*R*)-Enantiomer des Substrats vorlag. Anschließend kam es bedingt durch den Memory Effect zu einem Abfall des ee-Werts des Thioacetats auf 70%.

**Tabelle 28:** Pd-katalysierte Substitution von Acetat (*S*)-**47** mit **57**

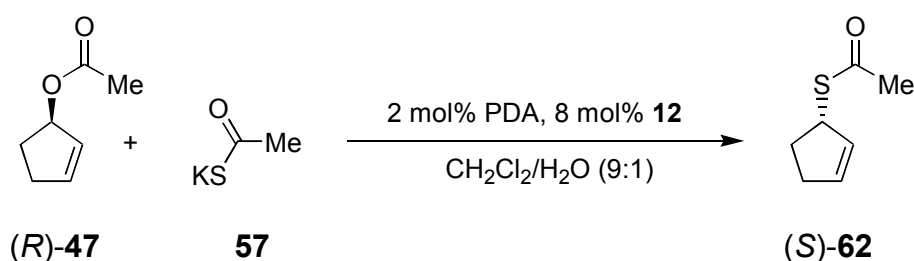


| t<br>(min)               | 0      | 15    | 30    | 45    | 60     | 90     | 120    | 180    | 240    |
|--------------------------|--------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
| <b>Umsatz (%)</b>        | 0      | 38    | 60    | 73    | 88     | 92     | 94     | 98     | 99     |
| <b>47<br/>S : R</b>      | ≥99:≤1 | 64:36 | 36:64 | 14:86 | ≤1:≥99 | ≤1:≥99 | ≤1:≥99 | ≤1:≥99 | ≤1:≥99 |
| <b>(S)-62<br/>ee (%)</b> | -      | 96    | 95    | 94    | 88     | 82     | 75     | 72     | 70     |

Bei der Pd-katalysierten Substitution des enantiomerenreinen (*R*)-Acetats (*R*)-**47** wurde ebenfalls eine Racemisierung des Substrats beobachtet (Tabelle 29). Nach

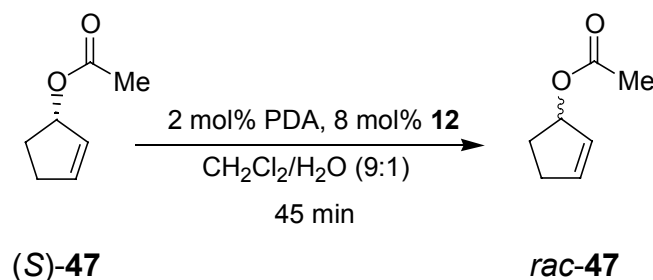
einer Reaktionszeit von 15 min lag ein *R* : *S*-Verhältnis von 80 : 20 des ursprünglich enantiomerenreinen Acetats vor. Ähnlich wie bei der Substitution des (*S*)-Enantiomers reagierte im weiteren Verlauf bevorzugt das (*S*)-Enantiomer und bildete das Produkt mit ee-Werten von ca. 88%, bis die Racemisierung zum Erliegen kam und das (*S*)-Enantiomer vollständig reagiert hatte. Die Reaktionsgeschwindigkeit nahm in Folge dessen stark ab und der Memory Effect zeigte sich durch den stark absinkenden ee-Wert des gebildeten Thioacetats (*S*)-**62**. Nach vollständigem Umsatz wurde ein ee-Wert von 37% beobachtet. Bei der Umsetzung von Acetat (*R*)-**47** wurde nach einer Reaktionszeit von 15 min mit 79% ee ein zudem geringerer ee-Wert des Thioacetats (*S*)-**62** als bei den darauf folgenden Messungen beobachtet. Vermutlich begründet sich dieser relativ geringe ee-Wert damit, daß zu Beginn der Reaktion noch kein (*S*)-Enantiomer gebildet worden war.

**Tabelle 29:** Pd-katalysierte Substitution von Acetat (*R*)-**47** mit **57**



| t<br>(min)                     | 0          | 15    | 30    | 60    | 120   | 180   | 240  | 360        | 480        | 1440 |
|--------------------------------|------------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------------|------------|------|
| Umsatz<br>(%)                  | 0          | 11    | 18    | 38    | 49    | 57    | 61   | 66         | 69         | 100  |
| <b>5-OAc</b><br><b>R : S</b>   | ≥99:<br>≤1 | 80:20 | 72:28 | 69:31 | 77:23 | 87:13 | 95:5 | ≥99<br>:≤1 | ≥99:<br>≤1 | -    |
| <b>(S)-62</b><br><b>ee (%)</b> | -          | 79    | 84    | 88    | 88    | 89    | 80   | 82         | 79         | 37   |

In einem weiteren Experiment wurde das enantiomerenreine Acetat (*S*)-**47** in Gegenwart des Standardkatalysatorsystems ohne Zugabe von **57** gerührt, um zu untersuchen, ob die Racemisierung unter diesen Bedingungen auftritt (Schema 57). Bereits nach 45 min lag das ursprünglich enantiomerenreine Acetat racemisch vor. Es konnte nicht geklärt werden, warum es nur im Falle des fünfgliedrigen Acetats **47** zu einer Racemisierung kam. Da die Racemisierung zudem nur anfänglich auftrat, ist anzunehmen, daß diese Reaktion mittels einer bisher nicht beschriebenen Pd-Spezies erfolgt.

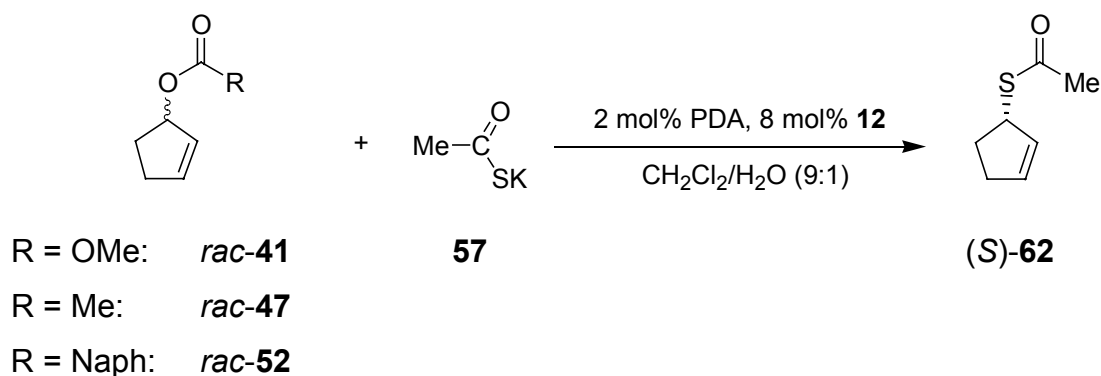


**Schema 57:** Pd-katalysierte Racemisierung von Acetat (*S*)-**47**

### 3.11.4 Untersuchung von Abgangsgruppeneffekten bei der Pd-katalysierten Substitution von Cyclopentenylderivaten mit Kaliumthioacetat (**57**)

Bei der Substitution von Acetat *rac*-**47** mit **57** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{H}_2\text{O}$  hatte das resultierte Thioacetat nur einen moderaten ee-Wert von 58% (Tabelle 30, Nr. 2). Für diese Reaktion konnte ein Memory Effect nachgewiesen werden (vgl. Kapitel 3.11.3).

**Tabelle 30:** Pd-katalysierte Substitutionen verschiedener Cyclopentenylderivate mit Kaliumthioacetat (**57**).



| Nr. | Substrat               | Zeit (h) | Umsatz (%) | Ausbeute (%) | ee (%) |
|-----|------------------------|----------|------------|--------------|--------|
| 1   | <i>rac</i> - <b>41</b> | 24       | 100        | 62           | 73     |
| 2   | <i>rac</i> - <b>47</b> | 6        | 100        | 99           | 58     |
| 3   | <i>rac</i> - <b>52</b> | 3        | 100        | 89           | 92     |

LLOYD-JONES ET AL. konnten zeigen, daß der Grad des Memory Effects in starkem Maße von der Art der vorhandenen Gegenionen, also der bei Substitution frei werdenden Abgangsgruppen abhängig ist, da diese nachhaltig das Gleichgewicht

zwischen monomeren und oligomeren Pd(II)-Allyl-**12**-Komplexen beeinflussen (vgl. Kapitel 3.11).<sup>61,101</sup> Daher wurde untersucht, ob die Variation der Abgangsgruppe den Memory Effect minimiert und somit Thioacetat (S)-**62** mit höherer Enantioselektivität erhalten werden könnte. Die Substitution von Carbonat *rac*-**41** mit **57** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O erbrachte Thioacetat (S)-**62** mit nur 73% ee (Nr. 1). Zudem bestand dabei das Problem in der geringen Ausbeute, da hier als Nebenreaktion die Bildung des entsprechenden Allylalkohols beobachtet wurde (vgl. Kapitel 3.6.1). Als drittes Substrat wurde daher Cyclopentenyl-naphthoat (*rac*-**52**) mit **57** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O umgesetzt. Nach Aufarbeitung konnte Thioacetat (S)-**62** mit deutlich verbessertem ee-Wert von 92% in 89% Ausbeute isoliert werden (Nr. 3). Durch Variation der Abgangsgruppe konnte somit die Synthese von (S)-**62** deutlich modifiziert werden und so ein signifikantes Auftreten des Memory Effects umgangen werden.

### 3.11.5 Bestimmung der absoluten Konfigurationen

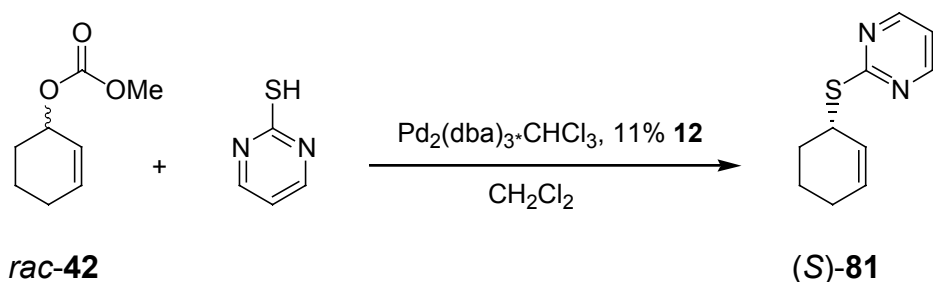
Die Absolutkonfigurationen des Alkohols (*R*)-**28**<sup>67</sup> und des Acetats (*R*)-**47**<sup>68</sup> waren literaturbekannt. Somit konnte den beiden Enantiomeren des Acetats (*R*)- und (S)-**47** und den Naphthoaten (*R*)- und (S)-**28** durch chemische Korrelation mit den zugrundeliegenden Alkoholen die Absolutkonfiguration zugeordnet werden (Tabelle 31).

**Tabelle 31:** Absolutkonfigurationen.

| Verb.                   | Drehwert                                           | ee   | Literatur                                                               |
|-------------------------|----------------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------------------------|
| ( <i>R</i> )- <b>52</b> | + 190.0 (c 0.99, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | >99% | -                                                                       |
| ( <i>S</i> )- <b>52</b> | - 189.5 (c 1.00, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | >99% | -                                                                       |
| ( <i>R</i> )- <b>28</b> | + 134.5 (c 0.99, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | >99% | -                                                                       |
| ( <i>S</i> )- <b>28</b> | - 134.2 (c 1.00, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | >99% | - 137.9 (c 1.1, CHCl <sub>3</sub> , >99% ee) <sup>67</sup>              |
| ( <i>R</i> )- <b>47</b> | + 181.2 (c 1.01, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | >99% | -                                                                       |
| ( <i>S</i> )- <b>47</b> | - 180.5 (c 1.00, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | >99% | - 83.8 (c 1.09, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 41% ee) <sup>68</sup> |

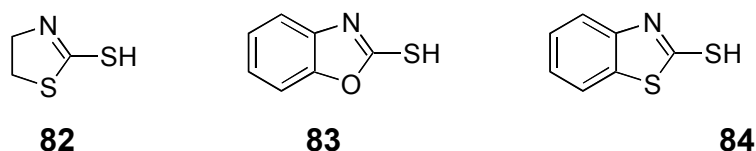
### 3.12 Pd-katalysierte Substitution von 2-Cyclohexenylmethylcarbonat (*rac*-**42**) mit Thiopyrrolidon

FRANK<sup>9</sup> setzte bei der Pd-katalysierten allylischen Substitution cyclischer und acyclischer Carbonate Thiole als Nukleophile ein. Bei der Verwendung von heterocyclischen Thiolen erreichte er mit bis zu 96% ee die besten Ergebnisse (Schema 58).



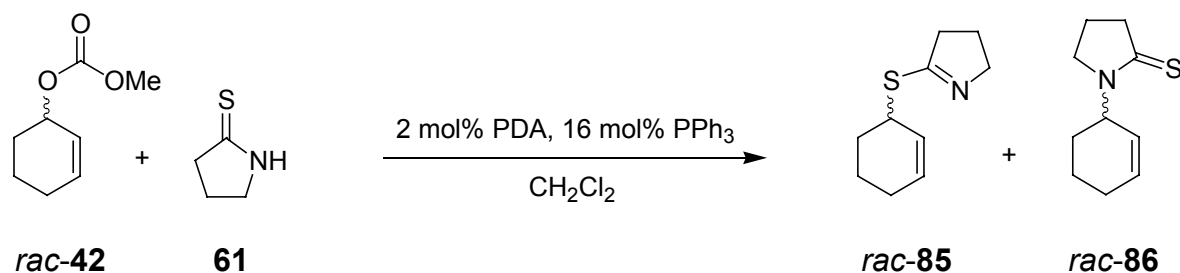
**Schema 58:** Pd-katalysierte Substitution von *rac*-**42** mit 2-Pyrimidinthiol.

JAGUSCH<sup>103</sup> führte die Pd-katalysierte allylische Substitution mit 2-Thiazolidinthion (**82**), 2(3H)-Benzoxazolthion (**83**) und 2(2H)-Benzothiazolthion (**84**) durch und konnte dabei ebenfalls Enantiomerenüberschüsse von bis zu 85% erhalten (Abb. 15).



**Abb. 15:** Bei der Pd-katalysierten Substitution eingesetzte Nukleophile.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurde untersucht, ob es ebenfalls möglich ist, Thiopyrrolidon (**61**) als Nukleophil zu verwenden. Zunächst wurde Carbonat *rac*-**42** mit Thiopyrrolidon (**61**) in Gegenwart von 2 mol% PDA und 16 mol% Triphenylphosphin in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  umgesetzt (Schema 59). Nach 22 h war laut GC kein Edukt mehr zu beobachten und es waren zwei neue Substanzen entstanden. Die Reaktionsmischung wurde aufgearbeitet und nach zweimaliger Säulenchromatographie (Pentan/Ether) konnte eine Mischung der beiden Isomere *rac*-**85** und *rac*-**86** im Verhältnis von 29:71 in 40% Ausbeute isoliert werden.



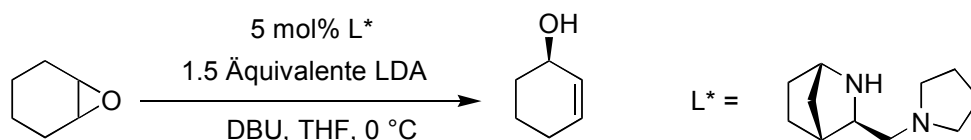
**Schema 59:** Pd-Katalysierte Substitution mit Thiopyrrolidon (**61**).

Die geringe Ausbeute begründete sich vermutlich in der Labilität dieser Verbindungen bei der Säulenchromatographie. Eine Aufarbeitung mittels Kugelrohrdestillation scheiterte. Eine Trennung der beiden Isomere *rac*-**85** und *rac*-**86** war mittels Säulenchromatographie aufgrund der ähnlichen R<sub>F</sub>-Werte nicht möglich. Durch präparative HPLC konnte das S-Allyl-Isomer *rac*-**85** als gelbliches Öl und das N-Allyl-Isomer *rac*-**86** als elfenbeinfarbener Feststoff isoliert werden. Mittels der NMR-Daten von *rac*-**85** und *rac*-**86** und Literaturvergleich analoger Verbindungen war eine eindeutige Zuordnung der Struktur der Isomere *rac*-**85** und *rac*-**86** möglich.<sup>104</sup> JAGUSCH<sup>103</sup> und MORENO-MANAS<sup>27,105</sup> führten bereits Pd-katalysierte allylische Substitutionen mit Heterocyclen durch, die ebenfalls eine Thioamidgruppe beinhalteten. Sie beobachteten dabei aber interessanter Weise fast ausschließlich die Substitution über das Schwefelatom.

Die Umsetzung von Carbonat *rac*-**42** mit **61** wurde unter Verwendung von 8 mol% des chiralen Liganden **12** anstelle von Triphenylphosphin wiederholt. Nach 24 h wurde mittels GC vollständiger Umsatz beobachtet und 45% einer Mischung bestehend aus S-Isomer **85** (70% ee) und N-Isomer **86** (12% ee) im Verhältnis von 49:51 isoliert. Auf eine Isolierung der beiden Enantiomere durch HPLC wurde aufgrund der moderaten Ausbeuten und Enantioselektivitäten verzichtet.

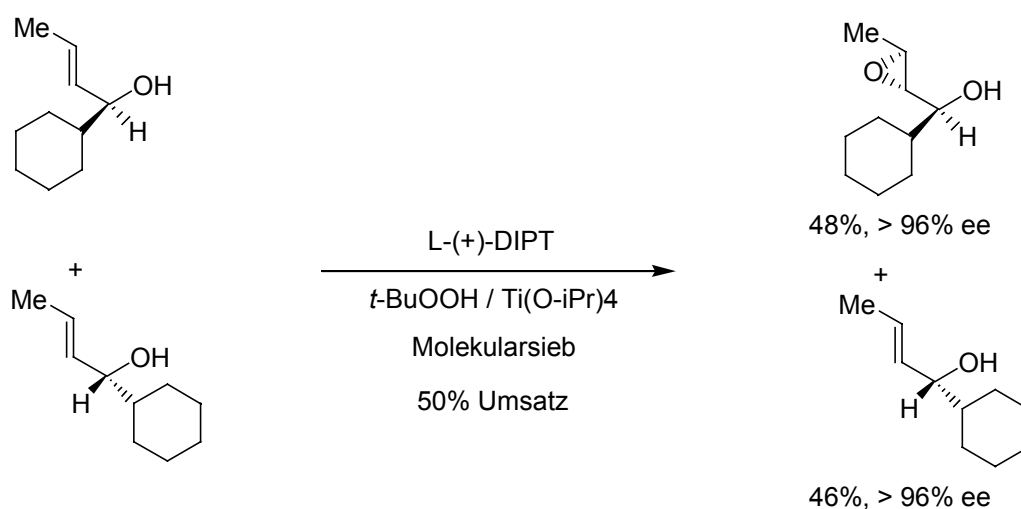
### 3.13 Pd-katalysierte Deracemisierung allylischer Carbonate und Acetate

Allylische Alkohole sind wichtige Bausteine in der organischen Synthese. Durch die beiden funktionellen Gruppen ermöglichen sie eine mannigfaltige Folgechemie.<sup>77,106</sup> Interessante Beispiele sind die CLAISEN-Umlagerung,<sup>107</sup> Kupfer-katalysierte Kuppungen,<sup>108</sup> Epoxidierungen,<sup>109</sup> aber auch verschiedene Cycloadditionen.<sup>110</sup> Aufgrund der steigenden Nachfrage nach enantiomerenreinen Verbindungen besteht ein großes Interesse in der enantioselektiven Synthese dieser Verbindungen. Von größtem Interesse sind dabei Darstellungsmethoden, die chirale Hilfsstoffe nur in katalytischen Mengen benötigen. Für die enantioselektiven Reduktionen von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen existieren verschiedene Methoden, jedoch ist deren Anwendung bei bestimmten Substraten problematisch.<sup>111</sup> Bei der enantioselektiven Öffnung von Epoxiden zu allylischen Alkoholen mit chiralen Basen besteht zumeist das Problem, daß die Base in stöchiometrischen Mengen benötigt wird.<sup>112</sup> ANDERSSON ET AL. stellten jedoch eine Methode zur enantioselektiven Öffnung von Epoxiden vor, die nur 5% der chiralen Base benötigt, und konnten mit dieser Variante Cyclohexenol mit 99% ee in 95% Ausbeute erhalten (Schema 60).<sup>113</sup>



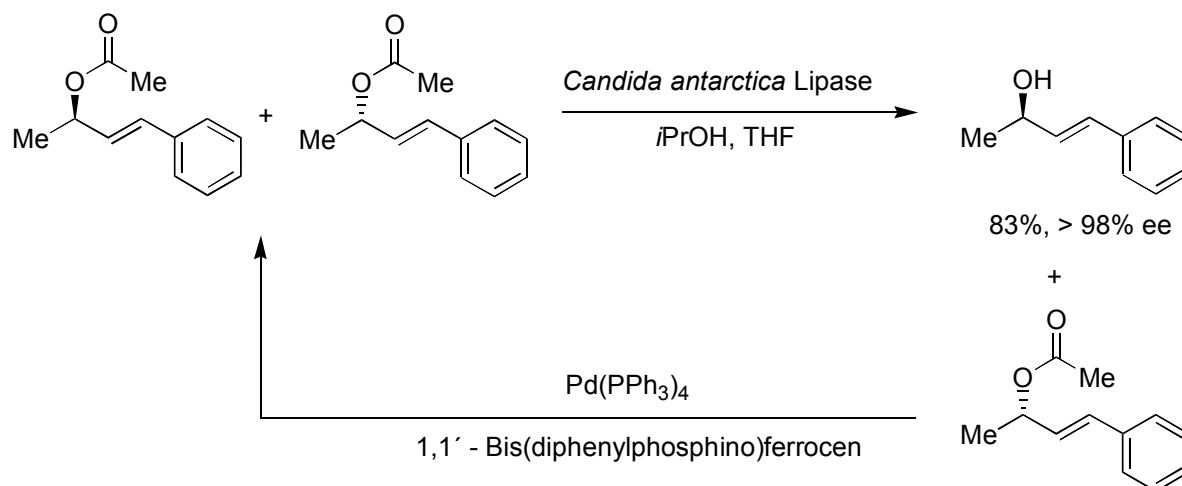
**Schema 60:** Enantioselektive Öffnung von Epoxiden nach ANDERSSON ET AL.

Die kinetische Racematspaltung bietet ebenfalls interessante Möglichkeiten für die Gewinnung allylischer Alkohole. SHARPLESS ET AL. entwickelten die nach ihnen benannte Epoxidierung von allylischen Alkoholen. Bei Abbruch dieser Reaktion nach 50% Umsatz konnten sowohl der allylische Alkohol als auch das gebildete Epoxid in guten Ausbeuten mit jeweils >99% ee gewonnen werden (Schema 61).<sup>72</sup>



**Schema 61:** Epoxidierung von allylischen Alkoholen nach SHARPLESS ET AL.

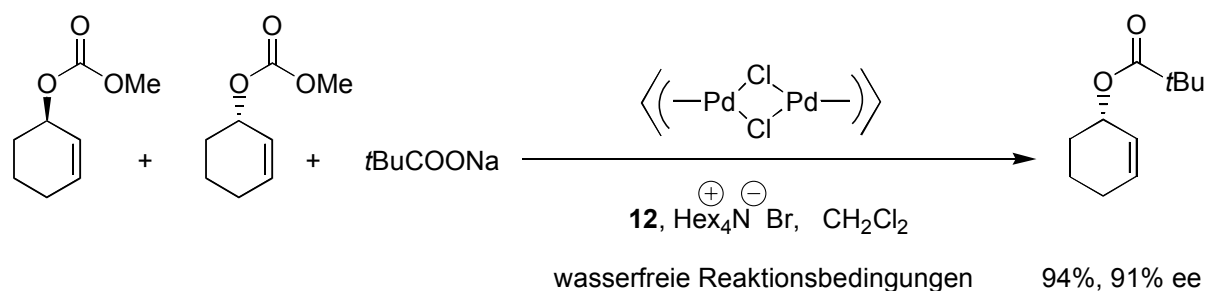
GAIS UND SPALTHOFF führten die Pd-katalysierte kinetische Racematspaltung allylischer Carbonate mit Lithiumsulfaten als Nukleophile durch und konnten so die gebildeten Sulfone und die eingesetzten Carbonate bei guten Ausbeuten und exzellenten ee-Werten isolieren (Schema 9).<sup>35</sup> Bei der kinetischen Racematspaltung werden im Idealfall das gebildete Produkt sowie das enantiomerenangereicherte Edukt in jeweils 50% Ausbeute erhalten. Wird jedoch nur das gebildete Produkt benötigt, so ist es wünschenswert, eine möglichst quantitative Ausbeute zu erhalten. Eine Möglichkeit stellt die Deracemisierung dar. Unter Deracemisierung wird dabei die vollständige Überführung eines Racemats in eine möglichst enantiomerenreine Verbindung ohne Trennschritte verstanden.<sup>78</sup> Die Deracemisierung allylischer Alkohole konnte bis jetzt auf zwei Wegen erreicht werden. Zum einen beschrieben KIM ET AL. die dynamische kinetische Racematspaltung acyclischer allylischer Acetate.<sup>114</sup> Bei der dynamischen kinetischen Racematspaltung wird im Unterschied zu der „normalen“ kinetischen Racematspaltung das zurückbleibende Enantiomer racemisiert, wodurch eine vollständige Umsetzung ermöglicht wird. KIM ET AL. versetzten allylische racemische Acetate mit *Candida antarctica* Lipase, wobei das eine Enantiomer des Acetats zum entsprechenden Alkohol gespalten wurde (Schema 62).<sup>78</sup> Das nicht gesplante Enantiomer wurde dabei gleichzeitig mittels eines Pd-Katalysators racemisiert, so daß ein vollständiger Umsatz erreicht werden konnte. Durch diese Vorgehensweise konnte der allylische Alkohol in 83% Ausbeute mit >98% ee erhalten werden.



**Schema 62:** Deracemisierung allylischer Acetate nach KIM ET AL.

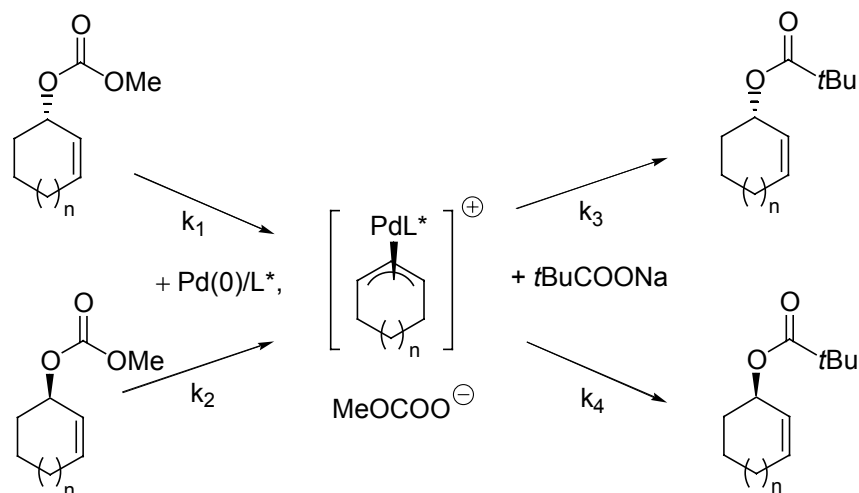
Bei der Übertragung dieser Methode auf cyclische allylische Acetate stößt die kinetische Racematspaltung auf ihre Grenzen. Bis heute konnte kein Enzym gefunden werden, welches die direkte enzymatische kinetische Racematspaltung von Cyclohexenylacetat ermöglicht.<sup>115</sup> Prinzipiell ist zumindest eine zweite funktionelle Gruppe neben der Acetylgruppe von Nöten, die es dem Enzym ermöglicht, die beiden Enantiomere zu unterscheiden. WILLIAMS ET AL. berichteten von der enzymatischen dynamischen kinetischen Racematspaltung eines so substituierten Acetats, jedoch mit nur moderaten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen.<sup>115</sup>

Eine zweite Variante der Deracemisierung cyclischer allylischer Alkohole stellt die von TROST ET AL. beschriebene Pd-katalysierte Deracemisierung allylischer Ester dar.<sup>116</sup> Bei der Umsetzung allylischer Carbonate mit Natriumpivaloat in Gegenwart von Ligand **12** und Allyl-Palladiumchlorid unter wasserfreien Reaktionsbedingungen konnte der Pivalinsäureester in 94% Ausbeute und 91% ee erhalten werden (Schema 63).



**Schema 63:** Deracemisierung allylischer Ester nach TROST ET AL.

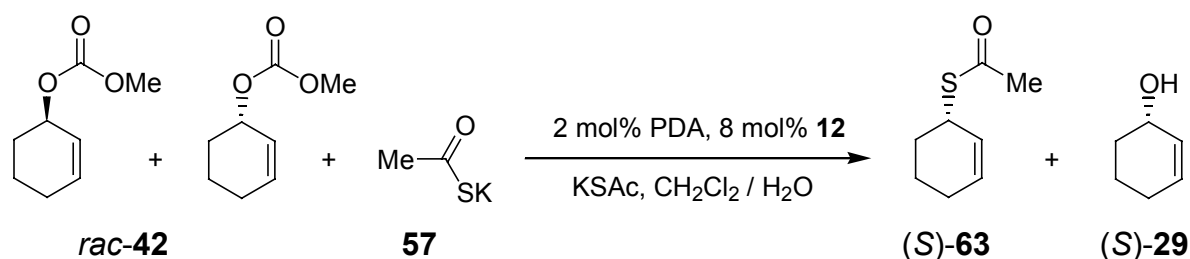
Da sowohl die eingesetzten Carbonate als auch der so erhaltene Pivalinsäureester potentielle Substrate für die Pd-katalysierte allylische Substitution sind, muß bei dieser Reaktion ein „Feintuning“ zwischen der Abgangsgruppe, also der Carbonatgruppe, und dem Nukleophil durchgeführt werden.



**Schema 64:** Pd-katalysierte Deracemisierung von allylischen Estern.

Aufgrund der Geometrie des eingesetzten Liganden reagiert ein Enantiomer des eingesetzten Carbonats schnell („matched Enantiomer“), wohingegen das andere Enantiomer („mismatched Enantiomer“) deutlich langsamer den Pd(II)-Allyl-Komplex bildet (Schema 64). Umgekehrt stellt der in großem Enantiomerenüberschuß gebildete Ester ebenfalls das „matched Enantiomer“ dar. Somit muß, um eine zwangsläufige Racemisierung des Produktes zu vermeiden, gewährleistet sein, daß das „matched Enantiomer“ des gebildeten Pivalinsäureesters, also das reaktivere Enantiomer des Produktes, deutlich langsamer den Pd(II)-Allyl-Komplex bildet als das „mismatched Enantiomer“ des Edukts. Durch diese Problematik ist die Anwendungsbreite dieser Methode möglicherweise eingeschränkt. Zudem wurde von TROST ET AL. kein Beispiel der Deracemisierung eines acyclischen Esters berichtet.

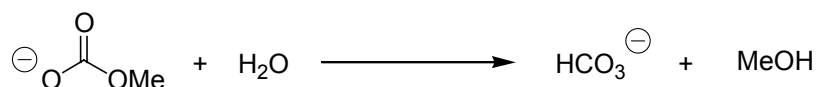
Bei der bereits beschriebenen Pd-katalysierten asymmetrischen Substitution von Carbonat *rac*-**42** mit Kaliumthioacetat (**57**) wurde die Bildung von Allylalkohol (*S*)-**29** als Nebenprodukt beobachtet (Schema 65) (vgl. Kapitel 3.6.1).



**Schema 65:** Pd-katalysierte Substitution von Carbonat *rac-29* mit **57**.

Die Beobachtung, daß Alkohol (S)-**29** einen ee-Wert von 82% aufwies, veranlaßte zu der Überlegung, ob diese Substitution nicht derart modifiziert werden könnte, daß ausschließlich der Allylalkohol (S)-**29** enantioselektiv gebildet würde. Da die Bildung der Alkohole bei der Substitution mit Kaliumthioacetat (**57**) ausschließlich bei der Verwendung allylischer Carbonate, aber nicht beim Einsatz von allylischen Acetaten beobachtet wurde, lag die Überlegung nahe, daß die Carbonatgruppe im Zusammenhang mit der Bildung des Alkohols steht. Eine kinetische Racematspaltung der eingesetzten Carbonate mit anschließender Hydrolyse des langsamer reagierenden Carbonats konnte weitgehend ausgeschlossen werden, da sowohl der gebildete Thioester (S)-**63** als auch der Alkohol (S)-**29** die gleiche Absolutkonfiguration aufwiesen.

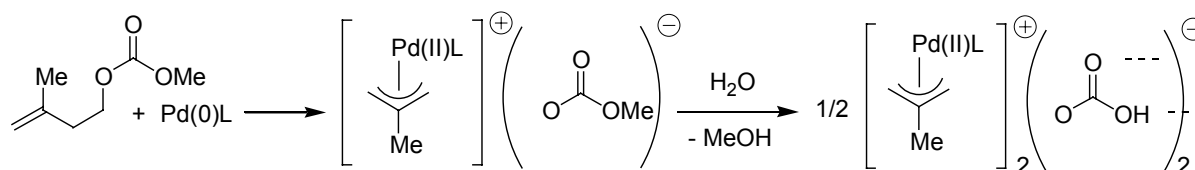
Bei der Pd-katalysierten Substitution von allylischen Carbonaten entsteht zunächst ein Pd(II)-Allyl-Ligand-Komplex, wobei die Carbonatgruppe als Methylcarbonat abgespalten wird und vermutlich noch über ionische Wechselwirkungen an das Pd(II)-Allyl-Fragment gebunden ist. Es ist bekannt, daß Methylcarbonat in Gegenwart von Wasser, welches bei der Substitution im Zweiphasensystem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{H}_2\text{O}$  vorhanden ist, schnell in Hydrogencarbonat und den entsprechenden Alkohol zerfällt (Schema 66).<sup>117</sup>



**Schema 66:** Zerfall von Methylcarbonat in Gegenwart von Wasser.

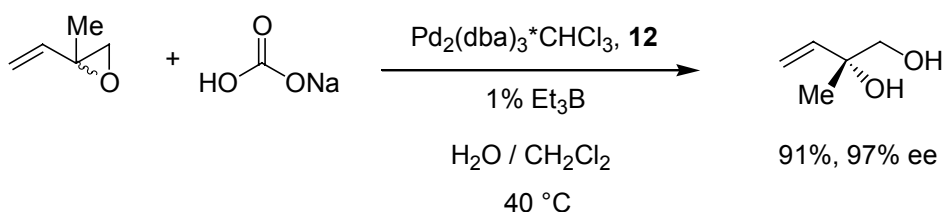
YAMAMOTO ET AL. versuchten Pd(II)- und Pt(II)-Allyl-Komplexe mit Methylcarbonat als Anion ausgehend von Allylmethylcarbonaten darzustellen (Schema 67).<sup>118</sup> Es konnte die Bildung derartiger Komplexe zwar mittels NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden, eine Isolierung scheiterte jedoch. Begründet wurde dieser Befund mit der

starken Hydrolyseneigung des Alkylcarbonats, welche zu der Bildung von Hydrogencarbonat führte. Isoliert wurden die Komplexe mit Bicarbonat als Anion.



**Schema 67:** Zerfall des Anions von Pd(II)-Allyl-Ligand-Fragmenten.

Dies bedeutet, daß es bei der Substitution von allylischen Carbonaten in Gegenwart von Wasser zwangsläufig zu der Bildung von Hydrogencarbonat kommt. TROST ET AL. führten die Pd-katalysierte Substitution von allylischen Epoxiden in Gegenwart von Triethylboran im Zweiphasensystem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{H}_2\text{O}$  durch und setzten Hydrogencarbonat als Nukleophil ein, wobei die Bildung allylischer Diole in 91% Ausbeute und 97% ee beobachtet wurde (Schema 68).<sup>119</sup> Die Bildung der Diole wurde mit dem Angriff des Hydrogencarbonats an das Epoxid begründet, welches zu der Bildung eines instabilen Alkylcarbonats führt. Anschließend soll dieses unter Abspaltung von Kohlendioxid in das Diol zerfallen.

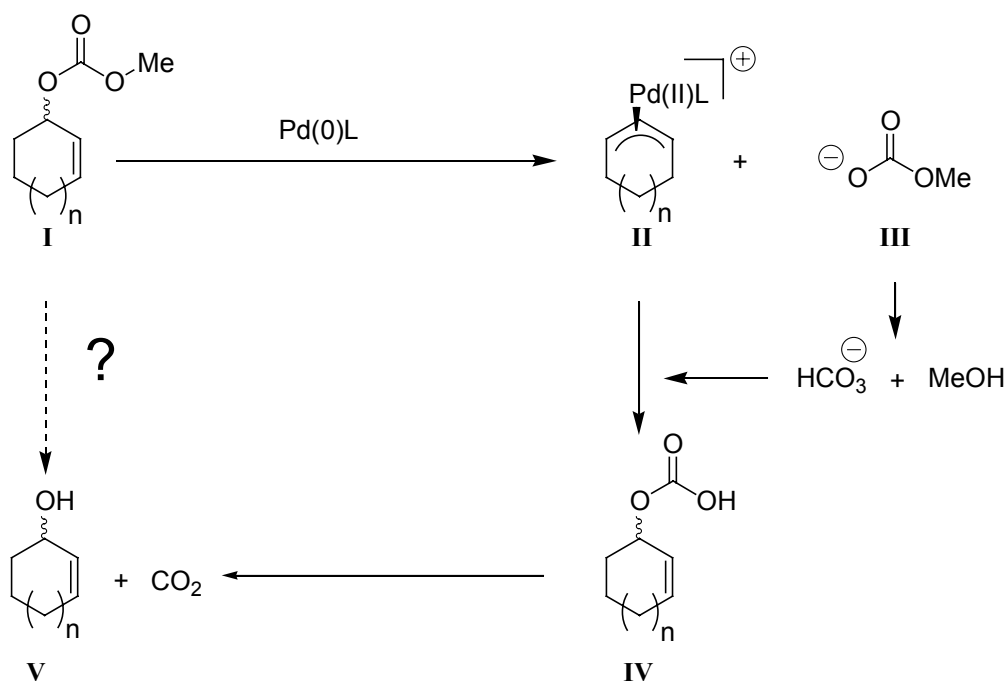


**Schema 68:** Verwendung von Hydrogencarbonat als Nukleophil.

Da bei der Pd-katalysierten Substitution allylischer Carbonate in Gegenwart von Wasser zwangsläufig Hydrogencarbonat *in situ* durch Zerfall der Abgangsgruppe entsteht, und dieses als Nukleophil fungieren kann, sollte eine Pd-katalysierte Überführung von allylischen Carbonaten in allylische Alkohole ohne externe Zugabe von Hydrogencarbonat in Gegenwart von Wasser möglich sein.

### 3.13.1 Überlegungen zum Mechanismus der Pd-katalysierten Deracemisierung allylischer Carbonate

Mechanistisch wird folgender Mechanismus postuliert: Zunächst findet die oxidative Addition von Pd(0) an Carbonat **I** unter Bildung eines Pd(II)-Allyl-**12**-Komplexes **II** statt, wobei die Abgangsgruppe, das Methylcarbonat **III** noch über ionische Wechselwirkungen gebunden ist (Schema 69). Im unmittelbaren Anschluß zerfällt Methylcarbonat **III** in Gegenwart von Wasser in Methanol und Hydrogencarbonat. Das so gebildete Hydrogencarbonat greift den Pd(II)-Allyl-**12**-Komplex **II** nukleophil unter Bildung des instabilen Allylcarbonats **IV** an, das wiederum unter Kohlendioxidabspaltung irreversibel in Alkohol **V** zerfällt.

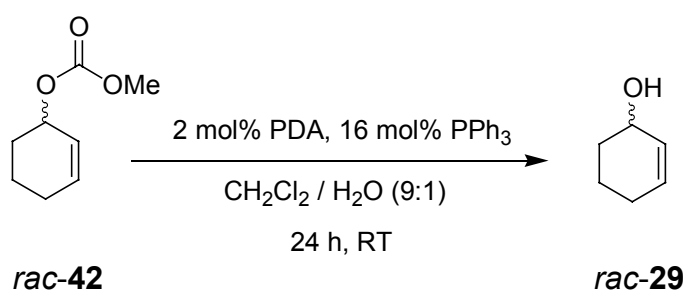


**Schema 69:** Postulierter Mechanismus der Pd-katalysierten Bildung allylischer Alkohole aus allylischen Carbonaten in Gegenwart von Wasser.

### 3.13.2 Pd-katalysierte Deracemisierung allylischer Carbonate

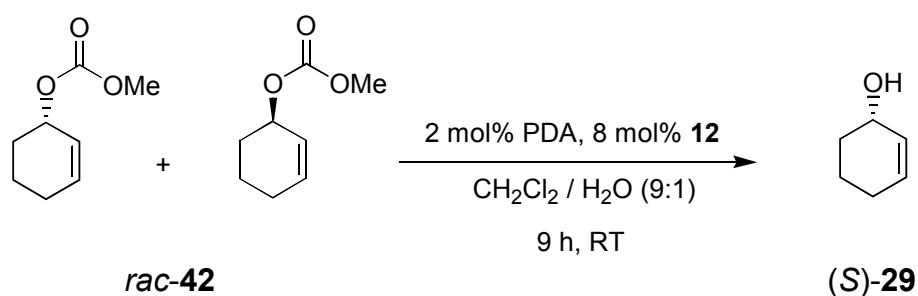
Zur Überprüfung dieser Theorie wurde Carbonat *rac*-**42** in Gegenwart von Triphenylphosphin und Pd(0) im Zweiphasensystem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{H}_2\text{O}$  gerührt (Schema 70). Nach einer Reaktionszeit von 24 h konnte kein Edukt mehr nachgewiesen werden und die Reaktion wurde durch Quenchen mit einer Mischung aus Pentan/Ether (1 : 1) und anschließender Filtration über Kieselgel abgebrochen. Das Hauptproblem bei

der Aufarbeitung bestand in der Abtrennung des bei der Reaktion frei werdenden Dibenzylidenacetons **21**, welches in breiter Front auf der Säule läuft. Da die allylischen Alkohole aber im Vergleich zu den allylischen Acetaten deutlich polarere Bedingungen benötigen, wurde als Laufmittel Pentan / Ether (1 : 1) verwendet. Unter diesen Konditionen wies das Dibenzylidenacetone (**21**) einen deutlich höheren  $R_f$ -Wert auf als die allylischen Alkohole. Ein weiterer Vorteil dieses Lösungsmittelgemisches bestand in der leichten Entfernbarkeit des Lösungsmittels im Vakuum. Nach Aufarbeitung unter diesen Bedingungen konnte der racemische Alkohol *rac*-**29** in 96% Ausbeute als farbloses Öl isoliert werden.



**Schema 70:** Pd-katalysierte Synthese von Alkohol *rac*-**29**.

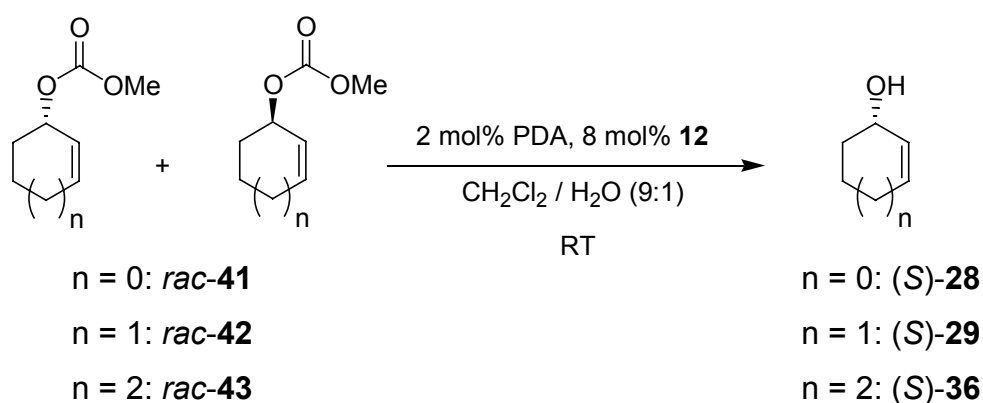
Anschließend wurde untersucht, ob es ebenfalls möglich ist, allylische Carbonate enantioselektiv in die entsprechenden Alkohole zu überführen. Daher wurde anstelle von Triphenylphosphin Ligand **12** eingesetzt. Bei Verwendung des chiralen Liganden **12** wurde nach einer Reaktionszeit von 9 h ein vollständiger Umsatz beobachtet und der Alkohol (*S*)-**29** in 94% Ausbeute und 97% ee erhalten (Schema 71). Die Bestimmung des ee-Werts des allylischen Alkohols erfolgte mittels GC an der CP-Chirasil-Dex-CB-Phase, wobei das Ergebnis durch Koinjektion der racemischen Verbindung überprüft wurden.



**Schema 71:** Pd-katalysierte Deracemisierung von Carbonat *rac*-**42**.

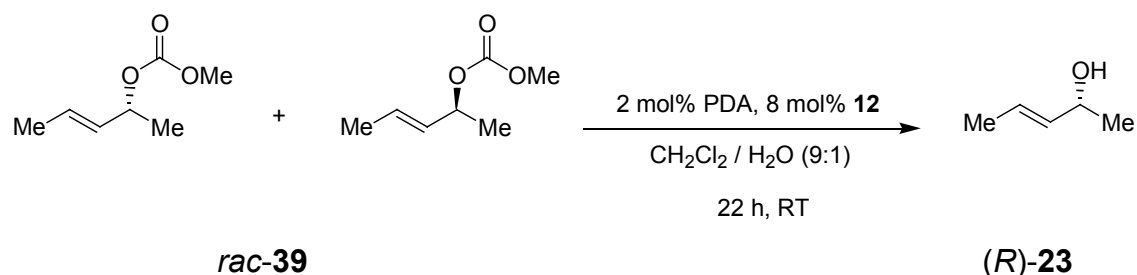
Die Deracemisierung wurde anhand weiterer cyclischer Substrate untersucht (Tabelle 32). Bei der Pd-katalysierten Deracemisierung von Carbonat *rac*-**41** wurde Alkohol (*S*)-**28** nach einer Reaktionszeit von 5 h in 91% Ausbeute mit jedoch moderatem ee-Wert von 43% erhalten (Nr. 1). Die Synthese von Alkohol (*S*)-**28** konnte später modifiziert werden (*vide infra*). Carbonat *rac*-**43** zeigte gegenüber den Carbonaten *rac*-**41** und *rac*-**42** eine deutlich geringere Reaktivität und konnte erst nach einer Reaktionszeit von 52 h vollständig umgesetzt werden (Nr. 3). Nach der Aufarbeitung wurde Alkohol (*S*)-**36** in 94% Ausbeute mit einem sehr hohen Enantiomerenüberschuß von >99% ee isoliert.

**Tabelle 32:** Pd-katalysierte Deracemisierung cyclischer allylischer Carbonate.



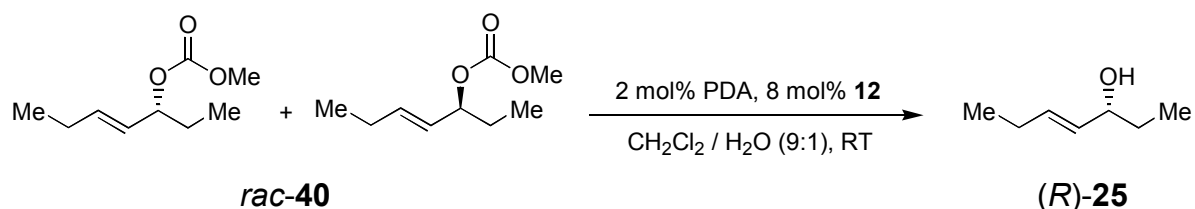
| Nr. | Substrat               | Reaktionszeit<br>(h) | Umsatz<br>(%) | Produkt                 | Ausbeute<br>(%) | ee<br>(%) |
|-----|------------------------|----------------------|---------------|-------------------------|-----------------|-----------|
| 1   | <i>rac</i> - <b>41</b> | 5                    | 100           | ( <i>S</i> )- <b>28</b> | 91              | 43        |
| 2   | <i>rac</i> - <b>42</b> | 9                    | 100           | ( <i>S</i> )- <b>29</b> | 94              | 97        |
| 3   | <i>rac</i> - <b>43</b> | 52                   | 100           | ( <i>S</i> )- <b>36</b> | 94              | >99       |

Nachfolgend wurde untersucht, ob diese Deracemisierung auch auf acyclische allylische Carbonate ausweitbar ist. Zu diesem Zweck wurde Carbonat *rac*-**39** unter Standardbedingungen mit Pd(0) in Gegenwart von Ligand **12** gerührt und ergab nach einer Reaktionszeit von 22 h Alkohol (*R*)-**23** in 80% Ausbeute und 89% ee (Schema 72).



**Schema 72:** Pd-katalysierte Deracemisierung von Carbonat *rac*-39.

Als zweites acyclisches Substrat wurde Carbonat *rac*-40 eingesetzt, welches gegenüber Carbonat *rac*-39 eine deutlich geringere Reaktivität aufwies, so daß erst nach 44 h eine vollständige Umsetzung erreicht wurde. Daraus läßt sich schließen, daß auch bei den acyclischen Carbonaten mit zunehmender Größe des Alkylgerüsts die Reaktionszeit steigt (Schema 73). Nach der Aufarbeitung konnte der Alkohol (*R*)-25 in 94% Ausbeute mit >99% ee isoliert werden. Interessanter Weise wird bei der Bildung der acyclischen Alkohole (*R*)-23 und (*R*)-25 nur die Bildung des *E*-Isomers beobachtet. Bei der bereits beschriebenen Pd-katalysierten Substitution allylischer Carbonate mit Kaliumthioacetat (**57**) und Kaliumthiobenzoat (**58**) wurde stets in nicht unerheblichem Ausmaß die Bildung des *Z*-Isomers beobachtet.

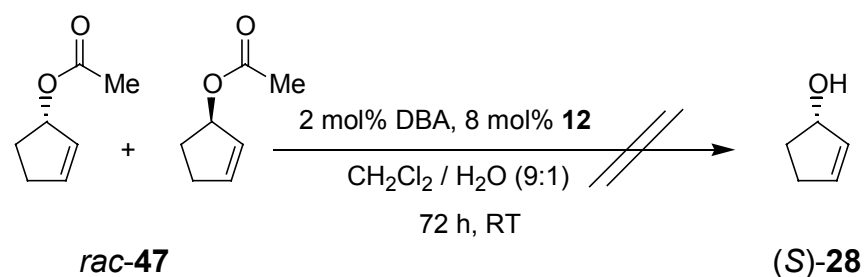


**Schema 73:** Pd-katalysierte Deracemisierung von Carbonat *rac*-40.

### 3.13.3 Pd-katalysierte Deracemisierung allylischer Acetate in Gegenwart von $\text{KHCO}_3$

Bei den beschriebenen Pd-katalysierten Deracemisierungen wurde stets davon ausgegangen, daß in Analogie zu Schema 69 die Einführung der Hydroxylgruppe durch Angriff des aus dem allylischen Carbonat *in situ* gebildeten Hydrogencarbonats und anschließendem Zerfall des so gebildeten Allylcarbonats zum Allylalkohol erfolgen würde (Schema 69). Jedoch kann mit den bisher beschriebenen Experimenten nicht ausgeschlossen werden, daß Wasser oder Hydroxid-Ionen die angreifenden Nukleo-

phile sind. Zur Überprüfung dieser Frage wurde in einem Vergleichsexperiment Acetat *rac*-**47** in Gegenwart von Pd(0) und Ligand **12** im Zweiphasensystem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O gerührt. Unter diesen Bedingungen kann aufgrund des Acetats als Abgangsgruppe kein Hydrogencarbonat gebildet werden (Schema 74). Falls Wasser oder Hydroxid-Ionen als angreifendes Nukleophil fungieren, so sollte es unter diesen Bedingungen ebenfalls zur Bildung von Alkohol (*S*)-**28** kommen. Acetat *rac*-**47** wurde als Testsubstanz gewählt, da diese Verbindung bei der Pd-katalysierten Substitution mit Kaliumthioacetat (**57**) und Kaliumthiobenzoat (**58**) die höchste Reaktivität aufwies. Tatsächlich wurde unter diesen Bedingungen nach einer Reaktionszeit von 72 h kein Umsatz beobachtet.

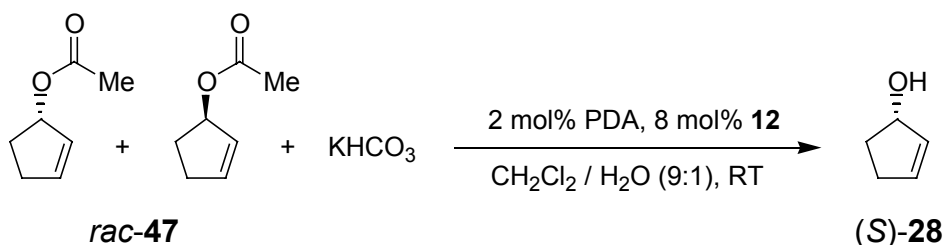


**Schema 74:** Versuchte Umsetzung von Acetat *rac*-**47**.

Bei der Deracemisierung von Acetat *rac*-**47** unter Zugabe von Kaliumhydrogencarbonat lag, bedingt durch das KHCO<sub>3</sub> in der wässrigen Phase, ein pH-Wert von 8.2 vor. Um zu untersuchen, ob durch diesen erhöhten pH-Wert doch noch eine Substitution durch Hydroxid-Ionen stattfindet, wurden zwei Vergleichsexperimente durchgeführt, bei denen die Substitution bei erhöhtem pH-Wert simuliert wurde. Im ersten Versuch wurde Acetat *rac*-**47** ohne Zugabe von KHCO<sub>3</sub> unter Standardbedingungen mit Ligand **12** in Gegenwart von 1.4 Äquivalenten Natriumacetat gerührt. Unter diesen Bedingungen lag ein pH-Wert von 8.4 in der wässrigen Phase vor, was in etwa dem pH-Wert bei der Substitution von Acetat *rac*-**41** in Gegenwart von Kaliumhydrogencarbonat entspricht (pH = 8.2). Wie zu erwarten, konnte unter diesen Bedingungen kein Umsatz beobachtet werden. Da bei diesem Versuch Acetat als Abgangsgruppe aber auch als Ion in der Lösung vorlag, könnte dieses als angreifendes Nukleophil fungieren. Daher wurde ein zweites Experiment durchgeführt. Acetat *rac*-**47** wurde unter Standardbedingungen in Gegenwart von Ligand **12** erneut im Zweiphasensystem gerührt. Jedoch wurde diesmal mittels eines Phosphat-Puffers, bestehend aus Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> und NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, ein pH-Wert von 8.2 eingestellt, wie er bei der Substitution von Acetat *rac*-**47** in Gegenwart von Kalium-

hydrogencarbonat vorliegt. Auch unter diesen Reaktionsbedingungen konnte kein Umsatz beobachtet werden, was eine mögliche Beteiligung von Wasser oder Hydroxid-Ionen als Nukleophile mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ausschließt.

Umgekehrt müsste, falls der postulierte Mechanismus richtig ist, eine Umsetzung von Acetat *rac*-**47** zum Allylalkohol (S)-**28** im Zweiphasensystem unter externer Zugabe von Hydrogencarbonat möglich sein. Daher wurde Acetat *rac*-**47** in Gegenwart des Standardkatalysatorsystems und Ligand **12** im Zweiphasensystem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O mit 1.5 Äquivalenten Kaliumhydrogencarbonat versetzt. Unter diesen Bedingungen wurde nach 18 h ein vollständiger Umsatz zu dem Alkohol (S)-**28** beobachtet, welcher in 89% Ausbeute mit 88% ee isoliert wurde.



**Schema 75:** Deracemisierung von Acetat *rac*-**47** in Gegenwart von KHCO<sub>3</sub>.

Neben *rac*-**47** wurden auch die Acetate *rac*-**48** und *rac*-**49** in Gegenwart von Pd(0) und Ligand **12** mit Kaliumhydrogencarbonat umgesetzt (Tabelle 33). Diese Verbindungen wiesen im Vergleich zu Acetat *rac*-**47** eine deutlich geringere Reaktivität auf, ein Effekt, der auch schon bei der Substitution mit Kaliumthioacetat (**57**) aufgetreten war. So konnte Acetat *rac*-**48** bei der Umsetzung mit Kaliumhydrogencarbonat nicht mehr vollständig umgesetzt werden, es wurde ein maximaler Umsatz von 60% erreicht. Daher wurde die Reaktion nach 50% Umsatz abgebrochen. Nach der Aufarbeitung konnte Alkohol (S)-**29** in 46% Ausbeute mit 94% ee und Acetat (R)-**48** in 48% Ausbeute mit 72% ee isoliert werden. Der gleiche Trend setzte sich bei der Substitution von Acetat *rac*-**48** fort. Hierbei erfolgte nach 50%igem Umsatz keine weitere Reaktion mehr. Der resultierende Alkohol (S)-**36** wurde in 45% Ausbeute mit >99% ee isoliert. Das Acetat (R)-**48** konnte ebenfalls in 48% Ausbeute mit 67% ee zurückgewonnen werden. Letztendlich stellte die bei dieser Reaktion auftretende kinetische Racematspaltung ein Metall-katalysiertes Analogon der Enzym-katalysierten kinetischen Racematspaltung dar, da hier selektiv nur ein Enantiomer des Carbonats in den jeweiligen Alkohol überführt wird.



**Tabelle 34:** Pd-katalysierte Umsetzung der Cyclopentenyllderivate.

| Nr. | Edukt                  | KHCO <sub>3</sub> | Zeit (h) <sup>a</sup> | Produkt        | Ausbeute (%) | ee (%) <sup>b</sup> |
|-----|------------------------|-------------------|-----------------------|----------------|--------------|---------------------|
| 1   | <i>rac</i> - <b>47</b> | 1.4 equiv.        | 18                    | (S)- <b>28</b> | 89           | 88                  |
| 2   | <i>rac</i> - <b>41</b> | -                 | 5                     | (S)- <b>28</b> | 91           | 43                  |
| 3   | <i>rac</i> - <b>41</b> | 1.4 equiv.        | 5                     | (S)- <b>28</b> | 81           | 43                  |

<sup>a</sup>Abbruchzeit. <sup>b</sup>Mittels GC an einer chiralen Phase bestimmt.

Vermutlich begründete sich die unterschiedliche Enantioselektivität bei der Umsetzung von Acetat *rac*-**47** und Carbonat *rac*-**41** in einem Abgangsgruppeneffekt.<sup>100</sup> Möglicherweise ist bei der Substitution von Acetat *rac*-**47** in Gegenwart von KHCO<sub>3</sub> das austretende Acetat-Ion beim Angriff des Hydrogencarbonats noch über Wechselwirkungen an das Pd(II)-Allyl-**12**-Fragment gebunden und übt so einen dirigierenden Einfluß auf das angreifende Hydrogencarbonat-Ion aus. Bei der Bildung von Alkohol (S)-**28** ausgehend von allylischem Carbonat *rac*-**41** mit *in situ* gebildetem Hydrogencarbonat fehlt im Gegensatz dazu ein solches zweites dirigierendes Anion. Bei der Deracemisierung von Carbonat *rac*-**41** mit und ohne Zugabe von KHCO<sub>3</sub> konnte gezeigt werden, daß die gleichen ee-Werte resultierten. In einem zusätzlichen Experiment wurde untersucht, ob sich durch externe Zugabe von KHCO<sub>3</sub> bei der Deracemisierung der Carbonate die Reaktionsgeschwindigkeit erhöhen läßt. Da Carbonat *rac*-**41** sehr schnell reagiert, wurde das reaktionsträgere sechsgliedrige cyclische Carbonat *rac*-**42** untersucht. Bei der Umsetzung von *rac*-**42** unter Standardbedingungen ohne Zugabe von KHCO<sub>3</sub> wurde eine vollständige Umsetzung nach 9 Stunden erreicht (Tabelle 32). Bei Wiederholung dieses Versuchs unter Zugabe von 1.4 Äquivalenten KHCO<sub>3</sub> wurde bereits nach 4 h ein vollständiger Umsatz bei vergleichbarem ee-Wert erreicht, was eine konzentrationsbedingte Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit andeutet.

### 3.13.4 Bestimmung der absoluten Konfiguration

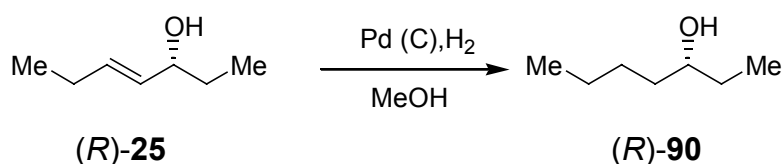
Die Zuordnung der absoluten Konfiguration war im Falle von Alkohol (S)-**28**<sup>67</sup>, (S)-**29**<sup>68</sup>, (S)-**36**<sup>11</sup> und (R)-**23**<sup>120</sup> durch Vergleich der gemessenen Drehwerte mit denen in der Literatur möglich (Tabelle 35).

**Tabelle 35:** Drehwerte der Alkohole.

| Alkohol        | Drehwert                                           | ee (%) | Literatur                                                               |
|----------------|----------------------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------|
| (S)- <b>28</b> | – 118,7 (c 1.00, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | 88     | – 137.9 (c 1.1, CHCl <sub>3</sub> , >99% ee) <sup>67</sup>              |
| (S)- <b>29</b> | – 109.5 (c 1.03, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | 87     | – 100.8 (c 0.65, CHCl <sub>3</sub> , 90% ee) <sup>68</sup>              |
| (S)- <b>36</b> | – 28.7 (c 1.00, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )  | >99    | – 32.0 (c 0.20, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 92% ee) <sup>11</sup> |
| (R)- <b>23</b> | + 14.4 (c 1.02, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )  | 89     | + 17.6 (c 0.20, CHCl <sub>3</sub> , 96% ee) <sup>120</sup>              |
| (R)- <b>25</b> | – 3.9 (c 0.99, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )   | >99    | -                                                                       |
| (R)- <b>90</b> | – 8.4 (c 1.00, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )   | 99     | + 8.5 (c 0.8, EtOH, >99% ee) <sup>121</sup>                             |

Somit konnte den Alkoholen (S)-**28**, (S)-**29** und (S)-**36** die (S)-Konfiguration zugeordnet werden. Dem acyclischen Alkohol (S)-**23** konnte durch Literaturvergleich die (R)-Konfiguration zugeteilt werden.

Die Absolutkonfiguration von Alkohol (R)-**25** wurde noch nicht beschrieben, jedoch ist die Absolutkonfiguration des gesättigten Alkohols (R)-**90** bekannt.<sup>121</sup> Durch eine Pd-katalysierte Hydrierung konnte der Alkohol (R)-**25** in den gesättigten Alkohol (R)-**90** in 43% Ausbeute überführt werden. Ein Drehwertvergleich ergab die (R)-Konfiguration (Schema 76).<sup>122</sup> Somit wies Alkohol (R)-**25** ebenfalls die (R)-Konfiguration auf.



**Schema 76:** Pd-katalysierte Hydrierung von Alkohol (R)-**25**.

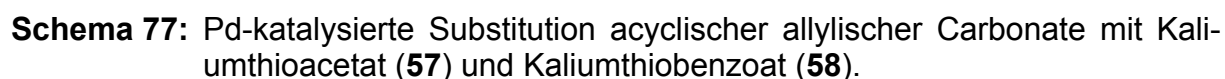
Die Absolutkonfiguration der Acetate (R)-**48**<sup>93</sup> und (R)-**49**<sup>94</sup> konnten ebenfalls durch Vergleich mit Literaturdaten ermittelt werden (Tabelle 36).

**Tabelle 36:** Drehwerte der Alkohole.

| Verb.                   | Drehwert                                                   | ee (%) | Literatur                                                          |
|-------------------------|------------------------------------------------------------|--------|--------------------------------------------------------------------|
| ( <i>R</i> )- <b>48</b> | + 216.9 ( <i>c</i> 0.99, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | >99    | + 199.0 ( <i>c</i> 2.4, CHCl <sub>3</sub> , >99% ee) <sup>93</sup> |
| ( <i>R</i> )- <b>49</b> | + 36.6 ( <i>c</i> 1.01, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )  | >99    | + 7.9 (CHCl <sub>3</sub> , 25% ee) <sup>94</sup>                   |



Im Zuge dieser Arbeit sollte primär die Pd(0)-katalysierte Substitution allylischer Carbonate mit Kaliumthioacetat (**57**) und Kaliumthiobenzoat (**58**) untersucht werden. Hierbei bestand das Ziel in der enantioselektiven Synthese der entsprechenden allylischen Thioester, die sich leicht in allylische Thiole überführen lassen. Bei der Pd-katalysierten Synthese dieser Thioester wurde sowohl Temperatur, Katalysatorkonzentration, Lösungsmittel und das Gegenion des Nukleophils variiert. Bei der Substitution der cyclischen und acyclischen Carbonate mit Kaliumthioacetat (**57**) konnten die entsprechenden Thioester mit Enantioselektivitäten von bis zu 94% ee isoliert werden (Schema 77 und Schema 78).



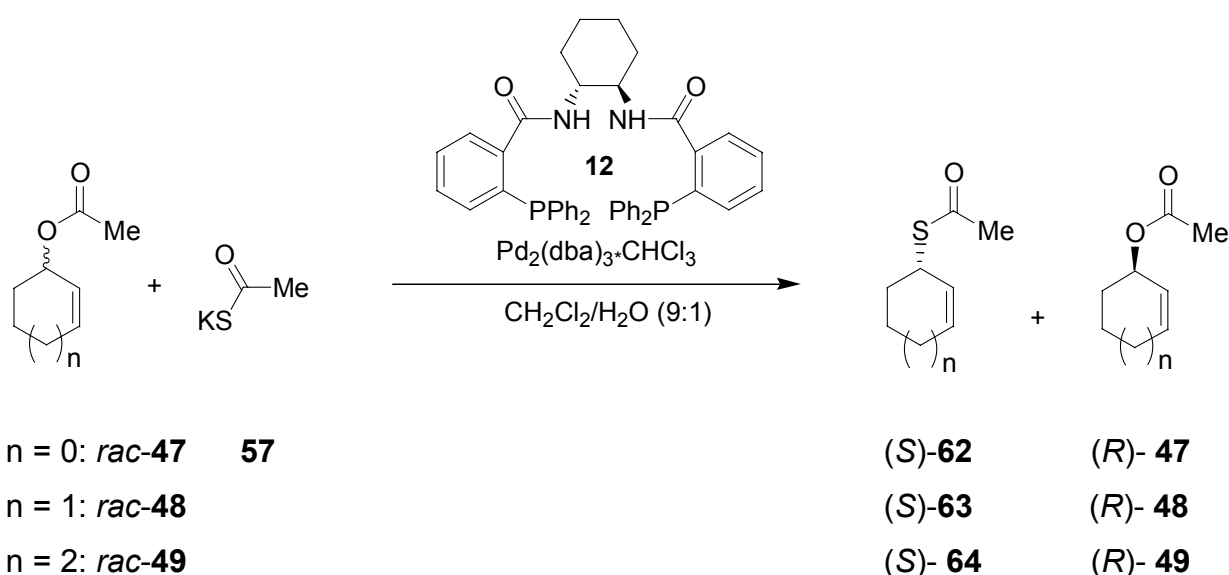
Bei der Substitution der acyclischen allylischen Carbonate wurde die Bildung von *E*- und *Z*-Isomeren beobachtet. Allgemein konnten bei der Pd-katalysierten Substitution in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O (9 : 1) als Lösungsmittel deutlich bessere Enantiomerenüberschüsse als in THF / H<sub>2</sub>O (9 : 1) erhalten werden. Die Reaktionen wurden standardmäßig bei RT durchgeführt. Eine Erhöhung oder Absenkung der Reaktionstemperatur wirkte sich nicht signifikant auf die Enantioselektivität aus, jedoch ermöglichte eine erhöhte Temperatur oftmals eine bessere Umsetzung von reaktionsträgen Substraten. Die Verwendung von 2 mol% Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> als Pd(0)-Präkatalysator erwies sich als optimal. Eine Absenkung dieser Konzentration auf 1 mol% verringerte die Reaktionsgeschwindigkeit stark und führte zu unvollständigen Umsätzen. Eine Erhöhung dieser Konzentration auf 5 mol% führte zwar zu einer schnellen und vollständigen Reaktion



Verwendung von Kaliumthiobenzoat (**58**) zu einem geringeren Anteil die Bildung der entsprechenden Allylalkohole als Nebenprodukt beobachtet.

Als weitere Substrate für die Pd-katalysierte Substitution wurden allylische Acetate untersucht. Die Substitution der allylischen Acetate mit Kaliumthioacetat (**57**) und Kaliumthiobenzoat (**58**) ermöglichte eine effiziente Pd-katalysierte kinetische Racematspaltung (Schema 79 und Schema 80). Zudem wurde dabei die Bildung der allylischen Alkohole als Nebenprodukte nicht beobachtet.

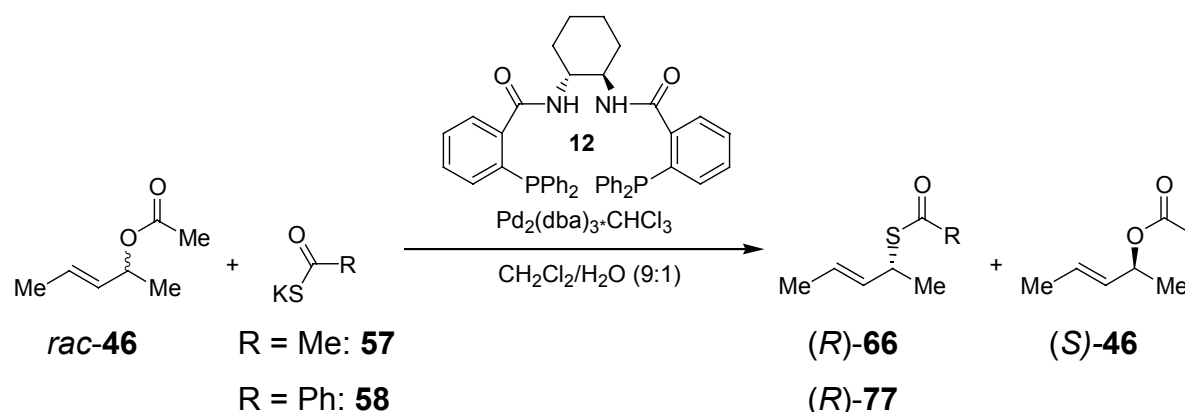
Die Enantiomerdifferenzierung war bei der Substitution der Acetate *rac*-**48** und *rac*-**49** mit Kaliumthioacetat (**57**) so groß, daß die Reaktion nach einem Umsatz von 50% zum Erliegen kam, und die Thioacetate von (*S*)-**63** und (*S*)-**64** mit ee-Werten von 97% und 98% in sehr guten Ausbeuten isoliert werden konnten. Daneben wurden die eingesetzten Acetate (*R*)-**48** und (*R*)-**49** bei ee-Werten von >99% in nahezu quantitativen Ausbeuten erhalten.



**Schema 79:** Pd-katalysierte kinetische Racematspaltung der cyclischen allylischen Acetate mit Kaliumthioacetat (**57**).

Das fünfgliedrige Acetat *rac*-**47** nahm bei der Substitution eine Sonderstellung ein. Es wies eine größere Reaktivität als die anderen eingesetzten cyclischen Acetate auf, wodurch eine vollständige Umsetzung möglich war. Mit fortschreitender Reaktion sank jedoch der ee-Wert des gebildeten Thioesters (*S*)-**62**. Um zu überprüfen, ob für

dieses Phänomen ein Memory Effect verantwortlich ist, wurden mittels präparativer HPLC (Chiralcel-OD-Säule) die beiden Enantiomere des fünfgliedrigen Naphthoats *rac*-**52** isoliert. Anschließend wurden diese in die beiden enantiomerenreinen Acetate (*R*)- und (*S*)-**47** überführt und bei der Pd-katalysierten Substitution mit Kaliumthioacetat (**57**) eingesetzt. Es konnte eine Abhängigkeit der Enantioselectivität des gebildeten Produktes von dem eingesetzten Enantiomer des Substrats dokumentiert werden, jedoch wurde dieser Effekt von einer gleichzeitigen Racemisierung der anfangs enantiomerenreinen Substrate (*R*)- und (*S*)-**47** überlagert.

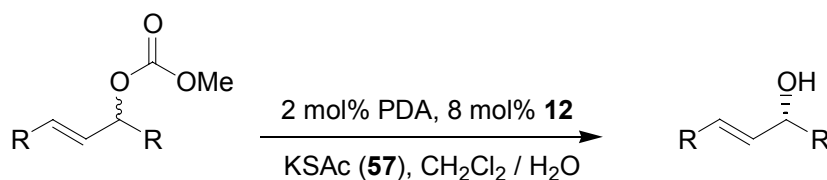
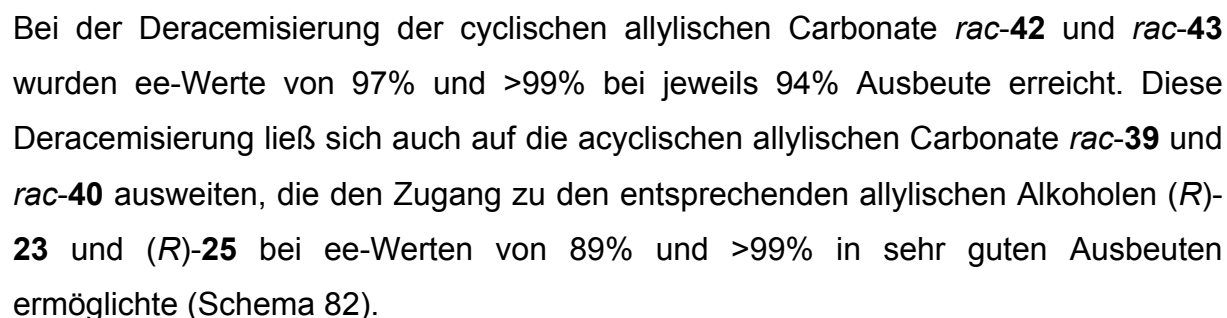


**Schema 80:** Pd-katalysierte kinetische Racematspaltung der acyclischen allylischen Acetate mit Kaliumthioacetat (**57**) und Kaliumthiobenzoat (**58**).

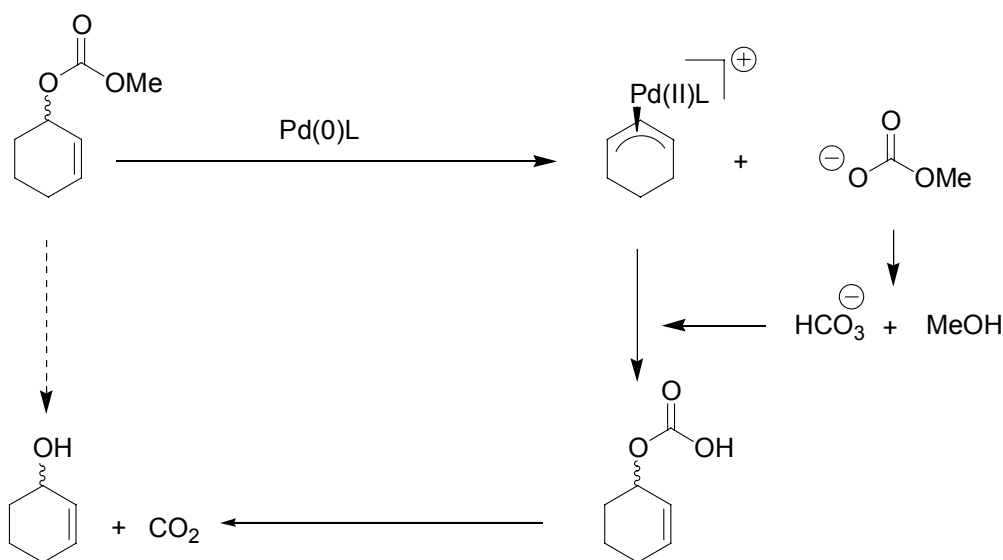
Die Pd-katalysierte Substitution des acyclischen Acetats *rac*-**46** wurde mit Kaliumthioacetat (**57**) und Kaliumthiobenzoat (**58**) durchgeführt. Es konnte jedoch nur mit Nukleophil **58** ein 50%iger Umsatz erreicht werden. Neben dem enantiomerenangereicherten Thiobenzoat (*R*)-**77** (83% ee) wurde das Acetat (*S*)-**46** mit 99% ee isoliert.

Anhand der Pd-katalysierten Substitution des fünfgliedrigen Carbonats *rac*-**41**, des fünfgliedrigen Acetats *rac*-**47** und des analogen Naphthoats *rac*-**52** mit Kaliumthioacetat (**57**) konnte ein Abgangsgruppeneffekt nachgewiesen werden. Es zeigte sich, daß bei Verwendung von Naphthoat *rac*-**52** als Substrat Thioester (*S*)-**62** mit einem deutlich höheren ee-Wert (92%) als bei Verwendung der anderen Substrate synthetisiert werden konnte. Somit kann der bei der Substitution von Acetats *rac*-**47** beobachtete Memory Effect umgangen werden. Zudem trat in diesem Fall nicht die bei der Substitution von Carbonat *rac*-**41** aufgetretene Nebenreaktion der Allylalkoholbildung auf.

Reaction scheme showing the asymmetric ring-opening polymerization of a cyclic carbonate monomer. The monomer is a 6-membered ring with a double bond and a methoxycarbonyl group. The reaction conditions are 2 mol% PDA, 8 mol% **12**, KSAc, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O. The product is a polymer with a hydroxyl group and a double bond in the repeat unit.

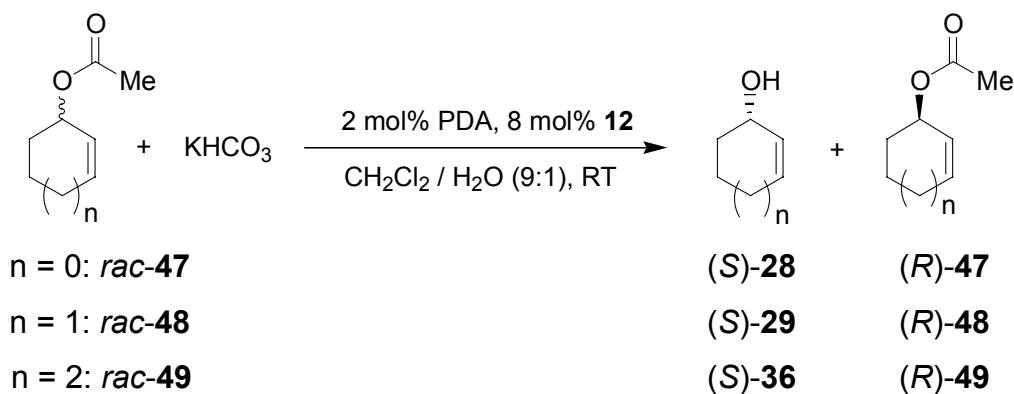


Mechanistisch wird von uns postuliert, daß die bei der Substitution freiwerdende Abgangsgruppe des Carbonats in Gegenwart von Wasser in Hydrogencarbonat und Methanol zerfällt. Das so gebildete Hydrogencarbonat greift seinerseits den Pd(II)-Allyl-**12**-Komplex an und bildet ein instabiles Allylcarbonat, welches anschließend irreversibel in den entsprechenden Allylalkohol zerfällt (Schema 83).



**Schema 83:** Postulierter Deracemisierungmechanismus der allylischen Carbonate

Ein Beweis für diesen Mechanismus konnte anhand des fünfgliedrigen Acetats *rac*-**47** aufgezeigt werden. Da bei der Substitution von *rac*-**47** kein  $\text{HCO}_3^-$  gebildet wird, war es experimentell auch nicht möglich, *rac*-**47** in Gegenwart des Standardkatalysatorsystems in Alkohol (*S*)-**28** zu überführen. Umgekehrt konnte aber in Analogie zu dem postulierten Mechanismus Acetat *rac*-**47** unter Hinzugabe von  $\text{KHCO}_3$  vollständig in Alkohol (*S*)-**28** bei einem ee-Wert von 88% überführt werden (Schema 84).



**Schema 84:** Pd-katalysierte Deracemisierung allylischer Acetate mit  $\text{KHCO}_3$ .

In gleicher Weise wurden die Acetate *rac*-**48** und *rac*-**49** in Gegenwart von  $\text{KHCO}_3$  umgesetzt. Ähnlich wie bei der Umsetzung der allylischen Acetate mit Kaliumthioacetat (**57**) konnte in beiden Fällen nur ein 50%iger Umsatz erreicht werden. Die so gebildeten Alkohole (*S*)-**29** und (*S*)-**36** zeigten ee-Werte von 94% und >99%. Daneben konnten die eingesetzten Acetate (*R*)-**48** und (*R*)-**49** mit 72% ee und 67% ee erhalten werden, d. h. in diesem Fall trat ebenfalls eine kinetische Racematspaltung auf. Letztendlich stellte diese Reaktionsvariante somit ein Metall-katalysiertes Analogon zu einer Enzym-katalysierten kinetischen Racematspaltung dar.

Die bisher untersuchten Beispiele auf dem Gebiet der Deracemisierung der allylischen Carbonate ermöglichten exzellente Ergebnisse und eröffnen somit ein neues Feld auf dem Gebiet der Pd-katalysierten allylischen Substitution. Es wäre interessant, zunächst zu überprüfen, ob sich diese Reaktionsbedingungen noch optimieren lassen. Des weiteren könnten andere Liganden bei dieser Deracemisierung eingesetzt werden. Da die Deracemisierung auch mit reaktionsträgen Substraten wie dem Diethylallylcarbonat *rac*-**40** durchführbar war, sollte diese Reaktion mit einem großen Spektrum an Substraten möglich sein. Zudem wäre es erstrebenswert, diese Syntheseroute durch aussagekräftige Anwendungen auf dem Gebiet der Naturstoffsynthese zu etablieren.



## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeines

#### 5.1.1 Analytik und Arbeitsweise

##### <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie

Geräte:      Varian VXR 300 (300 MHz)  
                Varian Gemini (300 MHz)  
                Varian Inova 400 (400 MHz)  
                Varian Unity (500 MHz)

Als interner Standard dienten Tetramethylsilan TMS ( $\delta = 0.00$  ppm) und Chloroform. Die Aufspaltungsmuster wurden grundsätzlich nach 1. Ordnung interpretiert. Die chemischen Verschiebungen wurden in ppm, die Kopplungskonstanten in Hz angegeben. Hierbei wurden folgende Abkürzungen benutzt: s = Singulett; d = Dublett; t = Triplett; q = Quartett; quin = Quintett; sext = Sextett; sept = Septett; o = Oktett; m = Multiplett; br = breit.

##### <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie:

Gerät:      Varian VXR 300 (75.5 MHz)  
                Varian Gemini 300 (75 MHz)  
                Varian Inova 400 (100 MHz)  
                Varian Unity 500 (125 MHz)

Als interner Standard dienten TMS ( $\delta = 0.00$  ppm) und Chloroform. Die Aufnahme der Spektren erfolgte unter <sup>1</sup>H-Breitbandentkopplung. Das Substitutionsmuster der C-Atome wurde anhand des APT-Spektrums ermittelt: u = C, CH<sub>2</sub>; d = CH, CH<sub>3</sub>.

### Infrarotspektroskopie

Gerät: Perkin-Elmer FTIR 1760 S

Die Spektren wurden im Bereich von 4000-700  $\text{cm}^{-1}$  aufgenommen. Die Proben wurden als KBr-Presslinge oder als kapillare Filme präpariert. Die Absorptionsbanden wurden in  $\text{cm}^{-1}$  angegeben. Bei der Charakterisierung wurden nur Banden mit Intensitäten von >20% aufgelistet, wobei folgende Abkürzungen verwendet wurden:

- s      stark (Absorption >70%)
- m      mittel (Absorption 40-70%)
- w      schwach (Absorption 20-40%)

### Massenspektroskopie (MS)

Gerät: Varian MAT 212 S, Erfassung: Varian MAT SS 200, Ionisierungsenergie 70 eV. Zur Charakterisierung wurden nur charakteristische Signale und Signale mit einer Intensität >10% zum stärksten Peak im Spektrum aufgeführt.

### GC-MS-Analysen

Geräte: Gaschromatograph: Varian Modell 3700, Massenspektrometer: Varian MAT 112 S, Ionisation 70 eV.

### Gaschromatographie (GC)

Gerät: Chrompack CP-9000. Die Peakdetektion erfolgte über einen Flammenionisationsdetektor (FID). Die Kopftemperatur der Säulen betrug 250 °C. Zur Bestimmung der Reinheit wurden folgende Bedingungen gewählt:

|                            |                       |
|----------------------------|-----------------------|
| <u>Säule:</u>              | <u>DB-5 (CP-9000)</u> |
| Säulenlänge:               | 30 m                  |
| Innerer Säulendurchmesser: | 0.32 mm               |
| Filmdicke:                 | 0.25 $\mu\text{m}$    |
| Temperaturprogramm:        | 2                     |
| Trärgas und -druck:        | $\text{H}_2$ , 60 kPa |

Zur Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen wurden folgende Säulen mit chiraler stationärer Phase zur Trennung verwendet:

Säule: CP-Chirasil-Dex-CB

Säulenspezifikation: Permethy- $\beta$ -Cyclodextrin

Säulenlänge: 25 m

Innerer Säulendurchmesser: 0.25 mm

Filmdicke: 25  $\mu$ m

Temperaturprogramm: 2

Trärgas: H<sub>2</sub>, 100 kPa

Säule: Hydrodex- $\beta$ -6-TBDM

Säulenspezifikation: Heptakis-(2,3-di-O-methyl-6-O-t-butyldimethyl-silyl)- $\beta$ -Cyclodextrin

Säulenlänge: 25 m

Innerer Säulendurchmesser: 0.25 mm

Filmdicke: 25  $\mu$ m

Temperaturprogramm: 2

Trärgas: H<sub>2</sub>, 100 kPa

Säule: Lipodex-E

Säulenspezifikation: Octakis-(2,6-di-O-pentyl-3-O-butyryl)- $\gamma$ -Cyclodextrin

Säulenlänge: 25 m

Innerer Säulendurchmesser: 0.25 mm

Filmdicke: 0.25  $\mu$ m

Temperaturprogramm: 2

Trärgas: H<sub>2</sub>, 100 kPa

|                            |                                                   |
|----------------------------|---------------------------------------------------|
| <u>Säule:</u>              | <u>Lipodex-<math>\gamma</math></u>                |
| Säulenspezifikation:       | 2,3-O-Dipentyl-6-O-methyl- $\gamma$ -Cyclodextrin |
| Säulenlänge:               | 25 m                                              |
| Innerer Säulendurchmesser: | 0.25 mm                                           |
| Filmdicke:                 | 0.25 $\mu$ m                                      |
| Temperaturprogramm:        | 2                                                 |
| Trärgas:                   | H <sub>2</sub> , 100 kPa                          |

#### Analytische Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC)

Gerät: Waters 600E Systemcontroller; Säulen: Vorsäule Chiralcel-OD, Trennung über Chiralcel OD-H als chirale Säule.

Pumpen: Waters 510

#### Präparative Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC)

Gerät: Varian, SD1-Pumpe Prostar 320, Knauer RI, 250 mm · 50 mm.

Säulen: Daicel Chirapack-AD und Daicel Chiralcel-OD

#### Elementaranalysen (CHN)

Gerät: Heraeus CHN-Rapid

#### Drehwerte

Gerät: Perkin Elmer 241

Die Drehwerte wurden bei 20 °C ermittelt. Die Angabe der spezifischen Drehung  $[\alpha]_D^{20}$  erfolgte in (grd·dm<sup>3</sup>)/(dm·g); die Angabe von c in (g/dm<sup>3</sup>).

#### Schmelzpunkte

Gerät: Büchi-Schmelzpunktapparatur SMP-20.

Die Schmelzpunkte wurden unkorrigiert angegeben.

#### Siedepunkte / -bereiche

Die Siedepunkte und Siedebereiche wurden unkorrigiert angegeben.

### Präparative Säulenchromatographie

Zur Chromatographie wurde Kieselgel 60, 0.040-0.063 mm (Flashchromatographie) und Kieselgel 60, 0.063-0.200 mm der Firma Merck verwendet.

### Dünnschichtchromatographie (DC)

Es wurden DC-Alufolien Kieselgel 60 F<sub>254</sub> der Firma Merck oder Macherey & Nagel mit einer Schichtdicke von 0.25 mm verwendet. Zur Entwicklung der Dünnschichtchromatogramme diente UV-Löschung bei 254 nm, sowie Anfärben der Dünnschichtchromatogramme mit einer Lösung aus Eisessig / dest. H<sub>2</sub>O / konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> / p-Anisaldehyd (in einem Volumenverhältnis von 75:2:1.5:1) und nachfolgendem Erhitzen mit einem Heißluftfön bis zur maximalen Sichtbarkeit der Flecken.

## **5.1.2 Lösungsmittel und Reagenzien**

### n-Hexan

In einer Umlaufdestillationsapparatur wurden unter Argonatmosphäre durch Zugabe von Natrium-Blei-Legierung und Benzophenon vorhandene Wasser- und Sauerstoffspuren entfernt und anschließend destilliert.

### Essigester

Die Abtrennung von Verunreinigung erfolgte durch Destillation über eine 50 cm Vigreux-Kolonne.

### Diethylether und Tetrahydrofuran

Vortrocknung und Entfernen von Peroxiden erfolgte durch Säulenfiltration über basisches Aluminiumoxid. In einer Umlaufdestillationsapparatur wurden unter Inertgasatmosphäre durch Natrium-Blei-Legierung und Benzophenon noch vorhandene Wasserspuren und Sauerstoff entfernt.

### Methylenchlorid, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff

Trocknung erfolgte durch mehrstündiges Erhitzen unter Rückfluß über Kalziumhydrid und anschließender Destillation unter Inertgasatmosphäre.

### Methanol und Ethanol

Trocknung erfolgte durch mehrstündiges Erhitzen unter Rückfluß mit Natrium und anschließender Destillation unter Inertgasatmosphäre.

### Toluol

Trocknung erfolgte durch mehrstündiges Erhitzen unter Rückfluß mit Natrium-Blei-Legierung und anschließender Destillation unter Inertgasatmosphäre.

### Wasser

Für die Katalysen wurde destilliertes Wasser verwendet, welches im Ultraschallbad dreimal entgast und jeweils mit Argon belüftet wurde.

## **5.1.3 Arbeitstechnik für metallorganische Reaktionen**

Alle metallorganischen, sowie alle luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden in ausgeheizten Schlenkkolben unter Argonatmosphäre mittels Sprizentechnik durchgeführt.

## 5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

### 5.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese allylischer Carbonate (AAV 1)

In einem ausgeheizten Dreihalskolben mit Magnetrührkern, Tropftrichter und Rückflußkühler wurden unter Argonatmosphäre 1 Äquivalent des entsprechenden Allylalkohols, eine Spatelspitze 4-Dimethylpyridin und 4 Äquivalente Pyridin in abs. THF (1 mL pro mmol Alkohol) vorgelegt. Anschließend wurde der Kolbeninhalt mit einer Eis-Kochsalz Mischung auf 0 °C gekühlt und 3 Äquivalente Chlorameisensäuremethylester, gelöst in THF, (0.5 mL pro mmol Alkohol) unter starkem Rühren innerhalb von 2 h hinzugegeben, wobei sich sofort ein weißer Niederschlag bildete. Dabei war darauf zu achten, daß die Zugabe sehr langsam erfolgte, da sich andernfalls der Chlorameisensäuremethylester explosionsartig zersetzen konnte. Nach vollständiger Zugabe wurde über Nacht gerührt, wobei das Eisbad nicht erneuert wurde und die Lösung sich auf Raumtemperatur erwärmte. Am nächsten Tag wurde der Umsatz mittels DC bestimmt. Falls noch Edukt vorhanden war, wurde die Lösung erneut mit einer Eis/Kochsalz Mischung gekühlt, Pyridin hinzugefügt und anschließend Chlorameisensäuremethylester, gelöst in THF, hinzugetropft. Nach vollständiger Umsetzung wurde die Lösung mit 200 mL Wasser hydrolysiert, so daß sich zwei klare Phasen bildeten. Daraufhin wurde die Lösung solange mit 5%iger HCl-Lösung gewaschen, bis die Waschlösung einen pH-Wert von 1 aufwies, um das enthaltene Pyridin zu entfernen. Danach wurde jeweils einmal mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung neutral gewaschen und mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittel im Rotationsvakuum wurde der Rückstand im Vakuum destilliert.

### 5.2.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Pd-katalysierten Substitution allylischer Carbonate mit Kaliumthioacetat (57) (AAV 2)

Ein 50 mL Spitzschlenkkolben wurde mit 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 138 mg (0.20 mmol) Ligand **12** (bzw. im Falle von Triphenylphosphin 105 mg (0.40 mmol) oder bei Verwendung des Helmchen-Pfaltz-Williams-Liganden **13** 77 mg (0.20 mmol)) befüllt, dreimal evakuiert und mit Argon begast. Danach wurden 18 mL

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bzw. THF hinzugetropft und die entstandene Lösung für 20 min gerührt, wobei sich diese von zunächst dunkel violett nach hell orange verfärbte. In dieser Zeit wurde ein zweiter 50 mL Schlenkkolben mit 400 mg (3.5 mmol) Kaliumthioacetat (**57**) befüllt, dreimal evakuiert und mit Argon begast. Danach wurden zu dem Kaliumthioacetat (**57**) 2 mL entgastes Wasser hinzugefügt. Mit einer Spritze wurde die Katalysatorlösung des ersten Kolbens in den Zweiten überführt und anschließend wurden noch 2.5 mmol des entsprechenden, entgasten, allylischen Carbonats hinzugefügt. Der Umsatz der Reaktion wurde mittels GC verfolgt. Zum Abbruch der Reaktion wurde die komplette Reaktionsmischung in ein Becherglas mit 200 mL einer Lösung bestehend aus Pentan / Ether (20:1) geschüttet und die entstandene Lösung über eine 1 cm dicke Schicht Kieselgel abfiltriert, wobei der Katalysator und ein Großteil des von dem Katalysator freigesetzten Dibenzylidenacetons (**21**) abgetrennt werden konnten. Dabei wurde darauf geachtet, daß das enthaltene Wasser nicht mit auf das Kieselgel gegeben wurde. Das zurückbleibende Wasser wurde dreimal mit jeweils 10 mL des Lösungsmittels gewaschen, welches ebenfalls wieder vom enthaltenen Wasser abdekantiert wurde und über die Kieselgelschicht filtriert wurde. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde im Rotationsvakuum entfernt und der Rückstand über Kieselgel mit Pentan / Ether (20:1) oder mit Hexan / EE (20:1) chromatographiert. Alternativ konnte die Aufreinigung durch eine Kugelrohrdestillation erfolgen.

### 5.2.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Pd-katalysierten Substitution allylischer Carbonate mit Kaliumthiobenzoat (**58**) (AAV 3)

Ein 50 mL Spitzschlenkkolben wurde mit 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** (bzw. im Falle von Triphenylphosphin 105 mg (0.40 mmol)) gefüllt, anschließend dreimal evakuiert und mit Argon begast. Danach wurden über ein Septum 18 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bzw. THF hinzugetropft und die entstandene Lösung für 20 min gerührt, wobei sich diese von zunächst dunkel violett nach hell orange verfärbte. In dieser Zeit wurde ein zweiter 50 mL Schlenkkolben mit 881 mg (5 mmol) Kaliumthiobenzoat (**58**) befüllt, dreimal evakuiert und mit Argon begast. Danach wurden zu dem Kaliumthiobenzoat (**58**) 2 mL entgastes Wasser hinzugefügt. Mit Hilfe einer Spitze wurde die Katalysatorlösung des ersten Kolbens in den Zweiten überführt und anschließend wurden noch 2.5 mmol des entsprechenden entgasten

allylischen Carbonats hinzugefügt. Der Umsatz der Reaktion wurde mittels GC verfolgt. Zum Abbruch der Reaktion wurde die komplette Reaktionsmischung in ein Becherglas mit 200 mL einer Lösung bestehend aus Pentan / Ether (20 : 1) geschüttet und anschließend über eine 1 cm dicke Schicht Kieselgel abfiltriert, wobei der Katalysator und ein Großteil des von dem Katalysator freigesetzten Dibenzylidenacetons (**21**) abgetrennt werden konnten. Dabei wurde darauf geachtet, daß das enthaltene Wasser nicht mit auf das Kieselgel gelangte. Das zurückbleibende Wasser wurde dreimal mit jeweils 10 mL des Lösungsmittels gewaschen, welches ebenfalls wieder vom enthaltenen Wasser abdekantiert und über die Kieselgelschicht filtriert wurde. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde im Rotationsvakuum entfernt und der Rückstand über Kieselgel mit Pentan / Ether (20 : 1) oder mit Hexan / EE (20 : 1) chromatographiert.

#### **5.2.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Pd-katalysierten Substitution von allylischen Acetaten mit Kaliumthioacetat (**57**) und Kaliumthiobenzoat (**58**) (AAV 4)**

Ein 50 mL Spitzschlenkkolben wurde mit 52 mg (0.05 mmol)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** befüllt, dreimal evakuiert und mit Argon begast. Danach wurden über ein Septum 18 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bzw. THF hinzuge tropft und die entstandene Lösung für 20 min gerührt, wobei sich diese von zunächst dunkel violett nach hell orange verfärbte. In dieser Zeit wurde ein zweiter 50 mL Schlenkkolben mit 400 mg (3.5 mmol) Kaliumthioacetat (**57**) bzw. 881 mg (5 mmol) Kaliumthiobenzoat (**58**) befüllt, dreimal evakuiert und mit Argon begast. Danach wurde zu dem Kaliumthioacetat (**57**) bzw. Kaliumthiobenzoat (**58**) 2 mL entgastes Wasser hinzugefügt. Über eine Spritze wurde die Katalysatorlösung des ersten Kolbens in den Zweiten überführt und anschließend wurden noch 2.5 mmol des entsprechenden, entgasten, allylischen Acetats hinzugefügt. Der Umsatz der Reaktion wurde mittels GC verfolgt. Zum Abbruch der Reaktion wurde die komplette Reaktionsmischung in ein Becherglas mit 200 mL einer Lösung bestehend aus Pentan / Ether (20 : 1) geschüttet und anschließend über eine 1 cm dicke Schicht Kieselgel abfiltriert, wobei der Katalysator und ein Großteil des von dem Katalysator freigesetzten Dibenzylidenacetons (**21**) abgetrennt werden konnten. Dabei wurde

darauf geachtet, daß das enthaltene Wasser nicht mit auf das Kieselgel gegeben wurde. Das zurückbleibende Wasser wurde dreimal mit jeweils 10 mL des Lösungsmittels gewaschen, welches ebenfalls wieder vom enthaltenen Wasser abdekantiert wurde und über die Kieselgelschicht filtriert wurde. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde im Rotationsvakuum entfernt und der Rückstand über Kieselgel mit Pentan/Ether (20 : 1) chromatographiert.

### **5.2.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Pd-katalysierten Deracemisierung allylischer Alkohole ausgehend von allylischen Carbonaten und Acetaten (AAV 5)**

Ein 50 mL Schlenkkolben wurde mit 52 mg (0.05 mmol)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  und 138 mg (0.20 mmol) Ligand **12** (bzw. im Falle von Triphenylphosphin 105 mg (0.40 mmol)) befüllt, der Kolben dreimal evakuiert und mit Argon begast. Bei bestimmten Reaktionen wurden zudem 350 mg (3.5 mmol)  $\text{KHCO}_3$  hinzugefügt (siehe Vorschrift). Als nächstes wurden über ein Septum 18 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  hinzugegeben und die entstandene Lösung für 20 min gerührt, wobei sich diese von zunächst dunkel violett nach hell orange verfärbte. Dann wurden 2 mL entgastes Wasser und 2.5 mmol des jeweiligen allylischen Carbonats oder Acetats hinzugefügt. Die Reaktion wurde mittels GC verfolgt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Reaktionslösung in 200 mL einer Lösung bestehend aus Pentan und Ether (1 : 1) gegossen und über eine 2 cm dicke Schicht aus Kieselgel filtriert, wobei darauf geachtet werden mußte, daß das enthaltene Wasser nicht mit auf die Kieselgelschicht gegeben wurde. Das zurückbleibende Wasser wurde dreimal mit jeweils 10 mL des Lösungsmittels gewaschen, welches ebenfalls wieder von dem enthaltenen Wasser abdekantiert und über die Kieselgelschicht filtriert wurde. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsvakuum wurde der Rückstand mit Pentan / Ether (1 : 1) über Kieselgel chromatographiert. Alternativ konnte das Allylalkohol auch mittels Kugelrohrdestillation isoliert werden.

### 5.3 Synthese des Liganden (+)-1,2-Bis-N-(2-diphenylphosphino-benzoyl)-(1R,2R)-diamino-cyclohexan (**12**)

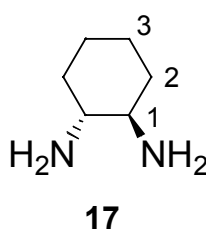
#### 5.3.1 Synthese von (–)-(1R,2R)-Diamino-cyclohexan-tartrat (**18**)

In einem Erlenmeyerkolben wurden 100.00 g (0.876 mol) (±)-*trans*-1,2-Diamino-cyclohexan (*rac*-**17**) in 200 mL Wasser gelöst und auf 90 °C erhitzt. Unter Rühren wurden spatelweise 65.72 g (0.438 mol) (2*R*,3*R*)-Weinsäure zugegeben. Unter Schäumen entstand dabei eine klare gelbliche Lösung, die nach beendeter Zugabe mit konzentrierter Essigsäure (ca. 70 mL) neutralisiert wurde. Dabei fiel ein weißes Salz aus, welches nicht mehr in Lösung gebracht werden konnte. Zur Vervollständigung der Fällung wurde die Lösung über Nacht im Kühlschrank gelagert. Am nächsten Tag wurde der Niederschlag von der nun orangen Lösung abfiltriert. Es wurden 97.6 g (84%) des Tartrats **18** als schwach gelbliche Kristalle erhalten.

$$[\alpha]_D^{20} = -11.5 \text{ (} c = 1.15, \text{H}_2\text{O)}$$

#### 5.3.2 Spaltung des Tartrats **18** zum (1*R*,2*R*)-1,2-Diamino-cyclohexan ((1*R*,2*R*)-**17**)

In einem Erlenmeyerkolben wurden 50 g (0.189 mol) (+)-Tartrat **18** zu einer wässrigen KOH-Lösung (63.62 g in 100 mL Wasser) gegeben. Die entstandene Lösung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abtrennung der organischen Phase mit Hilfe eines Scheidetrichters wurde das Diamin **17** als bräunlich weißes Öl erhalten, welches im Membranpumpenvakuum nach kurzer Zeit zu einem Feststoff erstarrte. Die Ausbeute des Rohproduktes betrug 19.98 g (93%). Zur Reinigung des Rohproduktes wurde dieses bei 1.2 mbar und 60 °C sublimiert, wobei Diamin **17** als weißer Feststoff in 18.53 g (86%) Ausbeute gewonnen wurde.



**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.01-1.36 (m, 8 H, H-3, NH<sub>2</sub>), 1.60-1.82 (m, 4 H, H-2), 2.19 (m, 2 H, H-1).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 25.81 (u, C-3), 35.89 (u, C-2), 58.03 (d, C-1).

### 5.3.3 Synthese von (1*R*,2*R*)-Di(trifluoressigsäure)cyclohexylamid ((1*R*,2*R*)-**19**)

In einen 100 mL Schlenkkolben mit Magnetrührkern und Septum wurden unter Argonatmosphäre 590 mg (5,2 mmol) des (1*R*,2*R*)-1,2-Diamino-cyclohexans ((1*R*,2*R*)-**17**) und 25 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gefüllt und die entstandene Lösung mit Hilfe einer Trockeneis / Ethanol Kältemischung auf – 78 °C gekühlt. Anschließend wurden langsam 4 mL Trifluoressigsäureanhydrid mittels einer Spritze zugetropft, wobei ein weißer Niederschlag ausfiel. Über Nacht wurde die Lösung auf Raumtemperatur auftauen gelassen. Dabei löste sich der Niederschlag wieder. Die nun gelbliche Lösung wurde zur Aufarbeitung mit 50 mL Wasser versetzt, wobei ein Großteil des Diamids (1*R*,2*R*)-**19** ausfiel. Es wurde solange Ether hinzugefügt, bis sich wieder eine klare Lösung gebildet hatte und anschließend die organische Phase vom Waschwasser abgetrennt. Nach zweimaligem Waschen der organischen Phase mit jeweils 20 mL 1 molarer HCl-Lösung und einmaligen Waschen mit 20 mL gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung wurde mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, und das Lösungsmittel im Rotationsvakuum entfernt. Bei der darauf folgenden Trocknung im Hochvakuum wurden 1,42 g (89%) Amid (1*R*,2*R*)-**19** als weißer faserartiger Stoff gewonnen.

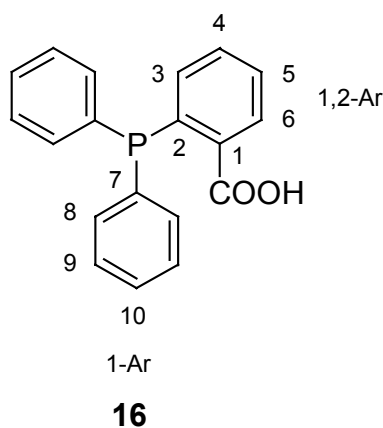
Das racemische Diamid *rac*-**19** für die Koinjektion zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde in analoger Weise hergestellt. Die Enantiomerenzusammensetzung des Amids (1*R*,2*R*)-**19** konnte durch gaschromatographische Trennung der Enantiomere an einer chiralen Lipodex-E-Phase ( $t_R$  (1*R*,2*R*)-**19** = 33.58 min,  $t_R$  (1*S*,2*S*)-**19** = 33.57 min) zu >99% ee bestimmt werden.

### 5.3.4 Synthese von 2-Diphenylphosphinbenzoesäure (**16**)

Ein 3 L Dreihalskolben mit Trockeneiskühler, Glas-KPG-Rührer und Gaseinleitungsrohr wurde im Ethanol-Trockeneisbad auf – 78 °C abgekühlt und aus einer wurden Bombe 2.25 L flüssiges Ammoniak einkondensiert. Zu dem flüssigen Ammoniak

wurden unter Rühren 25.25 g (1.10 mol) Natrium in kleinen Stücken hinzugegeben, wobei sich die Lösung dunkelblau verfärbte. Nach 30 min wurden innerhalb von 40 min 131.1 g (0.50 mol) Triphenylphosphin hinzugefügt. Nach beendeter Zugabe wurde für 2.5 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  weitergerührt und anschließend wurden auf die gleiche Weise 78.3 g (0.50 mol) 2-Chlorbenzoesäure zur jetzt rotbraunen Lösung hinzugegeben. Nach Zugabe von 750 mL THF wurde für 2 h weitergerührt und dann das Kühlbad entfernt. Am nächsten Morgen war die Hälfte des Ammoniaks verdampft. Nach weiteren 6 Stunden war der Rest des Ammoniaks verdampft und es verblieb ein rotoranger Rückstand, der mit 2.1 L Wasser versetzt wurde. Die nun gelbliche Lösung wurde dreimal mit insgesamt 600 mL Ether extrahiert und die organischen Phasen verworfen. Die wässrige Phase wurde mit 98 mL 32%iger Salzsäure auf pH 1 eingestellt und dreimal mit jeweils 300 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel im Rotationsvakuum entfernt und der Rückstand anschließend in siedendem Methanol umkristallisiert. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels konnten 90.97 g (59%) nadelförmige gelbliche Kristalle isoliert werden. Auf ein weiteres Einengen der Mutterlauge wurde verzichtet. Zur weiteren Aufreinigung wurden die Kristalle erneut aus Methanol umkristallisiert und anschließend dreimal in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen und das Lösungsmittel im Rotationsvakuum abgezogen, um Spuren des enthaltenen Methanols zu entfernen. Nach Trocknung im Hochvakuum konnte **16** in 82.54 g (54%) Ausbeute in Form eines hellgelben Feststoffs isoliert werden.

Schmelzpunkt:  $175\text{ }^{\circ}\text{C}$



**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 6.86 (m, 1 H, 1,2-Ar), 7.15-7.25 (m, 10 H, 1-Ar), 7.27-7.33 (m, 2 H, 1,2-Ar), 8.07 (m, 1 H, 1,2-Ar).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 128.32 (CH, 1,2-Ar), 128.57 (d,  $J_{\text{CP}}$  = 7.3 Hz, C-9), 128.74 (C-10), 131.73 (CH, 1,2-Ar), 132.69 (CH, 1,2-Ar), 133.05 (d,  $J_{\text{CP}}$  = 17.6 Hz, C-2), 133.11 (d,  $J_{\text{CP}}$  = 20.7 Hz, C-8), 134.42 (CH, 1,2-Ar), 137.93 (d,  $J_{\text{CP}}$  = 10.3 Hz, C-7), 141.91 (d,  $J_{\text{CP}}$  = 27.9 Hz, C-1), 171.00 (CO).

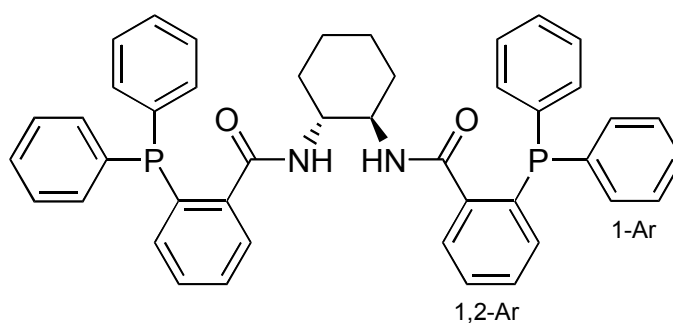
**$^{31}\text{P-NMR}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = - 4.68.

### 5.3.5 Synthese von (+)-1,2-Bis-N-(2-diphenylphosphinobenzoyl)-(1*R*,2*R*)-diamino-cyclohexan (**12**)

In einem 250 mL Schlenkkolben mit Rückflußkühler und Magnetrührkern wurden 1.78 g (15.6 mmol) (1*R*,2*R*)-1,2 Diamino-cyclohexan (**17**), 9.56 g (31.2 mmol) 2-Diphenylphosphinobenzoesäure (**16**), 6.44 g (31.2 mmol) frisch umkondensiertes Dicyclohexylcarbodiimid und eine Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin in 120 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  unter Argonatmosphäre gelöst. Anschließend wurde 16 h bei RT gerührt, wobei sich die Lösung selbst bis zum schwachen Sieden erhitzte und ein weißer Feststoff ausfiel. Zum Entfernen des entstandenen Dicyclohexylharnstoffs wurde über Celite abfiltriert. Nachfolgend wurde mit 200 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  nachgewaschen und das Lösungsmittel im Rotationsvakuum entfernt. Als Rückstand wurden 15.5 g eines schaumartigen gelblichen Rohproduktes erhalten. Der Feststoff wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und mit 155 g Kieselgel versetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsvakuum wurde pulvriges Kieselgel erhalten, das nun mit dem Rohprodukt des Liganden beladen war. Nun wurde eine Säule mit ausreichendem Volumen mit Kieselgel und Hexan / EE (7 : 1) als Laufmittel bis zur Hälfte befüllt. Das mit Amid **12** beladene Kieselgel wurde in Hexan / EE aufgeschlemmt und auf die halb gefüllte Säule aufgetragen. Es wurde mit Hexan / EE (7 : 1) chromatographiert, wobei das Amid **12** auf der Säule liegen blieb und zwei Fraktionen mit  $R_f$ -Werten von 0.20 und 0.37 abgetrennt werden konnten. Diese wurden nicht weiter untersucht. Anschließend wurde das Laufmittel nach Hexan/EE (1 : 1) gewechselt, wobei 10.33 g

(96%) des Liganden **12** nach Entfernen des Lösungsmittels und Trocknung im Hochvakuum als schaumartiger weißer Feststoff isoliert werden konnten.

$R_f = 0.42$  Hexan/EE (1:1)



**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.95\text{--}1.05$  (m, 2 H,  $-\text{CH}_2-$ ),  $1.16\text{--}1.24$  (m, 2 H,  $-\text{CH}_2-$ ),  $1.61\text{--}1.66$  (m, 2 H,  $-\text{CH}_2-$ ),  $1.80\text{--}1.86$  (d,  $J = 12.9$  Hz, 2 H,  $-\text{CH}_2-$ ),  $3.75\text{--}3.81$  (m, 2 H, CHN),  $6.42$  (d,  $J = 7.4$  Hz, 2 H,  $-\text{NH}-$ ),  $6.86\text{--}6.92$  (m, 2 H, H-Ar),  $7.16\text{--}7.31$  (m, 24 H, H-Ar),  $7.53\text{--}7.58$  (m, 2 H, H-Ar).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 24.59$  ( $-\text{CH}_2-$ ),  $31.89$  ( $-\text{CH}_2-$ ),  $53.77$  (s, CH),  $127.30$  (C-1,2-Ar),  $128.17\text{--}128.54$  (CH's),  $129.95$  (CH, 1,2-Ar),  $133.65$  (d,  $J_{\text{CP}} = 19.8$  Hz),  $134.04$  (CH, 1,2-Ar),  $136.40$  (d,  $J_{\text{CP}} = 21.3$  Hz),  $137.41\text{--}137.60$  (CH's, 1-Ar),  $140.51$  (d,  $J_{\text{CP}} = 24.3$  Hz, 1,2-Ar),  $168.99$  (CO).

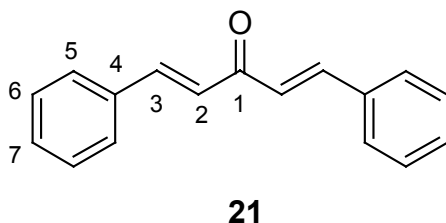
**$^{31}\text{P-NMR}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = -8.44$ .

## 5.4 Synthese von Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium-CHCl<sub>3</sub>

### 5.4.1 Synthese von Dibenzylidenaceton (**21**)

In einem 2 L Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Innenthermometer wurden 1 L Wasser, 800 mL Ethanol und 100 g (2.5 mol) NaOH vorgelegt und die entstandene Lösung mit einem Eisbad gekühlt. Anschließend wurde innerhalb von 30 min eine Lösung aus 29.04 g (0.5 mol) Aceton und 106.12 g (1 mol) frisch destilliertem Benzaldehyd hinzugegeben, so daß die Temperatur der Lösung nicht über 25 °C anstieg. Schon nach 2 min bildeten sich gelbe Flocken, die bald als gelbe Kristalle ausfielen. Daraufhin wurde die Reaktionsmischung für 1 h gerührt. Danach wurden die Kristalle über einem Büchnertrichter abfiltriert und gründlich mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung im Membranpumpenvakuum bei 40 °C wurden die Kristalle in siedendem EE umkristallisiert. Nach erneuter Filtration und Trocknung konnten 92.89 g (79%) des Ketons **21** als gelbe Kristalle isoliert werden.

**Schmelzpunkt:** 110 °C



**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.09 (d, <sup>3</sup>J = 16.2 Hz, 2 H, H-2), 7.39-7.43 (m, 6 H, H-6, 7), 7.61-7.64 (m, 4 H, H-5), 7.74 (d, <sup>3</sup>J = 15.9 Hz, 2 H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 125.23 (d, C-6), 128.20 (d, C-5), 128.78 (d, C-2), 130.31 (d, C-7), 134.59 (u, C-4), 143.11 (u, C-3), 188.64 (u, C-1).

### 5.4.2 Synthese von Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium·CHCl<sub>3</sub>

In einem ausgeheizten 500 mL Dreihalskolben mit Rückflußkühler und Magnetrührkern wurden unter Argonatmosphäre 9.2 g (39.2 mmol) Dibenzylidenaceton, 7.8 g (95 mmol) wasserfreies Natriumacetat und 2.1 g (11.8 mmol) Pd(II)Cl<sub>2</sub> in 260 mL absolutem Methanol suspendiert und 3 h bei 40 °C gerührt. Der dabei entstandene braunschwarze Feststoff wurde über eine Schutzgasfritte von der gelben Lösung abfiltriert und anschließend dreimal mit jeweils 5 mL entgastem Wasser gewaschen. Das Filtrat hatte eine milchig weiße Farbe. Danach wurde der Feststoff dreimal mit jeweils 6 mL Aceton gewaschen, wobei sich ein Teil des Feststoffs, erkennbar an der roten Farbe des Filtrats, löste. Durch Trocknung des Rückstandes im Vakuum wurde ein braunschwarzes Pulver erhalten, welches in 240 mL 40 °C warmen Chloroform gelöst wurde. Dabei darf die Temperatur 40 °C keinesfalls überschreiten und der Lösevorgang sollte nicht länger als 2-3 Minuten dauern, da es sonst zu der Bildung eines Pd-Spiegels kommt. Anschließend wurde die Lösung über eine Schutzgasfritte heiß filtriert. Das violette Filtrat wurde in einem Schlenkkolben aufgefangen und mit 340 mL abs. Ether versetzt. Der Kolben wurde über Nacht bei 2 °C gelagert, wobei sich ein Niederschlag aus feinen violetten Nadeln bildete. Filtration über eine Schutzgasfritte und Trocknung im Hochvakuum lieferten 4.10 g (67%) des Komplexes.

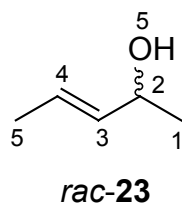
**Schmelzpunkt:** 134 °C unter Zersetzung

|                                                                                          |                |         |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------|
| Pd <sub>2</sub> C <sub>52</sub> H <sub>43</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> (1035.09) | ber.: C: 60.34 | H: 4.19 |
|                                                                                          | gef.: C: 60.60 | H: 4.52 |

## 5.5 Synthese der allylischen Alkohole

### 5.5.1 Synthese von ( $\pm$ )-(E)-3-Penten-2-ol (*rac*-23)

In einen ausgeheizten 2 L Dreihalskolben wurden unter Argonatmosphäre 25.86 g (1.06 mol) Magnesiumspäne und 100 mL abs. Ether gegeben. Nach Zugabe einiger Tropfen Methyljodid wurde der Kolben vorsichtig mit einem Heißluftföhn erhitzt, bis sich das Anspringen der Reaktion durch heftiges Sieden des Ethers bemerkbar machte. Dann wurde der Rest von insgesamt 150.6 g (1.06 mol) Methyljodid, gelöst in 350 mL Ether, langsam unter Eiskühlung innerhalb von 2 h zugetropft. Die Tropfgeschwindigkeit wurde dabei so eingestellt, daß der Ether nur schwach siedete. Nach beendeter Zugabe wurde für 1 h refluxiert. Danach wurde die Lösung mit einem Eisbad auf 0 °C abgekühlt und eine Lösung aus 55.9 g (0.79 mol) frisch destilliertem Crotonaldehyd (**22**), gelöst in 250 mL Ether, innerhalb von 2 h zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Lösung für 1 h bei RT gerührt und mit 185 mL einer gesättigten NH<sub>4</sub>Cl-Lösung unter Eisbadkühlung hydrolysiert. Nach erneutem Rühren für 1 h bei RT wurde die organische Phase von dem Feststoff abdekantiert und das Salz dreimal mit jeweils 100 mL Ether extrahiert. Zum Entfernen von Iodspuren wurde die organische Phase mit Natriumthiosulfatlösung gewaschen, die aus 1 g Natriumthiosulfat, gelöst in 50 mL Wasser, bestand. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel im Rotationsvakuum entfernt. Die Destillation im Membranpumpenvakuum bei 45 °C und 40 mbar ergab 39.9 g (59%) des Alkohols *rac*-23.

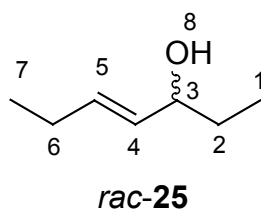


**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.12 (d, 3 H, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, 3 H, H-5), 1.57 (d, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 3 H, H-1), 2.28 (s, br, 1 H, H-6), 4.12 (quin, 1 H, H-4), 5.41 (ddq, <sup>3</sup>J = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, 1 H, H-3), 5.48-5.57 (m, 1 H, H-2).

**$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 17.68 (d, C-1), 23.46 (d, C-5), 68.84 (d, C-2), 125.57 (d, C-3), 135.71 (d, C-4).

### 5.5.2 Synthese von ( $\pm$ )-(*E*)-4-Hepten-3-ol (*rac*-**25**)

In einen ausgeheizten 500 mL Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter wurden 9.01 g (371 mmol) Magnesium und 40 mL abs. Ether gefüllt. Anschließend wurden etwa 5 mL von insgesamt 40.48 g (371 mmol) Ethylbromid, gelöst in 120 mL Ether, hinzuge tropft. Nach Anspringen der Reaktion, welches sich durch Sieden des Ethers bemerkbar machte, wurde der Rest des Ethylbromids so hinzuge tropft, daß die Lösung leicht siedete. Nachdem die Lösung 1 h refluxierte, wurde die Reaktionsmischung mit einer Eis / Kochsalzmischung auf 0 °C gekühlt und darauf folgend wurden 25 g (297 mmol) des (*E*)-2-Pentenals (**24**), gelöst in 100 mL Ether, langsam hinzuge tropft und nach vollständiger Zugabe noch 1 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung mit 100 mL gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung hydrolysiert und über Nacht gerührt. Die organische Phase wurde abdekantiert und der Rückstand dreimal mit Ether extrahiert. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phasen mit  $\text{MgSO}_4$  und Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsvakuum wurde der Rückstand im Membranpumpenvakuum bei 55 °C und 13 mbar destilliert. Es konnten 24.5 g (72%) des Allylalkohols *rac*-**25** als farbloses Öl isoliert werden.

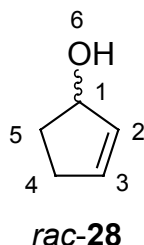


**$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.82 (t, 3 H,  $^3J$  = 7.4 Hz, H-1), 0.92 (t, 3 H,  $^3J$  = 7.7 Hz, H-7), 1.37-1.56 (m, 3 H, H-2, H-8), 1.93-2.02 (m, 2 H, H-6), 3.88 (q,  $^3J$  = 6.6 Hz, 1 H, H-3), 5.36 (ddt, 1 H,  $J_{trans}$  = 15.4,  $^3J$  = 7.2 Hz,  $^4J$  = 1.7 Hz, H-4), 5.60 (dtd, 1 H,  $J_{trans}$  = 15.4,  $^3J$  = 6.3 Hz,  $^4J$  = 0.8 Hz, H-5).

**$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 10.11 (d, C-1), 13.83 (d, C-7), 25.53 (u, C-6), 30.44 (u, C-2), 74.70 (d, C-3), 131.94 (d, C-5), 133.84 (d, C-4).

### 5.5.3 Synthese von ( $\pm$ )-2-Cyclopentenol (*rac*-28)

Ein 1 L Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Dreiwegehahn wurde mit 4.03 g (0,106 mol)  $\text{LiAlH}_4$ , 4.51 g (33.8 mmol)  $\text{AlCl}_3$  und 500 mL Ether unter Schutzgas befüllt. Über den Tropftrichter wurden 25 g (0,305 mol) 2-Cyclopentenon (**26**), gelöst in 200 mL Ether, hinzugegeben, wobei die Lösung zu sieden begann. Anschließend wurde die graue Suspension 3 h refluxiert. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung solange vorsichtig mit Wasser hydrolysiert, bis sich eine klebrige graue Masse abgesetzt hatte. Die darüber stehende organische Phase wurde abdekantiert und der graue Rückstand dreimal mit jeweils 200 mL Ether unter Rühren ausgekocht. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Rotationsvakuum entfernt. Nach Destillation (53 °C, 25 mbar) konnte Allylalkohol *rac*-28 in 18.2 g (71%) Ausbeute als farbloses Öl isoliert werden.



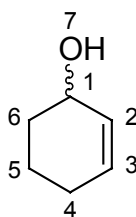
**$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.55-1.65 (m, 1 H, H-5), 2.09-2.22 (m, 2 H, H-4), 2.36-2.46 (m, 1 H, H-5), 3.01-3.15 (s, br, 1 H, H-6), 4.73-4.79 (m, 1 H, H-1), 5.71-5.76 (m, 1 H, H-3), 5.85-5.89 (m, 1 H, H-2).

**$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 31.27 (u, C-4), 33.34 (u, C-5), 77.39 (d, C-1), 133.54 (d, C-2), 134.80 (d, C-3).

### 5.5.4 Synthese von ( $\pm$ )-2-Cyclohexenol (*rac*-**29**)

#### 1. Durch Reduktion von 2-Cyclohexenon (**27**)

Ein 1 L Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Dreiwegehahn wurde mit 2.06 g (54.3 mmol)  $\text{LiAlH}_4$ , 2.30 g (17.3 mmol)  $\text{AlCl}_3$  und 300 mL Ether unter Schutzgas befüllt. Über den Tropftrichter wurden 15 g (0,156 mol) 2-Cyclohexenon (**27**), gelöst in 200 mL Ether, hinzuge tropft, wobei die Lösung zu sieden begann. Anschließend wurde die graue Suspension 3 h refluxiert. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung solange vorsichtig mit Wasser hydrolysiert, bis sich eine klebrige graue Masse abgesetzt hatte. Die darüber stehende organische Phase wurde abdekantiert und der graue Rückstand dreimal mit jeweils 200 mL Ether unter Rühren ausgekocht. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Rotationsvakuum entfernt. Nach Destillation (60 °C, 11 mbar) konnte Allylkohol *rac*-**29** in 11.12 g (73%) Ausbeute in Form eines farblosen Öls isoliert werden.



*rac*-**29**

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.54-2.05 (m, 7 H, H-4, H-5, H-6, H-7), 4.18 (s, 1 H, H-1), 5.72-5.76 (m, 1 H, H-2), 5.79-5.85 (m, 1 H, H-3).

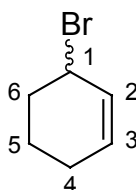
**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 19.04 (u, C-5), 15.15 (u, C-4), 32.09 (u, C-6), 65.58 (d, C-1), 129.96 (d, C-2/C-3), 130.62 (d, C-2/C-3).

## 2. Durch Ziegler-Wohl-Bromierung von Cyclohexen und anschließende Hydrolyse

### 2.1 Synthese von ( $\pm$ )-2-Cyclohexenylbromid (*rac*-**33**)

In einem 2 L Dreihalskolben mit Intensivkühler und Magnetrührkern wurden 32.9 (0.4 mol) Cyclohexen (**30**), 71.2 g (0.4 mol) N-Bromsuccinimid und 0.8 g (4.8 mmol) AIBN in 300 mL Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Der Reaktionskolben war dabei so groß wie möglich zu wählen, um die Reaktion besser kontrollieren zu können, da die Reaktionsmischung bei der Reaktion stark schäumt. Die Lösung wurde bis zum Refluxieren erhitzt. Nach etwa 10 min sprang die Reaktion an, was sich durch starkes Schäumen bemerkbar machte. Da die Reaktion stark exotherm war, wurde das Ölbad entfernt und durch ein Eisbad ersetzt. Nachdem die Reaktion an Heftigkeit verloren hatte, wurde noch 1 h bei RT gerührt. Das Ende der Reaktion zeigte sich durch das entstandene weiße Succinimid an, welches wegen seiner spezifisch geringeren Dichte nach Ablauf der Reaktion an der Oberfläche schwamm.

Zur Aufarbeitung der Reaktionsmischung wurde das Succinimid mit einem Büchnertrichter über eine Schicht Celite abfiltriert und das Lösungsmittel im Rotationsvakuum entfernt. Die Destillation des Rückstands bei 16 mbar und 82 °C im Membranpumpenvakuum ergab 34.8 g (54%) des Allylbromids *rac*-**33**.



*rac*-**33**

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.58-2.20 (m, 6 H, H-4, H-5, H-6), 4.79 (m, 1 H, H-1), 5.74-5.77 (m, 1 H, H-2), 5.83-5.88 (m, 1 H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 18.73 (u, C-5), 24.87 (u, C-4), 32.91 (u, C-6), 49.25 (d, C-1), 129.10 (d, C-2/C-3), 131.30 (d, C-2/C-3).

### 2.2 Synthese von ( $\pm$ )-2-Cyclohexenol (*rac*-**29**)

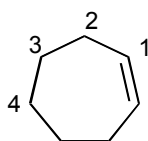
Ein 3 L Dreihalskolben mit Magnetrührkern und Rückflußkühler wurde mit 69.5 g (0.43 mol) ( $\pm$ )-2-Cyclohexenylbromid (*rac*-**33**), 90.7 g (1.08 mol) NaHCO<sub>3</sub> und mit

einer Lösung bestehend aus 760 mL Aceton und 500 mL Wasser befüllt. Die Lösung wurde für 1 h refluxiert und anschließend das Aceton im Rotationsvakuum entfernt. Die verbleibende wäßrige Lösung wurde dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und der Ether im Rotationsvakuum entfernt. Die Destillation des Rückstands bei 60 °C und 11 mbar im Membranpumpenvakuum ergaben 34.5 g (82%) des Allylkohols *rac*-**29**.

### 5.5.5 Synthese von ( $\pm$ )-2-Cycloheptenol (*rac*-**36**)

#### 1. Synthese von Cyclohepten (**31**)

In einen 250 mL Rundkolben mit Magnetrührkern und aufgesetzter Destillationsbrücke wurden 100 g (0.88 mol) Cycloheptanol (*rac*-**38**) und 50 g (0.51 mol) Phosphorsäure gegeben. Das Ölbad wurde auf 110 °C geheizt, wobei eine Mischung aus Cyclohepten (**31**) und Wasser bei einem Siedepunkt von 85 °C isoliert wurde. Zur Aufarbeitung wurde das Cyclohepten (**31**) dreimal mit jeweils 100 mL Ether aus der Zweiphasenmischung extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Ethers im Rotationsverdampfer wurde der Rückstand bei 114 °C destilliert und ergab **31** in 64.3 g (76%) Ausbeute als farbloses Öl.



**31**

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.48-1.55 (m, 4 H, H-3), 1.70-1.76 (m, 2 H, H-4), 2.13 (dt,  $^3J$  = 6.0 Hz,  $^3J$  = 4.7 Hz, 4 H, H-2), 5.80 (t,  $^3J$  = 3.6 Hz, 2 H, H-1).

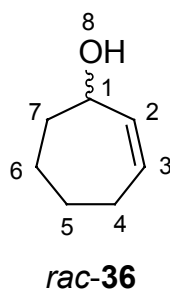
**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 27.77 (u, C-4), 29.45 (u, C-3), 32.48 (u, C-4), 132.64 (d, C-1).

## 2. Synthese von ( $\pm$ )-2-Cycloheptenol (*rac*-**36**) ausgehend von Cyclohepten (**31**)

In einem 2 L Dreihalskolben mit Intensivkühler und Magnetrührkern wurden 59.7 g (0.62 mol) Cyclohepten (**31**), 110.4 g (0.62 mol) N-Bromsuccinimid und 1.2 g (7.3 mmol) AIBN in 450 mL Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Der Reaktionskolben war dabei so groß wie möglich zu wählen, um die Reaktion besser kontrollieren zu können, da die Reaktionsmischung bei der Reaktion stark schäumt. Die Lösung wurde bis zum Refluxieren erhitzt. Nach etwa 10 min sprang die Reaktion an, was sich durch starkes Schäumen bemerkbar machte. Da die Reaktion stark exotherm war, wurde das Ölbad entfernt und durch ein Eisbad ersetzt. Nachdem die Reaktion an Heftigkeit verloren hatte, wurde noch 1 h bei RT gerührt. Das Ende der Reaktion zeigte sich durch das entstandene weiße Succinimid an, welches wegen seiner spezifisch geringeren Dichte nach Ablauf der Reaktion an der Oberfläche schwamm.

Zur Aufarbeitung der Reaktionsmischung wurde das Succinimid mit einem Büchnertrichter über eine Schicht aus Celite abfiltriert und das Lösungsmittel im Rotationsvakuum entfernt. Es konnten 131 g Rohprodukt isoliert werden, welches einen Reinheitsgrad von 80% laut GC aufwies und ohne weitere Aufreinigung komplett für die Synthese des ( $\pm$ )-2-Cycloheptenols (*rac*-**36**) eingesetzt wurde.

Für die anschließende Hydrolyse wurde das ( $\pm$ )-2-Cycloheptenylbromid (*rac*-**34**) in einen 2 L Dreihalskolben mit Magnetrührkern und Rückflußkühler überführt und eine Lösung bestehend aus 800 mL Aceton und 500 mL Wasser hinzugefügt. Anschließend wurden 157.5 g (1.88 mol) NaHCO<sub>3</sub> hinzugegeben, wobei die Lösung stark zu schäumen begann. Die Lösung wurde für eine Stunde refluxiert und anschließend das Aceton am Rotationsverdampfer entfernt. Die zurückbleibende wäßrige Phase wurde dreimal mit jeweils 100 mL Ether extrahiert und die vereinigten Phasen mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsvakuum wurde der Rückstand bei 81 °C und 20 mbar im Membranpumpenvakuum destilliert und ergab 42.54 g (61%) des Allylalkohols *rac*-**36** bezogen auf zwei Stufen ausgehend vom Cyclohepten (**31**) als farbloses Öl.



**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.26-2.19 (m, 8 H, H-4, H-5, H-6, H-7), 2.20-2.31 (s, br, 1 H, H-8), 4.36-4.41 (m, 1 H, H-1), 5.69-5.72 (m, 2 H, H-2, H-3).

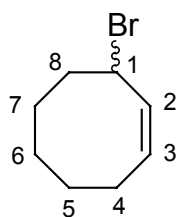
**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 27.07 (u, C-4 / C-5 / C-6), 27.27 (u, C-4 / C-5 / C-6), 28.97 (u, C-4 / C-5 / C-6), 37.03 (u, C-7), 72.33 (d, C-1), 130.12 (d, C-3), 138.21 (d, C-2).

### 5.5.6 Synthese von ( $\pm$ )-2-Cyclooctenol (*rac*-37)

#### 1. Synthese von ( $\pm$ )-2-Cyclooctenylbromid (*rac*-35)

In einem 2 L Dreihalskolben mit Intensivkühler und Magnetrührkern wurden 33.0 g (0.3 mol) Cycloocten (**32**), 53.4 g (0.3 mol) N-Bromsuccinimid und 0.6 g (3.7 mmol) AIBN in 300 mL Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Der Reaktionskolben war dabei so groß wie möglich zu wählen, um die Reaktion besser kontrollieren zu können, da die Reaktionslösung bei der Reaktion stark schäumt. Die Lösung wurde bis zum Refluxieren erhitzt. Nach etwa 15 min sprang die Reaktion an, was sich durch starkes Schäumen bemerkbar machte. Da die Reaktion stark exotherm war, wurde das Ölbad entfernt und durch ein Eisbad ersetzt. Nachdem die Reaktion an Heftigkeit verloren hatte, wurde noch 1 h bei RT gerührt. Das Ende der Reaktion zeigte sich durch das entstandene weiße Succinimid an, welches wegen seiner spezifischen geringeren Dichte nach Ablauf der Reaktion an der Oberfläche schwamm.

Zur Aufarbeitung der Reaktionsmischung wurde das Succinimid mit einem Büchnertrichter über eine Schicht Celite abfiltriert und das Lösungsmittel im Rotationsvakuum entfernt. Die Destillation des Rückstands bei 18 mbar und 87 °C im Membranpumpenvakuum ergab 36.5 g (64%) des Allylbromids *rac*-35.

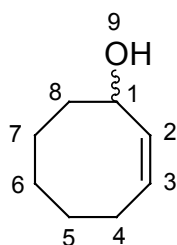
***rac-35***

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.24-1.72 (m, 6 H, H-5, H-6, H-7), 1.93-2.26 (m, 4 H, H-4, H-8), 4.92-4.99 (m, 1 H, H-1), 5.54-5.62 (m, 1 H, H-2), 5.74-5.80 (m, 1 H, H-3).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 26.04 (u, C-5 / C-6 / C-7), 26.51 (u, C-5 / C-6 / C-7), 26.92 (u, C-5 / C-6 / C-7), 29.38 (u, C-4), 41.22 (u, C-8), 49.29 (d, C-1), 130.02 (d, C-2), 133.44 (d, C-3).

## 2. Synthese von ( $\pm$ )-2-Cyclooctenol (*rac-37*)

Ein 500 mL Dreihalskolben mit Magnetrührkern und Rückflußkühler wurde mit 20.0 g (106 mmol) Bromid *rac-35*, 22.21 g (264 mmol)  $\text{NaHCO}_3$  und einer Lösung bestehend aus 190 mL Aceton und 120 mL Wasser befüllt. Die entstandene Lösung wurde für 1 h refluxiert und anschließend das Aceton im Rotationsvakuum entfernt. Die verbleibende wäßrige Lösung wurde dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und der Ether im Rotationsvakuum entfernt. Die Destillation des Rückstands bei 95 °C und 12 mbar im Membranpumpenvakuum ergab 11.4 g (84%) des Allylalkohols *rac-37*.

***rac-37***

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.33-1.69 (m, 6 H, H-5, H-6, H-7), 1.82-2.21 (m, 5 H, H-4, H-8, H-9), 4.61-4.69 (m, 1 H, H-2), 5.49-5.63 (m, 2 H, H-2, H-3).

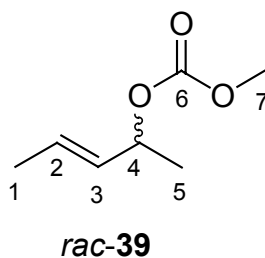
---

**$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 23.68 (u, C-5/C-6/C-7), 25.89 (u, C-5/C-6/C-7), 26.27 (u, C-5 / C-6 / C-7), 29.07 (u, C-4), 38.53 (u, C-8), 69.25 (d, C-1), 128.30 (d, C-2), 134.88 (d, C-3).

## 5.6 Synthese der allylischen Carbonate

### 5.6.1 Synthese von ( $\pm$ )-(*E*)-2-Pent-3-enylmethylcarbonat (*rac*-39)

Nach AAV 1 wurden 16.20 g (0.188 mol) (*E*)-3-Penten-2-ol (*rac*-23), 59.48 g (0.752 mol) Pyridin und eine Spatelspitze 4-DMAP in einem Dreihalskolben in 188 mL abs. THF gelöst. Bei 0 °C wurden 53.30 g (0.564 mol) Chlorameisensäuremethylester, gelöst in abs. 94 mL THF, langsam hinzuge tropft. Die dabei entstandene weiße Suspension wurde über Nacht rühren gelassen. Nach Überprüfung auf vollständigen Umsatz mittels GC wurde analog AAV 1 aufgearbeitet. Nach der Destillation bei 14 mbar und 58 °C im Membranpumpenvakuum konnten 22.12 g (82%) des Carbonats *rac*-39 als farbloses Öl isoliert werden.



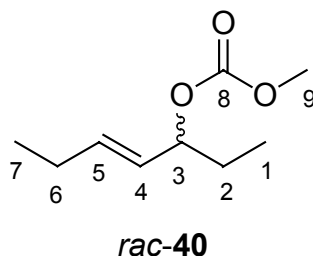
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.25-1.27 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz, 3 H, H-5), 1.60-1.63 (m, 3 H, H-1), 3.67 (s, 3 H, H-7), 5.03-5.11 (quin, 1 H, H-4), 5.38-5.46 (ddq, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.0 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.7 Hz, 1 H, H-3), 5.65-5.74 (dq, <sup>3</sup>*J* = 15.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.0 Hz, 1 H, H-2).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 17.86 (d, C-1), 20.54 (d, C-5), 54.51 (d, C-7), 75.48 (d, C-4), 129.03 (d, C-3), 130.36 (d, C-2), 155.19 (u, C-6).

### 5.6.2 Synthese von ( $\pm$ )-(*E*)-3-Hept-4-enylmethylcarbonat (*rac*-40)

Nach AAV 1 wurden 20 g (0.175 mol) ( $\pm$ )-(*E*)-4-Hepten-3-ol (*rac*-25), 55.45 g (0.701 mol) Pyridin und eine Spatelspitze 4-DMAP in einem Dreihalskolben in 175 mL abs. THF gelöst. Bei 0 °C wurde 49.61 g (0.525 mol) Chlorameisensäuremethylester, gelöst in 88 mL THF, langsam hinzuge tropft. Die dabei entstandene weiße Suspension wurde über Nacht gerührt. Nach Überprüfung auf vollständigen Umsatz

mittels GC wurde analog AAV 1 aufgearbeitet. Nach der Destillation bei 12 mbar und 82 °C im Membranpumpenvakuum konnten 27.52 g (91%) des Carbonats *rac*-**40** als farbloses Öl isoliert werden.

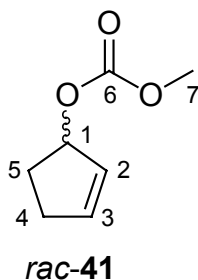


**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.87 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 3 H, H-1/7), 0.96 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 3 H, H-1/7), 1.52-1.74 (m, 2 H, H-2), 2.03 (quin, *J* = 6.7 Hz, 1 H, H-6), 3.72 (s, 3 H, H-9), 4.91 (q, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, 1 H, H-3), 5.36 (ddt, *J*<sub>trans</sub> = 15.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.6 Hz, 1 H, H-4), 5.78 (dtd, *J*<sub>trans</sub> = 15.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.3 Hz, <sup>4</sup>*J* = 0.8 Hz, 1 H, H-5).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 9.81 (d, C-1/7), 13.48 (d, C-1/7), 25.52 (u, C-2/6), 27.87 (u, C-2/6), 54.71 (d, C-9), 80.94 (d, C-3), 126.65 (d, C-4), 137.06 (d, C-5), 155.46 (u, C-8).

### 5.6.3 Synthese von (±)-2-Cyclopentenylmethylcarbonat (*rac*-**41**)

Nach AAV 1 wurden 15.95 g (0.190 mol) (±)-2-Cyclopentenol (*rac*-**28**), 60.04 g (0.759 mol) Pyridin und eine Spatelspitze 4-DMAP in einem Dreihalskolben in 190 mL abs. THF gelöst. Bei 0 °C wurden 53.77 g (0.569 mol) Chlorameisensäuremethylester, gelöst in 95 mL THF, langsam hinzuge tropft. Die dabei entstandene weiße Suspension wurde über Nacht gerührt. Nach Überprüfung auf vollständigen Umsatz mittels GC wurde analog AAV 1 aufgearbeitet. Nach der Destillation bei 11 mbar und 57 °C im Membranpumpenvakuum konnten 22.42 g (83%) des Carbonats *rac*-**41** als farbloses Öl isoliert werden.



**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.87-1.96 (m, 1 H, H-5), 2.24-2.38 (m, 2 H, H-4), 2.48-2.59 (m, 1 H, H-5), 3.76 (s, 3 H, H-7), 5.60-5.65 (m, 1 H, H-1), 5.85-5.89 (m, 1 H, H-2), 6.13 (m, 1 H, H-3).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 29.68 (u, C-4 / 5), 31.05 (u, C-4 / 5), 54.41 (d, C-7), 84.08 (d, C-1), 125.56 (d, C-2), 132.30 (d, C-3), 155.40 (u, C-6).

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3$  (142.15)

ber.: C: 59.14

H: 7.09

gef.: C: 58.98

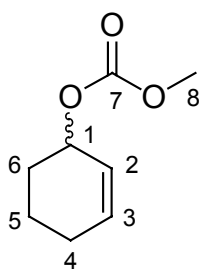
H: 7.07

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  = 142 ( $\text{M}^+$ , 1), 97 (22), 83 (84), 67 (100), 66 (72), 65 (15), 59 (13), 55 (17).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu}$  = 2957 (m), 2856 (w), 1744 (s), 1444 (s), 1368 (w), 1342 (s), 1308 (m), 1267 (s), 1162 (w), 1030 (s), 1005 (m), 952 (m), 883 (m), 796 (m), 740 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 5.6.4 Synthese von ( $\pm$ )-2-Cyclohexenylmethylcarbonat (*rac*-42)

Nach AAV 1 wurden 12.87 g (0.131 mol) ( $\pm$ )-2-Cyclohexenol (*rac*-29), 41.49 g (0.525 mol) Pyridin und eine Spatelspitze 4-DMAP in einem Dreihalskolben in 131 mL abs. THF gelöst. Bei 0 °C wurden 37.13 g (0.393 mol) Chlorameisensäuremethylester, gelöst in 66 mL abs. THF, langsam hinzugegeben. Die dabei entstandene weiße Suspension wurde über Nacht gerührt. Nach Überprüfung auf vollständigen Umsatz mittels GC wurde analog AAV 1 aufgearbeitet. Nach der Destillation bei 11 mbar und 77 °C im Membranpumpenvakuum konnten 18.05 g (88%) des Carbonats *rac*-42 als farbloses Öl isoliert werden.

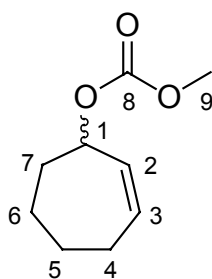
***rac-42***

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.56-2.13 (m, 6 H, H-4/5/6), 3.76 (s, 3 H, H-8), 5.09 (m, 1 H, H-1), 5.72-5.78 (ddt, 1 H, <sup>3</sup>*J* = 10.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.2 Hz, H-2), 5.95 (dtd, 1 H, <sup>3</sup>*J* = 10.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.7 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.1 Hz, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 18.90 (u, C-4), 25.17 (u, C-5), 28.54 (u, C-6), 54.81 (d, C-8), 72.16 (d, C-1), 125.12 (d, C-2), 133.53 (d, C-3), 155.64 (u, C-7).

### 5.6.5 Synthese von (±)-2-Cycloheptenylmethylcarbonat (*rac-43*)

Nach AAV 1 wurden 42.44 g (0.378 mol) (±)-2-Cycloheptenol (*rac-36*), 119.71 g (1.51 mol) Pyridin und eine Spatelspitze 4-DMAP in einem Dreihalskolben in 378 mL abs. THF gelöst. Bei 0 °C wurden langsam 107.26 g (1.14 mmol) Chlorameisensäuremethylester, gelöst in 189 mL THF, hinzugetropft. Die dabei entstandene weiße Suspension wurde über Nacht gerührt. Nach Überprüfung auf vollständigen Umsatz mittels GC wurde analog AAV 1 aufgearbeitet. Nach der Destillation bei 0.5 mbar und 37 °C im Hochvakuum konnten 54.17 g (84%) des Carbonats *rac-43* als farbloses Öl isoliert werden.

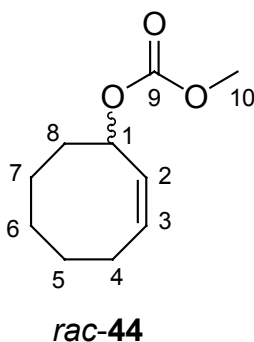
***rac-43***

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.90-2.27 (m, 8 H, H-4 / 5 / 6 / 7), 3.78 (s, 3 H, H-9), 5.22-5.31 (m, 1 H, H-1), 5.71 (d, 1 H,  $^3J$  = 11.5 Hz, H-2), 5.81-5.88 (m, 1 H, H-3).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 26.37 (u, C-4 / 5 / 6 / 7), 26.46 (u, C-4 / 5 / 6 / 7), 28.39 (u, C-4 / 5 / 6 / 7), 32.73 (u, C-4 / 5 / 6 / 7), 54.51 (d, C-9), 78.15 (d, C-1), 131.65 (d, C-2 / 3), 132.77 (d, C-2 / 3), 155.15 (u, C-8).

### 5.6.6 Synthese von ( $\pm$ )-2-Cyclooctenylmethylcarbonat (*rac*-44)

Nach AAV 1 wurden 11.39 g (90.3 mmol) ( $\pm$ )-2-Cyclooctenol (*rac*-37), 28.57 g (361 mmol) Pyridin und eine Spatelspitze 4-DMAP in einem Dreihalskolben in 90 mL THF gelöst. Bei 0 °C wurden 25.61 g (271 mmol) Chlorameisensäuremethylester, gelöst in 45 mL abs. THF, langsam hinzugegeben. Die dabei entstandene weiße Suspension wurde über Nacht gerührt. Nach Überprüfung auf vollständigen Umsatz mittels GC wurde analog AAV 1 aufgearbeitet. Nach der Destillation bei 14 mbar und 110 °C im Membranpumpenvakuum konnten 15.1 g (91%) des Carbonats *rac*-44 als farbloses Öl isoliert werden.



**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.35-2.30 (m, 10 H, H-4 / 5 / 6 / 7 / 8), 3.77 (s, 3 H, H-10), 5.48-5.56 (m, 2 H, H-1, H-2), 5.67-5.74 (m, 1 H, H-3).

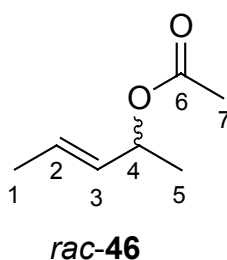
**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 23.24 (u, C-4 / 5 / 6 / 7 / 8), 25.79 (u, C-4 / 5 / 6 / 7 / 8), 26.33 (u, C-4 / 5 / 6 / 7 / 8), 28.76 (u, C-4 / 5 / 6 / 7 / 8), 34.94 (u, C-4 / 5 / 6 / 7 / 8), 54.47 (d, C-10), 76.29 (d, C-1), 129.91 (d, C-2 / 3), 129.95 (d, C-2 / 3), 155.11 (u, C-9).

## 5.7 Synthese der allylischen Acetate

### 5.7.1 Synthese von ( $\pm$ )-(*E*)-2-Pent-3-enylacetat (*rac*-46)

In einem 250 mL Dreihalskolben mit Rückflußkühler und Magnetrührkern wurden 12.7 g (0.147 mol) ( $\pm$ )-(*E*)-3-Penten-2-ol (*rac*-23) und 62 mL (60.14 g, 0.760 mol) Pyridin vorgelegt. Über einen Tropftrichter wurden 13.90 mL (15.00 g, 0.147 mol) Essigsäureanhydrid hinzuge tropft, wobei sich die Lösung auf etwa 70 °C erhitzte. Die Reaktionsmischung wurde für weitere 20 h gerührt. Dann wurde nach vollständigem Umsatz mit 100 mL eisgekühlter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung hydrolysiert, um das überschüssige Essigsäureanhydrid zu zerstören und anschließend mit 100 mL Pentan versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase noch zweimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zum Entfernen des Pyridins mit 5%iger HCl-Lösung gewaschen, bis die Waschlösung einen pH-Wert von pH = 1 aufwies. Danach wurde jeweils einmal mit 100 mL gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und mit 100 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und anschließend mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Pentans im Rotationsvakuum wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie Pentan/EE (20:1) gereinigt, wobei 13.94 g (74%) des Acetats *rac*-46 in Form eines farblosen Öls isoliert wurden.

R<sub>f</sub> = 0.35 Pentan/EE (20:1)



**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.28 (d, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 3 H, H-5), 1.68 (dm, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 3 H, H-1), 2.01 (s, 3 H, H-7), 5.30 (quin, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 1 H, H-4), 5.47 (ddq, J<sub>trans</sub> = 15.4 Hz, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 1 H, H-3), 5.66-5.76 (m, 1 H, H-2).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 17.76 (d, C-1), 20.43 (d, C-5), 21.44 (d, C-7), 71.12 (d, C-4), 127.14 (d, C-3), 130.92 (d, C-2), 170.06 (u, C-6).

---

|                                                        |                |         |
|--------------------------------------------------------|----------------|---------|
| C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> (128.17) | ber.: C: 65.60 | H: 9.44 |
|                                                        | gef.: C: 65.42 | H: 9.52 |

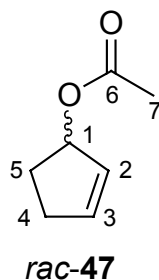
**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  = 128 ( $M^+$ , 2), 86 (100), 85 (34), 71 (58), 69 (37), 68 (23), 67 (60), 53 (26).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu}$  = 2981 (m), 2937 (m), 1739 (s), 1679 (w), 1450 (m), 1372 (s), 1242 (s), 1139 (w), 1123 (w), 1042 (s), 1016 (m), 966 (m), 942 (m), 845 (w), 611 (w) cm<sup>-1</sup>.

### 5.7.2 Synthese von ( $\pm$ )-2-Cyclopentenylacetat (*rac*-47)

In einem 250 mL Dreihalskolben mit Rückflußkühler und Magnetrührkern wurden 18.2 g (0.216 mol) ( $\pm$ )-2-Cyclopentenol (*rac*-28) und 91 mL (88.27 g, 1.12 mol) Pyridin vorgelegt. Über einen Tropftrichter wurden 20.4 mL (22.05 g, 0.216 mol) Essigsäureanhydrid hinzugegeben, wobei sich die Lösung auf etwa 70 °C erhitzte. Die Reaktionsmischung wurde für weitere 20 h gerührt. Dann wurde nach vollständigem Umsatz mit 100 mL eiskühler NaHCO<sub>3</sub>-Lösung hydrolysiert, um das überschüssige Essigsäureanhydrid zu zerstören und anschließend mit 100 mL Pentan versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase noch zweimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zum Entfernen des Pyridins mit 5%iger HCl-Lösung gewaschen, bis die Waschlösung einen pH-Wert von pH = 1 aufwies. Danach wurde jeweils einmal mit 100 mL gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und mit 100 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und anschließend mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Pentans im Rotationsvakuum wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie Pentan / EE (20:1) gereinigt, wobei Acetat *rac*-47 in 22.12 g (81%) Ausbeute als farbloses Öl isoliert wurde.

$R_f$  = 0.33 Pentan/EE (20:1)



**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.71-1.80 (m, 1 H, H-5), 1.96 (s, 3 H, H-7), 2.17-2.31 (m, 2 H, H-4), 2.40-2.50 (m, 1 H, H-5), 5.60-5.65 (m, 1 H, H-1), 5.74-5.78 (m, 1 H, H-2), 6.02-6.06 (m, 1 H, H-3).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 21.58 (d, C-7), 30.05 (u, C-4 / 5), 31.34 (u, C-4 / 5), 80.65 (d, C-1), 129.43 (d, C-2), 137.61 (d, C-3), 171.03 (u, C-6).

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2$  (126.15)

ber.: C: 66.65

H: 7.99

gef.: C: 66.45

H: 7.97

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  = 126 ( $\text{M}^+$ , 2), 84 (21), 83 (39), 67 (54), 66 (100), 65 (23), 55 (18).

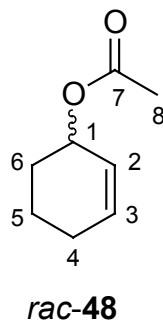
**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu}$  = 2943 (m), 2857 (w), 1733 (s), 1455 (w), 1436 (w), 1375 (m), 1362 (s), 1245 (s), 1161 (w), 1112 (w), 1034 (s), 961 (m), 918 (w), 903 (w), 881 (w), 736 (w), 609 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

### 5.7.3 Synthese von ( $\pm$ )-2-Cyclohexenylacetat (*rac*-48)

#### 1. Synthese von ( $\pm$ )-2-Cyclohexenylacetat (*rac*-48) mit Essigsäureanhydrid

In einem 500 mL Dreihalskolben mit Rückflußkühler und Magnetrührkern wurden 162 mL Essigsäureanhydrid (175 g, 1,71 mol) und eine Spatelspitze Natriumacetat vorgelegt. Nach Zugabe von 30 g (0.306 mol) ( $\pm$ )-2-Cyclohexenol (*rac*-29) wurde die Lösung für 3 h refluxiert (Ölbadtemperatur 170 °C). Die Reaktionslösung wurde nach vollständigem Umsatz mit 100 mL eisgekühlter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung hydrolysiert, um das überschüssige Essigsäureanhydrid zu zerstören, und anschließend mit 100 mL Pentan versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase

noch zweimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Pentans im Rotationsvakuum wurde im Membranpumpenvakuum bei 23 mbar und 65 °C destilliert, wobei 38.75 g (90%) des Acetats *rac*-**48** als farbloses Öl isoliert wurden.



**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.58-1.92 (m, 6 H, H-4 / 5 / 6), 2.04 (s, 3 H, H-8), 5.21-5.28 (m, 1 H, H-1), 5.70-5.78 (m, 1 H, H-2), 5.93 (dtd,  $^3J_{\text{cis}}$  = 10.2 Hz,  $^3J$  = 3.9 Hz,  $^4J$  = 1.4 Hz, 1H, H-3).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 18.88 (u, C-5), 21.35 (d, C-8), 24.87 (u, C-4), 28.29 (u, C-6), 67.97 (d, C-1), 125.59 (d, C-2), 132.41 (d, C-3), 170.43 (u, C-7).

## 2. Synthese von ( $\pm$ )-2-Cyclohexenylacetat (*rac*-**48**) mit Acetylchlorid

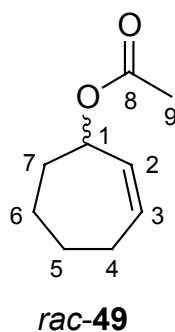
In einem Dreihalskolben mit Tropftrichter und Magnetrührkern wurden unter Argonatmosphäre 11.7 g (119 mmol) ( $\pm$ )-2-Cyclohexenol (*rac*-**29**) in 250 mL Ether gelöst und mit einem Eisbad auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden nacheinander 36.2 g (357 mmol) Triethylamin und 11.23 g (143 mmol) Acetylchlorid hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 22 h wurde die Reaktionsmischung mit 100 mL Wasser hydrolysiert und anschließend dreimal mit jeweils 100 mL Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Pentan / Ether (20:1) chromatographiert und ergab Acetat *rac*-**48** in einer Ausbeute von 13.84 g (83%) als farbloses Öl.

$R_f$  = 0.39 Pentan / Ether (20:1)

#### 5.7.4 Synthese von ( $\pm$ )-2-Cycloheptenylacetat (*rac*-49)

In einem 500 mL Dreihalskolben mit Rückflußkühler und Magnetührkern wurden 71.5 mL (77.2 g, 0.756 mol) Essigsäureanhydrid und eine Spatelspitze Natriumacetat vorgelegt. Nach Zugabe von 15.4 g (0.137 mol) ( $\pm$ )-2-Cycloheptenol (*rac*-36) wurde die Lösung für 3 h refluxiert (Ölbadtemperatur 170 °C). Die Reaktionslösung wurde nach vollständigem Umsatz mit 100 mL eisgekühlter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung hydrolysiert, um das überschüssige Essigsäureanhydrid zu zerstören, und anschließend mit 100 mL Pentan versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase noch zweimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Pentans im Rotationsvakuum wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie Pentan / Ether (2 : 1) isoliert und ergab Acetat *rac*-49 in 17.9 g (85%) Ausbeute in Form eines farblosen Öls.

R<sub>f</sub> = 0.68 Pentan / EE (2 : 1)



**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.35-2.25 (m, 11 H, H-4 / 5 / 6 / 7 / 9), 5.36-5.43 (m, 1 H, H-1), 5.60-5.66 (m, 1 H, H-2), 5.78-5.86 (m, 1 H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 21.69 (d, C-9), 26.89 (u, C-4 / 5 / 6 / 7), 26.93 (u, C-4 / 5 / 6 / 7), 28.78 (u, C-4 / 5 / 6 / 7), 33.15 (u, C-4 / 5 / 6 / 7), 74.53 (d, C-1), 131.70 (d, C-2), 133.84 (d, C-3), 170.50 (u, C-8).

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$  (154.21)

ber.: C: 70.10

H: 9.15

gef.: C: 69.99

H: 9.21

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  = 154 ( $\text{M}^+$ , 7), 112 (23), 111 (13), 97 (19), 95 (11), 94 (40), 93 (13), 83 (13), 79 (100), 77 (12), 67 (11), 55 (15).

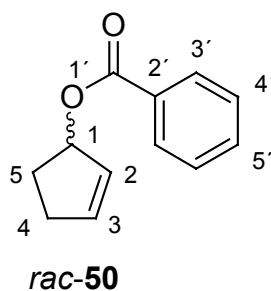
**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu}$  = 3029 (w), 2929 (s), 2857 (m), 1737 (s), 1446 (m), 1372 (m), 1244 (s), 1025 (m), 984 (w), 692 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

## 5.8 Synthese diverser 2-Cyclopentenyllderivate

### 5.8.1 Synthese von ( $\pm$ )-Benzoessäurecyclopent-2-enylester (*rac*-50)

In einem 100 mL Schlenkkolben wurden unter Argonatmosphäre 1.00 g (11.89 mmol) ( $\pm$ )-2-Cyclopentenol (*rac*-28), 2.01 g (14.30 mmol) Benzoylchlorid, 2.82 g (35.65 mmol) Pyridin und eine Spatelspitze 4-DMAP in 20 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst. Die Lösung erwärmte sich leicht und nach 2 h begann sich ein weißer Niederschlag zu bilden. Nach Reaktion über Nacht konnte im DC kein Alkohol *rac*-28 mehr nachgewiesen werden. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung mit 40 mL Ether versetzt und dann mit 20 mL Wasser hydrolysiert. Die Reaktionsmischung wurde in einen Scheidetrichter überführt und mit 5%iger HCl-Lösung neutral gewaschen. Anschließend wurde mit jeweils 50 mL gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung sowie gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel im Rotationsvakuum entfernt. Die Säulenchromatographie über Kieselgel mit Pentan / Ether (20:1) erbrachte den Ester *rac*-50 in 2.21 g (99%) Ausbeute in Form eines farblosen Öls.

$R_f = 0.25$  Pentan / Ether (20:1)



**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.92\text{--}2.02$  (m, 1 H, H-5),  $2.33\text{--}2.45$  (m, 2 H, H-4),  $2.54\text{--}2.64$  (m, 1 H, H-5),  $5.93\text{--}5.97$  (m, 2 H, H-1, H-2),  $6.14\text{--}6.18$  (m, 1 H, H-3),  $7.39\text{--}7.44$  (m, 2 H, H-4'),  $7.50\text{--}7.56$  (m, 1 H, H-5'),  $8.01\text{--}8.06$  (m, 2 H, H-3').

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 29.85$  (C-4, u),  $31.13$  (C-5, u),  $80.99$  (C-1, d),  $128.06$  (C-2, d),  $129.19$  (C-4', d),  $129.36$  (C-3', d),  $130.49$  (C-2', u),  $132.53$  (C-5', d),  $137.46$  (C-3, d),  $166.29$  (C-1', u).

$C_{12}H_{12}O_2$  (188.2)

ber.: C: 76.57

H: 6.43

gef.: C: 76.37

H: 6.60

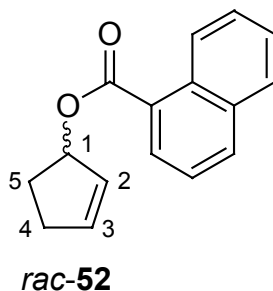
**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  = 188 ( $M^+$ , 53), 143 (13), 105 (100), 83 (59), 77(43), 67 (86), 66 (47), 65 (10), 51 (15).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu}$  = 3061 (w), 2972 (w), 2942 (w), 2854 (w), 1714 (s), 1602 (w), 1451 (m), 1366 (w), 1338 (m), 1313 (m), 1273 (s), 1176 (m), 1114 (s), 1070 (m), 1028 (s), 947 (m), 886 (m), 712 (s), 688 (w)  $cm^{-1}$ .

### 5.8.2 Synthese von ( $\pm$ )-1-Naphthoesäurecyclopent-2-enylester (*rac*-52)

In einem 100 mL Schlenkkolben wurden unter Argonatmosphäre 1.00 g (11.89 mmol) ( $\pm$ )-2-Cyclopentenol(*rac*-28), 2.72 g (14.27 mmol) 1-Naphthoylchlorid, 2.82 g (35.68 mmol) Pyridin und eine Spatelspitze 4-DMAP in 20 mL  $CH_2Cl_2$  gelöst. Die Lösung erwärmte sich leicht und nach 2 h begann sich ein weißer Niederschlag zu bilden. Nach Reaktion über Nacht konnte im DC kein Alkohol *rac*-28 mehr nachgewiesen werden. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung mit 40 mL Ether versetzt und dann mit 20 mL Wasser hydrolysiert, in einen Scheidetrichter überführt und mit 5%iger HCl-Lösung neutral gewaschen. Anschließend wurde mit gesättigter  $NaHCO_3$ -Lösung sowie gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit  $MgSO_4$  getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel im Rotationsvakuum entfernt. Nach der Säulenchromatographie über Kieselgel mit Pentan / Ether (20:1) konnte *rac*-52 in 2.81 g (99%) Ausbeute als farbloses Öl isoliert werden.

$R_f$  = 0.30 Pentan / Ether (20:1)



**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 2.01-2.09 (m, 1 H, H-5), 2.32-2.50 (m, 2 H, H-4), 2.54-2.66 (m, 1 H, H-5), 6.00-6.08 (m, 2 H, H-1, H-2), 6.16-6.19 (m, 1 H, H-3), 7.42-7.52 (m, 2 H, Ar-H), 7.56-7.62 (m, 1 H, Ar-H), 7.82-7.86 (m, 1 H, Ar-H), 7.94-7.98 (m, 1 H, Ar-H), 8.13-8.16 (m, 1 H, Ar-H), 8.88-8.94 (m, 1 H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 29.91 (u, C-4 / 5), 31.15 (u, C-4 / 5), 81.10 (d, C-1), 124.26 (d, Ar-H), 125.61 (d, Ar-H), 125.90 (d, Ar-H), 127.40 (u, Ar-H), 127.47 (d, Ar-H), 128.28 (d, C-2), 129.19 (d, Ar-H), 129.82 (d, Ar-H), 131.11 (u, Ar-H), 132.87 (d, Ar-H), 133.59 (u, Ar-H), 137.61 (d, C-3), 167.32 (u, C=O).

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> (238.28)

ber.: C: 80.65

H: 5.92

gef.: C: 80.62

H: 5.92

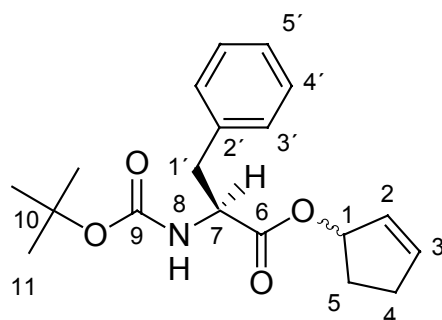
**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  = 238 (M<sup>+</sup>, 23), 173 (10), 172 (10), 155 (30), 127 (27), 67 (19).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu}$  = 3054 (w), 2971 (w), 2943 (w), 2853 (w), 1709 (s), 1593 (w), 1576 (w), 1510 (m), 1453 (w), 1364 (w), 1337 (m), 1277 (s), 1244 (s), 1197 (s), 1135 (s), 1073 (w), 1030 (s), 1009 (m), 947 (w), 887 (w), 814 (w), 783 (s), 732 (w), 512 (w) cm<sup>-1</sup>.

### 5.8.3 Synthese von (S)-Boc-Phenylalanin-(rac)-cyclopent-2-enylester (51)

In einem 100 mL Schlenkkolben wurden unter Argonatmosphäre 2.31 g (14.24 mmol) Carbonyldiimidazol (**54**) und 3.79 g (14.29 mmol) (S)-Boc-Phenylalanin ((S)-**53**) in 30 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Nach 3 h Reaktionszeit wurde 1 g (11.89 mmol) (±)-2-Cyclopentenol (*rac*-**28**) hinzugetropft und die Lösung über Nacht rühren gelassen. Am nächsten Tag konnte kein Edukt *rac*-**28** mehr nachgewiesen werden und die Reaktionsmischung wurde mit 10 mL Wasser hydrolysiert und anschließend im Rotationsvakuum das Lösungsmittel entfernt. Zum Entfernen von Wasserresten wurde der Rückstand in Ether gelöst und mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsvakuum wurde ein honigfarbendes Öl erhalten, welches über Kieselgel mit Pentan / Ether (2:1) chromatographiert wurde, wobei **51** in 3.31 g (84%) Ausbeute als farbloses Öl isoliert werden konnten.

$R_f = 0.44$  Pentan/Ether (2:1)



(1*R*)-**51**+(1*S*)-**51**

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.40\text{--}1.43$  (s, 9 H, H-11), 1.67–1.84 (m, 1 H, H-5), 2.17–2.36 (m, 2 H, H-4), 2.42–2.55 (m, 1 H, H-5), 3.01–3.13 (m, 2 H, H-1'), 4.49–4.57 (m, 1 H, H-7), 4.99 (d,  $^3J = 7.7$  Hz, 1 H, H-8), 5.62–5.80 (m, 2 H, H-1, H-2), 6.08–6.15 (m, 1 H, H-3), 7.11–7.17 (m, 2 H, H-3'), 7.20–7.31 (m, 3 H, H-4', H-5').

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 28.26$  (d, C-11), 29.59 (u, C-4), 31.01 (u, C-5), 38.27 (u, C-1'), 54.39 (d, C-7), 79.62 (u, C-10), 81.57 (d, C-1), 126.72 (d, C-5'), 128.23 (d, C-3'), 128.67 (d, C-2), 129.29 (d, C-4') 135.90 (u, C-2'), 137.97 (c, C-3), 154.30 (u, C-9), 171.44 (u, C-6).

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_4$

ber.: C: 68.86

H: 7.60

N: 4.23

gef.: C: 68.51

H: 7.23

N: 3.88

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu} = 3386$  (s), 3060 (w), 3031 (w), 2974 (m), 2934 (m), 2860 (w), 1727 (s), 1692 (s), 1525 (s), 1451 (m), 1388 (w), 1369 (m), 1342 (w), 1270 (s), 1222 (m), 1168 (s), 1111 (w), 1082 (w), 1055 (m), 1030 (s), 970 (w), 885 (m), 856 (w), 755 (m), 733 (w), 700 (m), 614 (w), 566 (w), 490 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (CI, Isobutan):**  $m/z = 332$  ( $\text{M}^+$ , 2), 266 (47), 211 (12), 210 (100).

## 5.9 Synthese der Nukleophile

### 5.9.1 Kaliumthioacetat (**57**)

Kaliumthioacetat (**57**) wurde käuflich bei der Firma Acros erworben und nicht weiter aufgereinigt.

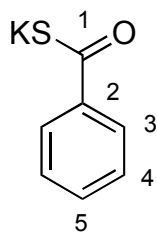
### 5.9.2 Synthese von Kaliumthiobenzoat (**58**) und Caesiumthiobenzoat (**59**)

Die zur Darstellung von Kaliumthiobenzoat (**58**) verwendete Thiobenzoessäure (**56**) wurde von der Firma Acros käuflich erworben und wies einen Reinheitsgrad von 90% laut Hersteller auf.

In einem 250 mL Rundkolben wurden 10 g (72.4 mmol) Thiobenzoessäure (**56**) in 100 mL Ethanol gelöst. Anschließend wurde solange festes Kaliumhydroxid hinzugegeben, bis ein pH-Wert von pH = 7 erreicht wurde, wobei nach jeder Zugabe bis zum vollständigen Auflösen des Kaliumhydroxids gewartet wurde. Danach wurde das Lösungsmittel im Rotationsvakuum entfernt. Der Rückstand wurde in einer minimalen Menge heißen Ethanols (50 °C) gelöst und durch Zugabe von Pentan wieder ausgefällt. Zur Vervollständigung der Kristallisation wurde die Lösung über Nacht bei 2 °C gelagert. Nach Filtration und Trocknung konnte Thiobenzoat **58** in 10.72 g (84%) Ausbeute als hellgelbe Kristallblättchen erhalten werden.

Alternativ ließ sich Kaliumthiobenzoat (**58**) aus heißem EE umkristallisieren, wobei Thiocarboxylat **58** in 9.31 g (73%) Ausbeute als gelbes Pulver erhalten wurde. Im NMR konnten keine Unterschiede in der Reinheit bei den beiden Kristallisationsprodukten erkannt werden.

In analoger Weise wurden 10 g (72.4 mmol) Thiobenzoessäure (**56**) in 100 mL Ethanol gelöst und solange mit Caesiumhydroxid-Monohydrat versetzt, bis ein pH-Wert von 7 erreicht wurde. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsvakuum wurde der Rückstand in heißem EE umkristallisiert und ergab Thiobenzoat **59** in 14.7 g (75%) Ausbeute als gelblich kristallines Pulver.

**58**

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 7.45-7.51 (m, 2 H, H-3), 7.52-7.57 (m, 1 H, H-5), 7.88-7.92 (m, 2 H, H-4).

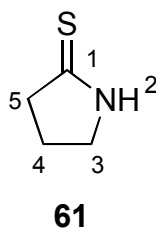
**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 128.40 (d, C-3), 128.90 (d, C-4), 131.34 (d, C-5), 136.31 (u, C-2), 175.78 (u, C-1).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 3052 (w), 1584 (w), 1518 (s), 1383 (w), 1300 (w), 1201 (s), 1165 (m), 946 (s), 775 (m), 692 (m), 655 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

|                                           |                |         |
|-------------------------------------------|----------------|---------|
| $\text{C}_7\text{H}_5\text{KOS}$ (176.28) | ber.: C: 47.69 | H: 2.86 |
|                                           | gef.: C: 47.83 | H: 2.97 |

### 5.9.3 Synthese von 2-Thiopyrrolidon (**61**)

In einen 1 L Dreihalskolben mit Rückflußkühler und KPG-Rührer wurden unter Argonatmosphäre 300 mL absolutes Xylol und 24.4 g (110 mmol)  $\text{P}_2\text{S}_5$  gefüllt. Unter Rühren wurden 42.5 g (0.5 mol) 2-Pyrrolidon (**60**) hinzugegeben und die Lösung 20 min bei RT gerührt. Anschließend wurde für 30 min unter starkem Rühren auf 130 °C erhitzt, wobei sich eine rotbraune klebrige Masse absetzte. Die heiße Lösung wurde von dem Feststoff abdekantiert und über eine vorgeheizte Glasfritte filtriert. Danach wurde der harzige Rückstand noch dreimal mit je 50 mL Xylol ausgekocht und erneut heiß abfiltriert. Beim Abkühlen der organischen Phase kristallisierte das Thioamid **61** als gelbliche Nadeln aus. Durch Einengen der Mutterlauge konnte weiteres Thioamid **61** isoliert werden. Nach Trocknung im Hochvakuum wurden insgesamt 37.4 g 2-Thiopyrrolidon (**61**) isoliert, die anschließend nochmals aus heißem Xylol umkristallisiert wurden. Filtration und Trocknung ergaben 34.1 g (67%) des Thioamids **61** in Form weiß-gelblicher Nadeln.



**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 2.22 (quin, 2 H,  $J$  = 7.69 Hz, H-4), 2.92 (t, 2 H,  $J$  = 7.97 Hz, H-5), 3.68 (t, 2 H,  $J$  = 7.42 Hz, H-3), 9.08 (s, 1 H, H-2).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 22.90 (u, C-4), 43.35 (u, C-5), 49.70 (u, C-3), 205.34 (u, C-1).

$\text{C}_4\text{H}_7\text{NS}$  (101.17)

ber.: C: 47.49

H: 6.97

N: 13.84

gef.: C: 47.44

H: 6.95

N: 13.85

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  = 101 ( $\text{M}^+$ , 100), 100 (37), 73 (13), 72 (10), 71 (10), 46 (11), 45 (11).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu}$  = 3147 (s), 3046 (s), 2977 (s), 2948 (s), 2919 (s), 2883 (s), 2825 (s), 2736 (s), 2654 (m), 2584 (m), 2477 (m), 2396 (m), 2343 (m), 2267 (m), 2215 (m), 1783 (w), 1720 (w), 1540 (s), 1469 (s), 1449 (s), 1417 (s), 1293 (s), 1218 (s), 1172 (s), 1114 (s), 1062 (s), 1035 (s), 972 (s), 919 (s), 886 (m), 855 (m), 790 (s), 483 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

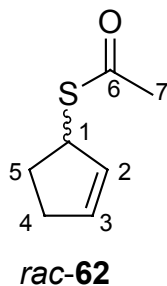
## 5.10 Pd-katalysierte Substitution allylischer Carbonate mit Kaliumthioacetat (**57**)

### 5.10.1 Synthese von (S)-Thioessigsäure-S-cyclopent-2-enylester (**62**)

Synthese von *rac*-**62** mit PPh<sub>3</sub> als Ligand in THF/H<sub>2</sub>O bei RT

Nach AAV 2 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 105 mg (0.40 mmol) Triphenylphosphin in 18 mL THF gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 400 mg (3.5 mmol) Kaliumthioacetat (**57**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 356 mg (2.5 mmol) (±)-2-Cyclopentenylmethylcarbonat (*rac*-**41**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 24 h wurde die Reaktion abgebrochen und analog AAV 2 aufgearbeitet. Mittels Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EE (20 : 1) konnten 338 mg (95%) des racemischen Thioacetats (*rac*-**62**) als farbloses Öl isoliert werden.

R<sub>f</sub> = 0.22 Hexan/EE (20 : 1)



**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.83-1.91 (m, 1 H, H-5), 2.30 (s, 3 H, H-7), 2.32-2.50 (m, 3 H, H-4, H-5), 4.50-4.56 (m, 1 H, H-1), 5.68-5.74 (m, 1 H, H-2), 5.87-5.94 (m, 1 H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 30.48 (d, C-7), 31.29 (u, C-4 / 5), 31.49 (u, C-4 / 5), 48.76 (d, C-1), 129.94 (d, C-2), 134.00 (d, C-3), 196.19 (u, C-6).

---

|                                            |                |         |
|--------------------------------------------|----------------|---------|
| C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> OS (142.22) | ber.: C: 59.12 | H: 7.09 |
|                                            | gef.: C: 58.86 | H: 7.23 |

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  = 142 ( $M^+$ , 6), 67 (100), 66 (34), 65 (16).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu}$  = 2940 (w), 2851 (w), 1689 (s), 1456 (w), 1436 (w), 1352 (m), 1138 (s), 1112 (m), 1018 (w), 953 (m), 910 (w), 746 (m), 636 (m) cm<sup>-1</sup>.

#### Synthese von (S)-**62** mit Ligand **12** in THF/H<sub>2</sub>O bei RT

Nach AAV 2 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 138 mg (0.20 mmol) Ligand **12** in 18 mL THF gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 400 mg (3.5 mmol) Kaliumthioacetat (**57**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 356 mg (2.5 mmol) (±)-2-Cyclopentenyl-methylcarbonat (*rac*-**41**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 24 h wurde die Reaktion abgebrochen und analog AAV 2 aufgearbeitet. Mittels Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EE (20 : 1) konnten 255 mg (72%) des Thioacetats (S)-**62** als farbloses Öl isoliert werden. Die Enantiomerenzusammensetzung des Thioacetats konnte durch gaschromatographische Trennung der beiden Enantiomere an einer chiralen Lipodex- $\gamma$ -Phase zu 46% ee ( $t_R$  (S)-**62** = 6.70 min,  $t_R$  (R)-**62** = 6.34 min) bestimmt werden.

#### Synthese von (S)-**62** mit Ligand **12** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O bei RT

Nach AAV 2 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 138 mg (0.20 mmol) Ligand **12** in 18 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 400 mg (3.5 mmol) Kaliumthioacetat (**57**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 356 mg (2.5 mmol) (±)-2-Cyclopentenylmethylcarbonat (*rac*-**41**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 24 h wurde die Reaktion abgebrochen. Da die Reaktionslösung laut GC neben

dem Thioacetat (S)-**28** auch 32% 2-Cyclopentenol (S)-**28** enthielt, wurde die Aufarbeitung modifiziert. Die Reaktionslösung wurde zum Entfernen des Katalysators zunächst in 200 mL einer Lösung aus Pentan/Ether (10:1) geschüttet und über eine 1 cm dicke Schicht aus Kieselgel filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Membranpumpenvakuum wurde der Rückstand durch Flashchromatographie Pentan/Ether (1:2) aufgereinigt. Dabei konnten 47 mg (22%) des Allylalkohols (S)-**28** als farbloses Öl isoliert werden. In einer weiteren Fraktion wurden 240 mg des Thioacetats (S)-**62** als gelbliches Öl isoliert, welches noch Verunreinigungen von Dibenzylidenaceton (**21**) aufwies. Zur Isolierung des Thioacetats (S)-**62** wurde dieses erneut durch Flashchromatographie mit Pentan/Ether (20:1) chromatographiert, da unter diesen Bedingungen Dibenzylidenaceton (**21**) einen geringen  $R_f$ -Wert aufweist als Thioacetat (S)-**62**. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde (S)-**62** in reiner Form als farbloses Öl in 221 mg (62%) Ausbeute isoliert. Die Enantiomerenzusammensetzung von Thioacetat (S)-**62** konnte durch gaschromatographische Trennung der Enantiomere an einer chiralen Lipodex- $\gamma$ -Phase zu 73% ee, die des Alkohols (S)-**28** durch gaschromatographische Trennung an einer chiralen CP-Chirasil-Dex-CB-Phase zu 57% ee ( $t_R$  (S)-**28** = 7.34 min,  $t_R$  (R)-**28** = 7.69 min) bestimmt werden.

Thioacetat (S)-**62**:

$$R_f = 0.76 \text{ Pentan/Ether (1:2)}$$

$$R_f = 0.27 \text{ Pentan/Ether (20:1)}$$

$$[\alpha]_D^{20} = -156.2 (c, 1.03, \text{CH}_2\text{Cl}_2)$$

Alkohol (S)-**28**:

$$R_f = 0.26 \text{ Pentan/Ether (1:2)}$$

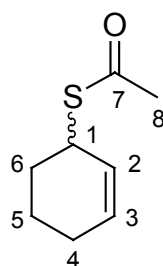
$$[\alpha]_D^{20} = -82.7 (c, 1.01, \text{CH}_2\text{Cl}_2)$$

Die NMR-Daten von Alkohol (S)-**28** wurden bereits unter 5.5.3 beschrieben.

### 5.10.2 Synthese von (S)-Thioessigsäure-S-cyclohex-2-enylester (63)

#### Synthese von *rac*-63 mit PPh<sub>3</sub> als Ligand in THF/H<sub>2</sub>O bei RT

Nach AAV 2 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 105 mg (0.40 mmol) Triphenylphosphin in 18 mL THF gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 400 mg (3.5 mmol) Kaliumthioacetat (**57**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 390 mg (2.5 mmol) (±)-2-Cyclohexenylmethylcarbonat *rac*-**42** hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 44 h bei RT wurde die Reaktion abgebrochen und analog AAV 2 aufgearbeitet. Nach Kugelrohrdestillation (80 °C, 14 mbar) konnten 359 mg (92%) des Thioacetats (*rac*)-**63** als farbloses Öl isoliert werden.



*rac*-**63**

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.62-1.81 (m, 3 H, H-4/5/6), 1.96-2.10 (m, 3 H, H-4/5/6), 2.31 (s, 3 H, H-8), 4.18 (m, 1 H, H-1), 5.58-5.66 (m, 1 H, H-2), 5.78-5.87 (dtd, <sup>3</sup>J = 10.0, <sup>3</sup>J = 3.7, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, 1 H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 19.99 (u, C-4/5/6), 24.67 (u, C-4/5/6), 29.51 (u, C-4/5/6), 30.47 (d, C-8), 39.84 (d, C-1), 126.16 (d, C-2), 130.79 (d, C-3), 195.69 (u, C-7).

C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>OS (156.25)

ber.: C: 61.50

H: 7.74

gef.: C: 61.25

H: 7.76

**MS (EI, 70 eV):** m/z = 156 (M<sup>+</sup>, 8), 113 (10), 81 (100), 80 (46), 79 (48), 77 (12).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu}$  = 3028 (m), 2925 (s), 2860 (m), 2836 (m), 1690 (s), 1444 (m), 1431 (m), 1353 (m), 1256 (w), 1212 (w), 1136 (s), 1110 (s), 1039 (m), 1000 (w), 988 (w), 955 (m), 918 (w), 871 (m), 753 (m), 725 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

Synthese von (S)-**63** mit **12** als Ligand in THF/H<sub>2</sub>O bei RT und 45 °C

Nach AAV 2 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 138 mg (0.20 mmol) Ligand **12** in 18 mL THF gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 400 mg (3.5 mmol) Kaliumthioacetat (**57**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 390 mg (2.5 mmol) (±)-2-Cyclohexenylmethylcarbonat (*rac*-**42**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 17 h bei Raumtemperatur wurde die Reaktion abgebrochen und analog AAV 2 aufgearbeitet. Nach Kugelrohrdestillation (80 °C, 14 mbar) konnten 261 mg (67%) des Thioacetats (S)-**63** als farbloses Öl isoliert werden. Die Enantiomerenzusammensetzung des Thioacetats konnte durch gaschromatographische Trennung der beiden Enantiomere an einer chiralen β-Cyclodextrin-Phase zu 73% ee ( $t_R$  (R)-**63** = 19.61 min,  $t_R$  (S)-**63** = 19.71 min) bestimmt werden.

Wiederholung der Reaktion in THF / H<sub>2</sub>O in Gegenwart von Ligand **12** bei 45 °C erbrachte nach einer Reaktionszeit von 17 h (S)-**63** in 262 mg (67%) Ausbeute bei 74% ee.

Synthese von (S)-**63** mit **12** als Ligand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O bei RT

Nach AAV 2 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** in 18 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 400 mg (3.5 mmol) Kaliumthioacetat (**57**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 390 mg (2.5 mmol) (±)-2-Cyclohexenylmethylcarbonat (*rac*-**42**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 5.25 h bei Raumtemperatur wurde die Reaktion abgebrochen. Da durch GC die Bildung von 38% des Allylalkohols (S)-**29** zeigte, wurde die Aufarbeitung

modifiziert, um diesen ebenfalls isolieren zu können. Dabei wurde die Reaktionsmischung mit Pentan / Ether (10 : 1) versetzt und anschließend über eine 1 cm dicke Kieselgelschicht abfiltriert. Zum Entfernen des in Spuren enthaltenen Dibenzylidenacetons (**21**) wurden das in der Rohmischung enthaltene Thioacetat (S)-**63** und der Alkohol (S)-**29** durch Kugelrohrdestillation (75 °C, 14 mbar) abdestilliert. Danach wurde das Destillat über Kieselgel mit Pentan / Ether (20 : 1) gesäult, bis das Thioacetat (S)-**63** eluiert worden war und anschließend auf Pentan / Ether (1 : 1) umgestellt, um den allylischen Alkohol (S)-**29** zu isolieren. Dabei konnten Thioacetat (S)-**63** in 200 mg (51%) Ausbeute und Alkohol (S)-**29** in 86 mg (35%) Ausbeute als farblose Öle isoliert werden. Die Enantiomerenzusammensetzung von Thioacetat (S)-**62** konnte durch gaschromatographische Trennung der Enantiomere an einer chiralen Lipodex- $\gamma$ -Phase zu 94% ee ( $t_R$  (R)-**63** = 17.11 min,  $t_R$  (S)-**63** = 17.23 min), die des Alkohols (S)-**29** durch gaschromatographische Trennung an einer Hydrodex- $\beta$ -Cyclodextrin-6-TBDM-Phase zu 82% ee ( $t_R$  (S)-**29** = 27.05 min,  $t_R$  (R)-**29** = 28.70 min) bestimmt werden.

Thioacetat (S)-**63**:

$$R_f = 0.38 \text{ Pentan / Ether (20 : 1)}$$

$$[\alpha]_D^{20} = -244.4 \text{ (c, 0.99, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

Alkohol (S)-**29**:

$$R_f = 0.05 \text{ Pentan / Ether (20 : 1)}$$

$$R_f = 0.55 \text{ Pentan / Ether (1 : 1)}$$

$$[\alpha]_D^{20} = -92.9 \text{ (c, 0.98, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

Die NMR-Daten von Alkohol (S)-**29** wurden bereits unter 5.5.4 beschrieben.

### Synthese von (S)-**63** mit **12** als Ligand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O bei RT bei Variation der Katalysatormenge

#### Versuch 1: 1 mol% Katalysator

Nach AAV 2 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 26 mg (0.025 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 69 mg (0.10 mmol) des Liganden **12** in 18 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 400 mg (3.5 mmol) Kaliumthioacetat (**57**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 390 mg (2.5 mmol) (±)-2-Cyclohexenylmethylcarbonat (*rac*-**42**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 48 h bei Raumtemperatur wurde ein Umsatz von 74% erreicht, wonach kein weiterer Umsatz mehr beobachtet wurde. Nach Aufarbeitung analog AAV 2 und anschließender Säulenchromatographie wurde (S)-**63** in 253 mg (65%) Ausbeute bei 67% ee (GC, Lipodex-γ-Phase) isoliert.

#### Versuch 2: 5 mol% Katalysator

Nach AAV 2 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 130 mg (0.125 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 345 mg (1.00 mmol) des Liganden **12** in 18 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 400 mg (3.5 mmol) Kaliumthioacetat (**57**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 390 mg (2.5 mmol) (±)-2-Cyclohexenylmethylcarbonat (*rac*-**42**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur wurde laut GC kein Edukt mehr beobachtet. Nach Aufarbeitung analog AAV 2 und anschließender Säulenchromatographie wurde (S)-**63** in 250 mg (64%) Ausbeute bei einem ee-Wert von 33% (GC, Lipodex-γ-Phase) isoliert.

### Synthese von (S)-**63** mit **12** als Ligand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O bei RT unter Zugabe von THAB

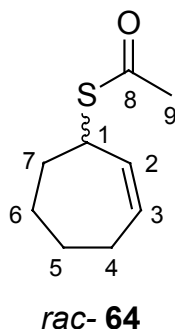
Nach AAV 2 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** in 18 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 400 mg (3.5 mmol) Kaliumthioacetat (**57**), 55 mg (0.125 mol) THAB und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 390 mg (2.5 mmol) (±)-2-Cyclohexenylmethylcarbonat (*rac*-**42**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur war kein Edukt mehr vorhanden und die Lösung enthielt laut GC Thioacetat (S)-**63** und Allylalkohol (S)-**29** im Verhältnis von 68:32, wobei das Thioacetat einen ee-Wert von 79% (GC, Lipodex-γ-Phase) aufwies. Es wurde auf eine Aufarbeitung verzichtet.

### **5.10.3 Synthese von (S)-Thioessigsäure-S-cyclohept-2-enylester (**64**)**

#### Synthese von *rac*-**64** mit PPh<sub>3</sub> als Ligand in THF / H<sub>2</sub>O bei RT

Nach AAV 2 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 105 mg (0.40 mmol) Triphenylphosphin in 18 mL THF gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 400 mg (3.5 mmol) Kaliumthioacetat (**57**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 426 mg (2.5 mmol) (±)-2-Cycloheptenylmethylcarbonat (*rac*-**43**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 48 h bei RT wurde die Reaktion abgebrochen und analog AAV 2 aufgearbeitet. Nach Kugelrohrdestillation (85 °C, 14 mbar) und anschließender Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan / EE (20:1) konnten 298 mg (70%) des racemischen Thioacetats *rac*-**64** als farbloses Öl isoliert werden.

R<sub>f</sub> = 0.39 Hexan:EE (20:1)



**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.48-1.95 (m, 6 H, H-4 / 5 / 6 / 7), 2.13-2.20 (m, 2 H, H-4 / 5 / 6 / 7), 2.31 (s, 3 H, H-9), 4.32-4.39 (m, 1 H, H-1), 5.69-5.76 (m, 1 H, H-2), 5.79-5.86 (m, 1 H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  =  $\delta$  27.06 (u, C-4 / 5 / 6 / 7), 27.35 (u, C-4 / 5 / 6 / 7), 28.34 (u, C-4 / 5 / 6 / 7), 30.47 (d, C-9), 32.72 (u, C-4 / 5 / 6 / 7), 43.79 (d, C-1), 131.09 (d, C-2), 133.97 (d, C-3), 195.30 (u, C-8).

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>OS (170.27)

ber.: C: 63.48

H: 8.29

gef.: C: 63.62

H: 8.57

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  = 170 (M<sup>+</sup>, 4), 128 (14), 95 (100), 94 (55), 93 (14), 91 (11), 79 (20), 77 (12).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu}$  = 3020 (w), 2925 (s), 2854 (m), 1743 (w), 1691 (s), 1654 (w), 1446 (m), 1353 (m), 1255 (w), 1138 (s), 1110 (s), 1073 (w), 1038 (w), 1005 (w), 953 (m), 890 (w), 838 (w), 789 (w) cm<sup>-1</sup>.

#### Synthese von (S)-64 mit 12 als Ligand in THF/H<sub>2</sub>O bei 45 °C

Nach AAV 2 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** in 18 mL THF gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 400 mg (3.5 mmol) Kaliumthioacetat (**57**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 426 mg (2.5 mmol) (±)-2-Cycloheptenylmethylcarbonat (*rac*-**43**) hinzugegeben. Nach einer Reak-

tionszeit von 43 h bei 45 °C wurde die Reaktion abgebrochen und analog AAV 2 aufgearbeitet. Nach der Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan / EE (20:1) konnten 324 mg (76%) des Thioacetats (S)-**64** als farbloses Öl isoliert werden. Die Enantiomerenzusammensetzung von Thioacetat (S)-**64** konnte durch gaschromatographische Trennung der Enantiomere an einer chiralen  $\beta$ -Cyclodextrin-Phase zu 67% ee ( $t_R$  (R)-**63** = 20.05 min,  $t_R$  (S)-**63** = 20.13 min) bestimmt werden.

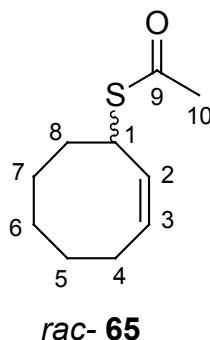
$$[\alpha]_D^{20} = -207.6 (c, 1.01, \text{CH}_2\text{Cl}_2)$$

#### 5.10.4 Synthese von (S)-Thioessigsäure-S-cyclooct-2-enylester (**65**)

##### Synthese von *rac*-**65** durch Substitution von ( $\pm$ )-Cyclooctenylbromid (**35**) mit Thioessigsäure

In einem 100 mL Schlenkkolben mit Septum wurden 1.67 g (22 mmol) Thioessigsäure (**45**) in 70 mL abs. Ether gelöst. Bei Raumtemperatur wurden 2.23 g (22 mmol) Triethylamin hinzugegeben und für 25 min gerührt. Anschließend wurden langsam 3.78 g (20 mmol) des ( $\pm$ )-2-Cyclooctenylbromids (*rac*-**35**) hinzugegeben und über Nacht rühren gelassen, wobei ein weißer Niederschlag ausfiel. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung solange mit Wasser versetzt, bis eine klare Lösung entstanden war. Sie wurde mit 5%iger HCl-Lösung gewaschen, bis die Waschlösung einen sauren pH-Wert aufwies, und anschließend die Säurespuren mit 30 mL gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung entfernt. Nachdem die etherische Lösung mit 30 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen worden war, wurde mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Membranpumpenvakuum entfernt. Nach Flashchromatographie mit Hexan/EE wurden 3.18 g (84%) des Thioacetats *rac*-**65** als farbloses Öl isoliert.

$$R_f = 0.44 \text{ Hexan/EE (20:1)}$$



**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 1.26-1.35 (m, 1 H, H-4/5/6/7/8), 1.39-1.76 (m, 6 H, H-4/5/6/7/8), 1.78-1.87 (m, 1 H, H-4/5/6/7/8), , 2.06-2.17 (m, 1 H, H-4/5/6/7/8), 2.28 (s, 3 H, H-10), 2.30-2.41 (m, 1 H, H-4/5/6/7/8), 4.37-4.47 (m, 1 H, H-1), 5.27-5.41 (m, 1 H, H-2), 5.65-5.76 (m, 1 H, H-3).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 26.13 (u, C-4/5/6/7/8), 26.54 (u, C-4/5/6/7/8), 26.78 (u, C-4/5/6/7/8), 29.56 (u, C-4/5/6/7/8), 30.98 (d, C-10), 36.38 (u, C-4/5/6/7/8), 40.89 (d, C-1); 130.30 (d, C-2), 131.10 (d, C-3), 195.40 (u, C-9).

|                                                |                |         |
|------------------------------------------------|----------------|---------|
| $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{OS}$ (184.30) | ber.: C: 65.17 | H: 8.75 |
|                                                | gef.: C: 64.95 | H: 8.97 |

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  = 184 ( $\text{M}^+$ , 24), 142 (38), 141 (25), 114 (12), 109 (49), 108 (61), 93 (16), 81 (14), 80 (18), 79 (30), 67 (100).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu}$  = 3017 (w), 2927 (s), 2853 (m), 1693 (s), 1447 (m), 1353 (m), 1139 (s), 1112 (s), 1005 (w), 951 (w), 816 (m), 774 (m), 775 (m), 712 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Versuchte Synthese von *rac*-65 mit $\text{PPh}_3$ als Ligand in THF/ $\text{H}_2\text{O}$ bei 45 °C

Nach AAV 2 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  und 105 mg (0.40 mmol) Triphenylphosphin in 18 mL THF gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 400 mg (3.5 mmol) Kaliumthioacetat (**57**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 461 mg (2.5 mmol) ( $\pm$ )-2-Cyclooctenylmethylcarbonat (*rac*-44) hinzugegeben. Nach einer Reak-

tionszeit von 3 d bei 45 °C wurde lediglich ein Umsatz von 5% beobachtet und die Reaktion abgebrochen. Auf eine Aufarbeitung wurde verzichtet.

#### Versuchte Synthese von (S)-**65** mit **13** als Ligand in THF/H<sub>2</sub>O bei 45 °C

Nach AAV 2 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 77 mg (0.20 mmol) des Helmchen-Pfaltz-Williams-Ligand **13** in 18 mL THF gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 400 mg (3.5 mmol) Kaliumthioacetat (**57**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 461 mg (2.5 mmol) (±)-2-Cyclooctenylmethylcarbonat (*rac*-**44**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 3 d bei 45 °C wurde lediglich ein Umsatz von 9% beobachtet und die Reaktion abgebrochen. Auf eine Aufarbeitung wurde verzichtet.

#### Synthese von (S)-**65** mit **12** als Ligand in THF/H<sub>2</sub>O bei 45 °C

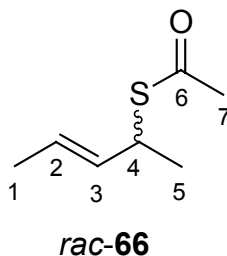
Nach AAV 2 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** in 18 mL THF gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 400 mg (3.5 mmol) Kaliumthioacetat (**57**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 461 mg (2.5 mmol) (±)-2-Cyclooctenylmethylcarbonat (*rac*-**44**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 48 h bei 45 °C wurde ein Umsatz von 53% beobachtet, der sich nicht mehr erhöhte, und die Reaktion abgebrochen. Die Aufarbeitung erfolgte analog AAV 2. Nach Flashchromatographie wurden 420 mg (91%) eines Öls erhalten, das laut GC im Verhältnis von 53:47 (%) aus Carbonat (*R*)-**44** und Thioacetat (S)-**65** bestand, die aber nicht durch Säulenchromatographie getrennt werden konnte. Die Enantiomerenzusammensetzung von Thioacetat (S)-**65** konnte durch gaschromatographische Trennung der Enantiomere an einer chiralen β-Cyclodextrin-Phase zu 84% ee (*t<sub>R</sub>* (*R*)-**65** = 17.48 min, *t<sub>R</sub>* (S)-**65** = 17.58 min), die des Carbonats (*R*)-**44** durch gaschromatographische Trennung an einer chiralen β-Cyclodextrin-Phase zu 72% ee (*t<sub>R</sub>* (*R*)-**44** = 15.68 min, *t<sub>R</sub>* (S)-**28** = 16.21 min) bestimmt werden.

### 5.10.5 Synthese von (*R*)-(*E*)-Thioessigsäure-*S*-(1-methyl-but-2-enyl)ester (**66**)

Synthese von *rac*-**66** mit PPh<sub>3</sub> als Ligand in THF/H<sub>2</sub>O bei 45 °C

Nach AAV 2 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 105 mg (0.40 mmol) Triphenylphosphin in 18 mL THF gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 400 mg (3.5 mmol) Kaliumthioacetat (**57**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 360 mg (2.5 mmol) (±)-(*E*)-2-Pent-3-enylmethylcarbonat (*rac*-**39**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 24 h bei 45 °C wurde die Reaktion abgebrochen und analog AAV 2 aufgearbeitet. Nach Kugelrohrdestillation (70 °C, 11 mbar) und anschließender Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EE (20 : 1) konnten 296 mg (82%) des Thioacetats *rac*-**66** als farbloses Öl isoliert werden, welches sich laut GC aus einer *E*/*Z*-Isomerenmischung im Verhältnis von 83 : 17 zusammensetzte.

R<sub>f</sub> = 0.36 Hexan/EE (20 : 1)



**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 1.35-1.38 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz, 3 H, H-5), 1.65-1.69 (d, <sup>3</sup>*J* = 5.2 Hz, 3 H, H-1), 1.72 (Z, dd, *J* = 7.0 Hz, *J* = 1.8 Hz, 3 H, H-1), 2.29 (s, 3 H, H-7), 4.10-4.16 (m, 1 H, H-4), 4.46 (Z, ddq, *J* = 10.0 Hz, *J* = 6.7 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1 H, H-4), 5.32 (Z, tq, *J*<sub>cis</sub> = 10.7 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1 H, H-3), 5.47 (ddq, *J*<sub>trans</sub> = 15.3 Hz, *J* = 7.3 Hz, *J* = 1.8 Hz, H-3), 5.62-5.71 (m, 1 H, H-2).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 17.70 (d, C-1), 20.51 (d, C-5), 30.57 (d, C-7), 40.71 (d, C-4), 126.20 (d, C-3), 131.33 (d, C-2), 195.02 (u, C-6).

---

|                                            |                |         |
|--------------------------------------------|----------------|---------|
| C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> OS (142.24) | ber.: C: 58.29 | H: 8.39 |
|                                            | gef.: C: 58.38 | H: 8.29 |

**MS (EI, 70 eV):** *E*-Isomer  $m/z$  = 144 ( $M^+$ , 19), 102 (59), 101 (10), 69 (100).  
*Z*-Isomer:  $m/z$  = 144 ( $M^+$ , 14), 102 (56), 101 (10), 69 (100), 67 (12).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu}$  = 3027 (w), 2968 (m), 2927 (m), 2870 (w), 1692 (s), 1451 (m), 1377 (w), 1353 (m), 1119 (s), 1019 (m), 959 (m) cm<sup>-1</sup>.

Synthese von (*R*)-**66** mit **12** als Ligand in THF/H<sub>2</sub>O bei RT

Nach AAV 2 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** in 18 mL THF gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 400 mg (3.5 mmol) Kaliumthioacetat (**57**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 360 mg (2.5 mmol) (±)-(*E*)-2-Pent-3-enylmethylcarbonat (*rac*-**39**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 72 h bei RT wurde die Reaktion abgebrochen und analog AAV 2 aufgearbeitet. Mittels Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan / EE (20 : 1) konnten 256 mg (71%) des Thioacetats (*R*)-**66** als farbloses Öl isoliert werden, welches sich laut GC aus einer *E* / *Z*-Isomerenmischung im Verhältnis von 91 : 9 zusammensetzte. Die Enantiomerenzusammensetzung von Thioacetat (*R*)-**66** konnte durch gaschromatographische Trennung der Enantiomere an einer chiralen Lipodex- $\gamma$ -Phase zu 73% ee ( $t_R$  *E*-(*S*)-**66** = 15.78 min,  $t_R$  *E*-(*R*)-**66** = 18.97 min) für *E*-(*R*)-**66** und 71% ee ( $t_R$  *Z*-(*R* / *S*)-**66** = 14.68 min,  $t_R$  *Z*-(*R* / *S*)-**66** = 16.59 min) für *Z*-(*R* / *S*)-**66** bestimmt werden.

Synthese von (*R*)-**66** mit **12** als Ligand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O bei RT

Nach AAV 2 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** in 18 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 400 mg (3.5 mmol) Kaliumthioacetat (**57**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 360 mg (2.5 mmol) (±)-(*E*)-2-Pent-3-enylmethylcarbonat (*rac*-**39**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 6 d bei RT wurde die Reaktion abgebrochen und analog AAV 2 aufgearbeitet. Mittels Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan / EE (20 : 1) konnten 275 mg (76%) des Thioacetats (*R*)-**66** als farbloses Öl isoliert werden, welches sich laut GC aus einer *E* / *Z*-Isomerenmischung im Verhältnis von 91 : 9 zusammensetzte. Die Enantiomerenzusammensetzung von Thioacetat (*R*)-**66** konnte durch gaschromatographische Trennung der Enantiomere an einer chiralen Lipodex-γ-Phase zu 84% ee für *E*-(*R*)-**66** und 92% ee für *Z*-(*R* / *S*)-**66** bestimmt werden.

$$[\alpha]_D^{20} = + 144.5 \text{ (c, 1.01, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

**5.10.6 Synthese von (*R*)-(*E*)-Thioessigsäure-S-(1-ethyl-pent-2-enyl)ester (**70**)**Versuchte Synthese von *rac*-**70** mit PPh<sub>3</sub> als Ligand in THF / H<sub>2</sub>O bei 45 °C

Nach AAV 2 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 105 mg (0.40 mmol) Triphenylphosphin in 18 mL THF gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 400 mg (3.5 mmol) Kaliumthioacetat (**57**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 361 mg (2.5 mmol) (±)-(*E*)-3-Hept-4-enylmethylcarbonat (*rac*-**40**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 5 d bei 45 °C wurde lediglich ein Umsatz von 16% beobachtet und abgebrochen. Es wurde 425 mg einer Mischung aus Carbonat *rac*-**40** und Thioacetat *rac*-**70** im Verhältnis 84 : 16 (GC) isoliert. Das Thioacetat *rac*-**70** konnte von dem Edukt (*rac*-**40**) weder durch Säulenchromatographie noch durch Kugelrohrdestillation abgetrennt werden.

Versuchte Synthese von *rac*-**70** mit DPPE als Ligand in THF / H<sub>2</sub>O bei 45 °C

Nach AAV 2 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 80 mg (0.20 mmol) 1,2-Bis-(diphenylphosphino)ethan in 18 mL THF gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 400 mg (3.5 mmol) Kaliumthioacetat (**57**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 361 mg (2.5 mmol) (±)-(*E*)-3-Hept-4-enylmethylcarbonat (*rac*-**40**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 3 d bei 45 °C wurde lediglich ein Umsatz von 15% beobachtet und die Reaktion abgebrochen.

Versuchte Synthese von (*S*)-**70** mit **12** als Ligand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O bei 45 °C

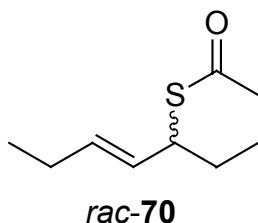
Nach AAV 2 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** in 18 mL THF gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 400 mg (3.5 mmol) Kaliumthioacetat (**57**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 361 mg (2.5 mmol) (±)-(*E*)-3-Hept-4-enylmethylcarbonat (*rac*-**40**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 4 d bei 45 °C wurde lediglich ein Umsatz von 13% beobachtet und die Reaktion abgebrochen.

Versuchte Synthese von (*R*)-**70** mit **13** als Ligand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O bei RT

Nach AAV 2 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 77 mg (0.20 mmol) des Helmchen-Pfaltz-Williams **13** Liganden in 18 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 400 mg (3.5 mmol) Kaliumthioacetat (**57**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 361 mg (2.5 mmol) (±)-(*E*)-3-Hept-4-enylmethylcarbonat (*rac*-**40**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 3 d bei RT wurde lediglich ein Umsatz von 14% beobachtet und die Reaktion abgebrochen.

Versuchte Synthese von (*R*)-**70** mit **13** als Ligand in THF/H<sub>2</sub>O bei 45 °C

Nach AAV 2 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 77 mg (0.20 mmol) des Helmchen-Pfaltz-Williams-Liganden **13** in 18 mL THF gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 400 mg (3.5 mmol) Kaliumthioacetat (**57**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 361 mg (2.5 mmol) (±)-(*E*)-3-Hept-4-enylmethylcarbonat (*rac*-**40**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 3 d bei 45 °C wurde kein Umsatz beobachtet und die Reaktion abgebrochen.



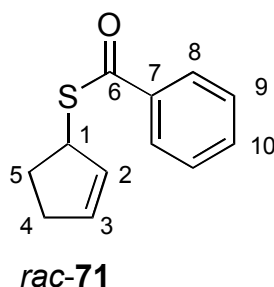
## 5.11 Pd-katalysierte Substitutionen allylischer Carbonate mit Kaliumthiobenzoat (**58**)

### 5.11.1 Synthese von (S)-Thiobenzoessäure-S-cyclopent-2-enylester (**71**)

Synthese von *rac*-**71** mit PPh<sub>3</sub> als Ligand in THF/H<sub>2</sub>O bei RT

Nach AAV 3 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 105 mg (0.40 mmol) Triphenylphosphin in 18 mL THF gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 881 mg (5 mmol) Kaliumthiobenzoat (**58**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 356 mg (2.5 mmol) (±)-2-Cyclopentenylmethylcarbonat (*rac*-**41**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 24 h wurde die Reaktion abgebrochen und analog AAV 3 aufgearbeitet. Mittels Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EE (20 : 1) konnten 485 mg (95%) des Thiobenzoats *rac*-**71** als farbloses Öl isoliert werden.

R<sub>f</sub> = 0.44 Hexan/EE (20 : 1)



**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = (m, 1 H, H-5), 2.30-2.49 (m, 3 H, H-4/5), 4.66 (m, 1 H, H-1), 5.73 (m, 1 H, H-2), 5.87 (m, 1 H, H-3), 7.35 (m, 2 H, H-8), 7.46 (m, 1 H, H-10), 7.85 (m, 2 H, H-9).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 31.89 (u, C-4/5), 31.98 (d, C-4/5), 49.31 (d, C-1), 127.40 (d, C-2/3/8/9/10), 128.76 (d, C-2/3/8/9/10), 130.41 (d, C-2/3/8/9/10), 133.43 (d, C-2/3/8/9/10), 134.73 (d, C-2/3/8/9/10), 137.37 (d, C-2/3/8/9/10), 137.37 (u, C-7), 192.68 (u, C-6).

---

|                                             |                |         |
|---------------------------------------------|----------------|---------|
| C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> OS (204.29) | ber.: C: 70.55 | H: 5.92 |
|                                             | gef.: C: 70.35 | H: 5.93 |

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  = 204 ( $M^+$ , 15), 139 (23), 105 (100), 77 (46), 67 (96), 66 (55), 65 (55) 65 (15), 51 (18).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu}$  = 3299 (w), 3159 (w), 3060 (s), 3035 (m), 2939 (s), 2850 (s), 2594 (w), 2406 (w), 2337 (w), 1813 (w), 1744 (w), 1718 (w), 1658 (s), 1597 (s), 1581 (s), 1546 (w), 1489 (m), 1448 (s), 1390 (m), 1348 (m), 1313 (s), 1294 (s), 1275 (m), 1243 (s), 1204 (s), 1175 (s), 1109 (m), 1076 (m), 1018 (s), 1001 (s), 973 (m), 916 (s), 905 (s), 845 (m), 773 (s), 746 (s), 689 (s), 648 (s), 617 (m), 600 (m), 582 (m) cm<sup>-1</sup>.

#### Synthese von (S)-**71** mit **12** als Ligand in THF / H<sub>2</sub>O bei RT

Nach AAV 3 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** in 18 mL THF gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 881 mg (5 mmol) Kaliumthiobenzoat (**58**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 356 mg (2.5 mmol) (±)-2-Cyclopentenylmethylcarbonat (*rac*-**41**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 24 h wurde die Reaktion abgebrochen und analog AAV 3 aufgearbeitet. Mittels Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EE (20 : 1) konnten 496 mg (97%) des Thiobenzoats (S)-**71** als farbloses Öl isoliert werden. Die Enantiomerenzusammensetzung des Thiobenzoats (S)-**71** konnte mittels chiraler HPLC zu 47% ee (HPLC, Daicel, Chiralcel-OD-H, Heptan / Isopropanol, 100 : 1, 1.00 mL / min,  $t_R$  (S)-**71** = 22.82 min,  $t_R$  (R)-**71** = 37.01 min) bestimmt werden.

#### Synthese von (S)-**71** mit **12** als Ligand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O bei RT

Nach AAV 3 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** in 18 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 881 mg (5

mmol) Kaliumthiobenzoat (**58**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 356 mg (2.5 mmol) ( $\pm$ )-2-Cyclopentenylmethylcarbonat (*rac*-**41**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 24 h wurde die Reaktion abgebrochen. Da die Reaktionslösung laut GC neben dem Thiobenzoat (*S*)-**71** auch 30% 2-Cyclopentenol (*S*)-**28** enthielt, wurde die Aufarbeitung modifiziert. Die Reaktionslösung wurde zum Entfernen des Katalysators zunächst in 200 mL einer Lösung aus Pentan / Ether (10 : 1) geschüttet und über eine 1 cm dicke Schicht aus Kieselgel filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsvakuum wurde der Rückstand durch Flashchromatographie Pentan / Ether (1 : 2) aufgereinigt. Dabei konnten 42 mg (20%) des Allylalkohols (*S*)-**28** als farbloses Öl isoliert. In einer weiteren Fraktion wurden 360 mg des Thiobenzoats (*S*)-**71** als gelbliches Öl isoliert, die noch Verunreinigungen von Dibenzylidenacetone (**21**) aufwies. Zur Isolierung des Thiobenzoats (*S*)-**71** wurde dieser erneut durch Flashchromatographie mit Pentan / Ether (20 : 1) aufgereinigt, da unter diesen Bedingungen das Dibenzylidenacetone (**21**) einen geringeren  $R_f$ -Wert aufweist als Thiobenzoat (*S*)-**71**. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde (*S*)-**71** in reiner Form als farbloses Öl in einer Ausbeute von 348 mg (68%) isoliert. Die Enantiomerenzusammensetzung des Allylalkohols (*S*)-**28** konnte durch gaschromatographische Trennung der Enantiomere an einer chiralen Hydrodex- $\beta$ -6-TBDM-Phase zu 55% ee ( $t_R$  (*S*)-**28** = 7.46 min,  $t_R$  (*R*)-**28** = 7.78 min) bestimmt werden. Die Enantiomerenzusammensetzung des Thiobenzoats (*S*)-**71** konnte mittels chiraler HPLC zu 59% ee bestimmt werden.

Alkohol (*S*)-**28**:

$$R_f = 0.34 \text{ Pentan / Ether (1 : 2)}$$

Thiobenzoat (*S*)-**71**:

$$R_f = 0.73 \text{ Pentan / Ether (1 : 2)}$$

$$R_f = 0.38 \text{ Pentan / Ether (20 : 1)}$$

$$[\alpha]_D^{20} = -155.3 \text{ (c, 1.02, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

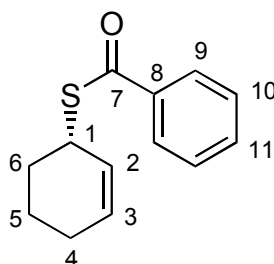
### 5.11.2 Synthese von (S)-Thiobenzoessäure-S-cyclohex-2-enylester (72)

Synthese von (S)-72 mit 12 als Ligand in THF / H<sub>2</sub>O bei RT und 45 °C

Nach AAV 3 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** in 18 mL THF gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 881 mg (5 mmol) Kaliumthiobenzoat (**58**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben worden war wurde 390 mg (2.5 mmol) (±)-2-Cyclohexenylmethylcarbonat (*rac*-**42**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 15 h bei Raumtemperatur wurde die Reaktion abgebrochen und analog AAV 3 aufgearbeitet. Mittels Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan / EE (20 : 1) konnten 487 mg (89%) des Thiobenzoats (S)-**72** als farbloses Öl isoliert werden. Die Enantiomerenzusammensetzung des Thiobenzoats (S)-**72** konnte mittels chiraler HPLC zu 72% ee (HPLC, Daicel, Chiralcel-OD-H, Heptan / Isopropanol, 100 : 1, 1.00 mL / min, t<sub>R</sub> (S)-**72** = 19.09 min, t<sub>R</sub> (R)-**72** = 18.92 min) bestimmt werden.

Die gleiche Reaktion wurde bei 45 °C wiederholt. Nach einer Reaktionszeit von 24 h bei 45 °C wurde aufgearbeitet. Es wurden 535 mg (96%) des Thiobenzoats (S)-**72** bei 70% ee (HPLC, Daicel, Chiralcel-OD-H, Heptan / Isopropanol, 100 : 1, 1.00 mL / min) isoliert.

R<sub>f</sub> = 0.42 Hexan / EE (20 : 1)



(S)-**72**

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.70-2.15 (m, 6 H, H-4 / 5 / 6), 4.42 (m, 1 H, H-1), 5.73 (m, 1 H, H-2), 5.88 (m, 1 H, H-3), 7.42 (m, 2 H, H-9), 7.54 (m, 1 H, H-11), 7.96 (m, 2 H, H-10).

**$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 19.97 (u, C-4 / 5 / 6), 24.71 (u, C-4 / 5 / 6), 29.55 (u, C-4 / 5 / 6), 39.78 (d, C-1), 126.01 (d, C-2 / 3 / 9 / 10 / 11), 127.02 (d, C-2 / 3 / 9 / 10 / 11), 128.34 (d, C-2 / 3 / 9 / 10 / 11), 130.89 (d, C-2 / 3 / 9 / 10 / 11), 133.02 (d, C-2 / 3 / 9 / 10 / 11), 136.92 (u, C-8), 191.42 (u, C-7).

|                                                |                |         |
|------------------------------------------------|----------------|---------|
| $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{OS}$ (218.32) | ber.: C: 71.52 | H: 6.46 |
|                                                | gef.: C: 71.54 | H: 6.54 |

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  = 218 ( $\text{M}^+$ , 37), 139 (12), 105 (100), 81 (57), 80 (31), 79 (18), 77 (33), 51 (13).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu}$  = 3028 (m), 2926 (m), 2859 (w), 2834 (w), 1660 (s), 1597 (w), 1581 (w), 1448 (m), 1430 (w), 1201 (s), 1175 (s), 1000 (w), 910 (s), 871 (m), 773 (m), 753 (m), 725 (w), 690 (s), 649 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Synthese von (S)-**72** mit **12** als Ligand in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ bei RT

Nach AAV 3 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$  und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** in 18 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 881 mg (5 mmol) Kaliumthiobenzoat (**58**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 390 mg (2.5 mmol) ( $\pm$ )-2-Cyclohexenylmethylcarbonat (*rac*-**72**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur wurde die Reaktion abgebrochen und analog AAV 3 aufgearbeitet. Mittels Säulenchromatographie über Kieselgel mit Pentan / Ether (20 : 1) konnten 504 mg (92%) des Thiobenzoats (S)-**72** als farbloses Öl isoliert werden. Die Enantiomerenzusammensetzung des Thiobenzoats (S)-**72** konnte mittels chiraler HPLC zu 89% ee bestimmt werden.

$[\alpha]_D^{20} = -243.9$  (c, 1.02,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

Synthese von (S)-**72** mit **12** als Ligand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O bei RT mit Caesiumthiobenzoat (**59**) als Nukleophil

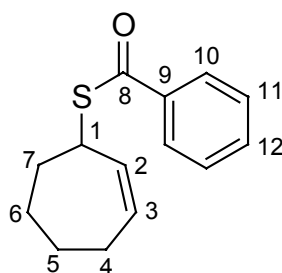
Nach AAV 3 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** in 18 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 1.27 g (5 mmol) Caesiumthiobenzoat (**59**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 390 mg (2.5 mmol) (±)-2-Cyclohexenylmethylcarbonat (*rac*-**42**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur wurde die Reaktion abgebrochen und analog AAV 3 aufgearbeitet. Mittels Säulenchromatographie über Kieselgel mit Pentan / Ether (20 : 1) konnten 498 mg (91%) des Thiobenzoats (S)-**72** als farbloses Öl isoliert werden. Die Enantiomerenzusammensetzung des Thiobenzoats (S)-**72** konnte mittels chiraler HPLC zu 68% ee bestimmt werden.

### 5.11.3 Synthese von (S)-Thiobenzoessäure-S-cyclohept-2-enylester (**73**)

Synthese von *rac*-**73** mit PPh<sub>3</sub> als Ligand in THF / H<sub>2</sub>O bei RT

Nach AAV 3 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 105 mg (0.40 mmol) Triphenylphosphin in 18 mL THF gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 881 mg (5 mmol) Kaliumthiobenzoat (**58**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 426 mg (2.5 mmol) (±)-2-Cycloheptenylmethylcarbonat *rac*-**43** hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 39 h wurde die Reaktion abgebrochen und analog AAV 3 aufgearbeitet. Mittels Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan / EE (20 : 1) konnten 544 mg (94%) des Thiobenzoats *rac*-**73** als farbloses Öl isoliert werden.

R<sub>f</sub> = 0.48 Hexan / EE (20 : 1)

*rac*-**73**

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.70-2.16 (m, 8 H, H-4/5/6/7), 4.50 (m, 1 H, H-1), 5.72-5.83 (m, 2 H, H-2/3), 7.35 (m, 2 H, H-10), 7.47 (m, 1 H, H-12), 7.89 (m, 2 H, H-11).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 27.53 (u, C-4/5/6/7), 27.85 (u, C-4/5/6/7), 28.81 (u, C-4/5/6/7), 33.21 (u, C-4/5/6/7), 44.24 (d, C-1), 127.43 (d, C-2/3/10/11/12), 128.75 (d, C-2/3/10/11/12), 131.59 (d, C-2/3/10/11/12), 133.41 (d, C-2/3/10/11/12), 134.61 (d, C-2/3/10/11/12), 137.41 (u, C-9), 191.84 (u, C-8).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{OS}$  (232.34)

ber.: C: 72.37

H: 6.94

gef.: C: 72.06

H: 6.87

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  = 232 ( $\text{M}^+$ , 8), 105 (100), 95 (57), 94 (54), 79 (13), 77 (38), 67 (13), 51 (13).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu}$  = 3061 (w), 3021 (m), 2925 (s), 2853 (m), 1744 (w), 1719 (w), 1661 (s), 1596 (w), 1581 (m), 1488 (w), 1448 (s), 1313 (w), 1272 (m), 1255 (w), 1204 (s), 1175 (s), 1074 (w), 1027 (w), 1001 (w), 959 (w), 913 (s), 889 (s), 852 (w), 838 (w), 773 (s), 690 (s), 648 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Synthese von (S)-**73** mit **12** als Ligand in THF/ $\text{H}_2\text{O}$ bei RT

Nach AAV 3 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** in 18 mL THF gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 881 mg (5 mmol) Kaliumthiobenzoat (**58**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die

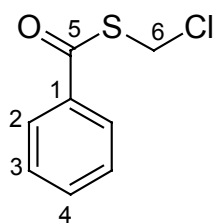
Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 426 mg (2.5 mmol) ( $\pm$ )-2-Cycloheptenylmethylcarbonat (*rac*-**43**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 48 h bei 45 °C wurde die Reaktion abgebrochen und analog AAV 3 aufgearbeitet. Mittels Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan / EE (20 : 1) konnten 563 mg (97%) des Thiobenzoats (*S*)-**73** als farbloses Öl isoliert werden. Die Enantiomerenzusammensetzung des Thiobenzoats (*S*)-**73** konnte mittels chiraler HPLC zu 68% ee (HPLC, Daicel, Chiralcel-OD-H, Heptan / Isopropanol, 100 : 1, 0.75 mL / min,  $t_R$  (*S*)-**73** = 22.48 min,  $t_R$  (*R*)-**73** = 23.48 min) bestimmt werden.

#### Synthese von (*S*)-**73** mit **12** als Ligand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O bei RT

Nach AAV 3 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** in 18 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 881 mg (5 mmol) Kaliumthiobenzoat (**58**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 426 mg (2.5 mmol) ( $\pm$ )-2-Cycloheptenylmethylcarbonat (*rac*-**43**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 48 h bei Raumtemperatur wurde die Reaktion abgebrochen, da kein weiterer Umsatz mehr beobachtet wurde. Laut GC enthielt die Reaktionsmischung noch 27% Edukt. Es wurde auf eine Isolierung des Edukts verzichtet und analog AAV 3 aufgearbeitet. Mittels Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan / EE (20 : 1) konnten 401 mg (69%) des Thiobenzoats (*S*)-**73** als farbloses Öl isoliert werden. Die Enantiomerenzusammensetzung des Thiobenzoats (*S*)-**73** konnte mittels chiraler HPLC zu 86% ee bestimmt werden.

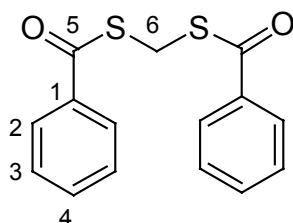
$$[\alpha]_D^{20} = -275.0 (c, 1.01, \text{CH}_2\text{Cl}_2)$$

Daneben konnten 30 mg bzw. 44 mg der Verbindungen **74** und **75** isoliert werden.

**74**

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 5.11 (s, 2 H, H-6), 7.47 (m, 2 H, H-2), 7.61 (m, 1 H, H-4), 7.95 (m, 2 H, H-3).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 42.36 (u, C-6), 127.77 (d, C-2), 128.78 (d, C-3), 134.46 (d, C-4), 136.01 (u, C-1), 188.16 (u, C-5).

**75**

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 4.59 (s, 2 H, H-6), 7.35 (m, 4 H, H-2), 7.48 (m, 2 H, H-4), 7.86 (m, 4 H, H-3).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 28.44 (u, C-6), 127.56 (d, C-2), 128.97 (d, C-3), 134.07 (d, C-4), 136.44 (u, C-1), 190.89 (u, C-5).

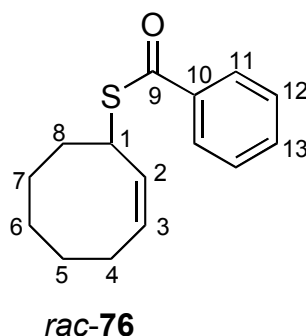
#### 5.11.4 Synthese von (S)-Thiobenzoessäure-S-cyclooct-2-enylester (76)

Synthese von *rac*-76 durch Substitution von Bromid (*rac*-35) mit Thiobenzoessäure (56)

In einem 100 mL Schlenkkolben mit Septum wurden 3.04 g (22 mmol) Thiobenzoessäure (56) in 70 mL abs. Ether gelöst. Bei Raumtemperatur wurden 2.23 g (22 mmol) Triethylamin hinzugegeben und für 25 min gerührt. Anschließend wurden lang-

sam 3.78 g (20 mmol) des ( $\pm$ )-2-Cyclooctenyl-bromids (*rac*-**35**) hinzugetropft und über Nacht rühren gelassen, wobei ein weißer Niederschlag ausfiel. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung solange mit Wasser versetzt, bis eine klare Lösung entstanden war. Sie wurde mit 5%iger HCl-Lösung gewaschen bis die Waschlösung einen sauren pH-Wert aufwies. Anschließend wurden die Säurespuren mit 30 mL gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung entfernt. Nachdem die etherische Lösung mit 30 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen worden war, wurde mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Rotationsvakuum entfernt. Nach Flashchromatographie mit Hexan / EE (20:1) wurden 4.35 g (88%) des Thiobenzoats *rac*-**76** als farblose Kristalle isoliert.

R<sub>f</sub> = 0.51 Hexan/EE (20:1)



**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.20-1.75 (m, 7 H, H-4/5/6/7/8), 1.84-1.95 (m, 1 H, H-4/5/6/7/8), 2.06-2.15 (m, 1 H, H-4/5/6/7/8), 2.34-2.45 (m, 1 H, H-4/5/6/7/8), 4.60 (m, 1 H, H-1), 5.40 (m, 1 H, H-2), 5.69 (m, 1 H, H-3), 7.34 (m, 2 H, H-11), 7.46 (m, 1 H, H-12), 7.86 (m, 2 H, H-12).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 26.25 (u, C-4/5/6/7/8), 26.67 (u, C-4/5/6/7/8), 26.94 (u, C-4/5/6/7/8), 29.68 (u, C-4/5/6/7/8), 36.41 (u, C-4/5/6/7/8), 41.00 (d, C-1), 127.42 (d, C-2/3/11/12/13), 128.78 (d, C-2/3/11/12/13), 130.60 (d, C-2/3/11/12/13), 131.30 (d, C-2/3/11/12/13), 133.44 (d, C-2/3/11/12/13), 137.45 (u, C-10), 191.73 (u, C-9).

C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>OS (246.37)

ber.: C: 73.13

H: 7.36

gef.: C: 72.82

H: 7.48

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  = 246 ( $M^+$ , 5), 108 (19), 105 (100), 77 (29), 67 (13).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu}$  = 3650 (w), 3291 (w), 3233 (w), 3155 (w), 3084 (w), 3066 (m), 3021 (m), 2948 (m), 2924 (s), 2852 (s), 2683 (m), 2407 (w), 2374 (w), 2331 (w), 1970 (w), 1906 (w), 1821 (w), 1655 (s), 1619 (m), 1593 (m), 1579 (s), 1485 (m), 1457 (m), 1446 (s), 1392 (m), 1357 (m), 1337 (m), 1324 (m), 1306 (m), 1296 (m), 1266 (m), 1256 (m); 1204 (s), 1176 (s), 1130 (m), 1115 (m), 1099 (m), 1076 (m), 1024 (m), 999 (m), 957 (m), 911 (s), 884 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

Versuchte Synthese von *rac*-**76** mit  $\text{PPh}_3$  als Ligand in THF /  $\text{H}_2\text{O}$  bei RT

Nach AAV 3 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  und 105 mg (0.40 mmol) Triphenylphosphin in 18 mL THF gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 881 mg (5 mmol) Kaliumthiobenzoat (**58**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 461 mg (2.5 mmol) ( $\pm$ )-2-Cyclooctenylmethylcarbonat (*rac*-**44**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 48 h bei RT konnte kein Umsatz beobachtet werden. Die Reaktion wurde abgebrochen.

Synthese von (*S*)-**76** mit **12** als Ligand in THF /  $\text{H}_2\text{O}$  bei 45 °C

Nach AAV 3 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** in 18 mL THF gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 881 mg (5 mmol) Kaliumthiobenzoat (**58**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 461 mg (2.5 mmol) ( $\pm$ )-2-Cyclooctenylmethylcarbonat (*rac*-**44**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 48 h bei 45 °C wurde kein weiterer Umsatz mehr beobachtet, obwohl laut GC noch 33% Edukt in der Reaktionsmischung enthalten waren. Es wurde nach AAV 3 aufgearbeitet. Mittels Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan / EE (20:1) konnten 345 mg (56%) des Thiobenzoats (*S*)-**76** als farblose Kristalle isoliert

werden. Daneben wurden 130 mg (28%) des eingesetzten Carbonats (*R*)-**44** zurückgewonnen. Die Enantiomerenzusammensetzung von Carbonat (*R*)-**44** konnte durch gaschromatographische Trennung der Enantiomere an einer chiralen  $\beta$ -Cyclodextrin-Phase zu 94% ee ( $t_R$  (*R*)-**44** = 22.03 min,  $t_R$  (*S*)-**44** = 22.76 min) bestimmt werden. Die Enantiomerenzusammensetzung von Thiobenzoat (*S*)-**76** konnte durch gaschromatographische Trennung der Enantiomere an einer chiralen  $\beta$ -Cyclodextrin-6-TBDM-Phase zu 73% ee ( $t_R$  (*R*)-**76** = 47.34 min,  $t_R$  (*S*)-**76** = 47.62 min) bestimmt werden.

Carbonat (*R*)-**44**:

$$R_f = 0.40 \text{ Hexan/EE (20:1)}$$

$$[\alpha]_D^{20} = -50.1 \text{ (c, 1.02, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

Thiobenzoat (*S*)-**76**:

$$R_f = 0.51 \text{ Hexan/EE (20:1)}$$

$$[\alpha]_D^{20} = +122.7 \text{ (c, 0.98, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

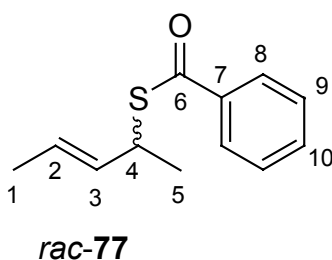
#### 5.11.5 Synthese von (*R*)-(*E*)-Thiobenzoessäure-S-(1-methyl-but-2-enyl)ester (**77**)

Synthese von *rac*-**77** mit PPh<sub>3</sub> als Ligand in THF/H<sub>2</sub>O bei 45 °C

Nach AAV 3 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 105 mg (0.40 mmol) Triphenylphosphin in 18 mL THF gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 881 mg (5 mmol) Kaliumthiobenzoat (**58**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 360 mg (2.5 mmol) ( $\pm$ )-(*E*)-2-Pent-3-enylmethylcarbonat *rac*-**39** hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 48 h bei 45 °C wurde die Reaktion abgebrochen und analog AAV

3 aufgearbeitet. Mittels Flashchromatographie in Pentan / Ether (20 : 1) konnten 481 mg (93%) des Thiobenzoats *rac*-**77** als farbloses Öl isoliert werden, welches sich laut GC aus einer *E*/*Z*-Isomerenmischung im Verhältnis von (82 : 18) zusammensetzte.

$R_f = 0.66$  Pentan / Ether (20 : 1)



**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 1.46-1.49 (d,  $^3J = 6.9$  Hz, 3 H, H-5), 1.65-1.69 (d,  $^3J = 6.6$  Hz, 3 H, H-1), 1.77 (Z, dd,  $^3J = 6.9$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 3 H, H-1), 4.68 (m, 1 H, H-4), 4.62-4.70 (Z, m, 1 H, H-4), 5.44 (Z, tm,  $J_{cis} = 9.9$  Hz, 1 H, H-3), 5.58 (ddq,  $J_{trans} = 15.1$  Hz,  $J = 7.2$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H, H-3), 5.71-5.80 (m, 1 H, H-2), 7.41-7.44 (m, 2 H, H-8), 7.51-7.56 (m, 1 H, H-10), 7.92-7.96 (m, 2 H, H-9).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 17.18$  (d, C-1), 21.04 (d, C-5), 41.15 (d, C-4), 126.89 (d, C-2/3/8/9/10), 127.39 (d, C-2/3/8/9/10), 128.74 (d, C-2/3/8/9/10), 131.80 (d, C-2/3/8/9/10), 133.40 (d, C-2/3/8/9/10), 137.45 (u, C-7), 191.60 (u, C-6).

|                                                |                |         |
|------------------------------------------------|----------------|---------|
| $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{OS}$ (206.30) | ber.: C: 69.86 | H: 6.84 |
|                                                | gef.: C: 69.90 | H: 6.86 |

**MS (EI, 70 eV):** *E*-Isomer  $m/z = 206$  ( $\text{M}^+$ , 11), 105 (100), 77 (33), 69 (23) 51 (18).  
*Z*-Isomer:  $m/z = 206$  ( $\text{M}^+$ , 2), 105 (100), 77 (59), 69 (24), 53 (13), 51 (41).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu} = 3027$  (w), 2967 (w), 2926 (w), 1660 (s), 1597 (w), 1581 (w), 1448 (s), 1377 (w), 1313 (w), 1202 (s), 1175 (s), 1019 (w), 1001 (w), 964 (m), 911 (s), 773 (m), 690 (s), 648 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

Synthese von *rac*-77 mit (*R,R*-12) als Ligand in THF/H<sub>2</sub>O bei 45 °C

Nach AAV 3 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden (*R,R*-12) in 18 mL THF gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 881 mg (5 mmol) Kaliumthiobenzoat (**58**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 360 mg (2.5 mmol) (±)-(*E*)-2-Pent-3-enylmethylcarbonat (*rac*-39) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 72 h bei 45 °C wurde die Reaktion abgebrochen und analog AAV 3 aufgearbeitet. Mittels Säulenchromatographie über Kieselgel mit Pentan/ Ether (20:1) konnten 480 mg (93%) des Thiobenzoats (*R*)-77 als farbloses Öl isoliert werden, welches sich laut GC aus einer *E*/ *Z*-Isomerenmischung im Verhältnis von 86:14 zusammensetzte. Die Enantiomerenzusammensetzung des Thiobenzoats *E*-(*R*)-77 konnte mittels chiraler HPLC zu 66% ee (HPLC, Daicel, Chiralcel-OD-H, Heptan/ Isopropanol, 100:1, 0.75 mL / min, *t<sub>R</sub>* *E*-(*S*)-77 = 14.92 min, *t<sub>R</sub>* *E*-(*R*)-77 = 17.42 min) für das *E*-Isomer bestimmt werden, die des *Z*-Isomers zu 56% ee (HPLC, Daicel, Chiralcel-OD-H, Heptan/ Isopropanol, 100:1, 0.75 mL / min, *t<sub>R</sub>* *Z*-(*R*/ *S*)-77 = 10.21 min, *t<sub>R</sub>* *E*-(*R*/ *S*)-77 = 12.62 min).

*R<sub>f</sub>* = 0.41 Hexan/EE (20:1)

Synthese von (*R*)-77 mit (*R,R*-12) als Ligand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O bei RT

Nach AAV 3 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 138 mg (0.20 mmol) Trost-Ligand (*R,R*-12) in 18 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 881 mg (5 mmol) Kaliumthiobenzoat (**58**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 360 mg (2.5 mmol) (±)-(*E*)-2-Pent-3-enylmethylcarbonat (*rac*-39) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 96 h bei RT wurde die Reaktion abgebrochen und analog AAV 3 aufgearbeitet. Mittels Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/ EE (20:1) konnten 439 mg (85%) des Thiobenzoats (*R*)-77 als farbloses Öl isoliert werden, welches sich laut GC aus einer *E*/ *Z*-Isomerenmischung im Verhältnis von 91:9 zu-

sammensetzte. Die Enantiomerenzusammensetzung des Thiobenzoats **77** konnte mittels chiraler HPLC zu 87% ee für das *E*-(*R*)-Isomer, die des *Z*-Isomers zu 92% ee bestimmt werden.

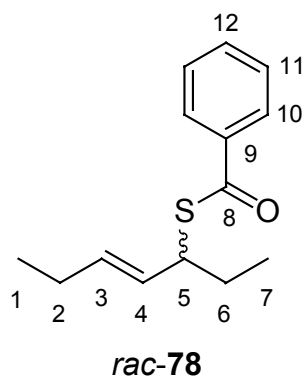
$$[\alpha]_D^{20} = + 90.9 (c, 0.99, \text{CH}_2\text{Cl}_2)$$

#### 5.11.6 Synthese von (*R*)-(*E*)-Thiobenzoessäure-S-(1-ethyl-pent-2-enyl)ester (**78**)

##### Synthese von *rac*-**78** mit $\text{PPh}_3$ als Ligand in THF / $\text{H}_2\text{O}$ bei 45 °C

Nach AAV 3 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  und 105 mg (0.40 mmol) Triphenylphosphin in 18 mL THF gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 881 mg (5 mmol) Kaliumthiobenzoat (**58**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 431 mg (2.5 mmol) ( $\pm$ )-(*E*)-3-Hept-4-enylmethylcarbonat (*rac*-**40**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 24 h bei 45 °C wurde die Reaktion abgebrochen und analog AAV 3 aufgearbeitet. Mittels Säulenchromatographie über Kieselgel mit Pentan / Ether (20:1) konnten 521 mg (89%) des Thiobenzoats *rac*-**78** als farbloses Öl isoliert werden, welches sich laut GC aus einer *E* / *Z*-Isomerenmischung im Verhältnis von 76:24 zusammensetzte.

$R_f = 0.59$  Pentan / Ether (20:1)



**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 0.96-1.03 (m, 6 H, H-1, H-7), 1.74-1.83 (m, 2 H, H-6), 2.01-2.09 (m, 2 H, H-2), 2.20-2.30 (Z, m, 2 H, H-2), 4.19 (q, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 1 H, H-5), 4.45-4.59 (Z, m, H-5), 5.33 (Z, tt, *J*<sub>cis</sub> = 10.4 Hz, *J* = 1.64 Hz, 1 H, H-4), 5.44 (ddt, *J*<sub>trans</sub> = 15.4 Hz, *J* = 8.5 Hz, *J* = 1.70 Hz, 1 H, H-4), 5.80 (dt, <sup>3</sup>J = 15 Hz, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 1 H, H-3), 7.43 (m, 2 H, H-9), 7.54 (m, 1 H, H-12), 7.96 (m, 2 H, H-11).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 11.73 (d, C-1 / 7), 13.50 (d, C-1 / 7), 25.35 (u, C-2 / 6), 28.15 (u, C-2 / 6), 47.67 (d, C-5), 127.02 (d, C-3 / 4 / 10 / 11 / 12), 127.93 (d, C-3 / 4 / 10 / 11 / 12), 128.32 (d, C-3 / 4 / 10 / 11 / 12), 132.92 (d, C-3 / 4 / 10 / 11 / 12), 134.55 (d, C-3 / 4 / 10 / 11 / 12), 137.22 (u, C-9), 191.11 (u, C-8).

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>OS (234.36)

ber.: C: 71.75

H: 7.74

gef.: C: 71.60

H: 8.13

**MS (EI, 70 eV):** m/z = 234 (M<sup>+</sup>, 16), 105 (100), 97 (27), 96 (10), 77 (27), 55 (56).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu}$  = IR (neat): 3027 (w), 2964 (s), 2931 (m), 2873 (m), 1661 (s), 1597 (w), 1581 (m), 1448 (m), 1378 (w), 1312 (w), 1210 (s), 1175 (s), 965 (m), 910 (s), 773 (m), 690 (s), 648 (m) cm<sup>-1</sup>.

#### Synthese von (*R*)-**78** mit **12** als Ligand in THF / H<sub>2</sub>O bei 45 °C

Nach AAV 3 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 138 mg (0.20 mmol) Trost-Ligand **12** in 18 mL THF gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 881 mg (5 mmol) Kaliumthiobenzoat (**58**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 431 mg (2.5 mmol) (±)-(*E*)-3-Hept-4-enylmethylcarbonat (*rac*-**40**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 3 d bei 45 °C wurde kein weiterer Umsatz mehr (78%, GC) beobachtet und nach AAV 3 aufgearbeitet. Mittels Säulenchromatographie über Kieselgel mit Pentan / Ether (20 : 1) konnten 457 mg (78%) des Thiobenzoats (*R*)-**78** als farbloses Öl isoliert werden, welches sich laut GC aus einer *E* / *Z*-Isomerenmischung im Verhältnis von 89 : 11 zusammensetzte. Die Enantiomerenzusammen-

setzung des Thiobenzoats *E*-(*R*)-**78** konnte mittels chiraler HPLC zu 29% ee (HPLC, Daicel, Chiralcel-OD-H + OD-Vorsäule, Heptan/Isopropanol, 100:1, 0.75 mL/min,  $t_R$  *E*-(*R*)-**78** = 8.35 min,  $t_R$  *E*-(*S*)-**78** = 9.25 min), die des *Z*-Isomers zu 42% ee (HPLC, Daicel, Chiralcel-OD-H + OD-Vorsäule, Heptan/Isopropanol, 100:1, 0.75 mL/min,  $t_R$  *Z*-(*R/S*)-**78** = 12.63 min,  $t_R$  *E*-(*R/S*)-**78** = 15.14 min) bestimmt werden.

#### Synthese von (*R*)-**78** mit **12** als Ligand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O unter Rückfluß

Nach AAV 3 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** in 18 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 881 mg (5 mmol) Kaliumthiobenzoat (**58**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 431 mg (2.5 mmol) (±)-(*E*)-3-Hept-4-enylmethylcarbonat (*rac*-**40**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 28 h unter Rückfluß wurde vollständiger Umsatz beobachtet und nach AAV 3 aufgearbeitet. Nach Säulenchromatographie über Kieselgel mit Pentan / Ether (20:1) konnten 568 mg (97%) des Thiobenzoats (*R*)-**78** als farbloses Öl isoliert werden, welches sich laut GC aus einer *E* / *Z*-Isomerenmischung im Verhältnis von 96:4 zusammensetzte. Die Enantiomerenzusammensetzung des Thiobenzoats *E*-(*R*)-**78** konnte mittels chiraler HPLC zu 90% ee, die des *Z*-Isomers zu 49% ee bestimmt werden.

Die Reaktion wurde unter gleichen Bedingungen wiederholt, aber bereits nach 3.5 h bei 48% Umsatz (GC) abgebrochen, um neben dem Thiobenzoat (*R*)-**78** auch das Carbonat (*S*)-**40** zu isolieren. Es wurde nach AAV 3 aufgearbeitet. Nach Säulenchromatographie über Kieselgel mit Pentan / Ether (20:1) konnten 270 mg (46%) des Thiobenzoats (*R*)-**78** und 204 mg (47%) des Carbonats (*S*)-**40** als farblose Öle isoliert werden, wobei das Thiobenzoat ein *E* / *Z*-Isomerenverhältnis von 97:3 laut GC aufwies. Die Enantiomerenzusammensetzung des Thiobenzoats *E*-(*R*)-**78** konnte mittels chiraler HPLC zu 93% ee, die des *Z*-Isomers *Z*-**78** zu 63% ee bestimmt werden. Die Enantiomerenzusammensetzung des Carbonats (*S*)-**40** konnte durch gaschromatographische Trennung der Enantiomere an einer chiralen Hydro-Dex-β-Cyclodextrin-6-TBDM-Phase zu 57% ee ( $t_R$  (*S*)-**40** = 22.28 min,  $t_R$  (*R*)-**40** = 23.33 min) bestimmt werden.

Thiobenzoat (*R*)-**78**:

$R_f = 0.59$  Pentan / Ether (20 : 1)

$[\alpha]_D^{20} = + 98.1$  (*c*, 0.99, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Carbonat (*S*)-**40**:

$R_f = 0.38$  Pentan / Ether (20 : 1)

$[\alpha]_D^{20} = - 31.2$  (*c*, 1.01, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

## 5.12 Pd-katalysierte Kinetische Racematspaltung allylischer Acetate mit Kaliumthioacetat (**57**) und Kaliumthiobenzoat (**58**)

### 5.12.1 Kinetische Racematspaltung von 2-Cyclopentenylacetat (*rac*-**47**) mit Kaliumthioacetat (**57**)

#### Pd-katalysierte Substitution von 2-Cyclopentenylacetat (*rac*-**47**) bei vollständigem Umsatz mit Kaliumthioacetat (**57**) in Gegenwart des Liganden **12**

Nach AAV 4 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** in 18 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 400 mg (3.5 mmol) Kaliumthioacetat (**57**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 315 mg (2.5 mmol) ( $\pm$ )-2-Cyclopentenylacetat (*rac*-**47**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 22 h bei RT konnte im GC kein Edukt mehr nachgewiesen werden. Es wurde nach AAV 4 aufgearbeitet. Nach Säulenchromatographie über Kieselgel mit Pentan / Ether (20 : 1) konnten 351 mg (99%) des Thioacetats (*S*)-**62** als farbloses Öl isoliert werden. Die Enantiomerenzusammensetzung des Thioacetats konnte durch gaschromatographische Trennung der Enantiomere an einer chiralen Lipodex- $\gamma$ -Phase ( $t_R$  (*R*)-**62** = 16.07 min,  $t_R$  (*S*)-**62** = 16.41 min) zu 58% ee bestimmt werden. Die NMR-Daten von Thioacetat (*S*)-**62** wurden bereits unter 5.10.1 beschrieben.

#### Pd-katalysierte Kinetische Racematspaltung von 2-Cyclopentenylacetat (*rac*-**47**) mit Kaliumthioacetat (**57**) in Gegenwart des Liganden **12**

Nach AAV 4 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** in 18 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 400 mg (3.5 mmol) Kaliumthioacetat (**57**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 315 mg (2.5 mmol) ( $\pm$ )-2-Cyclopentenylacetat (*rac*-**47**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 100 min wurde die Reaktion abgebrochen und nach AAV 4 aufgearbeitet. Durch

GC wurde ein Umsatz von 62% ermittelt. Nach Säulenchromatographie über Kieselgel mit Pentan / Ether (20:1) konnten 186 mg (52%) des Thioacetats (S)-**62** und 127 mg (40%) des Acetats (R)-**47** als farblose Öle isoliert werden. Die Enantiomerenzusammensetzung des Thioacetats (S)-**62** konnte durch gaschromatographische Trennung der Enantiomere an einer chiralen Lipodex- $\gamma$ -Phase ( $t_R$  (R)-**62** = 16.07 min,  $t_R$  (S)-**62** = 16.41 min) zu 92% ee, die des Acetats (R)-**47** durch gaschromatographische Trennung der Enantiomere an einer chiralen Lipodex- $\gamma$ -Phase ( $t_R$  (R)-**47** = 9.48 min,  $t_R$  (S)-**47** = 10.28 min) zu 62% ee bestimmt werden. Die NMR-Daten von Acetat (R)-**47** unter 5.7.2 beschrieben.

Thioacetat (S)-**62**:

$$R_f = 0.27 \text{ Pentan/Ether (20:1)}$$

$$[\alpha]_D^{20} = -204.6 \text{ (c, 1.02, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

Acetat (R)-**47**:

$$R_f = 0.40 \text{ Pentan/Ether (20:1)}$$

$$[\alpha]_D^{20} = +122.3 \text{ (c, 1.03, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

#### Stabilitätsuntersuchung von Thioessigsäure-S-cyclopent-2-enylester ((S)-**62**)

Nach AAV 4 wurde in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** in 18 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 2 mL entgastem Wasser, 400 mg (3.5 mmol) Kaliumthioacetat (**57**) und 356 mg (2.5 mmol) (S)-Thioessigsäure-S-cyclopent-2-enylester ((S)-**62**), welches einen ee-Wert von 89% aufwies, befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurde für 24 h bei RT gerührt. Der ee-Wert des Thioacetats (S)-**62** sank während dieser Zeit auf 87% ee ab. Auf eine Aufarbeitung wurde verzichtet. Die

Bestimmung der Enantiomerenzusammensetzung erfolgt durch gaschromatographische Trennung der Enantiomere an einer chiralen Lipodex- $\gamma$ -Phase.

### 5.12.2 Kinetische Racematspaltung von 2-Cyclohexenylacetat (*rac*-**48**) mit Kaliumthioacetat (**57**)

Nach AAV 4 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** in 18 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 400 mg (3.5 mmol) Kaliumthioacetat (**57**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 350 mg (2.5 mmol) ( $\pm$ )-2-Cyclohexenylacetat (*rac*-**48**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 12 h und 51% Umsatz laut GC wurde kein weiterer Umsatz mehr beobachtet. Es wurde nach AAV 4 aufgearbeitet. Nach Säulenchromatographie über Kieselgel mit Pentan / Ether (20:1) konnten 186 mg (48%) des Thioacetats (*S*)-**63** und 151 mg (43%) des Acetats (*R*)-**48** als farblose Öle isoliert werden. Die Enantiomerenzusammensetzung des Thioacetats (*S*)-**63** konnte durch gaschromatographische Trennung der Enantiomere an einer chiralen Lipodex- $\gamma$ -Phase ( $t_R$  (*R*)-**63** = 16.84 min,  $t_R$  (*S*)-**63** = 17.02 min) zu 97% ee, die des Acetats (*R*)-**48** durch gaschromatographische Trennung der Enantiomere an einer chiralen Lipodex- $\gamma$ -Phase ( $t_R$  (*R*)-**48** = 10.49 min,  $t_R$  (*S*)-**48** = 10.87 min) zu >99% ee bestimmt werden. Die NMR-Daten von Thioacetat (*S*)-**63** wurden bereits unter 5.10.2, die von Acetat (*R*)-**48** unter 5.7.3 beschrieben.

Thioacetat (*S*)-**63**:

$$R_f = 0.57 \text{ Pentan/Ether (20:1)}$$

$$[\alpha]_D^{20} = -265.9 \text{ (c, 1.00, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

Acetat (*R*)-**48**:

$$R_f = 0.39 \text{ Pentan/Ether (20:1)}$$

$$[\alpha]_D^{20} = + 216.9 (c, 0.99, \text{CH}_2\text{Cl}_2)$$

### 10 mmol Ansatz

Die Reaktion wurde analog AAV 4 im 10 mmol Maßstab wiederholt. In einem 100 mL Spitzschlenkkolben wurden 208 mg (0.20 mmol)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  und 552 mg (0.80 mmol) des Liganden **12** in 72 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 100 mL Schlenkkolben wurde mit 1.60 g (14.0 mmol) Kaliumthioacetat (**57**) und 8 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 1.40 g (10 mmol) ( $\pm$ )-2-Cyclohexenylacetat (*rac*-**48**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 12 h wurde kein weiterer Umsatz mehr beobachtet (51% Umsatz). Es wurde nach AAV 4 aufgearbeitet. Nach Säulenchromatographie über Kieselgel mit Pentan / Ether (20:1) konnten 747 mg (48%) des Thioacetats (S)-**63** und 616 mg (44%) des Acetats (R)-**48** als farblose Öle isoliert werden. Die Enantiomerenzusammensetzung des Thioacetats (S)-**63** konnte durch gaschromatographische Trennung der Enantiomere an einer chiralen Lipodex- $\gamma$ -Phase zu 97% ee, die des Acetats (R)-**48** durch gaschromatographische Trennung der Enantiomere an einer chiralen Lipodex- $\gamma$ -Phase zu >99% ee bestimmt werden.

### **5.12.3 Kinetische Racematspaltung von 2-Cycloheptenylacetat (*rac*-**49**) mit Kaliumthioacetat (**57**)**

Nach AAV 4 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** in 18 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 400 mg (3.5 mmol) Kaliumthioacetat (**57**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 386 mg (2.5 mmol) ( $\pm$ )-2-Cycloheptenylacetat (*rac*-**49**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 24 h wurde kein weiterer Umsatz mehr beobachtet (51% Umsatz). Es wurde nach AAV 4 aufgearbeitet. Nach Säulenchromatographie über Kieselgel mit Pentan / Ether (20:1) konnten 212 mg (50%) des Thioacetats (S)-**64** und 185 mg (48%) des Acetats (R)-**49** als farblose Öle isoliert werden. Die Enantiomerenzusammensetzung des Thioacetats (S)-**64** konnte durch gaschromatographische Trennung der

Enantiomere an einer chiralen Lipodex- $\gamma$ -Phase ( $t_R$  (*R*)-**64** = 51.48 min,  $t_R$  (*S*)-**64** = 51.60 min) zu 98% ee, die des Acetats (*R*)-**49** durch gaschromatographische Trennung der Enantiomere an einer chiralen Lipodex- $\gamma$ -Phase ( $t_R$  (*R*)-**49** = 20.09 min,  $t_R$  (*S*)-**49** = 20.43 min) zu >99% ee bestimmt werden. Die NMR-Daten von Thioacetat (*S*)-**64** wurden bereits unter 5.10.3, die von Acetat (*R*)-**49** unter 5.7.4 beschrieben.

Thioacetat (*S*)-**64**:

$R_f$  = 0.40 Pentan / Ether (20 : 1)

$[\alpha]_D^{20} = -312.7$  (c, 1.01, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Acetats (*R*)-**49**:

$R_f$  = 0.23 Pentan / Ether (20 : 1)

$[\alpha]_D^{20} = +36.6$  (c, 1.01, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

#### 5.12.4 Kinetische Racematspaltung von ( $\pm$ )-(*E*)-2-Pent-3-enylacetat (*rac*-**46**) mit Kaliumthioacetat (**57**)

##### Reaktion von *rac*-**46** mit **12** als Ligand bei RT

Nach AAV 4 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** in 18 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 400 mg (3.5 mmol) Kaliumthioacetat (**57**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 320 mg (2.5 mmol) ( $\pm$ )-(*E*)-2-Pent-3-enylacetat (*rac*-**46**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 72 h bei RT wurde kein weiterer Umsatz mehr beobachtet, obwohl laut GC erst ein Umsatz von 35% stattgefunden hatte. Es wurde nach AAV 4 aufgearbeitet. Nach Säulenchromatographie über Kieselgel mit Pentan / Ether (20 : 1) konnten 116 mg

(32%) des Thioacetats (*R*)-**66** als *E* / *Z*-Isomerenmischung (91:9, GC) als farbloses Öl isoliert werden. Daneben wurde das eingesetzte Acetat (*S*)-**46** zurückgewonnen, welcher aber noch Spuren von Dibenzylidenaceton (**21**) aufwies. Nach Kugelrohrdestillation (70 °C, 14 mbar) konnte Acetat (*S*)-**46** in 141 mg (44%) Ausbeute erhalten werden. Die Enantiomerenzusammensetzung des Thioacetats (*R*)-**66** konnte durch gaschromatographische Trennung der Enantiomere an einer chiralen Lipodex- $\gamma$ -Phase zu 86% ee für das *E*-Isomer *E*-(*R*)-**66** ( $t_R$  *E*-(*R*)-**66** = 11.77 min,  $t_R$  *E*-(*S*)-**66** = 10.91 min) und zu 99% ee für das *Z*-Isomer *Z*-**66** ( $t_R$  *Z*-(*R* / *S*)-**66** = 10.36 min,  $t_R$  *Z*-(*R* / *S*)-**66** = 11.30 min) bestimmt werden. Die Enantiomerenzusammensetzung des Acetats (*S*)-**46** wurde durch gaschromatographische Trennung der Enantiomere an einer chiralen Lipodex-E-Phase ( $t_R$  (*S*)-**46** = 2.79 min,  $t_R$  (*R*)-**46** = 3.09 min) zu 60% ee bestimmt. Die NMR-Daten von Thioacetat (*R*)-**66** wurden bereits unter 5.10.5, die von Acetat (*S*)-**46** unter 5.7.1 beschrieben.

Thioacetat (*R*)-**66**:

$R_f$  = 0.58 Pentan / Ether (20:1)

Acetat (*S*)-**46**:

$R_f$  = 0.36 Pentan / Ether (20:1)

#### Reaktion von *rac*-**46** mit **12** als Ligand unter Rückfluß

Der gleiche Versuch wurde unter Rückfluß wiederholt. Nach einer Reaktionszeit von 72 Stunden unter Rückfluß wurde die Reaktion abgebrochen, da kein weiterer Umsatz mehr beobachtet wurde. Laut GC hatte sich die Reaktionsmischung zu 37% umgesetzt. Es wurde in Analogie zum vorherigen Versuch aufgearbeitet. Nach Säulenchromatographie über Kieselgel mit Pentan / Ether (20:1) konnten 122 mg (34%) des Thioacetats (*R*)-**66** als farbloses Öl isoliert werden, wobei mittels GC eine *E* / *Z*-Isomerenverhältnis von 90:10 ermittelt werden konnte. Daneben wurde das eingesetzte Acetat (*S*)-**46** zurückgewonnen, welches aber noch Spuren von Dibenzylidenaceton (**21**) aufwies, deutlich erkennbar an der gelben Farbe der

Lösung. Nach Kugelrohrdestillation (70 °C, 14 mbar) konnte Acetat (S)-**46** in 147 mg (46%) Ausbeute als farbloses Öl erhalten werden. Die Enantiomerenzusammensetzung des Thioacetats (R)-**66** konnte durch gaschromatographische Trennung der Enantiomere an einer chiralen Lipodex- $\gamma$ -Phase zu 83% für das *E*-Enantiomer *E*-(R)-**66** und zu 98% ee für das *Z*-Isomer *Z*-**66** bestimmt werden. Die Enantiomerenzusammensetzung des Acetats (S)-**46** wurde durch gaschromatographische Trennung der Enantiomere an einer chiralen Lipodex-E-Phase zu 60% ee bestimmt werden.

#### 5.12.5 Kinetische Racematspaltung von ( $\pm$ )-(E)-2-Pent-3-enylacetat (*rac*-**46**) mit Kaliumthiobenzoat (**58**)

Nach AAV 4 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** in 18 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein zweiter 50 mL Schlenkkolben wurde mit 881 mg (5.0 mmol) Kaliumthiobenzoat (**58**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 320 mg (2.5 mmol) ( $\pm$ )-(E)-2-Pent-3-enylacetat (*rac*-**46**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 23 h bei RT wurde kein weiterer Umsatz mehr beobachtet, obwohl laut GC erst ein Umsatz von 56% stattgefunden hatte. Es wurde nach AAV 4 aufgearbeitet. Nach Säulenchromatographie über Kieselgel mit Pentan / Ether (20:1) konnten 275 mg (53%) des Thiobenzoats (R)-**77** als farbloses Öl als *E*/*Z*-Isomerenmischung (85:15, GC) isoliert werden. Daneben wurde das eingesetzte Acetat (S)-**46** zurückgewonnen, welches aber noch Spuren von Dibenzylidenaceton (**21**) aufwies, was an der gelben Farbe erkennbar war. Nach Kugelrohrdestillation (70 °C, 14 mbar) konnte Acetat (S)-**46** in 71 mg (22%) Ausbeute als farbloses Öl erhalten werden. Die Enantiomerenzusammensetzung des Thiobenzoats (R)-**66** konnte mittels chiraler HPLC zu 83% ee für das *E*-Isomer *E*-(R)-**66** (HPLC, Daicel, Chiralcel-OD-H, Heptan-Isopropanol, 100:1, 0.75 mL / min, *t<sub>R</sub>* *E*-(R)-**66** = 15.42 min, *t<sub>R</sub>* *E*-(S)-**66** = 13.41 min), die des *Z*-Isomers *Z*-**66** zu 95% ee (HPLC, Daicel, Chiralcel-OD-H, Heptan-Isopropanol, 100:1, 0.75 mL / min, *t<sub>R</sub>* *Z*-(R / S)-**66** = 9.74 min, *t<sub>R</sub>* *Z*-(R / S)-**66** = 11.65 min) bestimmt werden. Der Enantiomerenüberschuß des Acetats (S)-**46** wurde mittels chiraler GC auf

einer chiralen Lipodex- $\gamma$ -Phase ( $t_R$  (S)-**46** = 5.27 min,  $t_R$  (R)-**46** = 8.72 min) zu 99% ee bestimmt.

Thiobenzoat (R)-**66**:

$R_f$  = 0.51 Pentan/Ether (20 : 1)

$[\alpha]_D^{20} = + 100.41$  (c, 1.01, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Acetat (S)-**46**:

$[\alpha]_D^{20} = - 76.6$  (c, 0.99, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### 5.13 Pd-katalysierte Synthese von (S)-Thioessigsäure-S-cyclopent-2-enylester (**62**) ausgehend von 1-Naphthoesäurecyclopent-2-enylester (*rac*-**52**)

In Analogie zu AAV 2 wurden in einem 50 mL Spitzschlenkkolben 52 mg (0.05 mmol)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** in 18 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und 20 min bei RT gerührt. Ein weiterer 50 mL Schlenkkolben wurde mit 400 mg (3.5 mmol) Kaliumthioacetat (**57**) und 2 mL entgastem Wasser befüllt. Nachdem die Katalysatorlösung in diesen Kolben überführt worden war, wurden 596 mg (2.5 mmol) ( $\pm$ )-1-Naphthoesäurecyclopent-2-enylester (*rac*-**52**) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 2.5 h wurde die Reaktion abgebrochen und analog AAV 2 aufgearbeitet. Nach Säulenchromatographie über Kieselgel mit Pentan/Ether (20 : 1) konnten 318 mg (89%) des Thioacetats (S)-**62** als farbloses Öl isoliert werden. Die Enantiomerenzusammensetzung des Thioacetats konnte durch gaschromatographische Trennung der Enantiomere an einer chiralen Lipodex- $\gamma$ -Phase zu 92% ee bestimmt werden.

$R_f = 0.27$  Pentan/Ether (20 : 1)

$[\alpha]_D^{20} = -202.3$  (c, 1.00,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

## 5.14 Synthese der enantiomerenreinen (2)-Cyclopentenylacetate (S)- und (R)-47

### 5.14.1 Racematspaltung von (±)-1-Naphthoesäurecyclopent-2-enylester (*rac*-52) durch präparative HPLC

Die Trennung des racemischen (±)-1-Naphthoesäurecyclopent-2-enylester (*rac*-52) erfolgte mittels präparativer HPLC durch eine Chiralcel-OD-Säule ( $t_R$  (S)-52 = 49.0 min,  $t_R$  (R)-52 = 61.0 min). Als Laufmittel wurde *n*-Hexan / Ethanol (99.5 : 0.5) verwendet. Die Trennung wurde bei 40 mL / min Flow und 16 mbar durchgeführt. Es wurden 25 mg Substanz / mL Lösungsmittel gelöst und eine maximale Menge von 4 mL pro Injektion auf die Säule gegeben. Die Trennung von 6.00 g *rac*-52 ergab 2.76 g (46%) (S)-52 und 2.76 g (46%) (R)-52. Die Enantiomerenzusammensetzung der beiden isolierten Enantiomere konnte mittels analytischer HPLC (HPLC, Daicel, Chiralcel-OD-H + OD-Vorsäule, Heptan / Isopropanol, 99 : 1, 0.6 mL / min, ( $t_R$  (S)-52 = 13.73 min,  $t_R$  (R)-52 = 14.57 min) zu >99% ee bestimmt werden.

(S)-52:  $[\alpha]_D^{20} = -189.5$  (c, 1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

(R)-52:  $[\alpha]_D^{20} = +190.0$  (c, 0.99, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### 5.14.2 Spaltung der enantiomerenreinen 1-Naphthoesäurecyclopent-2-enylester (R)- und (S)-52 in die enantiomerenreinen Alkohole (R)- und (S)-28

In einem 250 mL Rundkolben wurden 1.8 g (7.55 mmol) (S)-1-Naphthoesäurecyclopent-2-enylester (S)-52 in 180 mL Methanol gelöst und der Kolben wurde mit Hilfe eines Eisbades auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 30.21 mL 5%ige wässrige NaOH Lösung hinzuge tropft. Nach einer Reaktionszeit von 12 h konnte mittels DC kein Edukt mehr nachgewiesen werden. Im Rotationsverdampfer wurde das Methanol entfernt und der Rückstand dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Pentan / Ether (1 : 1) über Kieselgel

chromatographiert. Es wurden 502 mg (79%) des Alkohols (S)-**28** als farbloses Öl isoliert. Die Enantiomerenzusammensetzung des Alkohols konnte durch gaschromatographische Trennung der Enantiomere an einer chiralen Hydrodex- $\beta$ -6-TBDM-Phase ( $t_R$  (S)-**28** = 10.68 min,  $t_R$  (R)-**28** = 11.30 min) zu >99% bestimmt werden. Die NMR-Daten des Alkohols (S)-**28** wurden bereits unter 5.5.3 beschrieben.

$R_f$  = 0.25 Pentan / Ether (1 : 1)

$$[\alpha]_D^{20} = -134.2 \text{ (c, 1.00, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

Die Spaltung des (R)-Naphthoats (R)-**52** erfolgte in analoger Weise bei gleicher Ansatzgröße und ergab (R)-**28** in 508 mg (80%) Ausbeute als farbloses Öl mit einem ee-Wert von >99%.

$$[\alpha]_D^{20} = +134.5 \text{ (c, 0.99, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

#### 5.14.3 Synthese der enantiomerenreinen 2-Cyclopentenylacetate (R)- und (S)-**47**

In einem 50 mL Rundkolben wurden 400 mg (4.76 mmol) des enantiomerenreinen Alkohols (S)-**28**, 1.50 g (19.0 mmol) Pyridin und 582 mg (5.71 mmol) Essigsäureanhydrid in 10 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst. Nach 3 d konnte mittels DC kein Edukt mehr nachgewiesen werden. Die Reaktionsmischung wurde mit 20 mL gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung hydrolysiert und 30 min gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase noch dreimal mit jeweils 30 mL Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden solange mit 5%iger HCl-Lösung gewaschen, bis die Waschlösung einen pH-Wert von 1 aufwies. Anschließend wurde mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung sowie mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsvakuum wurde der Rückstand über Kieselgel mit Pentan / Ether (1 : 1) chromatographiert und lieferte 479 mg (80%) des Acetats (S)-**47** als farbloses Öl. Die Enantiomerenzusammensetzung des Acetats konnte durch gaschromatographische Trennung der Enantiomere an einer chiralen Lipodex-E-Phase ( $t_R$  (R)-**47** = 7.66 min,  $t_R$  (S)-**47** =

8.48 min) zu >99% ee bestimmt werden. Die NMR-Daten von Acetat **47** wurden bereits unter 5.7.2 beschrieben.

$R_f = 0.62$  Pentan/Ether (1 : 1)

$[\alpha]_D^{20} = -180.5$  (c, 1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

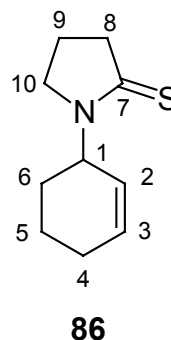
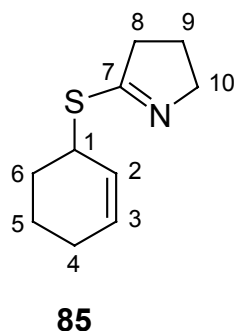
Die Synthese von (*R*)-**47** erfolgte in analoger Weise bei gleicher Ansatzgröße und ergab 493 mg (82%) eines farblosen Öls mit einem ee-Wert von >99%.

$[\alpha]_D^{20} = +181.2$  (c, 1.01, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

## 5.15 Pd-katalysierte Substitution mit Thiopyrrolidon (**60**)

### 5.15.1 Substitution von 2-Cyclohexenylmethylcarbonat (*rac*-**42**) mit Thiopyrrolidon (**61**) in Gegenwart von $\text{PPh}_3$

In einen 50 mL Spitzschlenkkolben wurden 52 mg (0.05 mmol)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  und 105 mg (0.40 mmol) Triphenylphosphin gegeben, der Kolben dreimal evakuiert und mit Argon begast. Anschließend wurden 25 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  hinzugefügt und die entstandene Lösung für 20 min rühren gelassen, wobei sich diese von zunächst dunkel violett nach hell orange verfärbte. In dieser Zeit wurde ein zweiter 50 mL Schlenkkolben mit 354 mg (3.5 mmol) 2-Thiopyrrolidon (**60**) befüllt, dreimal evakuiert und mit Argon begast. Über eine Spritze wurde die Katalysatorlösung des ersten Kolbens in den Zweiten überführt und anschließend noch 390 mg (2.5 mmol) ( $\pm$ )-2-Cyclohexenylmethylcarbonat (*rac*-**42**) hinzugefügt. Nach 22 h Reaktionszeit wurde mittels GC ein vollständiger Umsatz ermittelt. Zum Abbruch der Reaktion wurde die komplette Reaktionsmischung in ein Becherglas mit 200 mL einer Lösung bestehend aus Pentan / Ether (20 : 1) geschüttet und anschließend über eine 1 cm dicke Schicht Kieselgel abfiltriert, wobei der Katalysator und ein Großteil des von dem Katalysator freigesetzten Dibenzylidenacetons (**21**) abgetrennt werden konnten. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden 525 mg Rohprodukt isoliert, welches die beiden Isomere **85** und **86** im Verhältnis 31 : 69 laut GC enthielt. Nach zweimaliger Säulenchromatographie Pentan / Ether (20 : 1) konnten 181 mg (40%) der Isomerenmischung im Verhältnis 29 : 71 (**85** und **86**) isoliert werden. Da die Retentionszeiten der beiden Isomere sehr ähnlich sind, konnte eine Isolierung der beiden Isomere mittels Säulenchromatographie nicht erreicht werden. Nach HPLC (Lichrosphere, 2,5 cm \* 25 cm, Laufmittel: Cyclohexan / EE (5 : 1), Flow: 30 mL / min, UV: 254 nm) wurde **85** als gelbliches Öl neben **86** als elfenbeinfarbenen Feststoff erhalten. Eine parallel getestete Aufarbeitung durch Kugelrohrdestillation im Hochvakuum scheiterte aufgrund thermischer Zersetzung.

S-Isomer 85:

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.70-2.10 (m, 8 H, H-4/5/6/7/9), 2.55-2.61 (m, 2 H, H-8/10), 3.83-3.88 (m, 2 H, H-8/10), 4.38-4.42 (m, 1 H, H-1), 5.74-5.77 (m, 1 H, H-2/3), 5.81-5.86 (m, 1 H, H-2/3).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 19.80 (u, C-4/5/6/9), 23.29 (u, C-4/5/6/9), 24.85 (u, C-4/5/6/9), 29.22 (u, C-4/5/6/9), 36.62 (u, C-8), 40.65 (d, C-1), 60.78 (u, C-10), 126.53 (d, C-2), 130.36 (d, C-3), 171.79 (u, C-7).

|                                                |                |         |         |
|------------------------------------------------|----------------|---------|---------|
| $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NS}$ (181.30) | ber.: C: 66.25 | H: 8.34 | N: 7.73 |
|                                                | gef.: C: 66.07 | H: 8.00 | N: 8.03 |

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  = 181 ( $\text{M}^+$ , 50), 152 (18), 149 (11), 148 (100), 102 (94), 101 (14), 100 (11), 96 (18), 85 (11), 81 (38), 80 (21), 79 (43), 77 (14), 72 (10), 53 (21).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu}$  = 3025 (m), 2927 (s), 2860 (s), 2835 (m), 1589 (s), 1445 (m), 1430 (m), 1350 (w), 1296 (s), 1255 (m), 1230 (w), 1206 (m), 1145 (w), 1078 (s), 1040 (m), 998 (w), 987 (m), 971 (m), 916 (w), 872 (m), 838 (w), 752 (m), 724 (m), 635 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

N-Isomer 86:

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.53-2.10 (m, 8 H, H-4/5/6/9), 3.01-3.07 (m, 2 H, H-8/10), 3.61-3.69 (m, 2 H, H-8/10), 5.45-5.55 (m, 2 H, H-1/2/3), 5.97-5.61 (m, 1 H, H-1/2/3).

**$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 19.84 (u, C-4/5/6/9), 20.79 (u, C-4/5/6/9), 24.51 (u, C-4/5/6/9), 25.22 (u, C-4/5/6/9), 45.10 (u, C-8), 50.54 (u, C-10), 52.91 (d, C-1), 125.45 (d, C-2), 132.14 (d, C-3), 200.14 (u, C-7).

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NS}$  (181.30)

ber.: C: 66.25

H: 8.34

N: 7.73

gef.: C: 66.29

H: 8.64

N: 7.69

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  = 181 ( $\text{M}^+$ , 85), 120 (13), 102 (100), 80 (23), 79 (25), 77 (11).

**IR (kapillar):**  $\tilde{\nu}$  = 3022 (m), 2938 (s), 2874 (s), 2835 (m), 1651 (w), 1494 (s), 1462 (s), 1446 (s), 1425 (s), 1393 (w), 1328 (s), 1304 (s), 1285 (s), 1246 (s), 1222 (s), 1196 (m), 1187 (m), 1153 (m), 1136 (m), 1117 (s), 1089 (m), 1057 (m), 984 (m), 963 (m), 936 (m), 928 (m), 896 (w), 874 (w), 821 (w), 758 (m), 728 (m), 657 (m), 614 (s), 562 (w), 500 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

### 5.15.2 Substitution von 2-Cyclohexenylmethylcarbonat (*rac*-**42**) mit Thiopyrrolidon (**61**) in Gegenwart von Ligand **12**

In einen 50 mL Spitzschlenkkolben wurden 52 mg (0.05 mmol)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  und 138 mg (0.20 mmol) Ligand **12** gefüllt und der Kolben anschließend dreimal evakuiert und mit Argon begast. Danach wurden 25 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  hinzugetropft und die entstandene Lösung für 20 min rühren gelassen, wobei sich diese von zunächst dunkel violett nach hell orange verfärbte. In dieser Zeit wurde ein zweiter 50 mL Schlenkkolben mit 354 mg (3.5 mmol) 2-Thiopyrrolidon (**61**) befüllt, dreimal evakuiert und mit Argon begast. Über eine Spritze wurde die Katalysatorlösung des ersten Kolbens in den Zweiten überführt und anschließend noch 390 mg (2.5 mmol) ( $\pm$ )-2-Cyclohexenylmethylcarbonat (*rac*-**42**) hinzugefügt. Nach 24 h Reaktionszeit wurde mittels GC ein vollständiger Umsatz ermittelt. Zum Abbruch der Reaktion wurde die komplette Reaktionsmischung in ein Becherglas mit 200 mL einer Lösung bestehend aus Pentan / Ether (20 : 1) geschüttet und anschließend über eine 1 cm dicke Schicht Kieselgel abfiltriert, wobei der Katalysator und ein Großteil des von dem Katalysator freigesetzten Dibenzylidenacetons (**21**) abgetrennt werden konnten. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden 560 mg Rohprodukt erhalten. Nach zweimaliger Säulen-

chromatographie Pentan / Ether (20:1) konnten 205 mg (45%) der Isomerenmischung im Verhältnis 49:51 isoliert werden. Die Enantiomerenzusammensetzung des S-Isomers **85** konnte durch gaschromatographische Trennung der Enantiomere an einer chiralen  $\beta$ -Cyclodextrin-Phase zu 70% ee ( $t_R$  **85** = 36.02 min, 36.08 min) bestimmt werden. Daneben wurde die Enantiomerenzusammensetzung des N-Isomers **86** durch gaschromatographische Trennung der Enantiomere an einer chiralen Lipodex- $\gamma$ -Phase zu 12% ee ( $t_R$  **86** = 44.20 min, 44.33 min) bestimmt.

## 5.16 Pd-katalysierte Deracemisierung allylischer Carbonate und Acetate

### 5.16.1 Pd-katalysierte Deracemisierung von 2-Cyclopentenylmethylcarbonat (*rac*-**41**)

#### Pd-katalysierte Deracemisierung von Carbonat *rac*-**41** in Gegenwart von Ligand **12**

Nach AAV 5 wurden in einem 50 mL Schlenkkolben 52 mg (0.05 mmol)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** in 18 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und 20 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von 2 mL entgastem Wasser und von 355 mg (2.5 mmol) ( $\pm$ )-2-Cyclopentenylmethylcarbonat (*rac*-**41**) wurde für 5 h bei RT gerührt und analog AAV 5 aufgearbeitet. Nach Kugelrohrdestillation (60 °C, 14 mbar) konnten 191 mg (91%) des Alkohols (*S*)-**28** als farbloses Öl isoliert werden. Die Enantiomerenzusammensetzung des Alkohols (*S*)-**28** konnte durch gaschromatographische Trennung der beiden Enantiomere an einer chiralen CP-Chirasil-Dex-CB-Phase zu 43% ee ( $t_R$  (*S*)-**28** = 6.48 min,  $t_R$  (*R*)-**28** = 6.84 min) bestimmt werden. Alternativ konnte der Alkohol durch Säulenchromatographie mit Pentan / Ether (1 : 1) isoliert werden.

$R_f$  : 0.25 Pentan / Ether (1 : 1)

Die NMR-Daten von (*S*)-**28** wurden bereits unter 5.5.3 beschrieben.

#### Pd-katalysierte Deracemisierung von Carbonat *rac*-**41** unter Zugabe von $\text{KHCO}_3$ in Gegenwart von Ligand **12**

Nach AAV 5 wurden in einen 50 mL Schlenkkolben 52 mg (0.05 mmol)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ , 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** und 350 mg (3.5 mmol)  $\text{KHCO}_3$  gefüllt, 18 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  hinzugefügt und 20 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von 2 mL entgastem Wasser und von 355 mg (2.5 mmol) ( $\pm$ )-2-Cyclopentenylmethylcarbonat (*rac*-**41**) wurde für 5 h bei RT gerührt und analog AAV 5 aufge-

arbeitet. Nach Säulenchromatographie mit Pentan / Ether (1:1) konnten 171 mg (81%) des Alkohols (S)-**28** mit 43% ee isoliert werden.

Bei der Zeitangabe handelt es sich in diesem Fall um die Abbruchzeit, d. h. es wurde nicht untersucht, ob sich Carbonat *rac*-**41** mit oder ohne Zugabe von  $\text{KHCO}_3$  schneller deracemisiert, dies wurde aber im Falle von Carbonat *rac*-**42** untersucht.

#### 5.16.2 Pd-katalysierte Synthese von 2-Cyclohexenol (*rac*-**29**) ausgehend von 2-Cyclohexenylmethylcarbonat (*rac*-**42**)

Nach AAV 5 wurden in einem 50 mL Schlenkkolben 52 mg (0.05 mmol)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  und 105 mg (0.40 mmol) Triphenylphosphin in 18 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und 20 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von 2 mL entgastem Wasser und von 390 mg (2.5 mmol) ( $\pm$ )-2-Cyclohexenylmethylcarbonat (*rac*-**42**) wurde für 24 h bei RT gerührt und analog AAV 5 aufgearbeitet. Nach Kugelrohrdestillation (60 °C, 11 mbar) konnten 235 mg (96%) des racemischen Alkohols *rac*-**29** als farbloses Öl isoliert werden. Die NMR-Daten von Alkohol *rac*-**29** wurden bereits unter 5.5.4 beschrieben.

#### 5.16.3 Pd-katalysierte Deracemisierung von 2-Cyclohexenylmethylcarbonat (*rac*-**42**)

##### Pd-katalysierte Deracemisierung von Carbonat *rac*-**42** in Gegenwart von Ligand **12**

Nach AAV 5 wurden in einem 50 mL Schlenkkolben 52 mg (0.05 mmol)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** in 18 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und 20 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von 2 mL entgastem Wasser und von 390 mg (2.5 mmol) ( $\pm$ )-2-Cyclohexenylmethylcarbonat (*rac*-**42**) wurde für 9 h bei RT gerührt und analog AAV 5 aufgearbeitet. Nach Kugelrohrdestillation (60 °C, 11 mbar) konnten 230 mg (94%) des Alkohols (S)-**29** als farbloses Öl isoliert werden. Die Enantiomerenzusammensetzung des Alkohols (S)-**29** konnte durch gaschromatographische Trennung der beiden Enantiomere an einer chiralen CP-Chirasil-Dex-CB-Phase zu 97% ee ( $t_R$  (S)-**29** = 14.14 min,  $t_R$  (R)-**29** = 14.72 min) bestimmt werden. Alternativ konnte der Allylalkohol (S)-**29** durch Säulenchromatographie mit Pentan /

Ether (1 : 1) isoliert werden. Die NMR-Daten von Alkohol (S)- **29** wurden bereits unter 5.5.4 beschrieben.

R<sub>f</sub> : 0.34 Pentan / Ether (1 : 1)

$[\alpha]_D^{20} = -109.5$  (c, 1.03, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

#### Pd-katalysierte Deracemisierung von Carbonat *rac*-**42** unter Zugabe von KHCO<sub>3</sub> in Gegenwart von Ligand **12**

Nach AAV 5 wurden in einen 50 mL Schlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub>, 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** und 350 mg (3.5 mmol) KHCO<sub>3</sub> gefüllt, 18 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> hinzugefügt und 20 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von 2 mL entgastem Wasser wurden 390 mg (2.5 mmol) (±)-2-Cyclohexenylmethylcarbonat (*rac*-**42**) hinzugefügt. Nach einer Reaktionszeit von 4 h konnte kein Umsatz mehr beobachtet werden. Aus der Reaktionsmischung wurde ein ee-Wert von 97% ermittelt. Auf eine Aufarbeitung wurde verzichtet.

#### **5.16.4 Pd-katalysierte Deracemisierung von 2-Cycloheptenylmethylcarbonat (*rac*-**43**)**

Nach AAV 5 wurden in einem 50 mL Schlenkkolben 52 mg (0.05 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** in 18 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und 20 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von 2 mL entgastem Wasser und von 426 mg (2.5 mmol) (±)-2-Cycloheptenylmethylcarbonat (*rac*-**43**) wurde für 52 h bei RT gerührt und analog AAV 5 aufgearbeitet. Nach Säulenchromatographie mit Pentan / Ether (1 : 1) konnten 264 mg (94%) des Alkohols (S)-**36** als farbloses Öl isoliert werden. Die Enantiomerenzusammensetzung des Alkohols (S)-**36** konnte durch gaschromatographische Trennung der beiden Enantiomere an einer chiralen Lipodex-*E*-Phase zu >99% ee (t<sub>R</sub> (S)-**36** = 50.31 min, t<sub>R</sub> (R)-**36** = 50.98 min) bestimmt werden. Die Reaktion wurde mehrfach durchgeführt und es kam nicht in allen Fällen zu einem vollständigen Umsatz. Die Reaktion kann durch Zugabe von KHCO<sub>3</sub>

beschleunigt werden, ohne daß dies Auswirkungen auf den erreichbaren ee-Wert hat. Die NMR-Daten von (*S*)-**36** wurden bereits unter 5.5.5 beschrieben.

$R_f$  : 0.38 Pentan/Ether (1 : 1)

$$[\alpha]_D^{20} = -28.7 (c, 1.00, \text{CH}_2\text{Cl}_2)$$

#### 5.16.5 Pd-katalysierte Deracemisierung von (*E*)-2-Pent-3-enylmethylcarbonat (*rac*-**39**)

Nach AAV 5 wurden in einem 50 mL Schlenkkolben 52 mg (0.05 mmol)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** in 18 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und 20 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von 2 mL entgastem Wasser und von 360 mg (2.5 mmol) ( $\pm$ )-(*E*)-2-Pent-3-enylmethylcarbonat (*rac*-**39**) wurde für 22 h bei RT gerührt und analog AAV 5 aufgearbeitet. Nach Kugelrohrdestillation (110 °C) konnten 172 mg (80%) des Alkohols (*R*)-**23** als farbloses Öl isoliert werden. Die Enantiomerenzusammensetzung des Alkohols (*R*)-**23** konnte durch gaschromatographische Trennung der beiden Enantiomere an einer chiralen Lipodex- $\gamma$ -Phase zu 89% ee ( $t_R$  (*S*)-**23** = 7.39 min,  $t_R$  (*R*)-**23** = 7.73 min) bestimmt werden. Die NMR-Daten von Alkohol (*R*)-**23** wurden bereits unter 5.5.1 beschrieben.

$$[\alpha]_D^{20} = +14.84 (c, 1.02, \text{CH}_2\text{Cl}_2)$$

#### 5.16.6 Pd-katalysierte Deracemisierung von (*E*)-3-Hept-4-enylmethylcarbonat (*rac*-**40**)

Nach AAV 5 wurden in einem 50 mL Schlenkkolben 52 mg (0.05 mmol)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** in 18 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und 20 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von 2 mL entgastem Wasser und von 431 mg (2.5 mmol) ( $\pm$ )-(*E*)-3-Hept-4-enylmethylcarbonat (*rac*-**40**) wurde für 44 h bei RT gerührt und analog AAV 5 aufgearbeitet. Nach Kugelrohrdestillation (60 °C, 30 mbar) konnten 267 mg (94%) des Alkohols (*R*)-**25** als farbloses Öl isoliert werden. Die

Enantiomerenzusammensetzung des Alkohols (R)-**25** konnte durch gaschromatographische Trennung der beiden Enantiomere an einer chiralen Hydrodex- $\beta$ -6-TBDM-Phase zu >99% ee ( $t_R$  (R)-**25** = 21.65 min,  $t_R$  (S)-**25** = 23.41 min) bestimmt werden. Die NMR-Daten von (R)-**25** wurden bereits unter 5.5.2 beschrieben.

$$[\alpha]_D^{20} = -3.9 \text{ (c, 0.99, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

#### 5.16.7 Pd-katalysierte Deracemisierung von 2-Cyclopentenylacetat (*rac*-**47**)

##### Versuchte Pd-katalysierte Deracemisierung von Acetat *rac*-**47** in Gegenwart von Ligand **12** ohne Zugabe von $\text{KHCO}_3$

Nach AAV 5 wurden in einem 50 mL Schlenkkolben 52 mg (0.05 mmol)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** in 18 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und 20 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von 2 mL entgastem Wasser und 315 mg (2.5 mmol) ( $\pm$ )-2-Cyclopentenylacetat (*rac*-**47**) wurde für 72 h bei RT gerührt, wobei laut GC kein Umsatz beobachtet wurde.

##### Versuchte Pd-katalysierte Deracemisierung von Acetat *rac*-**47** in Gegenwart von Ligand **12** unter Zugabe von Natriumacetat

Nach AAV 5 wurden in einen 50 mL Schlenkkolben 52 mg (0.05 mmol)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ , 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12**, 287 mg (3.5 mmol) Natriumacetat gegeben, 18 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  hinzugefügt und 20 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von 2 mL entgastem Wasser und von 315 mg (2.5 mmol) ( $\pm$ )-2-Cyclopentenylacetat (*rac*-**47**) wurde für 48 h bei RT gerührt, wobei laut GC kein Umsatz beobachtet wurde.

Versuchte Pd-katalysierte Deracemisierung von Acetat *rac*-**47** in Gegenwart von Ligand **12** unter Zugabe eines Phosphatpuffers

Ansatz des Puffers:

Es wurden 2 g (11.2 mmol)  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  in 200 mL entgastem dest. Wasser gelöst und am pH-Meter mit festem  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  auf pH = 8.24 eingestellt. Der Kolben wurde verschlossen und erneut entgast.

Nach AAV 5 wurden in einem 50 mL Schlenkkolben 52 mg (0.05 mmol)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  und 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** in 18 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und 20 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von 2 mL der oben beschriebenen Puffer Lösung und 315 mg (2.5 mmol) von ( $\pm$ )-2-Cyclopentenylacetat (*rac*-**47**) wurde für 72 h bei RT gerührt, wobei laut GC kein Umsatz beobachtet wurde.

Versuchte Pd-katalysierte Deracemisierung von Acetat *rac*-**47** in Gegenwart von Ligand **12** unter Zugabe von  $\text{KHCO}_3$

Nach AAV 5 wurden in einen 50 mL Schlenkkolben 52 mg (0.05 mmol)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ , 138 mg (0.20 mmol) des Liganden **12** und 350 mg (3.5 mmol)  $\text{KHCO}_3$  gegeben, 18 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  hinzugefügt und 20 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von 2 mL entgastem Wasser und 315 mg (2.5 mmol) von ( $\pm$ )-2-Cyclopentenylacetat (*rac*-**47**) wurde für 18 h bei RT gerührt und analog AAV 5 aufgearbeitet. Nach Säulenchromatographie mit Pentan/Ether (1 : 1) konnten 187 mg (89%) des Alkohols (*S*)-**28** in Form eines farblosen Öls isoliert werden. Die Enantiomerenzusammensetzung des Alkohols (*S*)-**28** konnte durch gaschromatographische Trennung der beiden Enantiomere an einer chiralen CP-Chirasil-Dex-CB-Phase zu 88% ee ( $t_R$  (*S*)-**28** = 6.73 min,  $t_R$  (*R*)-**28** = 7.10 min) bestimmt werden. Die NMR-Daten von Alkohol (*S*)-**28** wurden bereits unter 5.5.3 beschrieben.

$R_f$  = 0.25 Pentan/Ether (1 : 1)

$[\alpha]_D^{20} = -118.7$  (c, 1.00,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

### 5.16.8 Pd-katalysierte Deracemisierung von (2)-Cyclohexenylacetat (*rac*-48)

Nach AAV 5 wurden in einen 50 mL Schlenkkolben 52 mg (0.05 mmol)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ , 138 mg (0.20 mmol) **12** und 350 mg (3.5 mmol)  $\text{KHCO}_3$  gegeben, 18 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  hinzugefügt und 20 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von 350 mg (2.5 mmol) von ( $\pm$ )-2-Cyclohexenylacetat (*rac*-48) wurde für 48 h bei RT gerührt, wobei bei einem Umsatz von 49% laut GC abgebrochen wurde. Nach Säulenchromatographie mit Pentan/Ether (1 : 1) konnten 113 mg (46%) des Alkohols (S)-**29** und 168 mg (48%) des Acetats (*R*)-48 als farblose Öle isoliert werden. Die Enantiomerenzusammensetzung des Alkohols (S)-**29** konnte durch gaschromatographische Trennung der beiden Enantiomere an einer chiralen CP-Chirasil-Dex-CB-Phase zu 94% ee ( $t_R$  (S)-**29** = 14.24 min,  $t_R$  (*R*)-**29** = 14.72 min), die des Acetats (*R*)-48 an einer chiralen Lipodex-*E*-Phase ( $t_R$  (*R*)-48 = 16.61 min,  $t_R$  (S)-48 = 17.30 min) zu 72% ee bestimmt werden. Die NMR-Daten von Alkohol (S)-**29** wurden bereits unter 5.5.4, die des Acetats (*R*)-48 unter 0 beschrieben.

Alkohol (S)-**29**:

$R_f$  = 0.35 Pentan/Ether (1 : 1)

Acetat (*R*)-48:

$R_f$  = 0.81 Pentan/Ether (1 : 1)

$[\alpha]_D^{20} = + 147.7$  (c, 1.04,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

### 5.16.9 Pd-katalysierte Deracemisierung von (2)-Cycloheptenylacetat (*rac*-49)

Nach AAV 5 wurden in einen 50 mL Schlenkkolben 52 mg (0.05 mmol)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ , 138 mg (0.20 mmol) Ligand **12** und 350 mg (3.5 mmol)  $\text{KHCO}_3$  gegeben, 18 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  hinzugefügt und 20 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von 386 mg (2.5 mmol) von ( $\pm$ )-2-Cycloheptenylacetat (*rac*-49) wurde für 56 h bei RT gerührt, wobei bei einem Umsatz von 50% laut GC abgebrochen wurde. Nach

Säulenchromatographie mit Pentan/Ether (1 : 1) konnten 127 mg (45%) des Alkohols (S)-**36** und 185 mg (48%) des Acetats (R)-**49** als farblose Öle isoliert werden. Die Enantiomerenzusammensetzung des Alkohols (S)-**36** konnte durch gaschromatographische Trennung der beiden Enantiomere an einer chiralen Lipodex-E-Phase zu >99% ee ( $t_R$  (S)-**36** = 50.31 min,  $t_R$  (R)-**36** = 50.98 min), die des Acetats (R)-**49** an einer chiralen Lipodex-E-Phase ( $t_R$  (R)-**49** = 30.21 min,  $t_R$  (S)-**49** = 33.71 min) zu 67% ee bestimmt werden. Die NMR-Daten von Alkohol (S)-**36** wurden bereits unter 5.5.5 und von Acetat (R)-**49** unter 5.7.4 beschrieben.

$$R_f = 0.38 \text{ Pentan/Ether (1 : 1)}$$

Acetat (R)-**49**:

$$R_f = 0.84 \text{ Pentan/Ether (1 : 1)}$$

$$[\alpha]_D^{20} = + 25.0 (c, 1.01, \text{CH}_2\text{Cl}_2)$$

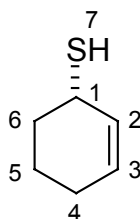
## 5.17 Reaktionen zur Bestimmung der absoluten Konfiguration

### 5.17.1 Spaltung von Thioacetat (S)-63 in 2-Cyclohexenylthiol (S)-80

In einem 50 mL Einhalskolben wurden 656 mg (4.2 mmol) (S)-Thiobenzoessäure-S-cyclohex-2-enylester (**63**) (64% ee) in 25 mL 5%iger NaOH-Lösung gerührt. Nach einer Reaktionszeit von 15 h wurde die Reaktionslösung mit 5%iger HCl-Lösung neutralisiert und anschließend dreimal mit jeweils 100 mL Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittel wurde (S)-**80** durch Kugelrohrdestillation (50 °C, 25 mbar) in einer Ausbeute von 221 mg (46%) erhalten. Die Enantiomerenzusammensetzung des Thiols konnte durch gaschromatographische Trennung der beiden Enantiomere an einer chiralen Lipodex- $\gamma$ -Phase zu 64% ee ( $t_R$  (R)-**80** = 16.94 min,  $t_R$  (S)-**80** = 17.09 min) bestimmt werden.

$R_f$  = 0.51 Hexan/EE (20:1)

$[\alpha]_D^{20} = -226.7$  (c, 1.01, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



(S)-**80**

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.51-2.11 (m, 7 H, H-4, H-5, H-6, H-7), 3.48-3.55 (m, 1 H, H-2), 5.66-5.76 (m, 2 H, H-2, H-3).

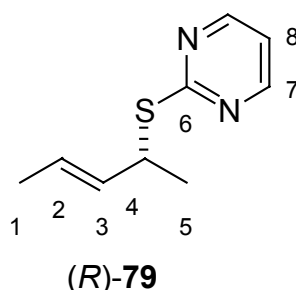
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 19.72 (u, C-5), 24.96 (u, C-4), 33.74 (u, C-6), 47.97 (d, C-1), 128.20 (d, C-1/C-2), 130.78 (d, C-1/C-2).

### 5.17.2 Überführung von Thioacetat (*R*)-**66** in (*E*)-(*R*)-4-Pent-2-enyl-(2-pyrimidyl)-sulfid ((*R*)-**79**)

In einem 50 mL Schlenkkolben wurden 1.5 g (26.7 mmol) KOH in 30 mL Ethanol gelöst. Anschließend wurden 200 mg (1.39 mmol) Thioacetat (*R*)-**66** (*E*/*Z* = 91:9, *E*-(*R*)-**66**: 84% ee, *Z*-(*R*/*S*)-**66**: 92% ee) und 635 mg (5.54 mmol) Chlorpyrimidin hinzugefügt. Nach einer Reaktionszeit von 16 h wurde die Lösung mit 50 mL H<sub>2</sub>O versetzt und anschließend dreimal mit jeweils 100 mL Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsvakuum wurde der Rückstand über Kieselgel mit Hexan / Ether (2:1) chromatographiert. Es konnten 117 mg (47%) des Sulfids (*R*)-**79** isoliert werden. Laut GC wies das Sulfid ein *E*/*Z*-Isomerenverhältnis von 92:8 auf. Die Enantiomerenzusammensetzung von Sulfid (*R*)-**79** konnte durch gaschromatographische Trennung der Enantiomere an einer chiralen Lipodex- $\gamma$ -Phase zu 84% ee (*t<sub>R</sub>* *E*-(*R*)-**79** = 36.02 min, *t<sub>R</sub>* *E*-(*S*)-**79** = 36.09 min) für *E*-(*R*)-**79** und 92% ee (*t<sub>R</sub>* *Z*-(*R*/*S*)-**79** = 35.35 min, *t<sub>R</sub>* *Z*-(*R*/*S*)-**79** = 35.19 min) für *Z*-(*R*/*S*)-**79** bestimmt werden.

*R<sub>f</sub>* = 0.51 Hexan/Ether (2:1)

$[\alpha]_D^{20} = +151.7$  (c, 1.04, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.44 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, H-1), 1.61 (dm, *J* = 6.3 Hz, 3 H, H-5), 4.40 (quin, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H-2), 5.56 (ddq, *J* = 15.1 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1.6 Hz, 1 H, H-3), 5.67 (m, 1 H, H-4), 6.87 (m, 1 H, H-8), 8.43 (m, 2 H, H-7).

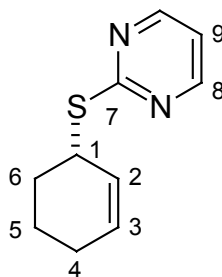
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 18.23 (d, C-1 / 5), 20.73 (d, C-1 / 5), 42.05 (d, C-4), 116.54 (d, C-8), 126.64 (d, C-2 / 3), 131.84 (d, C-2 / 3), 157.32 (d, C-7), 172.58 (u, C-6).

### 5.17.3 Überführung von Thiobenzoat (S)-72 in (S)-Cyclohexenyl-(2-pyrimidyl)-sulfid ((S)-81)

In einem 50 mL Schlenkkolben wurden 1.5 g (26.7 mmol) KOH in 30 mL Ethanol gelöst. Anschließend wurden 200 mg (0.92 mmol) Thiobenzoat (S)-72 (72% ee) und 420 mg (3.66 mmol) Chlorpyrimidin hinzugefügt. Nach einer Reaktionszeit von 20 h wurde die Lösung mit 50 mL H<sub>2</sub>O versetzt und anschließend dreimal mit jeweils 100 mL Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsvakuum wurde der Rückstand über Kieselgel mit Hexan / Ether (2 : 1) chromatographiert. Es konnten 133 mg (75%) des Sulfids (S)-81 isoliert werden. Die Enantiomerenzusammensetzung von Sulfid (S)-81 konnte durch gaschromatographische Trennung der Enantiomere an einer chiralen  $\beta$ -Cyclodextrin-Phase zu 72% ee ( $t_R$  (R)-81 = 59.85 min,  $t_R$  (S)-81 = 60.0 min) bestimmt werden.

$R_f = 0.41$  Hexan/Ether (2 : 1)

$[\alpha]_D^{20} = + 103.2$  (c, 1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



(S)-81

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.58-2.08 (m, 6 H, H-4 / 5 / 6), 4.76 (m, 1 H, H-1), 5.72-5.78 (m, 1 H, H-2 / 3), 5.80-5.86 (m, 1 H, H-2 / 3), 6.88 (m, 1 H, H-9), 8.43 (m, 2 H, H-8).

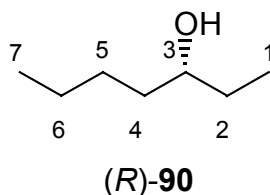
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 20.13 (u, C-5), 25.30 (u, C-6), 29.41 (u, C-4), 41.18 (d, C-1), 116.6 (d, C-9), 126.45 (d, C-2 / 3), 131.29 (d, C-2 / 3), 157.40 (d, C-8), 172.64 (u, C-7).

#### 5.17.4 Hydrierung von Alkohol (*R*)-**25** zu (*R*)-3-Heptanol ((*R*)-**90**)

In einen 50 mL Schlenkkolben wurden unter Argonatmosphäre 100 mg (0.88 mmol) (*R*)-**25** (ee >99%), 31 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und 10 mL Methanol gegeben. An den Schlenkkolben wurde über einen Dreiwegehahn ein mit Wasserstoff gefüllter Ballon angeschlossen. Der Schlenkkolben wurde mit Wasserstoff gespült und die Lösung dann unter Wasserstoffatmosphäre für 6 h gerührt. Laut GC konnte kein Edukt mehr detektiert werden und laut DC waren drei neue Spots zu erkennen. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung über eine Celite Schicht in einer Schutzgasfritte filtriert und das Filtrat mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsvakuum wurde der Rückstand mit Pentan / Ether (1:1) chromatographiert, wobei 44 mg (43%) des Alkohols (*R*)-**90** isoliert werden konnten. Die Anfärbung des Alkohols (*R*)-**90** auf der DC-Platte erfolgte mittels einer ethanolischen Lösung von Molybdat-Phosphorsäure-Hydrat (1 g gelöst in 10 mL Ethanol) und anschließender Erhitzung mit dem Heißluftföhn. Die Enantiomerenzusammensetzung des Alkohols konnte durch gaschromatographische Trennung der Enantiomere an einer chiralen Lipodex- $\gamma$ -Phase zu 99% ee ( $t_R$  (*S*)-**90** = 22.16 min,  $t_R$  (*R*)-**90** = 23.56 min) bestimmt werden.

$$[\alpha]_D^{20} = -8.4 \text{ (c, 1.00, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

$$[\alpha]_D^{20} = -5.2 \text{ (c, 1.00, EtOH)}$$



**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.82-0.91 (m, 6 H, H-1/7), 1.19-1.52 (m, 8 H, H-2/4/5/6), 1.72 (s, 1 H, OH), 3.41-3.49 (m, 1 H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 9.86 (d, C-1), 14.05 (d, C-7), 22.78 (u, C-6), 27.87 (u, C-5), 30.11 (u, C-2), 36.64 (u, C-4), 73.25 (d, C-3).

## Literatur

- <sup>1</sup> a) J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 49, 4387.  
b) J. Tsuji, I. Minami, *Acc. Chem. Res.* **1987**, 20, 140.  
b) J. Tsuji, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 4361.
- <sup>2</sup> a) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 385.  
b) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 1199.  
c) B. M. Trost, *Tetrahedron* **1977**, 33, 2615.
- <sup>3</sup> a) E. Negishi, in *Handbook of Organopalladium Chemistry For Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **2002**, Vol 2, 1663.  
b) B. M. Trost, C. Lee, in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I. Ojima, Ed.; John Wiley & Sons, New York, **2000**, 593.  
c) Jiro Tsuji, in *Palladium Reagents and Catalysts*, John Wiley & Sons, New York, **1995**, 290.
- <sup>4</sup> B. M. Trost, T. S. Scanlan, *Tetrahedron. Lett.* **1986**, 27, 4141.
- <sup>5</sup> D. Sinou, P. Lhoste, C. Goux, *Tetrahedron* **1992**, 33, 8099.
- <sup>6</sup> D. Sinou, P. Lhoste, C. Goux, *Tetrahedron* **1994**, 50, 10321.
- <sup>7</sup> T. Ishiama, M. Mori, A. Suzuki, N. Miyaoura, *J. Organomet. Chem.* **1996**, 525, 225.
- <sup>8</sup> H.-J. Gais, H. Eichelmann, N. Spalthoff, F. Gerhards, M. Frank, G. Raabe, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 235.
- <sup>9</sup> H.-J. Gais, M. Frank, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 3353.
- <sup>10</sup> K. Inomata, T. Yamamoto, H. Kotake, *Chem. Lett* **1981**, 1357.
- <sup>11</sup> B. M. Trost, M. G. Organ, G. A. O'Doherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9662.
- <sup>12</sup> B. M. Trost, A. C. Krueger, R. C. Bunt, J. Zambrano, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6520.
- <sup>13</sup> B. M. Trost, M. J. Krische, R. Radinov, G. Zanon, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6297.
- <sup>14</sup> R. Tamura, K. Hayashi, M. Kakihana, M. Tsuji, D. Oda, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 851.
- <sup>15</sup> N. Ono, I. Hamamoto, T. Yanai, A. Kaji, *Chem. Commun.* **1985**, 523.
- <sup>16</sup> R. Tamura, K. Hayashi, M. Kakihana, M. Ysui, D. Oda, *Chem. Lett.* **1985**, 229.
- <sup>17</sup> R. Tamura, M. Kato, K. Saegusa, D. Oda, T. Egawa, T. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1640.
- <sup>18</sup> H.-J. Gais, T. Jagusch, N. Spalthoff, F. Gerhards, M. Frank, G. Raabe, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4202.
- <sup>19</sup> D. Sinou, S. Divekar, M. Safi, M. Soufiaoui, *Tetrahedron* **1999**, 55, 4369.
- <sup>20</sup> D. Sinou, S. Divekar, M. Safi, M. Soufiaoui, *Sulfur Lett.* **1999**, 22, 125.
- <sup>21</sup> a) X. Lu, Z. Ni, *Synthesis*, **1987**, 66.  
b) P. R. Auburn, J. Whealan, R. Bosnich, *Chem. Commun.* **1986**, 146.
- <sup>22</sup> a) Y. Yamada, K. Mukai, H. Yoshioka, Y. Tamaru, Z. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 5015.  
b) Y. Tamaru, Z. Yoshida, Y. Yamada, K. Mukai, H. Yoshioka, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1293.
- <sup>23</sup> a) K. Hiroi, R. Kitayama, S. Sato, *Chem. Commun.* **1994**, 303.  
b) K. Hiroi, M. Yamamoto, Y. Kurihara, H. Yonezawa, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2619.
- <sup>24</sup> K. Hiroi, K. Makino, *Chem. Lett.* **1986**, 617

- 25 T. Jagusch, H.-J. Gais, Manuskript eingereicht zur Publikation.
- 26 a) D. Sinou, C. Goux, S. Sigismondi, *J. Chem. Res.* **1997**, 383.  
b) D. Sinou, G. Coux, S. Sigismondi, M. Pérez, M. Moreno-Mañas, R. Pleixtas, M. Villaroya, *Tetrahedron* **1996**, 52, 9521.  
c) D. Sinou, G. S. Sigismondi, M. Pérez, M. Moreno-Mañas, R. Pleixtas, M. Villaroya, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7085.
- 27 M. Moreno-Mañas, R. Pleixats, M. Villaroya, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 1457.
- 28 K. Hiroi, K. Makino, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 1744.
- 29 a) K. Hiroi, R. Kitayama, S. Sato, *Chem. Commun.* **1983**, 1470.  
b) K. Hiroi, R. Kitayama, S. Sato, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 2628.
- 30 a) H. Eichelmann, H.-J. Gais, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 643.  
b) H. Eichelmann, *Dissertation*, RWTH Aachen **1997**.
- 31 H.-J. Gais, A. Böhme, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2511.
- 32 H.-J. Gais, A. Böhme, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1153.
- 33 a) C. Belen'kii, *Chemistry of Organosulfur Compounds*, Ellis Horwood, Chichester, **1990**.  
b) P. Metzner, A. Thuillier, *Sulfur Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, London, **1994**.  
c) G. H. Whitham, *Organosulfur Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, **1995**.
- 34 R. B. Wagner, H. B. Zook, *Synthetic Organic Chemistry*, Kap. 32, VCH Wiley, New York, **1953**.
- 35 H.-J. Gais, N. Spalthoff, T. Jagusch, M. Frank, G. Raabe, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3809.
- 36 S. Takahashi, T. Oritani, K. Yamashita, *Tetrahedron* **1988**, 23, 7081.
- 37 B. Lüssem, *Diplomarbeit*, RWTH-Aachen **1999**.
- 38 B. M. Trost, D. L. van Vranken, C. Bingel *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 114, 9327.
- 39 M. Frank, *Dissertation*, RWTH-Aachen, **1999**.
- 40 T. B. Rauchfuss, J. E. Hoots, D. A. Wroblewski, *Inorg. Synth.* **1982**, 21, 178.
- 41 D. W. Mayo, R. M. Pike, P. K. Trumper, *Microscale Organic Laboratory*, 3<sup>rd</sup> ed., John Wiley & Sons, New York **1994**, 315.
- 42 T. Ukai, H. Kawazura, Y. Ishii, *J. Organomet. Chem.* **1974**, 65, 253.
- 43 E. R. Coburn, *Org. Synth. Coll. Vol.* **1955**, 3, 696.
- 44 M. R. Johnson, B. Rickborn, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1041.
- 45 a) A. C. Cope, L. L. Esters, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 112.  
b) L. Horner, E. H. Winkelmann, *Angew. Chem.* **1959**, 11, 349.  
c) C. Djerassi, *Chem. Rev.* **1948**, 43, 271.
- 46 N. Heap, G. H. Whitham, *J. Chem. Soc.* **1966**, 164.
- 47 *Organikum*, VEB Verlag der Wissenschaften, Ost-Berlin **1981**, 290.
- 48 T. Hayashi, A. Yamamoto, Y. Ito, E. Nishioka, H. Miura, K. Yanagi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6301.
- 49 W. H. Bunelle, T. A. Isbell, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 729.

- 50 H. Pielartzick, B. Irmischer-Pielartzick, T. Eicher in Houben-Weyl, Bd. 6/1/1a  
(Carbonsäureester), 691.
- 51 J. Cossy, L. Tresnard, D. G. Pardo, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1925.
- 52 a) R. Paul, G. W. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4569.  
b) T. Kamijo, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 5044.
- 53 S. Kato, M. Oguri, M. Ishida *Z. Naturforsch.* **1983**, 38b, 1585.
- 54 a) J. Tafel, P. Lawaczek, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, 40, 2842.  
b) L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen*, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag ,  
Stuttgart **1991**, 180.
- 55 B. M. Trost, R. C. Bunt, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 70.
- 56 D. Bellus, B. Ernst, J. Gonda, R. Jeschke, U. Nubbemeyer, R. Oehrlin, *Helvetica Chimica  
Acta* **1997**, 80, 876.
- 57 a) J. M. J. Williams, S. J. Coote, G. J. Dawson, C. G. Frost, *Synlett* **1993**, 509.  
b) J. M. J. Williams, J. V. Allen, G. J. Dawson, C. G. Frost, *Tetrahedron* **1994**, 3, 799.
- 58 B. M. Trost, C. Heinemann, X. Ariza, S. Weigand, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 8667.
- 59 a) J. W. Faller, M. E Thomsen, M. J. Mattina, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2642.  
b) J. Lukas, J. E. Ramakers-Blom, T. G. Hewitt, J. J. De Boer, *J. Organomet. Chem.* **1972**,  
46, 167.
- 60 U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 805.
- 61 G. C. Lloyd-Jones, I. J. S. Fairlamb, *Chem. Comm*, **2000**, 2447.
- 62 B. Bosnich, J. Whealan, P. R. Auburn, *Organometallics* **1986**, 5, 1533.
- 63 A. Böhme, *Dissertation*, RWTH-Aachen **2002**.
- 64 N. Spalthoff, *Dissertation*, RWTH-Aachen **2003**.
- 65 B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4545.
- 66 J. E. Macintyre, *Dictionary of Organometallic Compounds*, Chapman and Hall, New York,  
**1995**, Vol 1-5.
- 67 A. Wahab, D. F. Tavares, A. Rauk, *Can. J. Chem.* **1990**, 68, 1559.
- 68 M. Asami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 721.
- 69 a) J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, Krieger,  
Malabar, **1991**.  
b) *Chirality in Industry* (Eds. : A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby), Wiley, New York,  
**1992**.  
c) R. A. Sheldon, *Chirotechnology*, Marcel Dekker, New York, **1993**.  
d) A. H. Hoveyda, M. T. Didiuk, *Curr. Org. Chem.* **1998**, 2, 489.  
e) J. M. Keith, J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 5.  
f) H.-J. Gais, F. Theil in *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, Vol. II (Eds.: K. Drauz, H.  
Waldmann), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, 335.
- 70 H.-J. Gais, C. Griebel, H. Buschmann, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 917.
- 71 a) G.R. Cook, *Current Organic Chemistry* **2000**, 4, 869.  
b) H.B. Kagan, *Tetrahedron* **2001**, 57, 2449.

- c) D.A. Singleton, D.W. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9307.
- d) K. Faber, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5005.
- e) D.G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 545.
- f) H.B. Kagan, T.O. Lukas, C. Girard, D.R. Fenwick, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9299.
- 72 a) K.B. Sharpless, V.S. Martin, S.S. Woodard, T. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6327.
- b) K.B. Sharpless, S.S. Woodard, M.G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 106.
- 73 a) R. Noyori, S. Hashiguchi, A. Fujii, K.-J. Haack, K. Matsumara, T. Ikariya, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 300.
- b) K. Fujii, T. Kawataba, M. Nagato, K. Takasu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3169.
- c) Y. Shi, M. Frohn, X. Zhou, J.-R. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7718.
- d) G.C. Fu, B. Tao, J.C. Ruble, D.A. Hoic, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5091.
- e) S.L. Buchwald, J. Yun *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 767.
- f) B.L. Feringa, F. Bertozzi, P. Crotti, F. Macchia, M. Pineschi, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 956.
- g) E.N. Jacobsen, S.E. Schaus, B.D. Brandes, J.F. Larroq, M. Takunaga, K.B. Hansen, A.E. Gould, M.E. Furrow, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307.
- 74 a) H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249.
- b) C. J. Sih, S.-H. Wu, *Top. Stereochem.* **1989**, *19*, 63.
- c) E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**.
- 75 C.-S. Chen, C. J. Sih, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 711.
- 76 R.S. Ward, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1475.
- 77 R. Noyori, M. Tokunaga, M. Kitamura, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1995**, *68*, 36.
- 78 M.-J. Kim, J. Y. Jung, I. T. Lim, D. Lee, J. H. Suh, Y. K. Choi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8423.
- 79 T. Hayashi, A. Yamamoto, Y. Ito, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1090.
- 80 S. Ramdeehul, P. Dierkes, R. Aguado, P.C.J. Kamer, P.W.N.M. van Leeuwen, J.A. Osborn, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3302.
- 81 G. C. Lloyd-Jones, S. C. Stephen, *Chem. Commun.*, **1998**, 2321.
- 82 M. Widhalm, M. Bourghida, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1073.
- 83 H. Brunner, I. Deml, W. Dirnberger, K.-P. Ittner, W. Reißer, M. Zimmermann, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 51.
- 84 M. Mori, T. Nishimata, K. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5713.
- 85 B. M. Trost, E. J. Hembre, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 219.
- 86 B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3543.
- 87 B. M. Trost, E. J. Hembre, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1619.
- 88 T. Minami, T. Okauchi, K. Fujita, T. Ohtaguro, S. Oshima, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1397.
- 89 M.T. Reetz, S. Sostmann, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 105.
- 90 S. R. Gilbertson, P. Lan, *Org. Lett.* **2001**, *14*, 2237.
- 91 X. Zhang, J. M. Longmire, B. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5435.

- 92 G. C. Lloyd-Jones, B. Dominguez, N. S. Hodnett, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4419.
- 93 T. Fukuzawa, Y. Shimoji, T. Hashimoto, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1649.
- 94 S. Ito, M. Kasai, H. Ziffer, J. V. Silverton, *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 574.
- 95 J. C. McKew, M. J. Kurth, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4589.
- 96 J. C. Fiaud, J. L. Malleron, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1399.
- 97 B. M. Trost, R. C. Bunt, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 235.
- 98 a) G. C. Lloyd-Jones, M. Murray, C. P. Butts, Š. Vyskočil, P. Kočovsk, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4348.
- b) U. Burchhardt, M. Baumann, A. Togni, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 155.
- c) T. Hayashi, M. Kawatsura, Y. Uozumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1681.
- 99 G. C. Lloyd-Jones, I. J. S. Fairlamb, Š. Vyskočil, P. Kočovsk, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4443.
- 100 G. C. Lloyd-Jones, S. C. Stephen, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2539.
- 101 Lloyd-Jones et al., Zur Publikation eingereicht.
- 102 Kawasaki, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6337
- 103 T. Jagusch, *Diplomarbeit*, RWTH-Aachen, **1999**.
- 104 U. Kuckländer, E. J. Edoho, O. Rinus, W. Massa, *Chem. Ber.* **1980**, *112*, 3405.
- 105 Y. Arredono, M. Moreno-Mañas, R. Pleixats, M. Villarroya, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1465.
- 106 a) K. Faber, U. T. Strauss, U. Felfer, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 107.
- b) J.-E. Bäckvall, F. F. Huerta, B. E. Alexander, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 321.
- c) J. M. Williams, R. J. Parker, C. Neri, in *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, K. Drauz, H. Waldmann, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2002**, Vol. 1, 287.
- 107 F. E. Ziegler, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1423.
- 108 a) Y. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508.
- b) B. H. Lipshutz, *Synthesis* **1987**, 325.
- 109 M. G. Finn, K. B. Sharpless, in *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press: Orlando, FL, **1985**, Vol 5, 247.
- a) H. E. Simmons, T. L. Cairns, S. A. Vladuchieck, C. M. Hoiness, *Org. React.* **1973**, *20*, 1.
- b) G. Brieger, J. N. Bennett, *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 63.
- 111 a) E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986.
- b) M. Itsuno, *Org. React.* **1998**, *52*, 395.
- c) S. K. Bertilsson, P. G. Andersson, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 223.
- 112 M. Asami, T. Ishizaki, S. Inoue, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 793.
- 113 P. G. Andersson, M. J. Södergren, S. K. Bertilsson, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1567.
- 114 H. J. Cho, M.-J. Kim, *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1992**, 1411.
- 115 J. M. J. Williams, J. V. Allen, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *11*, 1859.
- 116 B. M. Trost, M. G. Organ, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10320.
- 117 W. Behrendt, G. Gattow, M. Dräger, *Z. anorg. allg. Chem.* **1973**, *397*, 237.
- 118 A. Yamamoto, F. Ozawa, T.-I. Son, S. Ebina, K. Osakada, *Organometallics* **1992**, *11*, 171.
- 119 B. M. Trost, E. J. Mc Eachern, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8649.
- 120 T. E. Wessel, J. A. Berson, *J. Am. Chem.* **1994**, *116*, 495.

<sup>121</sup>

a) M. Shi, W.-S. Sui, *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 3319.

b) B. Jones, J. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5405.

<sup>122</sup>

a) J. D. White, K. M. Yager, T. Stappenbeck, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3466.

b) R. K. Sehgal, R. U. Koenigsberger, T. J. Howard, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3073.





## Lebenslauf

**Name:** Bernhard Johannes Lüssem

**Geburtsdatum:** 07.11.1972

**Geburtsort:** Düren

**Staatsangehörigkeit:** deutsch

**Familienstand:** ledig

### Schul Ausbildung:

08/1979–06/1983 Grundschole Düren/Niederau

08/1983–07/1992 Burgau Gymnasium/Düren

27.06.1992 Allgemeine Hochschulreife

### Studium:

10/1992–05/1999 Studium der Chemie, RWTH-Aachen

09.05.1995 Diplom Vorprüfung

06/1999–11/1999 Diplomarbeit bei Herrn Prof. H.-J. Gais, RWTH-Aachen, Thema:  
„Palladium-katalysierte asymmetrische Synthese von allylischen  
Thiolen“

29.11.1999 Diplom

### Promotion:

12/1999–03/2004 Promotionsstudium am Institut für Organische Chemie, RWTH-Aachen unter Anleitung von Herrn Prof. H.-J. Gais, Thema:  
“Palladium-katalysierte enantioselektive Substitution und kinetische Racematspaltung mit S-Nukleophilen und Palladium-katalysierte Deracemisierung allylischer Carbonate“

16.03.2004 Tag der mündlichen Prüfung

### Beruflicher Werdegang:

12/1999–03/2004 Promotionsbegleitende Arbeit als wissenschaftlicher Angestellter an der RWTH-Aachen: Betreuung von Studenten der Chemie und der Medizin, Ausbildung einer Chemielaborantin